

Aus der Klinik für Innere Medizin

Direktor: Prof. Dr. Thomas M. Gress

**Abteilung: Gastroenterologie, Endokrinologie, Stoffwechsel und
Infektiologie**

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Perfusionsmuster peripherer organisierender
Pneumonien im kontrastmittelunterstützten Ultraschall
und ihre Korrelation mit immunhistochemisch
detektierten Gefäßmustern**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Charlotte Gabriele Luise Mohr
aus Essen

Marburg, 2025

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
21.03.2025

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekan: Prof. Dr. med. Michael Hertl

Referent: Prof. Dr. med. Christian Görg

Korreferent: Prof. Dr. med. Timm Greulich

Inhaltsverzeichnis

1 Abkürzungsverzeichnis	5
2 Abbildungsverzeichnis.....	6
3 Tabellenverzeichnis.....	7
4 Einleitung	8
4.1 Kontrastmittelunterstützte Sonographie (CEUS).....	8
4.1.1 CEUS der Lunge.....	11
4.2 Organisierende Pneumonie	13
4.2.1 Epidemiologie	15
4.2.2 Klinisches Erscheinungsbild	15
4.2.3 Diagnostik.....	16
4.2.4 Differenzialdiagnosen	23
4.2.5 Therapie und Verlauf	24
4.2.6 Prognose	25
4.3 Angiogenese	26
4.3.1 Angiogenese der Lunge.....	29
4.4 Fragestellung	32
5 Material und Methoden.....	33
5.1 Studienkollektiv	33
5.2 Ultraschalluntersuchungen.....	35
5.3 Parameter des B-Bild-Lungenultraschalls	35
5.4 Parameter des kontrastmittelunterstützten Ultraschalls	36
5.5 Histopathologische Untersuchungen.....	37
5.6 Statistik	38
6 Ergebnisse	39
6.1 Studienkollektiv	39
6.2 B-Bild Lungenultraschall	41

6.3 Kontrastmittelunterstützter Ultraschall.....	43
6.4 Histopathologische Daten und ihre Korrelation mit CEUS-Mustern	44
7 Diskussion.....	46
8 Zusammenfassung.....	52
8.1 Summary.....	53
9 Literaturverzeichnis	54
10. Anhang.....	60
10.1 Verzeichnis der akademischen Lehrenden	60
10.2 Danksagung.....	61

1 Abkürzungsverzeichnis

Aa	Arteriae
BAL	bronchoalveoläre Lavage
CAP	ambulant erworbene Pneumonie
CEUS	kontrastmittelunterstützte Sonographie
COP	kryptogene organisierende Pneumonie
DE	Decrease of Enhancement
EE	Extent of Enhancement
EFSUMB	European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
HE	Homogeneity of Enhancement
IIP	interstitielle Pneumonie
IPF	idiopathische pulmonale Fibrose
MI	mechanischer Index
NPAs	non perfused areas, avaskuläre Areale
NSIP	unspezifische interstitielle Pneumonie
OP	organisierende Pneumonie
PE	peak of Enhancement, maximale Kontrastmittelanreicherung
PET-CT	Positronenemissionstomographie
PPL	periphere Lungenläsion
TE	Time to Enhancement
UIP	gewöhnliche interstitielle Pneumonie
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WFUMB	World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology

2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: kryptogen organisierende Pneumonie in der Computertomographie (Travis et al. 2013).....	19
Abbildung 2: Gewöhnliche interstitielle Pneumonie in der Computertomographie mit typischem Honigwabenmuster (Pfeile) (American Thoracic Society 2019).	19
Abbildung 3: Mesenchymknospen der organisierenden Pneumonie (Krupar et al. 2021)	20
Abbildung 4: Histologische Präsentation von OP und UIP	21
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve der organisierenden Pneumonie (Gudmundsson et al. 2006).....	26
Abbildung 6: Sprossende Angiogenese (Joussen et al. 2003).....	28
Abbildung 7: Elastica-Goldner Färbung von Lungengewebe bei gewöhnlicher interstitieller Pneumonie mit immunhistochemischer Färbung für CD34 (rot) und von-Willebrandt Faktor (braun) (Ebina et al. 2004).....	30
Abbildung 8: Graphische Darstellung der immunhistochemischen Muster für CD34 als Marker für Endothelzellen	37
Abbildung 9 Geschlechterverteilung des Studienkollektivs	39
Abbildung 10 Altersverteilung des Studienkollektivs	39
Abbildung 11: CT-Bild und B-Bild-Sonographie eines 62-jährigen Patienten mit Verdichtungen in der Lunge	42
Abbildung 12: CT-Bild und B-Bild-Sonographie eines 59-jährigen Patienten mit Verdichtungen in der Lunge	43
Abbildung 13: Entscheidungspfad bei Verdacht auf Pneumonie (Safai Zadeh et al. 2023)	47

3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. CEUS-Muster ausgewählter pulmonaler Pathologien (Safai Zadeh et al. 2022b)	13
Tabelle 2. Einteilung idiopathischer interstitieller Pneumonien nach der American Thoracic Society und der European Respiratory Society (Krupar et al.2021)	14
Tabelle 3. Kontrastmittelunterstützte Lungenveränderungen in der Literatur ...	32
Tabelle 4. Studienkollektiv	34
Tabelle 5. Finale klinische Diagnose der N=38 Studienteilnehmer mit peripher gelegener organisierender Pneumonie (OP).....	40
Tabelle 6. Therapeutisches Vorgehen.....	41
Tabelle 7. Merkmale der OPs im B-Bild LUS.....	41
Tabelle 8. Merkmale der OPs im kontrastmittelunterstützten Ultraschall	44
Tabelle 9. Histopathologische Merkmale der OPs.....	44
Tabelle 10. Perfusionsmuster pulmonaler inflammatorischer und neoplastischer Läsionen im kontrastmittelunterstützten Ultraschall	50

4 Einleitung

4.1 Kontrastmittelunterstützte Sonographie (CEUS)

Ultraschall wurde erstmals 1938 von dem Neurologen K. T. Dussik als diagnostisches Mittel verwendet. Der Gebrauch des Ultraschalls hat sich durch stetige Forschung kontinuierlich weiterentwickelt: Stand am Anfang noch der Wasserbadscanner so bildete der erste Kontakt-Compound-Scanner 1957 den Durchbruch zur breiten Anwendung des Ultraschalls in der Medizin. Der erste serienreife Sektorscanner kam 1977 auf den Markt. Dieser konnte nicht nur transkutan genutzt werden, sondern ebenso intraösophagogastroduodenal, intravaginal, intravesikal, intrarektal und intraoperativ. Im weiteren Verlauf wurde die Sonographie um farbkodierte Duplex- sowie kontrastmittelunterstützte Verfahren erweitert (Frentzel-Beyme 2005).

Die kontrastmittelunterstützte Sonographie (CEUS) ermöglicht die Darstellung von Vaskularisierungsmustern unter Zuhilfenahme eines Kontrastmittels (Linde et al. 2012). Dieses ist gasförmig und besteht aus stabilisierten Mikrobläschen, die entweder Luft (Kontrastmittel der ersten Generation) oder ein sehr reaktionsträges Gas (Kontrastmittel der zweiten Generation) enthalten (Bokor 2000). Bei Kontrastmitteln der ersten Generation wird die CEUS mit einem hohen mechanischen Index (MI) durchgeführt ($MI > 0,7$), bei Kontrastmitteln der zweiten Generation mit einem niedrigen mechanischen Index ($MI < 0,3$) (Chung und Kim 2015; Sidhu et al. 2018). Dies hat zur Folge, dass Kontrastmittel der 2. Generation beim Beschallen nicht zerstört werden sondern in Resonanz gebracht werden und somit eine dauerhafte Untersuchung möglich ist. Heute werden ausnahmslos Kontrastmittel der 2. Generation eingesetzt. Die Kontrastmittel sind pulmonalkapillargängig und ähneln in ihren Fließeigenschaften denen der Erythrozyten (Bokor 2000). Sie bleiben durch ihre Größe von 2-10 μm intravasal, wodurch die Darstellung avaskulärer Bereiche wie beispielsweise Abszesse oder Nekrosen ermöglicht wird (Caremani et al. 2008; Sidhu et al. 2018). Des Weiteren können anders als im farbkodierten Ultraschall auch Gefäße mit langsamem Blutfluss dargestellt werden (Bergner et al. 2022).

Bei der CEUS wird in Deutschland SonoVue® (Bracco, Milan), ein Kontrastmittel der zweiten Generation, verwendet (Görg et al. 2006a). Es besteht aus Schwefelhexafluorid, einem schwer löslichen, reaktionsträgen Gas (Bokor 2000).

Dieses wird durch eine Phospholipid-Hülle stabilisiert und durch verschiedene oberflächenaktive Stoffe an der Aggregation gehindert (Lim et al. 2004). SonoVue® zeichnet sich durch eine hohe Stabilität und Widerstandsfähigkeit gegenüber Druck aus. Die CEUS-Untersuchung mit SonoVue® ist auf niedrige mechanische Indizes und auf einen niedrigen Schalldruck beschränkt, um die Mikrobläschen nicht zu zerstören und die Zahl der Artefakte zu minimieren (Sidhu et al. 2018).

Die aktuelle Leitlinie der European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) empfiehlt die CEUS zur Untersuchung von Pathologien der Leber sowie nicht-hepatischer Organe. Dazu zählen das urogenitale System, der Gastrointestinaltrakt, die Aorta und das periphere Gefäßsystem, die Lunge, die Schilddrüse, die Speicheldrüsen, das Pankreas, die Milz, die Gallenblase, die Brust und das Gehirn (Sidhu et al. 2018).

Neben der Beurteilung von Durchblutungsmustern wird die CEUS bei Interventionen wie zum Beispiel diagnostischen Punktionen empfohlen (Görg et al. 2006a; Sidhu et al. 2018). Sie ermöglicht eine gezielte Entnahme von Gewebeproben aus vaskularisierten Arealen und verhindert somit die Punktion avitaler oder nekrotischer Areale, welche histopathologisch gewöhnlich nicht verwertbar sind (Caremani et al. 2008; Görg 2007; Sidhu et al. 2018). Verglichen mit farbdopplersonographisch-gestützten Probenentnahmen erhöht sich die diagnostische Genauigkeit von Biopsien durch die CEUS durchschnittlich um 14,6 Prozentpunkte (Jacobsen et al. 2020). Hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit ist die CEUS-gestützte Biopsie gleichwertig zur computertomographisch gesteuerten Biopsie und birgt Vorteile wie ausbleibende Strahlenbelastung, niedrigere Kosten und geringeres Risiko für Blutung und Pneumothorax (Jacobsen et al. 2020; Sperandeo et al. 2014).

Weitere Anwendungsgebiete der CEUS umfassen die Lage- und Durchgängigkeitskontrolle von Kathetern sowie die Darstellung von Lymphgefäßen durch intradermale Kontrastmittelinjektion (Dietrich et al. 2015; Sidhu et al. 2018).

Die EFSUMB-Leitlinie beschreibt Kopfschmerzen (2,1%), Nausea (0,9%), Brustschmerz (0,8%) und Engegefühl in der Brust (0,5%) als die häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen (Sidhu et al. 2018). In einer Studie von Caremani

et al. (2008) werden zudem leichte Nebenwirkungen wie Brennen an der Einstichstelle während der Injektion sowie Schwindel am Ende der Untersuchung in weniger als 5 % der Fälle beschrieben (Caremani et al. 2008). Anaphylaktoide Reaktionen wurden in 0,014 % der Fälle beobachtet (Sidhu et al. 2018).

Für das Kontrastmittel SonoVue® (Bracco, Milan) sind wenige Todesfälle bekannt (0,0006 %). Zum Untersuchungszeitpunkt befanden sich die nach einer Kontrastmitteluntersuchung verstorbenen Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand (Sidhu et al. 2018): 6 von 11 Patienten hatten eine schwere koronare Herzkrankheit mit Linksherzinsuffizienz und multiplen koronaren Interventionen sowie einen anhaltenden oder kürzlich stattgehabten Myokardinfarkt. Bei einem Patienten lag ein linksventrikulärer apikaler Thrombus vor. 3 Patienten waren an Krebs im fortgeschrittenen Stadium erkrankt. Ein Patient war langjähriger Raucher mit arterieller Hypertonie, der kurz vor der Kontrastmitteluntersuchung Fieber entwickelte und bei dem bei erhöhtem alpha-Fetoproteinspiegel im Blut der Verdacht auf einen Leberabszess mit potenzieller gastrointestinaler Blutung bestand (Committee for Medicinal Products for Human Use 2014). In einer Studie von Bokor (2000) wurden folgende Sicherheitsparameter innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Applikation von SonoVue® detektiert: Vitalparameter, Elektrokardiographie, Sauerstoffsättigung, neurologische Untersuchung sowie klinische Laborparameter. Es zeigten sich keine nennenswerten Veränderungen der Parameter, insbesondere auch bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertension und Patienten mit moderater oder schwerer obstruktiver oder restriktiver Lungenerkrankung (Bokor 2000). Aufgrund der Eliminierung des Kontrastmittels über die Atemluft können auch Patienten mit Niereninsuffizienz bedenkenlos mit SonoVue® untersucht werden (Sidhu et al. 2018).

Folgende Kontraindikationen sind für CEUS-Untersuchungen mit SonoVue® bekannt: Bekannte Hypersensitivität auf das verwendete Kontrastmittel, Patientinnen in der Schwangerschaft und Stillzeit, Patienten mit bekanntem Rechts-Links-Shunt, Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertension (Druck in der Pulmonalarterie > 90 mmHg) oder unkontrollierter systemischer Hypertension, Patienten mit einem adult respiratory distress syndrome sowie Patienten mit einem kürzlich stattgehabten akuten Koronarsyndrom oder einer

klinisch instabilen kardialen Vorerkrankung (Committee for Medicinal Products for Human Use 2014).

Die CEUS-Untersuchung ist ein kostengünstiges Verfahren, verglichen mit anderen bildgebenden Verfahren wie der CT oder der MRT und kostet in Europa bei Verwendung von 4,8 ml SonoVue® 65€ (Görg et al. 2006c). Die Untersuchung ist schnell durchführbar; in einer Studie von Görg et al. (2006) nahmen B-Bild-Sonographie und CEUS nicht mehr als 15 min in Anspruch (Görg et al. 2006b). Zudem kann die CEUS durch die fehlende Strahlenbelastung beliebig oft wiederholt werden (Görg et al. 2006c).

4.1.1 CEUS der Lunge

Die Lunge wird über ein duales Gefäßsystem mit Blut versorgt (Sidhu et al. 2018): Die Arteriae (Aa.) bronchiales („Vasa privata“), die sich entlang des Bronchialbaums verzweigen, versorgen die Lunge mit sauerstoff- und nährstoffreichem Blut. Die Aa. pulmonales („Vasa publica“) verzweigen sich baumartig und führen der Lunge venöses, sauerstoffarmes Blut zur Oxygenierung und Decarboxylierung zu.

Das bei der CEUS verwendete Kontrastmittel wird in der Lunge zuerst über die Pulmonalarterien und etwas später über die Bronchialarterien in das Lungengewebe transportiert und wird anschließend über bronchial- und pulmonalvenöse Gefäße ausgewaschen (Caremani et al. 2008). Diese biphasische Kontrastmittelanreicherung mit der Möglichkeit, beide Gefäßsysteme getrennt voneinander zu betrachten, macht die Lunge, ähnlich wie die Leber, interessant für die Untersuchung verschiedener Durchblutungsmuster mittels CEUS (Görg et al. 2006a; Görg et al. 2006b; Linde et al. 2012).

Zur Bewertung der in der CEUS dargestellten Perfusionsmuster werden verschiedene qualitative Kriterien herangezogen. Die aktuelle Leitlinie der World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB) empfiehlt die Kontrastanhebung anhand der folgenden Parameter zu beurteilen:

1. Zeit von der Injektion bis zum Anfluten des Kontrastmittels in der zu untersuchenden Region (TE=Time to Enhancement),

2. Ausmaß der Kontrastanhebung (EE=Extent of Enhancement) im Vergleich zum umliegenden Gewebe (echofrei, hypoechogen, isoechogen oder hyperechogen),
3. Verteilung des Kontrastmittels (HE=Homogeneity of Enhancement) (homogen oder inhomogen/heterogen),
4. Ausmaß des Abflutens des Kontrastmittels (DE=Decrease of Enhancement, Washout) (Safai Zadeh et al. 2022a).

Ob Läsionen bronchialarteriell oder pulmonalarteriell versorgt werden, hängt von der Ätiologie der zugrundeliegenden Pathologie ab. Nach der EFSUMB-Leitlinie deutet eine TE von weniger als zehn Sekunden auf eine PA Versorgung hin, eine TE länger als zehn Sekunden auf eine BA Versorgung (Sidhu et al. 2018). Eine eindeutige Zuordnung zu einem Durchblutungstyp anhand dieses Zeitfensters ist jedoch nicht möglich, da es durch verschiedene extra- und intrapulmonale Faktoren beeinflusst wird. Beeinflussende Faktoren sind z.B. Auswurfleistung des Herzens, Tachy- oder Bradykardie, Vorliegen chronischer Lungenerkrankungen, Lokalisation des intravenösen Zugangs, Geschwindigkeit der Kontrastmittelinjektion, Position des Patienten oder eine antiarrhythmische Medikation des Patienten (Görg 2007; Görg et al. 2006b; Jacobsen et al. 2020; Linde et al. 2012).

Die publizierten Zeitangaben zur TE entsprechend eines PA Durchblutungsmusters variieren zwischen sechs und zehn Sekunden (Jacobsen et al. 2020; Safai Zadeh et al. 2021b).

Deshalb wird in den WFUMB-Leitlinien empfohlen, das Durchblutungsmuster pulmonaler Läsionen anhand des Vergleichs mit der Kontrastmittelanreicherung in Referenzregionen wie der Brustwand, der Leber oder der Milz einzuteilen (Safai Zadeh et al. 2022a): Reichert sich das Kontrastmittel in der pulmonalen Läsion an, ehe es die Referenzregion und somit den systemischen arteriellen Kreislauf erreicht, so liegt ein pulmonalarterieller Versorgungstyp vor. Findet die Kontrastmittelanreicherung in der Läsion und der Referenzregion zeitgleich statt, so liegt hingegen ein bronchialarterieller Versorgungstyp vor (Findeisen et al. 2019; Findeisen et al. 2021; Görg 2007; Jacobsen et al. 2020).

Die nachfolgende Tabelle zeigt exemplarisch die CEUS-Muster ausgewählter Lungenpathologien.

Tabelle 1. CEUS-Muster ausgewählter pulmonaler Pathologien (Safai Zadeh et al. 2022b)
 Bronchialca. = Bronchialkarzinom, n.u. = nicht untersucht, n.v. = nicht veröffentlicht, TE = Time to Enhancement EE = Extent of Enhancement, HE = Homogeneity of Enhancement, DE = Decrease of Enhancement

Pathologie	Atelektase	akute Pneumonie	organisierte Pneumonie	Granulom	Metastase	peripheres Bronchialca.
Autor	Marburg 2022 n.v.	Linde et al. 2012	Safai Zadeh et al. 2021	Safai Zadeh et al. 2021	Marburg 2022 n.v.	Findeisen et al. 2019
Anzahl	55	50	38	12	57	89
TE						
PA	100%	92%	29%	0%	5%	28%
BA	0%	8%	71%	100%	95%	72%
EE						
isoechogen	100%	74%	76%	0%	61%	60%
hypoechoogen	0%	26%	24%	100%	39%	40%
HE						
homogen	93%	78%	18%	0%	49%	24%
inhomogen	7%	22%	82%	100%	51%	76%
DE						
früh (<2 min)	2%	n. u.	50%	100%	96%	n. u.
spät (>2min)	98%		50%	0%	4%	

4.2 Organisierende Pneumonie

Im Jahr 1901 beschrieb der deutsche Pathologe W. Lange erstmals die klinischen und pathologischen Merkmale der organisierenden Pneumonie (OP) anhand histologischer postmortaler Untersuchung der Befunde zweier Patienten, die unter Husten, Fieber und Dyspnoe litten und im Krankenhaus verstarben (Krupar et al. 2021). Er nannte diese Krankheit „Bronchitis et Bronchiolitis obliterans“ (Krupar et al. 2021; Lange 1901). Dieser Begriff wurde inzwischen durch den Begriff „organisierende Pneumonie“ ersetzt um Verwechslungen mit der konstriktiven Bronchiolitis obliterans zu vermeiden. Über ein Jahrhundert war die Diagnose „Organisierende Pneumonie“ ausschließlich Ergebnis postmortaler Analysen (Davison et al. 1983).

Definierte Zheng et al. (2012) die OP noch als unspezifische Antwort auf verschiedene Formen der Lungenverletzung mit nachfolgender persistierender oder sich verspätet zurückbildender Pneumonie (Zheng et al. 2012), so wird die OP heute in kryptogene OP (COP) und sekundäre OP unterteilt. Die COP ist die primäre Form einer interstitiellen, entzündlich-proliferativen Lungenerkrankung und kann auf keine spezifische Ursache oder klinische Konstellation zurückgeführt werden. Die COP zählt nach der 2013 überarbeiteten Einteilung

der American Thoracic Society und der European Respiratory Society zu den sechs häufigsten idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP) (Krupar et al. 2021). Dazu zählen außerdem die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) mit dem histologischen und radiologischen Erscheinungsbild einer gewöhnlichen interstitiellen Pneumonie (UIP), die unspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP), die respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung, die desquamative interstitielle Pneumonie und die akute interstitielle Pneumonie (Chandra et al. 2022).

Tabelle 2. Einteilung idiopathischer interstitieller Pneumonien nach der American Thoracic Society und der European Respiratory Society (Krupar et al. 2021)

Idiopathische interstitielle Pneumonien (IIPs)
- kryptogene OP (COP)
- idiopathische pulmonale Fibrose (IPF)
- unspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)
- respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung
- desquamative interstitielle Pneumonie
- akute interstitielle Pneumonie

Sekundäre Formen der OP sind auf eine spezifische Ursache zurückzuführen oder treten in einem spezifischen klinischen Kontext auf (Krupar et al. 2021; Marques et al. 2011). Neben Erregern (z.B. Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten) können auch exogene Noxen und Umweltfaktoren (z.B. Medikamente, inhalative Noxen, ionisierende Strahlen) eine sekundäre OP verursachen. Ebenso kann die sekundäre OP als Begleiterscheinung primär pulmonaler Erkrankungen (z.B. Aspirationspneumonie, Hypersensitivitätspneumonitis, Malignome, Abszesse, Granulomatose mit Polyangiitis/Wegener-Granulomatose) auftreten, im Rahmen systemischer Erkrankungen oder bei Erkrankungen anderer Organe (z.B. systemische Bindegewebserkrankungen/Kollagenosen, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Zustand nach Organtransplantation, hämatologische Neoplasien, Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises) entstehen (Gudmundsson et al. 2006; Krupar et al. 2021).

Eine gründliche Primärdiagnostik sowie eine engmaschige Nachsorge der Patienten ist daher von großer Bedeutung um eine sichere Einteilung in kryptogen versus sekundär vornehmen zu können (Zhou et al. 2019). Dazu wird

nicht nur regelmäßiges Monitoring extrapulmonaler Manifestationen eventueller Grunderkrankungen empfohlen sondern auch die routinemäßige Serumdiagnostik inklusive Antikörperscreening (Zhou et al. 2019).

Im Folgenden umfasst der Begriff der organisierenden Pneumonie, sofern nicht näher bezeichnet, sowohl die kryptogene als auch die sekundäre Form der organisierenden Pneumonie.

4.2.1 Epidemiologie

Die OP ist eine seltene Erkrankung (Krupar et al. 2021). Die Inzidenz der Erkrankung liegt für kryptogene OPs bei 1,10/100 000 Einwohner und für sekundäre Formen der OP bei 0,87/100 000 Einwohner (Gudmundsson et al. 2006).

Männer und Frauen erkranken gleich häufig an einer OP (Krupar et al. 2021). Überwiegend erkranken ältere Menschen zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr (Chandra et al. 2022); das mittlere Erkrankungsalter beträgt 55 Jahre (Krupar et al. 2021). Nichtraucher erkranken 2-mal so häufig an einer kryptogenen OP wie Raucher (Krupar et al. 2021).

Patienten mit einer OP weisen im Vergleich mit der Normalbevölkerung eine erhöhte Mortalitätsrate von 2,7 auf (Gudmundsson et al. 2006). Zwischen der Mortalität bei kryptogenen und sekundären OPs besteht kein signifikanter Unterschied (Gudmundsson et al. 2006).

4.2.2 Klinisches Erscheinungsbild

Die kryptogene organisierende Pneumonie beginnt subakut, was ein Alleinstellungsmerkmal in der Gruppe der IIPs darstellt (Chandra et al. 2022). Die unspezifische Symptomatik beginnt über Wochen, seltener Monate und umfasst üblicherweise die Symptomtrias aus Husten, Fieber und Dyspnoe mit Tendenz zur Progredienz (Chandra et al. 2022; Davison et al. 1983; Krupar et al. 2021). Der Husten kann trocken oder produktiv sein, das Sputum klar oder verfärbt. Selten kommt es zur rapiden Verschlechterung mit schwerer Dyspnoe und Hypoxämie (Chandra et al. 2022).

Daneben können grippeähnliche Symptome wie Halsschmerzen, Unwohlsein und Asthenie auftreten sowie die eher untypischen Symptome Nachtschweiß, Appetitlosigkeit, signifikanter Gewichtsverlust und milde Arthralgien (Davison et

al. 1983; Krupar et al. 2021; Marques et al. 2011; Zheng et al. 2012; Zhou et al. 2019). Vereinzelt wurde von Brustschmerzen und Hämoptysis berichtet (Chandra et al. 2022). In der Auskultation können inspiratorische Rasselgeräusche zu hören sein (Chandra et al. 2022; Zhou et al. 2019).

Die Klinik der sekundären OP unterscheidet sich nicht signifikant von dem Erscheinungsbild der COP und wird von den Symptomen der Grunderkrankung dominiert (Krupar et al. 2021).

Die OP weist hinsichtlich ihres klinischen Erscheinungsbildes Ähnlichkeiten mit einer IPF auf: Die Symptome der IPF umfassen ebenfalls nicht-produktiven Husten und Dyspnoe, begleitet von allgemeinen Krankheitssymptomen wie Unwohlsein, Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust. Fieber hingegen ist untypisch für eine IPF und daher wegweisend für die alternative Diagnose einer OP. Außerdem beginnen die Beschwerden bei einer IPF schleichend und bestehen in der Regel seit mehr als 6 Monaten. Bei der körperlichen Untersuchung fallen auskultatorisch ähnlich wie bei der OP Rasselgeräusche auf, welche bei einer IPF jedoch endexpiratorisch zu hören sind (American Thoracic Society 2000).

Die OP ist außerdem von einer ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) abzugrenzen. Diese ruft ähnlich wie die OP respiratorische Symptome wie Husten und Dyspnoe sowie nicht-respiratorische Krankheitssymptome wie Fieber, erhöhte Herzfrequenz, Unwohlsein, Myalgien und Arthralgien sowie Kopfschmerzen hervor, kann im Gegensatz zur OP jedoch darüber hinaus mit gastrointestinalen Beschwerden wie Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen einhergehen (Mandell 2015). Der Symptombeginn ist anders als bei der OP akut und somit passend zur Infektion mit einem Mikroorganismus (Brown 2012). Auskultatorisch sind ebenfalls Rasselgeräusche zu hören. Darüber hinaus ist bei der CAP ein Bronchialatmen hörbar (Mandell 2015). Letzteres wurde für die OP bisher nicht beschrieben und könnte ein Unterscheidungsmerkmal darstellen.

4.2.3 Diagnostik

Laborchemisch zeigen sich bei der organisierenden Pneumonie erhöhte Entzündungsparameter wie eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit oder ein erhöhtes C-reaktives Protein im Blut. Eine Leukozytose liegt hingegen nicht vor (Baha et al. 2018; Chandra et al. 2022; Davison et al. 1983).

Bei der ambulant erworbenen Pneumonie zeigt sich laborchemisch ebenfalls ein Anstieg der Inflammationsparameter (Mandell 2015) mit erhöhten Werten für CRP (CRP > 11 mg/L) und im Gegensatz zur OP auch mit einer Leukozytose von mehr als 15.000/ml (Schaaf und Dalhoff 2005).

In der Lungenfunktionsdiagnostik zeigt sich bei der OP eine milde bis mäßige restriktive Ventilationsstörung (Davison et al. 1983; Krupar et al. 2021). Die Diffusionskapazität ist erniedrigt und der Gasaustausch eingeschränkt (King und Mortenson 1992).

Damit ähnelt die OP dem Erscheinungsbild der IPF. Diese weist lungenfunktionsdiagnostisch ebenfalls eine restriktive Ventilationsstörung mit eingeschränktem Gasaustausch und erniedrigter Diffusionskapazität auf (American Thoracic Society 2000).

Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) bei der OP ähnelt der einer Hypersensitivitätspneumonie. Sie weist eine Lymphozytose von 40-60% auf, kombiniert mit einer leichten Granulozytose. Der CD4/CD8-Quotient ist vermindert auf mindestens <0,9 (Referenzwert >1). In mehr als 50% der Fälle sind zudem schaumzellige Makrophagen, Plasmazellen und Mastzellen nachweisbar (Krupar et al. 2021; Teschler und Wessendorf 2002). Bei der COP ist die Lymphozytenzahl in der BAL signifikant höher als bei der sekundären OP (P = 0,012) (Choi et al. 2021).

Bei einer IPF enthält die BAL ebenfalls inflammatorische Zellen wie neutrophile (70-90% der Fälle) und eosinophile (40-60% der Fälle) Granulozyten sowie alveoläre Makrophagen (American Thoracic Society 2000). Im Gegensatz zur OP liegt jedoch nur in 10-20% aller Patienten eine Lymphozytose vor (American Thoracic Society 2000).

Das radiologische Erscheinungsbild der OP ist variabel und unspezifisch. Im Röntgenbild präsentieren sich bilaterale, typischerweise wandernde, peripher intraalveolär oder interstitiell gelegene, diffus-fleckige und teilweise konfluierende Parenchymverdichtungen variabler Größe (einige Zentimeter bis hin zu einem ganzen Lappen) mit Tendenz zur Veränderung und Verschlechterung sowie Bronchopneumogramme (Davison et al. 1983; Marques et al. 2011; Zheng et al.

2012). Der multifokale Befall der Lunge ist mit 40-70% aller OP am häufigsten (Marques et al. 2011). In 10% - 35% der Fälle wird eine OP von Pleuraergüssen begleitet (Zare Mehrjardi et al. 2017).

Die CT sowie die Positronenemissionstomographie (PET-CT) zeigen keine einheitlichen und spezifischen Veränderungen der Lunge (Zheng et al. 2012); es präsentieren sich viele verschiedene Bildmuster (Krupar et al. 2021). In 80%-95% der Fälle befinden sich die Veränderungen bilateral und asymmetrisch, in einzelnen Fällen tritt die Pathologie einseitig auf oder beschränkt sich auf nur einzelne Foki (Chandra et al. 2022; Kligerman et al. 2013; Krupar et al. 2021). Bei den Veränderungen handelt es sich um periphere, unscharf berandete, fleckig-diffuse, meist subpleural oder peribronchial gelegene Konsolidierungen oder Milchglastrübungen (Chandra et al. 2022; Krupar et al. 2021). Diese sind nach einer Studie von Faria (2015) am häufigsten im mittleren Drittel der Lunge gelegen (91,7%), seltener im unteren (77,8%) oder oberen (58,3%) Drittel der Lunge (Faria et al. 2015).

Die IPF präsentiert sich im CT wie die OP mit subpleural und basal gelegenen Infiltraten. In stark befallenen Lungenabschnitten ist ein Honigwabemuster zu sehen (American Thoracic Society 2019). Dabei handelt es sich um das radiologische Erscheinungsbild von zerstörtem und fibrotisch umgebautem Lungengewebe mit Verlust der physiologischen Lungenarchitektur. Ein Honigwabemuster ist eher untypisch für eine OP und somit hinweisend auf die Differentialdiagnose einer IPF (American Thoracic Society 2000).

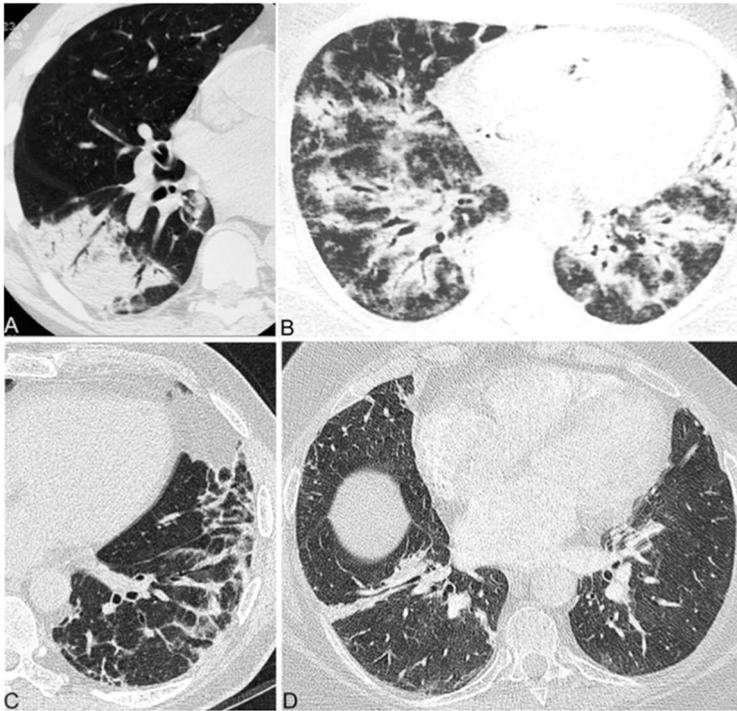


Abbildung 1: kryptogen organisierte Pneumonie in der Computertomographie (Travis et al. 2013)

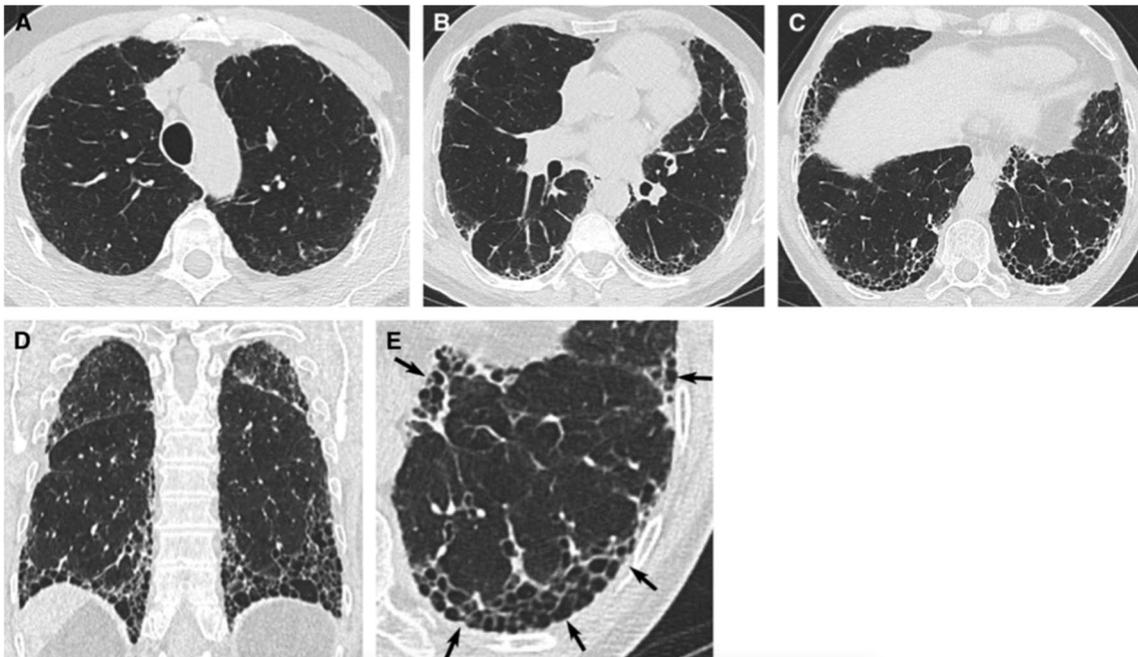


Abbildung 2: Gewöhnliche interstitielle Pneumonie in der Computertomographie mit typischem Honigwabenmuster (Pfeile) (American Thoracic Society 2019)

Bei isolierten Lungenknoten ergibt die bronchoskopische Biopsie nur in der Hälfte der Fälle ein Ergebnis, da das diagnostische Potenzial der Bronchoskopie von der Lokalisation des Knotens abhängt (Marques et al. 2011).

Die histologische Untersuchung des von einer OP befallenen Lungengewebes zeigt Veränderungen in Form von Mesenchymknospen in Alveolen und

Bronchiolen (Krupar et al. 2021). Diese werden auch Masson-Körper genannt, haben ein einheitliches Erscheinungsbild und sind das histologische Hauptmerkmal der OP (Chandra et al. 2022; Krupar et al. 2021). Sie bestehen aus Fibroblasten, Kollagen- und Retikulinfasern sowie Entzündungszellen, die sich vorwiegend im Zentrum der Gewebeknospen gruppieren und sich zu Zellclustern organisieren können (Davison et al. 1983; Zheng et al. 2012).

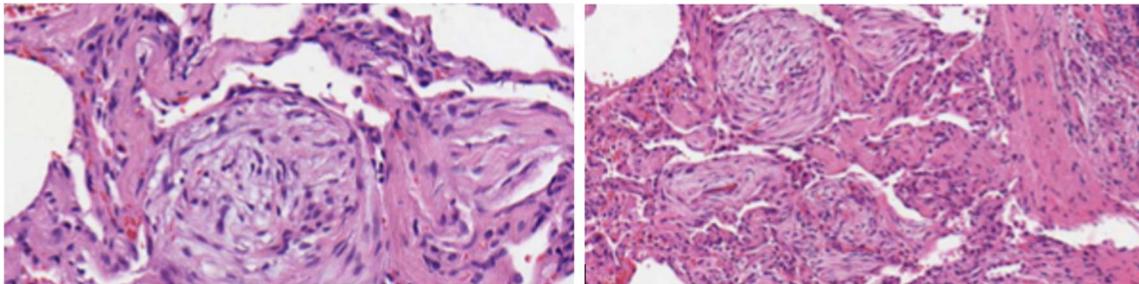


Abbildung 3: Mesenchymknospen der organisierenden Pneumonie (Krupar et al. 2021)

Die Mesenchymknospen liegen intraluminal im Zentrum der Alveolen und Alveolargänge, welche sie zum Teil vollständig ausfüllen und infolgedessen zu deren Obstruktion führen. Von dort folgen sie zopfartig wachsend dem Verlauf der Alveolargänge und der respiratorischen Bronchiolen (Chandra et al. 2022; Krupar et al. 2021; Zheng et al. 2012). Dabei bleibt die physiologische alveoläre Struktur erhalten, sodass die Mesenchymknospen schon in der histologischen Übersicht gut erkennbar sind. Dies unterscheidet die OP wesentlich von einer gewöhnlichen interstitiellen Pneumonie (UIP). Bei der UIP, dem histologischen Erscheinungsbild der IPF, sind ebenfalls Fibroblastenproliferate zu finden, welche sich jedoch als einzelne Foci im Interstitium befinden und folglich von Typ-2-Pneumozyten überzogen sind (Chandra et al. 2022; Krupar et al. 2021).

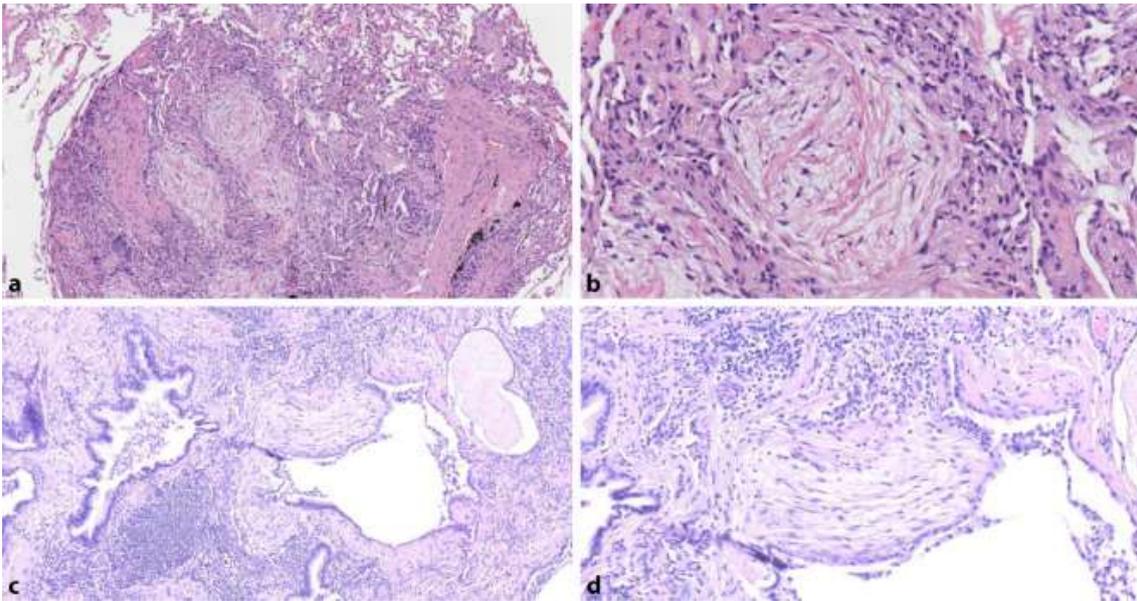


Abbildung 4: Histologische Präsentation von OP und UIP
 Histologische Präsentation der Mesenchymknospen bei organisierender Pneumonie (a, b) und der Fibroblastenfoci bei einer gewöhnlichen interstitiellen Pneumonie (c,d) (Krupar et al. 2021)

Die intraalveolären Veränderungen der OP gehen mit einem schwachen, selten stärker ausgeprägten interstitiellen Entzündungszellinfiltrat aus Lymphozyten und Plasmazellen einher, welches die Läsionen unmittelbar umgibt. Auch Schaumzellmakrophagen sind zu beobachten (Chandra et al. 2022; Krupar et al. 2021).

Die pathophysiologische Entstehung der histologischen Merkmale ist bisher nicht abschließend geklärt. Es wird vermutet, dass die histologischen Veränderungen bei der OP als Reaktion auf eine Verletzung des Alveolarepithels entstehen. Infolgedessen kommt es zur intraalveolären Ansammlung von Plasmaproteinen (z.B. Fibrin) und konsekutivem Einwandern inflammatorischer Zellen in die Alveolen (Chandra et al. 2022; Krupar et al. 2021). Diese Zellen organisieren sich anschließend in drei aufeinanderfolgenden Phasen zu den typischen polypenartigen, fibrösen Mesenchymknospen mit Re-Epithelialisierung der alveolären Basalmembran (Chandra et al. 2022; Davison et al. 1983; Krupar et al. 2021; Zheng et al. 2012).

Typisch ist ein fleckförmiger Befall der Lunge durch die oben beschriebenen Veränderungen mit dazwischen liegenden gesunden Lungengewebsarealen (Krupar et al. 2021).

Wenn eine histologische Untersuchung unmöglich wird, weil die Risiken einer Lungenbiopsie für einen Patienten nicht vertretbar sind, die klinischen und radiologischen Befunde jedoch eine OP vermuten lassen, so ist es nach einer

Studie von Chandra et al. (2022) vertretbar, eine medikamentöse Therapie zu starten (Chandra et al. 2022). Ein Ansprechen auf Glukokortikoide wie Prednisolon mit Besserung der klinischen und radiologischen Symptomatik ist dabei als Bestätigung der Verdachtsdiagnose zu betrachten (Chandra et al. 2022; Davison et al. 1983).

Die OP muss differentialdiagnostisch von einer IPF abgegrenzt werden. Beide Entitäten weisen laborchemisch eine unspezifische Erhöhung der Entzündungsparameter auf. In der Lungenfunktionsdiagnostik ist sowohl bei der IPF als auch bei der OP eine restriktive Ventilationsstörung mit erniedrigter Diffusionskapazität und eingeschränktem Gasaustausch zu finden. Weitere diagnostische Untersuchungen sind daher notwendig um hinweisende Informationen zu gewinnen. In der BAL der Patienten mit IPF zeigt sich ähnlich wie bei der OP eine Granulozytose; eine (alleinige) Lymphozytose hingegen ist eher untypisch für eine IPF und passt eher zur Diagnose einer OP. Im Röntgenbild zeigen sich bei der IPF bilaterale Verschattungen wie bei einer OP, welche basal gelegen und asymmetrisch angeordnet sind, jedoch anders als bei der OP nicht konfluieren. Außerdem haben die Verschattungen ein eher netzartiges Verteilungsmuster, wohingegen die Verschattungen bei der OP eher als fleckig-diffus beschrieben werden. Das Erscheinungsbild der IPF in der CT gleicht dem der OP: Die Konsolidierungen bei der IPF sind ebenfalls peripher subpleural gelegen und fleckig verteilt. In stark befallenen Lungenarealen ist ein Honigwabenmuster zu sehen, welches untypisch für eine OP ist. Das histopathologische Korrelat sind zystisch-fibrotische Lufträume, welche mit respiratorischem Epithel ausgekleidet und mit Muzin gefüllt sind. Bei der IPF sind in der histologischen Untersuchung außerdem ähnlich wie bei der OP ein interstitielles Entzündungszellinfiltrat sowie verstreute Fibroblastenfoki zu finden, die sich jedoch nicht intraalveolär wie bei der OP sondern interstitiell anordnen und von respiratorischen Epithelzellen überkleidet sind (American Thoracic Society 2000).

Die ambulant erworbene Pneumonie grenzt sich durch den akuten Beginn der klinischen Symptomatik von einer OP ab. Laborchemisch liegen bei beiden Entitäten erhöhte Inflammationsparameter vor; das Vorliegen einer Leukozytose > 15.000/ ml gilt dabei als wegweisend für die Diagnose einer CAP und ist bei

einer OP nicht zu finden. In der BAL von Patienten mit CAP kann der ursächliche Erreger in 87% der Fälle identifiziert werden (Mandell et al. 2007). Lungenfunktionsdiagnostisch kann eine OP nicht eindeutig von einer CAP unterschieden werden, zumal die Veränderungen bei der CAP variabel sind und von keiner respiratorischen Veränderung bis hin zur globalen respiratorischen Insuffizienz mit der Notwendigkeit der maschinellen Beatmung reichen (Mandell et al. 2007). In der radiologischen Bildgebung sind bei der CAP neu aufgetretene Infiltrate variabler Lokalisation zu erkennen, die kein für die CAP spezifisches Muster aufweisen und einer zeitlichen Heterogenität unterliegen (Ewig et al. 2016; Mandell 2015; Syrjala et al. 1998).

4.2.4 Differenzialdiagnosen

Eine der wichtigsten Differenzialdiagnosen zur OP stellt die UIP dar, welche im Rahmen einer idiopathischen pulmonalen Fibrose zu finden ist (Chandra et al. 2022; Krupar et al. 2021). Hier sind im Stadium der akuten Exazerbation den Mesenchymknospen der OP ähnelnde Fibroblastenproliferate zu finden, welche jedoch interstitiell in den Alveolarsepten gelegen und somit von Typ-2-Pneumozyten überzogen sind. Allerdings können auch die Mesenchymknospen der OP sekundär von Typ-2-Pneumozyten überwachsen werden, sodass dies kein eindeutiges histologisches Unterscheidungsmerkmal darstellt. Des Weiteren haben die Fibroblastenproliferate der UIP eine eher kuppelartige Form, wohingegen die der OP polypoid geformt sind (Krupar et al. 2021). Die physiologische Struktur des Lungenparenchyms ist bei einer IPF, anders als bei der OP, zerstört (Chandra et al. 2022).

Fibroblastenproliferate findet man außerdem bei der NSIP, jedoch sind diese ebenfalls intraseptal gelegen (Krupar et al. 2021). Auch ein Entzündungszellinfiltrat liegt vor, welches aber im Vergleich zur OP deutlich stärker ausgeprägt ist (Chandra et al. 2022) und die Lunge eher diffus befällt wohingegen es sich bei der OP lokal auf das Zentrum der Myofibroblastenproliferate beschränkt (Krupar et al. 2021).

Der diffuse Alveolarschaden stellt eine weitere Differentialdiagnose zur OP dar. Auch hier sind Fibroblastenproliferate zu finden, die dem Erscheinungsbild der Mesenchymknospen der OP ähneln können. Sie sind in den Alveolarsepten lokalisiert und verzweigen sich, reichen aber nur selten bis in den Alveolarraum

hinein. Insbesondere in der organisierenden Phase des diffusen Alveolarschadens, in der die charakteristischen hyalinen Membranen nur noch vereinzelt anzutreffen sind, kann es zu Verwechslungen mit der OP kommen (Krupar et al. 2021).

4.2.5 Therapie und Verlauf

Eine kryptogene OP heilt unbehandelt in ungefähr der Hälfte der Fälle spontan aus (Bradley et al. 2008).

Medikamentös lässt sich die kryptogene OP mittels systemischer Therapie mit Kortikosteroiden wie beispielsweise Prednisolon behandeln (Davison et al. 1983; Krupar et al. 2021; Marques et al. 2011; Zhou et al. 2019).

Dazu empfehlen die Leitlinien der British Thoracic Society eine initiale tägliche orale Prednisolondosis von 0,75 bis 1 mg/kg Idealgewicht, gefolgt von einem 6- bis 12-monatigen Ausschleichen des Glukokortikoids (Bradley et al. 2008). Darunter kommt es innerhalb weniger Tage zur Besserung der klinischen Symptomatik, zur Rückbildung radiologischer und lungenfunktionsdiagnostischer Auffälligkeiten innerhalb einer Zeitspanne von bis zu drei Monaten sowie zu einer Normalisierung der Blutwerte (Bradley et al. 2008; Davison et al. 1983). In experimentellen Studien wurde zudem von der Inhibition der primären Bildung der Granulationsgewebeknospen durch Glukokortikoidgabe berichtet (Chandra et al. 2022).

Nach Absetzen der medikamentösen Therapie kommt es in circa 20% der Fälle zu Rückfällen mit einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik und der radiologischen Veränderungen, auch in vorher nicht betroffenen Lungenarealen (Davison et al. 1983; Marques et al. 2011; Zhou et al. 2019). Die Angaben zur Häufigkeit von Rückfällen schwanken in der Literatur zwischen 13-58% (Krupar et al. 2021). Die Rezidive haben jedoch keinen Einfluss auf die Prognose der COP (Chandra et al. 2022; Krupar et al. 2021). Nach einer Wiederaufnahme der Therapie mit Kortikosteroiden bessern sich der klinische Zustand der Patienten sowie die radiologischen Befunde innerhalb eines Monats (Zhou et al. 2019).

Rezidive oder fehlendes Ansprechen einer COP auf Kortikosteroidtherapie sollten stets zu einer Revision der Diagnose der COP mit entsprechender weiterführender Diagnostik führen (Chandra et al. 2022; Krupar et al. 2021). Liegt

tatsächlich die sekundäre Form der OP vor, so richtet sich die Therapie nach der Grunderkrankung (Krupar et al. 2021).

Wichtig bei der Therapie der COP mit Kortikosteroiden ist zum einen die engmaschige Verlaufskontrolle mittels Röntgenthoraxaufnahmen sowie die Reevaluierung der klinischen Symptomatik und der Lungenfunktion um den Therapieerfolg zu beurteilen. Außerdem müssen unerwünschte Nebenwirkungen der Kortikosteroide überwacht und behandelt werden (Chandra et al. 2022).

Sollte eine Kortikosteroidtherapie kontraindiziert sein, z.B. bei Patienten, die die unerwünschten Nebenwirkungen einer Kortikosteroidtherapie nicht ertragen können oder wollen, so können alternativ steroidsparende Medikamente wie Makrolide oder Cyclophosphamide verabreicht werden. Die Wirkung der Makrolide wird in deren antiinflammatorischen Eigenschaften vermutet. In einer Studie von Zhou et al. (2019) verbesserten sich die klinischen Symptome sowie die radiologischen Veränderungen unter Makrolidtherapie bei 7 von 11 Patienten mit einer COP (Zhou et al. 2019).

Kontrollierte randomisierte Studien bezüglich der medikamentösen Therapie oder der Therapiedauer einer COP gibt es bisher nicht (Chandra et al. 2022).

Insgesamt sollte die Therapie individuell an den Patienten angepasst und ein personalisierter Therapieplan aufgestellt werden (Zhou et al. 2019).

4.2.6 Prognose

Die COP hat mit einer Restitutio ad integrum von 80 % eine gute Prognose (Chandra et al. 2022; Krupar et al. 2021). Die häufig auftretenden Rückfälle verschlechtern die Langzeitprognose der COP hinsichtlich Morbidität und Mortalität nicht (Chandra et al. 2022). Die Prognose sekundärer organisierender Pneumonien hängt hingegen von der ursächlichen Grunderkrankung ab (Krupar et al. 2021).

In einer Studie von Gudmundsson et al. (2006) wird eine Mortalitätsrate der OP von 2,7 beschrieben. Es besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalitätsrate bei COP und sekundärer OP (Gudmundsson et al. 2006).

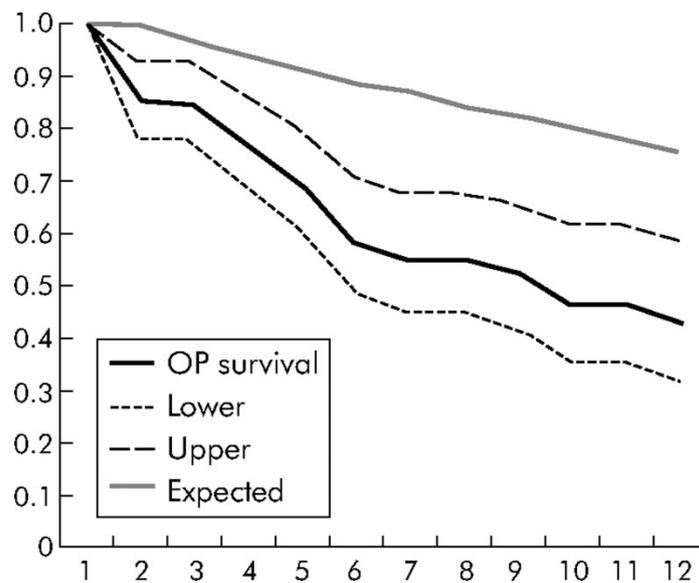


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve der organisierenden Pneumonie (Gudmundsson et al. 2006)
Die Überlebensrate (Ordinate) der Patienten mit organisierender Pneumonie wird in Abhängigkeit von der Zeit in Jahren (Abszisse) und im Vergleich zur Überlebensrate der gesunden Bevölkerung (Expected) grafisch dargestellt. Das 95 % - Konfidenzintervall für die Überlebensrate der Patienten mit organisierender Pneumonie wird durch die Kurve ‚Upper‘ (= Obergrenze des Konfidenzintervalls) und die Kurve ‚Lower‘ (= Untergrenze des Konfidenzintervalls) eingfasst.

Die Mortalitätsrate der IPF beträgt einer japanischen Studie von Iwai et al. (1994) zufolge 3,0 (Iwai et al. 1994).

Bei der CAP variiert die Mortalität zwischen 5,1% und 36,5% (durchschnittlich 13,7%) (Fine et al. 1996).

4.3 Angiogenese

Als Angiogenese wird die Entwicklung und das Wachstum neuer Blutgefäße aus einem bestehenden Gefäßsystem als Antwort auf eine lokale Gewebshypoxie bezeichnet (Chandra et al. 2022; Eldridge und Wagner 2019).

Angiogenese ist sowohl physiologisch in gesundem, wachsendem und sich entwickelndem Gewebe zu finden als auch im Rahmen pathologischer Prozesse (De Spiegelaere et al. 2012).

Bei Erwachsenen sind es eher spezifische Organe und Situationen, in denen physiologischerweise Angiogenese zu beobachten ist, so z.B. während der Wundheilung nach Gewebeerletzungen oder während des weiblichen Reproduktionszyklus im Ovar, in den weiblichen Brustdrüsen oder im Uterus (De Spiegelaere et al. 2012; Tzouvelekis et al. 2006). Pathologische Angiogenese findet man bei chronischen Entzündungen, bei fibroproliferativen Erkrankungen oder bei Tumoren (Tzouvelekis et al. 2006).

Die Angiogenese, die sowohl während der Embryogenese als auch im Erwachsenenalter stattfindet, ist nicht zu verwechseln mit der Vaskulogenese. Die Vaskulogenese bezeichnet die de-novo Entstehung neuer Blutgefäße aus Angioblasten oder endothelialen Vorläuferzellen und findet überwiegend während der Embryogenese statt (Tzouvelekis et al. 2006).

Die Angiogenese unterliegt normalerweise der Regulation durch angiogenetische und angiostatische Faktoren, die im Gleichgewicht zueinander stehen (Tzouvelekis et al. 2006).

Nach einer Studie von Adair und Montani (2010) korreliert in Geweben, bei denen die Blutversorgung überwiegend nutritive Aufgaben erfüllt, das Ausmaß der Kapillarisation direkt mit dessen metabolischer Aktivität. Ändert sich die metabolische Aktivität der Gewebe, so führt dies zum Wachsen oder Schrumpfen der Blutgefäße. Steigert man beispielsweise den Metabolismus des Skelettmuskels und des Herzens durch sportliche Betätigung, so wird dort die Angiogenese entsprechend stimuliert (Adair und Montani 2010).

Die Angiogenese kann positive Effekte haben wie beispielsweise die Reparatur von Ischämieschäden bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder bei koronarer Herzkrankheit, sie kann sich aber auch negativ im Sinne einer Hyperproliferation von Blutgefäßen auswirken und bestehende Pathologien verschlechtern, so z.B. Tumorwachstum, chronische Entzündungen, diabetische Retinopathie, Psoriasis, Endometriose, Asthma bronchiale oder rheumatoide Arthritis. Demzufolge existieren sowohl pro- als auch anti-angiogenetische Therapien (De Spiegelaere et al. 2012).

In gesundem Gewebe gibt es zwei Arten von Angiogenese: Die sprossende und die nicht-sprossende Angiogenese. Letztere wird auch als teilende Angiogenese bezeichnet. Sprossende Angiogenese umfasst das Wachstum des Gefäßsystems wohingegen unter der nicht-sprossenden Angiogenese zudem auch die Verkleinerung exzessiv wachsender Gefäße sowie Gefäßremodeling zu verstehen ist (De Spiegelaere et al. 2012).

Die sprossende Angiogenese ist ein komplexer Prozess und war lange Zeit die einzige bekannte Form der Gefäßneubildung. Die Bildung des neuen Gefäßsprosses, der später das neue Blutgefäß formen soll, beginnt an bereits bestehenden Gefäßen und wird vor allem parakrin mittels angiogenetischer

Wachstumsfaktoren reguliert, welche von hypoxischem Gewebe sezerniert werden. Zu Beginn findet eine Gefäßdilataion mit gesteigerter Permeabilität statt. Infolgedessen treten Proteine aus dem Gefäßsystem ins Gewebe über, unterbrechen dabei stückweise die Kontinuität der endothelialen Basalmembran und bilden ein vorläufiges Gerüst für die wandernden Zellen, die später das neue Gefäß bilden. Es lösen sich Endothelzellen, Perizyten und glatte Muskelzellen aus ihrem Zellverbund und wandern in die Richtung der angiogenen Stimuli. Die Endothelzellen proliferieren, bilden das neue Gefäßlumen, verbinden den neuen Gefäßspröss mittels spezieller Makrophagen mit anderen Blutgefäßen oder Gefäßsprössen um ein vaskuläres Netzwerk mit kontinuierlichem Blutfluss zu bilden und reifen anschließend (De Spiegelaere et al. 2012).

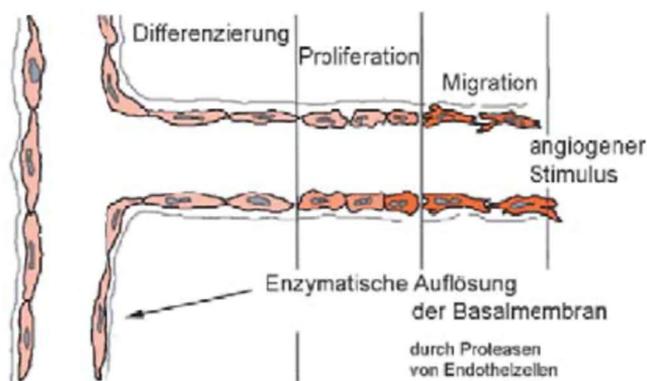


Abbildung 6: Sprossende Angiogenese (Joussen et al. 2003)

Die nicht-sprossende Angiogenese ist, anders als die sprossende Angiogenese, schlecht erforscht, obwohl sie eine große Rolle in Wachstum und Remodeling von Blutgefäßen spielt. Bei der nicht-sprossenden Angiogenese kommt es zur Bildung intraluminaler Gewebesäulen durch Einstülpung der Gefäßwand. Dadurch wird ein bestehendes Gefäß in zwei Tochtergefäße unterteilt oder aber ein perfundiertes Gefäß vom Blutfluss abgetrennt. Die nicht-sprossende Angiogenese verfügt somit nicht nur über das Potenzial die Vaskularisierung eines Gewebes zu steigern, sondern auch zu vermindern. Bei der nicht-sprossenden Angiogenese spielen hämodynamische Kräfte eine Rolle. Es ist ungewiss, ob es sich dabei eher um Effekte des hydrostatischen Drucks, der zyklischen Dehnung oder der Scherkräfte handelt oder um ein Zusammenspiel aller drei Komponenten. Vascular endothelial growth factor VEGF und andere Faktoren sowie verschiedene Angiopoietine scheinen ebenfalls eine Rolle bei der nicht-sprossenden Angiogenese zu spielen (De Spiegelaere et al. 2012).

Verglichen mit der sprossenden Angiogenese ist der Prozess der nicht-sprossenden Angiogenese effizienter, das bedeutet schneller bei geringerem Energieverbrauch. Außerdem bleibt die endotheliale Basalmembran intakt wodurch es, anders als bei der sprossenden Angiogenese, zu keinem Kapillarleck mit konsekutivem interstitiellem Ödem kommt (De Spiegelaere et al. 2012).

In Studien wurde bei der Untersuchung der Angiogenese bestimmter Organe wie den weiblichen Brustdrüsen oder des Ovars beobachtet, dass in frühen Phasen der Angiogenese die sprossenden Angiogenese vorherrscht wohingegen es in den späten Phasen eher zu der nicht-sprossenden Angiogenese kommt (De Spiegelaere et al. 2012).

4.3.1 Angiogenese der Lunge

Die Lunge weist als dual versorgtes, sauerstoffreiches Organ spezielle Verhältnisse für die Angiogenese auf und bietet je nach Gefäßsystem ein unterschiedliches Potenzial zur Angiogenese.

Über die exakten phänotypischen Unterschiede des pulmonalen und des bronchialen Endothels ist bisher wenig bekannt. Die Endothelzellen der beiden Gefäßsysteme unterscheiden sich hinsichtlich der Expression von Oberflächenrezeptoren, ihrer Proliferationskapazität und ihrer bioenergetischen Eigenschaften. Dabei steht das angeborene angiogenetische Potenzial eines Blutkreislaufs in direktem Zusammenhang mit den Endothelzellen dieses Gefäßbetts. Dies könnte einen Erklärungsansatz dafür darstellen, dass das pulmonale Gefäßsystem anders auf angiogenetische Stimuli reagiert als das bronchiale Gefäßsystem, erfordert aber weitergehende Studien. Dabei stellt die Differenzierung zwischen pulmonalen und bronchialen Gefäßen schon eine Herausforderung dar und stützt sich auf das Anfärben der Gefäße, Ort des Vorkommens sowie Gefäßmuster. Endothel wird normalerweise mittels anti-CD31, anti-CD34 oder anti-von-Willebrandt angefärbt. Pulmonale wie bronchiale Gefäße nehmen diese gleichermaßen auf, was die Unterscheidung zwischen den beiden Gefäßsystemen mittels der genannten immunhistochemischen Marker erschwert (Eldridge und Wagner 2019).



Abbildung 7: Elastica-Goldner Färbung von Lungengewebe bei gewöhnlicher interstitieller Pneumonie mit immunhistochemischer Färbung für CD34 (rot) und von-Willebrandt Faktor (braun) (Ebina et al. 2004)

Bei verschiedenen Erkrankungen der Lunge können unterschiedliche Veränderungen hinsichtlich der Angiogenese beobachtet werden.

Bei Patienten mit Asthma bronchiale wurde in einer Studie von Tanaka et al. (2003) mittels eines hochauflösenden Videobronchoskops eine signifikant erhöhte Gefäßdichte in der unteren Trachea beschrieben, die auf Gefäßvergrößerung sowie sprossende Angiogenese zurückzuführen ist (Tanaka et al. 2003). In einer Studie von Feltis et al. (2006) wurden in der bronchoalveolären Lavage von Patienten mit Asthma bronchiale erhöhte VEGF-Spiegel beobachtet, passend zur ebenfalls erhöhten Gefäßanzahl (Feltis et al. 2006).

Auch bei Zystischer Fibrose ist eine vermehrte Gefäßneubildung durch Proliferation von Bronchialarterien beschrieben, ausgelöst durch die chronische Entzündung und Infektion (Hurt und Simmonds 2012).

Einige pulmonale Neoplasien, insbesondere die destruktiv wachsenden Lungentumoren, weisen ebenfalls eine Induktion der Angiogenese auf (Findeisen et al. 2019). Eine Studie von Eldridge et al. (2019) beschreibt das proliferative Potenzial des bronchialen Gefäßendothels und die Wichtigkeit dieser Angiogenese für Lungentumoren, die eine Größe überschreiten, ab der sie nicht mehr durch einfache Diffusion versorgt werden können (Eldridge und Wagner 2019). Ist in der gesunden Lunge der pulmonalarterielle Blutfluss vorherrschend

so demonstrierten Yuan et al. (2012) einen mittleren pulmonalarteriellen Blutfluss von 13,45 ml/min/100mL und einen mittleren bronchialarteriellen Blutfluss von 48,67 ml/min/100mL in 13 Patienten mit einer malignen pulmonalen Neoplasie (Yuan et al. 2012). Eine Studie von Findeisen et al. (2019) beschreibt in 71,9% der Fälle eine bronchialarterielle Blutversorgung und in 28% der Fälle eine pulmonalarterielle Blutversorgung eines peripheren Lungenkarzinoms (Findeisen et al. 2019).

Angiogenese spielt in der Gruppe der idiopathischen interstitiellen Pneumonien ebenfalls eine Rolle, so zum Beispiel in der Pathogenese der zu den IIPs zählenden idiopathischen pulmonalen Fibrose. Die Balance angiogenetischer und angiostatischer Faktoren scheint bei der IPF zugunsten der angiogenetischen Faktoren verschoben zu sein (Simler et al. 2004; Tzouvelekis et al. 2006). Schon 1963 entdeckte Turner-Warwick zahlreiche systemisch-pulmonale Anastomosen bei Patienten mit IPF, die morphologischen Untersuchungen zufolge im Sinne einer Angiogenese neu entstanden waren (Turner-Warwick 1963). Daneben wurde aber auch von Patienten mit IPF berichtet, die eine verminderte Vaskularisierung aufwiesen und von Patienten mit IPF, die je nach aktuellem Ausmaß der Fibrose gleichermaßen Bereiche mit höherer und Bereiche mit niedrigerer Vaskularisierung aufwiesen. Diese Ergebnisse legen nahe, dass weiterführende Studien vonnöten sind um eindeutige Aussagen treffen zu können (Tzouvelekis et al. 2006).

Auch bei der früher Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie, heute OP genannten Erkrankung wurde eine verstärkte Vaskularisierung der intraluminalen fibromyxoiden Läsionen durch Angiogenese im Vergleich zum gesunden Lungenparenchym beschrieben und zwar abhängig von der Menge an Zytokinen und vor allem VEGF in den intraluminalen Läsionen: In den Läsionen der OP wurden in Färbungen mit Lamininantikörpern im Mittel 107 Gefäße pro mm², in Färbungen mit Antikörpern für den von-Willebrand-Faktor im Mittel 103 Gefäße pro mm² und in einer anti-CD34-Färbung im Mittel 63 Gefäße pro mm² angeschnitten (Lappi-Blanco et al. 1999).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der B-Bild LUS zusätzlich zur CT und der PET-CT als nicht-invasive diagnostische Methode zur Beurteilung peripher-

basal gelegener Lungenläsionen verwendet wird (Dietrich et al. 2015). Darüber hinaus erhöht die Visualisierung von Perfusionsmustern peripherer Lungenläsionen mittels kontrastmittelunterstützter Sonographie die Spezifität des B-Bild LUS zur Beurteilung dieser Läsionen. Tabelle 3 stellt eine Übersicht der Lungenveränderungen dar, deren Vaskularisierungsmuster bereits im CEUS untersucht wurden:

Tabelle 3. Kontrastmittelunterstützte Lungenveränderungen in der Literatur

Lungenveränderung	Literatur
Pleuritis	(Görg et al. 2005)
Lungeninfarkt	(Trenker et al. 2019)
Lungenembolie	(Bartelt et al. 2016)
Kompressionsatelektase	(Görg et al. 2006a)
Periphere granulomatöse Läsionen	(Safai Zadeh et al. 2021b)
peripher gelegene Lungenkarzinome	(Findeisen et al. 2019)
Benigne pleuraständige pulmonale Läsionen	(Görg et al. 2006b), (Görg 2007), (Safai Zadeh et al. 2021a)

Im Gegensatz zu den aufgeführten Entitäten wurden bisher weder B-Bild LUS noch CEUS Daten histologisch gesicherter OPs für eine größere Patientenkohorte beschrieben.

4.4 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Studie ist die Beschreibung von B-Bild-sonographischen Merkmalen peripherer organisierender Pneumonien sowie ihrer im CEUS detektierten Perfusionsmuster in einer relativ großen Patientengruppe von 38 Patienten, bei denen die Diagnose einer OP histologisch gesichert war. Dabei werden die Merkmale und Gefäßmuster, die bei der immunhistochemischen Endothelfärbung mit CD34-Antikörpern beobachtet wurden, mit den sonographischen Befunden der entsprechenden Läsionen in Beziehung gesetzt und auf Übereinstimmung untersucht.

5 Material und Methoden

Im Zeitraum von Oktober 2006 bis Dezember 2020 wurden insgesamt 598 Patienten mit peripheren Lungenläsionen (PPL) prospektiv mittels CEUS untersucht. Die Untersuchung erfolgte standardisiert durch einen DEGUM-III qualifizierten Untersucher mit mehr als 35 Jahren Erfahrung im Bereich der Thoraxsonographie (C.G., Innere Medizin) an einem US-universitären Zentrum (Heese und Görg 2006). Alle PPLs waren größer als 5mm und wurden durch konventionellen 6-Punkt B-Bild LUS erfasst (Lichtenstein 2014). Alle Patienten wurden zur Untersuchung einer PPL und/oder anderer thorakaler Pathologien an das internistische Ultraschallzentrum überwiesen.

Die Einschlusskriterien für die retrospektive Analyse waren:

1. Histologische Sicherung einer OP bei vorhandener PPL,
2. Standardisierte Durchführung einer B-Bild Sonographie und CEUS Untersuchung,
3. Zeitspanne von ≤ 4 Wochen zwischen der CEUS-Untersuchung und der histopathologischen Probenentnahme,
4. Immunhistochemische Färbung der Gewebeproben mittels CD34-Antikörpern.

Letztlich haben 38 Patienten mit nachgewiesener OP die Einschlusskriterien erfüllt und wurden in die Studie aufgenommen. Die Ultraschalldaten wurden entsprechend der Krankenhausrichtlinien während allgemeiner klinischer Prozeduren erlangt, prospektiv gesammelt und retrospektiv ausgewertet. Von allen Patienten wurde eine Einverständniserklärung zur CEUS-Untersuchung eingeholt und die Studie wurde vom lokalen Ethikkomitee genehmigt und gemäß der überarbeiteten Deklaration von Helsinki durchgeführt (Protokollcode: EK_MR_26-06-20k_görg).

5.1 Studienkollektiv

Das Studienkollektiv besteht aus 31 Männern und 7 Frauen im Alter zwischen 28 und 82 Jahren. Das mittlere Patientenalter beträgt $60,8 \pm 13,1$ Jahre. Die Indikation zur Gewebeprobeentnahme wurde aus den folgenden Gründen gestellt: Bei 33/38 (86,8 %) Patienten bestand der Verdacht auf eine Neoplasie, bei zwei Patienten (5,3 %) der Verdacht auf eine Pilzpneumonie und bei einem Patienten (2,6 %) der Verdacht auf einen Abszess. Bei zwei Patienten (5,3 %)

lag eine therapieresistente Pneumonie vor. Bei 12/38 Patienten (31,6 %) erfolgte die Gewebeprobeentnahme im Rahmen eines operativen Eingriffs und bei 26/38 Patienten (68,4 %) mittels Grobnadelpunktion. In 8/38 (21,1 %) lag eine kryptogene OP vor und in 30/38 Fällen (78,9 %) wurde die Diagnose einer sekundären OP gestellt. 7/38 Patienten (18,4 %) wurden mit einem Kortisonpräparat behandelt, 24/38 Patienten (63,2 %) erhielten eine andere medikamentöse Therapie (Antibiotika und/oder Antimykotika) und 6/38 Patienten (15,8 %) erhielten keine medikamentöse Therapie. Bei 7/38 Patienten (18,4 %) fehlten entsprechende Angaben zum Therapieregime. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über das Patientenkollektiv:

Tabelle 4. Studienkollektiv

w = weiblich, m = männlich, V.a. = Verdacht auf, GNP = Grobnadelpunktion, COP = kryptogene organisierende Pneumonie, SOP = sekundäre organisierende Pneumonie, k.A. = keine Angabe

Patienten- zahl	38			
Geschlecht	w = 7		m = 31	
Alter	mittleres Alter = 60,8 ± 13,1 Jahre		Altersspanne 28 – 82 Jahre	
Histologie- indikation	V.a. Neoplasie 33/38 (86,8 %)	V.a. Abszess 1/38 (2,6 %)	V.a. Pilz- pneumonie 2/38 (5,3 %)	Therapie- resistente Pneumonie 2/38 (5,3 %)
Histologie- gewinnung	Operation 12/38 (31,6 %)		GNP 26/38 (68,4 %)	
Diagnose	COP 8/38 (21,1 %)		SOP 30/38 (78,9 %)	
Therapie	Kortison- präparat 7/38 (18,4 %)	andere medikamentöse Therapie 24/38 (63,2 %)	keine medikamentöse Therapie 6/38 (15,8 %)	k.A. 7/38 (18,4 %)

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns kann im Hinblick auf das Überleben der Patienten keine Aussage getroffen werden. Bei 63,2 % der Patienten liegen diesbezüglich keine Daten vor. Bei 9 von 38 Patienten (23,7 %) ist bekannt, dass sie im Jahr 2020 noch lebten, bei 2 von 38 Patienten (5,3 %) ist bekannt, dass sie auch 2021 noch lebten. Bei 5 von 38 Patienten (13,2 %) liegen Daten vor,

dass die Patienten innerhalb des Studienzeitraums verstarben. Bei allen bekannterweise verstorbenen Patienten dieses Studienkollektivs lag eine sekundäre organisierende Pneumonie vor.

5.2 Ultraschalluntersuchungen

Der B-Bild LUS wurde mit einem ACUSON SEQUOIA 512 GI Ultraschallgerät (Siemens, Erlangen, Deutschland) und einem 4C1 Konvexschallkopf mit einer Frequenz von 4 MHz durchgeführt. Die CEUS-Untersuchungen wurden mit demselben Schallkopf im kontrastspezifischen Modus (1,5 MHz) und gemäß der Richtlinien der EFSUMB durchgeführt (Sidhu et al. 2018). Über einen peripheren venösen Zugang wurden zuerst 2,4 ml des Kontrastmittels SonoVue® (Bracco Imaging S.p.A., Milan, Italy) als Bolus und anschließend 10 ml NaCl 0,9% verabreicht. In den ersten 30 Sekunden wurden die Perfusionsmuster der Läsionen kontinuierlich untersucht und als Videoclip aufgenommen. Anschließend folgten mehrere kurze Untersuchungen in dem Intervall von einer Minute bis drei Minuten nach Applikation des Kontrastmittels in denen die Veränderungen der Perfusionsmuster als Fotos gesichert wurden (Safai Zadeh et al. 2021b). Alle Ultraschalluntersuchungen wurden in aufrecht sitzender Position und horizontal zu den Rippen durchgeführt.

Die Daten des B-Bild LUS und des CEUS wurden retrospektiv von zwei voneinander unabhängigen, erfahrenen Untersuchern (E.S., C.G.) ausgewertet. Im Falle von Diskrepanzen wurde die finale Entscheidung durch einen dritten erfahrenen Untersucher (C.T.) getroffen. Zur Messung der Interrater-Reliabilität wurde der Kohärenzkoeffizient Cohen's-Kappa ermittelt. Die folgenden B-Bild LUS Daten und CEUS-Parameter wurden retrospektiv ausgewertet.

5.3 Parameter des B-Bild-Lungenultraschalls

1. Die Echogenität der Läsion wurde in hypoechogen und iso-/hyperechogen eingeteilt, verglichen mit der Echogenität parenchymatöser Organe als in vivo Referenz.
2. Die Begrenzung einer Läsion wurde entweder als glatte Begrenzung oder als unregelmäßige Begrenzung beschrieben.
3. Die Größe der peripheren Lungenläsion wurde anhand des Durchmessers in ≥ 2 cm und < 2 cm klassifiziert.

5.4 Parameter des Kontrastmittelunterstützten Ultraschalls

1. Time to Enhancement (TE)

Die Zeit von der intravenösen Injektion des Kontrastmittels bis zur Kontrastanhebung wurde in ein frühes pulmonalarteriell (Anreicherung des Kontrastmittels in der Läsion bevor dieses die Thoraxwand erreicht) und ein spätes bronchialarteriell (Anreicherung des Kontrastmittels in der Läsion zeitgleich mit der Ankunft des Kontrastmittels in der Thoraxwand oder den parenchymatösen Organen) unterteilt.

2. Extent of Enhancement (EE)

Das Ausmaß der Kontrastanhebung in der arteriellen Phase wurde eingeteilt in vermindert (echofrei/ hypoechogen) versus verstärkt (isoechogen).

3. Homogeneity of Enhancement (HE)

Die Homogenität der Kontrastverstärkung in der arteriellen Phase wurde unterteilt in homogen versus inhomogen. Eine perfundierte Läsion mit gleichzeitig existierenden avaskulären Arealen (NPAs = non perfused areas) wurde als inhomogen definiert.

4. Decrease of Enhancement (DE)

Die Abnahme der Kontrastanhebung in der parenchymatösen Phase (Auswaschen des Kontrastmittels, Washout, Hypoenhancement) wurde eingeteilt in schnelles Washout (<120 s) versus spätes Washout (≥120 s).

Die arterielle Phase wurde dabei als die Zeit von der ersten Anreicherung des Kontrastmittels in der Läsion bis zur maximalen Kontrastmittelanreicherung (PE = peak of Enhancement) in der Läsion definiert. Die parenchymatöse Phase wurde definiert als die Zeit von der maximalen Kontrastmittelanreicherung in der Läsion bis zum Auswaschen des Kontrastmittels aus der Läsion. Die Milz wurde als in vivo Referenz zur Beurteilung von EE, HE und DE (Washout) des Kontrastmittels verwendet (Findeisen et al. 2019; Lim et al. 2004; Safai Zadeh et al. 2021b).

5.5 Histopathologische Untersuchungen

Alle Gewebeproben wurden in einer 4 % Formalinlösung fixiert, in Paraffin eingebettet, in 4µm dicke Stücke geschnitten und zu Routinezwecken mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt. Zudem wurde eine immunhistochemische Färbung nach Standardmethoden angefertigt (EnVision+ Dual Link System-HRP mit 3,3'-Diaminobenzidin als Chromogen), bei der das Membranprotein CD34, ein Marker für Endothelzellen, mittels des monoklonalen Antikörpers QBEnd10 (Agilent Dako, Waldbronn, Deutschland) sichtbar gemacht wurde (Schlingemann et al. 1990). Alle Gewebeproben wurden von einem erfahrenen Pathologen (C.C.W.) mikroskopisch als krankes Lungengewebe mit OP identifiziert. Die folgenden histopathologischen Daten wurden ausgewertet:

1. Alle Läsionen der OPs wurden auf avaskuläre Areale untersucht.
2. Nach folgenden Gefäßmustern wurde klassifiziert:

Muster A (Abbildung 8A) entspricht dem pulmonalarteriellen Versorgungstyp mit einem regelmäßigen, alveolären Muster passend zum pulmonalkapillären Gefäßmuster in gesundem Lungengewebe oder Lungengewebe mit akuter Pneumonie.

Muster B (Abbildung 8B) entspricht dem bronchialarteriellen Versorgungstyp mit einem unorganisierten und chaotischen Muster ähnlich der von den Bronchialarterien ausgehenden Neoangiogenese in malignen Lungentumoren.

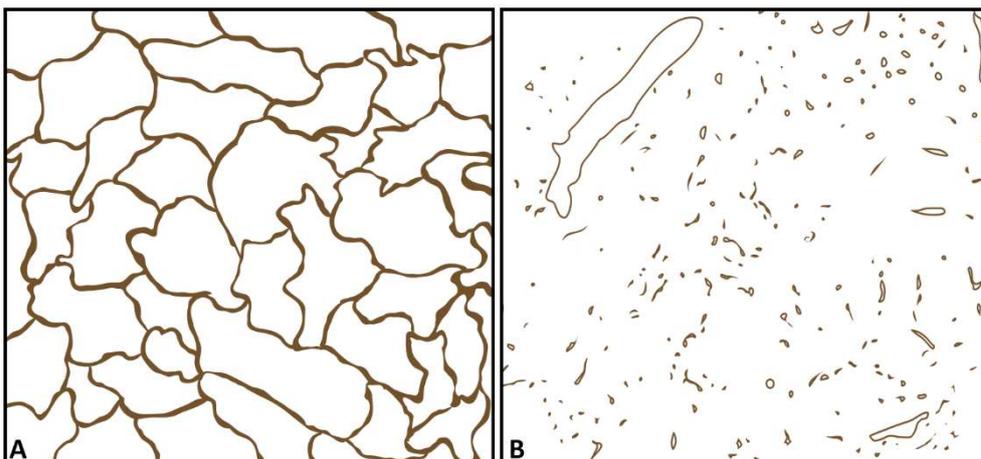


Abbildung 8: Graphische Darstellung der immunhistochemischen Muster für CD34 als Marker für Endothelzellen

(A) Regelmäßiges alveoläres Muster passend zum pulmonalkapillären Gefäßmuster in gesundem Lungengewebe oder Lungengewebe mit akuter Pneumonie entsprechend einem pulmonalarteriellen Versorgungstyp (B) Unorganisiertes und chaotisches Gefäßmuster ähnlich der bronchialarteriellen Neoangiogenese bei malignen Lungentumoren entsprechend einem bronchialarteriellen Versorgungstyp (Safai Zadeh et al. 2021b; Schlingemann et al. 1990)

5.6 Statistik

Die Auswertung der Daten erfolgte anonymisiert mithilfe der Programme Microsoft® Excel Version 16.48 (2019) und GraphPad Prism Version 9.0.0 (2020).

6 Ergebnisse

6.1 Studienkollektiv

Das Studienkollektiv, bestehend aus insgesamt 38 Patienten, setzt sich aus 31 Männern und sieben Frauen zusammen.

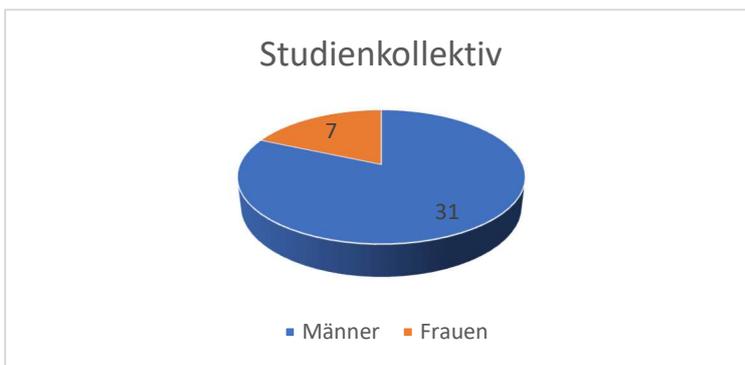


Abbildung 9 Geschlechterverteilung des Studienkollektivs

Das mittlere Patientenalter beträgt $60,8 \pm 13,1$ Jahre (28-82 Jahre).

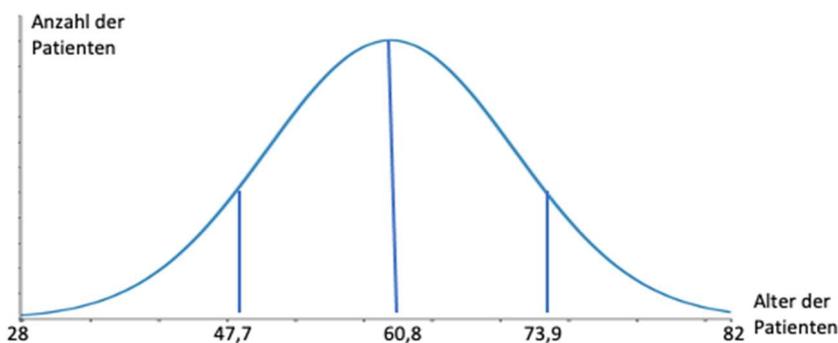


Abbildung 10 Altersverteilung des Studienkollektivs

Die Indikation zur Gewebeprobeentnahme zur histologischen Untersuchung stellte bei 33/38 (86,8 %) Patienten der Verdacht auf eine Neoplasie dar, bei zwei Patienten (5,3 %) der Verdacht auf eine Pilzpneumonie und bei einem Patienten (2,6 %) der Verdacht auf einen Abszess. Bei zwei Patienten (5,3 %) war eine therapieresistente Pneumonie der Grund für die Gewebeprobeentnahme. Bei 12/38 Patienten (31,6 %) erfolgte die Gewebeprobeentnahme im Rahmen eines operativen Eingriffs und bei 26/38 Patienten (68,4 %) mittels Grobnadelpunktion. In 30 Fällen (78,9 %) wurde die Diagnose einer sekundären OP gestellt, in acht Fällen (21,1 %) die Diagnose einer kryptogenen OP. Tabelle 5 beinhaltet die finale klinische Diagnose aller Studienteilnehmer mit einer OP.

Tabelle 5. Finale klinische Diagnose der N=38 Studienteilnehmer mit peripher gelegener organisierender Pneumonie (OP)

OP Klassifikation	n/N	(%)
Kryptogene OP	8/38	(21,1 %)
Sekundäre OP	30/38	(78,9 %)
- Infektionen	11/38	(28,9 %)
- Nicht-hämatologische maligne Erkrankungen	9/38	(23,7 %)
- Hämatologische maligne Erkrankungen	5/38	(13,2 %)
- Systemische inflammatorische Erkrankungen	5/38	(13,2 %)

Bei den sekundären OP-Fällen waren infektiöse Erkrankungen auf bakterielle Infektionen sowie Pilzinfektionen zurückzuführen. Zu den nicht-hämatologischen malignen Erkrankungen zählten Ösophaguskarzinom, gastrointestinaler Stromatumor, Bronchialkarzinom, neuroendokriner Tumor des Rektums, Talgdrüsenkarzinom, Pleuramesotheliom, Hypophysenkarzinom, Prostatakarzinom und Karzinom mit unbekanntem Primärtumor (CUP). Die hämatologischen malignen Erkrankungen umfassten akute myeloische Leukämie (AML) und Non-Hodgkin-Lymphom. Systemische inflammatorische Erkrankungen beinhalteten Sklerodermie, Spondyloarthritis, Sarkoidose, Lupus erythematodes und rheumatoide Erkrankung.

7 von 38 Patienten wurden mit einem Kortisonpräparat behandelt, wovon drei Patienten zusätzlich ein Antibiotikum verabreicht wurde. 18 von 38 Patienten erhielten eine andere medikamentöse Therapie (Antibiotikum und/oder Antimykotikum) und 6 von 38 Patienten erhielten keine medikamentöse Therapie. Bei 7 von 38 Patienten fehlten Angaben zur Therapie. Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über das therapeutische Vorgehen im Studienkollektiv.

Tabelle 6. Therapeutisches Vorgehen

AB = Antibiotika, AM = Antimykotika, k.A. = keine Angabe

Kortisonpräparat	Andere medikamentöse Therapie	Keine medikamentöse Therapie	k.A.
ausschließlich Kortisonpräparat 4/38 (10,5 %)	AB 13/38 (34,2 %)	6/38 (15,8 %)	7/38 (18,4 %)
Kortisonpräparat + AB 3/38 (7,9 %)	AB + Kortisonpräparat 3/38 (7,9 %)		
	AM 2/38 (5,3 %)		
	AB + AM 3/38 (7,9 %)		

6.2 B-Bild Lungenultraschall

Im B-Bild LUS präsentieren sich alle OPs hypoechogen (Abbildung 11B und 12B). In 21/38 Fällen (55,3 %) weisen die OPs unregelmäßige Grenzen auf und in 17/38 Fällen (44,7 %) zeigt sich eine glatte Begrenzung. 34/38 (89,5 %) OPs sind $\geq 2\text{cm}$ und 4/38 (10,5%) sind $< 2\text{cm}$.

Tabelle 7. Merkmale der OPs im B-Bild LUS

Echogenität	hypoechogen 38/38 (100%)	iso-/hyperechogen 0/38 (0%)
Begrenzung	unregelmäßig 21/38 (55,3%)	Glatt 17/38 (44,7%)
Größe	$\geq 2\text{cm}$ 34/38 (89,5%)	$< 2\text{cm}$ 4/38 (10,5%)

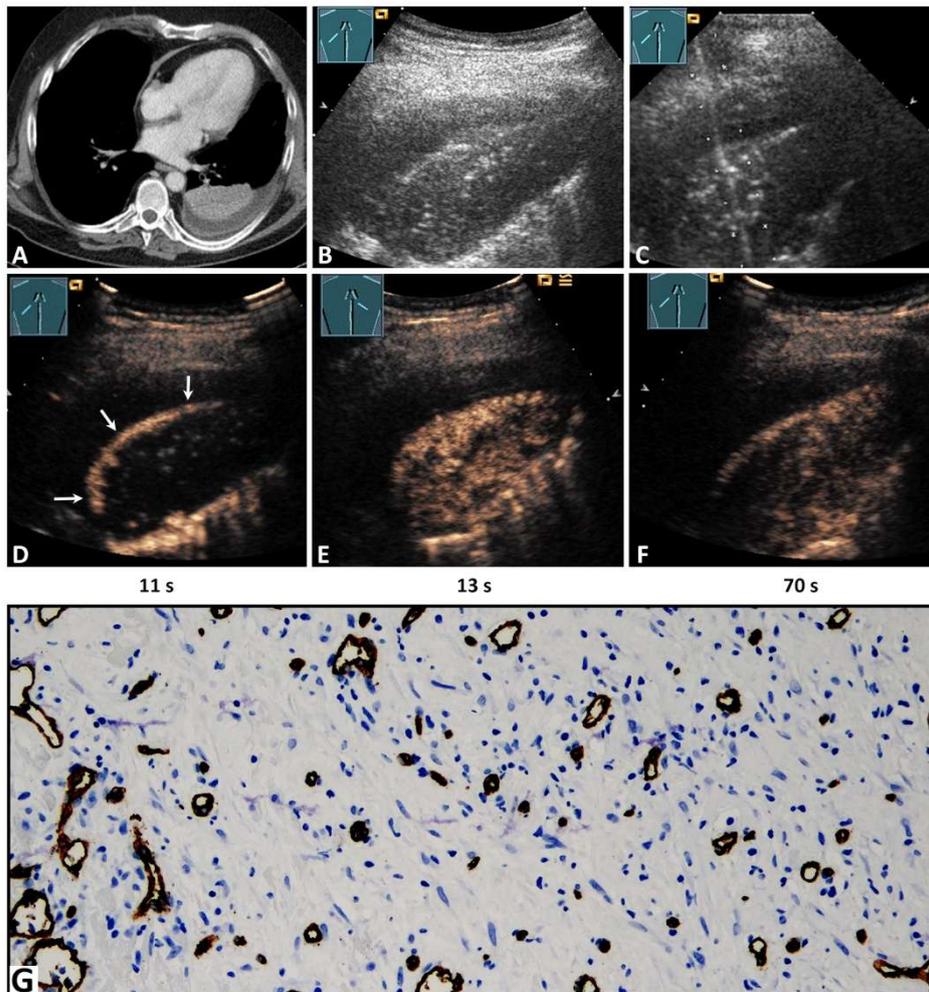


Abbildung 11: CT-Bild und B-Bild-Sonographie eines 62-jährigen Patienten mit Verdichtungen in der Lunge

Ein 62-jähriger männlicher Patient mit Verdichtungen in der Lunge in (A) der Computertomographie (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Andreas H. Mahnken, Abteilung für Radiologie, Universitätsklinikum Marburg) und (B) der B-Bild Sonographie. (C) Es wurde mittels einer 18G-Nadel eine ultraschallgestützte Stanzbiopsie der Lungenläsion entnommen. Die histopathologische Untersuchung der Läsion ergab die Diagnose einer organisierenden Pneumonie. Im kontrastmittelunterstützten Ultraschall wies die Läsion eine verspätete Kontrastanhebung auf, passend zu (D) einer bronchialarteriellen Versorgung durch periphere Bronchialarterien (Pfeile), sowie (E) ein hypoechogenes und inhomogenes Muster der Kontrastanhebung mit (F) einem frühen Abfluten des Kontrastmittels. Die Gewebeprobe wurde (G) immunhistochemisch mit anti-CD34 markiert und ergab das Bild von reorganisiertem Lungengewebe mit fibrotischem Zellmaterial und hoher Kapillardichte in eher unorganisiertem und chaotischem Anordnungsmuster, passend zu Muster B (x200).

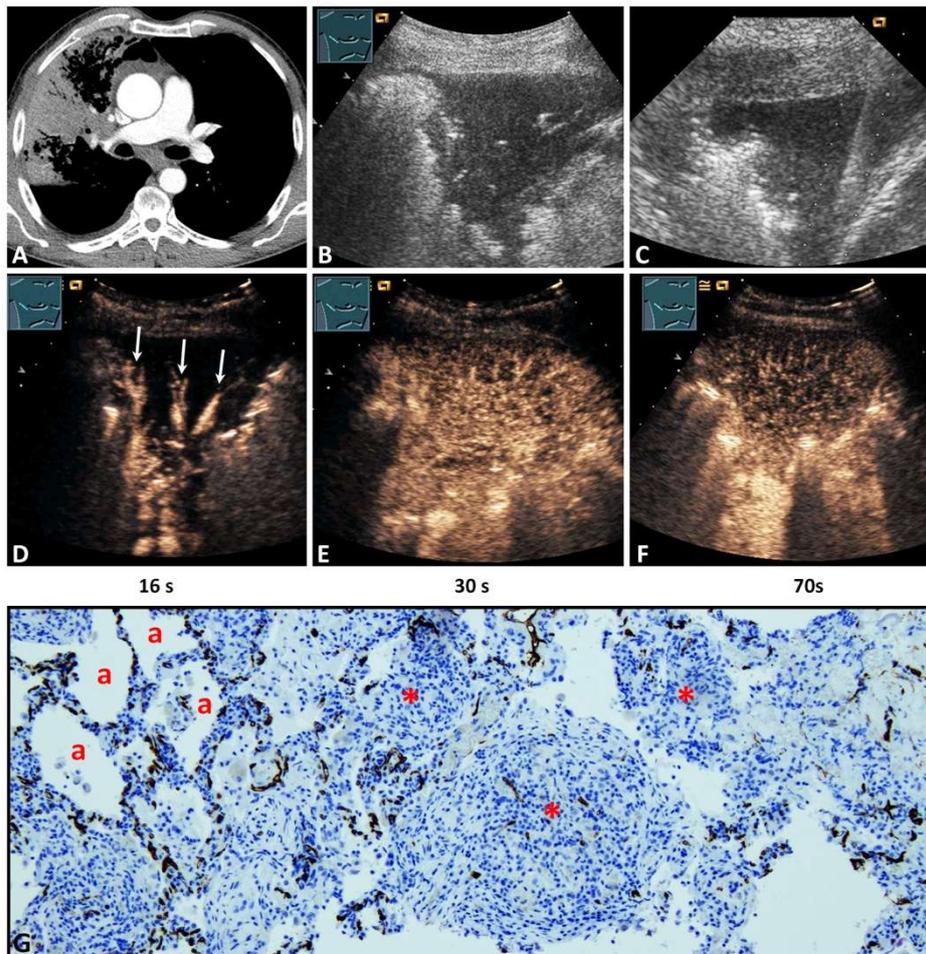


Abbildung 12: CT-Bild und B-Bild-Sonographie eines 59-jährigen Patienten mit Verdichtungen in der Lunge

Ein 59-jähriger männlicher Patient mit Verdichtungen in der Lunge in (A) der Computertomographie (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Andreas H. Mahnen, Abteilung für Radiologie, Universitätsklinikum Marburg) und (B) der B-Bild Sonographie. (C) Es wurde mittels einer 18G-Nadel eine ultraschallgestützte Stanzbiopsie der Lungenläsion entnommen. Die histopathologische Untersuchung der Läsion ergab die Diagnose einer organisierenden Pneumonie. Im kontrastmittelunterstützten Ultraschall wies die Läsion (D) ein pulmonales arterielles (Pfeile), (E) isoechogenes und homogenes Muster der Kontrastanhebung auf (F) mit einem frühen Abfluten des Kontrastmittels. (G) Die Gewebeprobe wurde immunhistochemisch mit anti-CD34 markiert. Auf der linken Seite ist das erhaltene alveoläre Lungengefäßsystem zu sehen, welches normale oder mit Makrophagen gefüllte Alveolen (a) umgibt und Muster A entspricht. Auf der rechten Seite ist reorganisiertes Lungengewebe mit fibrotischem und granulierendem Gewebe mit hoher Kapillardichte in eher unorganisiertem und chaotischem Verteilungsmuster (*) sichtbar, was zu Muster B (x100) passt.

6.3 Kontrastmittelunterstützter Ultraschall

27/38 Läsionen (71,1 %) wiesen eine verspätete Kontrastanhebung aufgrund der BA Blutversorgung auf (Abbildung 11D) und 11/38 Läsionen (28,9 %) zeigten eine frühe Kontrastanhebung passend zu einer PA Blutversorgung (Abbildung 12D). 29/38 Fällen (76,3 %) wiesen eine verstärkte Kontrastanhebung auf (Abbildung 12E) und 9/38 Fällen (23,7 %) eine verminderte Kontrastanhebung (Abbildung 11E). Des Weiteren wiesen 7/38 Läsionen (28,4 %) eine homogene

arterielle Kontrastanhebung auf (Abbildung 12E) und 31/38 Läsionen (81,6 %) zeigten eine inhomogene arterielle Kontrastanhebung mit Hinweisen auf NPAs in der CEUS (Abbildung 11E). In 19/38 Fällen (50 %) flutete das Kontrastmittel schnell (<120 s) und in 19/38 Fällen (50 %) spät (≥ 120 s) ab (Abbildung 11F und 12F).

Die Ultraschallbefunde der Untersucher stimmten mit einem Kohärenzkoeffizienten von 0,70 überein.

Tabelle 8. Merkmale der OPs im Kontrastmittelunterstützten Ultraschall

Time to Enhancement (TE)	früh 11/38 (28,9%)	verspätet 27/38 (71,1%)
Extent of Enhancement (EE)	verstärkt 29/38 (76,3%)	vermindert 9/38 (23,7%)
Homogeneity of Enhancement (HE)	homogen 7/38 (28,4%)	inhomogen 31/38 (81,6%)
Decrease of Enhancement (DE)	schnell (<120 s) 19/38 (50%)	spät (≥ 120 s) 19/38 (50%)

6.4 Histopathologische Daten und ihre Korrelation mit CEUS-Mustern

Alle OPs wurden histologisch bestätigt um das Vorliegen einer malignen Lungenerkrankung auszuschließen. Die histologische Sicherung erfolgte in 25 Fällen (65,8 %) mittels ultraschallgestützter Biopsie (Abbildung 11C und 12C) und in 13 Fällen (34,2 %) im Rahmen einer thoraxchirurgischen Intervention. Der mittlere Zeitabstand zwischen der CEUS und der histopathologischen Probenentnahme betrug 1,8 Wochen \pm 1Woche (Zeitspanne 1-4 Wochen). Alle Läsionen wiesen das Perfusionsmuster B ähnlich einer bronchialarteriellen Neoangiogenese bei Lungentumoren auf (Abbildung 11G und 12G). Darüber hinaus konnte bei allen Lungenläsionen, bei denen das PA Kontrastierungsmuster vorlag, nämlich bei 11/38 (28,9%) Lungenläsionen, das Perfusionsmuster A passend zum PA Versorgungsmuster in gesundem Lungengewebe (Görg 2008) oder Lungengewebe mit akuter Pneumonie (Görg 2008) zusätzlich zum Gefäßmuster B gefunden werden (Abbildung 12G).

Tabelle 9. Histopathologische Merkmale der OPs

Perfusionsmuster A	Perfusionsmuster B
11/38 (28,9%)	38/38 (100%)

In der immunhistochemischen CD34-Färbung wurden in 13/31 Fällen (41,9 %) mit inhomogener Kontrastverstärkung in der CEUS avaskuläre Regionen (Abszess, Nekrose, Blutung) in der OP gefunden.

7 Diskussion

Die Diagnose einer OP unterliegt definierten histopathologischen Kriterien (Krupar et al. 2021). Wenn die histologische Diagnose einer OP gestellt wird, sollten maligne oder systemisch-inflammatorische Prozesse ausgeschlossen werden, da in der Literatur bei 0,87 von 100 000 der Patienten eine ursächliche Grunderkrankung vorliegt (Krupar et al. 2021; Zhou et al. 2019). Im Studienkollektiv der vorliegenden Studie wurden bei 33 von 38 Patienten (86,8%) aufgrund des Verdachts auf eine Neoplasie Gewebeprobe entnommen. Bei 2 von 38 Patienten (5,3 %) wurde eine Pilzpneumonie vermutet, bei weiteren 2 Patienten lag eine therapieresistente Pneumonie vor und bei einem Patienten bestand der Verdacht auf einen Abszess. In 78,9 % der Fälle konnte die mit der OP assoziierten Grunderkrankungen diagnostiziert werden. Diese Fälle wurden als sekundäre OP klassifiziert. Falls keine der OP zugrunde liegende ursächliche Erkrankung gefunden werden kann, sollte bei diesen Patienten neben den entsprechenden therapeutischen Maßnahmen eine gründliche Nachsorge erfolgen (Zhou et al. 2019). Hierzu empfehlen die Leitlinien einen multidisziplinären Ansatz (Bradley et al. 2008). Sollte auch während der Nachsorge keine ursächliche Erkrankung gefunden werden können, so wird die Erkrankung klinisch als kryptogene OP definiert. Die Entscheidung zur histologischen Diagnosesicherung einer OP wird aus der Zusammenschau von klinischer Präsentation und klinischem Hintergrund des Patienten sowie radiologischen Merkmalen der Läsion getroffen. Abbildung 13 zeigt eine mögliche Entscheidungshilfe zum diagnostischen Vorgehen.

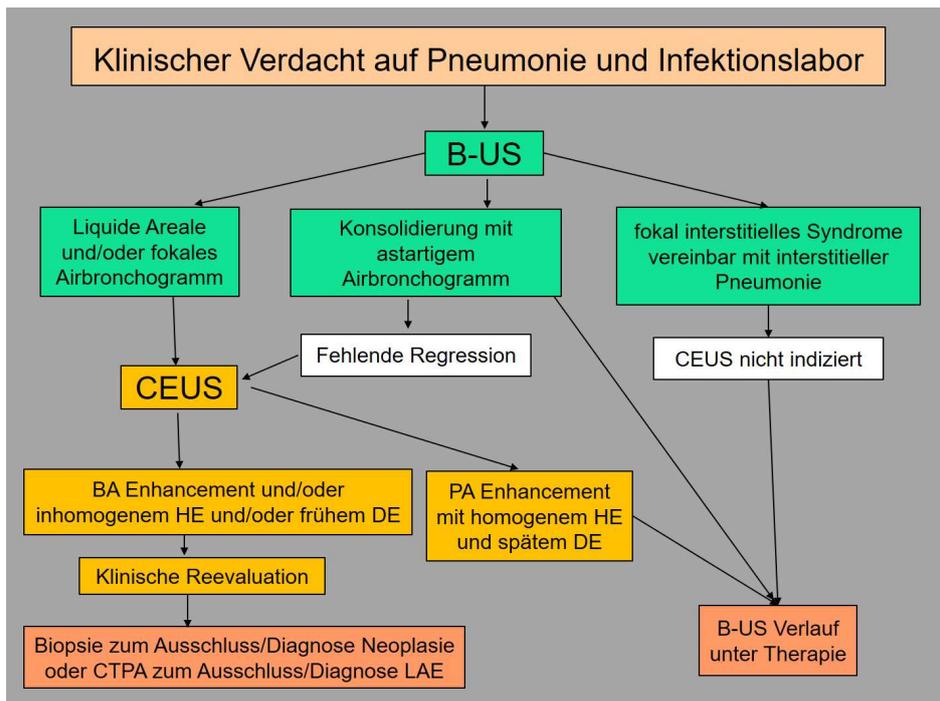


Abbildung 13: Entscheidungspfad bei Verdacht auf Pneumonie (Safai Zadeh et al. 2023)
 B-US = B-Bild Ultraschall, CEUS = kontrastmittelunterstützter Ultraschall, BA = bronchialarteriell, PA = pulmonalarteriell, HE = Verteilung des Kontrastmittels, DE = Zeit bis zum Abfluten des Kontrastmittels, CTPA = computertomographische Angiographie der Pulmonalgefäße, LAE = Lungenarterienembolie

Die Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie entspricht nicht der in der Literatur beschriebenen Verteilung. Sind normalerweise gleich viele Männer wie Frauen von einer OP betroffen, so zeichnet sich im Studienkollektiv eine Männerdominanz mit 31 männlichen und nur 7 weiblichen Patienten ab (Krupar et al. 2021). Da bisher jedoch keine geschlechterspezifischen Unterschiede für das Krankheitsbild der organisierenden Pneumonie beschrieben sind, ist davon auszugehen, dass die heterogene Zusammensetzung des vorliegenden Studienkollektivs hinsichtlich des Geschlechts die Ergebnisse nicht beeinflusst.

Hinsichtlich des Erkrankungsalters haben Krupar et al. (2021) einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr beschrieben. Mit einem mittleren Erkrankungsalter von 60,8 Jahren liegt das Studienkollektiv somit an der oberen Grenze dieses Intervalls (Krupar et al. 2021). Gudmundsson et al. berichteten im Jahr 2006 von einem mittleren Erkrankungsalter von 67 Jahren mit absteigender Tendenz, verglichen mit dem mittleren Erkrankungsalter von 67,1 Jahren im Zeitintervall von 2000-2003 (Gudmundsson et al. 2006).

Um die Perfusionsmuster verschiedener Pathologien in der CEUS interpretieren zu können, ist es essenziell die entsprechenden histopathologischen Muster der Vaskularisation und deren Merkmale in der zugrunde liegenden Läsion zu kennen und zu verstehen. Eine Studie über granulomatöse Lungenläsionen ergab, dass ein unorganisiertes und chaotisches Gefäßmuster in der immunhistochemischen Färbung mit CD34-Antikörpern als von den Bronchialarterien ausgehende Neoangiogenese gewertet werden kann und in der CEUS einem bronchialarteriellen Gefäßmuster bezüglich TE, EE und DE entspricht. Daneben wurde im histopathologischen Präparat von gesundem Lungengewebe und von Lungengewebe bei akuter Pneumonie, welches vorwiegend mit einem PA Gefäßmuster assoziiert ist, ein reguläres alveoläres Gefäßmuster in der immunhistochemischen Färbung mit CD34-Antikörpern beschrieben (Safai Zadeh et al. 2021b).

In der vorliegenden Studie zeigten die OPs in der CEUS bezüglich der TE vorwiegend (71,1 %) eine verspätete systemische Kontrastmittelanreicherung in der arteriellen Phase, was auf eine BA Versorgung hinweist. Alle Gewebeproben dieser Studie wiesen ein unorganisiertes und chaotisches Gefäßmuster als Zeichen für eine BA Neoangiogenese auf (Abbildung 11) (Bridgeman et al. 2017; Safai Zadeh et al. 2021b). Daneben wurde bei allen Läsionen mit PA Perfusionsmuster (28,9 %) in den entsprechenden Gewebeproben abschnittsweise ein reguläres alveoläres Gefäßmuster beobachtet als Zeichen einer zusätzlichen PA Versorgung (Abbildung 12) (Görg 2008). Diese Befunde zeigen, dass bei Vorliegen eines PA Perfusionsmusters eine zusätzliche BA Neoangiogenese als wichtiges Merkmal chronisch-inflammatorischer sowie maligner Prozesse durch CEUS-Untersuchung nicht ausgeschlossen werden kann. Die Ursache liegt darin begründet, dass bei diesen Läsionen die frühe PA Kontrastmittelanreicherung das verspätete Ankommen des Kontrastmittels via BA Versorgung überdeckt.

Hinsichtlich HE und EE wiesen 81,6 % der Fälle eine inhomogene Kontrastanhebung auf und 76,3 % eine isoechogene verstärkte arterielle Kontrastanhebung im Vergleich zur Milz. Avaskuläre Bereiche (Abszess, Nekrose, Blutung) als histopathologisches Korrelat einer inhomogenen Kontrastanhebung konnten in 13/31 Fällen (41,9 %) gefunden werden. In den restlichen Fällen zeigte sich kein entsprechender histopathologischer Befund,

was darauf zurückzuführen ist, dass avitales Gewebe bei der Biopsieentnahme und bei der histopathologischen Untersuchung vermieden wurde. Alle OPs mit einem PA Gefäßmuster wiesen eine verstärkte Kontrastanhebung auf, ähnlich wie bei anderen pulmonalen Pathologien mit PA Versorgung wie zum Beispiel Kompressionsatelektasen und akuten Pneumonien (Findeisen et al. 2019; Görg 2008; Görg et al. 2005). Daneben zeigten 18/27 Läsionen (66,7 %) mit BA Gefäßmuster eine isoechogene Kontrastverstärkung (Isoenhancement), was auf eine verstärkte Neoangiogenese hindeuten könnte (Safai Zadeh et al. 2021b). 50 % der OPs wiesen ein schnelles (<120 s) und 50 % ein spätes (≥ 120 s) Abfluten (Decrease of Enhancement) des Kontrastmittels in der parenchymatösen Phase auf. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen einer verspäteten Kontrastabnahme (>120 s) als Merkmal benigner Lungenläsionen eine BA Neoangiogenese nicht ausschließt (Caremani et al. 2008).

Periphere Lungenläsionen können je nach ihren histopathologischen Merkmalen ähnliche Gefäßmuster in der CEUS in Bezug auf TE, EE, HE und DE aufweisen (Tabelle 10). In diesem Zusammenhang zeigen chronische Prozesse überwiegend BA Gefäßmuster auf, passend zur BA Neoangiogenese (Tabelle 10). Außerdem können chronische Prozesse eine schnelle DE aufweisen, welche auf die mit der Neoangiogenese assoziierten abnormalen Venen und arteriovenösen Shunts zurückzuführen ist (Caremani et al. 2008; Nagy et al. 2009; Safai Zadeh et al. 2021b).

Tabelle 10. Perfusionsmuster pulmonaler inflammatorischer und neoplastischer Läsionen im kontrastmittelunterstützten Ultraschall

CEUS: kontrastmittelunterstützter Ultraschall, PA: pulmonalarteriell, BA: bronchialarteriell, Hom: homogen, Inhom: inhomogen, TE: Zeit bis zur Kontrastanhebung, EE: Ausmaß der Kontrastanhebung, HE: Homogenität der Kontrastanhebung, DE: Abnahme der Kontrastanhebung. *In dieser Studie dauerte die Abnahme der Kontrastanhebung (washout) in 98,1 % < 180 s und in 1,9 % > 180 s.

Zugrunde liegende Erkrankung		Akute Pneumonie	Neoplastische pulmonale Läsionen	Granulomatöse Erkrankung	Organisierende Pneumonie
Autor		(Linde et al. 2012)	(Sartori 2013)*	(Safai Zadeh et al. 2021b)	Vorliegende Studie
Fälle		50	53	10	38
Jahr		2012	2013	2021	2021
Kontrastierungsmuster in der CEUS					
TE:	PA	92,0 %	5,7 %	0 %	26,3 %
	BA	8 %	94,3 %	100 %	73,7 %
EE:	Isoechogen	74 %	54,7 %	0 %	76,3 %
	Hypoechogen	26 %	45,5 %	100 %	23,7 %
HE:	Homogen	78 %	11,3 %	0 %	15,8 %
	Inhomogen	22 %	88,7 %	100 %	84,2 %
DE:	Schnell	Nicht analysiert	98,1 %*	100 %	50 %
	Spät		1,9 %*	0 %	50 %

Das retrospektive Studiendesign stellt eine Limitation der vorliegenden Studie dar. Zudem besteht eine hohe Variabilität in der Ultraschallbefundung in Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers sowie von der technischen Ausstattung. Außerdem können im Ultraschall nur etwa 70 % der Lungenoberfläche dargestellt werden. Aufgrund physikalischer Phänomene wie Reflexionen an Grenzflächen zweier Medien unterschiedlicher Dichte (Gewebe/Luft) mit daraus resultierenden Artefakten oder Absorption durch den knöchernen Thorax ist der LUS auf pleuraständige Läsionen, die im einsehbaren Bereich der viszeralen Pleura liegen, begrenzt (Brognia et al. 2021; Sperandeo et al. 2014; Tinti et al. 2018). Es war nicht möglich dem Untersucher die Zuordnung des Patienten zur jeweiligen Studiengruppe im Sinne einer Verblindung vorzuenthalten und eine verblindete Interpretation der Ultraschalldaten durch den Untersucher war ebenfalls nicht möglich. Darüber hinaus sind OPs relativ selten; alle Patienten, die in die Studie miteingeschlossen wurden, wurden zur Untersuchung einer PPL und/oder einer anderen Pathologie am Thorax an das

Interdisziplinäre Zentrum für Ultraschall überwiesen und wurden durch einen DEGUM Stufe-III-qualifizierten Untersucher standardisiert untersucht, der das gleiche B-Bild LUS- und CEUS-Protokoll verwendet hat. Dementsprechend verlief die Datenerhebung über einen großen Zeitraum und ein Selektionsbias kann nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus lässt die semi-quantitative Klassifikation der Befunde möglicherweise mehr Raum für Interpretation als quantitative Messungen wobei zu erwähnen ist, dass hinsichtlich der Interobserver-Variabilität der Ultraschallbefundung eine „sehr gute“ Übereinstimmung bestand.

8 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie werden die im Kontrastmittelunterstützten Ultraschall beschriebenen Perfusionsmuster peripherer organisierender Pneumonien mit den in der histopathologischen CD34-Färbung beobachteten Gefäßmustern verglichen.

Hierzu wurden die Daten von 38 Patienten mit der histopathologisch gesicherten Diagnose einer organisierenden Pneumonie mittels B-Bild Lungensonographie und Kontrastmittelunterstützten Ultraschalles sowie histopathologisch untersuchten Gewebeproben ausgewertet.

Es zeigte sich ein insgesamt unspezifisches Kontrastierungsmuster. Vorherrschend war eine bronchialarterielle, hypoechogene, inhomogene Kontrastanhebung mit teilweise avaskulären Bereichen sowie einem in der Hälfte der Fälle schnellen Abfluten des Kontrastmittels. Histopathologisch wiesen alle Gewebeproben ein unorganisiertes und chaotisches Gefäßmuster als Zeichen einer bronchialarteriellen Neoangiogenese auf. Einige Gewebeproben wiesen zusätzlich Bereiche mit pulmonalarteriellem Perfusionsmuster auf und einige Gewebeproben enthielten avaskuläre Bereiche.

Die Ergebnisse zeigen, dass ein pulmonalarterielles Kontrastierungsmuster oder ein verspätetes Abfluten des Kontrastmittels das Vorliegen bronchialarterieller Neoangiogenese nicht ausschließt, sondern die bronchialarterielle Blutversorgung der entsprechenden Läsionen von der frühen pulmonalarteriellen Kontrastanhebung überdeckt wird.

Da sich die Merkmale von chronisch-inflammatorischen als auch malignen Prozessen in peripheren Lungenläsionen unter anderem hinsichtlich der bronchialarteriellen Neoangiogenese offenbar gleichen, ist zur weiteren Abklärung von Ursache und Dignität entsprechender Läsionen die histopathologische Untersuchung weiterhin zu empfehlen.

8.1 Summary

The aim of the present study was to describe the perfusion patterns of peripheral organizing pneumonia detected by contrast-enhanced ultrasound and their correlation with the vascularization patterns represented by immunohistochemical CD34 endothelial staining.

Therefore, the data of biopsies, B-mode lung ultrasound and contrast-enhanced ultrasound of 38 patients with histopathologically confirmed organizing pneumonia were analyzed.

An unspecific perfusion pattern on contrast-enhanced ultrasound was shown. A bronchialarterial, hypoechogeneous, inhomogeneous perfusion pattern with partly avascular areas as well as a rapid washout in 50% of the cases was predominant. In immunohistochemical CD34 endothelial staining all biopsies showed a disorganized and chaotic vascularization pattern due to bronchialarterial neoangiogenesis. Additionally, a few of the biopsies showed a pulmonalarterial vascularization pattern as well as avascular areas.

The results show that a pulmonal arterial perfusions pattern or a late washout cannot exclude bronchialarterial neoangiogenesis but the bronchialarterial perfusion of the lesions is covered by the early pulmonalarterial perfusion pattern. Caused by the fact that in peripheral lung lesions the features of chronic inflammatory processes as well as malignant processes are similar with regard to bronchialarterial neoangiogenesis the histopathological investigation for knowledge of cause and dignity of the lesions is still warranted.

9 Literaturverzeichnis

- Adair, T. H., Montani, J. P. (2010). In *Angiogenesis*.
<https://doi.org/10.4199/C00017ED1V01Y201009ISP009>
- American Thoracic Society, A. (2000). American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*, 161(2 Pt 1), 646-664. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00>
- American Thoracic Society, A. (2019). *Guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: Update 2019 an American Thoracic Society pocket publication*. Retrieved 23.07.2023 from
https://www.thoracic.org/education-center/ild/pdf/ATS%20Pocket%20Guide_v1.pdf
- Baha, A., Yildirim, F., Kokturk, N., Galata, Z., Akyurek, N., Demirci, N. Y., Turktas, H. (2018). Cryptogenic and Secondary Organizing Pneumonia: Clinical Presentation, Radiological and Laboratory Findings, Treatment, and Prognosis in 56 Cases. *Turk Thorac J*, 19(4), 201-208.
<https://doi.org/10.5152/TurkThoracJ.2018.18008>
- Bartelt, S., Trenker, C., Görg, C., Neesse, A. (2016). Contrast-enhanced ultrasound of embolic consolidations in patients with pulmonary embolism: a pilot study. *Journal of Clinical Ultrasound*, 44(3), 129-135.
- Bergner, R., Splitthoff, J., Wadsack, D. (2022). Use of Contrast-Enhanced Ultrasound Sonography in Giant Cell Arteritis: A Proof-of-Concept Study. *Ultrasound Med Biol*, 48(1), 143-148. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2021.09.019>
- Bokor, D. (2000). Diagnostic efficacy of SonoVue. *Am J Cardiol*, 86(4A), 19G-24G.
[https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(00\)00985-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)00985-1)
- Bradley, B., Branley, H. M., Egan, J. J., Greaves, M. S., Hansell, D. M., Harrison, N. K., Hirani, N., Hubbard, R., Lake, F., Millar, A. B., et al. (2008). Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*, 63 Suppl 5, v1-58. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.101691>
- Bridgeman, V. L., Vermeulen, P. B., Foo, S., Bilecz, A., Daley, F., Kostaras, E., Nathan, M. R., Wan, E., Frentzas, S., Schweiger, T. (2017). Vessel co-option is common in human lung metastases and mediates resistance to anti-angiogenic therapy in preclinical lung metastasis models. *The Journal of pathology*, 241(3), 362-374.
- Brogna, B., Bignardi, E., Brogna, C., Volpe, M., Lombardi, G., Rosa, A., Gagliardi, G., Capasso, P. F. M., Gravino, E., Maio, F. (2021). A Pictorial Review of the Role of Imaging in the Detection, Management, Histopathological Correlations and Complications of COVID-19 Pneumonia. *Diagnostics*, 11(3), 437.
- Brown, J. S. (2012). Community-acquired pneumonia. *Clin Med (Lond)*, 12(6), 538-543.
<https://doi.org/10.7861/clinmedicine.12-6-538>
- Caremani, M., Benci, A., Lapini, L., Tacconi, D., Caremani, A., Ciccotosto, C., Magnolfi, A. (2008). Contrast enhanced ultrasonography (CEUS) in peripheral lung lesions: a study of 60 cases. *Journal of ultrasound*, 11(3), 89-96.
- Chandra, D., Maini, R., Hershberger, D. M. (2022). Cryptogenic Organizing Pneumonia. In *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29939651>

- Choi, K. J., Yoo, E. H., Kim, K. C., Kim, E. J. (2021). Comparison of clinical features and prognosis in patients with cryptogenic and secondary organizing pneumonia. *BMC Pulm Med*, 21(1), 336. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01707-z>
- Chung, Y. E., Kim, K. W. (2015). Contrast-enhanced ultrasonography: advance and current status in abdominal imaging. *Ultrasonography*, 34(1), 3-18. <https://doi.org/10.14366/usg.14034>
- Committee for Medicinal Products for Human Use, C. (2014). *Assessment report SonoVue International non-properietary name: sulfur hexafluoride*. Retrieved 23.07.2023 from https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/sonovue-h-c-303-ii-0025-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- Davison, A. G., Heard, B. E., McAllister, W. A., Turner-Warwick, M. E. (1983). Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med*, 52(207), 382-394. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6647749>
- De Spiegelaere, W., Casteleyn, C., Van den Broeck, W., Plendl, J., Bahramsoltani, M., Simoens, P., Djonov, V., Cornillie, P. (2012). Intussusceptive angiogenesis: a biologically relevant form of angiogenesis. *J Vasc Res*, 49(5), 390-404. <https://doi.org/10.1159/000338278>
- Dietrich, C. F., Mathis, G., Cui, X. W., Ignee, A., Hocke, M., Hirche, T. O. (2015). Ultrasound of the pleurae and lungs. *Ultrasound Med Biol*, 41(2), 351-365. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2014.10.002>
- Ebina, M., Shimizukawa, M., Shibata, N., Kimura, Y., Suzuki, T., Endo, M., Sasano, H., Kondo, T., Nukiwa, T. (2004). Heterogeneous increase in CD34-positive alveolar capillaries in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 169(11), 1203-1208. <https://doi.org/10.1164/rccm.200308-1111OC>
- Eldridge, L., Wagner, E. M. (2019). Angiogenesis in the lung. *J Physiol*, 597(4), 1023-1032. <https://doi.org/10.1113/JP275860>
- Ewig, S., Hoffken, G., Kern, W. V., Rohde, G., Flick, H., Krause, R., Ott, S., Bauer, T., Dalhoff, K., Gatermann, S., et al. (2016). [Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention - Update 2016]. *Pneumologie*, 70(3), 151-200. <https://doi.org/10.1055/s-0042-101873> (Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Pravention - Update 2016.)
- Faria, I. M., Zanetti, G., Barreto, M. M., Rodrigues, R. S., Araujo-Neto, C. A., Silva, J. L., Escuissato, D. L., Souza, A. S., Jr., Irion, K. L., Mancano, A. D., et al. (2015). Organizing pneumonia: chest HRCT findings. *J Bras Pneumol*, 41(3), 231-237. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004544>
- Feltis, B. N., Wignarajah, D., Zheng, L., Ward, C., Reid, D., Harding, R., Walters, E. H. (2006). Increased vascular endothelial growth factor and receptors: relationship to angiogenesis in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 173(11), 1201-1207. <https://doi.org/10.1164/rccm.200507-1105OC>
- Findeisen, H., Trenker, C., Figiel, J., Greene, B. H., Görg, K., Görg, C. (2019). Vascularization of Primary, Peripheral Lung Carcinoma in CEUS—A Retrospective Study (n= 89 Patients). *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*, 40(05), 603-608.
- Findeisen, H., Trenker, C., Zadeh, E. S., Görg, C. (2021). Further aspects concerning peripheral lung carcinoma in CEUS. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*, 42(03), 323-323.

- Fine, M. J., Smith, M. A., Carson, C. A., Mutha, S. S., Sankey, S. S., Weissfeld, L. A., Kapoor, W. N. (1996). Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA*, 275(2), 134-141. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8531309>
- Frentzel-Beyme, B. (2005). [From echo-sounding to color doppler sonography. The history of diagnostic ultrasonic diagnosis]. *Radiologe*, 45(4), 363-370. <https://doi.org/10.1007/s00117-005-1190-5> (Vom Echolot zur Farbdopplersonographie Oder die Geschichte der Ultraschalldiagnostik.)
- Görg, C. (2007). Transcutaneous contrast-enhanced sonography of pleural-based pulmonary lesions. *Eur J Radiol*, 64(2), 213-221. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.06.037>
- Görg, C. (2008). *Perkutane kontrastunterstützte Sonographie am Thorax*. Gessler.
- Görg, C., Bert, T., Görg, K. (2005). Contrast-enhanced sonography for differential diagnosis of pleurisy and focal pleural lesions of unknown cause. *Chest*, 128(6), 3894-3899. <https://doi.org/10.1378/chest.128.6.3894>
- Görg, C., Bert, T., Kring, R. (2006a). Contrast-enhanced sonography of the lung for differential diagnosis of atelectasis. *J Ultrasound Med*, 25(1), 35-39. <https://doi.org/10.7863/jum.2006.25.1.35>
- Görg, C., Bert, T., Kring, R., Dempfle, A. (2006b). Transcutaneous contrast enhanced sonography of the chest for evaluation of pleural based pulmonary lesions: experience in 137 patients. *Ultraschall Med*, 27(5), 437-444. <https://doi.org/10.1055/s-2006-927021>
- Görg, C., Kring, R., Bert, T. (2006c). Transcutaneous contrast-enhanced sonography of peripheral lung lesions. *AJR Am J Roentgenol*, 187(4), W420-429. <https://doi.org/10.2214/AJR.05.0890>
- Gudmundsson, G., Sveinsson, O., Isaksson, H. J., Jonsson, S., Frodadottir, H., Aspelund, T. (2006). Epidemiology of organising pneumonia in Iceland. *Thorax*, 61(9), 805-808. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.059469>
- Heese, F., Görg, C. (2006). Diagnostische Wertigkeit einer internistischen Referenzsonographie (DEGUM-Stufe 3). *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*, 27(03), 220-224.
- Hurt, K., Simmonds, N. J. (2012). Cystic fibrosis: management of haemoptysis. *Paediatr Respir Rev*, 13(4), 200-205. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2012.01.003>
- Iwai, K., Mori, T., Yamada, N., Yamaguchi, M., Hosoda, Y. (1994). Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med*, 150(3), 670-675. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.3.8087336>
- Jacobsen, N., Pietersen, P. I., Nolsoe, C., Konge, L., Graumann, O., Laursen, C. B. (2020). Clinical applications of contrast-enhanced thoracic ultrasound (CETUS) compared to standard reference tests: a systematic review. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*.
- Joussen, A. M., Kirchhof, B., Gottstein, C. (2003). [Molecular mechanisms of vasculogenesis and angiogenesis. What regulates vascular growth?]. *Ophthalmologe*, 100(4), 284-291. <https://doi.org/10.1007/s00347-003-0799-x> (Molekulare Mechanismen der Vaskulogenese und Angiogenese. Möglichkeiten antiangiogener Therapie.)
- King, T. E., Jr., Mortenson, R. L. (1992). Cryptogenic organizing pneumonitis. The North American experience. *Chest*, 102(1 Suppl), 8S-13S. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1623812>

- Kligerman, S. J., Franks, T. J., Galvin, J. R. (2013). From the radiologic pathology archives: organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia. *Radiographics*, 33(7), 1951-1975.
<https://doi.org/10.1148/rg.337130057>
- Krupar, R., Kumpers, C., Haenel, A., Perner, S., Stellmacher, F. (2021). [Cryptogenic organizing pneumonia versus secondary organizing pneumonia]. *Pathologe*, 42(1), 55-63. <https://doi.org/10.1007/s00292-020-00903-8> (Kryptogen organisierende Pneumonie versus sekundäre organisierende Pneumonie.)
- Lange, W. (1901). Ueber eine eigenthumliche Erkrankung der kleinen Bronchien und Bronchiolen (Bronchitis et Bronchiolitis Obliterans). *Dtsch Arch Klin Md*, 70, 342-364. <https://ci.nii.ac.jp/naid/10006366450/en/>
- Lappi-Blanco, E., Kaarteenaho-Wiik, R., Soini, Y., Risteli, J., Paakko, P. (1999). Intraluminal fibromyxoid lesions in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia are highly capillarized. *Hum Pathol*, 30(10), 1192-1196.
[https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(99\)90036-9](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(99)90036-9)
- Lichtenstein, D. A. (2014). Lung ultrasound in the critically ill. *Annals of intensive care*, 4(1), 1-12.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3895677/pdf/2110-5820-4-1.pdf>
- Lim, A. K., Patel, N., Eckersley, R. J., Taylor-Robinson, S. D., Cosgrove, D. O., Blomley, M. J. (2004). Evidence for spleen-specific uptake of a microbubble contrast agent: a quantitative study in healthy volunteers. *Radiology*, 231(3), 785-788.
- Linde, H. N., Holland, A., Greene, B. H., Görg, C. (2012). [Contrast-enhanced sonography (CEUS) in pneumonia: typical patterns and clinical value - a retrospective study on n = 50 patients]. *Ultraschall Med*, 33(2), 146-151.
<https://doi.org/10.1055/s-0031-1273280> (Kontrastunterstützte Sonografie (CEUS) bei Pneumonie: Darstellungsmuster und prognostische Bedeutung - eine retrospektive Studie bei n = 50 Patienten.)
- Mandell, L. A. (2015). Community-acquired pneumonia: An overview. *Postgrad Med*, 127(6), 607-615. <https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1074030>
- Mandell, L. A., Wunderink, R. G., Anzueto, A., Bartlett, J. G., Campbell, G. D., Dean, N. C., Dowell, S. F., File, T. M., Jr., Musher, D. M., Niederman, M. S., et al. (2007). Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*, 44 Suppl 2(Suppl 2), S27-72. <https://doi.org/10.1086/511159>
- Marques, G., Annweiler, T., Raoux, D., Tiffet, O., Vergnon, J. M., Bertoletti, L. (2011). [Nodular presentation of a cryptogenic organizing pneumonia]. *Rev Pneumol Clin*, 67(5), 314-317. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2010.06.004> (Presentation nodulaire d'une pneumopathie organisée cryptogénique.)
- Nagy, J., Chang, S., Dvorak, A., Dvorak, H. (2009). Why are tumour blood vessels abnormal and why is it important to know? *British journal of cancer*, 100(6), 865-869.
- Safai Zadeh, E., Alhyari, A., Kroenig, J., Gorg, C., Trenker, C., Dietrich, C. F., Findeisen, H. (2023). B-mode ultrasound and contrast-enhanced ultrasound for evaluation of pneumonia: A pictorial essay. *Australas J Ultrasound Med*, 26(2), 100-114.
<https://doi.org/10.1002/ajum.12332>

- Safai Zadeh, E., Beutel, B., Dietrich, C. F., Keber, C. U., Huber, K. P., Görg, C., Trenker, C. (2021a). Perfusion Patterns of Peripheral Pulmonary Lesions in COVID-19 Patients Using Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS): A Case Series. *J Ultrasound Med*, 40(11), 2403-2411. <https://doi.org/10.1002/jum.15624>
- Safai Zadeh, E., Gorg, C., Prosch, H., Jansen, C., Blaivas, M., Laursen, C. B., Jacobsen, N., Dietrich, C. F. (2022a). WFUMB Technological Review: How to Perform Contrast-Enhanced Ultrasound of the Lung. *Ultrasound Med Biol*, 48(4), 598-616. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2021.11.014>
- Safai Zadeh, E., Keber, C. U., Dietrich, C. F., Westhoff, C. C., Günter, C., Beutel, B., Alhyari, A., Trenker, C., Görg, C. (2021b). Perfusion Patterns of Peripheral Pulmonary Granulomatous Lesions Using Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) and Their Correlation with Immunohistochemically Detected Vascularization Patterns. *Journal of Ultrasound in Medicine*.
- Safai Zadeh, E., Kroenig, J., Findeisen, H., Görg, C., Blank, W., Alhyari, A. (2022b). Kontrastmittelsonographie am Thorax. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten*, 48, 391-399. <https://doi.org/10.5414/ATX2652>
- Sartori, S. (2013). Contrast-enhanced ultrasonography in peripheral lung consolidations: What's its actual role? *World Journal of Radiology*, 5(10), 372. <https://doi.org/10.4329/wjr.v5.i10.372>
- Schaaf, B., Dalhoff, K. (2005). [Community-acquired pneumonia]. *Pneumologe (Berl)*, 2(1), 8-16. <https://doi.org/10.1007/s10405-004-0022-z> (Ambulant erworbene Pneumonie: Wie viel Diagnostik muss sein?)
- Schlingemann, R., Rietveld, F., De Waal, R., Bradley, N., Skene, A., Davies, A., Greaves, M., Denekamp, J., Ruiter, D. (1990). Leukocyte antigen CD34 is expressed by a subset of cultured endothelial cells and on endothelial abluminal microprocesses in the tumor stroma. *Lab Invest*, 62(6), 690-696.
- Sidhu, P. S., Cantisani, V., Dietrich, C. F., Gilja, O. H., Saftoiu, A., Bartels, E., Bertolotto, M., Calliada, F., Clevert, D.-A., Cosgrove, D. (2018). The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version). *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*, 39(02), e2-e44.
- Simler, N. R., Brenchley, P. E., Horrocks, A. W., Greaves, S. M., Hasleton, P. S., Egan, J. J. (2004). Angiogenic cytokines in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Thorax*, 59(7), 581-585. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.009860>
- Sperandeo, M., Rotondo, A., Guglielmi, G., Catalano, D., Feragalli, B., Trovato, G. M. (2014). Transthoracic ultrasound in the assessment of pleural and pulmonary diseases: use and limitations. *La radiologia medica*, 119(10), 729-740.
- Syrjala, H., Broas, M., Suramo, I., Ojala, A., Lahde, S. (1998). High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*, 27(2), 358-363. <https://doi.org/10.1086/514675>
- Tanaka, H., Yamada, G., Saikai, T., Hashimoto, M., Tanaka, S., Suzuki, K., Fujii, M., Takahashi, H., Abe, S. (2003). Increased airway vascularity in newly diagnosed asthma using a high-magnification bronchovideoscope. *Am J Respir Crit Care Med*, 168(12), 1495-1499. <https://doi.org/10.1164/rccm.200306-727OC>
- Teschler, H., Wessendorf, T. (2002). Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-2002-36121-2.pdf>

- Tinti, M. G., Rea, G., Frongillo, E., Saponara, A., Sperandeo, M. (2018). The pathologic patterns detectable by transthoracic ultrasonography are only the pleural and subpleural ones and are not specific: why compare them with high-resolution computed tomography? *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 37(7), 1847-1848.
- Travis, W. D., Costabel, U., Hansell, D. M., King, T. E., Jr., Lynch, D. A., Nicholson, A. G., Ryerson, C. J., Ryu, J. H., Selman, M., Wells, A. U., et al. (2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*, 188(6), 733-748.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>
- Trenker, C., Dohse, M., Ramaswamy, A., Michel, C., Görg, C. (2019). Histological validation of pulmonary infarction detected with contrast-enhanced ultrasound in patients with negative computed tomography pulmonary angiogram: a case series. *Journal of Clinical Ultrasound*, 47(8), 461-465.
- Turner-Warwick, M. (1963). Precapillary Systemic-Pulmonary Anastomoses. *Thorax*, 18(3), 225-237. <https://doi.org/10.1136/thx.18.3.225>
- Tzouvelekis, A., Anevlavis, S., Bouros, D. (2006). Angiogenesis in interstitial lung diseases: a pathogenetic hallmark or a bystander? *Respir Res*, 7(1), 82.
<https://doi.org/10.1186/1465-9921-7-82>
- Yuan, X., Zhang, J., Ao, G., Quan, C., Tian, Y., Li, H. (2012). Lung cancer perfusion: can we measure pulmonary and bronchial circulation simultaneously? *Eur Radiol*, 22(8), 1665-1671. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2414-5>
- Zare Mehrjardi, M., Kahkouee, S., Pourabdollah, M. (2017). Radio-pathological correlation of organizing pneumonia (OP): a pictorial review. *Br J Radiol*, 90(1071), 20160723. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160723>
- Zheng, Z., Pan, Y., Song, C., Wei, H., Wu, S., Wei, X., Pan, T., Li, J. (2012). Focal organizing pneumonia mimicking lung cancer: a surgeon's view. *Am Surg*, 78(1), 133-137. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22273330>
- Zhou, Y., Wang, L., Huang, M., Ding, J., Jiang, H., Zhou, K., Meng, F., Xiao, Y., Cai, H., Dai, J. (2019). A long-term retrospective study of patients with biopsy-proven cryptogenic organizing pneumonia. *Chronic respiratory disease*, 16, 1479973119853829.

10. Anhang

10.1 Verzeichnis der akademischen Lehrenden

Meine akademischen Lehrenden waren:

In Düsseldorf	Cetin	König	Rust
Aberle	Czubayko	Krones	Schäfer
Ahmadian	Donner-	Kruse	Schieffer
Brenneisen	Banzhoff	Lill	Schneider
Dragano	Engelhart-	Lohoff	Schroeder
Hegemann	Cabillic	Luster	Seifart
Klein	Feuser	Mahnken	Sekundo
Klöcker	Fritz	Maier	Stahl
Lehmann	Fuchs-	Maisner	Steiniger
Leimkugel	Winkelmann	Milani	Stuck
Piekorz	Geraedts	Moll	Thieme
Rehkämper	Görg	Müller	Timmermann
Rieder	Gress	Neubauer	Timmesfeld
Royer-Pokora	Grosse	Nimsky	Vogelmeier
Schaper	Hertl	Oberwinkler	Vojnar
Scheller	Hey	Oliver	Wagner
Schnitzler	Hildebrandt	Opitz	Wilhelm
Stahl	Hofmann	Pagenstecher	Wrocklage
von Gall	Hoyer	Peterlein	Wulf
Wilm	Hundt	Plant	
	Jerrentrup	Preisig-Müller	In Breslau
In Marburg	Kalmus	Rastan	Baran
Adamkiewicz	Kann	Renz	Jurek
Bartsch	Kinscherf	Richter	Mazur
Becker	Kircher	Roelcke	Skrzypiec
Bogdan	Kirschbaum	Rost	Szeląg
Brehm	Knipper	Ruchholtz	Szepietowski

10.2 Danksagung

Herzlich danken möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. C. Görg, für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas sowie für die zuverlässigen Korrekturen, die geduldige Unterstützung und die hervorragende Betreuung.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Ehsan Safai Zadeh für die hilfsbereite und zielgerichtete Betreuung meiner Arbeit und die stete Erreichbarkeit.

Zudem danke ich dem gesamten Team des Interdisziplinären Ultraschallzentrums des Universitätsklinikums Marburg.

Meinen Eltern und meinen drei Schwestern mit Ihren Familien danke ich für die Unterstützung und Motivation und das Interesse an meiner Arbeit. Ganz besonders möchte ich meiner Schwester Dr. Marlene Haccius und Ihrer Familie für die unermüdliche Unterstützung und Hilfsbereitschaft danken, sowie meinem Partner Roman Frings für die liebevolle Unterstützung und sein Verständnis.