

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Quantitative Thorax-CT-Analyse bei Patienten mit systemischer Sklerose vor und nach autologer Stammzelltransplantation: Vergleich der Ergebnisse mit Lungenfunktions-tests und mit klinischen Parametern

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Klemens Gregor Mark
aus
Neustadt an der Waldnaab

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Horger

2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Bethge

3. Berichterstatter: Privatdozent Dr. W.S. Gröschel

Tag der Disputation: 01. Juni 2018

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung.....	8
1.1 Definition.....	8
1.2 Epidemiologie	9
1.3 Klassifikation.....	10
1.4 Ätiologie.....	14
1.5 Pathogenese	15
1.6 Organbeteiligung	17
1.7 Therapie und Prognose	21
1.8 Autologe Stammzelltransplantation	28
1.9 Zielsetzung	31
2 Material und Methoden	32
2.1 Patientencharakteristika	32
2.2 Klinische Daten der Patienten	33
2.3 Referenzstandard: Lungenfunktionstests (PFT)	34
2.4 Klassifizierung des Therapieansprechens	34
2.5 CT-Protokoll.....	34
2.6 Bildauswertung	37
2.7 Quantitative Auswertung der CT-Aufnahmen	38
2.8 Statistik	39
3 Ergebnisse.....	40
3.1 Lungenfunktionstests.....	40
3.2 Quantitative CT-Analyse.....	42
3.3 Klinische Bewertung des Verlaufs der Hautbeteiligung nach der autologen Stammzelltransplantation.....	48
4 Diskussion	50
4.1 Die Eignung autologer Stammzelltransplantation bei Systemischer Sklerose mit Lungenbeteiligung.....	50
4.2 Die Eignung der TCT zum Therapieansprechen bei Systemischer Sklerose: Vergleich mit Lungenfunktionstests	51
4.3 Vergleich mit klinischen Hautscores	55
4.4 Gesamtbewertung	55
4.5 Ausblick	57
5 Zusammenfassung	58
6 Literaturverzeichnis.....	59

7	Erklärungen zum Eigenanteil	78
8	Veröffentlichungen.....	79

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 a – c:	41jährige Frau mit systemischer Sklerose (Erstdiagnose mit 38 Jahren), die sich einer Thorax-CT-Überwachung wie folgt unterzogen hat: Fünf Tage vor der autologen Stammzelltransplantation (a), sechs Monate nach der Transplantation (b) und 23 Monate nach der Transplantation (c). Man beachte die zurückgehende subpleurale Fibrose (Pfeile) sowie die sich verringernden Unterbereiche der Hounsfield-Einheiten, vor allem in der Lungenhaut (a – c) [adaptiert aus Kloth et al., 2016].....	38
Abb. 2 a – c:	Dieselbe 41jährige Frau wie in Abb. 1: Quantitative CT-Densitometrie (a: Eingangsuntersuchung fünf Tage vor der autologen Stammzelltransplantation). Bemerkenswert erscheint die anhaltende Erniedrigung der Lungenparenchymabschwächung sechs Monate nach der autologen Stammzelltransplantation (b) und 23 Monate danach (c) [adaptiert aus Kloth et al., 2016].....	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:ACR/EULAR-Klassifikationskriterien [nach van den Hoogen et al. 2013].	12
Tabelle 2: Pharmakotherapie der einzelnen Krankheitsmanifestationen im Rahmen der systemischen Sklerose [nach Postlethwaite et al., 2010].	24
Tabelle 3:Zelltherapien bei der systemischen Sklerose (SSc). Die Anzahl an „+“-Zeichen zeigt das Ausmaß der jeweiligen Effekte an. HSCT: hämatopoetische Stammzelltransplantation, MSC: mesenchymale Stammzellen, MNC: mononukleäre Zellen, ADC: aus dem Fettgewebe abgeleitete Zellen [nach van Rhijn-Brouwer et al., 2016].	25
Tabelle 4: Molekular-gerichtete Therapieansätze bei der SSc – die „Biologika“ der Fibrotherapie. Die Substanzen befinden sich derzeit in klinischen Studien. (TGFβ: transforming growth factor beta, CTGF: connective tissue growth factor, c-abl: cellular Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1, PDGFR: platelet-derived growth factor receptor, c-kit: Tyrosinkinase KIT, src: cellular and sarcoma, IL-13: Interleukin-13, 5-HT2B: Serotonin-Rezeptor-2B) [nach Distler, 2010].	27
Tabelle 5: Klinische Parameter des Lungenfunktionstests von Patienten mit Systemischer Sklerose der Lunge. Abkürzungen: Gesamtlungenvolumen (TLC), forciertes expiratorische maximales Atemvolumen (FVC), forciertes expiratorisches maximales Atemvolumen in einer Sekunde (FEV ₁), Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität während eines Atemzugs (DLCO _{CSB}) und der Prozentsatz der gemessenen Werte im Verhältnis zu den vorhergesagten Werten (Pre). * steht für statistische Signifikanz (p > 0,025) [adaptiert aus Kloth et al., 2016].	42
Tabelle 6: Überblick über das Gesamtlungenvolumen (TLC) in mL, die mittlere Lungendichte (MLD), die hohen Dämpfungswerte (HAV) und die niedrigen Dämpfungswerte (LAV) bei der Responder-Gruppe. Werte von p > 0,025 wurden als signifikant gewertet [adaptiert aus Kloth et al., 2016].	43
Tabelle 7: Überblick über das Gesamtlungenvolumen (TLC) in mL, die mittlere Lungendichte (MLD), die hohen Dämpfungswerte (HAV) und die niedrigen Dämpfungswerte (LAV) bei der Non-Responder-Gruppe. Werte von p > 0,025 wurden als signifikant gewertet [adaptiert aus Kloth et al., 2016].	43
Tabelle 8: Analyse der perzentilen Bereiche der linken und rechten Lungenhälfte vor und nach der autologen Stammzelltransplantation bei der Responder-Gruppe [adaptiert aus Kloth et al., 2016].	45
Tabelle 9: Analyse der perzentilen Bereiche der linken und rechten Lungenhälfte vor und nach der autologen Stammzelltransplantation bei der Non-Responder-Gruppe [adaptiert aus Kloth et al., 2016].	46
Tabelle 10: Analyse der perzentilen Bereiche des linken und rechten Lungenkerns bzw. der linken und rechten Lungenhaut vor und 24 Monate nach	

der autologen Stammzelltransplantation bei der Responder-Gruppe [adaptiert aus Kloth et al., 2016].....	47
Tabelle 11: Analyse der perzentilen Bereiche des linken und rechten Lungenkerns bzw. der linken und rechten Lungenhaut vor und 24 Monate nach der autologen Stammzelltransplantation bei der Non-Responder-Gruppe [adaptiert aus Kloth et al., 2016].....	48

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
ASSIST	Autologous Systemic Sclerosis Immune Suppression Trial
ASTIS	Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma
dcSSc	diffuse systemische Sklerose
DLCO _{CSB}	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität während eines Atemzugs
EULAR	European League against Rheumatism collaborative initiative
FEV1	Forciertes expiratorisches maximales Atemvolumen in einer Sekunde
FVC	Forciertes maximales Atemvolumen
GVHD	Graft versus host disease
HAV	High attenuation volume
HRCT	High resolution computed tomography
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
HU	Hounsfield Unit
ILD	Idiopathic lung disease
LAV	Low attenuation volume
mL	Milliliter
MLD	Mittlere Lungendichte
mRSS	Rodnan-Hautscore
PFT	Pulmonary function tests
Pre VC	Vorhergesagtes maximales Atemvolumen
SSc	Systemische Sklerose
TCT	Thorax-CT
TLC	Gesamtlungenvolumen
VC	Maximales Atemvolumen

1 Einleitung

Die systemische Sklerose, auch systemische Sklerodermie (von griech. skleros = hart und derma = Haut) stellt eine sehr selten auftretende und überaus schwerwiegende rheumatische Erkrankung dar, welche zum Teil mit einer hohen Mortalitätsrate verbunden ist [Distler, 2010]. Wie der Name andeutet, gilt die Verhärtung der Haut als ihr Leitsymptom, wobei es sich bei der systemischen Sklerose um eine ganze Gruppe von Erkrankungen mit Bindegewebsverhärtungen der Haut alleine oder der Haut mit zusätzlicher Beteiligung innerer Organe handelt [Varga und Abraham, 2007; Postlethwaite et al., 2010].

Im Jahr 1836 wurde der Terminus „Scleroderma“ zum ersten Mal von Giovambattista Fantonetti (1791 – 1861) in der Publikation einer Fallstudie erwähnt, wenn seine Patientin auch sicherlich nicht an der Krankheit litt, die heute als solche bezeichnet wird [de Silva und Parish, 1994]. Mitte des 19. Jahrhunderts wurde die Krankheit erstmals eindeutig von Thirial (1845) beschrieben [Barnett, 1996]. 1847 folgten weitere Berichte von Forget und Grisolle [Benedek und Rodnan, 1982]. Ebenfalls im Jahr 1847 benannte Gintrac die Erkrankung erstmals als „sclérodermie“. Diesen Terminus führte schließlich Koebner im Jahr 1865 in den deutschsprachigen Raum ein [Barnett, 1996; Selye, 1932].

1.1 Definition

Die systemische Sklerose (auch Sklerodermie, progressive Systemsklerose) zählt zu den entzündlichen autoimmunologisch induzierten Systemerkrankungen [Postlethwaite et al., 2010]. Sie gehört zum Formenkreis der rheumatischen Krankheiten, und hier speziell zu den Kollagenosen [Saar und Müller-Ladner, 2006; Hunzelmann et al. 2008; Distler, 2010]. Es handelt sich um eine seltene Multisystemerkrankung des Bindegewebes mit chronischem Verlauf. Sie geht mit Störungen der Mikrozirkulation, einer Akkumulation von Kollagen und fortschreitenden fibrotischen Umbauprozessen einher, welche neben der Haut auch die Gefäße, die inneren Organe und das muskuloskelettale System betreffen [Hettenkofer, 2003; Manger et al., 2005; Saar und Müller-Ladner, 2006;

Saar et al. 2007; Distler 2010; Allanore et al., 2016]. Letzteres kann sich in Form von Arthralgien und Arthritiden auswirken [Braunwald et al., 2001; Saar und Müller-Ladner, 2006]. Hinsichtlich der Häufigkeit muskuloskelettaler Beteiligungen sowie im Hinblick auf deren Schweregrad herrscht in Fachkreisen bisher jedoch noch keine Einigkeit [La Montagna et al., 2005; Özden, 2010].

Aufgrund der fehlgesteuerten Bindegewebsproduktion kommt es zu einer Verdickung und Verhärtung der Haut, worauf die Bezeichnung der Erkrankung zurückgeht [vgl. Kapitel 1]. Auf der Gefäßebene rufen die Anomalien hingegen das Raynaud-Syndrom hervor, was durch paroxysmale krampfartige Gefäßverengungen (Vasospasmen) gekennzeichnet ist und ein Erblassen von Fingern, Zehen, gelegentlich auch von Nase, Ohren und Brustwarzen zur Folge hat. Neben den bisher beschriebenen Erscheinungen wird die systemische Sklerose durch eine abnorme Aktivierung des Immunsystems sowie durch eine obliterierende Angiopathie mit Haut- und Organinfarkten charakterisiert [Manger et al., 2005; Arastéh et al., 2009]. Hinsichtlich der Haut- und Organbeteiligung äußert sich die systemische Sklerose überaus individuell. Dies gilt ebenfalls im Hinblick auf den Krankheitsverlauf sowie auf dessen Prognose [Braunwald et al., 2001; Hunzelmann et al., 2008].

1.2 Epidemiologie

Mit einer weltweiten jährlichen Inzidenz von 2 – 5/100.000 Einwohnern tritt die systemische Sklerose, in Abhängigkeit von der jeweiligen Literaturquelle, meist zwischen dem 30. und 65. Lebensjahr auf [Medsgger, 1994; Braunwald et al., 2001; Ferri et al., 2002; Mayes, 2003; Mayes et al., 2003; Saar und Müller-Ladner, 2006; Arastéh et al., 2009; Shanmugan und Steen, 2010]. Man kennt zudem die Form der spät beginnenden systemischen Sklerose, von welcher Menschen ab dem 75. Lebensjahr betroffen sind [Hugle et al., 2011]. Bei einer Prävalenz von 5 – 20/100.000 Einwohnern zeigen sich sowohl geografische, ethnische als auch geschlechtsspezifische Varianzen [Mayes, 2003; Mayes et al., 2003; Walker et al., 2007]. In den USA und in Australien gibt es mehr Betroffene als in Japan und Europa. In Europa lässt sich darüber hinaus ein Nord-

Süd-Gefälle konstatieren [Mayes, 2003; Mayes et al., 2003; Chiffrot et al., 2008].

Ethnisch gesehen weisen Afroamerikaner im Vergleich zu der kaukasischen Bevölkerungsgruppe eine signifikant höhere Prävalenz auf. Frauen sind – wie in der Regel von rheumatologischen Krankheiten – insgesamt zudem zehn bis fünfzehn Mal häufiger betroffen als Männer. Da frühe oder atypische Krankheitsverläufe häufig unentdeckt bleiben, werden sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz wahrscheinlich eher zu niedrig eingestuft [Braunwald et al., 2001].

1.3 Klassifikation

Die Systemsklerose zeigt ein heterotopes Erscheinungsbild. Eine Früherkennung ist dadurch erschwert, ebenso wie die Einteilung und Klassifikation. Die entsprechenden Kriterien richten sich vor allem nach den klinischen Symptomen sowie nach deren Ausprägung. Im Jahr 1980 wurden vonseiten des American College of Rheumatology (ACR) Kriterien vorgelegt, nach welchen die systemische Sklerose klassifiziert werden konnte (American Rheumatism Association, 1980). Diese wurden in ein Haupt- und drei Nebenkriterien unterteilt:

Hauptkriterien: Sklerodermatöse Hautveränderungen proximal der Metacarpophalangealgelenke (MCP) oder der Metatarsophalangealgelenke (MTP).

Nebenkriterien: Sklerodaktylie, welche sich auf Finger und Zehen begrenzt, Narben oder Substanzverlust und Grübchenbildung der distalen Finger- bzw. Zehenweichteile infolge einer Ischämie, und bilaterale basale Lungenfibrose.

Dem American College of Rheumatology zufolge handelt es sich dann um eine systemische Sklerose, wenn entweder das Hauptkriterium oder zumindest zwei der Nebenkriterien erfüllt sind. In der Literatur findet man für die Sensitivität für diese Kriterien mit 91 % beurteilt, die Sensitivität für die Erfüllung zweier oder dreier Nebenkriterien mit 97 % sowie die Spezifität mit 98 %. Die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology erwiesen sich jedoch als

zu wenig sensitiv, um damit frühe Formen der systemischen Sklerose erkennen zu können. Zudem beschränkten sie sich im Wesentlichen auf die Hauterscheinungen, welche im Zusammenhang mit der Erkrankung auftreten. Aus diesen Gründen legten das American College of Rheumatology und die European League against Rheumatism collaborative initiative (EULAR) im Jahr 2013 neue Klassifikationskriterien vor, in welche die ursprünglichen Kriterien miteinbezogen wurden (van den Hoogen et al., 2013).

Den neuen Kriterien zufolge ist es ausreichend für die Zuordnung zur systemischen Sklerose, wenn ein Patient Hautverdickungen der Finger aufweist, welche sich bis proximal der Metacarpophalangealgelenke ausdehnen. Ist dieses Symptom jedoch nicht vorhanden, gibt es weitere sieben Einzelpunkte, die variierend gewichtet werden. Zu diesen zählen: Hautverdickungen der Finger, Läsionen der Fingerspitzen, Teleangiektasien, abnorme Nagelfaltenkapillaren, die interstitielle Lungenerkrankung und/oder eine pulmonale arterielle Hypertonie, das Raynaud-Syndrom sowie der systemischen Sklerose zugehörige Autoantikörper (van den Hoogen et al., 2013). Nach Einschätzung der Expertengruppe stellen die neuen ACR/EULAR-Klassifikationskriterien eine bessere Grundlage dar, um Patienten korrekt der Krankheit zuzuordnen zu können.

ACR/EULAR-Klassifikationskriterien		
Hauptkriterium	Nebenkriterien	Punkte
Dermatosklerose der Finger*	Geschwollene Finger	2
	Kompletter Finger, distal bis MCP	4
Läsionen der Fingerspitzen*	Digitale Ulzerationen	2
	Grübchenbildung	3
Teleangiektasien		2
Auffällige Kapillarmikroskopie		2
Interstitielle Lungenerkrankung/ pulmonal-arterielle Hypertonie		2
Raynaud-Syndrom		3
Typische Antikörper: Anti-Centromer, Anti-Topoisomerase-1 (anti-ScL 70), Anti-RNA-Polymerase III		3
Auswertung: Die Klassifikationskriterien gelten bei neun oder mehr Punkten als erfüllt.		
*Bei gleichzeitiger Nennung wird nur das höher Gewichtete berücksichtigt.		

Tabelle 1: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien [nach van den Hoogen et al. 2013].

International unterscheidet man bei der systemischen Sklerose zudem noch nach zwei Verlaufsformen: der limitierten und der diffusen [LeRoy et al., 1988]. Dabei ist die limitierte Form (lcSSc) durch Hautveränderungen distal der Ellenbogen- oder Kniegelenke gekennzeichnet. Auch die Gesichtshaut und die Halspartien können betroffen sein. Die Patienten leiden bei der Diagnosestellung in der Regel bereits seit Jahren am Raynaud-Syndrom. Typisch für die limitierte systemische Sklerose ist, dass sie einen langsamen Verlauf zeigt. Darüber hinaus lassen sich Anti-Centromer Antikörper (ACA) nachweisen. Ebenso sind innere Organe oftmals beteiligt.

Die limitierte systemische Sklerose tritt zudem in einer Sonderform auf, dem sogenannten CREST-Syndrom, bei welchem folgende Kriterien erfüllt sein müssen [LeRoy et al., 1988; Braunwald et al., 2001; Meyer, 2002; Saar und Müller-Ladner, 2006; Arastéh et al., 2009]: **C**alcinosis cutis, **R**aynaud-Syndrom, **E**sophageale Dysfunktion, **S**klerodaktylie sowie **T**eleangiektasien. Im Vergleich zur diffusen systemischen Sklerose hat das CREST-Syndrom eine gute Prognose. Ein schwerwiegender Verlauf tritt eher selten auf. Es kommt jedoch gelegentlich zur Gangrän der Finger, wobei mit dem Verlust der Phalanx zu rechnen ist, sowie zur pulmonalen Hypertonie [Meyer, 2002].

Die diffuse systemische Sklerose (dcSSc) geht mit einer raschen Progression der Hautverdickungen an den proximalen und distalen Extremitäten einher. Ebenso sind die Hautpartien des Gesichts und des gesamten Körperstamms betroffen. Im Gegensatz zur limitierten Verlaufsform tritt das Raynaud-Syndrom nur kurze Zeit bis etwa zu einem Jahr vor den Hautveränderungen auf. Die Hautveränderungen breiten sich rasch über den gesamten Körper aus. Im Fall der diffusen systemischen Sklerose lassen sich Anti-Topoisomerase-1 Antikörper (anti-ScL 70) nachweisen [Meurer et al., 1985]. Auch bei der diffusen systemischen Sklerose sind häufig die inneren Organe betroffen.

An der limitierten Verlaufsform leiden etwa 50 %, an der diffusen ca. 30 % aller Patienten. Die restlichen 20 % der Patienten sind von anderen Subtypen betroffen [Hunzelmann et al., 2008]. Maier und Kollegen verglichen die limitierte und

diffuse Verlaufsform im Rahmen einer Studie mit 7.655 Patienten: Vom Beginn des Raynaud-Syndroms bis zum Übergreifen auf die Haut und Organe verging bei der limitierten systemischen Sklerose ein Zeitraum von 5,1 (\pm 9,1) Jahren und bei der diffusen dauerte es lediglich 1,8 (\pm 5,5) Jahre [Meier et al., 2012]. Die Ausprägung der Organbeteiligung korreliert mehr mit dem jeweiligen Antikörpermuster, als mit dem jeweiligen Subtyp der systemischen Sklerose [LeRoy et al., 1988, Saar und Müller-Ladner, 2006; Hunzelmann et al., 2008].

Neben den bereits beschriebenen Untertypen kennt man noch vier weitere Formen: die systemische Sklerose sine Scleroderma (ssSSc), das Sharp-Syndrom (Mixed Connective Tissue Disease; MCTD), das Overlap-Syndrom sowie die undifferenzierte Kollagenose (Undifferentiated Connective Tissue Disease; UCTD) [Sharp et al., 1976; Poormoghim et al., 2000; Szücs et al., 2007; Hunzelmann et al., 2008; Bodolay und Szegedi, 2009; Hachulla und Launay, 2011]. Das lateinische Wort „sine“ bedeutet „ohne“, was darauf hindeutet, dass Patienten dieses Untertyps keine Hautveränderungen haben. Die übrigen typischen Symptome sind jedoch vorhanden [Poormoghim et al., 2000; Hachulla und Launay, 2011]. Das Sharp-Syndrom (MCTD) kann auch als Mischkollagenose bezeichnet werden [Sharp et al., 1976]. Hierbei ist es charakteristisch, dass die Patienten Symptome zweier oder mehrerer unterschiedlicher Kollagenosen zugleich aufweisen, beispielsweise von der systemischen Sklerose und Lupus erythematoses, Myositis oder der undifferenzierten Kollagenose (UCTD). Ebenso lassen sich spezifische Antikörper (anti-U1RNP) nachweisen. Das Overlap-Syndrom bezeichnet eine Überlappungsform der systemischen Sklerose mit rheumatoiden Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen [Turkcapar et al., 2006; Szücs et al., 2007]. Bei diesem Untertyp der systemischen Sklerose treten keine U1RNP-Antikörper auf. Der vierte Subtyp, die undifferenzierte Kollagenose (UCTD), zeichnet sich dadurch aus, dass die Kriterien weder für die Diagnose einer systemischen Sklerose noch für eine andere Autoimmunerkrankung erfüllt sind, obwohl beim Patienten sowohl klinische Symptome als auch serologische Auffälligkeiten nachzuweisen sind [Hunzelmann et al., 2008; Bodolay und Szegedi, 2009].

Bisher ermöglichte die beschriebene Unterteilung in die sechs Subtypen der systemischen Sklerose die angemessene Klassifizierung sehr vieler Betroffener.

Auch deren spezieller Erkrankungszustand und -grad konnte damit weitgehend genau erfasst werden. Die aktuellen ACR/EULAR-Kriterien erlauben demgegenüber jedoch voraussichtlich eine deutlich verbesserte und exaktere Erfassung von Patienten, weshalb es auf lange Sicht voraussichtlich erforderlich sein wird, weitere Subtypen zu benennen und auf dieser Basis eine neue Einteilung zu erstellen.

1.4 Ätiologie

Bis heute ist es infolge der hohen Komplexität der systemischen Sklerose nicht gelungen, deren Entstehungsursache soweit zu erforschen, dass alle Komponenten unter einem gemeinsamen Nenner subsumiert werden [Braunwald et al., 2001; Hettenkofer, 2003; Zuber und Spertini, 2006; Arastéh et al. 2009; Kowal-Bielecka et al., 2009; Herold, 2016].

Zahlreiche Gene greifen in die Immunregulierung ein, deren Polymorphismen im Hinblick auf die Entstehung der systemischen Sklerose relevant sind und in welchem Zusammenhang man von einer genetischen Prädisposition ausgeht [McGregor et al., 1988; Mayes 1997; Agarwal und Reveille, 2010]. Verschiedene Single Nucleotid Polymorphismen (SNP) scheinen darüber hinaus auf ein erhöhtes Erkrankungsrisiko hinzuweisen sowie bezüglich der Ausprägung einer Lungenfibrose und der Überlebensdauer eine Rolle zu spielen [Allanore et al., 2011; Sharif et al., 2012]. Darüber hinaus werden Chemikalien und endogene Faktoren, wie z. B. organische Lösungsmittel, Silikate, Pestizide, Quarzstaub sowie auch bakterielle oder virale Infektionen (Parvovirus B19, Cytomegalovirus), im Hinblick auf die Entstehung der systemischen Sklerose diskutiert [Ohtsuka und Yamazaki, 2004; Mora, 2009]. Da bei betroffenen Frauen häufiger Mikrochimärismus vorliegt, steht auch diese Möglichkeit in der Diskussion [Artlett et al., 1999]. Von Mikrochimärismus spricht man, wenn fetale Zellen weiter

im Gewebe persistieren. Diese könnten eine Art Graft-versus-Host-Reaktion auslösen und immunologische Veränderungen hervorrufen.

1.5 Pathogenese

Hinsichtlich der Pathogenese sind drei Prozesse beschrieben worden, die bei der Systemsklerose stattfinden:

- Ausgeprägte vaskuläre Veränderungen (Vaskulopathie)
- Immunologische Anomalien auf humoraler und zellulärer Ebene
- Starke, fortschreitende Fibrose von Haut und inneren Organen

Die Kommunikation des Immunsystems erfolgt sowohl über Kontakte zwischen beteiligten Zellen und Zellgruppen als auch über Zytokine. Eine Störung des zellulären und die Aktivierung des humoralen Immunsystems betrachtet man als Auslöser bei der Entwicklung der Vaskulopathie sowie der Fibrose, da es dabei zu einer Intimazellproliferation mit nachfolgender Gefäßokklusion, einer Fibroblastenaktivierung und zu einer Stimulation der Matrixsynthese kommt [Distler et al., 2004; Kurylczyn-Moskal et al., 2005; Manger et al., 2005; Distler et al., 2006; Zuber und Spertini, 2006; Allanore et al., 2016]. Von den Fibroblasten wird zuviel Kollagen produziert, welches schließlich um die Gefäße herum abgelagert wird und die Vaskulopathie hervorruft [Manger et al., 2005]. Diese wird in Form des Raynaud-Syndroms erkennbar und führt infolge einer beständigen Dysregulation der Durchblutung zu chronischen Ischämien [Braunwald et al., 2001]. Von den Gefäßveränderungen sind allerdings keineswegs nur die Finger betroffen, sondern ebenso die inneren Organe. Dies gilt insbesondere für die Lungen, die Nieren, das Herz sowie den Gastrointestinaltrakt (vgl. Kapitel 1.6). Die vaskulären Veränderungen sind folglich signifikant an der Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit der systemischen Sklerose verantwortlich [Cerinic et al., 2003; Müller-Ladner et al., 2009].

Dass Antikörper im Umfeld der systemischen Sklerose eine Rolle spielen, wurde oben bereits erwähnt. So ließen sich bei nahezu allen Patienten (95 %) anti-

nukleäre Antikörper (ANA) nachweisen. Inwieweit diese in die Pathophysiologie eingreifen, konnte bislang jedoch nicht geklärt werden [Krieg und Hunzelmann, 2006].

Andere Antikörper hingegen bringt man durchaus in den Zusammenhang mit der Erkrankung. Dazu zählen beispielsweise die Antikörper gegen den Endothelin-1 Typ A Rezeptor (ET(A)R) und den Angiotensin II Typ 1 Rezeptor (AT(1)R), welche offenbar beide in den Verlauf und die Mortalität der Krankheit involviert sind, und daher als Biomarker geeignet erscheinen [Riemekasten et al., 2011]. Bei allen Patienten findet man darüber hinaus einen Antikörper, welcher sich gegen den Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) richtet und hinsichtlich der übermäßigen Kollagenproduktion bedeutsam ist [Baroni et al., 2006]. An den Autoimmunreaktionen der systemischen Sklerose sind zudem sowohl T- als auch B-Zellen beteiligt. Was die ersteren anbelangt, tragen diese zu einer erhöhten Zytokinsekretion bei, insbesondere von Interleukinen (IL-2, IL-4, IL-6 und IL-10) und dem Transforming-Growth-Factor- β (TGF- β). IL-4 und TGF- β sind vor allem an der Entstehung der Fibrose beteiligt [Kondo et al., 2001; Zuber und Spertini, 2006]. Darüber hinaus zeigen sich vermehrt T-Zellen in Blut und Gewebe [Krieg und Hunzelmann, 2006; Giovanetti et al., 2010]. Speziell im Hinblick auf die Entwicklung der Lungenfibrose hat man Immunzellen (B-Zellen) gefunden, welche durch deren verstärkte Proliferation inflammatorische Reaktionen hervorrufen, die letztlich in eine Fibrose münden [Kondo et al., 2001]. Ein Ungleichgewicht zwischen der Synthese extrazellulärer Matrix sowie deren Abbau führt letztlich zur fortschreitenden Fibrose [Chujo et al., 2005; Krieg und Hunzelmann, 2006]. Die überschießende Kollagenproduktion wiederum lässt sich auf gestörte Interaktionen auf der zugehörigen Zellebene (Endothelzellen, mononukleäre Zellen und Fibroblasten) zurückführen, woran insbesondere auch Zytokine und die Wachstumsfaktoren TGF- β und der Connective Tissue Growth Factor (CTGF) beteiligt sind [Tamby et al., 2003]. Neben den bereits genannten Störungen kommt es ebenso zu veränderten Vernetzungen des Kollagens vom Typ 1 in den Fibroblasten, wodurch sowohl Elastizität als auch Funktionalität eingebüßt wird [van der Slot et al., 2003; Janin, 2010].

1.6 Organbeteiligung

Neben der Hautbeteiligung können von der systemischen Sklerose, wie bereits erwähnt, ebenso innere Organe betroffen sein. Dies gilt zu etwa 90 % für den Gastrointestinaltrakt, zu 70 % für die Lunge sowie zu ca. 20 % für Niere, Herz und den Bewegungsapparat [Altmeyer und Paech, 2010].

Die systemische Sklerose kann im gesamten Verdauungstrakt zu spezifischen Veränderungen führen. Erkennbar wird dies durch eine allgemeine Hypomotilität. Meist ist der Ösophagus (Speiseröhre) besonders stark in Mitleidenschaft gezogen, da die Peristaltik nur eingeschränkt funktioniert. Dies geht mit einer geringeren Selbstreinigungskraft und mit Schluckbeschwerden einher. Die Patienten leiden häufig am chronischen Säurereflux mit nachfolgender Refluxösophagitis (gastro-ösophageale Refluxerkrankung) infolge eines verminderten Drucks des unteren Ösophagussphinkters [Ntoumazios et al., 2006]. Die ständige Säureeinwirkung kann Narben verursachen, welche dann zu Stenosen des Ösophagus führen [Sjogren, 1994; Gonzalez et al., 2001; Attar, 2002; Marie, 2006; Savas et al., 2007]. Darüber hinaus kann es zum Barrett-Ösophagus kommen, welcher als Präkanzerose einzustufen ist [Sharma et al., 2000].

Ähnlich wie im Ösophagus können ebenfalls Motilitätseinschränkungen im Magen-Darmbereich auftreten [Bortolotti et al., 1991]. Insbesondere wirkt sich das auf die Gastroparese (Magenentleerung) sowie auf den gastroduodenalen Bereich aus. Die Patienten klagen über Anorexie, Übelkeit und Erbrechen oder auch über abdominelle Beschwerden und Steatorrhoe (Pankreasstuhl, Fettstuhl). Bakterielle Fehlbesiedelungen und Veränderungen im Intestinalbereich führen dabei zur Malabsorption [Sjogren 1994; Attar, 2002; Marie, 2006].

Des Weiteren kann das Kolon betroffen sein, was mit Durchfällen oder Verstopfungen einhergeht. Auch hierbei ist eine geringere Motilität ursächlich, wodurch der Speisebrei langsamer durch den Darmtrakt transportiert wird. Sehr unangenehm für die Patienten ist zudem der Verlust des anorektalen Reflexes. Hierbei erschlafft der Sphincter ani internus bei gleichzeitiger Kontraktion des Sphincter

ani externus und analer Dilatation, was letztlich eine anale Inkontinenz zur Folge hat [Heyt et al., 2004; Thoua et al., 2011; Thoua et al., 2012].

Ist im Rahmen der systemischen Sklerose die Lunge betroffen, dann tritt entweder eine Lungenfibrose oder eine pulmonale Hypertonie auf [Solomon et al., 2013]. Die Lungenfibrose ist durch eine Fibrosierung des interstitiellen Lungengewebes gekennzeichnet, welche mit einer konsekutiv verminderten Dehnbarkeit der Lunge (Lungencompliance) einhergeht [Mathai et al., 2009 und 2016; Cottin, 2013]. Dabei ist die Respiration des Patienten restriktiv gestört, wobei zugleich die Vitalkapazität und das Gesamtlungenvolumen eingeschränkt sind. Dies macht sich insbesondere durch eine Dyspnoe sowie durch eine geringere Leistungsfähigkeit bemerkbar. Eine Lungenfibrose tritt vor allem bei Patienten mit einer diffusen systemischen Sklerose (dcSSc) auf, woraus letztlich eine sekundäre pulmonale Hypertonie resultiert [Harris und Rosen, 2003; Ho und Reveille, 2003; le Pavec et al., 2011].

Bei der pulmonalen Hypertonie muss die primäre Form von der sekundären unterschieden werden [McLaughlin et al., 2009]. Die primäre Form ist eine idiopathische Erkrankung, welche pathophysiologisch auf intrinsische Lungengefäßveränderungen zurückzuführen ist. Durch diese wird der pulmonale Druck erhöht, was wiederum zu einem Anstieg der Vasokonstriktion, einer Endothelzellproliferation und einer Hypertrophierung der glatten Gefäßmuskulatur führt [Ramirez und Varga, 2004; McLaughlin et al., 2009]. Bei Patienten mit der limitierten systemischen Sklerose (lcSSc) trifft man häufig auf eine pulmonale Hypertonie, welche pathophysiologisch der primären Form ähnelt [Harris und Rosen, 2003; Mitri et al., 2003; Steen und Medsger, 2003].

Infolge interstitieller Gewebeverdichtungen, welche bei einer Lungenfibrose auftreten, kommt es zu einer sekundären pulmonalen Hypertonie. Durch die Lungenfibrose werden die Lungengefäße zunehmend versteift und eingeengt, wodurch der intraluminale Druck ansteigt. Werte, die 25 mmHg überschreiten, werden als pathologisch eingestuft [Montani et al., 2013; Seeger et al., 2013; Onda et al., 2014].

Klinisch verlaufen die primäre und die sekundäre Hypertonie ähnlich. Rasche Ermüdbarkeit, belastungsabhängige Dyspnoe, Tachykardien und Schwindel zählen zu den Hauptsymptomen.

Darüber hinaus können periphere Ödeme, gestaute Halsvenen, Leberdruckschmerz und Stauungsgastritis auf eine Rechtsherzinsuffizienz hinweisen. Als Folge der pulmonalen Hypertonie kann sich eine chronische Form des Cor pulmonale herausbilden [Naeije et al., 2014; Pinski, 2016].

Neben dem Gastrointestinaltrakt und der Lunge können auch die Nieren von der systemischen Sklerose betroffen sein. Dies stellt eine überaus schwere Komplikation dar. Die Anzeichen können verhältnismäßig unspezifisch sein, wie beispielsweise eine Erhöhung des Serumkreatinins über 1,2 mg/dl), eine Proteinurie oder eine renale arterielle Hypertonie, im Gegensatz zur typischeren renalen Krise [Shor und Halabe, 2002; Prisant et al., 2003; Steen, 2003; Steen et al., 2003 und 2005; Gibney et al., 2004; Mouthon et al., 2011 und 2014]. Eine renale Krise wird vor allem durch maligne Hypertonie, Hyperreninämie, Azotämie, renale Anämie sowie durch progressives Nierenversagen gekennzeichnet [Prisant et al., 2003; Steen, 2003; Mouthon 2011 und 2014]. Diese Charakteristika findet man vor allem bei Patienten mit einer diffusen und sehr rasch fortschreitenden Hautfibrose [Steen, 25003; Steen et al., 2003]. Serologisch lassen sich RNAP-3-Antikörper nachweisen [White, 1996; Mouthon et al., 2002; Gu et al., 2008]. Nierenödeme, Intimaproliferation und glomeruläre Veränderungen mit arterieller Obliteration sind typisch für das histologische Bild. Die beschriebenen Veränderungen führen letztlich zu einer geringeren Durchblutung der Nieren, was wiederum die oben genannte Hyperreninämie sowie eine arterielle Hypertonie nach sich zieht. All dies setzt schließlich die Nierenausscheidungsfunktionen herab, welche sich zudem beständig progressiv verschlechtern [Shor und Halabe, 2002; Prisant et al., 2003; Steen, 2003; Shanmugam und Stehen, 2012; Bose et al., 2015; Ghossein et al., 2016]. Wenn eine Beteiligung der Niere sowie eine entsprechende renale Krise im Zusammenhang mit der systemischen Sklerose auch selten vorkommen, sollte man dennoch nicht verkennen, dass gerade die renale Krise auch als erstes Anzeichen einer systemi-

schen Sklerose in Erscheinung treten kann [Logee und Lakshminarayanan, 2015].

Wie oben erwähnt können – neben dem Gastrointestinaltrakt, der Lunge und den Nieren – zudem das Herz, die Muskulatur sowie das Skelett durch die systemische Sklerose in Mitleidenschaft gezogen werden.

Ist das Herz betroffen, dann macht sich dies in der Regel als Kardiomyopathie mit gleichzeitiger Myokard- und Perikardfibrose bemerkbar [Altmeyer und Paech, 2010]. Ebenso können Reizleitungsstörungen, Herzrhythmusstörungen, links- oder rechtsventrikuläre Dysfunktion, eine Herzinsuffizienz oder ein Perikarderguss die Folge dieser Organbeteiligung sein [D'Andrea et al., 2004; Kahan und Allanore, 2008; Allanore und Meune, 2010; Vemulapalli et al., 2016]. Zu Herzbeteiligungen kommt es vor allem bei Patienten mit der diffusen Form der systemischen Sklerose. Klinische Herzsymptome sind dabei bei ca. 15 % der Patienten zu verzeichnen [Steen und Medsger, 2000]. In der Studie von Steen und Medsger wurden 20 % aller Todesfälle auf eine Herzbeteiligung zurückgeführt. Weltweit wird die kardiale Beteiligung für 26 % der Todesfälle im Zusammenhang mit der systemischen Sklerose verantwortlich gemacht [Mayes, 2003; Wollenhaupt und Pott, 2011]. Besonders kritisch kann eine Herzbeteiligung offenbar in der Hinsicht sein, dass Patienten völlig symptomfrei erscheinen, bevor schließlich Vaskulopathien auftreten, wodurch eine frühe Identifikation derjenigen Patienten erschwert wird, die ein erhöhtes Herzrisiko aufweisen [D'Andrea, 2004]. D'Andrea und Kollegen konnten nachweisen, dass sich insbesondere nicht-invasive Techniken, wie die gepulste myokardiale Dopplerbildgebung (DMI) und spezielle Formen der Echokardiographie (SRI), gut und reproduzierbar dazu eignen, um links- und rechtsventrikuläre Herzbeteiligungen bei diffuseren und schwereren Verlaufsformen der systemischen Sklerose frühzeitig identifizieren zu können [D'Andrea et al., 2005]. Im Zusammenhang mit der limitierten Form der systemischen Sklerose treten nur sekundär Herzererscheinungen auf. Diese entstehen infolge der Lungenfibrose oder einer isolierten pulmonalen Hypertonie [Piper, 2007].

Muskuloskelettale Manifestationen kommen bei Patienten mit systemischer Sklerose häufig vor [Ranque et al., 2007; Rojana-Udomsart et al., 2010; Avouac et al., 2012; Clements et al., 2012; Schanz et al., 2012; Schmeiser et al., 2012]. Im Hinblick auf die muskuläre Beteiligung im Rahmen der systemischen Sklerose können nichtentzündliche und entzündliche Veränderungen auftreten. Zu diesen zählen beispielsweise die Myopathie und die Myositis [Ranque et al., 2007 und 2010; Postolova et al., 2016].

Im Zusammenhang mit der systemischen Sklerose kann es auch zu arthritischen Gelenksveränderungen kommen, die einer rheumatoiden Arthritis ähneln [Horiki et al., 1996; Szücs et al., 2007; Horimoto und da Costa, 2016]. Mit der systemischen Sklerose kann das sogenannte Sjögren Syndrom einhergehen, ebenso können die Schleimhäute von Mund, Nase und dem Genitalbereich betroffen sein und eine Sicca-Symptomatik aufweisen [Avouac et al., 2006 Kobak et al., 2013].

1.7 Therapie und Prognose

Bislang gilt die systemische Sklerose als unheilbare Krankheit. Infolge ihrer hohen Komplexität sowie der sehr unterschiedlichen Verlaufsformen der Erkrankung erweist sich die Therapie als überaus anspruchsvoll [Saar und Müller-Ladner, 2006; Kowal-Bielecka et al., 2009]. Da die Pathogenese bisher nicht vollständig aufgeklärt ist, der Beginn der Erkrankung äußerst heterogen verläuft, unterschiedliche Organe betroffen sein können und die Progression sehr variabel ist, verfügt man in therapeutischer Hinsicht derzeit über keinen Goldstandard [Blank et al., 2006; Arastéh et al., 2009; Avouac et al., 2009; Hassani und Feldman, 2016].

Im Vordergrund der Therapie steht die Behandlung der jeweiligen Symptome und der betroffenen Organsysteme. Hierbei kommen individuell zugeschnittene Kombinationstherapien zum Einsatz, welche sich sowohl am Krankheitsverlauf als auch an der Organbeteiligung ausrichten [McMahan und Wigley, 2014]. Eine besondere Aufmerksamkeit gilt der Prävention der Vaskulopathie, der Fibrosen sowie des Autoimmungeschehens [Braunwald et al., 2001]. Um ersteres zu er-

zielen, versucht man die entzündlichen Prozesse zu vermindern oder zu unterbinden. Im Zusammenhang mit dem Autoimmungeschehen können sich Medikamente als hilfreich erweisen, die ebenfalls bei anderen Autoimmunerkrankungen zum Einsatz kommen, wie z. B. monoklonale Antikörper (Rituximab, Tocilizumab etc.) oder Immunglobuline (IVIg) [Distler, 2010; McMahan und Wigley, 2014]. Dennoch sind die Ergebnisse unter Einsatz von Immunsuppressiva teilweise ernüchternd, wie Studien z. B. im Hinblick auf D-Penicillamin und andere Substanzen zeigten [Distler, 2010; van Rhijn-Brouwer et al., 2016].

Die Raynaud-Symptomatik wird z. B. mit Kalziumkanalblockern, Sildenafil und anderen Phosphodiesterase-V-Inhibitoren oder mit Iloprost (IV) behandelt [Postlethwaite et al., 2010]. Im Hinblick auf die Raynaud-Symptomatik sollte zudem vor allem eine Kälteexposition vermieden und entsprechende Kleidung getragen werden. Atrophien, Muskelkontrakturen und entsprechenden Symptomen kann mithilfe von Krankengymnastik, Massagen, Phototherapie (UVA1-Bestrahlung) und Ergotherapie vorgebeugt werden [Hassani und Feldman, 2016]. Bei bestehenden Kontrakturen, Fehlstellungen sowie schmerzhaft digitalen Ulzerationen können chirurgische Eingriffe notwendig werden [Arastéh et al., 2009]. Zur Prävention letzterer ist ebenfalls der Wirkstoff Bosentan seit 2007 zugelassen [Distler, 2010; Postlethwaite et al., 2010]. Darüber hinaus setzt man in diesem Zusammenhang ebenfalls Statine, Iloprost (IV) und Aspirin ein.

Organmanifestationen wie die Lungenfibrose oder die Alveolitis können mit Immunmodulatoren (Cyclophosphamid, Mycophenolat mofetil, Azathioprin) therapiert werden [Blank et al., 2006; Saar und Müller-Ladner, 2006; Arastéh et al., 2009; Kowal-Bielecka et al., 2009; Distler, 2010; Postlethwaite et al., 2010; Mathai und Danoff, 2016]. Im Zusammenhang mit der pulmonalen arteriellen Hypertonie, welche mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht, hat man in den vergangenen anderthalb Jahrzehnten einen deutlichen Fortschritt erzielen können: Neben Prostazyklinanaloga (Epoprostenol, Treprostinil, Iloprost) erwiesen sich auch Phosphodiesterase-V-Inhibitoren und Endothelin-Rezeptorantagonisten (Bosentan, Sitaxsentan, Ambrisentan) als wirkungsvoll [Saar und Müller-Ladner, 2006; Arastéh et al., 2009; Kowal-Bielecka et al., 2009; Distler, 2010; Postlethwaite et al., 2010]. Weitere Wirkstoffe befinden sich

derzeit noch in der Entwicklung und Erprobung [Allanore et al., 2016]. Mithilfe der genannten Substanzklassen verbessern sich nicht nur die hämodynamischen Werte und die funktionelle Leistungsfähigkeit, sondern auch das Überleben [Distler, 2010].

Bei einer sklerodermalen renalen Krise sind eine rasche Blutdrucksenkung sowie die Nephroprotektion erforderlich, was mithilfe von ACE-Hemmern in Kombination mit Kalziumkanalblockern, Betablockern oder Nitratinfusionen geschehen kann [Arastéh et al., 2009; Kowal-Bielecka et al., 2009; Postlethwaite et al., 2010; Herold, 2016].

Krankheitsmanifestation	Pharmakotherapie
Raynaud-Symptom	Kalziumkanalblocker, Sildenafil und andere Phosphodiesterase-V-Inhibitoren, Iloprost (IV)
Digitale Ulzerationen	Bosentan, Statine, Iloprost (IV), Aspirin
Sklerodermale renale Krise	ACE-Hemmer mit Kalziumkanalblockern und zusätzlich Betablockern oder Nitratinfusionen zur Kontrolle der Hypertonie
Ösophagusdysmotilität	Protonenpumpenhemmer
Verzögerte Magenentleerung	Metoclopramid, Domperidon, Erythromycin
Dünndarmdysmotilität	Octerotid, Antibiotika
Colondysmotilität	Erythromycin, Prucaloprid, Octreotid
Vasospasmen der Koronararterien	Kalziumkanalblocker, ACE-Hemmer, Dipyridamol
Progressive Lungenfibrose	Cyclophosphamid, Mycophenolat mofetil, Azathioprin
Pulmonale arterielle Hypertonie	Prostazyklinanaloga (Epoprostenol, Treprostinil, Iloprost), Endothelin-Rezeptorantagonisten (Bosentan, Sitaxsentan, Ambrisentan), Phosphodiesterase-V-Inhibitoren
Arthritis	DMARDs (Hydroxychloroquin, Methotrexat, Sulfasalazin)

Osteoporose	Kalzium, Vitamin D ₃ , Biphosphonate (IV)
-------------	--

Tabelle 2: Pharmakotherapie der einzelnen Krankheitsmanifestationen im Rahmen der systemischen Sklerose [nach Postlethwaite et al., 2010].

Bei manchen von systemischer Sklerose Betroffenen mit fortgeschrittener Lungenfibrose kann eine Lungentransplantation erforderlich sein [Mathai und Danoff, 2016]. Dieser Schritt muss jedoch sorgfältig erwogen werden, zumal in der Regel andere Manifestationen der systemischen Sklerose und Komorbiditäten vorliegen.

Neben der Pharmakotherapie erscheint heute vor allem bei schweren Fällen der systemischen Sklerose die autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) aussichtsreich, wie Beobachtungsstudien belegen, wenn diese Therapieform auch im ersten Jahr nach der Therapie mit einer Mortalitätsrate von ca. 10 % infolge der Behandlung einhergeht [Distler, 2010; Henes et al., 2016; Ramaswamy et al., 2016; van Rhijn-Brouwer et al., 2016; Del Papa et al., 2017]. Insbesondere im Zusammenhang mit der Hautfibrose ließen sich deutliche Effekte nachweisen, aber auch im Hinblick auf die interstitielle Lungenfibrose scheint dieses Therapieverfahren erfolgversprechend zu sein [Ramaswamy et al., 2016; Del Papa et al., 2017]. Unkontrollierte Studien erbrachten den Hinweis darauf, dass die Krankheitsprogression mithilfe der Stammzelltransplantation zum Stillstand gebracht werden kann [van Rhijn-Brouwer et al., 2016]. Darüber hinaus verbessert sie den mRSS, die Lungenfunktion sowie die Lebensqualität der Patienten. Zudem scheint das Verfahren im Vergleich zu anderen Therapieformen die Gesamtmortalität zu verringern [Del Papa et al. 2017].

Derzeit werden noch weitere Zelltherapien im Hinblick auf deren Wirksamkeit bei der systemischen Sklerose überprüft (vgl. Tabelle 3):

	Effekte auf das Immunsystem	Neoangiogenese	Anti-fibrotische Effekte	Erprobungsphase bei SSc
HSCT	+++	++	+++	Klinische Phase-III-

				Studie
MSC	++	+++	+	Fallberichte und Fallserien
MNC	unbekannt	+++	++	Klinische Phase-I-Studien
ADC	unbekannt	++	++	Klinische Phase-I-Studien

Tabelle 3: Zelltherapien bei der systemischen Sklerose (SSc). Die Anzahl an „+“-Zeichen zeigt das Ausmaß der jeweiligen Effekte an. HSCT: hämatopoetische Stammzelltransplantation, MSC: mesenchymale Stammzellen, MNC: mononukläre Zellen, ADC: aus dem Fettgewebe abgeleitete Zellen [nach van Rhijn-Brouwer et al., 2016].

In verschiedenen Einzelfallstudien konnten mithilfe der intravenösen Verabreichung mesenchymaler Stammzellen (MSC) bei Ulzerationen und nekrotischen Hautpartien Heilung erzielt werden. Zudem verringerte sich der mRSS und Neovaskularisationen konnten nachgewiesen werden. Darüber hinaus stellte man keine Nebenwirkungen der Therapie fest [Christopeit et al., 2008; Guiducci et al., 2010; Keyszer et al., 2011].

Die Entdeckung endothelialer Progenitorzellen im Blut und im Knochenmark (mononukläre Zellen: MNC) eröffnete schließlich die therapeutische Möglichkeit entsprechende Zellen einzusetzen, um die Angiogenese zu fördern [Asahara et al., 1997]. In mehreren unkontrollierten Studien an Patienten mit systemischer Sklerose konnte gezeigt werden, dass die Injektion von mononuklären Zellen zur Senkung der Schmerzen führte sowie die vaskulären Funktionen verbesserte [Kamata et al., 2007; Nevskaya et al., 2009; Ishigatsubo et al., 2010; Takagi et al., 2014]. Die einzigen selbstlimitierenden Nebenwirkungen, die sich einstellten, waren lokale Schwellungen und Hämatome.

Eine weitere therapeutische Möglichkeit, die noch in der Erprobungsphase ist, stellen Zellen dar, welche aus dem Fettgewebe gewonnen werden (ADC). Diese Zellen können aus dem Fettgewebe isoliert werden, das man bei Liposuktionen erhält. Auch diese Therapieform wurde bereits in unkontrollierten Studien untersucht, wobei man die Festigkeit der Haut herabsetzen konnte, es traten weniger Raynaud-Symptome auf und die Heilung digitaler Ulzerationen konnte

gefördert werden [Scuderi et al., 2013; Del Papa et al., 2014; Granel et al., 2014]. Ebenso wurden die Schmerzen geringer. Zudem wurde von einem signifikanten Kapillarenwachstum in den behandelten Fingern berichtet [Del Papa et al., 2014]. Außer lokalen Beschwerden, die spontan wieder verschwanden, wie Parästhesien im Implantationsbereich oder Fingerschmerzen, traten keine Nebenwirkungen auf [Granel et al., 2014].

Von den vorgestellten Zelltherapien kann als das bisher einzige unstrittige Verfahren nur die hämatopoetische Stammzelltransplantation genannt werden. Dennoch könnten die anderen drei Behandlungsmöglichkeiten (MSC, MNC und ADC) durchaus attraktive Therapien darstellen. Sie bedürfen allerdings zunächst der Überprüfung mit kontrollierten Studien, bevor ernstere Aussagen getroffen werden können. Derzeit werden noch Dendritenzellen im Hinblick auf deren Anwendungsmöglichkeit im Rahmen von Autoimmunerkrankungen untersucht. Möglicherweise stellen auch diese eine weitere Therapieoption für Patienten mit systemischer Sklerose dar. In diesem Bereich sind allerdings zunächst präklinische Studien vonnöten, um die Wirksamkeit von Dendritenzellen bei der systemischen Sklerose zu überprüfen [van Rhijn-Brouwer et al., 2016].

Wie im Kapitel 1.5 dargelegt, sind an der Pathogenese der systemischen Sklerose zahlreiche Zytokine, Wachstumsfaktoren und ähnliche Moleküle beteiligt, welche an der Entstehung und Entwicklung der Fibrose mitwirken und sich daher als Zielmoleküle für sogenannte „Biologika“ eignen (vgl. Tabelle 4) [Distler, 2010; Allanore et al., 2016]. Mit Bortezomib, LPA-1 Antagonisten, eine anti-CCN2- oder anti-IL-13-Therapie und Thrombinantagonisten konnten hinsichtlich der Fibrosen in in-vitro- und in Tierstudien vielversprechende Ergebnisse erzielt werden [McMahan und Wigley, 2014].

Zielmolekül	Hemmsubstanz
TGFβ	Antikörper
CTGF	Antikörper
c-abl, PDGFR, c-kit	Imatinib, Dasatinib

Src	Dasatinib
IL-13	Antikörper
5-HT2B	Tergurid

Tabelle 4: Molekular-gerichtete Therapieansätze bei der SSc – die „Biologika“ der Fibrotherapie. Die Substanzen befinden sich derzeit in klinischen Studien. (TGFβ: transforming growth factor beta, CTGF: connective tissue growth factor, c-abl: cellular Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1, PDGFR: platelet-derived growth factor receptor, c-kit: Tyrosinkinase KIT, src: cellular and sarcoma, IL-13: Interleukin-13, 5-HT2B: Serotonin-Receptor-2B) [nach Distler, 2010].

Bei der Therapie der systemischen Sklerose sollte man nicht zuletzt stets auch bedenken, dass die Patienten infolge der Erkrankung psychisch überaus in Anspruch genommen sind. Die Möglichkeit einer psychologischen Begleitung sollte daher immer angeboten werden [Saar und Müller-Ladner, 2006].

Die Prognose der systemischen Sklerose hängt von vielen Faktoren ab. So haben Patienten mit der limitierten Form (lcSSc) im Vergleich zur diffusen (dcSSc) wesentlich bessere Aussichten, wobei betroffene Männer mit der diffusen Form und einem späten Krankheitsbeginn insgesamt eine noch schlechtere Prognose zeigen [Braunwald et al., 2001; Hettenkofer, 2003; Arastéh et al., 2009; Hamaguchi, 2010; van Rhijn-Brouwer et al., 2016]. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei Betroffenen mit der diffusen Form liegt zwischen 50 und 70 % [Braunwald et al., 2001; Manger et al., 2005; Arastéh et al., 2009]. Und die kumulative Fünf-Jahres-Mortalität von der Diagnose an wird mit 25 % angegeben [van Rhijn-Brouwer et al., 2016].

Grundsätzlich kann eine Prognose erst nach einer Langzeitbeobachtung abgegeben werden, da diese sowohl von der jeweiligen Untergruppe als auch von der Organbeteiligung abhängt. Hierbei sind insbesondere die Schäden an Lunge, Herz und Nieren maßgeblich [Medsger, 1994; Braunwald et al., 2001; Saar und Müller-Ladner, 2006; Herold 2016]. Als häufigste assoziierte Todesursachen müssen heute die Lungenfibrose als fibrotische Ausprägung sowie die pulmonale arterielle Hypertonie als vaskuläre Ausprägung der Erkrankung ge-

nannt werden [Distler, 2010]. Zudem sind das rasche Fortschreiten der Hautbeteiligung, die pulmonale arterielle Hypertonie und eine Nierenschädigung hinsichtlich der Lebenserwartung als limitierende Faktoren einzustufen [Braunwald et al., 2001; Hettenkofer, 2003; Manger et al., 2005; Arastéh et al., 2009]. Interessanterweise können sich Hautveränderungen auch wieder spontan zurückbilden, wobei Atrophien meist bestehen bleiben [Braunwald et al., 2001].

1.8 Autologe Stammzelltransplantation

Man unterscheidet die allogene von der autologen Stammzelltransplantation. Bei ersterer kommen die zu transplantierenden Stammzellen von einem gesunden Spender, welcher genetisch nicht mit dem Empfänger identisch, jedoch immunologisch ähnlich ist. Hierbei kann es Abstoßungsreaktionen geben (Graft-versus-host-Reaktion). Bei der autologen Transplantation werden Zellen vom Patienten selbst verwendet. Der Vorteil der autologen Stammzelltransplantation im Vergleich zur allogenen ist der, dass erstere risikoärmer verläuft, da unter der Anwendung körpereigener Zellen keine Abstoßungsreaktion eintritt. Da bei der vorliegenden Studie ausschließlich autologe Stammzelltransplantationen durchgeführt wurden, wird im Folgenden nur diese Form der Transplantation besprochen.

Ziel einer Stammzelltransplantation ist es, dass die transplantierten Stammzellen die hämatopoetischen Aufgaben des Knochenmarks vollständig übernehmen [Gratwohl et al., 2008]. Hauptsächlich werden Stammzelltransplantationen bei hämato-onkologischen Indikationen durchgeführt. Daneben gelten auch Stoffwechsel- und Autoimmunerkrankungen als Indikationen.

Stammzellen haben ihren Ursprung im Embryo [Ramaswamy et al., 2016]. Während der Organogenese differenzieren und spezialisieren sie sich und bilden letztlich die Gewebe. Charakteristisch für Stammzellen ist, dass sie sich unter Erhalt einer Pluripotenz selbst replizieren. Sie können sich in erythroide, myeloide, megakaryozytische und lymphoide Zell-Linien differenzieren. Während des Reifungsprozesses geht die Differenzierungsfähigkeit der Stammzellen jedoch nach und nach verloren. Generell klassifiziert man Stammzellen als

embryonische und adulte Zellen. Letztere sind im Körper omnipräsent. Hämatopoetische Stammzellen zählen zu den adulten Stammzellen. Aus einer geringen Anzahl dieser langlebigen Zellen, gehen alle Blut- und Immunzellen hervor. Morphologisch können die hämatopoetischen Stammzellen nicht von Leukozyten unterschieden werden. Sie exprimieren jedoch an ihrer Oberfläche das Antigen CD34⁺, welches sich mithilfe spezieller Marker identifizieren lässt. Grundsätzlich können hämatopoetische Stammzellen sowohl aus der Nabelschnur, aus dem peripheren Blut als auch aus dem Knochenmark isoliert werden. Heute transplantiert man in der Regel jedoch hämatopoetische Stammzellen, welche dem peripheren Blut entnommen werden. Allerdings ist der Anteil an CD34⁺-Zellen im peripheren Blut am geringsten und beträgt etwa 0,1 – 0,2 % [Link, 1997].

Vorteilhaft bei der Gewinnung der Stammzellen aus dem peripheren Blut ist aber dennoch, dass dem Patienten die Vollnarkose erspart bleibt.

Autoimmunprozesse verlaufen äußerst heterogen. Unter anderem sind für Autoimmunprozesse autoreaktive Lymphozyten verantwortlich [Ramaswamy et al., 2016]. Diese lassen sich chemotherapeutisch eliminieren, wonach eine Art Immunresetting stattfinden kann und neue selbsttolerante Lymphozyten gebildet werden können. Dieser Umstand stellt die Basis für die autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation dar, durch welche ein derartiges Resetting erfolgen kann. Daher hat diese Therapieform auch im Rahmen von Autoimmunerkrankungen wie der systemischen Sklerose ihre Berechtigung.

Mithilfe des Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors (G-CSF) und von Chemotherapeutika, wie Cyclophosphamid, werden Stammzellen aus dem Knochenmark mobilisiert und in das periphere Blut ausgeschüttet (Mobilisierung), wo sich die Anzahl drastisch erhöht. Wenige Tage nach der Mobilisierung erfolgt eine Leukapherese der mononuklären Zellen aus dem Blut. Eine Zellseparationsmaschine trennt während dieses Vorgangs unter Antikoagulation die mononuklären Zellen aus dem Blut ab, die übrigen Blutbestandteile werden rückinfundiert [Reiffers et al., 1998]. Als Nebenwirkungen können vorübergehend Thrombozytopenien auftreten. Ebenso kommen Kopf- und Knochen-

schmerzen sowie Übelkeit und Müdigkeit vor. Vor der Stammzelltransplantation muss der Patient noch auf diese vorbereitet werden, d. h., er wird konditioniert. Die Konditionierung dient dem Zweck, die autoreaktiven Zellen zu zerstören und das Immunsystem auf das oben beschriebene Resetting vorzubereiten. Der Vorteil einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation ist der, dass im Anschluss daran eine kürzere Phase der Aplasie erfolgt, weshalb sie mit einer rascheren Rekonvaleszenz sowie einer geringeren Morbidität und Mortalität einhergeht [Reiffers et al., 1998; Hertenstein und Ganser, 2004; Ramaswamy et al., 2016].

1.9 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, den Verlauf von Abnormitäten der Lunge, die im Zusammenhang mit der systemischen Sklerose stehen, mithilfe einer Thorax-CT-Analyse zu beobachten, nachdem eine hochdosierte Chemotherapie verabreicht und anschließend eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt wurde. Der Fokus liegt insbesondere darauf, zu ermitteln, ob der Einsatz der quantitativen CT zur Beurteilung einer Reaktion der Lungenbeteiligung bei Patienten mit systemischer Sklerose sinnvoll ist. Um die Reaktion der Lungenbeteiligung auf das neue Therapiekonzept akkurater und objektiver beurteilen zu können, soll ein möglicher Vorteil der quantitativen CT im Hinblick auf die Bewertung der Reaktion herausgearbeitet werden. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der CT-Untersuchung mit den Werten von Lungenfunktionstests verglichen. Komplementär werden zudem noch die klinischen Hautscores (mRSS) erhoben, um feststellen zu können, ob es zwischen Haut und Lunge Parallelen im zeitlichen Verlauf gibt.

2 Material und Methoden

2.1 Patientencharakteristika

Die Studie wurde im Zeitraum zwischen März 2001 und März 2015 an 26 Patienten (14 Frauen, 12 Männer) mit systemischer Sklerose durchgeführt. Infrage kommende Patienten wurden retrospektiv aus der Datenbank der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie der radiologischen Universitätsklinik Tübingen unter dem ärztlichen Direktor Prof. Dr. med. Konstatin Nikolaou ermittelt. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der systemischen Sklerose hatten die Patienten ein Durchschnittsalter von $37,45 \pm 9,83$ Jahren, die Altersspanne betrug elf bis 51 Jahre. Die autologe Stammzelltransplantation erfolgte $3,46 \pm 2,29$ Jahre nach der Erstdiagnose. Zu diesem Zeitpunkt hatten die Patienten ein mittleres Alter von $40,91 \pm 9,18$ Jahren mit einer Altersspanne von 27 bis 56 Jahren. Vor und nach der autologen Stammzelltransplantation unterzogen sich die Patienten einer hochauflösenden Thorax-Computertomographie (Thorax-CT) an unserer Radiologieabteilung.

Die Patienten eigneten sich dann für eine Stammzelltransplantation, wenn sie eine systemische Sklerose gemäß der ACR-Kriterien aufwiesen, mit einer Beteiligung der inneren Organe, welche durch zumindest eines der folgenden Merkmale gekennzeichnet war: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO) von weniger als 80 % oder ein Rückgang des maximalen Atemvolumens um 10 % oder mehr in den vergangenen zwölf Monaten; eine Lungenfibrose oder eine erhöhte optische Dichte des Lungengewebes (ground-glass opacity) bei einem hochauflösenden Thorax-HRCT; abnormes Echokardiogramm. Es wurden Patienten eingeschlossen, die entsprechend der ASTIS-Studie transplantiert wurden, jedoch nicht in die multizentrische Studie aufgenommen waren. Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine retrospektive Analyse handelte, wich das Behandlungsprotokoll für die autologe Stammzelltransplantation in einigen Punkten ab: Unsere Ein- und Ausschlusskriterien für die Transplantation, die Mobilisierung und die Konditionierung änderten sich mit der Zeit und wurden kürzlich publiziert [Henes et al., 2012 und 2014].

In der ASTIS-Studie wurde Cyclophosphamid für die Mobilisierungstherapie bei zehn Patienten zunächst in der Dosierung von $2 \times 2 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche ($n = 10$) und nach 2009 mit reduzierter Dosis von $2 \times 1 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche ($n = 16$) eingesetzt [van Laar et al., 2014]. Der Granulozyten-Koloniestimulierende Faktor (G-CSF) wurde sechs Tage vor der Leukapherese injiziert. Bei allen Patienten wurde ex vivo eine CD34-Selektion durchgeführt. Die Konditionierung erfolgte bei 18 Patienten ($n = 18$) mit intravenös verabreichtem Cyclophosphamid ($4 \times 50 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht) sowie mit Kaninchen-ATG (ATG Fresenius; $4 \times 10 \text{ mg/kg}$) oder – bei acht Patienten mit Herzbeteiligung, die nach 2010 transplantiert wurden ($n = 8$) – mit Cyclophosphamid ($2 \times 50 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht), Kaninchen-ATG ($4 \times 10 \text{ mg/kg}$) und Thiotepa ($2 \times 5 \text{ mg/kg}$) [Henes et al., 2012 und 2013].

Patienten wurden von einer Transplantation ausgeschlossen, wenn sie unkontrollierte Arrhythmien, einen schweren Herzfehler, eine Auswurfraction von $\leq 50 \%$, eine schwere pulmonale Hypertonie (durchschnittlicher pulmonaler arterieller Druck $\leq 50 \text{ mm Hg}$), einen extrem niedrigen Wert der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität der Lungen ($\% \text{ DLCO} \leq 30 \%$) oder eine schwer eingeschränkte Nierenfunktion ($\text{Ccr} \leq 40 \text{ ml/min/m}^2$) aufwiesen.

In die vorliegende CT-Analyse wurden die Patienten dann eingeschlossen, wenn sie sich einen Monat vor und jeden sechsten Monat nach der autologen Stammzelltransplantation einer HRCT des Thorax unterzogen.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki sowie den Prinzipien einer Guten Klinischen Praxis durchgeführt. Der örtliche Ethikusschuss wurde informiert und erteilte sein schriftliches Einverständnis zur Durchführung der vorliegenden retrospektiven Studie.

2.2 Klinische Daten der Patienten

Vor der Transplantation litten alle Patienten an einer interstitiellen Lungenerkrankung. Acht der Patienten (30,7 %) zeigten eine symptomatische Ösophagusbeteiligung und weitere acht (30,7 %) Patienten wiesen eine Herzerkrankung auf. Nierenbeteiligung war keine belegt.

2.3 Referenzstandard: Lungenfunktionstests (PFT)

Alle drei Monate wurden bei den Patienten von Mitarbeitern der Radiologie Lungenfunktionstests (PFT) mit einem Masterscreen Body (CareFusion GmbH, Höchberg, Deutschland) wiederholt [van Laar et al., 2014]. Dabei wurden die folgenden Testparameter erhoben: Gesamtlungenvolumen (TLC), maximales Atemvolumen (VC), forciertes maximales Atemvolumen (FVC), forciertes expiratorisches maximales Atemvolumen (FEV_1), Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität während eines Atemzugs ($DLCO_{CSB}$) und der Prozentsatz der gemessenen Werte im Verhältnis zu den vorhergesagten Werten (Pre). Die Ergebnisse der Lungenfunktionstests werden im Ergebnisteil in Tabelle 5 aufgelistet.

2.4 Klassifizierung des Therapieansprechens

Um auf die autologe Stammzelltransplantation reagierende Patienten (Responder) von nicht-reagierenden (Non-Responder) unterscheiden zu können, wurden die Lungenfunktionstests (PFT) durchschnittlich sechs und 24 Monate nach der autologen Stammzelltransplantation durchgeführt und ausgewertet. Die Stabilisation oder Verbesserung der $FVC > 10\%$ $DLCO_{SB} > 10\%$ wurde als Reaktion definiert, wohingegen eine Erniedrigung des Wertes um $> 10\%$ als Nichtreaktion eingestuft wurde. Dies geschah in Übereinstimmung mit den ASTIS-Reaktions-Kriterien sowie mit früheren Studien von Henes und Kollegen [Henes et al., 2013] und in Anlehnung an die Studie von Burt und Mitarbeitern [Burt et al., 2011].

2.5 CT-Protokoll

Alle Patienten unterzogen sich einer hochauflösenden Thorax-CT (HRCT) während der endinspiratorischen Phase, die von Mitarbeitern der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie vorgenommen wurden. Insgesamt wurden 70 CT-Untersuchungen durchgeführt: 24 Eingangsuntersuchungen sowie 22 Folgeuntersuchungen sechs Monate nach der erfolgten autologen

Stammzelltransplantation und 24 Untersuchungen 24 Monate nach der Eingangsuntersuchung. Eine Folge-CT wurde jeweils $0,49 \pm 0,20$ Jahre und $2,2 \pm 2,1$ Jahre nach der Stammzelltransplantation ausgeführt.

Das Prinzip der Computertomographie beruht darauf, dass mithilfe einer Röntgenröhre und einem Kollimator ein Kegel bzw. ein Fächer aus Röntgenstrahlen erzeugt wird. Das Gewebe des Patienten wird in einer vorgegebenen Schichtdicke von diesen Strahlen durchdrungen, wobei die Intensität der Strahlen abnimmt und mittels gegenüberliegender Detektoren gemessen wird. Inwiefern die Strahlung abgeschwächt wird, hängt von der Gewebedicke und dem gewebe-spezifischen Schwächungskoeffizienten ab. Mithilfe eines Computers kann für jedes Volumenelement einer Schicht ein Dichtewert angegeben werden, die sogenannte Hounsfield-Einheit (HU). Auf der zugehörigen Hounsfield-Skala wurde als Referenzwert der Dichte von Wasser der Wert Null zugewiesen. Dichtere Stoffe als Wasser haben auf dieser Skala einen positiven Wert und weniger dichte einen negativen. Luft wird somit ein Wert von -1.000 HU zugeordnet. Auf dem Monitor entspricht jedem Dichtewert eine bestimmte Graustufe, um die Aufnahmen bildlich darstellen zu können. Der Bereich der Grauwertabstufungen wird dabei soweit begrenzt (Fensterweite), dass auf dem Monitor vom Betrachter anatomische Strukturen differenziert und erkannt werden können.

Zur CT-Untersuchung in der vorliegenden Arbeit wurde eine High Resolution Computer Tomographie (HRCT) eingesetzt, also ein hochauflösendes Verfahren, mit welchem sich die Feinstrukturen besser beurteilen lassen. Die HRCT beruht auf den Prinzipien der oben beschriebenen konventionellen Computertomographie, mit dem Unterschied, dass die Schichten nur 1 bis 2 mm dick sind, in rascher Schichtfolge (< 1 Sekunde) aufgenommen und kantenanhebende Rechneralgorithmen verwendet werden, d. h. Bildberechnungen mit einem hochauflösenden Faltungskern, wodurch sich eine höchstmögliche Ortsauflösung mit gleichzeitiger erträglicher Dichtediskriminierung erzielen lässt. Die einzelnen Pixel (Bildpunkte) weisen bei einem HRCT eine Kantenlänge von weniger als 1 mm auf. Bei einer HRCT werden die jeweiligen Schichten gewöhnlich im Abstand von 10 bis 40 mm aufgenommen. Die Strahlendosis bei

einer HRCT-Untersuchung beträgt nur 25 % im Vergleich zu einem CT-Verfahren mit dickeren Schichten.

Die CT-Untersuchungen wurden mithilfe eines 16/64/128 Row-Multidetector-CT-Scanners (Somatom Sensation 16/64 oder Definition AS Plus, Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) mit einem 250 – 330 mm Sichtfeld, einer 512 x 512 Rekonstruktionsmatrix, 120 kV, einer 100 – 150 effektiven mAs sowie einer Röhrenrotationszeit von 0,5 ms durchgeführt. Bei allen Patienten wurde die Lunge von der Spitze bis zur Basis während der maximalen endinspiratorischen Phase spiralförmig erfasst. Die Patienten nahmen während der Untersuchungen stets die Rückenlage ein. Für die Rekonstruktion der Dünnschicht-CT-Aufnahmen wurde ein scharfer Rekonstruktionsalgorithmus (Filter, B70f) zur visuellen Beurteilung und ein Weichgewebe-Kernel (Filter, B31f) zur quantitativen CT mit einer Lungenvolumenkalkulation verwendet.

Die beschriebenen Gegebenheiten der genannten Geräte ermöglichen eine Lungenparenchym-Analyse (LPA) über InSpace, mit deren Hilfe Erkrankungen des Lungengewebes diagnostiziert werden können. Bei der Lungenparenchym-Analyse wird eine Segmentierung der Lunge durchgeführt, wodurch die quantitative Auswertung des Lungenparenchyms auf der Basis statistischer Parameter und mithilfe grafischer Darstellungen der Quantifizierungsergebnisse erfolgt. Die Messungen können in 2D oder in 3D ausgeführt werden. Es ist zudem möglich Anmerkungen hinzuzufügen und die erzeugten Bilder auf der Patientendatenbank zu speichern oder diese auf die Festplatte zu exportieren.

Zu den allgemeinen Intensitäts-Statistiken zählen die mittlere Lungendichte (MLD), die Gesamtbreite bei halbem Maximum (FWHM) sowie niedrige und hohe Schwächungsvolumina (LAV bzw. HAV, low/high attenuation volume). In einem Intensitätshistogramm wird die Dichte von Voxeln mit bestimmten HU-Werten angezeigt. Daneben gibt es eine MPR-Referenz und eine 3D-Referenzansicht. Die Befundung erfolgt schließlich über Secondary Capture-Bilder. Von den Secondary Capture Bildern können Screenshots des Bildschirms erzeugt werden. Relative Intensitätshistogramme können entweder von

der gesamten Lunge oder jeweils nur vom linken oder rechten Lungenflügel erstellt werden.

Die Lungenparenchym-Analyse mittels InSpace bietet den Vorteil, dass die statistischen Daten über Formate in das lokale Dateisystem eingepflegt werden können, welche mit der allgemein gängigen Office-Software kompatibel sind. Bei der Lungenparenchym-Analyse lassen sich zudem vordefinierte Auswertungsparameter-Einstellungen für den aktuell geladenen Datensatz des Segmentierungsprozesses vom Benutzer ändern. Die berechneten Ergebnisse können jederzeit erneut durchgesehen werden. Die 2D- oder 3D-Darstellungen können ausgeschaltet werden. Danach stehen diese in Form von Tabellen oder Diagrammen zur Verfügung. Zu den erzeugten Bildern oder grafischen Darstellungen können Bericht-Texte oder Fazit-Kommentare hinzugefügt und gespeichert werden. Die Texte lassen sich ebenfalls exportieren. Auf den 3D-Darstellungen können mithilfe des InSpace-Systems Längen und Winkel ausgemessen werden, wenn dies erforderlich erscheint. Ergebnisse können dokumentiert werden, indem patientenbezogene Einstellungen, Informationen zur Ausrichtung der Bilder, Lichtquellen, Klassifikationstabellen usw. in serienspezifischen Bookmarks abgespeichert werden.

Sämtliche Thorax-HRCTs wurden mithilfe des beschriebenen Auswertungssystems zunächst im Hinblick auf mögliche koexistierende Komplikationen analysiert, wie z. B. einen Pleuraerguss, ein Lungenödem, Blutungen sowie bakterielle oder virale Infektionen. In entsprechenden Fällen erfolgte ein Ausschluss aus der endgültigen Studiauswertung. Die CT-Untersuchungen wurden ohne Verstärkung ausgeführt.

2.6 Bildauswertung

Sämtliche Untersuchungen wurden von zwei unabhängigen Personen (Herrn Prof. Horger und Herrn Dr. Christopher Kloth) angesehen und ausgewertet, welche zu diesem Zeitpunkt über 22 bzw. über drei Jahre Erfahrung im Lesen von Thorax-CTs verfügten. Bei allen Scans wurden zunächst standardisierte mediastinale Ausschnitte (Ebene 35 HU, Weite 450 HU) sowie Lungenaus-

schnitte (Ebene -700 HU, Weite 1.500 HU) angesehen. Anschließend wurden alle Bilddaten einer quantitativen Bildanalyse (vgl. Abb. 1 a – c und Abb. 2 a – c) unter Verwendung einer CT-Densitometrie (CTD) unterzogen.

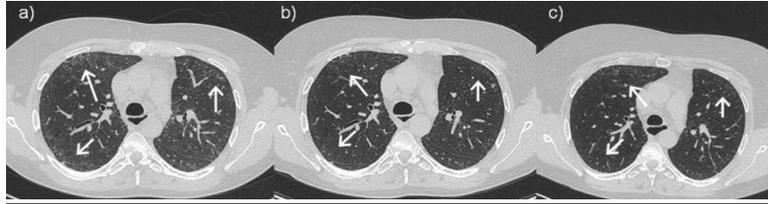


Abb. 1 a – c: 41jährige Frau mit systemischer Sklerose (Erstdiagnose mit 38 Jahren), die sich einer Thorax-CT-Überwachung wie folgt unterzogen hat: Fünf Tage vor der autologen Stammzelltransplantation (a), sechs Monate nach der Transplantation (b) und 23 Monate nach der Transplantation (c). Man beachte die zurückgehende subpleurale Fibrose (Pfeile) sowie die sich verringern den Unterbereiche der Hounsfield-Einheiten, vor allem in der Lungenhaut (a – c) [adaptiert aus Kloth et al., 2016].

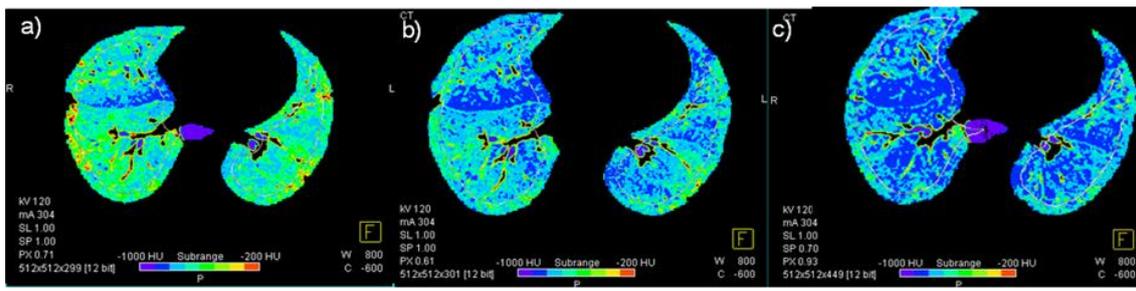


Abb. 2 a – c: Dieselbe 41jährige Frau wie in Abb. 1: Quantitative CT-Densitometrie (a: Eingangsuntersuchung fünf Tage vor der autologen Stammzelltransplantation). Bemerkenswert erscheint die anhaltende Erniedrigung der Lungenparenchymabschwächung sechs Monate nach der autologen Stammzelltransplantation (b) und 23 Monate danach (c) [adaptiert aus Kloth et al., 2016].

2.7 Quantitative Auswertung der CT-Aufnahmen

Die CT-Densitometrie-Auswertung erfolgte unter Verwendung der so genannten „Pulmo 3D“-Software auf einer Syngo.via CT[®]-Plattform (Siemens Healthcare). Quantifiziert wurden das Gesamtlungenvolumen (TLC), die mittlere Lungendichte (MLD) sowie die hohen Dämpfungswerte (HAV) für jede Lungenhälfte. Für jeden Einzelfall wurden jeweils von den beiden Lungenhälften, vom Lungenkern

und der Lungenhaut sowie von den oberen, mittleren und unteren Lungenabschnitten die Teilbereiche von -1.000 HU bis -101 HU gesondert ausgewertet.

2.8 Statistik

Alle Ergebnisse werden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Die statistische Auswertung erfolgte durch meine Person mithilfe einer geeigneten Software (IBM SPSS 16,0; SPSS, Armonk, USA). Der Kolmogorow-Smirnov-Test wurde für den Normalitätstest einschließlich Lilliefors-Signifikanz-Korrektur verwendet. Der gepaarte t-Test kam als Signifikanztest in Bezug auf LAV, HAV und die durchschnittliche Lungendichte im Zeitverlauf zum Einsatz sowie hinsichtlich der Perzentil-Bereiche der linken und der rechten Lunge und zum Vergleich der Clusteranalyse. Der Wilcoxon-Test für Signifikanztests wurde einerseits bezüglich des Gesamtlungenvolumens sowie im Hinblick auf die Lungenfunktionstests verwendet. Wiederholte Messungen mit Bonferroni-Korrektur dienten dazu, die Responder- und Non-Responder-Untergruppen miteinander zu vergleichen. Für jeden Vergleich zwischen den Untergruppen sowie zwischen den Zeitpunkten wurden die p-Werte ermittelt. Alle Tests wurden für mehrere Messungen korrigiert. Ein Wert von $p > 0,025$ wurde als signifikant betrachtet. Für die Korrelationsanalyse zwischen Gesamtlungenvolumen mit MLD, LAV und HAV wurden die Pearson r-Koeffizienten ermittelt. Der durchschnittliche Rodnan-Hautscore (mRSS) vor und nach der Stammzelltransplantation wurde mithilfe des Wilcoxon-Tests für Signifikanztests errechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Lungenfunktionstests

Keine der CT-Untersuchungen musste aus dem finalen Kollektiv ausgeschlossen werden. Basierend auf dem forcierten maximalen Atemvolumen (FVC) wurden die Patienten sechs Monate nach der autologen Stammzelltransplantation folgendermaßen klassifiziert: 20 Responder (n = 20) und sechs Non-Responder (n = 6). Eingeschlossen in die Responder-Gruppe waren zwölf Patienten, deren Erkrankung als gleichbleibend eingestuft wurde (n = 12).

Bei der Responder-Gruppe zeigte sich bereits nach 6 Monaten ein signifikanter Anstieg des maximalen Atemvolumens (VC), des vorhergesagten maximalen Atemvolumens (Pre VC), des forcierten maximalen Atemvolumens (FVC), des forcierten expiratorischen maximalen Atemvolumens in einer Sekunde (FEV₁), des vorhergesagten forcierten expiratorischen maximalen Atemvolumens in einer Sekunde (Pre FEV₁). 24 Monate nach der Stammzelltransplantation wurden die 6-Monats-Erfolge ergänzt durch einen signifikanten Anstieg des Gesamtlungenvolumens (TLC), des vorhergesagten Gesamtlungenvolumens (Pre TLC), sowie der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität während eines Atemzugs (DLCO_{CSB}).

Der Vergleich der Responder- und Nicht-Responder-Gruppe ergab nach 6 Monaten einen statistisch signifikanten Unterschied im Hinblick auf das vorhergesagte maximale Atemvolumen (Pre VC; p = 0,011), auf das forcierte maximale Atemvolumen (FVC; p = 0,022) und auf das forcierte expiratorische maximale Atemvolumen in einer Sekunde (FEV₁; p = 0,015). Als noch augenfälliger erwies sich die Verbesserung der Lungenfunktionstests im Vergleich Responder – Non-Responder 24 Monate nach der autologen Stammzelltransplantation. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich ein zusätzlicher signifikanter Unterschied zwischen Responder und Non-Responder hinsichtlich des maximalen Atemvolumens (VC; p = 0,012). Ebenso konnte die Korrelation des forcierten maximalen Atemvolumens (FVC) zur Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität während eines Atemzugs (DLCO_{CSB}) als signifikant eingestuft werden (r = 0,551; p = 0,016). Die Untersuchungsergebnisse der Lungenfunktionstests sind in Tabelle 5 dargestellt.

	Vor der Transplantation	6 Monate nach der Transplantation	24 Monate nach der Transplantation		
	Mittel ± SD	Mittel ± SD	Mittel ± SD	p	p
Responder (n =20)					
TLC	4,81 ± 1,32	5,30 ± 1,03	5,31 ± 1,20	0,028	0,021*
Pre TLC %	79,13 ± 17,13	87,84 ± 16,13	88,00 ± 17,55	0,028	0,021*
VC, mL	2,87 ± 0,90	3,31 ± 0,78	3,28 ± 0,82	0,008*	0,001*
Pre VC %	68,22 ± 19,98	78,28 ± 18,73	81,92 ± 18,55	0,008*	0,001*
FVC, mL	2,87 ± 0,86	3,31 ± 0,75	3,22 ± 0,79	0,009*	0,003*
Pre FVC %	70,59 ± 0,92	80,78 ± 18,59	82,31 ± 18,94	0,008*	0,003*
FEV ₁ , mL	2,60 ± 0,75	3,00 ± 0,63	2,86 ± 0,78	0,004*	0,001*
Pre FEV ₁ %	75,31 ± 19,14	86,10 ± 16,35	86,58 ± 19,21	0,010*	0,001*
DLCO _{C_{SB}}	5,16 ± 17,2	5,22 ± 1,31	5,45 ± 1,46	0,925	0,030
Pre DLCO _{C_{SB}} %	51,15 ± 15,62	51,73 ± 11,55	55,98 ± 12,20	0,851	0,013*
Non-Responder (n = 6)					
TLC	4,83 ± 1,69	3,97 ± 1,79	5,63 ± 2,06	0,593	0,180
Pre TLC %	65,08 ± 11,92	61,15 ± 20,42	81,15 ± 19,88	0,593	0,180
VC, mL	3,07 ± 1,13	2,40 ± 1,38	3,34 ± 1,40	0,109	0,463
Pre VC %	60,50 ± 22,33	54,40 ± 28,61	65,97 ± 25,59	0,109	0,173
FVC, mL	3,22 ± 1,21	2,45 ± 1,20	3,30 ± 1,33	0,109	0,753
Pre FVC %	65,58 ± 23,86	57,17 ± 25,44	67,63 ± 25,47	0,109	0,917
FEV ₁ , mL	2,85 ± 0,97	2,20 ± 0,88	2,90 ± 1,08	0,066	0,753
Pre FEV ₁ %	71,02 ± 23,26	59,30 ± 25,46	73,78 ± 28,05	0,068	0,462
DLCO _{C_{SB}}	5,04 ± 2,40	3,49 ± 2,09	4,69 ± 2,37	0,109	0,345
Pre DLCO _{C_{SB}} %	44,67 ± 19,52	34,93 ± 20,58	43,70 ± 21,77	0,109	0,345

Tabelle 5: *Klinische Parameter des Lungenfunktionstests von Patienten mit Systemischer Sklerose der Lunge. Abkürzungen: Gesamtlungenvolumen (TLC), forciertes expiratorische maximales Atemvolumen (FVC), forciertes expiratorisches maximales Atemvolumen in einer Sekunde (FEV₁), Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität während eines Atemzugs (DLCO_{cSB}) und der Prozentsatz der gemessenen Werte im Verhältnis zu den vorhergesagten Werten (Pre). * steht für statistische Signifikanz (p > 0,025) [adaptiert aus Kloth et al., 2016].*

3.2 Quantitative CT-Analyse

Insgesamt wurden 70 CT-Untersuchungen durchgeführt: den 24 Eingangsuntersuchungen folgten 22 Folgeuntersuchungen sechs Monate nach der autologen Stammzelltransplantation und weitere 24 Untersuchungen 24 Monate nach der Eingangsuntersuchung.

In der Responder-Gruppe verbesserten sich das Gesamtlungenvolumen (p = 0,018) sowie die hohen Dämpfungswerte (HAV) für jede Lungenhälfte (p = 0,020) nach 24 Monaten statistisch signifikant (vgl. Tabelle 6). In der Non-Responder-Gruppe konnte ebenfalls die Tendenz eines erhöhten Gesamtlungenvolumens und der Senkung der Dämpfungswerte gemessen werden, allerdings ohne statistische Signifikanz (vgl. Tabelle 7). Vor der Behandlung lag das Gesamtlungenvolumen im Mittel bei 4162,1 ± 868,07 ml, nach 24 Monaten wurde eine Steigerung auf 4503,3 ± 1088,67 ml ermittelt. Des Weiteren zeigte die Responder-Gruppe HAV-Werte von 1,74 ± 1,16 HU, welche nach der autologen Stammzelltransplantation auf 1,21 ± 0,33 HU (p = 0,020) sanken (vgl. Tabelle 6). In der Non-Responder-Gruppe fielen die HAV-Werte nur leicht, jedoch nicht signifikant ab von 1,98 ± 1,08 auf 1,43 ± 0,40 (p = 0,156) (vgl. Tabelle 7).

	Responder (n = 20)				
	Vor der Transplantation	6 Monate nach der Transplantation	24 Monate nach der Transplantation	p	p
Gesamtlungenvolumen (mL)	4162,10 ± 868,07	4482,00 ± 969,46	4503,30 ± 1088,67	0,554	0,018 *
Mittlere Lungendichte (MLD)	758,60 ± 63,40	-783,06 ± 38,24	-785,85 ± 42,82	0,112	0,026
hohe Dämpfungswerte	1,74 ± 1,16	1,20 ± 0,23	1,21 ± 0,33	0,049	0,020 *

(HAV)					
niedrige Dämpfungswerte (LAV)	0,38 ± 0,61	0,26 ± 0,23	0,50 ± 0,98	0,850	0,658

Tabelle 6: Überblick über das Gesamtlungenvolumen (TLC) in mL, die mittlere Lungendichte (MLD), die hohen Dämpfungswerte (HAV) und die niedrigen Dämpfungswerte (LAV) bei der Responder-Gruppe. Werte von $p > 0,025$ wurden als signifikant gewertet [adaptiert aus Kloth et al., 2016].

	Non-Responder (n = 6)				
	Vor der Transplantation	6 Monate nach der Transplantation	24 Monate nach der Transplantation	p	p
Gesamtlungenvolumen (mL)	4540,75 ± 1196,91	4862,17 ± 1566,47	5008,38 ± 1430,73	0,116	0,463
Mittlere Lungendichte (MLD)	-733,25 ± 57,36	-756,50 ± 43,93	-768,25 ± 45,46	0,052	0,186
hohe Dämpfungswerte (HAV)	1,98 ± 1,08	1,35 ± 0,46	1,43 ± 0,40	0,098	0,156
niedrige Dämpfungswerte (LAV)	0,13 ± 0,36	0,62 ± 0,98	0,39 ± 0,31	0,143	0,277

Tabelle 7: Überblick über das Gesamtlungenvolumen (TLC) in mL, die mittlere Lungendichte (MLD), die hohen Dämpfungswerte (HAV) und die niedrigen Dämpfungswerte (LAV) bei der Non-Responder-Gruppe. Werte von $p > 0,025$ wurden als signifikant gewertet [adaptiert aus Kloth et al., 2016].

Die Auswertung der Relation der Bereiche hoher Abschwächung bzw. hoher Gewebedichte (HAV) zum Gesamtlungenvolumen (TLC) ergab für die Responder-Gruppe nach sechs Monaten eine Verbesserung, die sehr nahe an der statistischen Signifikanz lag ($p = 0,026$). 24 Monate nach der autologen Stammzelltransplantation konnte durch die weitere Reduzierung der HAV-Werte eine signifikante Verbesserung dieser Relation erreicht werden ($p = 0,005$).

Die prozentualen Veränderungen der mittleren Lungendichte (MLD) korrelierten in der Responder-Gruppe mit dem Wert für das forcierte expiratorische maximales Atemvolumen pro Sekunde FEV1 ($r = 0,733$; $p = 0,016$). Dies traf jedoch

nicht auf die Non-Responder-Gruppe zu, bei welcher die Veränderungen keine signifikanten Korrelationen aufwiesen.

In Tabelle 8 ist die Analyse der perzentilen Bereiche der Lunge zwischen -1000 und -201 HU dargestellt. Diese ergab bei der Responder-Gruppe 24 Monate nach der autologen Stammzelltransplantation eine statistisch signifikante Verbesserung bezogen auf die rechten Lungenhälften von $3,56 \pm 2,50\%$ zu $2,51 \pm 1,17\%$ im Bereich von -500 zu -401 HU.

Eine generelle Tendenz der Dichteverringering des Lungenparenchyms konnte für beide Lungenhälften im Bereich höherer Dichte bei HU-Werten zwischen -700 bis -200 beobachtet werden, mit größerer Tendenz für den rechten Lungenflügel (vgl. Tabelle 8).

Responder (n =20)								
	Vor der Transplantation		6 Monate nach der Transplantation		24 Monate nach der Transplantation			
	Gesamt links	Gesamt rechts	Gesamt links	Gesamt rechts	Gesamt links	Gesamt rechts	<i>p</i>	<i>p</i>
	Mittel \pm SD	Mittel \pm SD	Mittel \pm SD	Mittel \pm SD	Mittel \pm SD	Mittel \pm SD		
-1000 bis -901	7,26 \pm 10,69	8,09 \pm 10,88	8,53 \pm 10,67	8,49 \pm 10,40	9,92 \pm 13,56	10,74 \pm 13,72	0,460	0,453
-900 bis 801	47,65 \pm 16,71	48,88 \pm 16,95	52,96 \pm 10,78	55,85 \pm 8,84	52,11 \pm 14,51	54,29 \pm 13,82	0,192	0,169
-800 bis -701	21,82 \pm 6,64	20,75 \pm 7,54	20,99 \pm 8,06	19,98 \pm 7,83	20,33 \pm 9,40	19,16 \pm 9,56	0,727	0,501
-700 bis -601	10,24 \pm 5,72	9,63 \pm 5,85	8,28 \pm 4,58	7,37 \pm 3,39	8,63 \pm 5,61	7,53 \pm 4,27	0,108	0,159
-600 bis -501	5,66 \pm 3,43	5,42 \pm 3,79	4,44 \pm 2,62	3,88 \pm 1,85	4,42 \pm 2,40	3,94 \pm 2,07	0,155	0,036
-500 bis -401	3,72 \pm 2,45	3,56 \pm 2,50	2,84 \pm 1,39	2,52 \pm 1,06	2,73 \pm 1,24	2,51 \pm 1,17	0,170	0,018*
-400 bis -301	1,98 \pm 2,01	1,91 \pm 1,78	1,21 \pm 0,78	1,16 \pm 0,65	1,14 \pm 0,62	1,11 \pm 0,62	0,149	0,031
-300	0,93 \pm	0,94 \pm	0,52 \pm	0,52 \pm	0,51 \pm	0,52 \pm	0,092	0,052

bis 201	-	1,08	0,96	0,19	0,17	0,19	0,19		
------------	---	------	------	------	------	------	------	--	--

Tabelle 8: Analyse der perzentilen Bereiche der linken und rechten Lungenhälfte vor und nach der autologen Stammzelltransplantation bei der Responder-Gruppe [adaptiert aus Kloth et al., 2016].

Non-Responder (n = 6)								
	Vor der Transplantation		6 Monate nach der Transplantation		24 Monate nach der Transplantation			
	Gesamt links	Gesamt rechts	Gesamt links	Gesamt rechts	Gesamt links	Gesamt rechts	p	p
	Mittel ± SD	Mittel ± SD	Mittel ± SD	Mittel ± SD	Mittel ± SD	Mittel ± SD		
-1000 bis -901	7,10 ± 6,24	8,15 ± 6,80	5,82 ± 9,68	6,38 ± 10,89	9,76 ± 7,34	9,34 ± 7,23	0,795	0,530
-900 bis 801	38,51 ± 15,28	42,8 ± 18,03	42,53 ± 13,78	46,85 ± 12,46	44,55 ± 14,15	48,11 ± 12,75	0,072	0,203
-800 bis -701	24,29 ± 9,92	23,41 ± 10,29	28,27 ± 13,19	25,73 ± 12,11	24,95 ± 12,50	22,83 ± 10,53	0,979	0,911
-700 bis -601	10,99 ± 5,59	10,09 ± 5,49	11,23 ± 4,96	9,25 ± 4,15	10,10 ± 5,01	9,08 ± 4,52	0,601	0,596
-600 bis -501	7,30 ± 4,10	6,08 ± 3,48	5,93 ± 2,77	5,45 ± 3,45	5,11 ± 2,75	5,03 ± 3,37	0,320	0,393
-500 bis -401	5,91 ± 3,05	4,76 ± 2,70	3,57 ± 1,52	3,48 ± 2,31	3,10 ± 1,77	3,13 ± 2,29	0,067	0,143
-400 bis -301	3,39 ± 2,36	2,74 ± 2,39	1,58 ± 0,84	1,65 ± 1,27	1,38 ± 1,06	1,45 ± 1,32	0,058	0,076
-300 bis -201	1,78 ± 1,37	1,61 ± 1,59	0,65 ± 0,26	0,72 ± 0,45	0,66 ± 0,30	0,71 ± 0,41	0,105	0,112

Tabelle 9: Analyse der perzentilen Bereiche der linken und rechten Lungenhälfte vor und nach der autologen Stammzelltransplantation bei der Non-Responder-Gruppe [adaptiert aus Kloth et al., 2016].

Entsprechend erbrachte eine detaillierte Analyse der Unterschiede zwischen den Bereichen der Hounsfield-Einheiten – unterteilt in Lungenkern und Lungenhaut – dieselben Ergebnisse. Die Responder-Gruppe zeigte eine signifikante Verbesserung von -500 zu -401 und 400 zu 301 HU, die linke ($p = 0,009$; $p = 0,020$) und die rechte ($p = 0,008$; $p = 0,016$) Lungenhaut betreffend (vgl. Tabelle 10).

Responder (n = 20)								
	Vor der Transplantation				24 Monate nach der Transplantation			
	Lungenkern links	Lungenhaut links	Lungenkern rechts	Lungenhaut rechts	Lungenkern links	Lungenhaut links	Lungenkern rechts	Lungenhaut links
	Mittel ± SD	Mittel ± SD	Mittel ± SD	Mittel ± SD	Mittel ± SD	Mittel ± SD	Mittel ± SD	Mittel ± SD
-1000 bis -901	9,20 ± 14,16	5,13 ± 7,09	10,14 ± 13,63	5,40 ± 7,83	13,28 ± 17,76	6,02 ± 8,79	14,29 ± 18,00	5,97 ± 8,11
-900 bis 801	54,92 ± 18,92	39,36 ± 16,50	55,63 ± 18,36	40,63 ± 16,87	59,00 ± 16,83	44,92 ± 16,11	60,80 ± 15,77	46,43 ± 15,91
-800 bis -701	19,44 ± 9,84	24,61 ± 4,62	18,04 ± 9,85	24,29 ± 6,23	16,12 ± 10,93	25,15 ± 9,50	14,45 ± 9,98	25,26 ± 9,99
-700 bis -601	7,62 ± 6,16	13,10 ± 6,03	7,16 ± 6,17	12,70 ± 6,06	5,53 ± 4,29	11,86 ± 7,01	4,75 ± 2,95	10,95 ± 5,89
-600 bis -501	3,68 ± 2,90	7,73 ± 4,03	3,68 ± 3,47	7,54 ± 4,31	2,53 ± 1,42	6,34 ± 3,25	2,29 ± 1,16	5,97 ± 3,16
-500 bis -401	2,10 ± 1,66	5,37 ± 3,03	2,13 ± 1,91	5,25 ± 3,09	1,45 ± 0,64	4,02 ± 1,74	1,36 ± 0,57	3,90 ± 1,85
-400 bis -301	1,36 ± 1,08	2,61 ± 2,82	1,37 ± 1,08	2,52 ± 2,59	0,96 ± 0,37	1,31 ± 0,92	0,94 ± 0,33	1,32 ± 0,95
-300 bis -201	0,93 ± 0,65	0,94 ± 1,72	0,97 ± 0,68	0,94 ± 1,61	0,70 ± 0,23	0,29 ± 0,20	0,68 ± 0,21	0,33 ± 0,24

Tabelle 10: Analyse der perzentilen Bereiche des linken und rechten Lungenkerns bzw. der linken und rechten Lungenhaut vor und 24 Monate nach der autologen Stammzelltransplantation bei der Responder-Gruppe [adaptiert aus Kloth et al., 2016].

Non-Responder (n = 6)								
	Vor der Transplantation				24 Monate nach der Transplantation			
	Lungenkern links	Lungenhaut links	Lungenkern rechts	Lungenhaut rechts	Lungenkern links	Lungenhaut links	Lungenkern rechts	Lungenhaut rechts
	Mittel \pm SD	Mittel \pm SD	Mittel \pm SD	Mittel \pm SD	Mittel \pm SD	Mittel \pm SD	Mittel \pm SD	Mittel \pm SD
-1000 bis -901	9,86 \pm 8,61	3,93 \pm 3,86	11,20 \pm 9,45	4,10 \pm 3,91	12,70 \pm 10,04	6,47 \pm 4,74	11,79 \pm 9,98	5,94 \pm 4,29
-900 bis 801	44,34 \pm 15,85	31,51 \pm 14,36	48,03 \pm 19,15	34,50 \pm 15,89	50,64 \pm 11,52	37,66 \pm 16,52	54,15 \pm 10,26	40,46 \pm 16,07
-800 bis -701	24,10 \pm 13,03	24,94 \pm 8,58	22,64 \pm 14,67	25,08 \pm 7,42	21,39 \pm 13,51	29,08 \pm 11,17	19,20 \pm 10,15	27,74 \pm 11,41
-700 bis -601	8,75 \pm 5,06	13,49 \pm 6,06	7,64 \pm 4,93	13,24 \pm 5,76	7,08 \pm 3,72	1351 \pm 6,28	6,43 \pm 3,69	12,43 \pm 5,64
-600 bis -501	4,63 \pm 2,77	10,23 \pm 5,11	3,74 \pm 2,24	8,95 \pm 4,57	3,51 \pm 2,30	6,95 \pm 3,37	3,51 \pm 2,74	7,01 \pm 4,10
-500 bis -401	3,18 \pm 1,79	8,94 \pm 4,23	2,50 \pm 1,82	7,58 \pm 3,86	1,98 \pm 1,46	4,36 \pm 2,27	2,10 \pm 1,68	4,41 \pm 2,92
-400 bis -301	2,51 \pm 1,71	4,29 \pm 3,08	1,91 \pm 1,84	3,71 \pm 3,11	1,23 \pm 0,75	1,49 \pm 1,48	1,30 \pm 0,86	1,63 \pm 1,86
-300 bis -201	1,71 \pm 1,29	1,83 \pm 1,53	1,44 \pm 1,48	1,84 \pm 1,81	0,83 \pm 0,37	0,39 \pm 0,20	0,90 \pm 0,43	0,43 \pm 0,45

Tabelle 11: Analyse der perzentilen Bereiche des linken und rechten Lungenkerns bzw. der linken und rechten Lungenhaut vor und 24 Monate nach der autologen Stammzelltransplantation bei der Non-Responder-Gruppe [adaptiert aus Kloth et al., 2016].

3.3 Klinische Bewertung des Verlaufs der Hautbeteiligung nach der autologen Stammzelltransplantation

Der mittlere modifizierte Rodnan-Hautscore (mRSS) verbesserte sich von 27,35 \pm 9,25 vor zu 14,84 \pm 10,40 (sechs Monate; p = 0,001) und 10,81 \pm 8,64 (24 Monate; p = 0,003) nach der autologen Stammzelltransplantation in der Responder-Gruppe. In der Non-Responder-Gruppe zeigte der mittlere modifizierte Rodnan-Hautscore (mRSS) ebenfalls leichte Verbesserungen von 24,6 \pm 10,98 vor zu 13,83 \pm 10,61 (sechs Monate; p = 0,273) und 20,5 \pm 16,74 (24 Monate; p = 0,999) nach der Stammzelltransplantation. Die Ergebnisse dieser Gruppe erreichten jedoch keine statistische Signifikanz.

Die Veränderungen des mRSS zum Zeitpunkt sechs Monate nach der autologen Stammzelltransplantation im Vergleich zum Zustand vor der Transplantation korrelierten signifikant mit den Veränderungen, welche 24 Monate nach der Transplantation verzeichnet werden konnten ($r = 0,575$; $p = 0,031$).

4 Diskussion

4.1 Die Eignung autologer Stammzelltransplantation bei Systemischer Sklerose mit Lungenbeteiligung

Die kontrollierten Studien, die bis heute durchgeführt wurden, zeigten generell, dass Patienten mit systemischer Sklerose durch eine autologe Stammzelltransplantation sowohl Verbesserungen, zumindest aber Stabilisierungen hinsichtlich der funktionalen Kapazität als auch der respiratorischen Funktion erreichen [Binks et al. 2001; Oyama et al. 2007; Vonk et al. 2008; Burt et al. 2011; Henes et al. 2012; Henes et al. 2014; van Laar et al. 2014; Del Papa et al. 2017].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstreichen bisherige Publikationen, die eine autologe Stammzelltransplantation für Patienten mit systemischer Sklerose und Lungenbeteiligung als eine erfolgreiche Therapieoption erkannten. Im Kollektiv der vorliegenden Studie führte die Stammzelltransplantation bei 80 % der analysierten Patienten zu einem Rückgang der Lungenfibrose. Der Anstieg des forcierten maximalen Atemvolumens ebenso wie des forcierten expiratorischen Atemvolumens in einer Sekunde unterstützt den Befund, dass die retraktile Fibrose abgeklungen ist, was sich in einer erleichterten respiratorischen Mechanik darstellt. Vor allem der Trend zu einer fortschreitenden Verbesserung der respiratorischen Funktion erreichte sowohl in den Lungenfunktionstests als auch in der quantitativen CT innerhalb der ersten 24 Monate nach der autologen Stammzelltransplantation statistische Signifikanz [Kloth et al. 2016].

Im Rahmen der anderen Behandlungsmöglichkeiten, die bei einer systemischen Sklerose zur Verfügung stehen, in erster Linie Immunmodulatoren und monoklonale Antikörper, kam es bisher lediglich zu einer Stabilisierung der Erkrankung oder einer Verzögerung des Progresses, jedoch ohne eine unmittelbare Verbesserung im Hinblick auf die Lunge. So wirkt beispielsweise die Therapie mit Immunsuppressiva Inflammationen entgegen und hat offenbar auch positive Auswirkungen auf muskuloskeletale Beteiligung, und scheint sinnvoll indiziert bei interstitiellen Lungenbeeinträchtigungen, zeigt sich aber bei einem großen Anteil von Patienten unwirksam gegenüber einer Lungenfibrose [van Rhijn-Brouwer et al. 2016; Sanges et al. 2017]. Wieder andere Therapieregime zielen direkt auf die Lungenfunktion ab, wobei auch Erfolge erreicht werden, aber starke Nebenwirkungen wie z.B. bei Cyclo-

phosphamid hingenommen werden müssen [Oltmanns et al. 2014; Volkmann et al. 2016; Schupp et al. 2016].

In der Gruppe der Responder zeigte sich in der vorliegenden Studie ein Erfolg in einigen Lungenfunktionsparametern bereits nach 6 Monaten, und 24 Monate nach der Therapie hatten sich alle Parameter bis auf den DLCO_{cSB}-Wert signifikant verbessert. Diese Ergebnisse wurden durch die TCT-Analysen unterstützt, wonach das Gesamtlungenvolumen nach 24 Monaten statistisch signifikant gestiegen war sowie sich die hohen Dämpfungswerte (HAV) für jede Lungenhälfte signifikant verringert hatten. Die Non-Responder-Patienten erlebten nur hinsichtlich des DLCO_{cSB}-wertes eine Verschlechterung, während die FCV- und FEV₁-Werte unverändert blieben und die TLC-Werte wie auch kalkulierten Werte der Lungenparenchymabschwächung (HAV und MLD) und das Lungenvolumen die nicht-signifikante Tendenz einer Verbesserung aufwiesen [Kloth et al. 2016].

Unsere Ergebnisse stehen in Übereinstimmung beispielweise mit den Resultaten von Del Papa et al. (2017), in deren Kollektiv von 18 Patienten ebenfalls der DLCO_{cSB}-Wert unverändert blieb, und denen von Henes et al. (2014), wobei das Lungenvolumen nach 6 und 12 Monaten signifikant anstieg.

Aufgrund dessen lassen die vorliegenden Ergebnisse den Schluss zu, insbesondere angesichts der stetigen Verschlechterung von Haut und Lunge bei Patienten mit systemischer Sklerose vor einer Stammzelltransplantation, dass alle Patienten, die an der vorliegenden Studie teilnahmen, Vorteile aus dieser Behandlung gezogen haben.

4.2 Die Eignung der TCT zum Therapieansprechen bei Systemischer Sklerose: Vergleich mit Lungenfunktionstests

In der Vergangenheit konnten diverse Studien mit Patientenkollektiven zu Atemwegsfibrosen herausarbeiten, dass die HRCT eine präzise objektive und die Pathologie der Lungenfibrose exakt analysierende Methode darstellt, deren Ergebnisse sehr gut mit den üblichen Lungenfunktionstests korrelieren [Demirkazik et al. 2001; Brody et al. 2004; Song et al. 2008; Best et al. 2008; Rosas et al. 2011; Ando et al. 2013].

In diesem Zusammenhang wurde die Eignung der TCT zur Überwachung und Prognostizierung der systemischen Sklerose ebenfalls bereits in einigen Studien erfolg-

reich überprüft. Dabei betrachten die meisten Arbeitsgruppen die Korrelation zwischen den klinischen Lungenfunktionswerten und den über die Thorax-CT ermittelten quantitativen Befunden. So sahen Pandey et al. (2010) und Hoffmann-Vold et al. (2015) die HRCT-Analyse als prognostisches Medium hinsichtlich Progression und Entwicklung der Lungenfibrose, Hoffmann et al. zusätzlich als Prognose des Abfalls der respiratorischen Kapazität bei Patienten mit systemischer Sklerose und Lungenbeteiligung. Ooi et al. (2003), Camiciottoli et al. (2007), Panigada et al. (2009), Ninaba et al. (2015), Khanna et al. (2015), Salaffi et al. (2016) und Richardson et al. (2016) ermittelten Korrelationen zwischen den CT-Befunden und dem DLCO-Wert sowie den über die Lungenfunktionstests gemessenen Lungenvolumenwerten. Takei et al. (2017) bewerteten die radiographische Darstellung der Lungenfibrose als prognostisches Kriterium für geringere Überlebenschancen.

Um die Reaktion der Lungenbeteiligung auf das neue Therapiekonzept präzise und objektiver beurteilen zu können, sollte in der vorliegenden Studie die Eignung der quantitativen CT im Hinblick auf die Bewertung Therapieansprechens herausgearbeitet werden. Dies geschah durch den Vergleich der CT-Ergebnisse mit den etablierten Lungenfunktionstests (PFT).

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass sich die Thorax-HRCT sehr gut eignet, um bei Patienten mit systemischer Sklerose die Therapieantwort auf eine autologe Stammzelltransplantation objektiv zu beurteilen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten eine gute Übereinstimmung der Werte der Lungenfunktionstests mit den quantitativen Auswertungen der Thorax-CT -Aufnahmen. Die im CT sichtbare Erhöhung des Gesamtlungenvolumens infolge der autologen Stammzelltransplantation als Zeichen, dass die Lungenfibrose als Begleitmorbidität der systemischen Sklerose sich zurückbilden kann und somit das Lungenparenchym wieder mehr Raum erhält, wurde durch die signifikante Steigerung des Gesamtlungenvolumens über die Lungenfunktionstests bestätigt [Kloth et al. 2016].

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte die ASSIST-Studie, welche das outcome einer autologen Stammzelltransplantation bei 10 Patienten mit diffuser systemischer Sklerose mit dem outcome von 9 ebensolchen Patienten nach einer Therapie mit Cyclophosphamid verglich [Burt et al. 2011]. Die Autoren ermittelten eine Verbesserung der Lungenfunktion und der Hautbeteiligung innerhalb von zwölf Monaten nach der autologen Stammzelltransplantation. Die Verbesserung schritt – ebenso wie in der

vorliegenden Studie – bis zu 24 Monate nach der Therapie weiter fort. Burt und Kollegen zeigten ebenfalls, dass die CT-Abschwächung der Lungen infolge der Stammzelltransplantation zurückging, was wiederum mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie übereinstimmt. Allerdings erwies sich in der ASSIST-Studie auch, dass das Volumen der beteiligten Lungenflügel nach der Behandlung geringer wurde. Die CT-Aufnahmen der vorliegenden Studie zeigen dagegen einen signifikanten Anstieg des Lungenvolumens [Kloth et al. 2016]. Die Folgestudie von Burt et al. (2013) steht wiederum in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen: hier fanden die Autoren im 2- und 3-Jahres-Follow up noch bei über 50% der Patienten eine stete Verbesserung des FVC, des Gesamtlungenvolumens und des Hautscores.

Die von unserer Studie abweichenden Ergebnisse von Launay und Mitarbeitern, in deren Kollektiv einer unmittelbaren Verbesserung der Lungenanomalien im Zuge der systemischen Sklerose innerhalb der ersten sechs Monate nach der Transplantation eine bis zu drei Jahre anhaltende Verschlechterung mit anschließender Stabilisierung folgte, können möglicherweise durch die Patientenkohorte sowie die Messmethode erklärt werden [Launay et al., 2009]. Die Ergebnisunterschiede könnten sowohl durch die Variabilität in der Intensität und Art der Mobilisations- und Konditionierungsregimen bedingt sein, als auch durch die jeweiligen Charakteristika der eingeschlossenen Patienten, wie beispielsweise die Dauer der Erkrankung, sowie Ausdehnung und Grad der Lungenfibrose. Was jedoch entscheidender für die Unterschiede zu unseren Ergebnissen sein dürfte ist die Tatsache, dass Launay und Kollegen nicht die quantitative CT-Analyse zur Reaktionsbeobachtung anwandten, sondern einen visuellen Score, bei welchem die typischen Muster der Lungenparenchymbeteiligung bei Patienten mit systemischer Sklerose zusammengetragen wurden. So bietet einerseits die geringe Anzahl der eingeschlossenen Patienten bei dieser Studie das Risiko möglicher Missinterpretationen wie z. B. eine falsch-erhöhte Lungendichte, die sogenannte „ground-glass opacity“ (GGO). Eine GGO kann z.B. auch durch ein Lungödem oder Infektionen ausgelöst werden (Goldin et al. 2008).

Die signifikante Senkung der HAV-Werte in unserer Studie über den Zeitraum von 24 Monaten belegt eine langsamere Regressionsdynamik der Lungenfibrose, was wiederum mit früheren Berichten übereinstimmt, welche eine fortschreitende Verbesserung der mRSS- und der FVC-Werte bis zu sechs Jahre nach einer Transplantation beschrieben [Nash et al. 2007; Vonk et al. 2008; Burt et al., 2011; Burt et al. 2013].

Einige frühere Untersuchungen konnten zeigen, dass die HAV-Werte als Maß für eine Mischung von Fibrose und Alveolitis dienen können, welche beide in unterschiedlichem Ausmaß die Lungenparenchymabschwächung erhöhen. Lee et al. (1992), Wells et al. (1997) und Matsuoka et al. (2015) ermittelten bei Patienten mit Atemwegsfibrosen eine Korrelation zwischen den Bereichen hoher Abschwächung und dem DLCO-Wert: eine Verringerung der HAV-Werte geht dabei mit einer Erhöhung der DLCO-Werte einher. In den dichteren Gewebeanteilen ist der Sauerstoffaustausch stark reduziert bis nicht vorhanden, was die DLCO_{C_{SB}}-Werte signifikant beeinflusst. So besteht Grund zu der Annahme, dass bei dieser Autoimmunerkrankung der temporale Verlauf der HAV-Werte als ein indirekter Marker für den Progress der Lungenfibrose herangezogen werden kann.

Interessanterweise verbesserten sich in der vorliegenden Studie nicht die untersten Perzentilunterbereiche der Lunge (-300 HU bis -201 HU und -200 HU bis -101 HU) am meisten nach der autologen Stammzelltransplantation, sondern diejenigen in der Größenordnung von -500 HU bis -401 HU ($p = 0,018$). Eine Hypothese ist, dass die dichtere Fibrose über ein geringeres Potential zur Regression verfügt, verglichen mit weniger dichten Lungenparenchymveränderungen, welche wahrscheinlich auf eine Alveolitis (GGO) hindeuten [Battista et al. 2003; Kloth et al. 2017b]. Zudem erwiesen sich die kalkulierten Werte der Lungenabschwächungsunterbereiche -300 HU bis -201 HU, ebenso -200 HU bis -101 HU und -500 HU bis -401 HU in der Non-Responder-Gruppe vor der Transplantation als höher, was eine mögliche teilweise Erklärung für den Misserfolg der Behandlung als Konsequenz einer fortgeschritteneren Lungenfibrose darstellt. In der Studie von Launay und Kollegen wurde die erhöhte Lungendichte (GGO) in ähnlicher Weise zuerst durch eine hochdosierte Cyclophosphamid-Gabe aufgehoben [Launay et al., 2009].

Yabuuchi et al. (2014) publizierten eine weitere Studie mit 17 SSC-Patienten, die eine Stammzelltherapie erhielten, und deren Therapieverlauf mithilfe der HRCT überwacht wurde. Die Autoren konzentrierten sich auf die Analyse der GGO und fanden bei der quantitativen CT-Analyse eine stärkere Korrelation der CT-Befunde mit dem Therapieansprechen als zwischen den klinischen Lungenfunktionswerten VC und DLCO und dem Therapieverlauf. Die Eignung der Thorax-CT konnte darüber hinaus durch ein 3-Jahres-follow-up der Therapie einer autologen Stammzelltransplantation bei GVHD erweitert und erhärtet werden (Kloth et al. 2017a).

4.3 Vergleich mit klinischen Hautscores

Um die Eignung der quantitativen CT zur Beurteilung einer Reaktion der Lungenbeteiligung bei Patienten mit systemischer Sklerose, welche sich einer autologen Stammzelltransplantation unterzogen, zu evaluieren, wurden die Ergebnisse der CT-Untersuchung nicht nur mit den Werten der Lungenfunktionstests verglichen, sondern es wurden auch die klinischen Hautscores erhoben, um festzustellen, ob es zwischen Haut und Lunge Parallelen im zeitlichen Verlauf gibt. Wie erwartet verbesserte sich der mRSS-Wert bei der Responder-Gruppe bereits nach sechs Monaten und zeigte anschließend bis zu 24 Monaten nach der Transplantation eine stete positive Veränderung. Interessanterweise zeigte der mRSS-Wert bei manchen der Non-Responder zunächst (nach sechs Monaten) ebenfalls eine Verbesserung, der Wert verschlechterte sich dann allerdings während der weiteren Beobachtungsphase (nach 24 Monaten), was auf ein frühes Therapieversagen sowie auf ein Rezidiv der systemischen Sklerose hinweist (Kloth et al. 2016).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen mit der aktuellen Literatur überein [Binks et al. 2001; Nash et al. 2007; Oyama et al. 2007; Vonk et al. 2008; Burt et al. 2011; Burt et al. 2013; Henes et al. 2014]. In den Studien von Burt et al. (2011+2013) verschlechterten sich die Werte zunächst signifikant (in den ersten sechs bis zwölf Monaten), gefolgt von einer späteren Stabilisierung bzw. Verbesserung.

4.4 Gesamtbewertung

Die vorliegende Studie dokumentiert die Möglichkeit, bei Patienten mit systemischer Sklerose, die sich einer autologen Stammzelltransplantation unterziehen, die quantitative Thorax-CT als ergänzendes Diagnostikum hinsichtlich der Lungenfunktion einzusetzen, zusätzlich zu den Lungenfunktionstests sowie der Erhebung der Hautscores (mRSS). Wenn die klinischen Überwachungstechniken auch hohe Aussagekraft haben, haben dennoch einige kritische Berichte herausgestellt, dass die Lungenfunktionstests von der Patientendisposition und Compliance beeinflusst werden. So spielte in der Studie von Le Guellec et al. (2017) Bluthochdruck der Patienten eine Rolle, welcher die Lungenfunktion, insbesondere das Atemvolumen, individuell beeinträchtigte. Weitere Studien ermittelten einen Einfluss gastroösophagealer

Beeinträchtigung auf die Lungenfunktion [Zhang et al. 2013; Richardson et al. 2016]. In der Studie von Sumphao-Ngern et al. (2015) wurden mangelhafte Lungenfunktionstests einer unangemessenen Ausatemungszeit zugeschrieben. Caramaschi et al. (2014) und Sumphao-Ngern et al. (2015) sahen einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen BMI und schlechter Effektivität der Tests, was zu einer fehlerhaften Bewertung der Lungenerkrankung im Rahmen der systemischen Sklerose geführt habe.

Hinzu kommt die Uneinheitlichkeit der Interpretation der Lungenfunktionstests weltweit. Es existieren unterschiedliche Kriterien bezüglich der Bewertung des Atemvolumens. Daher sind Studien untereinander kaum vergleichbar. Auch wird meist nicht die Schwere der Lungenbeteiligung mit berücksichtigt, wodurch eine konkrete Aussage über die tatsächliche Lungenfunktion bzw. ihre Verbesserung innerhalb eines Kollektivs erschwert ist und die Ergebnisse verfälscht werden können.

Diese Interpretationen belegen, dass sowohl die Disposition als auch die Patienten-Compliance bei Lungenfunktionstests sehr wichtig sind. Die MSCT ist unabhängiger, da sie tatsächliche Aufnahmen der physischen Konstitution wiedergibt, unabhängig von der Mitarbeit oder physischen Fähigkeit des Patienten. Schließlich hat sich durch die Möglichkeit sehr schneller Aufnahmetechnik (Flash scan technique) der Einfluss der Patientenkooperation verringert, weshalb die quantitative CT als alternative oder zusätzliche Überwachungstechnik nicht nur in der klinischen Routine, sondern ebenso im Zusammenhang mit klinischen Studien in Betracht gezogen werden sollte [Shi et al., 2016].

Die vorliegende Studie zeigt einige Einschränkungen: Zunächst hatte sie einen retrospektiven Charakter und die Anzahl der teilnehmenden Patienten war begrenzt. Darüber hinaus hingen die Lungenfunktionstests stets von der Motivation der Patienten ab. Zudem unterschieden sich die Transplantationsregimen innerhalb des gesamten Studienzeitraums in Abhängigkeit zunehmender Erkenntnisse im Laufe der Zeit sowie der steten Verbesserung der Transplantationsprotokolle.

Abschließend kann festgehalten werden, dass die quantitative CT des Gesamtlungenvolumens sowie der Lungenparenchymabschwächung bei Patienten mit systemischer Sklerose, die eine schwere Lungenbeteiligung aufweisen und sich einer autologen Stammzelltransplantation unterziehen, eine praktikable Methode darstellt. Das

Verfahren liefert Parameter, die sich gut mit jenen der Lungenfunktionstests und klinischen Tests vergleichen lassen, aber vor allem wichtige Ergänzungen bezüglich des Ausmaßes der Lungenbeteiligung liefern. Aus diesen Gründen eignet sich die TCT insbesondere für Patienten, die physisch oder psychisch beeinträchtigt sind und deren Lungenfunktionstests daher fehlerhaft ausfallen könnten, oder Patienten, welche an Lungenfunktionstests nicht teilnehmen möchten.

4.5 Ausblick

Weitere Untersuchungen sind nötig, um die Rolle der quantitativen CT beispielsweise im Hinblick auf die Differenzierung zwischen reversiblen und irreversiblen Fibrosen sowie hinsichtlich einer Prognose bezüglich der Reaktion auf eine Stammzelltherapie zu untermauern. Die CT-Technik könnte dennoch bereits jetzt dazu genutzt werden, um Patienten mit systemischer Sklerose, welche von einer autologen Stammzelltransplantation profitieren könnten, diese Option zur Verfügung stellen zu können, indem sie mithilfe der Thorax-CT für eine Vorauswahl beurteilt werden. Angesichts des Risikos, welches mit einer derartigen Behandlung einhergeht, erscheint eine entsprechende Vorauswahl als sinnvoll, gleichzeitig werden tatsächlich jene Patienten erfasst, deren Prognose voraussichtlich gut ist.

Einige Arbeitsgruppen haben bereits die Möglichkeit diskutiert, die HRCT als Methode zur Prognostizierung des Therapieansprechens einzusetzen. So könnten die Beurteilung des Ausmaßes des Honigwabenmusters und die Änderung des Ausmaßes der GGO als morphologische CT-Marker für eine fortgeschrittene, irreversible Fibrose genutzt werden [Yabuuchi et al., 2011]. Pandey et al. (2010), Hoffman-Vold et al. (2015), Salaffi et al. (2016) und Takei et al. (2017) geben mit ihren Ergebnissen Anlass zu der Annahme, dass die HRCT insbesondere im Hinblick auf die Fibrosierung und deren Progress ein wichtiges prognostisches Instrument darstellt. Bedenkt man die typische Verteilung der Fibrose, welche durch eine systemische Sklerose bedingt wird, die vorwiegend subpleural in den unteren Lungenabschnitten und noch deutlicher posterior lokalisiert ist, dann untermauern die Daten der vorliegenden Studie die signifikante Verbesserung der Lungenabschwächung, die im Vergleich zu den Lungenkernen überwiegend beide Lungenhäute beeinträchtigt.

5 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, den Verlauf von Abnormitäten der Lunge, die im Zusammenhang mit der systemischen Sklerose stehen, mithilfe einer Thorax-CT-Analyse zu beobachten, nachdem eine hochdosierte Chemotherapie verabreicht und anschließend eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt worden war. Der Fokus lag insbesondere darauf, zu ermitteln, ob der Einsatz der quantitativen CT zur Beurteilung einer Reaktion der Lungenbeteiligung bei Patienten mit systemischer Sklerose sinnvoll ist. Um die Reaktion der Lungenbeteiligung auf das neue Therapiekonzept akkurater und objektiver beurteilen zu können, sollte ein möglicher Vorteil der quantitativen CT im Hinblick auf die Bewertung der Reaktion herausgearbeitet werden. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse der CT-Untersuchung mit den Werten von Lungenfunktionstests verglichen. Komplementär wurden zudem noch die klinischen Hautscores (mRSS) erhoben, um feststellen zu können, ob es zwischen Haut und Lunge Parallelen im zeitlichen Verlauf gibt.

Die Ergebnisse zeigten, dass sich die quantitative Thorax-CT durchaus zur Überwachung von Patienten mit systemischer Sklerose eignet, welche sich einer autologen Stammzelltransplantation unterziehen, zumal die gemessenen Parameter denselben Trend aufwiesen wie die etablierten Lungenfunktionstests. Insbesondere verbesserte sich das Gesamtlungenvolumen, was zugleich die Möglichkeit widerspiegelt, dass eine Lungenfibrose, welche durch eine systemische Sklerose bedingt wird, sich bis zu einem gewissen Grad reduzieren kann und somit dem Lungenparenchym erlaubt sich zu entfalten. In der vorliegenden Studie erreichten manche Lungenfunktionstestparameter in der Responder-Gruppe bereits sechs Monate nach der Stammzelltransplantation statistische Signifikanz. Dasselbe galt für den modifizierten Rodnan-Hautscore (mRSS), welcher deutlich sank. Es konnte nachgewiesen werden, dass die autologe Stammzelltransplantation für Patienten mit systemischer Sklerose eine wirkvolle Therapieoption darstellt, welche bei 80,8 % der analysierten Patienten zu einem Rückgang der Lungenfibrose führte.

So könnte diese Technik bereits dazu genutzt werden, um Patienten mit systemischer Sklerose, von welchen man erwartet, dass sie positiv auf eine autologe Stammzelltransplantation reagieren werden, besser auswählen zu können.

6 Literaturverzeichnis

Agarwal SK, Reveille JD. The genetics of scleroderma (systemic sclerosis). *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22 (2): 133 – 138.

Allanore Y, Malucci-Cerinic M, Distler O. Treatment of systemic sclerosis: is there any hope for the future? *RMD Open* 2016; 2:e000260. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000260.

Allanore Y, Meune C. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis: evidence for a microvascular origin. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28 (5 Suppl 62): S48 – S53.

Allanore Y, Saad M, Dieudé P et al. Genome-Wide Scan Identifies TNIP1, PSORS1C1, and RHOB as Novel Risk Loci for Systemic Sclerosis. *PLoS Genet* 2011; 7 (7): e1002091.

Altmeyer P, Paech V. *Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin*, 2. Auflage. Springer Verlag, Heidelberg, Berlin, New York 2010.

American Rheumatism Association. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581 – 590.

American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (2 Pt 1): 646 – 664.

Ando K, Sekiya M, Tobino K, Takahashi K. Relationship between quantitative CT metrics and pulmonary function in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Lung*. 2013 Dec;191(6):585-91.

Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C et al. *Innere Medizin (Duale Reihe)*, 2. Auflage. Thieme Verlag, Stuttgart 2009.

Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. New perspectives on the etiology of systemic sclerosis. *Mol Med Today* 1999; 5 (2): 74 – 78.

Asahara T, Murohara T, Sullivan A et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275 (5302): 964 – 967.

Attar A. Digestive manifestations in systemic sclerosis. *Ann Med Interne (Paris)*. 2002; 153 (4): 260 – 264.

Avouac J, Clements PJ, Khanna D. Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51 (8): 1347 – 1356.

Avouac J, Kowal-Bielecka O, Landewé R et al. European League Against Rheumatism (EULAR) Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) recommendations for the treatment of systemic sclerosis: methods of elaboration and results of systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 629 – 634.

Avouac J, Sordet C, Depinay C et al. Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (7): 2243 – 2249.

Barnett AJ. History of Scleroderma, in: Clements PJ und Furst DE (Hrsg.). *Systemic Sclerosis*, 1. Auflage, Williams & Wilkins, Baltimore 1996.

Baroni S, Santillo M, Bevilacqua F et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354 (25): 2667 – 2676.

Battista G1 Sassi C, Zompatori M, Palmarini D, Canini R. Ground-glass opacity: interpretation of high resolution CT findings. *Radiol Med*. 2003 Nov-Dec;106(5-6):425-42; quiz 443-4.

Becker C. Validierung der deutschen Fassung des “Scleroderma Health Assessment Questionnaire” zur Erfassung der funktionalen Gesundheit bei Patienten mit Systemischer Sklerose. *Med. Diss.*, Berlin 2013.

Benedek TG, Rodnan GP. The Early History and Nomenclature of Scleroderma and of Its Differentiation From Sclerema Neonatorum and Scleroedema. *Semin Arthritis Rheum* 1982; 12 (1): 52 – 67.

Best AC, Meng J, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK, Lynch DA. Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. *Radiology*. 2008 Mar;246(3):935-40.

Blank N, Max R, Lorenz HM. The role of DMARDs in systemic sclerosis therapy. *Rheumatology* 2006; 45: 42 – 44.

Bodolay E, Szegedi G. Undifferentiated connective tissue disease. *Orv Hetil* 2009; 150 (19), 867 – 872.

Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 44 (6): 687 – 694.

Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS et al. *Harrison's Prinzipien der Inneren Medizin*, 15. Auflage. McGraw-Hill, New York 2001.

Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr*. 2004 Jul;145(1):32-8.

Brune LN. Diagnostische Wertigkeit und klinischer Einsatz der dynamischen, atemgetriggerten Computertomographie des Thorax im Vergleich zur Lungenfunktionsdiagnostik und Lungenperfusionsszintigraphie. *Med. Diss.*, Berlin 2011.

Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 2011; 378 (9790): 498 – 506.

Burt RK, Oliveira MC, Shah SJ, Moraes DA et al. Cardiac involvement and treatment-related mortality after non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis. *Lancet*. 2013 Mar 30;381(9872):1116-24.

Camiciottoli G, Orlandi I, Bartolucci M, Meoni E et al. Lung CT densitometry in systemic sclerosis: correlation with lung function, exercise testing, and quality of life. *Chest*. 2007 Mar;131(3):672-681.

Caramaschi P, Biasi D, Caimmi C, Barausse G, Gatti D, Ferrari M, Pieropan S, Sabbagh D, Adami S. Relationship between body composition and both cardiovascular risk factors and lung function in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2014 Jan;33(1):77-82.

Cerinic MM, Valentini G, Sorano GG et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 23 (5): 226 – 230.

Chiffлот H, Fautrel B, Sordet C et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37: 223 – 235.

Christopeit M, Schendel M, Föll J et al. Marked improvement of severe progressive systemic sclerosis after transplantation of mesenchymal stem cells from an allogenic haploidentical-related donor mediated by ligation of CD137L. *Leukemia* 2008; 22 (5): 1062 – 1064.

Chujo S, Shirasaki F, Kawara S et al. Connective tissue growth factor causes persistent proalpha2(I) collagen gene expression induced by transforming growth factor-beta in a mouse fibrosis model. *J Cell Physiol* 2005; 203 (2): 447 – 456.

Clements PJ, Allanore Y, Khanna D et al. Arthritis in systemic sclerosis: systematic review of the literature and suggestions for the performance of future clinical trials in systemic sclerosis arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41 (6): 801 – 814.

Cottin V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev.* 2013; 22 (127): 26 – 32.

D'Andrea A, Bellissimo S, Scotto di Uccio F et al. Associations of right ventricular myocardial function with skin and pulmonary involvement in asymptomatic patients with systemic sclerosis. *Ital Heart J* 2004; 5 (11): 831 – 839.

D'Andrea A, Stisi S, Bellissimo S et al. Early impairment of myocardial function in systemic sclerosis: non-invasive assessment by Doppler myocardial and strain rate imaging. *Eur J Echocardiogr* 2005; 6 (6): 407 – 418.

de Silva U, Parish LC. Historical approach to scleroderma. *Clin Derm* 1994; 12 (2): 201 – 205.

Del Papa N, Di Luca G, Sambataro D et al. Regional implantation of autologous adipose tissue-derived cells induces a prompt healing of long-lasting indolent digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Cell Transplant* 2014.

Del Papa N, Onida F, Zaccara E et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation has better outcomes than conventional therapies in patients with rapidly progressive systemic sclerosis. *Bone Marrow Transplant* 2017 Jan;52(1):53-58

Demirkazik FB, Ariyürek OM, Özçelik U, Göçmen A, Hassanabad HK, Kiper N. High resolution CT in children with cystic fibrosis: correlation with pulmonary functions and radiographic scores. *Eur J Radiol.* 2001 Jan;37(1):54-9.

Distler JH, Gay S, Distler O. Angiogenesis and vasculogenesis in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 Suppl. 3, iii26 – iii27.

Distler JHW, Kalden JR, Gray S et al. Vaskuläre Veränderungen in der Pathogenese der systemischen Sklerose. *Z Rheumatol* 2004; 63 (6), 446 – 450.

Distler O. Rheumatologie: die systemische Sklerose – eine unbehandelbare Erkrankung? *Schweiz Med Forum* 2010; 10 (1 – 2): 32f.

Evouna CC. Effektivität von Mycophenolat und Mycophenolatmofetil bei Systemsklerose – Eine retrospective Analyse. *Med. Diss., Tübingen* 2014.

Ferri C, Valentini G, Cozzi F et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1.012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81 (2): 139 – 153.

Genth E, Krieg T: Systemische Sklerose – Diagnose und Klassifikation. *Z Rheumatol* 2006; 65 (4), 268 – 274.

Ghossein C, Varga J, Fenves AZ. Recent Developments in the Classification, Evaluation, Pathophysiology, and Management of Scleroderma Renal Crisis. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18 (1): 5.

Gibney EM, Parikh CR, Jani A et al. Kidney transplantation for systemic sclerosis improves survival and may modulate disease activity. *Am J Transplant* 2004; 4: 2027 – 2031.

Giovannetti A, Rosato E, Renzi C et al. Analyses of T cell phenotype and function reveal an altered T cell homeostasis in systemic sclerosis. Correlations with disease severity and phenotypes. *Clin Immunol* 2010; 137 (1): 122 – 133.

Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, Suh RD et al.; Scleroderma Lung Study Research Group. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest.* 2008 Aug;134(2):358-367.

Gonzalez R, Storr M, Bloching H et al. Autoantibody profile in progressive systemic sclerosis as markers for esophageal involvement. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32 (2): 123 – 127.

Granel B, Daumas A, Jouve E et al. Safety, tolerability and potential efficacy of injection of autologous adipose-derived stromal vascular fraction in the fingers of patients with systemic sclerosis: an open-label phase I trial. *Ann Rheum Dis* 2014. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205681.

Gratwohl A, Balermo H, Frauendorfer K et al. The EBMT activity survey 2006 on hematopoietic stem cell transplantation: focus on the use of cord blood products. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 (8): 687 – 705.

Gu YS, Kong J, Cheema GS et al. The immunobiology of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38 (2): 132 – 160.

Guiducci S, Porta F, Saccardi R et al. Autologous mesenchymal stem cells foster revascularization of ischemic limbs in systemic sclerosis: a case report. *Ann Intern Med* 2010; 153 (10): 650 – 654.

Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011, 40 (2): 78 – 83.

Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol* 2010; 37 (1): 42 – 53.

Harris ML, Rosen A. Autoimmunity in scleroderma: the origin, pathogenetic role, and clinical significance of autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 778 – 784.

Hassani J, Feldman SR. Phototherapy in Scleroderma. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2016 Aug 12. [Epub ahead of print].

Henes JC, Horger M, Amberger C, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium for progressive systemic sclerosis – a prospective open-label study with CT histography for monitoring of pulmonary fibrosis. *Clin Rheumatol* 2013; 32 (5): 673 – 678.

Henes JC, Koetter I, Horger M, et al. Autologous stem cell transplantation with thio-tepa-based conditioning in patients with systemic sclerosis and cardiac manifestations. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53 (5): 919 – 922.

Henes JC, Schmalzing M, Vogel W, et al. Optimization of autologous stem cell transplantation for systemic sclerosis -- a single-center longterm experience in 26 patients with severe organ manifestations. *J Rheumatol* 2012; 39 (2): 269 – 275.

Henes JC, Wirths S, Kötter I. Autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis. *Z Rheumatol* 2016 Aug 10 [Epub ahead of print].

Herold G. Innere Medizin. Gerd Herold Verlag, Köln 2016.

Hertenstein B, Ganser A. Knochenmarktransplantation. *Der Internist* 2004; 45: 1261 – 1267.

Hettenkofer HJ. Rheumatologie, 5. Auflage. Thieme Verlag, Stuttgart 2003.

Heyt GJ, Oh MK, Alemzadeh N et al. Impaired rectoanal inhibitory response in scleroderma (systemic sclerosis): an association with fecal incontinence. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1040 – 1045.

Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 80 – 93.

Hoffmann-Vold AM, Aaløkken TM, Lund MB, Garen T et al. Predictive value of serial high-resolution computed tomography analyses and concurrent lung function tests in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2015 May;67(8):2205-12.

Horiki T, Moriuchi J, Takaya M et al. The coexistence of systemic sclerosis and rheumatoid arthritis in five patients. Clinical and immunogenetic features suggest a distinct entity. *Arthritis Rheum* 1996; 39 (1): 152 – 156.

Horimoto AM, da Costa IP. Overlap between systemic sclerosis and rheumatoid arthritis: a distinct clinical entity? *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 2016; 56 (4): 287 – 298.

Hugle T, Schuetz P, Daikeler T et al. Late-onset systemic sclerosis – a systematic survey of the EULAR scleroderma trials and research group database. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50 (1): 161 – 165.

Hunzelmann N, Genth E, Krieg T et al. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology* 2008; 47: 1185 – 1192.

Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005; 118 (1): 2 – 10.

Ishigatsubo Y, Ihata A, Kobayashi H et al. Therapeutic angiogenesis in patients with systemic sclerosis by autologous transplantation of bone-marrow-derived cells. *Mod Rheumatol* 2010; 20 (3): 263 – 272.

Jinnin M. Mechanisms of skin fibrosis in systemic sclerosis. *J Dermatol* 2010; 37 (1): 11 – 25.

Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 Suppl 4: iv14 – iv17.

Kamata Y, Takahashi Y, Iwamoto M et al. Local implantation of autologous mononuclear cells from bone marrow and peripheral blood for treatment of ischaemic digits in patients with connective tissue disease. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46 (5): 882 – 884.

Keyszer G, Christopheit M, Fick S et al. Treatment of severe progressive systemic sclerosis with transplantation of mesenchymal stromal cells from allogeneic related donors: report of five cases. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (8): 2540 – 2542.

Khanna D, Nagaraja V, Tseng CH, Abtin F et al. Predictors of lung function decline in scleroderma-related interstitial lung disease based on high-resolution computed tomography: implications for cohort enrichment in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease trials. *Arthritis Res Ther.* 2015 Dec 23;17:372.

Kloth C, Maximilian Thaiss W, Preibsch H, Mark K, Kötter I, Hetzel J, Nikolaou K, Henes J, Horger M. Quantitative chest computed tomography analysis in patients with systemic sclerosis before and after autologous stem cell transplantation: comparison of results with those of pulmonary function tests and clinical tests. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Oct;55(10):1763-70.

Kloth C, Thaiss WM, Hetzel J, Bier G, Wirths S, Nikolaou K, Horger M. Results of quantitative chest-CT in chronic pulmonary graft-vs.-host disease (cGvHD) 3 years after allogeneic stem cell transplantation. *J Thorac Dis.* 2017a Aug;9(8):2521-2527.

Kloth C, Blum AC, Thaiss WM, Preibsch H et al. Differences in Texture Analysis Parameters Between Active Alveolitis and Lung Fibrosis in Chest CT of Patients with Systemic Sclerosis: A Feasibility Study. *Acad Radiol*. 2017 Dec;24(12):1596-1603.

Kobak S, Oksel F, Aksu K et al. The frequency of sicca symptoms and Sjögren's syndrome in patients with systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis* 2013; 16 (1): 88 – 92.

Kondo K, Okada T, Matsui T et al. Establishment and characterization of a human B cell Line from the lung tissue of a patient with scleroderma; extraordinary high level of IL-6 secretion by stimulated fibroblasts. *Cytokine* 2001; 13 (4): 220 – 226.

Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 620 – 628.

Krieg T, Hunzelmann N. Aktuelle pathophysiologische Aspekte der systemischen Sklerose. *Z Rheumatol* 2006; 65 (4): 275 – 278.

Kuryliszyn-Moskal A, Klimiuk PA, Sierakowski S. Soluble adhesion molecules (sVCAM-1, sE-selctin), vascular endothelial growth factor (VEGF) and endothelin-1 in patients with systemic sclerosis: relationship to organ systemic involvement. *Clin Rheumatol* 2005; 24 (2), 111 – 116.

La Montagna G, Sodano A, Capurro V et al. The arthropathy of systemic sclerosis: a 12 month prospective clinical and imaging study. *Skeletal Radiol* 2005; 34: 35 – 41.

Launay D, Marjanovic Z, de Bazelaire C, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplant in systemic sclerosis: quantitative high resolution computed tomography of the chest scoring. *J Rheumatol* 2009; 36 (7): 1460 – 1463.

Lee JS, Im JG, Ahn JM, Kim YM, Han MC. Fibrosing alveolitis: prognostic implication of ground-glass attenuation at high-resolution CT. *Radiology*. 1992 Aug;184(2):451-4.

Le Gouellec N, Duhamel A, Perez T, Hachulla AL, Sobanski V, Faivre JB, Morell-Dubois S, Lambert M, Hatron PY, Hachulla E, Béhal H, Matran R, Launay D, Remy-Jardin M. Predictors of lung function test severity and outcome in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *PLoS One*. 2017 Aug 1;12(8):e0181692.

le Pavec J, Girgis RE, Lechtzin N et al. Systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (8): 2456 – 2464.

LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202 – 205.

Link H. Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen. *Der Onkologe* 1997; 3 (Suppl. 1): 1 – 11.

Logee KM, Lakshminarayanan S. Scleroderma renal crisis as an initial presentation of systemic sclerosis: a case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33 (4 Suppl 91): S171 – S174.

Manger B, Schmidt KL, Häfner R et al. Checkliste XXL Rheumatologie, 3. Auflage. Thieme Verlag, Stuttgart 2005.

Marie I. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2006; 35 (12 Pt 2): 1952 – 1965.

Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ* 2016 Feb 24; 352:h6819.doi: 10.1136/bmj.h6819.

Mathai SC, Hummers LK, Champion HC et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (2): 569 – 577.

Matsuoka S, Yamashiro T, Matsushita S, Kotoku A et al. Quantitative CT evaluation in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema: correlation with pulmonary function. *Acad Radiol.* 2015 May;22(5):626-31.

Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis and related diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9 (6): 557 – 561.

Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29 (2): 239 – 254.

Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (8): 2246 – 2255.

McGregor AR, Watson A, Yunis E et al. Familial clustering of scleroderma spectrum disease. *Am J Med* 1988; 84 (6): 1023 – 1032.

McLaughlin V, Humbert M, Coghlan G et al. Pulmonary arterial hypertension: the most devastating vascular complication of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48 Suppl 3: iii25 – iii31.

McMahan ZH, Wigley FM. Novel investigational agents for the treatment of scleroderma. *Expert Opin Investig Drugs* 2014; 23 (2): 183 – 198.

Medsger TA. Epidemiology of systemic sclerosis. *Clin Dermatol* 1994; 12 (2): 207 – 216.

Medsger TA Jr, Masi AT, Rodnan GP, Benedek TG, Robinson H. Survival with systemic sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *Ann Intern Med* 1971; 75 (3): 369 – 376.

Meier FM, Frommer KW, Dinser R et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (8): 1355 – 1360.

Meurer M, Scharf A, Luderschmidt C et al. Centromere antibodies and antibodies against Scl 70 nucleoprotein in progressive systemic scleroderma. Diagnostic and prognostic significance. *Dtsch Med Wochenschr* 1985; 110 (1), 8 – 14.

Meyer O. Syndrome CREST. *Ann Med Interne (Paris)* 2002; 153 (3): 183 – 188.

Mitri GM, Lucas M, Fertig N et al. A comparison between anti-th/to- anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 203 – 209.

Montani D, Günther S, Dorfmüller P et al. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 97.

Mora GF. Systemic sclerosis: environmental factors. *J Rheumatol* 2009; 36 (11), 2383 – 2396.

Mouthon L, Bérezné A, Bussone G et al. Scleroderma renal crisis: a rare but severe complication of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 40 (2): 84 – 91.

Mouthon L, Bussone G, Berezné A et al. Scleroderma renal crisis. *J Rheumatol* 2014; 41 (6): 1040 – 1048.

Mouthon L, De La Pena-Lefebvre PG, Chansaoud Y et al. Pathogenesis of systemic scleroderma: immunological aspects. *Ann Med Intern (Paris)* 2002; 153: 167 – 178.

Naeije R, Brimiouille S, Dewachter L. Biomechanics of the right ventricle in health and disease (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ* 2014; 4 (3): 395 – 406.

Nash RA, McSweeney PA, Crofford LJ, Abidi M et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for severe systemic sclerosis: long-term follow-up of the US multicenter pilot study. *Blood*. 2007 Aug 15;110(4):1388-96.

Nannini C, West CP, Erwin PJ, Matteson EL. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther* 2008; 10 (5): R124.

Nevskaya T, Ananieva L, Bykovskaia S et al. Autologous progenitor cell implantation as a novel therapeutic intervention for ischaemic digits in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48 (1): 61 – 64.

Ninaber MK, Stolk J, Smit J, Le Roy EJ et al. Lung structure and function relation in systemic sclerosis: application of lung densitometry. *Eur J Radiol*. 2015 May;84(5):975-9.

Ntoumazios SK1, Voulgari PV, Potsis K. Esophageal involvement in scleroderma: gastroesophageal reflux, the common problem. *Semin Arthritis Rheum*. 2006; 36 (3): 173 – 181.

Oltmanns U, Kahn N, Palmowski K, Träger A et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: real-life experience from a German tertiary referral center for interstitial lung diseases. *Respiration*. 2014;88(3):199-207.

Onda N, Tanaka Y1, Hino M et al. Bosentan for pulmonary hypertension secondary to idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med Case Rep* 2014; 14: 19 – 23.

Özden F. Skelet[t]ale Manifestationen der systemischen Sklerose. *Med. Diss., Gießen* 2010.

Ohtsuka T, Yamazaki S. Increased prevalence of human parvovirus B19 DNA in systemic sclerosis skin. *Br J Dermatol* 2004; 150 (6): 1091 – 1095.

Ooi GC, Mok MY, Tsang KW, Wong Y et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Acta Radiol.* 2003 May;44(3):258-64.

Oyama Y, Barr WG, Statkute L, Corbridge T et al.. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis. *Bone Marrow Transplant.* 2007 Sep;40(6):549-55.

Pandey AK, Wilcox P, Mayo JR, Sin D, Moss R, Ellis J, Brown J, Leipsic J. Predictors of pulmonary hypertension on high-resolution computed tomography of the chest in systemic sclerosis: a retrospective analysis. *Can Assoc Radiol J.* 2010 Dec;61(5):291-6.

Panigada S, Ravelli A, Silvestri M, Granata C et al. HRCT and pulmonary function tests in monitoring of lung involvement in juvenile systemic sclerosis. *Pediatr Pulmonol.* 2009 Dec;44(12):1226-34.

Pinsky MR. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation. *Crit Care* 2016; 20: 266.

Piper W. *Innere Medizin.* Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2007.

Poormoghim H, Lucas M, Fertig N et al. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (2): 444 – 451.

Postlethwaite AE, Harris LJ, Raza SH. Pharmacotherapy of Systemic Sclerosis. *Expert Opinion Pharmacother* 2010; 11 (5): 789 – 806.

Postolova A, Chen JK, Chung L. Corticosteroids in Myositis and Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2016; 42 (1): 103 – 118.

Prisant LM, Loebel DH, Mulloy LL. Scleroderma renal crisis. *J Clin Hypertens* 2003; 5: 168 – 170.

Ramaswamy S, Jain S, Ravindran V. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune rheumatic diseases. *World J Transplant* 2016; 6 (1): 199 – 205.

Ramirez A, Varga J. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: clinical manifestations, pathophysiology, evaluations, and management. *Treat Respir Med* 2004; 3: 339 – 352.

Ranque B, Authier FJ, Berezne A. Systemic sclerosis-associated myopathy. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108: 268 – 282.

Ranque B, Bérezné A, Le-Guern V. Myopathies related to systemic sclerosis: a case-control study of associated clinical and immunological features. *Scand J Rheumatol* 2010; 39 (6): 498 – 505.

Reiffers J, Goldman JM, Armitage JO. *Blood Stem Cell Transplantation*. Martin Dunitz Ltd., London 1998.

Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Bataille D, Hatron PY. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary function tests, and bronchoalveolar lavage. *Radiology* 1993; 188 (2): 499 – 506.

Riemekasten G, Philippe A, Nather M et al. Involvement of functional autoantibodies against vascular receptors in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (3): 530 – 536.

Richardson C, Agrawal R, Lee J, Almagor O et al. Esophageal dilatation and interstitial lung disease in systemic sclerosis: A cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Aug;46(1):109-14.

Rojana-Udomsart A, Fabian V, Hollingsworth PN et al. Paraspinal and scapular myopathy associated with scleroderma. *J Clin Neuromuscul Dis* 2010; 11 (4): 213 – 222.

Rosas IO, Yao J, Avila NA, Chow CK, Gahl WA, Gochuico BR. Automated quantification of high-resolution CT scan findings in individuals at risk for pulmonary fibrosis. *Chest*. 2011 Dec;140(6):1590-1597.

Saar P, Müller-Ladner U. Die Systemische Sklerose – Eine rheumatische Herausforderung. *Z Rheumatol* 2006; 65: 429 – 440.

Saar P, Schmeiser T, Tarner IH et al. Gastrointestinale Beteiligung bei systemischer Sklerose. Eine häufig verharmloste Komplikation. *Hautarzt* 2007; 58 (10): 844 – 850.

Salaffi F, Carotti M, Di Donato E, Di Carlo M, Ceccarelli L, Giuseppetti G. Computer-Aided Tomographic Analysis of Interstitial Lung Disease (ILD) in Patients with Systemic Sclerosis (SSc). Correlation with Pulmonary Physiologic Tests and Patient-Centred Measures of Perceived Dyspnea and Functional Disability. *PLoS One*. 2016 Mar 1;11(3):e0149240.

Sanges S, Rivière S, Mekinian A, Martin T, Le Quellec A et al. Intravenous immunoglobulins in systemic sclerosis: Data from a French nationwide cohort of 46 patients and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2017 Apr;16(4):377-384.

Savas N, Dagli U, Ertugrul E et al. Autoantibody profile in systemic sclerosis as a marker for esophageal and other organ involvement in Turkish populations. *Dig Dis Sci* 2007; 2 (11): 3081 – 3086.

Schmeiser T, Pons-Kühnemann J, Özden F et al. Arthritis in patients with systemic sclerosis. *Eur J Intern Med* 2012; 23 (1) e25 – e29.

Schmidt F. Lymphozytäre Immunrekonstitution nach allogener Stammzelltransplantation. *Med. Diss., Jena* 2010.

Schupp JC, Köhler T, Müller-Quernheim J. Usefulness of Cyclophosphamide Pulse Therapy in Interstitial Lung Diseases. *Respiration.* 2016;91(4):296-301.

Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology* 1990; 176 (3): 755 – 759.

Scuderi N, Ceccarelli S, Onesti MG et al. Human adipose-derived stromal cells for cellbased therapies in the treatment of systemic sclerosis. *Cell Transplant* 2013; 22 (5): 779 – 795.

Seeger W, Adir Y2, Barberà JA et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (25 Suppl): D109 – D116.

Selye H. *Die Sklerodermie und ihre Entstehungsweise*, 1. Auflage, Springer Verlag, Berlin und Heidelberg 1932.

Shanmugan VK, Steen VD. Renal Manifestation in Scleroderm: Evidence for Subclinical Renal Disease as a Marker of Vasculopathy. *Int J Rheumatol* 2010; Article ID 538589, 8 Seiten.

Shanmugam VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24 (6): 669 – 676.

Sharif R, Mayes MD, Tan FK et al. IRF5 polymorphism predicts prognosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (7): 1197 – 1202.

Sharma P, Weston AP, Morales T et al. Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia. *Gut* 2000; 46: 9 – 13.

Sharp GC, Irvin WS, May CM et al. Association of antibodies to ribonucleoprotein and Sm antigens with mixed connective-tissue disease, systematic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *N Engl J Med* 1976; 295 (21): 1149 – 1154.

Shi JW, Xu DF, Dai HZ, Shen L, Ji YD. Evaluation of chest CT scan in low weight children with ultra-low tube voltage (70kVp) combined with Flash scan technique. *Br J Radiol* 2016: 20150184.

Sjogren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1265 – 1282.

Solomon JJ, Olson AL, Fischer A et al. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev* 2013; 22 (127): 6 – 19.

Song JW, Koh WJ, Lee KS, Lee JY, Chung MJ, Kim TS, Kwon OJ. High-resolution CT findings of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex pulmonary disease: correlation with pulmonary function test results. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Oct;191(4):1070.

Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 315 – 333.

Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA, Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37 (9): 1283 – 1289.

Steen VD, Mayes MD, Merkel PA. Assessment of kidney involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 29 – 31.

Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (11): 2437 – 2444.

Steen VD, Medsger TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516 – 522.

Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972 – 2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (7): 940 – 944.

Steen VD, Syzd A, Johnson JP et al. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol* 2005; 32: 649 – 655.

Strohbeck CL. Gastrointestinale Beteiligung bei Systemischer Sklerose. Med. Diss., Gießen 2013.

Sumphao-Ngern P, Foocharoen C, Boonsawat W, et al. Causes and prevalence of inadequate pulmonary function testing among patients with systemic sclerosis. *Arch Med Sci* 2015; 11 (6): 1255 – 1260.

Szücs G, Szekanecz Z, Zilahi E et al. Systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome: a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46 (6), 989 – 993.

Takagi G, Miyamoto M, Tara S et al. Therapeutic vascular angiogenesis for intractable macroangiopathy-related digital ulcer in patients with systemic sclerosis: a pilot study. *Rheumatology (UK)* 2014; 53 (5): 854 – 859.

Takei R, Arita M, Kumagai S, Ito Y et al. Radiographic fibrosis score predicts survival in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respirology*. 2017 Sep 19.

Tamby MC, Chanseaud Y, Guillevin L et al. New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2003; 2 (3): 152 – 157.

Thoua NM, Abdel-Halim M, Forbes A. Fecal incontinence in systemic sclerosis is secondary to neuropathy. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107 (4): 597 – 603.

Thoua NM, Schizas A, Forbes A. Internal anal sphincter atrophy in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50 (9): 1596 – 1602.

Turkcapar N, Olmez U, Ozer D et al. A case of overlap syndrome with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and secondary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 2006; 26: 841 – 845.

Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (10): 1809 – 1815.

van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (11): 2737 – 2747.

van der Slot AJ, Zuurmond AM, Bardoel AF et al. Identification of PLOD2 as telopeptide lysyl hydroxylase, an important enzyme in fibrosis. *J Biol Chem* 2003; 278 (42): 40967 – 40972.

van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311 (24): 2490 – 2498.

van Laar JM, Naraghi K, Tyndall A. Haematopoietic stem cell transplantation for poor-prognosis systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54 (12): 2126 – 2133. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Invest Dermatol* 2007; 117: 557 – 567.

van Rhijn-Brouwer FCC, Gremmels H, Fledderus JO et al. Cellular Therapies in Systemic Sclerosis: Recent Progress. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18 (2):12. doi: 10.1007/s11926-015-0555-7.

Vemulapalli S, Cohen L, Hsu V. Prevalence and risk factors for left ventricular diastolic dysfunction in a scleroderma cohort. *Scand J Rheumatol* 2016; 16: 1 – 7.

Volkman ER, Tashkin DP1. Treatment of Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease: A Review of Existing and Emerging Therapies. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Nov;13(11):2045-2056.

Vonk MC, Marjanovic Z, van den Hoogen FH, Zohar S et al. Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jan;67(1):98-104.

Walker UA, Ryndall A, Czirják L et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 754 – 763.

Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, King AD, Cramer D, Black CM, du Bois RM. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum.* 1997 Jul;40(7):1229-36.

White B. Immunopathogenesis of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22 (4): 695 – 708.

Wollenhaupt J, Pott HG. Fortschritte der klinischen Rheumatologie. 18. Workshop Deutscher Rheumatologen in Potsdam 2011.

Yabuuchi H, Matsuo Y, Tsukamoto H, et al. Correlation between pretreatment or follow-up CT findings and therapeutic effect of autologous peripheral blood stem cell transplantation for interstitial pneumonia associated with systemic sclerosis. *Eur J Radiol* 2011; 79 (2): e74 – 79.

Yabuuchi H, Matsuo Y, Tsukamoto H, Horiuchi T et al. Evaluation of the extent of ground-glass opacity on high-resolution CT in patients with interstitial pneumonia associated with systemic sclerosis: comparison between quantitative and qualitative analysis. *Clin Radiol*. 2014 Jul;69(7):758-64.

Yasuoka H. Recent Treatments of Interstitial Lung Disease with Systemic Sclerosis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2016; 9 (Suppl 1): 97 – 110.

Zhang XJ, Bonner A, Hudson M; Canadian Scleroderma Research Group, Baron M, Pope J. Association of gastroesophageal factors and worsening of forced vital capacity in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2013 Jun;40(6):850-8.

Zuber JP, Spertini F. Immunological basis of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 Suppl. 3: iii23 – iii25.

7 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie an der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Professor Dr. med. M. Horger durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Horger.

Sämtliche Auswertungen wurden nach Einarbeitung durch Prof. Dr. med. Horger von mir und Prof. Dr. med. Horger durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung von Prof. Dr. med. Horger durch mich und Prof. Dr. med. Horger.

Ich versichere, die Doktorarbeit selbständig nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Horger verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

8 Veröffentlichungen

Kloth C, Thaiss WM, Preibsch H, Mark K, Kötter I, Hetzel J, Nikolaou K, Henes J, Horger M. Quantitative chest computed tomography analysis in patients with systemic sclerosis before and after autologous stem cell transplantation: comparison of results with those of pulmonary function tests and clinical tests. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Oct;55(10):1763-70.

Abstract

OBJECTIVES:

The aim of this study was to evaluate the course of SSc-related pulmonary abnormalities following high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation (SCT) by quantitative chest CT analysis and compare the results with those of pulmonary function tests and the response of cutaneous involvement.

METHODS:

Chest CT quantification was performed before, directly after [0.49 years (sd 0.20)] and at a mean of 2.2 years (sd 2.1) following autologous SCT in 26 consecutive patients with SSc between March 2001 and March 2015. Quantitative CT used fully automated software to calculate inspiratory total lung volume, mean lung density, high attenuation value and their pulmonary distribution (core vs peel). All patients underwent pulmonary function tests. We additionally analysed parallels in the response of associated skin changes by using the modified Rodnan skin score (mRSS).

RESULTS:

The forced vital capacity (FVC) course at 6 months was used to classify patients into responders [$n = 20$ (76.9%)] and non-responders [$n = 6$ (23.1%)]. FVC, forced expiratory volume in 1 s, vital capacity (VC) as well as single-breath diffusion capacity for carbon monoxide significantly improved ($P = 0.03$, 0.001, 0.001 and 0.013, respectively) in responders. At quantitative CT, total lung volume increased ($P = 0.018$), whereas mean lung density ($P = 0.026$) and high attenuation value decreased ($P = 0.020$) after autologous SCT in responders. Correspondingly, mRSS improved from 27.35 (sd 9.25) before to 10.81 (sd 8.64) after autologous SCT ($P = 0.003$) in responders. Changes in mRSS before autologous SCT and thereafter correlated significantly with those 24 months after autologous SCT ($r = 0.575$; $P = 0.031$).

CONCLUSIONS:

CT quantification of lung volume and parenchymal attenuation in SSc patients presenting with alveolitis and fibrosis that undergo autologous SCT yields parameters that match well with those of pulmonary function and even clinical tests. It might therefore be used as a substitute marker in patients who are unable to adequately perform lung function tests.

Danksagung

Diese Dissertation entstand in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie an der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen am Lehrstuhl von Herrn Professor Dr. med. Konstantin Nikolaou.

Bei Herrn Professor Dr. med. M. Horger möchte ich mich herzlich für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung und die interessanten Erläuterung, die häufig über die Fragestellungen der vorliegenden Arbeit hinausgingen, aber sehr dazu beigetragen haben, mir die Grundlagen der radiologischen Diagnostik näher zu bringen, bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Ch. Kloth für seine Hilfe und Unterstützung bei der praktischen Durchführung und Umsetzung der Auswertungen.

Seine fachliche und persönliche Betreuung, konstruktive Kritik und Geduld waren eine sehr wertvolle Unterstützung.

Ein großer Dank gilt allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, ohne die die Durchführung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre.