Einschränkung der linksventrikulären myokardialen Funktion bei interstitiellen Lungenerkrankungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Marina Michaela Luise Lenz, geb. Wirtz

aus Köln

2024

Angefertigt mit der Genehmigung

der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

- 1. Gutachterin: PD Dr. Carmen Pizarro Touron
- 2. Gutachter: Prof. Dr. MUDr. Valentin Sebastian Schäfer

Tag der mündlichen Prüfung: 14.11.2024

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II Kardiologie, Angiologie und Pneumologie Meinen Eltern, Luise und Dieter Wirtz

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
1.	Deutsche Zusammenfassung	7
1.1	Einleitung	7
1.2	Material und Methoden	9
1.3	Ergebnisse	12
1.4	Diskussion	14
1.5	Zusammenfassung	18
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	20
2.	Veröffentlichung	26
	Abstract	26
	Introduction	27
	Materials and Methods	27
	Results	29
	Discussion	34
	References	38

Abkürzungsverzeichnis

COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CTD	<i>engl.:</i> Connective Tissue Disease
DLCO	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
FEV1	Forciertes exspiratorisches Volumen als Einsekundenkapazität
FEV1 / FVC	Tiffeneau-Index
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GLS	engl.: Global Longitudinal Strain
HbA1c	Hämoglobin A1c
HRCT	High-Resolution Computertomographie
hs-CRP	hochsensitives C-reaktives Protein
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung, engl.: Interstitial lung disease
IL-6	Interleukin 6
IPF	Idiopathische pulmonale Fibrose
LTOT	Langzeit-Sauerstofftherapie, <i>engl.:</i> Long term oxygen therapy
NSIP	Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie
non-PF-ILD	Nicht-progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PF-ILD	Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung
TAPSE	engl.: Tricuspid annular plane systolic excursion
TLC	Totale Lungenkapazität
6MWT	6-Minuten-Gehtest

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) repräsentieren eine weitläufige und heterogene Gruppe diffuser Lungenparenchymerkrankungen, die sich trotz unterschiedlicher Ätiologie in ihrer klinischen Darstellung sowie den pathophysiologischen Mechanismen sehr ähneln können (Bagnato und Harari 2015; Olson et al. 2018). Grundsätzlich stellen ILD seltene Krankheiten dar, deren korrekte und zeitnahe Diagnosestellung herausfordernd ist und einer multidisziplinären Begutachtung bedarf (Behr et al. 2020; Wolters et al. 2014). Daher lassen sich lediglich vage epidemiologische Informationen zusammenfassen, die eine Prävalenz der ILD insgesamt zwischen 6,3 und 76 pro 100.000 Personen in Europa schätzen (Olson et al. 2021). Der unterschiedliche Grad an Bindegewebsfibrosierung sowie Inflammation führen letztlich zu einer Kombination aus progredienter Dyspnoe, restriktiver Ventilationsstörung und Einschränkung der Lebensqualität (Kolb und Vašáková 2019; Zoz et al. 2011). Wollin et. al stellten bereits 2019 heraus, dass ILDs Folge von bekannten als auch unbekannten Ursachen sein können: Zum einen können ILDs sekundär bedingt im Zusammenhang mit systemischen Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis oder umweltbedingten Einflüssen wie zum Beispiel der exogen-allergischen Alveolitis auftreten. Auch bei der granulomatösen Multisystemerkrankung Sarkoidose oder unter dem Einfluss von inhalativen Noxen (im Sinne von Pneumokoniosen) sowie nicht-inhalativen Noxen (zum Beispiel durch die längerfristige Einnahme von Amiodaron) können sich ILDs entwickeln (Pfeifer und Schmidt 2018). Zum anderen können ILDs als idiopathische Formen ohne fassbare Ursache auftreten, zu denen klassischerweise die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) neben weiteren unklassifizierbaren idiopathischen Pneumonien zählen (Macneal und Schwartz 2012; Rivera-Ortega und Molina-Molina 2019). Kreuter et. al stellten 2016 heraus, dass die IPF als eine chronisch-progressive und irreversible Lungenfibrose die häufigste Verlaufsform dieser idiopathischen interstitiellen Lungenerkrankungen darstellt, mit einer Prävalenz von etwa 14 - 63 / 100.000 Personen und einer Prognose, die bei einer medianen Überlebenszeit zwischen zwei und fünf Jahren oftmals schlechter im Vergleich zu einigen onkologischen Grunderkrankungen einzustufen ist.

Unabhängig davon, ob die zugrundeliegende Ursache bekannt oder unbekannt ist, entwickelt ein gewisser Anteil der ILDs einen progredient fibrosierenden Phänotyp (PF-ILD). Dieser zeichnet sich aus durch eine radiologisch nachweislich zunehmende, sich selbsterhaltende Lungenfibrosierung, eine Abnahme der Lungenfunktionsparameter, eine Verschlechterung der Symptome und der physiologischen Konstitution der Betroffenen mit erhöhter Mortalitätsrate. Eine einheitliche Beschreibung der Kriterien für eine PF-ILD wurde durch die INBUILD-Studie gewährleistet, die eine Progression als Kombination aus einer Verschlechterung der Lungenfunktionsparameter, der respiratorischen Symptome und der radiologischen Befunde innerhalb der letzten 24 Monate trotz Therapie definieren (Flaherty et al. 2019). Cottin et al. betonten 2018 die Rolle der IPF als Prototyp der PF-ILD, wodurch ähnliche pathophysiologische Ansätze postuliert werden. Insbesondere die Dysregulation von Reparaturprozessen und Aktivierung lungenspezifischer Myofibroblasten in einem profibrotischen Milieu inmitten von Inflammationsmediatoren scheinen hier eine Schlüsselrolle zu spielen (Bagnato und Harari 2015). Erhöhte Level von proinflammatorischen Zytokinen sind bei der IPF bereits detailliert beschrieben (Sala et al. 2018; Tsoutsou et al. 2006). Das Risiko für die Entwicklung eines progredient fibrosierenden Verlaufes wird innerhalb der ILD auf bis zu 40 % geschätzt und geht mit einer deutlich verschlechterten Prognose einher (Fischer und Distler 2019; Kolb und Vašáková 2019). Das Auftreten prognoserelevanter Komorbiditäten ist ein zusätzlicher Risikofaktor neben der möglichen progressiven Verlaufsform, der die Lebensqualität von Betroffenen sowie deren Leidensdruck und Krankheitsprognose verschlechtert (Rivera-Ortega und Molina-Molina 2019; Schwarzkopf et al. 2018; Swigris et al. 2018).

Kardiale Komorbiditäten stellen die zweithäufigste Todesursache bei der IPF - mit einem Anteil von etwa 10 % an den gesamten Todesursachen - dar, lediglich übertroffen vom Lungenversagen (King et al. 2014). Raghu et al. betonen im Jahr 2015, dass die ischämische Herzerkrankung die häufigste kardiovaskuläre Komorbidität von ILD-Patienten mit einer Prävalenz bis zu 68 % darstellt. Gemäß den aktuellen Studienergebnissen von Stumpf et al. 2023 stellt die ILD einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer Atherosklerose dar, die die Patienten mit PF-ILD im Vergleich zu non-PF-ILD-Patienten in besonderem Maße betraf. Auch hier scheint ein systemisches proinflammatorisches Milieu eine bedeutende Rolle zu spielen, da das Auftreten insbesondere von kardiovaskulären Komorbiditäten trotz Anpassung von gewöhnlichen Risikofaktoren erhöht zu sein scheint (Clarson et al. 2020; Kizer et al. 2004).

Die zweidimensionale Speckle-Tracking Echokardiographie stellt heutzutage einen etablierten, nicht-invasiven Standard zur Visualisierung der ventrikulären myokardialen Verformungsfähigkeiten dar, der sich zur frühen Detektion struktureller Myokarderkrankungen eignet und sich dabei reproduzierbarer und überlegen zur gewöhnlichen Echokardiographie erweist (Coiro et al. 2017; Gorcsan und Tanaka 2011).

Die vorliegende prospektive Kohortenstudie verfolgte das Ziel, den linksventrikulären Funktionsstatus von ILD-Patienten mittels zweidimensionaler Speckle-Tracking Echokardiographie zu evaluieren und diesen zwischen der progredienten und der nichtprogredienten Verlaufsform sowie gesunden Kontrollprobanden zu vergleichen.

Es wurde die Hypothese formuliert, dass Patienten mit einer ILD unter einer eingeschränkten linksventrikulären myokardialen Funktion - verglichen mit einem Kontrollkollektiv - leiden und dass diese assoziiert ist mit messbaren Lungenfunktionseinschränkungen sowie inflammatorischen Laborparametern. Weiterhin diente die vorliegende Studie der Überprüfung der Hypothese, dass diese myokardiale Funktionseinschränkung insbesondere bei Patienten mit PF-ILD nachweisbar ist.

1.2 Material und Methoden

Die hier beschriebene prospektive Kohortenstudie wurde gemäß den Vorgaben der Deklaration von Helsinki zur medizinischen Forschung am Menschen sowie nach Genehmigung durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Bonn durchgeführt (Ifd. Nr. 006/19). Insgesamt wurden nach ausführlicher Aufklärung über Risiken, Durchführung und Nutzen der Studie mittels schriftlicher Einwilligungserklärung 104 erwachsene Patienten im Zeitraum von Dezember 2018 bis November 2020 aus der pneumologischen Fachabteilung des Universitätsklinikums Bonn erfasst – abzüglich fünf Patienten aufgrund einer akuten Exazerbationsphase der ILD oder der Ablehnung der kardiologischen Diagnostik. Wie oben beschrieben, beruhte die initiale Diagnosestellung der ILD auf einem interdisziplinären Austausch zwischen der pneumologischen, radiologischen und pathologischen Expertise. Die bereits oben zitierte INBUILD-Studie (Flaherty et al. 2019) bildete die Grundlage zur Differenzierung zwischen der progredient fibrosierenden und der nicht-progredient fibrosierenden Gruppe: Eine Zuteilung zur progredient fibrosierenden Gruppe wurde vorgenommen, sofern eines der folgenden Kriterien innerhalb der letzten 24 Monate trotz Standardtherapie zutreffend war: a) eine relative Verschlechterung der forcierten Vitalkapazität ≥ 10 %, b) eine relative Verschlechterung der forcierten Vitalkapazität $\geq 5 - 10\%$ zusätzlich zu einer Zunahme der respiratorischen Symptome oder einer Zunahme des Fibroseausmaßes im HRCT (High-Resolution Computertomographie), oder c) Zunahme der respiratorischen Symptome und Zunahme des Fibroseausmaßes im HRCT. Patienten, die keines dieser INBUILD-Kriterien erfüllten, wurden der non-PF-ILD-Gruppe zugeteilt. Zusätzlich zu den beiden ILD-Gruppen wurden 33 gesunde Kontrollprobanden ohne eine bekannte pneumologische Vorerkrankung eingeschlossen. Im Folgenden werden die gemischt pneumologisch und kardiologisch orientierten diagnostischen Mittel detailliert beschrieben.

Alle Probanden absolvierten eine standardisierte Lungenfunktionstestung inklusive Spirometrie, Bodyplethysmographie und Bestimmung der Diffusionskapazitäten in Single-Breath-Methode. Die zur Auswertung berücksichtigten Parameter umfassten sowohl statische als auch dynamische Analysen wie insbesondere die Messung der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1), der forcierten Vitalkapazität (FVC), des Tiffeneau-Index' (FEV1 / FVC), der totalen Lungenkapazität (TLC) und der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO), die jeweils als absolute Werte und als prozentualer Anteil vom Sollwert angegeben wurden (Bodyplethismograph Jaeger©, Alveo-Diffusionstest Jaeger©, Wuppertal, Germany). Zusätzlich wurde als submaximaler Belastungstest der 6MWT zur Bewertung der funktionellen Leistungsfähigkeit und Identifizierung kardiopulmonaler Einschränkungen angeschlossen. Hier wurden neben der erreichten Gehstrecke als weitere physiologische Parameter das periphere Sättigungsverhalten vor und nach der Belastung sowie die Atem- und Herzfrequenz ermittelt (Baddini-Martinez et al. 2018). Die subjektive Belastung wurde anhand der Borg-Dyspnoe-Skala eingeschätzt, die einen proportionalen Zusammenhang zwischen der eigens empfundenen Luftnot und Erschöpfung vom Probanden beschreibt (Nagata et al. 2012).

10

Die Blutuntersuchungen der Probanden wurden nach klinischem Standard über die Punktion einer peripheren Vene durchgeführt. Bestimmt wurden dabei insbesondere: ein kleines Blutbild, eine Analyse der Lipidwerte, Hämoglobin A1c (HbA1c) sowie hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP). Zusätzlich wurde das Interleukin 6 (IL-6) bestimmt, dem als pleiotropes Zytokin Einflüsse auf Immunmodulation, Hämatopoese, Fibroseprozesse und vaskuläre Inflammation zugeschrieben werden (Kimura und Kishimoto 2010; Lauretis et al. 2013).

In Zusammenarbeit mit versierten Echokardiographeuren am Universitätsklinikum Bonn vollzogen die Probanden eine standardisierte transthorakale Echokardiographie (Galderisi et al. 2017). Verwendet wurde ein Ultraschallsystem mit Sektorschallköpfen in 2,5 MHz (iE33, Philips Medical Systems, Andover, Massachusetts; GE Vivid E9, GE Health Medical, Horten, Norway). Wie bereits durch Pizarro et al. 2016 beschrieben, wurde der globale longitudinale Strain (GLS) aus dem Mittelwert der regionalen Strain-Werte ermittelt. Dazu wurden die echokardiographischen Bilder mittels zweidimensionaler Speckle-Tracking-Analyse (Typ TomTec Image Arena Munich, Germany) weiterverarbeitet und insbesondere das linksventrikuläre Endokard während mehrerer Herzzyklen manuell markiert zur Ermittlung der myokardialen Kontrakilitätsleistung. Dabei gilt folgender Grundsatz unter Beachtung des negativen Vorzeichens: Je niedriger die Strain-Werte, desto besser ist die myokardiale Kontraktilität (Kocabay et al. 2014).

Zur statistischen Analyse wurden SPSS Statistics Version 26.0 (IBM, Armonk, NY, USA) und R Version 4.0.3 Software verwendet. Metrische Variablen werden im Folgenden und in den Tabellen der Originalpublikation, sofern nicht anders vermerkt, als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben. Kategoriale Parameter werden als absolute Zahlen und Prozentangaben aufgeführt. Im Rahmen der Vergleichsanalysen wurden entweder ein T-Test für unabhängige Stichproben bei den kontinuierlichen Parametern oder ein Pearson's Chi²-Test bei den kategorialen Variablen verwendet. Zur Korrelationsanalyse kamen Berechnungen mit dem Pearson's Korrelationskoeffizienten sowie Cramer's V im Falle von nominal-skalierten Variablen zum Einsatz. Statistisch signifikante Ergebnisse wurden bei der Auswertung der linksventrikulären Funktion anhand der insgesamt sieben Strain-Werte mittels eines p-Wertes < 0,0072, gemäß der Bonferroni-Korrektur bei multiplen Testungen, ermittelt. Bei allen weiteren Messwerten wurde von einer

statistischen Signifikanz mit Ablehnung der Nullhypothese bei einem zweiseitigen p-Wert < 0,05 ausgegangen. Um das Alter als mögliche Störvariabale zu berücksichtigen, wurde ein speziell darauf adjustiertes lineares Regressionsmodell zur Beurteilung der Strain-Messwerte innerhalb der verschiedenen Gruppen verwendet.

1.3 Ergebnisse

Einen Überblick über die demographischen und allgemeinen klinischen Daten der Studie gibt die unten aufgeführte Tabelle 1 der Originalpublikation. Hier lässt sich erkennen, dass die ILD-Kohorte jeweils etwa zur Hälfte der PF-ILD-Gruppe entsprach (n = 50) und zur anderen Hälfte der non-PF-ILD-Gruppe (n = 49) zuzuordnen war. Die Ätiologie der jeweils zugrundeliegenden ILD unterschied sich innerhalb der Patientengruppen: Während in der PF-ILD-Kohorte in den meisten Fällen eine IPF vorlag (n = 25; 50,0 %), zeigte sich in der non-PF-ILD-Kohorte per definitionem keine ursächliche IPF. An führender Position sind hier die autoimmun bedingten, Kollagenose-assoziierten ILD-Formen ebenso wie die Sarkoidose zu benennen (n = 15; 30,6 %).

Eine der kardiovaskulären Auswertung Risikofaktoren ergab als einzigen unausgeglichenen Unterschied zwischen den Patienten der PF-ILD-Gruppe und den zu vergleichenden Kohorten das mittlere Alter. Jene waren mit 68,6 ± 10,7 Jahren signifikant älter als die der non-PF-ILD-Kohorte mit 58,5 ± 14,2 Jahren (p < 0,001) sowie ebenfalls im Vergleich zu den Kontrollprobanden (p = 0.01). Vergleicht man jedoch das mittlere Alter der gesamten ILD-Kohorte (63,7 ± 13,5 Jahre) mit dem der Kontrollgruppe (62,5 ± 10,4 Jahre) ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Die weiteren, unten aufgeführten Risikofaktoren – insbesondere die Anzahl der kardiovaskulären gerauchten Packungsjahre und die Ausprägung eines metabolischen Syndroms – unterschieden sich nicht signifikant zwischen den einzelnen Gruppen.

Die Resultate der Lungenfunktions- und der Belastungstestung können der Tabelle 2 sowie der Abbildung 1 der Originalpublikation entnommen werden. Hier bot die PF-ILD-Kohorte ein signifikant niedrigeres Ergebnis für die FVC mit 2,4 \pm 1,0 l im Vergleich zur non-PF-ILD-Gruppe mit 3,1 \pm 0,9 l (p < 0,01). Ebenfalls signifikante Unterschiede konnten für die Parameter der Diffusionsmessung festgestellt werden. Den höchsten Sauerstoffbedarf im Sinne einer etablierten Langzeitsauerstoff-Therapie (LTOT) wies mit n = 14 Patienten (28 %) die PF-ILD-Kohorte auf, während lediglich n = 2 Patienten (4,1 %; p < 0,001) der non-PF-ILD-Gruppe langzeitsauerstoffpflichtig waren. Die körperliche Belastungsfähigkeit konnte mittels der Distanz im 6MWT auf der einen Seite sowie der subjektiv empfundenen Dyspnoe gemäß der Borg-Skala auf der anderen Seite ermittelt werden. Beide Parameter unterschieden sich signifikant zwischen den einzelnen Kohorten, insbesondere konnte die niedrigste Distanz im 6MWT mit 268,1 ± 178,2 m in der PF-ILD-Gruppe detektiert werden.

Die Laborergebnisse können der Tabelle 3 und der Abbildung 2 der Originalpublikation entnommen werden. Wie bereits erwähnt, ergab die Analyse einer potentiellen Dyslipoproteinämie als zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktor keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen angesichts der Werte der Triglyceride, des LDL-Cholesterins und des Lipoproteins (a). Auffällig war, dass die PF-ILD-Kohorte deutlich erhöhte IL-6-Werte im Vergleich zu den non-PF-ILD-Patienten (9,7 ± 10,3 pg/ml vs. 4,6 ± 3,8 pg/ml; p < 0,01) sowie zur Kontrollgruppe (p < 0,01) aufwies. Ebenfalls signifikant erhöhte Laborparameter ergaben sich aufseiten der PF-ILD-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe hinsichtlich der Werte für die Leukozyten (p < 0,001) und das hs-CRP (10,7 ± 13,4 mg/l vs. 2,4 ± 3,5 mg/l; p = 0,001). Es konnte eine signifikante Assoziation zwischen diesen drei Inflammationsmarkern (IL-6, Leukozyten, hs-CRP) und den oben beschriebenen Einschränkungen hinsichtlich einer restriktiven Ventilationsstörung sowie der Diffusionskapazität hergestellt werden.

Wie in Tabelle 4 der Originalpublikation ersichtlich, ergab die konventionelle Echokardiographie eine erhaltene systolische linksventrikuläre Pumpfunktion ohne Unterschiede zwischen den drei Kollektiven. Im Gegensatz hierzu erlaubte die Speckle-Tracking-basierte Auswertung des longitudinalen Strains den Nachweis einer signifikanten Einschränkung der globalen sowie der regionalen myokardialen Verformungseigenschaften in beiden Patientengruppen (siehe Abbildung 3 der Originalpublikation).

Zusammenfassend lässt sich in einem altersadjustierten Regressionsmodell ermitteln, dass der globale longitudinale Strain in der PF-ILD-Patientengruppe mit -12,7 \pm 5,5 % signifikant schlechter war als der in der Kontrollgruppe (-18,3 \pm 4,2 %; p < 0,001).

Die Patienten der non-PF-ILD-Gruppe zeigten einen im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls signifikant eingeschränkten globalen longitudinalen Strain von -14,1 ± 4,6 % (p < 0,001). Der Vergleich des globalen longitudinalen Strains zwischen den beiden Patientengruppen ergab keinen signifikanten Unterschied. Jedoch zeigte sich eine in den absoluten Werten eingeschränktere linksventrikuläre Verformungskapazität bei der PF-ILD-Gruppe. Das galt ebenso für die weiteren regionalen Strain-Werte, wobei sich insbesondere bei den medial-septalen, medial-lateralen und basal-lateralen Regionen eine signifikante Reduktion jeweils zwischen den PF-ILD- oder non-PF-ILD-Patienten im direkten Vergleich zu den Kontrollprobanden zeigte.

Anhand der Berechnung eines Pearson's Korrelationskoeffizienten konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der globalen myokardialen Verformungseigenschaft auf der einen Seite und den Parametern der Inflammation sowie der pulmonalen Restriktion und Diffusionseinschränkung auf der anderen Seite herausgestellt werden (hs-CRP: Pearson's r = -0,30, p < 0,001; IL-6: Pearson's r = -0,26, p = 0,007; TLC%/Soll: Pearson's r = 0,22, p = 0,02; DLCO%/Soll: Pearson's r = 0,21, p = 0,02).

1.4 Diskussion

Unsere Studie verfolgte das Ziel, die linksventrikuläre myokardiale Funktion anhand von Speckle-Tracking-basierter Strainanalyse in Patientenkollektiven mit progredient und nicht-progredient fibrosierender ILD zu untersuchen und die Ergebnisse mit denen in einem gesunden Kontrollkollektiv zu vergleichen. Zusammenfassend ließ sich hierbei die führende wissenschaftliche Erkenntnis gewinnen, dass das Vorliegen einer ILD mit einer eingeschränkten linksventrikulären Kontraktionsfähigkeit einhergeht, bestimmt anhand des linksventrikulären globalen longitudinalen Strains. Diese ILD-assoziierte linksventrikuläre Dysfunktion tritt verstärkt bei der progredient fibrosierenden Verlaufsform auf und wird von erhöhten laborchemischen Inflammationsparametern begleitet, die sich invers zu den pulmonalen Funktionsparametern verhalten.

Zur Beurteilung von Komorbiditäten von ILDs existieren einige Vorpublikationen. Copeland und Lancaster (2021) betrachteten die ILD nicht nur als reine Lungenerkrankung, sondern postulierten, dass diese im Kontext eines systemischen Inflammationsprozesses wahrgenommen werden muss. Die Ergebnisse der durchgeführten Lungenfunktions- sowie Belastungsuntersuchungen mit signifikanten Beeinträchtigungen auf Seiten der PF-ILD-Patienten verdeutlichen die ohnehin bereits schwere Krankheitslast und erhöhte Morbidität des progressiven Phänotyps, welche durch hinzukommende Komorbiditäten nochmals aggraviert wird (Kolb und Vašáková 2019). Huapaya et al. (2018) beschrieben in diesem Zusammenhang die potentiell gravierenden Folgen einer aufgrund pneumologischer oder aber auch anderer systemischer Ursachen entstehenden Hospitalisierung mit einer gesamten Krankenhaussterblichkeit von 52 %. Die bisher verfügbaren Daten zu Komorbiditäten bei ILD sind überwiegend auf die IPF beschränkt (Sgalla et al. 2018): Diese umfassen zum einen pneumologische Komorbiditäten wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), pulmonale Neoplasien, die pulmonale Hypertonie und das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS); als extrapulmonale Komorbiditäten der IPF wurden bisher vor allem die koronare Herzerkrankung und die gastro-ösophageale Refluxkrankheit beschrieben. Vor allem die Existenz einer ischämischen Herzerkrankung wird in bis zu 30 % der IPF-Patienten beobachtet und steigert nachweislich die Mortalität (Sgalla et al. 2018). Clarson et al. (2020) gliedern sich in diesen Zusammenhang ein, indem die ILD insgesamt als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer ischämischen Herzerkrankung herausgestellt wird, der auch nach Adjustierung von den bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren bestehen bleibt. Zusätzliche kardiale Komorbiditäten umfassen - neben der ischämischen Herzerkrankung - das Auftreten von Herzinsuffizienz, Arrhythmien sowie arterieller Hypertonie (King und Nathan 2017; Raghu et al. 2015). Die Komorbiditätslast der IPF wird von King und Nathan (2017) insofern quantifiziert, dass 58 % der Patienten ein bis drei, 30 % vier bis sieben und lediglich 12 % der IPF-Patienten keine Komorbiditäten aufweisen. Hierbei kommt den kardialen Komorbiditäten eine besondere Bedeutung zu, da sie für etwa 10 % der Todesfälle ursächlich sind. Zur Veranschaulichung dieser Krankheitslast entwickelten Schwarzkopf et al. 2018 ein sogenanntes "ILD Komorbidom" als detailliertes prognoserelevantes Komorbiditätenprofil, welches zusätzlich zwischen der Auswirkung von behandelten und unbehandelten

Komorbiditäten auf das Überleben differenziert. Als mögliches pathophysiologisches Bindeglied zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und der IPF werden das Auftreten von oxidativem Stress durch intermittierende Hypoxie, die vaskuläre endotheliale Dysfunktion und die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen erachtet. Diese Prozesse begünstigen ihrerseits wiederum eine Hyperkoagulabilität mit Mikrothromben und atherosklerotischer Aktivität (Clarson et al. 2020; Raghu et al. 2015; Stumpf et al. 2023). Vor diesem Hintergrund konnte die hier beschriebene Studie laborchemisch höhere Marker systemischer Inflammation (am Beispiel von hs-CRP, IL-6 und Leukozyten) in der gesamten ILD-Gruppe im Vergleich zur Kontrollkohorte nachweisen, wobei Patienten der PF-ILD-Gruppe das serologisch höchste Inflammationsniveau aufwiesen. Zusätzlich ließ sich feststellen, dass die Schwere der Beeinträchtigung der Lungenfunktions- und Diffusionsparameter mit der Höhe der laborchemisch nachweisbaren Inflammation korreliert. Dieser Zusammenhang blieb selbst dann erhalten, nachdem alle IPF-Patienten der PF-ILD-Gruppe ausgeschlossen wurden. Somit unterstützen unsere Studiendaten das Konzept, dass es sich bei der ILD - insbesondere angesichts der postulierten Gemeinsamkeiten innerhalb der progredient fibrosierenden Gruppe - um eine Erkrankung mit begleitenden extrapulmonalen Manifestationen handelt, die infolge systemischer inflammatorischer Prozesse begünstigt werden.

Um bereits eine subklinische linksventrikuläre Dysfunktion nachweisen zu können, führten wir im Rahmen der Studie eine echokardiographische Speckle-Tracking-Analyse durch. Sowohl auf regionaler als auch auf globaler Ebene konnte hierbei eine Beeinträchtigung des longitudinalen Strains bei Patienten mit ILD dokumentiert werden. Die PF-ILD-Patienten zeigten dabei die schlechteste linksventrikuläre Kontraktilitätsleistung. Buonauro et al. (2020) stellten bereits eine subklinische linksventrikuläre systolische Dysfunktion bei IPF-Patienten fest, die sie durch einen eingeschränkten GLS bei normwertiger linksventrikulärer Ejektionsfraktion nachweisen konnten. Diese Ergebnisse konnte das Studienteam aber nicht auf andere ILD-Ätiologien jenseits der IPF übertragen. Somit stellen unsere Studienergebnisse eine Ergänzung zu den Beobachtungen von Buonauro et al. dar, als dass hier nicht nur der globale, sondern auch der regionale Strain durch Unterteilung des linken Ventrikels in sechs Standardsegmente betrachtet wurde. Außerdem konnte unsere Studie zum ersten Mal einen Vergleich der beobachteten

linksventrikulären Dysfunktion zwischen der am stärksten betroffenen PF-ILD-Gruppe und der non-PF-ILD-Kohorte aufstellen, welche ihrerseits wiederum beeinträchtigter war als die Kontrollprobanden.

In Zusammenschau der Befunde konnten wir eine signifikante Korrelation zwischen dem GLS (als Parameter der myokardialen Kontraktilität) auf der einen Seite, sowie den lungenfunktionellen Parametern und den serologischen Inflammationsmarkern auf der anderen Seite feststellen. Diese Beobachtung unterstützt das Konzept der ILD als systemisch-inflammatorische Erkrankung mit auch extrapulmonaler Manifestation. Im Rahmen von kardiovaskulären Erkrankungen ist ein erhöhtes systemisches Inflammationsniveau bekannt; CRP- und IL-6-Erhöhungen sind hier wiederholt nachgewiesen worden (Seta et al. 1996; Welsh et al. 2016). Mozaffarian et al. beschrieben bereits 2008 den pathophysiologischen Zusammenhang zwischen IL-6induzierten Inflammations- und Fibroseprozessen, die durch eine Akkumulation von extrazellulärer Matrix durch Kollagendepositionen charakterisiert sind. In Ergänzung hierzu zeigen klinische Daten eine Korrelation zwischen einem erhöhten IL-6-Wert und dem gehäuften Auftreten von Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF), Diabetes mellitus, Anämie und einer geringeren Distanz im 6MWT (Markousis-Mavrogenis et al. 2019). Für die Sklerodermie-assoziierte ILD wurde durch Lauretis et al. 2013 das IL-6 als Progressionsmarker beschrieben. Somit gliedern sich ILDs durch unsere Studienergebnisse in den Gesamtkontext von anderen chronischen Lungenerkrankungen wie die COPD und das OSAS ein, die bereits nachweislich eine kardiale Funktionseinschränkung durch oxidativen Stress und systemische Inflammationsprozesse erleiden (Drager et al. 2005; Pizarro et al. 2016; Sin et al. 2007).

In unserem Studienkollektiv stellte das Alter den einzigen kardiovaskulären Risikofaktor dar, der sich signifikant zwischen PF-ILD- und non-PF-ILD-Patienten unterschied. Hierbei ist zu sagen, dass die progredient fibrosierende ILD generell ein eher älteres Patientenkollektiv betrifft (Macneal und Schwartz 2012). Die hier vorliegenden Studienergebnisse wurden um eine altersadjustierte Regressionsanalyse ergänzt, nach der die beschriebenen signifikanten Unterschiede in der Analyse des GLS aufrechterhalten werden konnten. Dies legt einen multifaktoriellen Zusammenhang zwischen einer ILD und dem Auftreten von komorbiden, kardiovaskulären Erkrankungen

nahe, der die bereits bestehenden klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren um potentiell systemische Inflammationszusammenhänge erweitert.

Methodisch limitiert ist unsere Studie in erster Linie durch das Single-Center-Design, das den Einschluss eines numerisch größeren Patientenkollektivs erschwerte. Neben der geringen Gruppengröße ist außerdem die methodische Fokussierung auf die linksventrikuläre Auswertung als weitere Limitation zu benennen, während die zusätzliche Strainanalyse der rechtskardialen Funktion sicherlich wertvolle Zusatzinformationen ergeben hätte (Buonauro et al. 2020). Die konventionelle echokardiographische Untersuchung der rechten Herzabschnitte wies jedoch bis auf eine signifikant geringere TAPSE in der PF-ILD-Gruppe im Vergleich zur non-PF-ILD-Gruppe keine relevanten Unterschiede auf. Abschließend lässt sich trotz der beschriebenen Korrelationen kein Kausalitätsanspruch zwischen der ILD und der linksventrikulären Dysfunktion stellen. Es sollte jedoch trotzdem das Bewusstsein geschärft werden für die Existenz und möglichst zeitnahe Diagnostik sowie Therapieeinleitung von extrapulmonalen Komorbiditäten bei ILD. Nur so lässt sich verhindern, dass das gemeinsame Leitsymptom "Dyspnoe" vorschnell nur der pulmonalen Grunderkrankung zugeschrieben wird.

1.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass ILD assoziiert ist mit einer eingeschränkten linksventrikulären Kontraktilitätsleistung. Es ließ sich anhand unserer Daten zeigen, dass diese kardiale Dysfunktion mit der lungenfunktionellen Beeinträchtigung und serologischen Inflammationsmarkern korreliert. Somit sollte ein holistisches Konzept der ILD als eine systemische Erkrankung etabliert werden, sodass beispielsweise klinische Zustandsverschlechterungen nicht nur isoliert im bereits bekannten pneumologischen Kontext gewertet werden. Unsere Daten unterstützen ein regelmäßiges kardiologisches Screening bei ILD-Patienten, insbesondere bei solchen mit progredienter Verlaufsform.

Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird im Text das generische Maskulinum verwendet.

1.6 Literaturverzeichnis

Baddini-Martinez JA. Six-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. J Bras Pneumol 2018; 44: 257–258

Bagnato G, Harari S. Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung diseases. Eur Respir Rev 2015; 135: 102-114

Buonauro A, Santoro C, Galderisi M, Canora A, Sorrentino R, Esposito R et al. Impaired Right and Left Ventricular Longitudinal Function in Patients with Fibrotic Interstitial Lung Diseases. J Clin Med 2020; 9: 587

Behr J, Günther A, Bonella, F, Dinkel J, Fink L, Geiser T. S2K-Leitlinie zur Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose. Pneumologie 2020; 74: 263–293

Clarson LE, Bajpai R, Whittle R, Belcher J, Abdul Sultan A, Kwok CS et al. Interstitial lung disease is a risk factor for ischaemic heart disease and myocardial infarction. Heart 2020; 106: 916-922

Coiro S, Huttin O, Bozec E, Selton-Suty C, Lamiral Z, Carluccio E et al. Reproducibility of echocardiographic assessment of 2D-derived longitudinal strain parameters in a population-based study (the STANISLAS Cohort study). Int J Cardiovasc Imaging 2017; 33: 1361–1369

Copeland CR, Lancaster LH. Management of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILD). Front Med (Lausanne) 2021; 8: 743977

Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola, M et al. (2018): Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. Eur Resp Rev 2018; 27: 180076 Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 613–618

Fischer A, Distler J. Progressive fibrosing interstitial lung disease associated with systemic autoimmune diseases. Clin Rheumatol 2019; 38: 2673–2681

Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med 2019; 381: 1718–1727

Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017; 18: 1301–1310

Gorcsan J 3rd, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. J Am Coll Cardiol 2011; 58: 1401-1413

Huapaya JA, Wilfong EM, Harden CT, Brower RG, Danoff SK. Risk factors for mortality and mortality rates in interstitial lung disease patients in the intensive care unit. Eur Respir Rev 2018; 27: 180061

Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. Eur J Immunol 2010; 40: 1830–1835

King TE, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Du Bois RM, Leff JA et al. All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Implications for the design and execution of clinical trials. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189: 825–831

King CS, Nathan SD. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. Lancet Respir Med 2017; 5: 72–84

Kizer JR, Zisman DA, Blumenthal NP, Kotloff RM, Kimmel SE, Strieter RM, et al. Association between pulmonary fibrosis and coronary artery disease. Arch Intern Med 2004; 164: 551-556

Kocabay G, Muraru D, Peluso D, Cucchini U, Mihaila S, Padayattil-Jose S et al. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Reference values in healthy adults. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2014; 67: 651–658

Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Respir Res 2019; 20: 57

Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, Bruhwyler J, Oltmanns U, Muley T, Heussel CP, Warth A, Kolb M, Herth FJF. Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. PLoS One 2016; 11: e0151425 1-18

Lauretis de A, Sestini P, Pantelidis P, Hoyles R, Hansell DM, Goh NSL et al. Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. J Rheumatol 2013; 40: 435–446

Macneal K, Schwartz DA. (2012): The genetic and environmental causes of pulmonary fibrosis. Proc Am Thorac Soc 2012; 9: 120-125

Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, Devalaraja M, Anker SD, Cleland JG et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study. Eur J Heart Fail 2019; 21: 965–973

Mozaffarian A, Brewer AW, Trueblood ES, Luzina IG, Todd NW, Atamas SP, Arnett HA. Mechanisms of oncostatin M-induced pulmonary inflammation and fibrosis. J Immunol 2008; 181: 7243–7253

Nagata K, Tomii K, Otsuka K, Tachikawa R, Takeshita J et al. Evaluation of the chronic obstructive pulmonary disease assessment test for measurement of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. Respirology 2012; 17: 506-512

Olson AL, Gifford AH, Inase N, Fernández P, Evans R, Suda, T. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. Eur Respir Rev 2018a; 150: 1-10

Olson A, Hartmann N, Patnaik P, Wallace L, Schlenker-Herceg R, Nasser M. Estimation of the Prevalence of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature Review and Data from a Physician Survey. Adv Ther 2021; 38 (2): 854-867

Pfeifer M, Schmidt M. Pneumologie. In: Arastéh K, Hrsg. Innere Medizin. 1100 Abbildungen. 4., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG (Duale Reihe), 2018: 411-421

Pizarro C, van Essen F, Linnhoff F, Schueler R, Hammerstingl C, Nickenig G, Skowasch D, Weber M. Speckle tracking echocardiography in chronic obstructive pulmonary disease and overlapping obstructive sleep apnea. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016; 11: 1823–1834

Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. Eur Respir J 2015; 46: 1113–1130

Rivera-Ortega, P, Molina-Molina, M. Interstitial Lung Diseases in Developing Countries. Ann Glob Health 2019; 85: 4

Sala MA, Balderas-Martínez YI, Buendía-Roldan I, Abdala-Valencia H, Nam K, Jain M et al. Inflammatory pathways are upregulated in the nasal epithelium in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Res 2018; 19: 233

Schwarzkopf L, Witt S, Waelscher J, Polke M, Kreuter M. Associations between comorbidities, their treatment and survival in patients with interstitial lung diseases - a claims data analysis. Respir Res 2018; 19: 73

Seta Y, Shan K, Bozkurt B, Oral H, Mann DL. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. J Card Fail 1996; 2: 243–249

Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. Respir Res 2018; 19: 32

Sin DD, Man SF. Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Can J Physiol Pharmacol 2007; 85: 141-147

Stumpf MJ, Fleddermann MF, Wirtz MML, Biener L, Weinhold L, Schahab N, Weber M, Nickenig G, Skowasch D, Schaefer CA, Pizarro C. High prevalence of peripheral and carotid artery disease in patients with interstitial lung diseases. Vasa 2023; 52: 198-205

Swigris JJ, Brown KK, Abdulqawi R, Buch K, Dilling DF, Koschel D et al. Patients' perceptions and patient-reported outcomes in progressive-fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir Rev 2018; 27: 180075

Tsoutsou PG, Gourgoulianis KI, Petinaki E, Germenis A, Tsoutsou AG, Mpaka M, et al. Cytokine levels in the sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med 2006; 100: 938-945

Welsh P, Tuckwell K, McInnes IB, Sattar N. Effect of IL-6 receptor blockade on highsensitivity troponin T and NT-proBNP in rheumatoid arthritis. Atherosclerosis 2016; 254: 167–171

Wollin L, Distler JH, Redente EF, Riches DW, Stowasser S, Schlenker-Herceg R. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Eur Resp J 2019; 54: 1-9

Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. Annu Rev Pathol 2014; 9: 157–179

Zoz, DF, Lawson WE, Blackwell TS. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disorder of epithelial cell dysfunction. Am J Med Sci 2011; 341: 435–438

2. Veröffentlichung

PLOS ONE



GOPEN ACCESS

Citation: Stumpf MJ, Wirtz MML, Fleddermann MF, Biener L, Weinhold L, Weber M, et al. (2024) Impact of interstitial lung disease on left ventricular myocardial function. PLoS ONE 19(2): e0286423. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286423

Editor: Vincenzo Lionetti, Scuola Superiore Sant'Anna, ITALY

Received: January 21, 2023

Accepted: May 16, 2023

Published: February 6, 2024

Copyright: © 2024 Stumpf et al. This is an open access article distributed under the terms of the <u>Creative Commons Attribution License</u>, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its <u>Supporting information</u> files.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

RESEARCH ARTICLE

Impact of interstitial lung disease on left ventricular myocardial function

Max Jonathan Stumpf¹, Marina Michaela Luise Wirtz¹, Max Fabian Fleddermann¹, Leonie Biener¹, Leonie Weinhold², Marcel Weber¹, Christian Alexander Schaefer¹, Georg Nickenig¹, Dirk Skowasch¹, Carmen Pizarro¹*

1 Department of Internal Medicine II - Pneumology/Cardiology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany,

2 Institute for Medical Biometry, Informatics and Epidemiology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

These authors contributed equally to this work.

* carmen.pizarro@ukbonn.de

Abstract

Background

Interstitial lung disease (ILD) comprises a wide variety of pulmonary parenchymal disorders within which progressive fibrosing ILD (PF-ILD) constitutes a phenotypic subset. By use of speckle tracking-based strain analysis we aimed to evaluate the degree of left ventricular (LV) dysfunction in progressive vs. non-progressive fibrosing ILD (non-PF-ILD).

Methods

A total of 99 ILD patients (mean age 63.7 ± 13.5 years, 37.4% female), composed of 50 PF-ILD and 49 non-PF-ILD patients, and 33 controls were prospectively enrolled and underwent conventional and speckle tracking echocardiography. Additional laboratory and pulmonary function testing, as well as six-minute walk test were performed.

Results

As compared to the non-PF-ILD cohort, PF-ILD patients exhibited a significantly impaired forced vital capacity ($2.4 \pm 1.01 \text{ vs.} 3.1 \pm 0.91$, p = 0.002), diffusion capacity for carbon monoxide (DL_{CO} , $25.6 \pm 16.3\%$ predicted vs. $43.6 \pm 16.67\%$ predicted, p < 0.001) and exercise capacity response as measured by the six-minute walk test distance ($268.1 \pm 178.2m \text{ vs.} 432.6 \pm 94.2m$, p < 0.001). Contrary to conventional echocardiographic LV parameters, both regional and global longitudinal LV strain measurements were significantly altered in ILD patients as compared to controls. No differences in LV strain were found between both patient groups. Significant correlations were observed between global longitudinal strain, on the one hand, and systemic inflammation markers, total lung capacity (TLC) and DL_{CO} , on the other hand (high-sensitivity C-reactive protein: Pearson's r = -0.30, p< 0.001; interleukin-6: Pearson's r = -0.26, p = 0.007; TLC % predicted: Pearson's r = 0.22, p = 0.02; DL_{CO}% predicted: Pearson's r = 0.21, p = 0.02).

Conclusions

27

ILD is accompanied by LV dysfunction. LV functionality inversely correlates with the severity of the restrictive ventilatory defect and inflammation marker levels. These observations support the assumption of persistent low-grade systemic inflammation that may link systemic cardiovascular function to ILD status.

Introduction

Interstitial lung disease (ILD) encompasses a large group of more than 200 parenchymal lung disorders that share similar clinical, radiological and pathophysiological characteristics [1]. A proportion of ILD patients may develop a progressive fibrotic phenotype. A consented definition on progressive fibrosing ILD (PF-ILD) was provided by the INBUILD study [2]. Progression was defined by clearly specified combinations of worsening in pulmonary function, respiratory symptomatology and high-resolution computed tomography (HRCT) over the preceding 24 months despite treatment. PF-ILDs comprise a broad range of underlying types of ILD. Apart from idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)–the archetypal PF-ILD–autoimmune ILD, chronic hypersensitivity pneumonitis, idiopathic non-specific interstitial pneumonia (NSIP) or chronic sarcoidosis, inter alia, may exhibit a progressive fibrosing course. Regardless of ILD 's aetiology, PF-ILD show similarities in the pathogenetic mechanisms leading to self-sustaining fibrosis [3].

Progressive fibrosis substantially impacts morbidity and mortality. Morbidity, in turn, is often amplified by pulmonary and extrapulmonary comorbidities. In IPF, cardiac comorbidities constitute the second most common cause of death, accounting for approximately 10% of deaths, only surpassed by respiratory failure [4]. Ischaemic heart disease, in turn, represents the most frequent cardiovascular comorbid condition in ILD with a prevalence up to 68% [5]. Available evidence suggests that cardiovascular morbidity in IPF arises not only from shared risk factors, but from a systemic proinflammatory state. Systemic cytokine derangements in IPF support this notion [6]. It is noteworthy that even fibrotic lung diseases other than IPF are accompanied with an increased prevalence of ischaemic heart disease, even after adjustment for common risk factors [7].

For the detection of early left ventricular (LV) structural abnormalities preceding overt left heart diseases, two-dimensional speckle tracking echocardiography represents a sensitive imaging technique. It permits visualization of subtle disturbances of LV myocardial deformation properties and has thus proved superior to conventional echocardiography [8].

In keeping with this, the aim of this prospective cohort study was: 1) to evaluate LV functionality–assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography–as a function of progressive fibrosing versus non-progressive fibrosing ILD, and 2) to compare the results with those obtained in healthy controls.

Materials and methods

Study population

Between December 2018 and November 2020, a total of 104 patients aged \geq 18 years receiving treatment for ILD at the outpatient Department of Pneumology, University Hospital Bonn (Bonn, Germany), were screened for this prospective cohort study. Five patients were excluded due to either acute exacerbated ILD at the time of evaluation or their denial to undergo cardiac diagnostics. ILD- diagnosis relied on consensus by multidisciplinary discussion.

Differentiation between PF-ILD and non-PF-ILD was based on the INBUILD study criteria [2]. PF-ILD was defined by at least one of the following criteria, fulfilled within 24 months, despite standard treatment: a) relative decline in forced vital capacity (FVC) \geq 10% predicted, b) relative decline in FVC \geq 5–10% predicted and worsened respiratory or increased extent of fibrosis on HRCT, or c) worsened respiratory symptoms and increased extent of fibrosis on HRCT. Those ILD patients who did not fulfil the INBUILD criteria were referred to as non-PF-ILD. In addition to the ILD patient cohort, 33 healthy controls without lung function abnormalities were included. Controls were matched against the entire ILD cohort for age, gender and cardiovascular risk factors. ILD patients and controls underwent pulmonary function testing and capillary blood gas analysis, laboratory testing, exercise capacity testing by means of the six-minute walk test (6-MWT) and evaluation of LV myocardial contractility by transthoracic echocardiographic speckle tracking analysis. Written informed consent was obtained from each participant. The study was performed in line with the principles of the 1975 Declaration of Helsinki. Approval was obtained from the Medical Ethics Committee of the University of Bonn (Germany).

Pulmonary function testing and capillary blood gas analysis

Pulmonary function testing was performed in conformity with the European Respiratory Society guidelines [9] and comprised spirometry, bodyplethysmography and determination of diffusion capacity for carbon monoxide. Static and dynamic lung volumes, such as forced expiratory volume in one second (FEV1), Tiffeneau-index (FEV1/VC), FVC, total lung capacity (TLC) and diffusion capacity for carbon monoxide (DL_{CO}) as assessed by the single-breath technique were measured. Parameters were recorded as absolute measures and as percentages of the predicted values (Bodyplethismograph Jaeger©, Alveo-Diffusionstest Jaeger©, Wuppertal, Germany).

Capillary blood gas analysis was performed in rest and after exercise (6MWT).

Six-minute walk test

Physical performance was assessed by 6-MWT, performed to ATS standards [10]. 6-MWT was carried out indoors, along a long, flat corridor with a hard surface. The walking course was 30 m in length. Participants were instructed to walk as fast as possible. Measurements comprised walk distance as well as pre- and post-exercise heart rate, breathing rate and Borg dyspnoea and exhaustion score. The higher the score, the higher the perceived dyspnoea and exhaustion, respectively.

Laboratory testing

Blood samples were acquired to assess full blood count, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels, HbA1c concentration and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP). Interleukin-6 (IL-6) levels, a proinflammatory cytokine reported to impact fibrotic response, were measured. Additionally, a complete lipid panel with lipids and lipoproteins that served as cardiovascular risk stratifiers was assessed.

Transthoracic echocardiography and speckle tracking analysis

Each study participant underwent a complete standardized transthoracic echocardiography, performed by experienced cardiac sonographers at the University Hospital's Department of Cardiology. Echocardiographic studies were conducted in line with the current recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging [11], using a 2.5 MHz phased-array transducer and a commercially available ultrasound system (iE33, Philips Medical

Systems, Andover, Massachusetts; GE Vivid E9, GE Health Medical, Horten, Norway). With the patient lying in the left lateral position, parasternal and apical view parameters were obtained. In supine position, subcostal view measurements were recorded.

Two-dimensional speckle tracking analysis was performed offline after digitalization and transfer of the echocardiographic data set to a dedicated workstation (TomTec Image Arena, Munich, Germany). The LV endocardium was manually traced and tracked by software throughout two cardiac cycles. LV myocardial performance was objectified by assessment of longitudinal strain. Regional longitudinal strain was obtained by apical, midventricular and basal segmentation of the LV. Global longitudinal strain derived as the average of the regional strain values. The lower the strain values, the better the myocardial contractility.

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as mean \pm standard deviation. Categorial parameters are presented as absolute number and percentage. Student's *t*-test for independent variables and univariate analysis of variance was used for comparison of continuous data between groups, as appropriate. For comparison of categorical parameters, Pearson's chi-squared test was employed. Correlation was assessed by Pearson's correlation coefficient and Cramer's V, in case of nominal scaled variables. As the evaluation of LV functionality comprised seven strain values (global longitudinal strain and six segmental strain indices), a p-value < 0.0072, according to Bonferroni correction for multiple testing, was considered statistically significant for strain analysis. For the remaining measurements, statistical significance was assumed when the null hypothesis could be rejected at p < 0.05. Intergroup differences regarding LV strain measures were assessed by linear regression models adjusted for age to account for this confounder. All statistical analyses were performed using SPSS Statistics version 26.0 (IBM, Armonk, NY, USA) and R version 4.0.3 software.

Results

Characteristics of the study population

Demographic characteristics and clinical data of the study population are given in Table 1. 50 out of 99 ILD patients met the PF-ILD criteria, 49 patients exhibited a non-PF-ILD. The underlying ILD aetiology differed significantly between both patient groups. Within the PF-ILD cohort, IPF was present in half of the cases (n = 25, 50.0%), followed by ILD due to autoimmune diseases (n = 9, 18.0%). In non-PF-ILD, stage IV sarcoidosis and autoimmune ILD equally constituted the most common underlying ILD types, each with n = 15 (30.6%).

The mean age did not substantially differ between the entire ILD cohort and controls $(63.7 \pm 13.5 \text{ years vs.} 62.5 \pm 10.4 \text{ years, respectively; } p = 0.62$). However, PF-ILD patients were significantly older than non-PF-ILD patients ($68.6 \pm 10.8 \text{ years vs.} 58.8 \pm 14.2 \text{ years, respectively; } p < 0.001$) and controls (p = 0.01). Prior or continued nicotine consumption was present in n = 31/50 (62.0%) and n = 23/49 (39.0%) of PF-ILD and non-PF-ILD patients, respectively. The number of packyears did not significantly differ neither between both patient groups (p = 0.18) nor as compared to controls (p = 0.41 for PF-ILD vs. controls; p = 0.78 for non-PF-ILD vs. controls). Likewise, no significant intercohortal differences were detected for other cardiovascular risk factors beyond smoking.

Pulmonary function testing and six-minute walk test

Pulmonary function testing revealed a FVC of 2.4 ± 1.11 in absolute terms in the PF-ILD group that was significantly lower than the FVC offered by non-PF-ILD patients (3.1 ± 0.91 ;

Table 1. Demographics and clinical characteristics.

	PF-ILD	Non-PF-ILD	All ILD patients	Controls	P-value* (PF-ILD	P-value** (non-	P-value*** (PF-ILD		
	(n = 50)	(n = 49)	(n = 99)	(n = 33)	vs. controls)	PF-ILD vs. controls)	vs. non-PF-ILD)		
Demographics									
Female	17 (34.0%)	20 (40.8%)	37 (37.4%)	20 (60.6%)	n.s.	n.s.	n.s.		
Age [years]	68.6 ± 10.7	58.8 ± 14.2	63.7 ± 13.5	62.5 ± 10.4	0.01	n.s.	< 0.001		
Cardiovascular risk factor	's								
Arterial hypertension	24 (48.0%)	21 (42.9%)	45 (45.5%)	16 (48.5%)	n.s.	n.s.	n.s.		
Dyslipidaemia	18 (36.0%)	21 (42.9%)	39 (39.4%)	9 (27.3%)	n.s.	n.s.	n.s.		
Diabetes mellitus	12 (24.0%)	9 (18.4%)	21 (21.2%)	3 (9.1%)	n.s.	n.s.	n.s.		
BMI [kg/m ²]	26.1 ± 5.1	27.0 ± 5.7	26.5 ± 5.3	27.0 ± 4.8	n.s.	n.s.	n.s.		
Packyears	16.7 ± 20.8	11.3 ± 19.2	14.1 ± 20.1	12.7 ± 23.6	n.s.	n.s.	n.s.		
Chronic kidney disease	8 (16.0%)	6 (12.2%)	14 (14.1%)	1 (3.0%)	n.s.	n.s.	n.s.		
Medication									
Platelet inhibitor	19 (38.0%)	10 (20.4%)	29 (29.3%)	6 (18.2%)	n.s.	n.s.	n.s.		
RAAS-Inhibitor	16 (32.0%)	15 (30.6%)	31 (31.3%)	9 (27.3%)	n.s.	n.s.	n.s.		
ß-Blocker	21 (42.0%)	15 (30.6%)	36 (36.4%)	8 (24.2%)	n.s.	n.s.	n.s.		
Statin	30 (60.0%)	20 (40.8%)	50 (50.5%)	6 (18.2%)	0.001	n.s.	n.s.		
Calcium antagonist	8 (16.0%)	3 (6.1%)	11 (11.1%)	3 (9.1%)	n.s.	n.s.	n.s.		
Nintedanib	18 (36.0%)	0 (0%)	18 (18.2%)	0 (0%)	N/A	N/A	< 0.001		
Pirfenidone	8 (16.0%)	0 (0%)	8 (8.1%)	0 (0%)	N/A	N/A	< 0.001		
Inhaled glucocorticoid	12 (24.0%)	10 (20.4%)	22 (22.2%)	0 (0%)	n.s.	n.s.	n.s.		
Systemic glucocorticoid	28 (56.0%)	34 (69.4%)	62 (62.6%)	1 (3.0%)	< 0.001	< 0.001	n.s.		
ILD aetiology					N/A	N/A	< 0.001		
IPF	25 (50.0%)	0 (0%)	25 (25.3%)	0 (0%)					
Stage IV sarcoidosis	2 (4.0%)	15 (30.6%)	17 (17.2%)	0 (0%)					
Autoimmune disease	9 (18.0%)	15 (30.6%)	24 (24.2%)	0 (0%)					
iNSIP	6 (12.0%)	5 (4.1%)	11 (11.1%)	0 (0%)					
Exposure related	2 (4.0%)	2 (4.1%)	4 (4.0%)	0 (0%)					
CPFE	3 (6.0%)	4 (8.2%)	7 (7.1%)	0 (0%)					
Chronic hypersensitivity pneumonitis	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0%)					
Unclassified IIPs	2 (4.0%)	7 (14.3%)	9 (9.1%)	0 (0%)					

Data are presented as n (%) or mean ± standard deviation.

*P-value refers to data comparison between the PF-ILD patient group and controls.

**P-value refers to data comparison between the non-PF-ILD patient group and controls.

*** P-value refers to data comparison between the PF-ILD and the non-PF-ILD patient group.

P-values are significant at <0.05.

Abbreviations:

BMI: Body mass index; CPFE: Combined pulmonary fibrosis and emphysema; IIPs: Idiopathic interstitial pneumonias; IPF: Idiopathic pulmonary fibrosis; N/A: Not applicable; non-PF-ILD: Non-progressive fibrosing interstitial lung disease; iNSIP: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia; PF-ILD: Progressive fibrosing interstitial lung disease.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286423.t001

p = 0.002). The same holds true for the transfer factor and the transfer coefficient, as summarized in Fig 1 and Table 2. However, TLC in absolute terms did not significantly differ between both patient groups. 14 patients with PF-ILD (36.8%) and two patients with non-PF-ILD (4.4%; p<0.001) were under long term supplemental oxygen therapy.

As compared to non-PF-ILD patients, PF-ILD was associated with a substantially reduced exercise response, measured by 6-MWT distance (268 ± 178 m vs. 433 ± 94 m; p <0.001), that





https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286423.g001

was accompanied by a higher amount of post-exercise dyspnoea according to the Borg scale (p = 0.008).

Laboratory testing

Laboratory testing evidenced elevated IL-6 levels among PF-ILD patients as compared to non-PF-ILD patients (9.7 \pm 10.3 pg/ml vs. 4.56 \pm 3.8 pg/ml; p = 0.003) and controls (6.8 \pm 1.8 pg/ml; p = 0.002; Fig 2). White blood cell counts revealed lower leukocytes in the control group than in the patient cohorts (p<0.001 for PF-ILD patients and p = 0.005 for non-PF-ILD patients). The same applies to hs-CRP levels, as given in Table 3. All three here studied markers of systemic inflammation (total leukocyte count, hs-CRP and IL-6) were significantly associated with pulmonary testing parameters indicating restrictive ventilatory limitation (TLC, FVC) or diffusion impairment (DL_{CO}, DL_{CO}/alveolar volume).

Conventional and speckle tracking echocardiography

Conventional echocardiography showed an overall preserved systolic LV function with no differences between groups, as presented in <u>Table 4</u>. The same holds true for diastolic LV function that did not significantly differ between groups. In contrast to conventional echocardiographic parameters, speckle tracking based longitudinal strain analysis evidenced significantly impaired global and regional LV deformation properties in ILD patients as compared to controls (Fig 3).

Since age differed significantly between groups, an age-adjusted regression model was applied to describe differences in LV strain measurements. When compared to controls, the global longitudinal strain was substantially impaired in PF-ILD patients (-18.3 \pm 4.2% vs.

PLOS ONE

Impact of interstitial lung disease on left ventricular myocardial function

	PF-ILD (n = 50)	Non-PF-ILD (n = 49)	All ILD patients (n = 99)	Controls (n = 33)	P-value* (PF-ILD vs. controls)	P-value** (non- PF-ILD vs. controls)	P-value*** (PF-ILD vs. non-PF-ILD)			
Pulmonary function parameters										
TLC [L]	4.9 ± 1.8	5.4 ± 1.3	5.1 ± 1.6	6.3 ± 1.2	< 0.001	0.003	n.s.			
TLC [% predicted]	76.9 ± 28.3	86.7 ± 15.4	81.8 ± 23.2	104.4 ± 16.0	< 0.001	< 0.001	0.04			
FVC [L]	2.4 ± 1.0	3.1 ± 0.9	2.8 ± 1.0	3.6 ± 0.9	< 0.001	0.01	0.002			
FVC [% predicted]	65.9 ± 23.3	82.8 ± 30.6	74.3 ± 28.4	99.0 ± 16.7	< 0.001	0.02	0.003			
FEV1 [L]	2.0 ± 0.8	2.4 ± 0.7	2.2 ± 0.8	3.0 ± 0.7	< 0.001	0.001	n.s.			
FEV ₁ [% predicted]	68.6 ± 24.3	75.6 ± 17.5	72.1 ± 21.4	99.1 ± 14.3	<0.001	<0.001	n.s.			
FEV ₁ /VC [%]	84.7 ± 10.9	80.9 ± 7.29	82.8 ± 9.4	84.7 ± 5.7	n.s.	0.02	0.04			
DL _{CO} [% predicted]	25.6 ± 16.3	43.6 ± 16.67	35.5 ± 18.7	72.3 ± 13.3	< 0.001	< 0.001	<0.001			
DL _{CO} /VA [% predicted]	39.2 ± 20.9	60.6 ± 19.6	50.9 ± 22.7	80.0 ± 16.2	< 0.001	<0.001	< 0.001			
LTOT	14 (28.0%)	2 (4.1%)	16 (16.2%)	0 (0%)	< 0.001	n.s.	< 0.001			
O2-Flow [L/min]	1.1 ± 1.7	0.1 ± 0.7	0.56 ± 1.3	0	0.001	n.s.	0.001			
Six-minute walk te	st									
Pre-6MWT examination										
Heart rate [1/min]	74.7 ± 16.1	81.7 ± 13.66	78.5 ± 15.1	71.7 ± 11.2	n.s.	0.004	0.04			
Breathing rate [1/ min]	20.0 ± 5.0	18.0 ± 3.0	19.3 ± 3.9	15.0 ± 4.0	<0.001	<0.001	n.s.			
Borg-Scale: Dyspnoea	1.8 ± 1.7	1.4 ± 1.5	1.6 ± 1.6	0.5 ± 0.7	0.001	0.008	n.s.			
Borg-Scale: Exhaustion	2.3 ± 2.3	1.5 ± 1.7	1.9 ± 2.0	0.9 ± 2.0	0.02	n.s.	n.s.			
pO ₂ [mmHg]	69.5 ± 13.4	76.0 ± 11.6	72.9 ± 12.8	79.8 ± 8.8	0.002	n.s.	0.02			
pCO ₂ [mmHg]	34.2 ± 4.8	33.6 ± 4.2	33.9 ± 4.56	34.0 ± 3.5	n.s.	n.s.	n.s.			
sO ₂ [%]	93.3 ± 6.3	95.7 ± 2.5	94.6 ± 4.8	96.7 ± 1.7	0.02	n.s.	0.04			
рН	7.45 ± 0.04	7.45 ± 0.04	7.45 ± 0.04	7.45 ± 0.04	n.s.	n.s.	n.s.			
6-MWT distance [m]	268.1 ± 178.2	432.6 ± 94.2	348.6 ± 164.9	522.4 ± 108.8	< 0.001	0.02	< 0.001			
Post-6MWT examination										
Heart rate [1/min]	89.9 ± 18.7	101.3 ± 16.7	96.3 ± 18.4	94.0 ± 18.8	n.s.	n.s.	0.008			
Breathing rate [1/ min]	27.2 ± 7.8	24.2 ± 4.9	25.5 ± 6.5	19.9 ± 3.3	<0.001	<0.001	n.s.			
Borg-Scale: Dyspnoea	4.4 ± 1.6	3.1 ± 2.3	3.7 ± 2.1	1.1 ± 0.9	< 0.001	<0.001	0.008			
Borg-Scale: Exhaustion	3.8 ± 2.1	2.9 ± 2.3	3.3 ± 2.3	1.2 ± 1.9	0.001	<0.01	n.s.			
pO ₂ [mmHg]	71.4 ± 21.6	76.5 ± 13.2	74.2 ± 17.5	90.7 ± 8.4	0.001	< 0.001	n.s.			
pCO ₂ [mmHg]	33.7 ± 5.1	35.1 ± 4.7	34.5 ± 4.9	33.9 ± 3.4	n.s.	n.s.	n.s.			
sO ₂ [%]	89.0 ± 8.6	92.4 ± 8.9	91.0 ± 8.9	96.8 ± 2.0	0.001	0.02	n.s.			

Table 2. Results obtained by pulmonary function testing and six-minute walk test.

(Continued)

PLOS ONE

Table 2. (Continued)

	PF-ILD	Non-PF-ILD	All ILD patients	Controls	P-value* (PF-ILD	P-value** (non-	P-value*** (PF-ILD vs.
	(n = 50)	(n = 49)	(n = 99)	(n = 33)	vs. controls)	PF-ILD vs. controls)	non-PF-ILD)
pН	7.44 ± 0.04	7.43 ± 0.04	7.43 ± 0.04	7.44 ± 0.04	n.s.	n.s.	n.s.

Data are presented as n (%) or mean \pm standard deviation.

*P-value refers to data comparison between the PF-ILD patient group and controls.

**P-value refers to data comparison between the non-PF-ILD patient group and controls.

*** P-value refers to data comparison between the PF-ILD and the non-PF-ILD patient group.

P-values are significant at <0.05.

Abbreviations: DL_{CO} : Diffusion capacity of the lung for carbon monoxide; FEV1: Forced expiratory volume in 1 s; FVC: Forced vital capacity; LTOT: Long term oxygen therapy; non-PF-ILD: Non-progressive fibrosing interstitial lung disease; PF-ILD: Progressive fibrosing interstitial lung disease; PCO2: Carbon dioxide tension; PO2: Oxygen tension; sO2: Oxygen saturation; VA: Alveolar volume; 6-MWT: Six-minute walk test.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286423.t002

-12.7 \pm 5.5%, p<0.001) and in non-PF-ILD patients (-18.3 \pm 4.2% vs. -14.1 \pm 4.6%, p<0.001). The same holds true for the medial septal, medial lateral and basal lateral segmental strain values (<u>Table 4</u>). No differences in strain measurements were observed when PF-ILD patients were compared to the non-PF-ILD group.

Statistically significant correlations were observed between the global longitudinal strain, on the one hand, and hs-CRP, IL-6, TLC and DL_{CO} , on the other hand (hs-CRP: Pearson's r = -0.30, p<0.001; IL-6: Pearson's r = -0.26, p = 0.007; TLC % predicted: Pearson's r = 0.22, p = 0.02; DL_{CO} % predicted: Pearson's r = 0.21, p = 0.02). Except for DL_{CO} , significant correlations persisted after age-adjustment (hs-CRP: Pearson's r = -0.36, p<0.001; IL-6: Pearson's r = -0.38, p<0.001; TLC % predicted: Pearson's r = 0.21, p = 0.02).





https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286423.g002

PLOS ONE

	PF-ILD (n = 50)	Non-PF-ILD (n = 49)	All ILD patients (n = 99)	Controls (n = 33)	P-value* (PF-ILD vs. controls)	P-value*** (non- PF-ILD vs. controls)	P-value*** (PF-ILD vs. non-PF-ILD)
Leucocytes [10 ⁹ / ml]	9.1 ± 3.0	8.6 ± 3.0	8.8 ± 3.0	6.8 ± 1.8	<0.001	0.005	n.s.
Haemoglobin [g/ dl]	14.0 ± 2.8	13.9 ± 1.9	14.0 ± 2.4	14.1 ± 1.1	n.s.	n.s.	n.s.
Thrombocytes [10 ⁹ /ml]	234.6 ± 81.7	243.7 ± 85.0	239.2 ± 83.0	239.9 ± 79.1	n.s.	n.s.	n.s.
HbA _{1c} [%]	6.0 ± 0.9	5.8 ± 0.9	5.9 ± 0.9	5.6 ± 0.6	n.s.	n.s.	n.s.
Triglycerides [mg/ dl]	161.7 ± 82.3	209.0 ± 205.0	185.1 ± 156.6	186.3 ± 117.9	n.s.	n.s.	n.s.
Total cholesterol [mg/dl]	179.0 ± 34.0	200.5 ± 48.3	189.5 ± 45.3	203.1 ± 34.8	0.02	n.s.	0.02
LDL cholesterol [mg/dl]	113.4 ± 36.2	123.4 ± 40.6	118.4 ± 38.6	129.7 ± 34.0	n.s.	n.s.	n.s.
HDL cholesterol [mg/dl]	56.6 ± 22.7	55.5 ± 20.6	56.0 ± 21.3	56.7 ± 16.1	n.s.	n.s.	n.s.
Lipoprotein(a) [nmol/l]	66.2 ± 111.6	46.3 ± 65.3	56.1 ± 91.3	27.3 ± 48.7	n.s.	n.s.	n.s.
Hs-CRP [mg/l]	10.7 ±13.4	6.9 ± 10.4	8.8 ± 12.1	2.4 ± 3.5	0.001	0.02	n.s.
Interleukin-6 [pg/ ml]	9.7 ± 10.3	4.6 ± 3.8	7.1 ± 8.1	2.5 ± 1.6	0.002	0.02	0.003
NT-proBNP [ng/l]	267 1 + 228 4	1916 + 1867	2277+2099	84 2 + 55 3	< 0.001	0.003	ne

Table 3. Results obtained by laboratory testing.

Data are presented as mean ± standard deviation.

*P-value refers to data comparison between the PF-ILD patient group and controls.

**P-value refers to data comparison between the non-PF-ILD patient group and controls.

*** P-value refers to data comparison between the PF-ILD and the non-PF-ILD patient group.

Unpaired *t*-test was applied. P-values are significant at <0.05.

Abbreviations: HDL: High-density lipoprotein; Hs-CRP: High-sensitivity C-reactive protein; LDL: Low-density lipoprotein; non-PF-ILD: Non-progressive fibrosing interstitial lung disease; NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; PF-ILD: Progressive fibrosing interstitial lung disease.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286423.t003

Discussion

In the present study, we aimed to determine LV function by speckle tracking-based strain analysis as a function of progressive versus non-progressive fibrosing ILD.

The main findings are as follows: i) ILD is associated with impaired LV contractility. ii) LV dysfunction is accompanied by elevated levels of inflammation markers, and iii) these effects are markedly pronounced in PF-ILD.

Although the diagnostic and therapeutic focus in ILD is primarily pulmonary in nature, a growing body of evidence recognizes ILD as a systemic disease with a substantial comorbidity burden [12,13]. However, available information on comorbid conditions is mainly restricted to IPF [14,15]. In IPF, early mortality not only arises from accelerated respiratory failure, but also from cardiac comorbidities that account for approximately 10% of deaths. These comorbidities primarily comprise congestive heart failure, coronary artery disease, arrhythmias and arterial hypertension [5]. For ILD beyond IPF, data on comorbid conditions are scarce. In a population-based cohort study, Clarson et al. asserted an independent association between ILD–including IPF–and ischaemic heart disease after adjustment for cardiovascular risk factors [16]. Schwarzkopf and colleagues introduced the concept of the 'ILD comorbidome' to visualize comorbidity prevalence and risk of death in ILD [17]. The pathophysiological mechanisms that associate ILD with cardiovascular comorbidities

	PF-ILD (n = 50)	Non-PF-ILD (n = 49)	All ILD patients (n = 99)	Controls (n = 33)	P-value* (PF-ILD vs. controls)	P-value** (non- PF-ILD vs. controls)	P-value*** (PF-ILD vs. non-PF-ILD)		
onventional echocardiography ¹									
Left ventricular ejection fraction [%]	59.1 ± 8.4	60.7 ± 5.2	59.9 ± 7.0	61.0 ± 3.9	n.s.	n.s.	n.s.		
Diastolic dysfunction $\geq I^{\circ}$	29 (58.0%)	26 (53.1%)	55 (55.6%)	17 (51.5%)	n.s.	n.s.	n.s.		
Aortic valve disease	17 (34.0%)	15 (30.6%)	32 (32.3%)	5 (15.2%)	n.s.	n.s.	n.s.		
Mitral valve disease	44 (88.0%)	41 (83.7%)	85 (85.9%)	23 (69.7%)	n.s.	n.s.	n.s.		
Systolic pulmonary artery pressure [mmHg]	42.7 ± 21.1	34.1 ± 20.3	39.1 ± 21.0	27.2 ± 6.5	n.s.	n.s.	n.s.		
TAPSE [cm]	2.1 ± 0.5	2.3 ± 0.5	2.2 ± 0.5	2.4 ± 0.4	0.002	n.s.	0.01		
Speckle tracking echocardiography, left ventricular longitudinal strain assessment ²									
Global strain [%]	-12.7 ± 5.5	-14.1 ± 4.6	-13.4 ± 5.2	-18.3 ± 4.2	< 0.001	< 0.001	n.s.		
Apical septal [%]	-16.2 ± 9.2	-19.9 ± 8.3	-18.1 ± 8.9	-21.6 ± 7.4	0.004	n.s.	n.s.		
Medial septal [%]	-11.5 ± 7.6	-12.0 ± 5.3	-11.8 ± 6.5	-16.4 ± 7.5	0.004	0.006	n.s.		
Basal septal [%]	-10.7 ± 6.4	-11.4 ± 7.9	-11.1 ± 7.2	-15.4 ± 8.3	n.s.	n.s.	n.s.		
Apical lateral [%]	-8.4 ± 8.3	-9.9 ± 7.6	-9.1 ± 7.9	-12.2 ± 7.1	n.s.	n.s.	n.s.		
Medial lateral [%]	-13.5 ± 7.6	-14.2 ± 10.0	-13.9 ± 8.8	-21.0 ± 9.4	0.006	0.003	n.s.		
Basal lateral [%]	-18.0 ±9.8	-17.2 ± 10.5	-17.6 ± 10.1	-25.5 ± 9.1	0.005	0.001	n.s.		

Table 4. Results obtained by conventional and speckle tracking-based echocardiography.

Data are presented as n (%) or mean ± standard deviation.

*P-value refers to data comparison between the PF-ILD patient group and controls.

**P-value refers to data comparison between the non-PF-ILD patient group and controls.

 *** P-value refers to data comparison between the PF-ILD and the non-PF-ILD patient group.

 1 Intergroup differences calculated via unpaired *t*-test. P-values are significant at <0.05.

² Intergroup differences calculated via age-adjusted regression model. P-values are significant at <0.0072 (according to Bonferroni correction for multiple testing). Abbreviations:

PF-ILD: Progressive fibrosing interstitial lung disease; non-PF-ILD: Non-progressive fibrosing interstitial lung disease; TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286423.t004

beyond common stressors like smoking is subject of current research. In IPF, oxidative stress caused by intermittent hypoxaemia and complex cytokine derangements may trigger an inflammatory cascade that on the one hand may promote endothelial damage and thereby the atherosclerotic process. On the other, this systemic inflammation is associated with hypercoagulability, leading to formation of microthrombi [5,18]. The transferability of corresponding findings to other ILDs remains less well defined. In the present study, we observed elevated markers of systemic inflammation (leukocytes, hs-CRP, IL-6) in the entire ILD patient group as compared to controls. Intercohortal comparison between alle three groups studied (PF-ILD vs. non-PF-ILD vs. controls) revealed the highest inflammation values in PF-ILD patients, followed by non-PF-ILD patients, with lowest values in controls. Noteworthy, all three here studied inflammation measures were significantly associated with pulmonary function parameters indicating restriction or diffusion limitation. To summarize the observed correlations, the higher the inflammation, the lower TLC, FVC, DL_{CO} and DL_{CO}/alveolar volume. The same correlations hold true after excluding all IPF patients (n = 25) from the PF-ILD group. It reinforces the commonalities shared by ILDs of progressive fibrotic phenotype. Moreover, it supports the notion of ILD as a disease accompanied by a pro-inflammatory systemic state that may not be confined to the lungs, but may have downstream systemic consequences.



Fig 3. Results obtained by left ventricular speckle tracking-based echocardiography. Abbreviations: Non-PF-ILD: Non-progressive fibrosing interstitial lung disease; n.s.: Not significant; PF-ILD: Progressive fibrosing interstitial lung disease.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286423.g003

In keeping with this, we performed speckle tracking analysis to detect subclinical LV dysfunction. Whilst conventional echocardiography LV measures did not offer intercohortal differences, both regional and global longitudinal LV strain was significantly impaired in ILD patients, with PF-ILD patients offering worst strain values und thus worst LV contractility. These observations complement the findings made by Buonauro et al. who assessed biventricular strain in IPF, ILD other than IPF and controls [19]. They identified the global longitudinal LV strain to be altered in IPF patients, but not in patients with ILD of other aetiologies. Contrary to the cited study, we performed not only global, but also regional longitudinal strain assessment by partition of the LV wall into six standard segments. Additionally, we merged all those ILD patients with a progressive fibrotic phenotype (PF-ILD) and compared them to patients with non-progressive fibrosing ILD (non-PF-ILD). As aforesaid, the progressive fibrotic phenotype exhibited the highest degree of LV dysfunction, followed by the non-PF-ILD cohort who still manifested a significantly impaired LV contractility as compared to controls.

Of note, we stated a significant correlation between the global LV strain, on the one hand, and pulmonary function parameters (TLCO, DL_{CO}) and markers of systemic inflammation, on the other hand. This observation is consistent with the assumption of persistent low-grade systemic inflammation that may link systemic cardiovascular function to ILD status. Regardless of the heterogeneous nature of its aetiology, congestive heart failure is related to inflammatory activation [20]. In common with other pulmonary disorders like chronic obstructive pulmonary disease, pro-inflammatory events and hypoxia-mediated inflammation in ILD may foster cytokine release and consequently accelerate LV function impairment and heart failure onset [21].

36

In the current study, age was the only cardiovascular stressor that was not balanced between the PF-ILD and non-PF-ILD cohort, though age did not significantly differ between the entire ILD cohort and controls. In this respect, it should be noted that demographic data on ILD indicate that the progressive fibrotic phenotype appears to be more common in older adults due to a complex interaction of environmental noxae and genetic factors. To evaluate age-confounding on strain analysis results, we applied age-adjusted regression models to describe intergroup differences. After age-adjustment, the observation of a significant distributive difference of global LV strain by intercohortal comparison was upheld. This finding is contrary to the assumption that cardiovascular diseases in ILD may only arise from common risk factors, but points at a multifactorial underlying pathophysiological linkage.

The present study has several methodological limitations including its single centre design that impeded the inclusion of a larger number of ILD patients, in particular with regard to the diverse underlying ILD aetiologies. To overcome this heterogeneity, differentiation between progressive and non-progressive fibrosing ILD was performed, as they share similarities in lung function decline and alveolar dysfunction. Study enrolment was completed in November 2020. In 2022, the term "progressive pulmonary fibrosis" (PPF) was introduced to designate progressive fibrotic disease [22]. Consistent with the INBUILD study criteria to describe PF-ILD, PPF is defined by an interplay of worsening respiratory symptoms, physiological and/ or radiologic evidence of disease progression, occurring within 12 months. Remarkably, IPF is defined separately from IPF. We currently did include IPF in the PF-ILD cohort in due consideration of shared similarities regarding pathogenesis and clinical behaviour. As aforementioned, our study's main results were upheld even after excluding IPF patients from the PF-ILD group. Moreover, assessment of cardiac biomarkers was restricted to NT-proBNP levels. Evaluation of soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2), a member of the interleukin-1 receptor family that reflects cardiovascular stress and fibrosis, and cardiac troponin would have been a valuable adjunct. Finally, we did not aim at establishing causality between ILD and left heart dysfunction, but intended to raise awareness of the need for timely diagnosis of extrapulmonary comorbidities that might be neglected due to the false attribution of common symptoms to the known pulmonary disorder.

In conclusion, ILD was accompanied by LV dysfunction. LV contractility inversely correlated with restrictive ventilatory limitation and inflammation marker levels. Together, these data enhance the concept of ILD as a systemic disease. This holistic approach implies the necessity of periodical active screening for cardiac comorbidities in ILD, especially amongst those with progressive fibrosis.

Supporting information

S1 Data. (XLSX)

Author Contributions

- **Conceptualization:** Max Jonathan Stumpf, Leonie Biener, Marcel Weber, Christian Alexander Schaefer, Georg Nickenig, Dirk Skowasch, Carmen Pizarro.
- **Data curation:** Max Jonathan Stumpf, Marina Michaela Luise Wirtz, Max Fabian Fleddermann, Leonie Weinhold, Christian Alexander Schaefer.
- Formal analysis: Max Jonathan Stumpf, Marina Michaela Luise Wirtz, Leonie Weinhold, Carmen Pizarro.

Investigation: Marina Michaela Luise Wirtz, Marcel Weber, Dirk Skowasch.

Methodology: Marina Michaela Luise Wirtz, Max Fabian Fleddermann, Dirk Skowasch.

- **Project administration:** Max Fabian Fleddermann, Leonie Biener, Leonie Weinhold, Dirk Skowasch.
- Resources: Marina Michaela Luise Wirtz, Marcel Weber, Georg Nickenig.
- Software: Max Jonathan Stumpf, Marina Michaela Luise Wirtz, Max Fabian Fleddermann.
- Supervision: Leonie Weinhold, Marcel Weber, Christian Alexander Schaefer, Georg Nickenig, Dirk Skowasch.
- Validation: Leonie Biener, Christian Alexander Schaefer, Georg Nickenig, Dirk Skowasch, Carmen Pizarro.
- Visualization: Max Fabian Fleddermann.
- Writing original draft: Carmen Pizarro.
- Writing review & editing: Max Jonathan Stumpf, Leonie Biener, Leonie Weinhold, Georg Nickenig, Dirk Skowasch, Carmen Pizarro.

References

- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188:733–748. <u>https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST</u> PMID: 24032382
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med. 2019; 381:1718–1727. <u>https://doi.org/10.1056/ NEJMoa1908681</u> PMID: <u>31566307</u>
- Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Respir Res. 2019; 20: 57. <u>https://doi.org/10.1186/s12931-019-1022-1</u> PMID: <u>30871560</u>
- King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Leff JA, et al. All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Implications for the design and execution of clinical trials. Am J Respir Crit Care Med. 2014; 189:825–831. <u>https://doi.org/10.1164/rccm.201311-1951OC</u> PMID: 24476390
- Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. Eur Respir J. 2015; 46:1113–1130. <u>https://doi.org/10.1183/13993003.</u> 02316-2014 PMID: 26424523
- Tsoutsou PG, Gourgoulianis KI, Petinaki E, Germenis A, Tsoutsou AG, Mpaka M, et al. Cytokine levels in the sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med. 2006; 100:938–945. <u>https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.06.016</u> PMID: <u>16236490</u>
- Kizer JR, Zisman DA, Blumenthal NP, Kotloff RM, Kimmel SE, Strieter RM, et al. Association between pulmonary fibrosis and coronary artery disease. Arch Intern Med. 2004; 164:551–556. <u>https://doi.org/ 10.1001/archinte.164.5.551</u> PMID: <u>15006833</u>
- Gorcsan J 3rd, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. J Am Coll Cardiol. 2011; 58:1401–1413. <u>https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.038</u> PMID: <u>21939821</u>
- Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2019; 200:e70–e88. <u>https://doi.org/10.1164/rccm.</u> 201908-1590ST PMID: <u>31613151</u>
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166:111–117. <u>https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102</u> PMID: <u>12091180</u>
- 11. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European

Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017; 18:1301–1310. <u>https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244</u> PMID: 29045589

- Copeland CR, Lancaster LH. Management of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILD). Front Med (Lausanne). 2021; 8:743977. <u>https://doi.org/10.3389/fmed.2021.743977</u> PMID: <u>34722582</u>
- Nowiński A, Puścińska E, Goljan A, Peradzynska J, Bednarek M, Korzybski D, et al. The influence of comorbidities on mortality in sarcoidosis: a observational prospective cohort study. Clin Respir J. 2017; 11:648–656. https://doi.org/10.1111/crj.12398 PMID: 26470754
- Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, Bruhwyler J, Oltmanns U, Muley T, et al. Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. PLoS One. 2016; 11: e0151425. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151425 PMID: 27023440
- King CS, Nathan SD. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. Lancet Respir Med. 2017; 5:72–84. <u>https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30222-3</u> PMID: <u>27599614</u>
- Clarson LE, Bajpai R, Whittle R, Belcher J, Abdul Sultan A, Kwok CS, et al. Interstitial lung disease is a risk factor for ischaemic heart disease and myocardial infarction. Heart. 2020; 106:916–922. <u>https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315511</u> PMID: <u>32114515</u>
- Schwarzkopf L, Witt S, Waelscher J, Polke M, Kreuter M. Associations between comorbidities, their treatment and survival in patients with interstitial lung diseases—a claims data analysis. Respir Res. 2018; 19:73. <u>https://doi.org/10.1186/s12931-018-0769-0</u> PMID: <u>29695236</u>
- Nathan SD, Basavaraj A, Reichner C, Shlobin OA, Ahmad S, Kiernan J, et al. Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med. 2010; 104:1035–1041. <u>https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.02.008</u> PMID: <u>20199856</u>
- Buonauro A, Santoro C, Galderisi M, Canora A, Sorrentino R, Esposito R, et al. Impaired Right and Left Ventricular Longitudinal Function in Patients with Fibrotic Interstitial Lung Diseases. J Clin Med. 2020; 9:587. <u>https://doi.org/10.3390/jcm9020587</u> PMID: <u>32098133</u>
- Seta Y, Shan K, Bozkurt B, Oral H, Mann DL. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. J Card Fail. 1996; 2:243–2249. <u>https://doi.org/10.1016/s1071-9164(96)80047-9</u> PMID: <u>8891862</u>
- 21. Sin DD, Man SF. Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Can J Physiol Pharmacol. 2007; 85:141–147. https://doi.org/10.1139/y06-093 PMID: <u>17487253</u>
- Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2022; 205:e18–e47. <u>https://doi.org/10.1164/ rccm.202202-0399ST</u> PMID: <u>35486072</u>