

Prävalenz und Schweregrad der peripheren und zerebralen arteriellen Verschlusskrankheit bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Max Fabian Fleddermann

aus Moers

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Carmen Pizarro
2. Gutachter: Prof. Dr. Hanno Matthaei

Tag der Mündlichen Prüfung: 15.07.2025

Aus der Medizinische Klinik und Poliklinik II für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie
und Internistische Intensivmedizin

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	6
1.1	Einleitung	6
1.2	Material und Methoden	8
1.3	Ergebnisse	10
1.4	Diskussion	12
1.5	Zusammenfassung	16
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	17
2.	Veröffentlichung	21
3.	Erklärung zum Eigenanteil	22
4.	Danksagung	23

Abkürzungsverzeichnis

ABI	<i>engl.</i> : Ankle brachial index
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
BMI	<i>engl.</i> : Body mass index
CAT	<i>engl.</i> : COPD Assessment Test
cAVK	Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CTD-ILD	<i>engl.</i> : Connective tissue disease-related ILD; Kollagenose-assozierte ILD
c.Str.	Zirkumferentieller Strain
c.StrR	Zirkumferentielle Strainrate
DLCO	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen als Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
HDL	<i>engl.</i> : High density lipoprotein
HIF-1	<i>engl.</i> : Hypoxia-inducible factor 1
HR-CT	Hochauflösende Computertomographie
ILD	<i>engl.</i> : Interstitial lung disease; Interstitielle Lungenerkrankung
IL-6	Interleukin-6
IPF	Idiopathische pulmonale Fibrose
KCO	Transferkoeffizient

KHK	Koronare Herzkrankheit
LABA	<i>engl.:</i> Long-Acting Beta-Agonist
LAMA	<i>engl.:</i> Long-Acting Muscarinic-Antagonist
LDL	<i>engl.:</i> Low density lipoprotein
MI	Myokardinfarkt
mMRC	<i>engl.:</i> Modified Medical Research Council
NF-kB	<i>engl.:</i> Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
nPF-ILD	Nicht progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung
OR	<i>engl.:</i> Odds ratio
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PF-ILD	Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung
r.Dis	Radiales Displacement
r.Str	Radialer Strain
r.StrR	Radiale Strainrate
r.Vel	Radiale Geschwindigkeit
SSc-ILD	Sklerodermie-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung
TLC	Totale Lungenkapazität
VEGF	<i>engl.:</i> Vascular endothelial growth factor
6MWT	6-Minuten-Gehtest

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) sind eine heterogene Gruppe von Krankheiten, die in fortgeschrittenen klinischen Stadien die Lungenfibrose als gemeinsame klinische Endstrecke teilen. Typische Symptome sind in erster Linie Belastungsdyspnoe, Husten und in schweren Verläufen eine respiratorische Insuffizienz (Cottin et al., 2018). Der Lungenfibrose liegt ein Umbau des Bindegewebes in der Lunge zu Grunde mit der Folge einer restriktiven Ventilationsstörung und einer Verminderung der Diffusionskapazität (Cottin et al., 2018). Auf Grund der Heterogenität der Erkrankung sind epidemiologische Daten rar, die geschätzte Prävalenz reicht von 6,3 bis 97,9 pro 100.000 Personen in Europa (Amy Olson et al., 2021; Boris Duchemann et al., 2017). Zu den häufigsten Formen der ILD gehören die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), die Sarkoidose Typ IV und die Kollagenose-assoziierte ILD (CTD-ILD), wie sie bei der systemischen Sklerose oder beim systemischen Lupus erythematoses anzutreffen ist (Raghu et al., 2004).

Da einer ILD über 200 verschiedene Krankheitsentitäten zugrunde liegen können, wird eine Einteilung in progredient fibrosierende (PF-ILD) und nicht progredient fibrosierende ILD (nPF-ILD) verwendet, um eine risikoorientierte Einteilung der Krankheitsverläufe vornehmen zu können (Mikolasch und Porter, 2014; Wells et al., 2018). Die PF-ILD ist durch eine Zunahme der Fibrosierung charakterisiert, die sich lungenfunktionell in einer Abnahme der Vitalkapazität zeigt (Cottin et al., 2018). Diese Einteilung ist sowohl für die Prognose als auch für die Therapie entscheidend. Die Therapieansätze der ILD sind auf Grund der Heterogenität der zugrundeliegenden Erkrankungen sehr unterschiedlich. Eine antifibrotische Therapie mit Nintedanib war ursprünglich nur für die IPF zugelassen, hat jedoch mittlerweile auch eine Zulassungserweiterung für alle anderen PF-ILD-Formen erhalten (Gibson et al., 2020; Lamb, 2021). Durch den Progress der Erkrankung haben Patient*innen mit PF-ILD eine erhöhte Krankheitslast, erniedrigte gesundheitsbezogene Lebensqualität und eine höhere Mortalität als Patienten mit nPF-ILD (Kolb und Vašáková, 2019).

Die erhöhte Mortalität von Patient*innen mit ILD ist nicht nur durch die Beeinträchtigung der Lunge erklärt, sondern auch durch häufigere Komorbiditäten (Kreuter et al., 2016; Schwarzkopf et al., 2018). Insbesondere koronare Herzkrankheit (KHK) und Myokardinfarkte (MI) gelten als häufige Komorbiditäten einer ILD, insbesondere einer PF-ILD (Clarson et al., 2020). In einem Review zu Komorbiditäten bei IPF reichte die Prävalenz von kardiovaskulären Komorbiditäten von 3,2 % für den MI bis 68 % für die KHK (Raghu et al., 2015). Nach dem respiratorischen Versagen stellen kardiale Komorbiditäten die zweithäufigste Todesursache der IPF dar (King et al., 2014). In einer retrospektiven Analyse von ICD-10 Diagnosen in Deutschland zeigte sich jedoch keine erhöhte Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) bei Patient*innen mit ILD (Schwarzkopf et al., 2018).

Die vorliegende Arbeit stellt eine prospektiv angelegte Studie zur Beschreibung vaskulärer Funktionseinschränkungen bei Patient*innen mit ILD dar. Das Ziel dieser Arbeit war dabei, prospektive Daten zur Prävalenz der Atherosklerose bei Patient*innen mit ILD zu generieren. Mit Blick auf andere pneumologische Krankheitsbilder, wie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) oder dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS), die jeweils mit einem deutlich erhöhten Risiko einer Atherosklerose einhergehen (Pizarro et al., 2016; Schaefer et al., 2015), prognostizierten wir dabei eine deutlich erhöhte Prävalenz der pAVK bei Patient*innen mit ILD und insbesondere bei Patient*innen mit PF-ILD.

1.2 Material und Methoden

Die in dieser Zusammenfassung dargelegte Studie richtete sich nach den Vorgaben der Deklaration von Helsinki zur medizinischen Forschung an Menschen. Vorab wurde eine Genehmigung durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Bonn erteilt (Ifd. Nr. 006/19). Alle Proband*innen wurden über den Inhalt und die Risiken der Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und haben ihr Einverständnis gegeben.

Insgesamt wurden von Januar 2019 bis Dezember 2020 104 konsekutive Patient*innen aus der pneumologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Bonn mit der Diagnose ILD in die Studie eingeschlossen. Sieben

Patient*innen wurden ausgeschlossen, da die avisierte angiologische Diagnostik nicht erfolgen konnte oder patientenseitig verweigert wurde. Im gleichen Zeitraum erfolgte die Rekrutierung von 30 mehrheitlich stationären Patient*innen ohne vorbekannte vaskuläre oder pulmonale Erkrankungen als Kontrollen.

Es erfolgte eine Einteilung der Patient*innen in PF-ILD (n=49) und nPF-ILD (n=48). Die Definition der PF-ILD erfolgte nach den INBUILD-Kriterien (Flaherty et al., 2019). Diese definieren eine PF-ILD durch eine im Laufe von maximal zwei Jahren auftretende (1) Reduktion der forcierten Vitalkapazität (FVC) ≥ 10 %, oder (2) Reduktion der FVC um ≥ 5 -10 % zusammen mit progredienten klinischen Beschwerden (Dyspnoe), oder (3) Fortschreiten der Lungenfibrose, die mittels hochauflösender Computertomographie (HR-CT) bestätigt wird (Cottin et al., 2018; Flaherty et al., 2019). Patient*innen mit diagnostizierter ILD, die keine der oben genannten Kriterien erfüllten, wurden der nPF-ILD Gruppe zugeordnet.

Die pneumologische Diagnostik beinhaltete eine Lungenfunktionstestung inkl. Messung der CO-Diffusionskapazität sowie einen 6-Minuten-Gehtest (6MWT) mit jeweils einer kapillären Blutgasanalyse (RAPIDLAB 1265, Siemens) vor und nach der Belastung. Die Lungenfunktion erfolgte durch den Bodyplethysmograph JAEGER, die Messung der Diffusionskapazität wurde nach sog. single-breath-Methode mit dem Alveo-Diffusionstest Jaeger durchgeführt. Die folgenden Parameter wurden im Vergleich zur Normalbevölkerung erhoben: Forcierte Vitalkapazität (FVC, FVC%), totale Lungenkapazität (TLC, TLC%), forciertes expiratorisches Volumen als Einsekundenkapazität (FEV1, FEV1%) und Residualvolumen (RV, RV%). Die Werte der Diffusionsmessung wurden als prozentuale Werte im Vergleich zur Normalbevölkerung erhoben: Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) und Transferkoeffizient (KCO). Die prozentualen Werte im Vergleich zur Normalbevölkerung beruhen auf Werten der Global Lung Initiative (Quanjer et al., 2012). COPD Assessment Test (CAT) und modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale wurden zur Evaluation der subjektiven Belastung der Patient*innen verwendet.

Zur angiologischen Diagnostik der Patient*innen und Kontrollen erfolgte eine Messung des Knöchel-Arm-Index (ABI) mittels Vasolab 320 von ELCAT sowie ein Ultraschall in B-Mode und eine farbkodierte Duplexsonographie der Karotiden und der Femoralarterien

mit einem PHILIPS EPIQ 7 Ultraschallgerät. Die Diagnose arterielle Verschlusskrankheit (AVK) mit den Unterformen zerebrale arterielle Verschlusskrankheit (cAVK) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)) wurde bei Vorhandensein von atherosklerotischen Plaques in den Karotiden bzw. Femoralarterien gestellt.

Zur Durchführung der vaskulären Strainanalyse wurden EKG-gesteuerte Aufzeichnungen des Querschnitts der Arteria carotis communis beidseits ein Zentimeter unterhalb des Bulbus caroticus für fünf Herzschläge aufgenommen. Die Aufzeichnung mit höherer Qualität wurde zur Weiterverarbeitung mit der Speckle-tracking Software „Image Arena, Version 4.6“ von TomTec Systems GmbH verwendet. Zur Strainanalyse wurde durch Markierung der Gefäßwand eine „region of interest“ berechnet. Software-gestützt erfolgte durch die Verfolgung der Pixel die Berechnung der räumlichen Bewegung der Gefäßwand (Displacement; Dis), der Geschwindigkeit (Velocity) und der Veränderung der Größe des Gefäßlumens über die fünf Herzzyklen. Hierüber wurden folgende Parameter erhoben: radiales Displacement (r.Dis) in Millimeter (mm), radialer (r.Str.) und zirkumferentieller Strain (c.Str) in Prozent (%), radiale Geschwindigkeit (r.Vel.), radiale (r.StrR) und zirkumferentielle Strainrate (c.StrR) als Parameter zur Ausdehnung des Gefäßes pro Sekunde. Für die Werte für Displacement und Strain wurden die Beträge der Einzelwerte addiert, für Geschwindigkeit und Strainrate wurden die maximalen Werte als Betrag gewertet (Stumpf et al., 2018).

Bei allen Patient*innen und Kontrollen erfolgte eine Blutentnahme mit der Bestimmung folgender Laborparameter: Differentialblutbild, Gesamtcholesterin, Triglyceride, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), Lipoprotein(a), C-reaktives Protein (CRP), Interleukin-2-Rezeptor, Interleukin-6 (IL-6) und HbA1c (Danesh et al., 2007; Dinh et al., 2012).

Die Baseline-Werte, die in Tabelle I der Originalpublikation beschrieben werden, wurden für quantitative kontinuierliche Variablen in Mittelwert $\pm$ Standardabweichung und für kategoriale Variablen in Prozenten ausgedrückt. Um Gruppenunterschiede darzustellen, wurde der Pearson's Chi-Quadrat Test für kategoriale Variablen und die Varianzanalyse (ANOVA) für kontinuierliche Variablen angewendet. Um eine Einschätzung der Chancenverhältnisse für Atherosklerose bei PF-ILD, nPF-ILD und Kontrollen zu erhalten, wurden logistische Regressionsanalysen für die Variablen AVK, cAVK und pAVK

durchgeführt. Für die kontinuierlichen Variablen des radialen Strains erfolgte eine lineare Regressionsanalyse. Die Strain-Werte wurden logarithmisch transformiert, um annähernd normalverteilte Werte für die Regressionsanalyse zu erhalten. Da das Alter zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich war und ein Risikofaktor für die Entwicklung von Atherosklerose darstellt, wurden neben den univariablen Regressionen auch adjustierte Regressionsanalysen mit Alter als Einflussvariable durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,01$ gesetzt, da fünf Variablen für die ursprüngliche Analyse untersucht wurden.

1.3 Ergebnisse

Die Baseline-Werte können der Tabelle I (Table I: Baseline characteristics) aus der Originalpublikation entnommen werden. Bei den Patient*innen mit PF-ILD war die häufigste Diagnose die IPF (51.0%), bei Patient*innen mit nPF-ILD war dies die Sarkoidose (31.3%) gefolgt von der CTD-ILD (29.2%). Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich Body mass index (BMI), Geschlecht, Prävalenz von Diabetes, arterieller Hypertonie, Niereninsuffizienz oder Dyslipidämie zwischen den Gruppen. Das durchschnittliche Alter im PF-ILD-Kollektiv war mit $68,9 \pm 10,9$ Jahren signifikant höher als im nPF-ILD-Kollektiv ($59,0 \pm 14,3$ Jahre; $p < 0,001$) und in der Kontrollgruppe ($60,6 \pm 11,5$ Jahre; $p < 0,001$). Weitere signifikante Unterschiede zeigten sich bei der Prävalenz von COPD (PF-ILD: 14,3%; nPF-ILD: 2,1%; Kontrollen: 0%; $p < 0,05$), sowie CAT- und mMRC-Score.

In der Lungenfunktionsdiagnostik (Supplemental Tabelle III) zeigten Patient*innen mit PF-ILD signifikant niedrigere Werte für FVC, FEV1 und DLCO im Vergleich zu nPF-ILD-Patient*innen und Kontrollen. Im 6MWT zeigten PF-ILD-Patient*innen signifikant kürzere Gehstrecken, ein signifikant höheres Dyspnoeempfinden sowie signifikant niedrigere Sauerstoffpartialdrücke vor und nach gelaufener Strecke. Entsprechend war der Anteil an Patient*innen mit einer Langzeitsauerstofftherapie im PF-ILD-Kollektiv signifikant höher als bei nPF-ILD-Patient*innen und Kontrollen.

Bezüglich der Medikamentenanamnese (Supplemental Tabelle I) zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Einnahme von Antikoagulantien, Statinen, oralen Kortikosteroiden,

langwirksamen Beta-Agonisten (LABA) sowie Antifibrotika (Pirfenidon und Nintedanib). Die Einnahme einer Antikoagulation war bei Patient*innen mit PF-ILD signifikant häufiger als bei Patient*innen mit nPF-ILD und Kontrollen. Statine ($p<0,001$), orale Kortikosteroide ($p<0,001$), Diuretika ($p<0,01$) und LABA ($p<0,01$) wurden bei Patient*innen mit ILD im Vergleich zu den Kontrollen häufiger eingesetzt, es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen Patient*innen mit PF-ILD und nPF-ILD.

Die Labordiagnostik (Supplemental Tabelle II) ergab im PF-ILD-Kollektiv signifikant niedrigere Werte für Gesamtcholesterin ($p<0,05$); es bestanden jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich HDL oder LDL. Das HbA1c war signifikant höher ($p<0,05$) bei Patient*innen mit ILD im Vergleich zur Kontrollgruppe, lag jedoch im Referenzbereich. CRP ($p<0,01$) und IL-6 ($p<0,001$) als Zeichen der systemischen Inflammation waren bei ILD signifikant höher als bei Kontrollen; beide Marker waren im PF-ILD-Kollektiv signifikant höher als im nPF-ILD-Kollektiv (CRP: $p<0,05$; IL-6: $p<0,01$).

Die Ergebnisse der angiologischen Untersuchungen sind in Tabelle II der Originalpublikation (Table II: Angiological examination) aufgeführt. Alle Patient*innen mit PF-ILD wiesen eine AVK auf; im nPF-ILD-Kollektiv betrug die Prävalenz 72,9% und unter den Kontrollen 33,3%. Die Tabelle zeigt ebenfalls die Prävalenzen der cAVK und pAVK sowie der Fontaine-Stadien in den jeweiligen Gruppen auf. Die Prävalenzen von cAVK und pAVK waren signifikant höher in der PF-ILD-Kohorte im Vergleich zur nPF-ILD-Kohorte (für cAVK und pAVK jeweils $p<0,001$) und zur Kontrollkohorte (für cAVK und pAVK jeweils $p<0,001$). In der adjustierten Regressionsanalyse mit einer Anpassung für das Patientenalter zeigte sich für die pAVK gemäß Tabelle III der Originalpublikation (Table III: Age-adjusted logistic regression model: pPAD) eine Odds ratio (OR) von 71,22 für PF-ILD gegenüber Kontrollen ($p<0,001$) und 14,86 für nPF-ILD gegenüber Kontrollen ($p<0,001$). Für cAVK (Table IV: Age-adjusted logistic regression model: cPAD) betrug die OR 38,69 und 10,32 im Vergleich PF-ILD bzw. nPF-ILD gegenüber Kontrollen (jeweils $p<0,001$). Das Alter erwies sich für das Vorliegen von pAVK und cAVK als signifikante Einflussvariable ($p<0,001$).

Die Strain-Analyse (Tabelle 1) ergab einen signifikanten Unterschied bezüglich des radialen Strains ($p=0.014$) zwischen PF-ILD- Patient*innen ($2,425 \pm 1,778\%$), nPF-ILD-Patient*innen ($2.924 \pm 1,547\%$) und der Kontrollkohorte ($3.196 \pm 1,491\%$). Die

Varianzanalyse des zirkumferentieller Strain sowie der radialen und zirkumferentiellen Strainrate zwischen dem PF-ILD-Kollektiv, nPF-ILD-Kollektiv und der Kontrollkohorte zeigten keine signifikanten Unterschiede. Die adjustierte Regressionsanalyse des radialen Strains mit der Einflussvariablen Alter (Tabelle 2) zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,09$) zwischen den drei einzelnen Untergruppen.

Tab. 1: Strain-Analyse

	PF-ILD (n = 49)	nPF-ILD (n = 48)	Kontrollen (n = 30)	p
Rad. Strain [%]	2.425 ± 1.778	2.924 ± 1.547	3.196 ± 1.491	.014
Rad. Strainrate [1/s]	0.202 ± 0.124	0.222 ± 0.110	0.238 ± 0.120	n.s.
Circ. Strain [%]	2.136 ± 1.966	2.437 ± 1.373	2.733 ± 1.502	n.s.
Circ. Strainrate [1/s]	0.152 ± 0.125	0.172 ± 0.971	0.189 ± 0.116	n.s.

PF-ILD progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung; *nPF-ILD* nicht progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung; *Rad.* Radial; *Circ.* zirkumferentiell

Tab. 2 Altersadjustierte Regressionsanalyse für radialen Strain

	OR (CI)	p
Gesamtunterschied zwischen den Gruppen		0.09
PF-ILD vs. Kontrollen	0.708 (0.516 – 0.972)	
nPF-ILD vs. Kontrollen	0.874 (0.647 – 1.180)	
PF-ILD vs. nPF-ILD	0.810 (0.614 – 1.069)	
Age	0.993 (0.983 – 1.002)	0.127

PF-ILD progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung; *nPF-ILD* nicht progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung; *OR* Odds ratio; *CI* Konfidenzintervall.

1.4 Diskussion

Dies ist die erste prospektive klinische Studie, welche die Prävalenz der AVK bei Patient*innen mit ILD untersucht. Es zeigte sich dabei eine sehr hohe Prävalenz der cAVK (80,41%) und pAVK (83,51%) im Gesamtkollektiv der ILD-Patient*innen, wobei die

Prävalenzen bei PF-ILD signifikant höher waren als bei nPF-ILD. Patient*innen mit einer ILD weisen nach unseren Ergebnissen unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren ein erhöhtes Risiko auf, eine cAVK und/oder eine pAVK zu entwickeln. Vor allem die PF-ILD-Kohorte zeigte mit einer OR von 71,22 ein zu den Kontrollen deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer pAVK.

In der Allgemeinbevölkerung wird die Prävalenz der AVK zwischen 3-10% angenommen. Mit zunehmendem Alter steigt deren Prävalenz auf 15-20% (Criqui et al., 2015; Diehm et al., 2004). Patient*innen mit ILD, aber auch Kontrollen wiesen in unserer Studie deutlich höhere Prävalenzen für eine AVK auf. Ein Grund für die hohe beobachtete Prävalenz der AVK im Kontrollkollektiv könnte sein, dass es sich hier mehrheitlich um hospitalisierte Patient*innen handelte, die eine höhere Morbidität als die Normalbevölkerung aufweisen.

Die AVK ist eine Erkrankung, bei der es durch den Prozess der Atherosklerose zu einer Verlegung oder Einengung der arteriellen Strombahn kommt. Wichtige Risikofaktoren für die Entstehung von Atherosklerose sind Alter, Nikotinabusus, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und chronische Nierenerkrankungen (Libby et al., 2019; Song et al., 2019). Gemäß aktuellen Studiendaten weisen Patient*innen mit ILD häufig kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie (66,2%) und Diabetes mellitus (31,2%) auf (Schwarzkopf et al., 2018). Bei der IPF, dem häufigsten Subtyp der PF-ILD, zeigten sich hohe Prävalenzen von arterieller Hypertonie (14-71%), Diabetes mellitus (10-32,7%) und Hypercholesterinämie (6-53%) (Raghu et al., 2015). Diese Studien lassen vermuten, dass Patient*innen mit ILD generell ein Kollektiv mit hohem kardiovaskulären Risiko sind. Dies allein erklärt jedoch nicht die hohe Prävalenz der AVK. In einer Studie von Si et al. (Si et al., 2019) zeigten vergleichbare Risikopatient*innen eine maximale Prävalenz der AVK von 40%, die damit deutlich unterhalb der Prävalenz für Patient*innen mit ILD in unserer Studie lag.

Die Rolle systemischer Inflammation bei der IPF ist Gegenstand anhaltender Diskussionen. Bisher wurde angenommen, dass die Inflammation nur eine marginale Rolle beim Fortschreiten der Fibrose bei der IPF spielt, da sich entzündungshemmende Therapieansätze als nicht wirksam erwiesen haben (Raghu et al., 2012). In unserer Studie wiesen ILD-Patient*innen allerdings insgesamt signifikant höhere Werte für CRP und IL-6 als die Kontrollen auf, was einen Hinweis auf eine systemische Inflammation bei ILD

darstellt. Dies zeigte sich auch in anderen Studien, bei denen IL-6 eine Rolle bei Fibrose und pulmonaler Entzündung bei CTD-ILD und IPF spielte (Bagnato und Harari, 2015) und vermehrt im Lungengewebe von Patient*innen mit IPF gefunden wurde (Zhou et al., 2010). Oncostatin M aus der Familie der IL-6 Zytokine wurde mit der Modulation der Extrazellulärmatrix und der Induktion von Lungenentzündung und Fibrose bei Sklerodermie-assoziiierter ILD und IPF in Verbindung gebracht (Mozaffarian et al., 2008). In einer Studie von Lauretis et al. (Lauretis et al., 2013) wurde festgestellt, dass IL-6 prädiktiv für eine Verschlechterung der Lungenfunktion ist. CRP und IL-6 als Marker und Mediatoren der systemischen Inflammation spielen auch bei der Pathogenese von Atherosklerose eine Rolle (Ridker, 2016). Dies könnte einen möglichen Erklärungsansatz für die erhöhte Last von Atherosklerose bei ILD geben und sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Bei anderen Lungenerkrankungen wie COPD und OSAS zeigten sich ebenfalls deutlich erhöhte Prävalenzen von AVK (Pizarro et al., 2016; Schaefer et al., 2015). Eine mögliche Ursache für die erhöhte Last der Atherosklerose bei OSAS könnte die intermittierende Hypoxie mit Bildung von Sauerstoffradikalen nach Reoxygenierung sein. Diese Sauerstoffradikale können lokal oxidativen Stress ausüben und zu endothelialer Dysfunktion führen (Hughes et al., 2020). Weiterhin führt intermittierende Hypoxie zu einer Aktivierung des Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B) Pfades und zu vermehrter Expression des hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1). NF- κ B ist ein Transkriptionsfaktor, der pro-inflammatorische Gene aktiviert und unter anderem die Produktion von IL-6 verstärkt (Brasier, 2010; Ellen O'Dea, 2009). HIF-1 ist ein Transkriptionsfaktor, der NF- κ B aktiviert, die Bildung von Sauerstoffradikalen anregt und zu einer vermehrten Transkription von vascular endothelial growth factor (VEGF) führt und somit die Atherogenese fördert (Gao et al., 2012; Jain et al., 2018).

Die Beurteilung von elastischen Eigenschaften der Arterienwand kann zur Diagnostik von präatherosklerotischen Gefäßveränderungen verwendet werden (Bjällmark et al., 2010). Eine Möglichkeit zur Bestimmung der Elastizität der Gefäßwand ist die vaskuläre Strainanalyse, gemessen mit Hilfe der Speckle-Tracking Methode. Es konnte ein Zusammenhang zwischen einer verringerten Elastizität, also niedrigeren Strain-Werten, und atherosklerotischen Gefäßveränderungen nachgewiesen werden (Kawasaki et al.,

2009). Patton et al. (Patton et al., 2018) stellten fest, dass ein niedriger Strain der Arteria carotis mit einem verbreiterten Karotis-Intima-Media-Komplex, erhöhter Plaquelast und vermehrten kardiovaskulären Risikofaktoren einhergeht. Ein erniedrigter vaskulärer Strain konnte bei OSAS und Sarkoidose nachgewiesen werden, Letztere gehört bei Beteiligung von Lungenparenchym zu den ILD (Stumpf et al., 2018; Tuleta et al., 2017). In der ANOVA unserer Studie war der radiale Strain bei PF-ILD-Patient*innen signifikant niedriger als bei nPF-ILD-Patient*innen und Kontrollen, jedoch zeigte sich in der adjustierten Regressionsanalyse kein signifikanter Unterschied ($p=0,09$). Angesichts der hohen Prävalenz von AVK im hospitalisierten Kontrollkollektiv kann man davon ausgehen, dass der vaskuläre Strain bei Kontrollen niedriger war als in der Normalbevölkerung. In einer vergleichbaren Studie wies das Kontrollkollektiv trotz ebenfalls ausgeprägtem kardiovaskulären Risiko einen höheren durchschnittlichen radialen Strain auf ($3,771 \pm 0,952\%$) (Stumpf et al., 2018).

Trotz der hohen Prävalenz der AVK bei Patient*innen mit ILD wurden in dieser Stichprobe nur 60 % der Patient*innen mit PF-ILD und 40 % der Patient*innen mit nPF-ILD mit Statinen behandelt. Dies deutet auf ein erhebliches Missverhältnis zwischen dem Vorhandensein einer AVK bei Patient*innen mit ILD und einer angemessenen Behandlung hin. Die Rolle von Statinen bei der Entstehung von ILD wird kontrovers diskutiert. Xu et al. (Xu et al., 2012) berichteten über einen Zusammenhang von interstitiellen Lungenveränderungen und der Einnahme von Statinen in einer retrospektiven Analyse. Zudem verstärkte die Einnahme die Bleomycin-induzierte Lungenentzündung und Fibrose in Mäusen. Aktuelle Studien konnten jedoch zeigen, dass Statine einen positiven Einfluss auf Mortalität und Hospitalisierung bei ILD haben (Kreuter et al., 2017; Schwarzkopf et al., 2018; Vedel-Krogh et al., 2015). Die hohe Prävalenz der Atherosklerose in unserem Kollektiv könnte eine Erklärung für die berichteten positiven Effekte liefern. Dies zeigt, dass die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Atherosklerose bei Patient*innen mit ILD noch weiter erforscht werden muss.

Die Aussagekraft dieser Studie wird vor allem durch die niedrige Patientenzahl mit sehr verschiedenen, fibroseinduzierenden Erkrankungen limitiert. In den Untergruppen PF-ILD und nPF-ILD zeigten sich unterschiedliche Verteilungen der Erkrankungen. Da die IPF definitionsgemäß eine PF-ILD ist und in dieser Studie auch den größten Anteil an PF-ILD

ausmachte, ist eine Beeinflussung der Resultate durch diese Krankheitsentität nicht auszuschließen. Die Atherosklerose selbst hat eine komplexe Pathogenese. Es ist daher nicht sicher auszuschließen, dass andere proatherogene Faktoren, die in der Studie nicht untersucht wurden, einen Einfluss auf unsere Resultate hatten.

Diese Studie ist nach unserem Wissen die erste prospektive Untersuchung der Prävalenz der AVK bei Patient*innen mit ILD. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patient*innen mit ILD unabhängig von klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren häufiger unter einer cAVK und/oder einer pAVK leiden als Patient*innen ohne ILD. Die vorliegenden Ergebnisse lassen zudem vermuten, dass die progredient fibrosierende ILD stärker von der AVK betroffen ist als der nicht-progredient fibrosierende Typ. Es sind weitere Studien erforderlich, um die kardiovaskulären Begleiterkrankungen der ILD und Möglichkeiten ihrer Prävention und Therapie zu untersuchen.

1.5 Zusammenfassung

Interstitielle Lungenerkrankungen sind eine heterogene Gruppe von Krankheiten, die lungenfunktionell gekennzeichnet sind durch Restriktion und verminderte Diffusionskapazität und die Lungenfibrose als gemeinsame Endstrecke haben. Der Schwerpunkt dieser prospektiven Studie war die Untersuchung der Prävalenz der AVK bei Patient*innen mit ILD. Insgesamt 97 Patient*innen mit ILD und 30 Kontrollen wurden in die Studie aufgenommen. Die Patient*innen mit ILD wurden in zwei Gruppen, je nach Progression der Lungenfibrose, eingeteilt: PF-ILD und nPF-ILD. Alle Teilnehmer*innen unterzogen sich einer breiten pneumologischen und angiologischen Diagnostik inkl. Messung des Knöchel-Arm-Index, farbkodierte Duplexsonographie der peripheren und hirnversorgenden Gefäße sowie Messung des vaskulären Strains der Karotisarterie. Wir beobachteten keine signifikanten Unterschiede von etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren mit Ausnahme des Alters. Sowohl PF-ILD- als auch nPF-ILD-Patient*innen wiesen eine stark erhöhte Inzidenz von atherosklerotischen Läsionen im Vergleich zur Kontrollgruppe auf, diese Ergebnisse wurden durch altersadjustierte Regressionsanalysen bestätigt. Aus den Ergebnissen lässt sich ableiten, dass das

Vorliegen einer ILD ein Risikofaktor für Atherosklerose ist und Patient*innen mit PF-ILD stärker betroffen sind als solche mit nPF-ILD.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Behr J, Kreuter M, Hoeper MM, Wirtz H, Klotsche J, Koschel D, Andreas S, Claussen M, Grohé C, Wilkens H, Randerath W, Skowasch D, Meyer FJ, Kirschner J, Gläser S, Herth FJF, Welte T, Huber RM, Neurohr C, Schwaiblmair M, Kohlhäufel M, Höffken G, Held M, Koch A, Bahmer T, Pittrow D. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J* 2015; 46: 186–196

Belch JJF, Brodmann M, Baumgartner I, Binder CJ, Casula M, Heiss C, Kahan T, Parini P, Poredos P, Catapano AL, Tokgözoğlu L. Lipid-lowering and anti-thrombotic therapy in patients with peripheral arterial disease. *Vasa* 2021; 50: 401–411

Cavaillès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, Meurice J-C, Morel H, Person-Tacnet C, Leroyer C, Diot P. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 454–475

Clarson LE, Bajpai R, Whittle R, Belcher J, Abdul Sultan A, Kwok CS, Welsh V, Mamas M, Mallen CD. Interstitial lung disease is a risk factor for ischaemic heart disease and myocardial infarction. *Heart* 2020; 106: 916–922

Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, Skowasch D, Park JS, Poonyagariyagorn HK, Wuyts W, Wells AU. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2018; 27

Criqui M, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber, Gabriel S, Goodman D. The Prevalence of PAD in defined a population. *Circulation* 2015

Danesh J, Erqou S, Walker M, ..., Wood AM. The Emerging Risk Factors Collaboration: analysis of individual data on lipid, inflammatory and other markers in over 1.1 million participants in 104 prospective studies of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol* 2007; 22: 839–869

Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, Pittrow D, Stritzky B von, Tepohl G, Trampisch H-J. High prevalence of peripheral arterial disease and comorbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004; 172: 95–105

Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet P-Y, Brauner M, Kambouchner M, Huynh S, Naccache JM, Borie R, Piquet J, Mekinian A, Virally J, Uzunhan Y, Cadranel J, Crestani B, Fain O, Lhote F, Dhote R, Saidenberg-Kermanac'h N, Rosental P-A, Valeyre D, Nunes H. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J* 2017; 50

Ellen O'Dea AH. NF-kappaB signaling. *John Wiley Syst Biol Med* 2009; 1: 107–115

Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, Richeldi L, Kolb M, Tetzlaff K, Stowasser S, Coeck C, Clerisme-Beaty E, Rosenstock B, Quaresma M, Haeufel T, Goeldner R-G, Schlenker-Herceg R, Brown KK. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019; 381: 1718–1727

Frank U, Nikol S, Belch J, Boc V, Brodmann M, Carpentier PH, Chraim A, Canning C, Dimakakos E, Gottsäter A, Heiss C, Mazzolai L, Madaric J, Olinic DM, Pécsvárad Z, Poredoš P, Quéré I, Roztocil K, Stanek A, Vasic D, Visonà A, Wautrecht J-C, Bulvas M, Colgan M-P, Dorigo W, Houston G, Kahan T, Lawall H, Lindstedt I, Mahe G, Martini R, Pernod G, Przywara S, Righini M, Schlager O, Terlecki P. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa* 2019; 48: 1–79

Hughes MJ, McGettrick HM, Sapey E. Shared mechanisms of multimorbidity in COPD, atherosclerosis and type-2 diabetes: the neutrophil as a potential inflammatory target. *Eur Respir Rev* 2020; 29

Jain T, Nikolopoulou EA, Xu Q, Qu A. Hypoxia inducible factor as a therapeutic target for atherosclerosis. *Pharmacol Ther* 2018; 183: 22–33

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

Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis EF. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 56

Nagata K, Tomii K, Otsuka K, Tachikawa R, Otsuka K, Takeshita J, Tanaka K, Matsumoto T, Monden K. 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 A, Hartmann N, Patnaik P, Wallace L, Schlenker-Herceg R, Nasser M, Richeldi L, Hoffmann-Vold A-M, Cottin V. Estimation of the Prevalence of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature Review and Data from a Physician Survey. *Adv Ther* 2021; 38: 854–867

Pizarro C, Linnhoff F, van Essen F, Pingel S, Schaefer CA, Schahab N, Fimmers R, Nickenig G, Skowasch D. Lower extremity and carotid artery disease in COPD. *ERJ Open Res* 2016; 2

Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MSM, Zheng J, Stocks J. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40: 1324–1343

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

Sartipy F, Garcia Pereira Filho AJ, Lundin F, Wahlberg E, Sigvant B. Presence of asymptomatic Peripheral Arterial Disease in combination with common risk factors elevates the cardiovascular risk Substantially. *International journal of cardiology. Cardiovascular risk and prevention* 2022; 13: 200130

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

Si S, Golledge J, Norman P, Nelson M, Chew D, Ademi Z, Bhatt DL, Steg GP, Reid CM. Prevalence and Outcomes of Undiagnosed Peripheral Arterial Disease Among High Risk Patients in Australia: An Australian REACH Sub-Study. *Heart Lung Circ* 2019; 28: 939–945

Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. *Thorax* 2010; 65: 930–936

Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR, Rudan I. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *The Lancet Global Health* 2019; 7: e1020-e1030

Stumpf MJ, Schaefer CA, Krycki J, Schueler R, Pizarro C, Nickenig G, Steinmetz M, Skowasch D, Tuleta I. Impairment of vascular strain in patients with obstructive sleep apnea. *PLoS One* 2018; 13: e0193397

Wang H, Naghavi M, Allen C, ..., Murray CJL. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 2016; 388: 1459–1544

2. Veröffentlichungen

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

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: 1-8

<https://doi.org/10.1024/0301-1526/a001068>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der medizinischen Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin unter Betreuung von Prof. Dr. Carmen Pizarro durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgt in Zusammenarbeit mit Dr. Max Stumpf (Betreuer) und Prof. Dr. Carmen Pizarro (Doktormutter). Die klinischen Untersuchungen im Rahmen der Studie erfolgten durch mich in Zusammenarbeit und nach Einarbeitung durch die Mitarbeitenden der pneumologischen und angiologischen Ambulanz. Die Datenerhebung erfolgt durch mich in Zusammenarbeit mit Marina Wirtz (Doktorandin unter der Betreuung von Prof. Dr. Carmen Pizarro). Die statistische Auswertung erfolgte durch mich in Zusammenarbeit mit Dr. Max Stumpf und Dr. Leonie Weinhold (Mitarbeiterin am Institut für medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie). Die Publikation bei Vasa wurde durch mich in Zusammenarbeit mit Dr. Max Stumpf geschrieben und durch Dr. Max Stumpf für die Einreichung formatiert.

Ich übernehme die volle Verantwortung für den Inhalt der veröffentlichten Dissertationsschrift.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

4. Danksagung

Hiermit bedanke ich mich bei allen Menschen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ich möchte mich bei meiner Doktormutter PD Dr. Carmen Pizarro und meinem Betreuer Dr. Max Stumpf bedanken, für die schöne Zusammenarbeit und die viele Unterstützung, die ich während der letzten Jahren von beiden bekommen habe. Ein großer Dank gebührt auch den Mitarbeitenden der angiologischen und pneumologischen Ambulanz, die mich bei der Erhebung der klinischen Daten sehr unterstützt haben und mir vieles beigebracht haben in meiner Zeit in der Ambulanz.

Ganz besonders bedanke ich mich bei meinen Eltern Angelika Fleddermann und Christoph Backhaus-Fleddermann, die mich während des Studiums und der Promotion immer unterstützt haben und mich motiviert haben weiterzumachen.