

**Röntgendiagnostik der  
Amiodaron-Pneumopathie  
bei klinisch asymptomatischen  
Patienten**

*Dissertation*

**zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Michael Herzau  
geboren am 19.10.1964 in Jena**

## Gutachter

1. Prof. Dr. med. Dipl. Chem. W. A. Kaiser
2. PD Dr. med. habil. H. Kühnert
3. Prof. Dr. med. S. Basche

Tag der öffentlichen Verteidigung: 12. Juli 2004

## Verzeichnis der Abkürzungen und Begriffserklärungen

|               |  |
|---------------|--|
| Air Trapping  | bezeichnet gefangene Luft in Teilen oder in der ganzen Lunge während der Expirationsphase infolge einer vollständigen oder teilweisen Verlegung der Luftwege oder als Folge umschriebener Veränderungen der pulmonalen Compliance.   |
| CT            | Computertomographie;   |
| FOV           | Field of view; Bildausschnitt;   |
| HE            | Hounsfield Einheit; CT-Dichtewert, im englischen HU = Hounsfield unit, benannt nach Sir Godfrey N. Hounsfield, der für die Entwicklung der Computertomographie zusammen mit Allan M. Cormack 1979 den Nobelpreis für Medizin erhielt.  |
| Honey combing | Honigwaben; In CT-Schnittbildern zeigt das fortgeschrittene Stadium der Lungenfibrose oft ein honigwabenartiges Muster des Lungparenchyms. Man spricht dann auch von einer „Wabenlunge“.   |
| HRCT          | High Resolution Computertomographie; Hochauflösende, sequentielle CT mit dünnen Schichten und Bildrekonstruktion unter Verwendung eines kantenbetonenden Algorithmus.  |
| KM            | Kontrastmittel;  |
| kV            | Kilovolt;  |
| mA            | Milliampere;   |
| mAs           | Milliamperesekunden;   |
| mg/d          | Milligramm pro Tag;  |
| mg/w          | Milligramm pro Woche;  |
| NYHA          | Klinische Schweregrade der Herzinsuffizienz nach <i>NYHA</i> (New York Heart Association) eingeteilt: I Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastbarkeit, II Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung, III Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung, IV Beschwerden in Ruhe. |
| Pitch         | Tischvorschubfaktor; bei der Spiral-CT verwendeter Quotient aus Tischvorschub und Kollimation.   |
| ROI           | Region of interest; Englischer Begriff, der sich auch im deutschen Sprachgebrauch durchgesetzt hat. Gemeint ist hier eine automatisch oder manuell im Bild erzeugte, meist geometrische Figur, die ein Organ oder Teile davon umfassen kann, und innerhalb derer Messwerte erhoben werden.             |
| WL            | window level = Fensterlage, manchmal auch Center genannt;  |
| WW            | window width = Fensterweite, manchmal auch Window genannt.   |

# Inhaltsverzeichnis

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Zusammenfassung .....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>2.</b> | <b>Einleitung und Grundlagen.....</b>   | <b>7</b>  |
| 2.1.      | Einleitung .....  | 7         |
| 2.2.      | Grundlagen .....  | 9         |
| 2.2.1.    | Amiodaron .....   | 9         |
| 2.2.1.1.  | Chemische Charakteristik und Pharmakokinetik .....  | 11        |
| 2.2.1.2.  | Elektrophysiologische Effekte .....   | 12        |
| 2.2.1.3.  | Hämodynamische Effekte .....  | 13        |
| 2.2.1.4.  | Klinische Indikationen .....  | 13        |
| 2.2.1.5.  | Nebenwirkungen .....  | 16        |
| 2.2.2.    | Radiologische Diagnostik der Thoraxorgane .....   | 19        |
| 2.2.2.1.  | Konventionelle Röntgenübersichtsaufnahme .....  | 19        |
| 2.2.2.2.  | Computertomographie .....   | 21        |
| 2.2.2.3.  | Wertigkeit der verschiedenen radiologischen<br>Untersuchungsmethoden.....   | 32        |
| 2.2.2.4.  | Strahlenbelastung der radiologischen Thoraxdiagnostik .....   | 33        |
| 2.2.2.5.  | Radiologische Diagnostik der Thoraxorgane bei<br>Autoimmunerkrankungen.....   | 34        |
| 2.2.2.6.  | Radiologische Diagnostik der Thoraxorgane bei Amiodaron-<br>Pneumopathie.....   | 37        |
| <b>3.</b> | <b>Fragestellungen .....</b>  | <b>38</b> |
| 3.1.      | Radiologische Zeichen einer Amiodaron-Pneumopathie bei<br>pulmonal asymptomatischen Patienten .....   | 38        |
| 3.2.      | Vergleich der Wertigkeit der verschiedenen radiologischen<br>Untersuchungstechniken: Thoraxübersichtsaufnahme, Spiral-CT<br>des Thorax und High-Resolution-CT der Lungen (HRCT) ..... | 38        |
| 3.3.      | Korrelationen der pleuropulmonalen Befunde mit Dosismenge und<br>Therapiedauer .....  | 39        |
| 3.4.      | Spezifische Zeichen auf Grund der pulmonalen Amiodaron-<br>Nebenwirkung .....   | 39        |

|           |  |            |
|-----------|--|------------|
| 3.5.      | Verlaufskontrolle und Reversibilität der pleuropulmonalen<br>Veränderungen .....   | 39         |
| 3.6.      | Klinische Konsequenzen nach Detektion pleuropulmonaler<br>Veränderungen .....  | 40         |
| <b>4.</b> | <b>Material und Methoden.....</b>  | <b>41</b>  |
| 4.1.      | Patienten.....   | 41         |
| 4.2.      | Methoden.....  | 42         |
| 4.2.1.    | Untersuchungsverfahren und Gerätebeschreibung .....  | 42         |
| 4.2.1.1.  | Computertomographie des Thorax .....   | 42         |
| 4.2.1.2.  | Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax .....   | 43         |
| 4.2.2.    | Auswertung.....  | 43         |
| 4.2.3.    | Statistische Methoden .....  | 45         |
| <b>5.</b> | <b>Ergebnisse .....</b>  | <b>50</b>  |
| 5.1.      | Radiologische Zeichen einer Amiodaron-Pneumopathie bei<br>pulmonal asymptomatischen Patienten .....  | 50         |
| 5.2.      | Vergleich der Wertigkeit der verschiedenen radiologischen<br>Untersuchungstechniken: Thoraxübersichtsaufnahme, Spiral-CT<br>des Thorax und High-Resolution-CT der Lungen (HRCT)..... | 59         |
| 5.2.1.    | Wertigkeit der Thorax-Übersichtsaufnahme im Vergleich zur HRCT .....   | 59         |
| 5.2.2.    | Wertigkeit der Spiral-CT im Vergleich zur HRCT .....   | 60         |
| 5.3.      | Pleuropulmonale Veränderungen der Amiodaronpatienten in Bezug<br>zu Dosismenge und Therapiedauer.....  | 63         |
| 5.4.      | Spezifische Zeichen einer Amiodaron-Pneumopathie .....   | 64         |
| 5.5.      | Verlaufskontrolle und Reversibilität der pleuropulmonalen<br>Veränderungen .....   | 69         |
| 5.6.      | Klinische Konsequenzen nach Detektion pleuropulmonaler<br>Veränderungen .....  | 73         |
| <b>6.</b> | <b>Diskussion.....</b>   | <b>74</b>  |
| <b>7.</b> | <b>Schlussfolgerungen .....</b>  | <b>90</b>  |
| <b>8.</b> | <b>Literatur- und Quellenverzeichnis .....</b>   | <b>92</b>  |
| <b>9.</b> | <b>Anhang.....</b>   | <b>102</b> |

|          |  |     |
|----------|--|-----|
| 9.1.     | Spezifische Erkrankungen mit thorakaler Beteiligung und<br>Pneumokoniosen .....  | 102 |
| 9.2.     | Tabellarische Ergebnisdarstellungen.....   | 108 |
| 9.3.     | Grafische Ergebnisdarstellungen.....   | 122 |
| 9.4.     | Statistische Tests.....  | 156 |
| 9.4.1.   | Vergleich der Untersuchungsmodalitäten innerhalb der<br>Amiodarongruppe .....  | 156 |
| 9.4.1.1. | Friedmann-Test .....   | 156 |
| 9.4.1.2. | Wilcoxon-Rang-Test .....   | 157 |
| 9.4.2.   | Vergleich der Untersuchungsmodalitäten innerhalb der<br>Vergleichsgruppe .....   | 158 |
| 9.4.2.1. | Wilcoxon-Rang-Test .....   | 158 |
| 9.4.3.   | Vergleich von Amiodarongruppe und Vergleichsgruppe für Spiral-<br>CT und HRCT .....  | 159 |
| 9.4.3.1. | Wilcoxon-Mann-Whitney-Test .....   | 159 |
| 9.4.4.   | Vergleich der Lokalisationen für Spiral-CT und HRCT innerhalb der<br>Amiodarongruppe .....                                     | 160 |
| 9.4.4.1. | Friedman-Test .....  | 160 |
| 9.4.5.   | Vergleich der Dosis- und Therapiedauergruppen innerhalb der<br>Amiodarongruppe .....   | 161 |
| 9.4.5.1. | Jonckheere-Terpstra-Test .....   | 161 |
| 9.4.5.2. | Spearman-Rang-Korrelation.....   | 161 |
| 9.4.6.   | Verteilung von Leberdichte und Quotient Leber-/Milzdichte in der<br>Amiodarongruppe im Vergleich zur Vergleichsgruppe.....     | 162 |
| 9.4.6.1. | Wilcoxon-Mann-Whitney-Test .....   | 162 |
| 9.4.7.   | Vergleich von Subgruppierungen nach Leberdichte bzw. dem<br>Quotient aus Leber- und Milzdichte innerhalb der Amiodarongruppe.. | 163 |
| 9.4.7.1. | Jonckheere-Terpstra-Test .....   | 163 |

## **1. Zusammenfassung**

Amiodaron ist ein hochwirksames Antiarrhythmikum zur Behandlung therapierefraktärer ventrikulärer und supraventrikulärer tachykarder Herzrhythmusstörungen. Ende der 90er Jahre wurde die Bedeutung von Amiodaron erneut aufgewertet, nachdem Studien bei intravenöser Applikation von Amiodaron eine höhere Überlebensrate von Patienten mit Kammerflimmern und erfolgloser Defibrillation sowie eine vergleichsweise höhere Wirksamkeit als Lidocain gezeigt hatten. Die therapeutische Indikation ist durch eine Reihe erheblicher Nebenwirkungen eingeschränkt. Besonders gefürchtet sind pulmonale Komplikationen mit nicht selten letalem Ausgang. In der Literatur wurden mehrfach die radiologischen Zeichen der Amiodaron-Pneumopathie symptomatischer Patienten beschrieben. Studien zur radiologischen Diagnostik mittels Computertomographie unter Einschluss einer größeren Anzahl pulmonal asymptomatischer Patienten gab es bisher nicht. In der vorliegenden Arbeit wurde nun der Fokus auf diese asymptomatischen Patienten mit Amiodarontherapie gelegt, und verschiedene radiologische Untersuchungsmethoden verglichen. Da auf Grund bekannter pleuropulmonaler Beteiligungen im Rahmen von systemischen Autoimmunerkrankungen der Einsatz moderner bildgebender Verfahren wie die HRCT bereits im asymptomatischen Stadium zum diagnostischen Standard gehört, bot sich ein Vergleich der beiden Patientengruppen an.

Ziele dieser Arbeit waren es, pleuropulmonale Veränderungen bei Patienten mit Amiodarontherapie im asymptomatischen Stadium zu erfassen, das Auftreten von Befundmerkmalen hinsichtlich Schwere und Lokalisation zu analysieren und im Vergleich mit entsprechenden Veränderungen bei Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus erythematodes, Rheumatoide Arthritis und Sklerodermie) nach spezifischen Merkmalen oder spezifischen Merkmalskonstellationen zu suchen. Dosismenge und Therapiedauer der Amiodaronbehandlung wurden dabei berücksichtigt.

Darüber hinaus wurden die angewendeten radiologischen Untersuchungsmethoden (konventionelle Thorax-Radiographie, Spiral-CT und HRCT) auf ihre Wertigkeit für die Detektion dieser Befundmerkmale verglichen.

In den beiden Patientengruppen konnten jeweils 36 Patienten eingeschlossen werden, die klinisch keine pulmonale Symptomatik aufwiesen und bei denen vorbestehende pleuropulmonale Veränderungen nicht bekannt waren. Alle Bilder wurden anonymisiert und von zwei erfahrenen Befundern unabhängig voneinander und ohne Kenntnis der Gruppenzu-

ordnung der Patienten ausgewertet. Angewendet wurde ein Scoresystem bei einheitlicher Terminologie der Befundmerkmale.

In den radiologischen Untersuchungen beider Patientengruppen fanden sich verschiedene unspezifische pleuropulmonale Veränderungen. Bei den Amiodaronpatienten waren solche Veränderungen nicht weniger häufig nachzuweisen als bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen, bei denen es nicht selten zu pleuropulmonalen Veränderungen kommt. Es fanden sich sogar signifikant höhere mittlere Scores bei den Amiodaronpatienten für „diffuse alveoläre Dichteanhebungen“, sowie für die „Gesamtheit der alveolären Veränderungen“. Messungen der absoluten Leberdichte beziehungsweise die Ermittlung eines Quotienten aus Leber- und Milzdichte wurde genutzt, um die Gewebeakkumulation von Amiodaron annäherungsweise zu objektivieren. Patienten mit höheren Dichtewerten zeigten dabei signifikant vermehrte pleurale Läsionen und mehr interstitielle Veränderungen.

Die Befunde wurden als fibrosierende Alveolitis im Rahmen einer asymptomatischen Amiodaron-Pneumopathie gewertet, wenn gleichzeitig eine diffuse Dichteanhebung der Leberstrukturen über 80 HE vorlag. Dies war bei 4 Patienten der Fall.

Signifikante Korrelationen zu Dosismenge und Therapiedauer waren nicht feststellbar.

Die HRCT ist Methode der ersten Wahl bei allen Lungengerüsterkrankungen und diffusen Luftraumveränderungen der Lungen. Insbesondere bei den diffusen Dichteanhebungen der Lungen und den Verdickungen intralobulärer Septen zeigte sie sich der Spiral-CT überlegen. Die Thorax-Übersichtsaufnahmen, die im Rahmen der regelmäßigen Verlaufskontrollen angefertigt und zum Methodenvergleich herangezogen wurden, zeigten keinen richtungsweisenden pathologischen Befund, der in der üblichen Routine eine weiterführende Diagnostik nach sich gezogen hätte.

Nur mittels Computertomographie waren anscheinend beginnende, unspezifische pleuropulmonale Veränderungen erkennbar und letztendlich notwendige Dichtemessungen in den parenchymatösen Organen möglich. Die Synopsis der CT-Befunde kann ein charakteristisches Bild ergeben. Während ein Großteil der gefundenen Veränderungen bevorzugt basal auftrat, konnten für die diffusen alveolären Dichteanhebungen, die wesentlicher Bestandteil dieser Synopsis sind, keine bevorzugten Lokalisationen nachgewiesen werden.

Als Vorsorgeuntersuchung ist die CT der konventionellen Röntgendiagnostik bei der Fragestellung nach einer Amiodaron-Pneumopathie eindeutig vorzuziehen. Dabei sollte eine HRCT unter Berücksichtigung moderner Methoden der Dosisreduktion durchgeführt werden.

## **2. Einleitung und Grundlagen**

### **2.1. Einleitung**

Die Lunge ist häufig dem schädigenden Einfluss von toxischen und allergenen Substanzen ausgesetzt. Sie kann dabei auf verschiedene Arten geschädigt werden: durch Inhalation von Stäuben, giftigen Gasen, Metaldämpfen und flüchtigen Kohlenwasserstoffen, durch Aspiration von Fremdstoffen, durch immunologische Reaktionen auf Pharmaka oder durch deren direkte toxische Wirkung. Dabei muss zwischen einer unmittelbaren Wirkung sowie einer subakuten und chronischen Reaktion des Lungenparenchyms unterschieden werden. Die Kenntnis möglicher toxischer oder allergischer Nebenwirkungen von Medikamenten ist für die diagnostisch korrekte Einschätzung pathologischer Lungenprozesse und deren adäquater Behandlung von großer Bedeutung.

Pulmonale Veränderungen im Zusammenhang mit der Behandlung von schweren Herzrhythmusstörungen mit Amiodaron wurden 1980 erstmalig erwähnt [Rotmensch et al., 1980]. Seither wurden mehr als 60 Fallberichte über Amiodaron-induzierte Pneumoniden publiziert [u.a. Butler et al., 1985, Standertskjold-Nordenstam et al., 1985, Essinger et al., 1988, Billmann et al., 1991, Piazza et al., 1992, Delany et al., 1993, Pitton et al., 1995 und Leipner et al., 1996]. Untersuchungen zu größeren Patientengruppen unter Amiodarontherapie wurden im radiologischen Schrifttum bisher nur in beschränktem Umfang dargestellt. So wurde über klinische und radiologische Befunde während Amiodarontherapie zunächst bei 34 Patienten berichtet [Olson et al., 1984] und eine Übersichtsarbeit zur pulmonalen Toxizität von Amiodaron publiziert, die viele der vorliegenden Kasuistiken zusammenfasste [Martin et al., 1988]. 1989 ging man erstmalig auf den Wert von CT-Untersuchungen bei 9 Patienten mit Amiodarontherapie und neu aufgetretenen respiratorischen Symptomen ein [Nicholson et al., 1989], wenig später wurde über CT-Befunde von 11 pulmonal symptomatischen Patienten unter Amiodarontherapie berichtet [Kuhlman et al., 1990]. Die jüngste Veröffentlichung untersuchte retrospektiv die HRCT von 20 pulmonal symptomatischen Amiodaronpatienten [Vernhet et al., 2001]. Auch die pathologischen Korrelate der Amiodarontherapie an isolierten Lungen von 11 Patienten postmortem wurden untersucht [Ren et al., 1990]. Daneben liegen mehrere Übersichtsarbeiten zu allgemein medikamenteninduzierten Lungenveränderungen vor, die auch auf die Amiodaron-Pneu-

mopathie eingehen [Liebetau et al., 1987, Frölich, 1990, Konietzko, 1990, Meier-Sydow et al., 1990, Schaefer et al., 1990, Kuhlman, 1991 und Padley et al., 1992].

Amiodaron wurde aufgrund einer ausgeprägten antianginösen Wirkung zunächst als Therapeutikum bei koronarer Herzkrankheit eingeführt. Nachdem es in Nordamerika in relativ hohen Dosen (> 400 mg/d) auch als Antiarrhythmikum eingesetzt wurde, kam es zu ersten Berichten einer möglicherweise medikamenten-induzierten Pneumonitis [Rotmensch et al., 1980]. Nachdem klinische Erfahrungen und experimentelle Untersuchungen tatsächlich eine Anzahl unerwünschter Nebenwirkungen offenbarten, wurde die Indikation zur Amiodarontherapie auf die Behandlung schwerer Herzrhythmusstörungen beschränkt. Da weitere Studien zum Einsatz von Amiodaron bei Postinfarktpatienten gezeigt haben, dass Amiodaron die Rate arrhythmiebedingter Todesfälle und die Fälle von Kammerflimmern mit Reanimation signifikant senkt [Cairns et al., 1997 und Julian et al., 1997], ist in den letzten Jahren eine erneute Ausweitung der Indikationsstellung für eine Amiodarontherapie eingetreten.

Bei Amiodaron handelt es sich um eine der wirksamsten antiarrhythmischen Substanzen mit breitem Spektrum, die sowohl bei supraventrikulären als auch ventrikulären Herzrhythmusstörungen eingesetzt werden kann [Späth, 1984 und Gonska, 1993]. Da nicht selten auch extrakardiale Nebenwirkungen beobachtet wurden und zum Teil auch schwere Organkomplikationen auftreten können, gilt Amiodaron trotzdem nicht als Antiarrhythmikum der ersten Wahl. So stellte man fest, dass mehr als 75% der Patienten, die Amiodaron über einen Zeitraum von 5 Jahren einnehmen, unerwünschte Nebenwirkungen aufweisen [Dusman et al., 1990]. Im Rahmen der CAMIAT-Studie (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial) betrug die Rate extrakardialer Nebenwirkungen in der mit Amiodaron behandelten Patientengruppe 26,1% im Vergleich zu 12,2% unter Placebo [Cairns et al., 1997].

Zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen zählen pulmonale Veränderungen. Mehrere Autoren [Heger et al., 1983, Gladhill et al., 1989, Dusman et al., 1990 und Julian et al., 1997] gehen dabei von Veränderungen im Sinne toxischer Reaktionen bei hohen Serumkonzentrationen aus. In der Literatur wurden meist Dosiswerte über 400 mg/d mit Serumspiegeln von 2,5 mg/l bei Patienten mit pulmonalen Veränderungen angegeben [Rakita et al., 1983, Olson et al., 1984, Standertskjöld-Nordenstam et al., 1985 und Pitton et al., 1995]. Ein Autor sah Hinweise für eine lineare Dosisbeziehung bei der Entstehung der Amiodaron-Pneumopathie [Marchlinski et al., 1982], bisher ist jedoch eine dosisabhängige

Toxizität nicht sicher bewiesen. Andere Autoren diskutieren ein Immungeschehen, da auch über von Amiodaron induzierten pulmonalen Reaktionen bei niedrigeren Dosen (< 400 mg/d) berichtet wurde [Venet et al., 1984, Esinger et al., 1988 und Martin et al., 1988]. Die Entwicklung einer diffusen interstitiellen Lungenfibrose als Spätfolge der Amiodaron-Pneumopathie ließ sich weder anhand der Tagesdosis, der kumulativen Gesamtdosis oder der Amiodaron- und Desethylamiodaron-Serumspiegel voraussagen, noch durch präventives Monitoring vermeiden [Nitsch et al., 1984].

Das klinische Erscheinungsbild der akuten Amiodaron-Pneumopathie ist verbunden mit Dyspnoe und Husten, gelegentlich auch mit Gewichtsabnahme und Rasselgeräuschen über den Lungen. Röntgenologisch finden sich oft ausgeprägte pulmonale und pleurale Veränderungen, die in starkem Kontrast zum klinischen Zustand des Patienten stehen, da Fieber, Schmerzen und Entzündungszeichen wie Leukozytose meist fehlen [Eisinger et al., 1988, Kennedy, 1990 und Billmann et al., 1991].

Röntgenologisch lässt sich das Bild einer akuten Amiodaron-Pneumopathie mit dem einer exogen-allergischen Alveolitis vergleichen. Im Verlauf kommt es zu interstitiell-fibrotischen Veränderungen des Lungenparenchyms mit dem röntgenologischen Korrelat einer Lungenfibrose [Billmann et al., 1991 und Leipner et al., 1996].

In der vorliegenden Arbeit wurde zum erstenmal eine größere Anzahl Patienten, über die Zusammenfassung von Kasuistiken hinaus, mit verschiedenen radiologischen Methoden untersucht, bei denen kein klinischer Anhalt für eine Amiodaron-Pneumopathie bestand.

## **2.2. Grundlagen**

### **2.2.1. Amiodaron**

Das Benzofuranderivat Amiodaron wurde 1962 als Antianginosum synthetisiert [Charlier, 1962] und 1964 in die Klinik eingeführt [Vastesaegeer, 1964]. 1969 wiesen tierexperimentelle Studien auf einen antiarrhythmischen Effekt hin, der später näher definiert wurde [Singh et al., 1970 und Singh, 1983]. Heute gilt der Wirkstoff Amiodaron als ein Antiarrhythmikum, das pharmakologische Eigenschaften aller vier Klassen der Antiarrhythmika aufweist und wird zur Vermeidung und Behandlung ventrikulärer und supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien) eingesetzt. Unter dem Handelsnamen Cordaron<sup>®</sup> wird Amiodaron weltweit von Sanofi-Synthelabo und in Nordamerika von Wyeth-Ayerst

Laboratories vertrieben. In Deutschland ist Amiodaron unter dem Handelsnamen Cordarex<sup>®</sup> erhältlich.

Amiodaron wird der Klasse-III-Antiarrhythmika nach der Vaughan-Williams-Klassifikation zugeordnet, verzögert die Repolarisation und zählt gemeinsam mit Sotalol zu den sogenannten „Refraktärzeitverlängerern“. Es wird bei ventrikulären und supraventrikulären Herzrhythmusstörungen sowie bei AV-Knoten- und Reentry-Tachykardien angewandt, wenn andere Medikamente oder Therapieformen unwirksam oder kontraindiziert sind [Gonska, 1993]. Wegen der geringen kardiodepressiven Wirkung ist es besonders bei Patienten mit reduzierten Ejektionsfraktionen und sonst therapierefraktären lebensbedrohlichen ventrikulären Tachykardien indiziert [Pitton et al., 1995].

Die Wirkung auf das Myokard wird auf verschiedenen Ebenen ausgewiesen. Neben der negativ-dromotropen Wirkung, welche durch Verlangsamung der autonomen Entladungen im Sinusknoten und verzögerte Leitung im AV-Knoten zustande kommt, hat es einen Membran-stabilisierenden Effekt auf die Myozyten. Das Aktionspotential wird in allen Wandschichten verlängert. Auf dem Niveau der Ionen-Kanäle hemmt es prädominant die Kalium-Kanäle (= Klasse-III-Effekt nach Vaughan-Williams), während aber auch der rasche Natrium-Einstrom in der Phase 0 des Aktionspotentials (= Klasse I) und die Kalzium-Ströme (= Klasse IV) gehemmt werden. Eine blockierende Wirkung ist nachgewiesen, der wahrscheinlich eine Herunterregulierung der Rezeptoren zugrunde liegt. Insgesamt zeigt Amiodaron eine Vielzahl von Eigenschaften am Myokard, die seine herausragende Stellung unter den Antiarrhythmika bedingen. Herauszuheben ist insbesondere der im Vergleich zu allen anderen Antiarrhythmika deutlich geringere proarrhythmische Effekt. Bei 40-80% der Patienten, bei denen sich andere Antiarrhythmika als ineffektiv erwiesen haben, lässt sich eine Suppression der Rhythmusstörungen mit Amiodaron erreichen [Gonska, 1993]. Vor dem Hintergrund, dass inzwischen eine prophylaktische antiarrhythmische Therapie mit Klasse-I-Antiarrhythmika bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung nach Myokardinfarkt nicht länger empfohlen wird, hat sich das Interesse auf die Behandlung mit den Klasse-III-Substanzen gerichtet [Jung et al., 1997]. Während bisher kein Antiarrhythmikum eine Verbesserung der Prognose bei primär asymptomatischen Postmyokardinfarktpatienten gezeigt hat, verringert Amiodaron signifikant arrhythmiebedingte Todesfälle und reduziert die kardiale und die Gesamtmortalität tendenziell [Cairns et al., 1997 und Julian et al., 1997].

### 2.2.1.1. Chemische Charakteristik und Pharmakokinetik

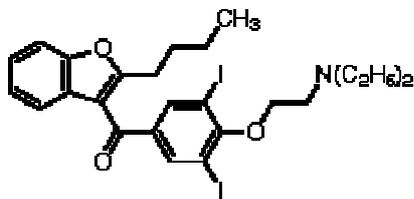


Abbildung 1: Strukturformel des Amiodaron

Amiodaron ist ein zweifach jodiertes Benzofuranderivat mit einer relativen Molekülmasse von 681,8. Davon entfallen 37,5% auf Jod, wovon etwa 10% ungebunden sind. Bei einer Erhaltungsdosis von 200 mg Amiodaron pro Tag ergibt sich daraus die etwa 10fache Menge der empfohlenen täglichen Jodaufnahme [Mason, 1987]. Die Bioverfügbarkeit von Amiodaron variiert interindividuell von 20 bis 86%. Bei einmaliger Gabe werden die Spitzenplasmakonzentrationen nach 3 bis 7 Stunden erreicht [Haffajee et al., 1983 und Adams et al., 1985]. Amiodaron wird vor allem in der Leber metabolisiert, die Ausscheidung erfolgt praktisch vollständig biliär bei geringer enterohepatischer Rezirkulation. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 1.453 Tage, wobei diejenige des ebenfalls wirksamen Hauptmetaboliten Desethylamiodaron deutlich länger ist. Die Resorption nach oraler Applikation erfolgt im Darm, langsam und unvollständig [Anastasiou-Nana et al., 1982 und Kannan et al., 1982]. Die Substanz weist eine hohe Plasmaeiweißbindung von 98% auf und ist plazentagängig (10 bis 50%) [Gonska et al., 1986]. Amiodaron und der Hauptmetabolit Desethylamiodaron sind nicht dialysabel. Die Desethylierung findet in der Darmwand statt [Plomb et al., 1984]. Im Plasma beträgt dann das Konzentrationsverhältnis Amiodaron zu Desethylamiodaron etwa 3:2 bis 4:2. Amiodaron und sein Hauptmetabolit kumulieren in den Gewebekompartimenten, insbesondere Fett- und Muskelgewebe, Lunge und Leber [Anastasiou-Nana et al., 1982 und Plomb et al., 1984]. Das Verteilungsvolumen ist mit 66 l/kg hoch, was auf eine Akkumulation in Fett (41%), Skelettmuskel (22%), Leber (19%), Lunge (10%) und anderen Geweben zurückzuführen ist [Adams, 1985]. Die Konzentrationen im Myokard und im Fettgewebe können 10- bis 50 mal höher als die Plasmakonzentration sein, in Leber- und Lungengewebe sogar hundert- bis tausendmal [Gonska et al., 1986 und Mason, 1987] (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Amiodaronkonzentrationen in verschiedenen Organen und Geweben einer infolge einer steroidrefraktären Lungenfibrose durch Amiodaron verstorbenen Patientin [Esinger et al., 1988].

| Organ bzw. Gewebe | Mittelwerte (µg/g) |
|-------------------|--------------------|
| Rechte Lunge      | 594                |
| Linke Lunge       | 525                |
| Fettgewebe        | 407                |
| Leber             | 374                |
| Pankreas          | 180                |
| Milz              | 150                |
| Niere             | 66                 |
| Linkes Herz       | 60                 |
| Schilddrüse       | 56                 |
| Muskulatur        | 54                 |
| Rechtes Herz      | 35                 |

Nach intravenöser Applikation entfaltet Amiodaron innerhalb weniger Stunden seine antiarrhythmische Wirkung [Klein et al., 1988 und Ochi et al., 1989]. Nach oraler Gabe beginnt die Wirkung nach 2 bis 3 Tagen, häufig erst nach 1 bis 3 Wochen. Durch initial hohe Aufsättigungsdosen kann dieses Intervall verkürzt werden. Die Plasmakonzentrationen korrelieren während der chronischen Therapiephase mit der oral verabreichten Dosis; im Mittel betragen sie 0,5 µg/ml bei 100 mg Amiodaron pro Tag [Latini et al., 1984]. Nach Absetzen des Medikamentes ist aufgrund der hohen Gewebsakkumulation eine lange terminale Halbwertszeit zu erwarten. Sie liegt im Mittel bei 53 Tagen mit erheblicher zeitlicher Schwankungsbreite (26 bis 107 Tage). Desethylamiodaron kann noch länger nachgewiesen werden. Die therapeutischen Serumkonzentrationen liegen zwischen 1,0 und 2,5 µg/ml. Höhere Plasmaspiegel (>3,5 µg/ml) sind zwar hinsichtlich der gewünschten Wirkung mit größerer Effektivität, aber auch erhöhten Nebenwirkungen verbunden [Nattel et al., 1992]

#### 2.2.1.2. Elektrophysiologische Effekte

Amiodaron verlängert die Dauer des Aktionspotentials und die Refraktärzeit des Myokards, ohne das Membranpotential zu beeinflussen [Gallagher et al., 1989]. Diese Eigenschaft besitzt nicht nur Amiodaron, sondern auch der Hauptmetabolit Desethylamiodaron.

Weiterhin kommt es zu einer Depression der Phase-4-Depolarisation durch eine Blockierung inaktivierter Kaliumkanäle [Gallagher et al., 1989]. Dieser Effekt ist ausgeprägt bei depolarisiertem und vermindert bei hyperpolarisiertem Aktionspotential. Die Erregungsleitung wird durch Amiodaron frequenzabhängig negativ beeinflusst. Darüber hinaus blockiert Amiodaron nicht kompetitiv  $\alpha$ - und  $\beta$ -adrenerge und Muskarinrezeptoren sowie die Konversion von Thyroxin (T4) zu Trijodthyronin (T3) [Burger et al., 1976]. Diese Effekte könnten additiv für die elektrophysiologischen Eigenschaften der Substanz verantwortlich sein. Die therapeutische Wirkung von Amiodaron beruht auf einer Unterdrückung der Spontanautomatie ischämischer Purkinje-Zellen [Gallagher et al., 1989]. Unter oraler Amiodaronmedikation lassen sich elektrokardiographisch Verlängerungen der QT-Dauer und das Auftreten von U-Wellen sowie Sinusbradykardien bei ca. 20 bis 30% der Patienten beobachten, nach intravenöser Applikation können atrioventrikuläre Überleitungsstörungen auftreten [Cascio et al., 1988].

#### 2.2.1.3. Hämodynamische Effekte

Amiodaron ist ein peripherer und koronarer Vasodilatator [Fogogros et al., 1983]. Bei der Einführung im Jahr 1961 fand es als Koronartherapeutikum Verwendung. Die antianginöse Wirkung beruht auf einer Steigerung der Koronardurchblutung, Senkung der Herzfrequenz und Senkung der Nachlast. Bei oraler Applikation ist der negativ-inotrope Effekt gering, bei intravenöser Aufsättigung ist er aufgrund der antiadrenergen Wirkung der Substanz ausgeprägter [Fogogros et al., 1983].

#### 2.2.1.4. Klinische Indikationen

Amiodaron ist sehr effektiv in der Therapie supraventrikulärer Arrhythmien wie Vorhofflimmern, Vorhofflattern, AV-nodalen Tachykardien, atrioventrikulären Tachykardien und ventrikulären Tachyarrhythmien [Späth, 1984 und Gonska, 1993]. Amiodaron wurde in der Literatur stets als eines der potentesten Antiarrhythmika, auch für die Langzeittherapie, dargestellt [Weinberg et al., 1993]. Die Erfolgsraten wurden zunächst mit 60 bis 80% für supraventrikuläre und atrioventrikuläre Arrhythmien angegeben [Graboyes et al., 1983 und Kopelman et al., 1989], bei ventrikulären Tachykardien mit 40 bis 60% [Heger et al., 1981 und Mc Kenna et al., 1989]. In einer späteren, randomisierten Multicenter-Studie in Argentinien (Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiac en Argentina -

GESICA) wurden 516 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz der Klassen II-IV nach der NYHA-Einteilung und einer nachweislichen Herzvergrößerung oder einer reduzierten Ejektionsfraktion eingeschlossen. Sowohl beim plötzlichen Herztod als auch bei den Todesfällen aufgrund einer stetigen Verschlimmerung der Herzinsuffizienz wurde eine Verringerung der Mortalitätsrate erzielt. Die Risikoverringerung betrug 28% [Doval et al., 1994]. Eine Meta-Analyse individueller Daten von 6.500 Patienten ergab eine Reduktion der Gesamtmortalität von 13% durch Amiodaron [Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators, 1997].

Bei Patienten mit supraventrikulären und atrioventrikulären Tachykardien stehen heute neben Amiodaron eine Vielzahl anderer Pharmaka sowie alternative Verfahren wie die Katheterablation zur Verfügung. Im Vergleich mit anderen Medikamenten ist Amiodaron aber effektiver. In einer Verlaufskontrolle von über 400 Patienten trat rezidivierendes Vorhofflimmern unter Amiodaron in 35% auf, während unter Sotalol und Propafenon in 63% erneutes Vorhofflimmern auftrat [Roy et al., 2000]. Die orale Applikation von 600 mg/d Amiodaron präoperativ und 200 mg/d Amiodaron postoperativ hatte eine geringere Häufigkeit (35%) von Vorhofflimmern nach offenen kardiochirurgischen Operationen zur Folge als bei der Placebo-Kontrollgruppe (53%) [Daoud et al., 1997].

Die AMIOVIRT-Studie (Amiodarone Versus Implantable Defibrillator in Patients with Nonischemic Cardiomyopathy and Asymptomatic Nonsustained Ventricular Tachycardia) zeigte, dass bei Patienten mit nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie (NIDCM) oder nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien (NSVT) die Therapie mit implantierbaren Kardioversion-Defibrillationssystemen (ICD) der medikamentösen Therapie mit Amiodaron nicht wie erwartet überlegen war. Bezüglich des primären Endpunkts, das heißt bezüglich der Gesamtmortalität nach einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren, bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Ferner war die Überlebenszeit ohne Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie) bei den mit Amiodaron behandelten Patienten höher als bei den mit einem ICD behandelten Patienten [Strickberger, 2003].

In der Therapie symptomatischer ventrikulärer Tachyarrhythmien (rezidivierende anhaltende Kammertachykardien, Kammerflimmern) ist Amiodaron wirksam. Bei 10 bis 40% der Patienten ist eine Arrhythmie unter Amiodaron nicht länger induzierbar [Krafchek et al., 1988 und Greenberg et al., 1989]; 90 bis 95% dieser Patienten sind innerhalb eines Jahres rezidivfrei [Ceremuzynski et al., 1992].

Die medikamentöse antiarrhythmische Therapie ventrikulärer Arrhythmien nach überstandem Myokardinfarkt hat für die klassischen Antiarrhythmika der Klasse I, insbesondere Ic, keine Prognoseverbesserung zeigen können [Echt et al., 1991]. Vielversprechende Resultate im Sinne einer Verbesserung der Prognose von Postinfarktpatienten, die mit dem Klasse-III-Antiarrhythmikum Amiodaron behandelt wurden, konnten in kleineren Studien, zum Beispiel der BASIS (Basel antiarrhythmic study of infarct survival)- und der PAT (Polish amiodarone trial)-Studie belegt werden [Burkhart et al., 1990 und Ceremuzynski et al., 1992]. Die BASIS-Studie ist eine prospektive, randomisierte, offene Studie, bei der 312 Postinfarktpatienten mit häufigen und repetitiven ventrikulären Extrasystolen im 24-Stunden-Langzeit-EKG teilnahmen. Die mit Amiodaron behandelten Patienten wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Reduktion der Gesamtmortalität von 61% auf. Auch nach Absetzen der Medikation war in der Nachbeobachtungsphase von im Mittel 84 Monaten die Überlebensrate in der Amiodarongruppe mit 70% höher als in der Kontrollgruppe mit 55% [Burkhart et al., 1990]. In der multizentrischen PAT-Studie waren nach einem Jahr in der mit Amiodaron behandelten Patientengruppe 42% weniger Patienten verstorben als in der Placebogruppe [Ceremuzynski et al., 1992]. Obwohl die beiden Amiodaron-Studien einen positiven Effekt angedeutet hatten, waren sie für eine klare Beweisführung zu klein. In zwei großen multizentrischen Studien, der EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators)- und der CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators)-Studie, die 1.486 bzw. 1.202 Patienten einschlossen, wurde dann später eine signifikante Reduktion arrhythmiebedingter Todesfälle von 50% bzw. 48,5% unter der Therapie mit Amiodaron nachgewiesen [Cairns et al., 1997 und Julian et al., 1997]. Für Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie und supraventrikulären oder ventrikulären Arrhythmien konnte ebenfalls ein positiver Effekt einer Amiodarontherapie hinsichtlich der Prognose gezeigt werden [McKenna et al., 1989]. Ein optimales Dosisschema für Amiodaron wird weiter diskutiert. Um eine relativ rasche Aufsättigung zu erreichen, ist bei oraler Einstellung eine hohe Dosierung von 800 bis 1600 mg/d für 1 bis 3 Wochen erforderlich, danach für die folgenden 3 Monate eine Dosis von 600 bis 800 mg/d. Die Erhaltungsdosis beträgt mindestens 200 mg/d [Kowey et al., 1988]. Bei der GESICA-Studie erhielten die Patienten peroral 14 Tage lang 600 mg/d Amiodaron und anschließend 2 Jahre lang 300 mg/d Amiodaron [Doval et al., 1994]. Im Rahmen der AMIOVIRT-Studie wurde nach folgendem Schema mediziert: eine Woche lang zweimal

täglich peroral 400 mg, danach für 51 Wochen 400 mg/d, sowie daran anschließend 300 mg/d [Strickberger, 2003].

In Notfallsituationen ist eine intravenöse Applikation unumgänglich. Die routinemäßige Gabe von Antiarrhythmika vor Defibrillation wird zwar nicht mehr empfohlen, da der Erfolg der Defibrillation durch Erhöhung der Defibrillationsschwelle sogar verschlechtert werden könnte. Die Gabe von Amiodaron (300 mg i.v.) für Patienten mit Kammerflimmern, die auf einen Defibrillatorschock nicht ansprechen, wurde aber neu in den Empfehlungen der ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) als Alternative zu Lidocain aufgenommen [The American Heart Association in Collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation, 2000]. Die Überlebensrate von 246 Patienten, die außerhalb eines Krankenhauses nach drei oder mehr Defibrillatorschocks 300 mg Amiodaron intravenös appliziert bekamen war höher (44%), als die von 258 Patienten ohne diese medikamentöse Therapie (34%) [Kudenchuk et al., 1999]. Einer weiteren kanadischen Studie zufolge überlebten 22,8% von 180 Patienten nach der Therapie mit Amiodaron im Vergleich zu 12% der mit Lidocain behandelten Patienten. Wenn der Therapiebeginn verzögert erfolgte, war der Vorteil von Amiodaron noch deutlicher (18% vs. 6%) [Dorian et al., 2002].

#### 2.2.1.5. Nebenwirkungen

##### 2.2.1.5.1. Gesamtheit der Nebenwirkungen

Es wird zwischen obligaten, nicht lebensbedrohlichen Nebenwirkungen, die fast jeden therapierten Patienten betreffen, und fakultativen, schwerwiegenden Nebenwirkungen unterschieden.

Mehr als 75% der Patienten, die Amiodaron über einen Zeitraum von 5 Jahren einnehmen, weisen unerwünschte Wirkungen auf, die bei 18 bis 37% zu einem Absetzen des Präparates führen [Heger et al., 1983, Primeau et al., 1989 und Dusman et al., 1990]. In der kanadischen Multicenterstudie (CAMIAT) betrug die Rate extrakardialer Nebenwirkungen unter 1.202 mit Amiodaron behandelten Patienten 26% im Vergleich zu 12% unter Placebo [Cairns et al., 1997].

Photosensibilisierungen der Haut, blaugraue Hautverfärbungen und korneale Mikroablagerungen treten bei nahezu allen über lange Zeit mit Amiodaron behandelten Patienten auf

[Kaufmann et al., 2000]. Hier ist eine Dosisreduzierung hilfreich; ein Absetzen des Präparates ist nicht erforderlich.

Es kommt obligat zu Ablagerungen in den Alveolarmakrophagen, die langfristig eine Lungenfibrose hervorrufen und Ablagerungen in den Nervenzellen können zu Neuropathien führen [Gobbelé et al., 1999]. Auch gastrointestinale Beschwerden sind beschrieben. Erhöhungen der Transaminasen werden bei den meisten Patienten beobachtet; ein deutlicher Transaminasenanstieg gehört zu den schwerwiegenderen Nebenwirkungen und kann eine Leberschädigung nach sich ziehen. Deshalb sollte Amiodaron bei einer Erhöhung der Transaminasen auf das 2-bis 3-fache der Normwerte abgesetzt werden [Gonska et al., 1986]. Die Entwicklung einer Leberzirrhose ist extrem selten [Primeau et al., 1989].

Amiodaron interferiert mit der Schilddrüsenfunktion, indem es die periphere Konversion von T4 zu T3 behindert, so dass üblicherweise ein Anstieg von T4, fT3 und TSH laborchemisch festzustellen ist. Diese Veränderungen sind obligat. Eine Erhöhung von T3 hingegen muss als Hyperthyreose, eine deutliche Erhöhung von TSH als Hypothyreose interpretiert werden [Burger et al., 1976], die dann zu den schwerwiegenderen Nebenwirkungen zu zählen sind. Sie treten bei 1 bis 2% bzw. 2 bis 4% der Patienten auf [Nademanee et al., 1989, Cairns et al., 1997 und Julian et al., 1997]. Klassische klinische Symptome können fehlen, oft deutet nur eine Aggravation der Arrhythmie darauf hin.

Kardiale Nebenwirkungen umfassen symptomatische Bradykardien (2%), proarrhythmische Effekte in Form von Torsade-de-pointes-Tachykardien (2 bis 3%) und eine Zunahme der Herzinsuffizienz (2%) [Herre et al., 1989].

Amiodaron zeigt Interaktionen mit anderen Pharmaka, wie Dicumarolen, Digitalisglykosiden und anderen Antiarrhythmika. Hierfür wird die hohe Eiweißbindung des Amiodarons verantwortlich gemacht, so dass die Dosis dieser Pharmaka um die Hälfte oder ein Drittel zu reduzieren ist [Heger et al., 1983].

Die gravierendsten Nebenwirkungen betreffen jedoch meist die Lunge. Radiologisch sind dann pulmonale Infiltrationen nachweisbar; die Diffusionskapazität ist reduziert [Gladhill et al., 1989].

#### 2.2.1.5.2. Pulmonale Nebenwirkungen

Pulmonale Komplikationen wurden frühzeitig nach Einführung des Präparates als Infiltrate, Pneumonitis, Alveolitis und Fibrose beschrieben [Marchlinski et al., 1982, Riley et

al., 1982, Gefter et al., 1983, Quyyumi et al., 1983, Rakita et al., 1983, Suarez et al., 1983 und Akoun et al., 1984].

Die Häufigkeit der pulmonalen Nebenwirkungen wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Manche Autoren geben das Auftreten toxischer Lungenveränderungen bei 11 bis 18% der Patienten an [Olson et al., 1984 und Kuhlman et al., 1990]. Andere Arbeitsgruppen setzen die Häufigkeit mit 2 bis 10% etwas geringer an [Fogoros et al., 1983, Gefter et al., 1983, McGovern et al., 1983, Mason et al., 1987, Kennedy et al., 1987 und Dusman et al., 1989]. Die Ergebnisse von Multicenterstudien ergaben Lungenveränderungen mit einer Häufigkeit von 3,8% [Cairns et al., 1997], 5,2% [Julian et al., 1997] und 5,8% [Doval et al., 1994]. Die Meta-Analyse von 1997 gibt das Risiko einer pulmonalen Toxizität von 1% pro Jahr an [Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators, 1997].

Von den Nebenwirkungen ist die Amiodaron-Pneumonitis besonders hervorzuheben, da sie zu einem lebensbedrohlichen Zustand führen kann. Die Mortalität wird mit 20 bis 30% [White et al., 1985 und Kuhlman et al., 1990] bzw. 10 bis 20% angegeben [Mason et al. 1987]. Die Veränderungen gehen klinisch meist mit Dyspnoe, trockenem Husten, Rasselgeräuschen über den Lungen und Gewichtsverlust einher. Pleuritische Schmerzen und leichtes Fieber sind fakultativ [Esinger et al., 1988, Kennedy, 1990 und Billmann et al., 1991]. Das Auftreten der pulmonalen Veränderungen ist von der Therapiedauer unabhängig und bei Erhaltungsdosen unter 300 mg/d selten [Dean et al., 1987 und Dusman et al., 1990].

Die frühzeitige Diagnose und Therapie einer toxischen Amiodaronwirkung sind bei der prognostisch ungünstigen Pneumonitis von besonderer Bedeutung. Um diese schwerwiegende Nebenwirkung frühzeitig zu erkennen, werden vierteljährliche Röntgenkontrollen als unerlässlich angesehen [Herre et al., 1989].

Bei begründetem Verdacht auf eine Amiodaron-Pneumopathie ist das Präparat sofort abzusetzen und unter Beachtung von Kontraindikationen eine Behandlung mit Kortison bzw. Kortikoiden einzuleiten. Diese Präparate gehen ihrerseits mit verschiedenen Nebenwirkungen einher.

Sofern noch kein manifester fibrotischer Umbau erfolgt ist, bestätigt die in der Regel rasche und eindrucksvolle Besserung der klinischen Symptome und radiologischen Befunde die richtige Diagnose [Billmann et al., 1991 und Pitton et al., 1995]. Wenn bei klinischen Symptomen die radiologischen Befunde Zeichen einer manifesten Lungenfibrose

aufweisen (Abbildung 2, Seite 19), kann die Rückbildung ausbleiben [Esinger et al., 1988 und Vernhet et al., 2001].

Nach dem Absetzen des Amiodarons kann es aber zu den typischen Zeichen einer kardialen Dekompensation wie Herzverbreiterung und Lungenstauung kommen.



Abbildung 2: Amiodaron-ausgelöste Fibrose. Die Lingula ist fast vollständig retikulär umgewandelt und zeigt Bronchiektasen. Es stehen nur noch kleine Inseln von Lungenparenchym. Peripher im 6. Segment breite pleurale Schwielen und angrenzende wabenartige fibrotische Umwandlung des Lungengewebes (Wabenlunge) [Jend, 2001].

## 2.2.2. Radiologische Diagnostik der Thoraxorgane

### 2.2.2.1. Konventionelle Röntgenübersichtsaufnahme

#### 2.2.2.1.1. Grundlagen der konventionellen Projektionsradiographie

Eine klassische Röntgenanlage für die Diagnostik besteht seit der Entdeckung der Röntgenstrahlung im Jahr 1895 aus vier Komponenten:

- dem *Strahler* (Röntgenröhre), der die Röntgenstrahlung erzeugt,
- dem *Generator*, der den Strahler mit Energie versorgt,
- dem *Detektor*, der die Röntgenstrahlung nach Durchdringung des Patienten in ein Bildsignal wandelt sowie
- dem *Gerät*, das Röhre, Patient und Detektor einander zuordnet.

Grundsätzliche Fortschritte in der Röntgentechnik ergaben sich in den letzten Jahrzehnten durch moderne Elektronik. Vor allem die Einführung der Bildverstärker-Fernsehtechnik schuf Voraussetzungen dafür, die Bildbetrachtung vom Ort der Bildentstehung zu trennen.

Die Eigenschaften der von einer Röntgenröhre erzeugten Strahlung lassen sich auf einfache Weise an die Erfordernisse der jeweiligen Untersuchung anpassen: Die Strahlenqualität (Strahlenhärte) wird durch die Höhe der angelegten Spannung bestimmt, die Intensität durch die Höhe des gewählten Stromes. Beide Größen sind im Rahmen zulässiger Leistungsparameter voneinander unabhängig einstellbar. Durch Auswahl der Brennfleckgröße werden schließlich die Abbildungseigenschaften charakterisiert.

Bei den Generatoren kommen heute Hochfrequenzgeneratoren zum Einsatz, die sich durch Reproduzierbarkeit und Konstanz der Röhrenspannung auszeichnen.

Im Röntgenbild soll die Region, die von diagnostischem Interesse ist, eine bestimmte mittlere Schwärzung aufweisen. Deshalb wird eine Belichtungsautomatik eingesetzt, die durch Sensoren eine Dosisleistungsmessung durchführt. Das Messfeld der Sensoren (meist Ionisationskammern) muss dabei mit der zu untersuchenden Patientenregion zur Deckung gebracht werden.

Röntgenstrahlen haben ein so hohes Durchdringungsvermögen, dass bei fotografischen Aufnahmen nur etwa 1% der direkt empfangenen Strahlung von der Emulsionsschicht des Films absorbiert wird. Um zu brauchbaren Ergebnissen in der Röntgendiagnostik zu kommen, wäre deshalb eine verhältnismäßig hohe Strahlendosis erforderlich. Da die in der Röntgendiagnostik verwendeten Filme auch gegenüber sichtbarem Licht eine hohe Empfindlichkeit aufweisen, kann man die Dosis wesentlich verringern, wenn die Röntgenstrahlung in sichtbares Licht konvertiert wird. Diese Konvertierung ermöglichen bestimmte Leuchtsubstanzen (Luminiszenzstoffe), die auf Folien aufgebracht sind, die dann während der Aufnahme unmittelbar auf dem Film aufliegen. Diese Kombination wird Film-Folien-System genannt. Die Anwendung von Verstärkungsfolien bewirkt, dass der Film zu etwa 97% durch das von den Folien emittierte Licht geschwärzt wird. Die erforderliche Röntgendosis wird bei einer Aufnahme im Vergleich zu einer Aufnahme ohne Verstärkungsfolien um einen Faktor 10 bis 20 reduziert. Je nach Folientyp liegt sie im Bereich von 1,8 bis 8  $\mu\text{Gy}$ . Durch Variation der Leuchtschichtdicke, der Einbringung einer reflektierenden bzw. absorbierenden Haftschrift zwischen Leuchtstoffschicht und Folienunterlage und der Korngrößenverteilung des Leuchtstoffes lassen sich der Verstärkungsfaktor und die Modulationsübertragungsfunktion einer Verstärkungsfolie beeinflussen. So

unterscheidet man zwischen hochverstärkenden (Empfindlichkeitsklassen 200, 400 und 600) und feinzeichnenden Folien (Empfindlichkeitsklasse 100) [Morneburg, 1995].

#### 2.2.2.1.2. Konventionelle Röntgenübersichtsaufnahmen des Thorax

Die radiologische Basisuntersuchung der Thoraxorgane ist die konventionelle Übersichtsaufnahme in zwei Ebenen. Sie soll möglichst beim stehenden Patienten in tiefer Inspiration angefertigt werden. Unter bestimmten klinischen Bedingungen muss mit Aufnahmen im Liegen und in Atemmittelstellung, manchmal auch mit Aufnahmen im Sitzen vorlieb genommen werden. Bei der Aufnahme im posterior-anterioren Strahlengang (p.a.-Aufnahme) lehnt sich der stehende Patient mit der Brust gegen das Rasterwandgerät. Die Handrücken sind dabei in die Hüften gestützt und die Ellenbogen soweit wie möglich nach vorn gedreht, um die Schulterblätter herauszudrehen. Der oberer Kassettenrand liegt in Höhe des 7. Halswirbelkörpers, und je nach Größe des Patienten werden Filmformate von 35 x 35, 40 x 40 oder 35 x 43 cm verwendet. Mit dem Lichtvisier wird der Strahlenkegel seitlich auf die Hautgrenze der unteren Rippen eingeblendet [Schlungbaum 1979]. Ausgelöst wird die Aufnahme in Atemstillstand nach tiefer Inspiration. Der Film-Fokus-Abstand beträgt 185 cm, die Belichtungsparameter sind 125 kV und ca. 5 mAs, unter Verwendung einer Belichtungsautomatik. Bei der seitlichen Aufnahme steht der Patient seitlich mit gehobenen Armen am Wandstativ. Die Vorgabe für den Röhrenstrom beträgt ca. 8 mAs, ansonsten sind die Parameter identisch mit der p.a.-Aufnahme [Lange, 1996].

#### 2.2.2.2. Computertomographie

##### 2.2.2.2.1. Grundlagen der Computertomographie

Die Computertomographie (CT) war das erste vollständig digitale Schnittbildverfahren in der Medizin. Für den einzelnen Röntgenimpuls misst auch die CT wie die klassische Radiographie die Gesamtschwächung. Im Unterschied zur konventionellen Röntgenaufnahme wird diese Gesamtschwächung nicht als Summationsbild abgebildet. Vielmehr wird von vielen Pulsmessungen aus unterschiedlichen Richtungen der Mittelwert der Schwächung abgeleitet und auf die Größe der Schwächung am jeweiligen geometrischen Ort zurückgeschlossen. Radon hat bereits 1917 nachgewiesen, dass dies theoretisch und mathematisch möglich ist [Deans, 1983]. Die wichtigsten experimentellen Arbeiten stammen von Cormack und Hounsfield. 1971 wurde der erste CT-Scanner von Hounsfield für Unter-

suchungen des Schädels entwickelt. Die Weiterentwicklung zur Ganzkörper-CT erfolgte rasch, so dass noch in den 70er Jahren die grundlegenden technischen Entwicklungen abgeschlossen waren. Anfang der 90er Jahre ergab sich mit der Spiral-CT eine sprunghafte Weiterentwicklung, die zu verbesserten diagnostischen Möglichkeiten geführt hat.

Das Grundprinzip der CT besteht darin, dass ein dünner Röntgenstrahl den Patienten aus verschiedenen Richtungen durchdringt und die Strahlung durch Detektoren erfasst wird. Aus der Spannung, die an photoelektronischen Detektoren anliegt und direkt von der empfangenen durchdringenden Röntgenstrahlung abhängt, werden Schwächungswerte errechnet. Durch geeignete Kollimation wird nur eine definierte Ebene durchstrahlt. Aus der für jede Richtung gemessenen Schwächung der Röntgenstrahlung wird unter Anwendung der inversen Radon-Transformation die lokale Röntgenschwächung an jedem Punkt in der Untersuchungsschicht rekonstruiert. Die lokalen Röntgenschwächungswerte werden in sogenannte CT-Werte in Hounsfield-Einheiten (HE) umgerechnet und schließlich, in Graustufen codiert, als Bild dargestellt. Die Abtastung eines Untersuchungsvolumen erfolgt schichtweise. Bei den heute verwendeten Scannern der 3. und 4. Generation befindet sich die Röntgenröhre in konstanter Rotation. Die Strahlung wird in Form eines Fächerstrahles abgegeben. Bei den Scannern der 3. Generation vollzieht ein Detektorensektor mit gleicher Geschwindigkeit die Rotation. Um hohe Rotationsgeschwindigkeiten bis 0,7 s realisieren zu können, ist die Anzahl der Detektorelemente letztendlich begrenzt. Diese Systeme zeichnen sich jedoch durch eine gute Streustrahlunterdrückung aus. Bei Scannern der 4. Generation finden wir stationäre Detektorringe. Dadurch können mehr Detektorelemente verwendet werden, wodurch sich diese Geräte meist durch eine sehr hohe Ortsauflösung auszeichnen. Die neueste Weiterentwicklung stellen Geräte dar, bei denen die Detektoren so angeordnet sind, dass bei einer Röhrenrotation mehrere Schichten in der z-Achse, also der Längsachse des Patienten aufgenommen werden können. Man bezeichnet diese Geräte als mehrzeilige/mehrschichtige Computertomographen (Multislice-CT). Im Prinzip ermöglicht also die neueste Scanner-Generation die simultane Aufnahme von vier, acht oder sechzehn CT-Schichten oder entsprechend vielen Spiral-CT-Rohdatensätzen gleichzeitig. Darüber hinaus werden immer kürzere Rotationszeiten erreicht, die sich in den letzten zehn Jahren auf bis zu 0,5 Sekunden pro Rotation reduziert haben. Diese Leistungssteigerung kann nun dazu verwendet werden, um das Untersuchungsvolumen zu vergrößern, die Untersuchungszeit zu verkürzen oder um die Ortsauflösung innerhalb eines Untersuchungsvolumens deutlich zu verbessern, etwa für die Herstellung hochqualitativer

dreidimensionaler Bilder. Dadurch werden nicht nur alle bestehenden Anwendungen der Computertomographie verbessert, sondern es ergeben sich auch neue Anwendungsgebiete. Die bei der Abtastung aufgezeichneten Messdaten werden vorverarbeitet, um Schwankungen im Detektorsystem auszugleichen bzw. Aufhärtungsphänomene zu korrigieren. Die resultierenden sogenannten CT-Rohdaten bestehen aus einer Vielzahl von Schwächungsprofilen entsprechend den Projektionen. In die einzelnen Schwächungsprofile gehen wiederum die Schwächungswerte der einzelnen Abtastungen ein. Erst durch Rekonstruktion entsteht aus den Rohdaten ein Bilddatensatz. Diese Rekonstruktion erfolgt nach dem Prinzip der gefilterten Rückprojektion. Der für diese gefilterte Rückprojektion verwendete Algorithmus („Faltungskern“) bestimmt den Bildcharakter in Form von Ortsauflösung und Rauschen der rekonstruierten Schnittbilder. Bei Scannern der 3. Generation werden die Schwächungswerte des Strahlenfächer von einer Röhrenposition zum Detektor, bei Scannern der 4. Generation umgekehrt die von einem Detektor erfassten Schwächungswerte bei verschiedenen Röhrenpositionen zu einer Projektion zusammengefasst.

Ein CT-Bild besteht aus einer quadratischen Bildmatrix von üblicherweise  $512^2$  ( $256^2$  bis  $1024^2$ ) Bildpunkten (Pixel). Berücksichtigt man, dass ein CT-Bild eine Schicht definierter Dicke repräsentiert, so entspricht jeder Bildpunkt einem Volumenelement (Voxel). Jedem Voxel wird bei der Bildrekonstruktion ein sogenannter CT-Wert zugeordnet, der ein Maß für dessen Röntgenschwächung ist. Diese Zahlenwerte wurden in Abhängigkeit von der Röntgenschwächung  $\mu$  von Hounsfield wie folgt definiert und nach ihm mit „Hounsfield Einheit“ (HE) benannt:

$$\text{CT-Wert} = 1000 \cdot (\mu - \mu_{\text{Wasser}}) / \mu_{\text{Wasser}}$$

Die Hounsfield-Skala beginnt bei  $-1000$  (digital  $-1024$ ) für Luft und besitzt den Wert  $0$  für Wasser. Nach oben ist sie offen, durch die Vorgabe der Digitalisierung mit 12 Bit jedoch üblicherweise auf  $3071$  HE begrenzt. Typische CT-Dichtewerte sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Typische CT-Dichtewerte.

| Gewebe/Organ | CT-Dichtewert [HE] |
|--------------|--------------------|
| Luft         | -1024              |
| Lunge        | -850               |
| Fett         | -100               |
| Wasser       | 0                  |
| Blut         | 40                 |
| Knochen      | >100               |

Da das menschliche Auge nicht in der Lage ist, eine ebenso große Anzahl von Graustufen zu unterscheiden, wie sie die Hounsfield-Skala Werte umfasst, wird ein begrenzter Ausschnitt, ein sogenanntes Fenster der Hounsfield-Skala auf den verfügbaren Grauwertbereich umgesetzt. Dabei wird die Schwärzung durch die Fensterlage (Center, Level) und der Kontrast durch die Fensterweite (Width, Window) bestimmt. Für die Betrachtung verschiedenen Organe bzw. Gewebearten haben sich verschiedene „Fenster“ etabliert. So wird ein sogenanntes Weichteilfenster mit einem Center von 50 HE und einem Window von 350 HE von einem sogenannten Lungenfenster mit einem Center von -500 HE und einem Window von mindestens 1.300 HE unterschieden. Die Dokumentation von CT-Bildern erfolgt üblicherweise durch Ausdruck auf Filmen, wobei digitale Ausgabeinheiten in Form von sogenannten Laserbelichtern eine ebenso hohe Auflösung und eine unverfälschte Bildcharakteristik realisieren [Galanski, 1998].

#### 2.2.2.2.2. Untersuchungsparameter der Computertomographie

Die Kollimation der Röntgenstrahlung bestimmt die Dicke der untersuchten Schicht. Im Unterschied zur konventionellen Röntgendiagnostik gibt die CT-Röhre konisch divergierende Strahlung ab. Um eine möglichst gleichmäßige Schicht abzutasten, muss die Strahlung sowohl hinter der Röhre als auch vor den Detektoren durch Blenden kollimiert werden. Das Schichtempfindlichkeitsprofil beschreibt, wieviel ein Punkt im Untersuchungsobjekt in Abhängigkeit vom Abstand zur Mitte der Untersuchungsschicht zum Bild beiträgt. Während das Schichtprofil für dicke Schichten einem idealen Schichtprofil in Form eines Rechtecks nahe kommt, besitzen reale Schichtprofile dünner Schichten zunehmend eine Glockenform. In der klinischen Praxis ist diese Abrundung des Schichtprofils bei dünnen Schichten jedoch nicht relevant. In der konventionellen CT kann die

effektive Schichtdicke als Maß für die Weite des Schichtempfindlichkeitsprofils mit der Schichtkollimation gleichgesetzt werden.

Der CT-Wert eines Bildpunktes wird durch die Röntgenschwächung im zugehörigen Voxel bestimmt. Der resultierende CT-Wert setzt sich an Gewebegrenzflächen oder bei sehr kleinen anatomischen Strukturen anteilmäßig aus den verschiedenen Werten der einzelnen Gewebeanteile zusammen. Diese Tatsache wird als Teilvolumeneffekt bezeichnet. Aufgrund der größeren Ausdehnung des Voxels in der z-Ebene, also der Ausdehnung in Verlaufsrichtung des Scanners, wird der Teilvolumeneffekt stark durch die Schichtkollimation bestimmt. Teilvolumeneffekte sind ganz besonders dann störend, wenn schräg oder parallel zur Scanebene verlaufende Strukturen oder Gewebsgrenzen beurteilt werden sollen. Bei einigen neuen Multislice-CT-Geräten wurden die Detektorelemente so verkleinert, dass Schichten mit 0,5 mm Schichtdicke realisierbar sind. Dadurch kann ein Datensatz gewonnen werden, der eine sogenannte isotrope Voxelgeometrie aufweist. Isotrope Voxelgeometrie bedeutet, dass die Bildelemente, aus denen das CT-Bild zusammengesetzt ist, in allen drei Dimensionen (X, Y und Z-Achse) die gleiche Kantenlänge aufweisen. Damit wird es erstmals möglich, Sekundärrekonstruktionen ohne Verlust der räumlichen Auflösung zu erstellen. Dadurch ist die Computertomographie endgültig nicht mehr nur auf die axialen Schichten angewiesen.

Die konventionelle Abtastung eines Untersuchungsvolumens erfolgt Schicht für Schicht. Dies geschieht dadurch, dass der Untersuchungstisch um einen definierten Betrag verschoben wird, den man als Tischvorschub bezeichnet. Wir unterscheiden kontinuierliche Abtastung, überlappende oder diskontinuierliche Abtastung. Dabei sind Schichtdicke und Tischvorschub entweder identisch, der Tischvorschub verringert oder erhöht. In letzterem Fall entstehen Abtastlücken, so dass das Untersuchungsvolumen nicht vollständig zur Abbildung kommt. Voraussetzung für eine kontinuierliche Abtastung ist außerdem eine vollständige Unbeweglichkeit des Untersuchungsobjektes, was bei einem Menschen zum Beispiel infolge der Atmung nicht immer sicher zu realisieren ist.

Bei der Bildrekonstruktion aus den Rohdaten bestimmt der Faltungskern das Verhältnis von Ortsauflösung zu Bildrauschen. Hochauflösende Faltungskerne verbessern zwar die Ortsauflösung, führen aber gleichzeitig zur Verstärkung des Bildrauschens. Umgekehrt verringern glättende Faltungskerne nicht nur das Rauschen, sondern auch die Ortsauflösung.

Die Rotationszeit der Röntgenröhre entspricht der Dauer eines 360°-Röhrenumlaufs. Das Scanvolumen pro Zeiteinheit ergibt sich aus dem Tischvorschub dividiert durch die Rotationszeit. Die so errechnete Tischvorschubgeschwindigkeit ist für moderne Subsekunden-Scanner höher als bei üblichen 1 s-Scannern. Im Fall eines 0,75 s-Scanners ist die Tischvorschubgeschwindigkeit somit um ein Drittel höher. Die Untersuchung kann entsprechend schneller beendet werden. Diese Tatsache kommt Untersuchungen in Atemstillstand zugute. Auf weitere CT-Parameter wird nicht weiter eingegangen, da sie für die vorliegende Arbeit nicht von Bedeutung sind.

#### 2.2.2.2.3. Spiral-CT

Voraussetzung für die Spiral-CT sind Scanner mit kontinuierlich rotierender Röntgenröhre. Im Gegensatz zur konventionellen CT wird das Untersuchungsobjekt nicht schichtweise abgetastet, sondern während des Scans mit gleichmäßigem Tischvorschub durch die Scanebene bewegt. Es resultiert eine spiralförmige Abtastung, die namensgebend war. Aus den Rohdaten eines Spiralscans kann aus jedem beliebigen Segment ein Bild, auch überlappend, rekonstruiert werden. Auf diese Weise sind Tischvorschub und Ebene der Bildrekonstruktion vollständig entkoppelt. Der Abstand zwischen den rekonstruierten Schichten wird als Rekonstruktionsinkrement bezeichnet. Auch Schichtkollimation und Tischvorschub können unabhängig voneinander variiert werden, ohne zwangsläufig den Ansatz der kontinuierlichen Abtastung aufgeben zu müssen. Das Verhältnis von Tischvorschub pro Rotation zur Schichtkollimation wird als Tischvorschubfaktor (Pitch) bezeichnet. Je größer der Tischvorschubfaktor, desto länger der verfügbare Scanbereich pro Röhrengesamtstrahlung und desto geringer die Strahlenbelastung des Patienten.

Durch die Tischbewegung während des Scans kommt es zu Bewegungsartefakten, wenn die bei einer 360°-Umdrehung aufgenommenen Rohdaten direkt zur Rekonstruktion herangezogen werden. Um diese Artefakte zu vermeiden, ist eine Interpolation der Rohdaten erforderlich. Die Interpolation erfolgt mit dem Ziel, an der gewünschten Position im Untersuchungsvolumen eine komplette Anzahl von Projektionen zu erhalten.

In der Spiral-CT lässt sich dem Schichtprofil nur eine effektive Schichtdicke zuordnen, die von den Faktoren Schichtkollimation, Pitch und Interpolationsalgorithmus beeinflusst wird. Auch werden Ortsauflösung und Bildrauschen an verschiedenen Punkten des resultierenden Bildes durch die Interpolation betont oder geglättet. Eine inoptimale Parameterwahl kann diesen Effekt störend hervortreten lassen.

Bei einem Pitch von 1,0 ist die effektive Schichtdicke etwas größer als die Schichtkollimation. Die Erhöhung des Pitch führt jedoch nur zu einer unterproportionalen Vergrößerung der effektiven Schichtdicke. Dadurch ist es möglich, bei konstantem Tischvorschub durch Verringerung der Schichtkollimation die effektive Schichtdicke zu verkleinern (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Einfluss des Pitch-Faktors auf die z-Auflösung (effektive Schichtdicke) bei konstantem Tischvorschub.

| Schichtparameter    |               |       | Effektive Schichtdicke |                    |
|---------------------|---------------|-------|------------------------|--------------------|
| Schicht-kollimation | Tischvorschub | Pitch | Interpolation 360°     | Interpolation 180° |
| 3 mm                | 6 mm          | 2,0   | 8,5 mm                 | 5,0 mm             |
| 4 mm                | 6 mm          | 1,5   | 9,0 mm                 | 5,7 mm             |
| 5 mm                | 6 mm          | 1,2   | 9,5 mm                 | 6,4 mm             |
| 6 mm                | 6 mm          | 1,0   | 10,0 mm                | 7,1 mm             |

Die partielle Loslösung der Untersuchungsparameter voneinander bewirkt eine Vielzahl von Parameterkombinationen. Dabei ist der Pitch ein interessanter Parameter, weil sich hier die Möglichkeit der Dosisreduktion ohne Qualitätsverlust bzw. die Verlängerung des scanbaren Untersuchungsvolumens ergibt. Ein Pitch von 1,0 führt in der Spiral-CT zu einer überlappenden Abtastung. Die dafür aufgewendete Dosis bringt keinen entscheidenden Qualitätsgewinn gegenüber einer nicht überlappenden Abtastung. Bei einem Pitch von 2,0 hingegen tritt eine Unterabtastung des Untersuchungsvolumen mit resultierenden Artefakten auf, die bei der klinischen Anwendung durch Interpolation nicht ausreichend zu korrigieren sind.

In der klinischen Praxis bestimmen die Länge des Untersuchungsvolumens und die geräteabhängig verfügbare Scandauer den einsetzbaren Pitch. Er sollte in der Regel größer als 1 gewählt werden, um für den gegebenen Scanbereich die maximale Ortsauflösung in Patientenlängsrichtung zu erhalten. So kann einerseits Dosis gespart, andererseits die effektive Schichtdicke möglichst gering gehalten werden. Für klinische Fragestellungen ist ein Pitch von 1,5 unter den o.g. Gesichtspunkten der Dosisreduktion ohne Qualitätsverlust bzw. der Verlängerung des scanbaren Untersuchungsobjektes am sinnvollsten.

Das Rekonstruktionsinkrement ist für den Grad der Überlappung zwischen den axialen Schichten verantwortlich. Als optimale Wahl wird eine 50-prozentige Überlappung angegeben, die bei einem Rekonstruktionsinkrement von einem halbem Tischvorschub erreicht wird. Bei fehlender Überlappung werden Strukturen im Schichtrandbereich stark vom Teilvolumeneffekt beeinflusst. Der Grad der möglichen Überlappung wird im klinischen Alltag durch die entstehende Fülle an Bildern begrenzt.

Die Vorteile der Spiral-CT beruhen auf einer kontinuierlichen Volumenerfassung und einer kurzen Gesamtuntersuchungsdauer. In der Spiral-CT ist eine kontinuierliche Erfassung einer kompletten Untersuchungsregion innerhalb einer Atemphase möglich. Ein Übersehen von atemverschieblichen Läsionen bei ungleichmäßiger Inspirationstiefe ist weitestgehend ausgeschlossen. Durch überlappende Rekonstruktion, ohne Dosismehraufwand, lassen sich kleine Läsionen unabhängig vom Teilvolumeneffekt immer optimal erfassen. Intravasal appliziertes Kontrastmittel lässt sich besser ausnutzen, so dass ein höherer Kontrast erzielt wird oder an Kontrastmittelmenge gespart werden kann. Es sind quasi-dynamische Untersuchungen in Zeitabhängigkeit zu einem Kontrastmittelbolus möglich.

Technische Nachteile der Spiral-CT sind bei neueren Scannern durch den Einsatz leistungsfähigerer Röhren, bei denen keine Dosisbegrenzung pro Rotation vorliegt, überwunden. Auch die prinzipiell verlängerte Zeit der Bildrekonstruktion wird durch modernere Computertechnik ausgeglichen.

Das Bildrauschen eines axial rekonstruierten CT-Bildes aus einem Spiral-Rohdatensatz ist unter Verwendung einer 180°-Interpolation um 15% höher als bei einem konventionellem axialen Scan. Zwar ist das Bildrauschen unter Verwendung einer 360°-Interpolation um 18% niedriger, jedoch auf Kosten einer vergrößerten effektiven Schichtdicke (siehe Tabelle 3, Seite 27).

Insofern sind die Dosisparameter im Vergleich zum konventionellem CT zu modifizieren, eine deutliche Dosisreduktion bleibt unter Berücksichtigung der o.g. Gesichtspunkte jedoch realisierbar.

Die deutlich erhöhte Zahl von CT-Bildern bei überlappender Rekonstruktion aus einem Spiral-Rohdatensatz stellt neue Anforderungen an Dokumentation und Archivierung. Hier bietet der Einsatz einer Befundungs-Workstation unter Verwendung des sogenannten Cine-Mode, einer Darstellung der Schnittbilder in einer schnellen Abfolge, sowie die digitale Archivierung entscheidende Verbesserungen [Galanski, 1998 und Kalender, 1999].

#### 2.2.2.2.4. High-Resolution-CT

Die Untersuchung der Lunge in der CT hat sich erst spät entwickelt. Wegen der langen Abtastzeiten älterer Geräte war eine exakte Beurteilungen der Lungen oft nicht möglich. Die Untersuchungstechniken parenchymatöser Organe bzw. des Abdomens wurden für den Thorax übernommen und waren daher zunächst nicht optimal.

Mitte der 80er Jahre wurde deshalb in den USA eine ergänzende Untersuchung ausgewählter Lungenschichten in Dünnschichttechnik mit kantenbetonendem Algorithmus eingeführt und als hochauflösende Computertomographie (High-Resolution-CT, HRCT) bezeichnet. Damit wurden jedoch 2 Untersuchungsparameter begrifflich miteinander gekoppelt, die heute eigenständig betrachtet und eingesetzt werden. Wie bereits im Abschnitt Grundlagen aufgeführt, kommen bei der Bildrekonstruktion bestimmte Faltungskerne zur Anwendung. Zur Darstellung von Lungenstrukturen werden dabei stark kantenbetonende Algorithmen verwendet. Diese haben ihren Ursprung in der HRCT, werden aber inzwischen auch beim Spiral-CT der Lunge verwendet. Damit bleibt als alleiniger Unterschied von HRCT zur Spiral-CT der Lungen die Anwendung der Dünnschnitttechnik. Darunter ist die Verwendung einer Schichtdicke von 1 bis 2 mm zu verstehen. Es ist zu bemerken, dass der Effekt des kantenbetonenden Algorithmus mit abnehmender Schichtkollimation ebenfalls abnimmt [Lörcher und Müller, 1996]. Lörcher verwendet jedoch die Bezeichnung HRCT immer, wenn ein kantenbetonender Rekonstruktionsalgorithmus zum Einsatz kommt, unabhängig von der verwendeten Schichtdicke [Lörcher und Müller, 1996].

Bei einer Kollimation von 1 bis 2 mm müsste ein Tischvorschub von ebenfalls 1 bis 2 mm gewählt werden, um die Forderung nach einer kontinuierlichen Abtastung zu erfüllen. Die resultierende sehr hohe Strahlendosis ist jedoch nicht vertretbar. Deshalb kommt bei einem HRCT eine diskontinuierliche Abtastung zur Anwendung. Der Tischvorschub wird mit 10 bis 20 mm gewählt.

Die Betrachtung der Strukturen im Lungenfenster sind beim HRCT und dem Spiral-CT der Lunge gleich [Lörcher und Müller, 1996 und Galanski, 1998].

#### 2.2.2.2.5. CT der Lungen

Die meisten CT-Untersuchungen der Lungen erfolgen in Atemstillstand bei maximaler Inspirationsstellung. Indikationen für Untersuchungen in Expiration sind Fragestellungen

zum Air-Trapping einschließlich der Beurteilung der pulmonalen Compliance für eine Differenzierung von Fibrose und Ödem. Die Lagerung erfolgt gewöhnlich in Rückenlage mit Elevation der Arme. Die Rückenlage lässt eine stabile, ruhige und entspannte Haltung des Patienten zu. Die Entspannung kann durch Unterpolsterung der Unterschenkel unterstützt werden. Eine Ausnahme stellt die Differenzierung einer Hypostase von einer subpleuralen Fibrose dar, wofür dann bevorzugt eine Bauchlagerung angewendet wird. In Bauchlage ist die Atmung deutlich eingeschränkt, da die Brustatmung infolge der verminderten Beweglichkeit der Rippen nur eingeschränkt möglich ist. Dennoch werden in Bauchlage die dorsalen und basalen Lungenabschnitte sehr gut entfaltet und belüftet, so dass diagnostische Aussagen über diese Bereiche gut möglich sind. Diese Bereiche zeigen in Rückenlage eine Dichteerhöhung durch vermehrten Flüssigkeitsgehalt und werden als abhängige Partien bezeichnet. Die Differenzierung zur subpleuralen Fibrose ist bei Untersuchungen in Rückenlage somit nicht immer möglich. Eine Seitenlagerung ist nur dann ausnahmsweise vorzunehmen, wenn es sich um die einzige, vertretbar schmerzfreie Lagerbarkeit des Patienten handelt. Es kommt dabei zu einer asymmetrischen Belüftung zu Ungunsten des Lungenflügels, auf dessen Seite der Patient liegt.

Durch Anwendung einer möglichst kurzen Rotationszeit verkürzt sich die erforderliche Scandauer für die vollständige Abtastung der oberen Thoraxapertur bis hinterem Pleurarezessus in einem Scan. Die modernen Geräte ermöglichen es, auch bei Patienten mit Dyspnoe den Scan in einer Atemanhaltephase zu realisieren. Eine geringere Rotationszeit reduziert beim HRCT den Anteil artefaktbehafteter Bilder infolge Bewegung (Herzaktion, Atmung). Der Anteil artefaktfreier Bilder bei 2 s, 1 s und 0,7 s wird mit 60%, 76% und 94% angegeben [Lörcher und Müller, 1996]. Bei noch kürzeren Rotationszeiten ist es möglich, Lungen-Untersuchungen an kooperationsunfähigen Patienten durchzuführen. Eine weitere Minimierung der Bewegungsartefakte durch die Herzaktion kann durch die Verwendung einer EKG-Triggerung der Scans erzielt werden.

Hohe Röhrenspannung bedeutet geringere Absorption der Strahlung im Patienten und damit eine bessere Dosisausnutzung. Aus diesem Grund wird bei CT-Thorax-Untersuchungen ein Wert von 140 kV Röhrenspannung eingestellt. Dies gilt gleichermaßen für Spiral-CT und HRCT.

Der Röhrenstrom ist bei identischer Spannung proportional zur Patienten- und Detektordosis. Ein hoher Röhrenstrom bedeutet geringeres Bildrauschen, und ermöglicht den Einsatz hochauflösender Faltungskerne mit der Folge einer besseren Bildqualität. Die vertretbare

Strahlenexposition für den Patienten steht dem stets als limitierender Faktor entgegen. Der minimale Dosisbedarf wird durch das gerade noch tolerierbare Bildrauschen bei der für die diagnostische Frage benötigten Ortsauflösung bestimmt. Das tolerierbare Bildrauschen orientiert sich wiederum an der benötigten Kontrastauflösung, der minimal einzusetzenden Fensterbreite, der Absorption der Untersuchungsregion und dem Patientendurchmesser. Bezogen auf die Dosis gilt: Eine Halbierung des Rauschens erfordert eine Vervierfachung der Dosis. Die Scandosis beim Spiral-CT des Thorax beträgt üblicherweise 100 bis 150 mAs pro Rotation. Bei der HRCT der Lunge wird ein geringfügig höherer Wert von 150 bis 200 mAs zur Unterdrückung des gesteigerten Bildrauschens verwendet.

Für die Verwendung einer breiten Schichtkollimation sprechen ein geringerer Dosisbedarf bei identischem Bildrauschen bzw. eine bessere Kontrastauflösung bei konstantem Röhrenstrom. Außerdem kann das zu untersuchende Scanvolumen schneller abgetastet werden. Für eine schmalere Kollimation sprechen der verringerte Teilvolumeneffekt und die dünnere effektive Schichtdicke. In den Lungen zeigen dünnere Schichten sehr viel deutlicher feine lineare Strukturen. Dies macht sich insbesondere bei der Beurteilung von Bronchien und Septen bemerkbar. Kleinere lineare oder flächige Elemente gehen oft durch die Mittelung in einer dickeren Schicht unter. Im Spiral-CT des Thorax wird eine Schichtkollimation von 5 bis 10 mm, im HRCT der Lungen 1 bis 2 (5) mm verwendet [Lörcher und Müller, 1996 und Prokop, 1998].

Während die Spiral-CT eine kontinuierliche Abtastung realisiert, wird beim konventionellen HRCT ein größerer Schichtabstand durch Erhöhung des Tischvorschubs und somit eine diskontinuierliche Abtastung akzeptiert. Mit einer repräsentativen Anzahl von 20 Schichten kann die Lunge korrekt diagnostiziert werden [Lörcher und Müller, 1996]. Bei der üblichen Größe der Lungen eines Erwachsenen entspricht das einem Tischvorschub von 15 bis 20 mm. Im Spiral-CT des Thorax hat sich ein um den Faktor 1,5 zur Schichtkollimation erhöhter Tischvorschub bewährt. Üblich sind dabei Kollimationen von 5 bis 10 mm. Die kontinuierliche Abtastung bleibt dabei gewahrt, und es resultiert eine Dosisreduktion ohne Qualitätsverlust bzw. die Verlängerung des Untersuchungsvolumens in der Längsachse. Durch ein zum Tischvorschub halbiertes Rekonstruktionsinkrement sind überlappende Bildrekonstruktionen möglich. Die Werte entsprechen dann denen der Schichtkollimation. Im Spiral-CT des Thorax wird eine kaudo-kraniale Scanrichtung bevorzugt, da sich Bewegungsartefakte zum Ende der Atemstillstandphase in den Lungenspitzen weniger drastisch auswirken. Im HRCT der Lungen ist die Scanrichtung üblicherweise kraneo-

kaudal. Da diese sequenzielle Untersuchung zwischen den einzelnen Scans Atemexkursionen erlaubt, spielt hier die Scanrichtung keine Rolle.

Bei der CT der Lungen kommt immer ein kantenbetonender Algorithmus für die Bildrekonstruktion zur Anwendung, unabhängig von der Verwendung von Spiral- oder HRCT. Standard-Algorithmen dienen der Darstellung der mediastinalen und Thoraxwandweichteile einschließlich der Pleuraspalten.

Bei der Wahl eines kleineren Bildausschnittes (field of view, FOV) wird eine Vergrößerung eingestellt, so dass die Lungen das Bild fast vollständig ausfüllen. Dadurch wird eine gute Ortsauflösung gewährleistet. Die getrennte Vergrößerung auf eine Lunge wurde zwar gelegentlich vorgeschlagen, hat sich jedoch nicht durchgesetzt. Die übermäßige Vergrößerung (Verkleinerung des FOV) verstärkt nur den Rauscheindruck, ohne die Ortsauflösung weiter zu verbessern. Daher ist ein Bildausschnitt (FOV) < 150 mm nicht sinnvoll. Bei einem im Thorax üblichen FOV von 256 mm beträgt die Pixelgröße 0,5 mm<sup>2</sup>.

Für die Darstellung der Lungen wird ein sogenanntes Lungenfenster verwendet, das sich durch eine große Fensterweite von mindestens 1.000 bis 2.000 HE auszeichnet, sowie eine Fensterlage von -350 bis -650 HE. Nur zur Beurteilung eines Lungenemphysems darf die Fensterweite 1.000 HE unterschreiten.

Bei den üblichen CT-Thorax-Untersuchungen kommt intravenöses jodhaltiges Kontrastmittel (KM) zur Anwendung. Es dient der Abgrenzung der mediastinalen Strukturen, der Gefäße und der Herzhöhlen. Das Kontrastmittelverhalten von Lymphknoten ist nicht immer eindeutig. Maligne Raumforderungen oder akut-entzündliche Veränderungen zeichnen sich meist durch eine typische KM-Anreicherung (Enhancement) aus. Pulmonale Atelektasen zeigen im Vergleich ein noch kräftigeres Enhancement. Zur Beurteilung der Pleuradicke kann eine intravenöse Kontrastmittelgabe hilfreich sein. Für die Beurteilung von Veränderungen im Zusammenhang mit großen Gefäßen, deren Kaliber, Verlauf, Aufzweigung oder Verlagerung, sowie deren Durchströmung (Aortenaneurysma, Dissektion, Lungenembolie) ist eine Kontrastmittelgabe unumgänglich. Zur Beurteilung der Lungengerüststrukturen ist dagegen eine Kontrastmittelgabe nicht erforderlich, beim HRCT ist sie obsolet [Lörcher und Müller, 1996 und Prokop, 1998].

#### 2.2.2.3. Wertigkeit der verschiedenen radiologischen Untersuchungsmethoden

Die konventionelle Übersichtaufnahme war und ist die radiologische Basisuntersuchung der Thoraxorgane. Das Ergebnis der Übersichtaufnahme und die klinische Verdachts-

diagnose entscheiden darüber, welche Untersuchungsmethoden im weiteren diagnostischen Prozedere zur Anwendung kommen. In der klinischen Praxis werden die anderen radiologischen Methoden der Thoraxdiagnostik (konventionelle Spezialaufnahmen, Durchleuchtung, konventionelle Tomographie, Szintigraphie, Computertomographie, Sonographie, Angiographie, Bronchographie und Magnetresonanztomographie) entsprechend den klinischen Fragestellungen eingesetzt. Die hohe Wertigkeit der Computertomographie verdrängt dabei zunehmend die anderen Methoden. Insbesondere die konventionelle Tomographie und die Bronchographie werden heute kaum noch durchgeführt. Die Sonographie, als unumstrittene nicht-invasive Methode hat entscheidende Bedeutung bei der Diagnostik pleuraler und perikardialer Veränderungen bzw. Brustwandläsionen. Die Szintigraphie im Thorax dient der semiquantitativen Bestimmung von Perfusion und Ventilation der Lungen und wurde in der Vergangenheit oft als primär diagnostisches Verfahren bei Verdacht auf Lungenembolie eingesetzt. Für die gleiche Fragestellung kommt auch die Pulmonalisangiographie zum Einsatz, heute jedoch meist nur bei gleichzeitiger Indikation einer Intervention. Durchleuchtungsuntersuchungen haben zum Ziel, dynamische Abläufe (zum Beispiel die Zwerchfellbeweglichkeit) darzustellen.

Die Magnetresonanztomographie kann bei den derzeit noch langen Untersuchungszeiten noch keine Feindiagnostik der Lungen bieten und wird deshalb im Bereich des Thorax insbesondere zur Beurteilung von Herz und Mediastinum eingesetzt.

Die Computertomographie deckt mit ihrer Aussagefähigkeit einen Großteil der oben genannten Fragestellungen ab. Unbestritten ist ihre besondere diagnostische Wertigkeit bei Lungengerüsterkrankungen.

#### 2.2.2.4. Strahlenbelastung der radiologischen Thoraxdiagnostik

Konventionelle Röntgenübersichtsaufnahmen sind hinsichtlich der Strahlenbelastung nur schwer mit der Computertomographie vergleichbar. Die Parameter Röhrenspannung und Röhrenstrom sind nur in Bezug auf die Einzelstrahlenexposition zu sehen. Bei der konventionellen CT ist die Anzahl der Schichten, bei der Spiral-CT die Gesamtexpositionsdauer hinzuzurechnen. Außerdem ist der Röntgenstrahl bei der CT kollimiert.

Lenzen hat mittels Messungen mit Thermolumineszenzdosimetern und Berechnungen über Konversionsfaktoren die effektiven Äquivalentdosen von verschiedenen CT-Protokollen im Vergleich mit einer konventionellen Thoraxuntersuchung in 2 Ebenen untersucht (Tabelle 4) [Lenzen et al., 1996].

Tabelle 4: Strahlenbelastung der radiologischen Thoraxdiagnostik (effektive Äquivalentdosis).

| Untersuchungsmethode                                   | Effektive Äquivalentdosis |
|--|---------------------------|
| Konventionelle Thoraxaufnahme p.a. und seitlich        | 0,2 mSv                   |
| Spiral-CT, 100 mAs, 120 kV, 10 mm Kollimation, pitch 1 | 9,6 mSv                   |
| Spiral-CT, 50 mAs, 120 kV, 5 mm Kollimation, pitch 2   | 0,6 mSv                   |

#### 2.2.2.5. Radiologische Diagnostik der Thoraxorgane bei Autoimmunerkrankungen

Eine Reihe spezifischer und systemischer Erkrankungen zeigen eine mehr oder minder ausgeprägte thorakale und insbesondere pulmonale Beteiligung. Eine Übersicht gibt Tabelle 16 (ab Seite 102) im Anhang wieder. Auf die Autoimmunerkrankungen mit thorakaler Manifestation soll an dieser Stelle speziell eingegangen werden.

Autoimmunerkrankungen sind systemische Erkrankungen und dadurch gekennzeichnet, dass das Immunsystem des Organismus körpereigene Gewebe angreift und schädigt. Meist manifestiert sich die Erkrankung an mehreren Organen gleichzeitig. Eine Lungenbeteiligung ist häufig, zum Zeitpunkt des Nachweises meist als Gerüsterkrankung manifestiert. Dabei wird das Interstitium anfangs entzündlich infiltriert und später fibrosiert [Hunninghake et al., 1979]. Kollagenosen sind Erkrankungen des Bindegewebes und manifestieren sich im Thorax häufig mit einer Pleuritis [Garland et al., 1954 und Scherak et al., 1979].

Zu den Autoimmunerkrankungen werden gezählt: Systemischer Lupus erythematoses, Rheumatoide Arthritis, Sklerodermie, Sjögren-Syndrom, Dermatomyositis, Sharp-Syndrom, Rezidivierende Polychondrosis, Morbus Bechterew, Wegener-Granulomatose, Allergische Granulomatose (Morbus Churg-Strauss), Goodpasture-Syndrom, Idiopathische Lungenhämosiderose (Morbus Ceelen).

Der Mehrzahl der oben genannten Erkrankungen ist gemeinsam, dass oft eine Lungenbeteiligung histopathologisch nachweisbar ist, mit bildgebenden Methoden diese Beteiligung jedoch seltener und mit meist unspezifischen Veränderungen zur Darstellung kommt (Tabelle 5, Seite 35). Im akuten Stadium handelt es sich dann hauptsächlich um Veränderungen wie bei einer Pneumonitis oder einer akuten interstitiellen Pneumonie, die im Verlauf oft in eine Lungenfibrose übergehen. Daneben sind bei Rheumatoider Arthritis und Dermatomyositis auch Pleuritiden und bei Rheumatoider Arthritis und Wegener-Gr-

nulomatose auch noduläre Veränderungen nachweisbar. Das Takayasu-Syndrom und Morbus Behçet sind systemische Vaskulitiden mit pulmonaler Beteiligung unterschiedlichen Ausmaßes.

Zu den Zeichen einer Pneumonitis gehören eine vermehrte, zum Teil konfluierende Fleck- und Streifenzeichnung. Die Areale zeigen im Verlauf meist eine Schrumpfung und führen zu einer flächigen dichten Konsolidierung mit oft positivem Bronchopneumogramm. Bei Arzneimittelpneumonitiden findet sich eine akute interstitielle Infiltration, die relativ schnell in eine chronische Lungenfibrose übergeht.

Bei der Wegener-Granulomatose finden sich typische grobknotige, unscharf berandete, multiple Infiltrate, die später einschmelzen.

Die transitorischen rezidivierenden pneumonischen Infiltrate bei der Allergischen Granulomatose Churg-Strauss lassen keine Artdiagnose zu. Beim Goodpasture-Syndrom und dem Morbus Ceelen finden disseminierte Lungenblutungen mit konfluierenden Konsolidierungen und positivem Bronchopneumogramm. Nach Resorption gehen die Veränderungen in ein mikronoduläres-retikuläres Muster über.

Tabelle 5: Autoimmunerkrankungen mit bekannten pulmonalen Veränderungen, Angaben zur Häufigkeit des histopathologischen und röntgenologischen Nachweises.

| <b>Autoimmunerkrankung</b>             | <b>Histopathologische Lungenbeteiligung</b>   | <b>Röntgenologisch nachweisbare Manifestation</b>  |
|--|---|--|
| Systemischer Lupus erythematoses (SLE) | 70%<br>[Baum, 1974, Bianchi et al., 1966 und Hofner et al., 1974]   | selten, unspezifisch [Lange, 1996]<br>im Spätstadium Lungenfibrose mit retikulo-mikronodulären Muster und Honigwaben   |
| Rheumatoide Arthritis                  | 90%,<br>bei juveniler Form seltener,<br>20% aller Lungenfibrosen haben rheumatischen Ursprung<br>[Cervantes-Perez et al., 1980]   | 1 bis 2%, unspezifisch [Lange, 1996]<br>interstitielle Pneumonie mit retikulo-mikronodulärem Lungengerüst, später Fibrose (Honigwaben), selten subpleurale Knoten (wie subkutane Rheumaknoten)                       |
| Sklerodermie                           | 90% histopathologische Lungenfibrose [Lange, 1996], davon 70% asymptomatisch [Bianchi et al., 1966, Otto und Reinhard, 1970, Gürtler et al., 1979 und Kauffmann et al., 1983] | 20%, unspezifisch [Bianchi et al., 1966, Otto und Reinhard, 1970, Gürtler et al., 1979 und Kauffmann et al., 1983]<br>diffuse, basal beginnende Fibrosierung (fibrosierende Alveolitis), später Fibrose (Honigwaben) |

| <b>Autoimmunerkrankung</b>                           | <b>Histopathologische Lungenbeteiligung</b>  | <b>Röntgenologisch nachweisbare Manifestation</b>  |
|--|--|--|
| Sjögren-Syndrom                                      | k.A.   | 30%, unspezifische Lungenfibrosen [Lange, 1996], meist retikulonodulär   |
| Dermatomyositis                                      | k.A.   | extrem selten, unspezifisch, Lungen- oder Pleurafibrose [Lange, 1996]<br>Retikuläre, retikulonoduläre Verdichtungen, basal betont  |
| Sharp-Syndrom (mixed connective tissue disease)      | k.A.   | k.A. zur Häufigkeit, unspezifisch, diffuse interstitielle Pneumonie und Fibrose in variabler Ausprägung  |
| Rezidivierende Polychondrosis                        | k.A.   | k.A. zur Häufigkeit, stenosierende Tracheobronchitis, Dystelektasen und Pneumonien   |
| Morbus Bechterew                                     | k.A.   | gelegentlich, umschriebene Fibrosen, die Rundherde mit strahligen Ausläufern vor-täuschen, selten auch Kavernenbildung [Lange, 1996]   |
| Wegener-Granulomatose                                | k.A. zur Häufigkeit, systemische nekrotisierende Granulomatose (primär Nase, NNH, Tracheobronchialtrakt, Nieren, Gefäße), Beschränkung auf Lunge möglich | k.A. zur Häufigkeit, meist multiple bilaterale Rundherde ohne Prädilektion, häufige Einschmelzungen mit dickwandigen Kavernen, lobäre/totale Belüftungsstörungen und Pneumonien, intrapulmonale Einblutungen, häufig Pleuraergüsse |
| Allergische Granulomatose (Morbus Churg-Strauss)     | multifokale Granulomatose (primär Lunge, Haut, ZNS), in 75% alveoläre Infiltrationen wie bei eosinophiler Pneumonie                                      | k.A. zur Häufigkeit, rezidivierende alveoläre Infiltrationen, Knoten ohne Einschmelzungen, selten vermehrte interstitielle Zeichnung, häufig Pleura-/Perikarderguss  |
| Goodpasture-Syndrom                                  | k.A. zur Häufigkeit, pulmonale Einblutungen  | k.A. zur Häufigkeit, alveoläre Einblutungen, konfluierende Verschattungen, Belüftungsstörungen, mikronodulär-retikuläre Verdichtungen, chronisch interstitielle Fibrose  |
| Morbus Ceelen (Idiopathische pulmonale Häm siderose) | siehe Goodpasture-Syndrom  | siehe Goodpasture-Syndrom  |

Wie bereits weiter oben vermerkt, ist die konventionelle Übersichtsaufnahme des Thorax die Basisuntersuchung auch bei Erkrankungen dieses Formenkreises. Eine unauffällige Übersichtsaufnahme gilt jedoch zunehmend nicht mehr beweisend für den Ausschluss einer pulmonalen Beteiligung im Rahmen der Grunderkrankungen, und die HRCT wird deshalb als Untersuchungsmethode auch bei asymptomatischen Patienten angewendet.

#### 2.2.2.6. Radiologische Diagnostik der Thoraxorgane bei Amiodaron-Pneumopathie

Neben den Autoimmunerkrankungen findet sich in der Übersicht der Systemerkrankungen mit thorakaler Manifestation und Pneumokoniosen (Tabelle 16, Seite 102) auch die Gruppe der Arzneimittelpneumonitiden. Nicht zuletzt ausgehend von klinischen Symptomen werden hyperergisch-allergische von chronisch-fibrosierenden Formen unterschieden. Die hyperergisch-allergische Reaktion ist durch interstitielle Pneumonien mit eosinophilen Infiltraten gekennzeichnet. Als radiologische Befunde stehen eine betonte interstitielle Zeichnung und optionale alveoläre Verschattungen im Vordergrund. Dagegen überwiegen bei der chronischen Form neben den interstitiellen Infiltraten fibrotische Veränderungen, die in ihrer stärksten Ausprägung zur sogenannten „Wabenlunge“ (Honigwaben, honey combing) führt. Beiden Formen ist das Fehlen eines spezifischen, beweisenden Befundmerkmals gemeinsam. Während bei der hyperergisch-allergischen Reaktion eine zeitliche Abhängigkeit zur Applikation des Medikamentes und Reversibilität besteht, sind die chronischen fibrotischen Veränderungen irreversibel und kommen sowohl generalisiert als auch regional betont vor.

In der Zeit vor der flächendeckenden Verfügbarkeit der Computertomographie war der Nachweis der amiodaron-induzierten pulmonalen Toxizität schwierig und galt als gegeben beim Vorliegen von Diffusionsstörungen und interstitiellen Lungenveränderungen. Morphologische Aussagen wurden anhand der Thoraxröntgenaufnahme und durch die Differentialzytologie der bronchoalveolären Lavage abgeleitet. Entscheidender lungenfunktionseller Parameter war die Kohlenmonoxyd-Diffusionskapazität der Lunge, so dass regelmäßig Lungenfunktionsprüfungen durchgeführt wurden, um Diffusionsstörungen möglichst frühzeitig aufzudecken.

Bei Verfügbarkeit diente die CT der Bestätigung eines klinischen Verdachtes und der differentialdiagnostischen Abklärung pathologischer Befunde der Röntgenthoraxaufnahme.

### **3. Fragestellungen**

#### **3.1. Radiologische Zeichen einer Amiodaron-Pneumopathie bei pulmonal asymptomatischen Patienten**

Die typischen Zeichen einer Amiodaron-Pneumopathie wurden anhand einer histopathologischen Studie [Ren et al., 1991], einer Studie bei klinisch symptomatischen Patienten [Kuhlman et al., 1990] und anhand von Kasuistiken [Martin et al., 1988, Nicholson et al., 1989 und Pitton et al., 1995] zusammengetragen. In der Literatur fanden sich keine Angaben über Untersuchungen an größeren Gruppen pulmonal asymptomatischer Patienten. Lediglich ein Autor beschreibt zwei Fälle asymptomatischer Patienten, die einer weitergehenden radiologischen Diagnostik unterzogen wurden [Standertskjöld-Nordenstam et al., 1985].

Deshalb erfolgten die Untersuchungen im Rahmen dieser Studie an Patienten ohne klinisch pulmonale Symptomatik. Folgende Fragen galt es zu beantworten:

Finden sich auch bei Patienten ohne klinische pulmonale Symptomatik pleuropulmonale Veränderungen? Wie häufig sind diese Zeichen im Vergleich zu einer Patientengruppe mit Autoimmunerkrankungen, bei denen eine gleiche diagnostische Bildgebung erfolgte? Gibt es Unterschiede in der Art und Lokalisation dieser Veränderungen?

#### **3.2. Vergleich der Wertigkeit der verschiedenen radiologischen Untersuchungstechniken: Thoraxübersichtsaufnahme, Spiral-CT des Thorax und High-Resolution-CT der Lungen (HRCT)**

Die Vorteile der Computertomographie und speziell der High-Resolution-CT (HRCT) bei der Beurteilung pulmonaler Veränderungen sind bekannt. Zeigen sich diese Vorteile auch bei der Detektion eines klinisch asymptomatischen Frühstadiums der Amiodaron-Pneumopathie? Bei der Wahl der Untersuchungstechnik in der Computertomographie des Thorax bzw. der Lungen stehen dem Untersucher verschiedene Parameter zur Verfügung. Unter anderem ist zu entscheiden, ob eine spiralförmige Abtastung eines Volumens oder die mehrfache Erfassung von Einzelschichten durchgeführt werden soll. Deshalb ist zu klären, ob sich die Ergebnisse der Spiral-CT von denen der HRCT bei der Detektion eines klinisch asymptomatischen Frühstadiums der Amiodaron-Pneumopathie unterscheiden.

### **3.3. Korrelationen der pleuropulmonalen Befunde mit Dosismenge und Therapiedauer**

In der Literatur lassen sich zum Teil kontroverse Angaben zur Dosisbeziehung der Nebenwirkungen von Amiodaron finden. Darüber hinaus werden unterschiedliche Befunde in Abhängigkeit von der Therapiedauer beschrieben. Besteht in unseren Ergebnissen eine Beziehung zur verabreichten Dosis oder zur Therapiedauer?

### **3.4. Spezifische Zeichen auf Grund der pulmonalen Amiodaron-Nebenwirkung**

Die Lunge ist unter anderem das Erfolgsorgan für Autoimmunerkrankungen sowie Therapie Nebenwirkungen. Die Lungenfibrose gehört dabei zum Symptomenkomplex verschiedener systemischer Erkrankungen. Auch kardiale Erkrankungen führen insbesondere bei rezidivierendem Verlauf zu pulmonalen Veränderungen. Deshalb stellt sich die Frage: Sind pleuropulmonale Veränderungen bei mit Amiodaron therapierten Patienten tatsächlich Folge der Medikamentenexposition? Gibt es typische Zeichen für das klinisch asymptomatische Frühstadium der Amiodaron-Pneumopathie? Können Aussagen bezüglich computertomographischer Dichte, der Art der Veränderungen und deren Lokalisationen getroffen werden? Sind Befunde anderer, im gleichen Untersuchungsgang dargestellter Organe für die Diagnostik relevant?

### **3.5. Verlaufskontrolle und Reversibilität der pleuropulmonalen Veränderungen**

Kann an Hand von Verlaufskontrollen gezeigt werden, welche Zeichen reversibel und welche irreversibel sind?

### **3.6. Klinische Konsequenzen nach Detektion pleuropulmonaler Veränderungen**

Lassen sich aus der Detektion pleuropulmonaler Veränderungen in einem asymptomatischen Stadium bereits klinische Konsequenzen ableiten?

## **4. Material und Methoden**

### **4.1. Patienten**

In einem Zeitraum von 2 ½ Jahren wurden 24 männliche und 12 weibliche, insgesamt 36 Patienten konsekutiv in die Studie eingeschlossen, die mit Amiodaron (Cordarex<sup>®</sup>) therapiert wurden und die zum Zeitpunkt der radiologischen Untersuchungen keine klinischen pulmonalen Symptome aufwiesen. Indikation zur Amiodarontherapie waren eine komplexe ventrikuläre Tachykardie in 31 Fällen und refraktäres Vorhofflimmern in fünf Fällen. Das Alter betrug im Durchschnitt 64 (50 bis 81) Jahre.

Als Grunderkrankung bestanden eine koronare Herzkrankheit in 24 Fällen, eine idiopathische dilatative Kardiomyopathie in sechs Fällen, eine dekompensierte Hypertonie und andere Herzerkrankungen in jeweils drei Fällen. Bei keinem der Patienten war eine vorbestehende Lungen- oder Schilddrüsenerkrankung bekannt.

Die Amiodarondosis wurde unabhängig von der Studie für die Patienten individuell festgelegt. Daraus ergab sich eine Spannbreite für die initiale Aufsättigungsphase von 400 bis 800 mg/d (Milligramm pro Tag) für 8 bis 11 Tage und eine Erhaltungsdosis von 700 bis 2.000 mg/w (Milligramm pro Woche). Die Therapiedauer betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung durchschnittlich 346 (3 bis 1.000) Tage.

Die Amiodarontherapie wurde in fünf Fällen vorzeitig abgebrochen. Anlass waren fehlende kardiale Wirksamkeit in zwei Fällen und thyreotoxische Nebenwirkungen in drei Fällen.

Als Vergleichsgruppe wurden konsekutiv Patienten mit CT-Untersuchungen herangezogen, die keine kardiologische Grunderkrankung aufwiesen und somit keine Amiodarontherapie erhielten. Die Indikation zur CT-Untersuchung war die Frage nach pulmonaler Beteiligung im Rahmen einer Autoimmunerkrankung. Es wurden bei beiden Gruppen die Spiral-CT und die HRCT mit gleichen Untersuchungsparametern durchgeführt.

Die Vergleichsgruppe umfasst 20 männliche und 16 weibliche, insgesamt 36 Patienten bei einem Altersdurchschnitt von 52 (16 bis 86) Jahren.

Als Grunderkrankung bestanden eine Sklerodermie in 17 Fällen, ein systemischer Lupus erythematoses in 11 Fällen und eine Rheumatoide Arthritis in acht Fällen. Keiner der Patienten wies zum Zeitpunkt der radiologischen Untersuchungen klinische pulmonale Symptome auf. Patienten mit bekannten vorbestehenden Lungenfibrosen wurden ausgeschlossen.

Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf Alter und Geschlechtsverteilung.

Bei keinem der Patienten beider Gruppen war eine vorbestehende Pneumokoniose oder ein Tumorleiden bekannt. Keiner der Patienten war mit einer Bestrahlung oder einer Chemotherapie behandelt worden. Angaben zu Gewohnheiten des Nikotinabusus wurden nicht erhoben.

## **4.2. Methoden**

### **4.2.1. Untersuchungsverfahren und Gerätebeschreibung**

#### 4.2.1.1. Computertomographie des Thorax

Alle Untersuchungen wurden im Arbeitsbereich Innere Medizin des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Jena am Computertomographen SOMATOM Plus 4 der Firma Siemens Medizinische Technik (Forchheim, Deutschland) durchgeführt. Sowohl bei der Spiral-CT als auch bei der HRCT wurden die Patienten in Rückenlage bei möglichst maximaler Inspirationsstellung untersucht. Anhand des Thorax-Topogramms wurde als Untersuchungsregion die gesamte Lunge eingezeichnet. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Leber mindestens bis zur Hälfte sicher miterfasst wurde, um Veränderungen des Leber- und Milzparenchyms beurteilen zu können. Folgende Parameter wurden angewendet: Spiral-CT mit 10 mm Schichtdicke, Tischvorschub 15 mm, Pitch 1.5, 0.75 s Scanzeit pro Schicht, 143 mA Röhrenstrom, 140 kV Röhrenspannung. Das Rekonstruktionsinkrement betrug stets 10 mm, sowohl bei Rekonstruktionen im Standardalgorithmus als auch bei Verwendung eines kantenbetonenden Faltungskernes. Die Darstellung der Standardschnittbilder erfolgte mit einem Standardfenster, das einer Fensterweite (WW) von 350 HE und einer Mittellage (WL) von 50 HE entspricht. Die kantenbetonten Schnittbilder wurden im sogenannten Lungenfenster mit WW 1.300 und WL -500 dargestellt.

Als HRCT wurden Einzelschnitte von 1 mm Schichtdicke und mit 20 mm Tischvorschub angefertigt. Die Scanzeit pro Schicht betrug 1 s bei 200 mA Röhrenstrom und 140 kV Röhrenspannung. Für die Rekonstruktion kam der gleiche Algorithmus mit kantenbetonenden Faltungskern wie bei der Spiral-CT sowie die Darstellung im gleichen Lungenfenster zur Anwendung. Die Ausgabe der Bilder erfolgte auf Laserfilmen der Firma Agfa

Geavert (Brüssel, Belgien) im Format 14"x17". Alle Bilddaten wurden auf Datenträgern digital gespeichert, die eine Rekonstruktion der Originalbilder zuließ. Bei Unklarheiten konnten Vergrößerungen zur Beurteilung herangezogen werden.

#### 4.2.1.2. Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax

Die Thoraxübersichtsaufnahmen wurden im gleichen Zeitraum wie die CT-Untersuchungen angefertigt. Bei ambulanten Patienten der Amiodarongruppe handelt es sich um Aufnahmen vom gleichen Tage. Bei stationären Patienten wurden die Aufnahmen z.T. auch am Vortag bzw. einem Tag nach der CT-Untersuchung angefertigt. Die Aufnahmen wurden im gleichen Arbeitsbereich des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Jena am Stativ Vertex der Firma Siemens Medizinische Technik (Erlangen, Deutschland) in 2 Ebenen (p.a. und seitlicher Strahlengang) mit einer Röhrenspannung von 145 kV angefertigt. Die verwendeten Untersuchungsparameter entsprechen den Standardeinstellungen, wie sie in der täglichen Routine im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Anwendung finden.

#### 4.2.2. Auswertung

Alle Bilder wurden anonymisiert und von zwei erfahrenen Befundern des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie unabhängig voneinander und ohne Kenntnis der Gruppenzuordnung der Patienten ausgewertet.

Die Analyse erfolgte entsprechend den üblichen Vorgaben zur HRCT-Befundung. Referenzen für die Terminologie waren das "Glossary of Terms for CT of the Lung" [Austin et al., 1996], das "Glossary of HRCT-Terms" [Webb et al., 1993] und für die Umsetzung im deutschen Sprachgebrauch "Was heißt wie? Ansatz und Glossar zur Befundung und Verständnis in der HRCT der Lunge" [Kauczor et al., 1996].

Die überprüften Merkmale sind in Tabelle 6 (Seite 44) aufgelistet.

Tabelle 6: CT-Befundmerkmale.

| <b>Merkmalskategorie</b>                        | <b>Merkmal</b>   |
|---|--|
| Interstitielle Veränderungen                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verdickungen von interlobulären Septen</li> <li>- Verdickungen von intralobulären Septen</li> <li>- retikulonoduläre Zeichnung</li> </ul> |
| Alveoläre Veränderungen                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- umschriebene, fleckige Infiltrate</li> <li>- diffuse Dichteanhebungen</li> </ul>  |
| gemischte interstitiell-alveoläre Veränderungen | *  |
| Pleurale Veränderungen                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verdickungen der Pleura visceralis</li> <li>- Pleuraplaques</li> </ul>  |
| Atelektasen                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Totalatelektasen</li> <li>- lobär</li> <li>- segmental</li> <li>- Lappenrandatelektasen</li> </ul>  |
| Emphysem  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- zentrilobulär</li> <li>- panlobulär</li> <li>- gemischt</li> </ul>  |
| Bronchiektasen                                  | *  |
| Rundherde                                       | *  |

(\* - keine weitere Differenzierung)

Für die Erfassung der Befundmerkmale wurden die Lungen seitengetreunt und die Lungenlappen separat betrachtet. Auf der rechten Seite wurden dabei Ober- und Mittellappen zusammengefasst. Zusätzlich erfolgte eine weitere Differenzierung der Lungensegmente mit folgender Zusammenfassung: Segmente 1/2, 3, 4/5, 6, 7/8, 9/10. Zu jeder Lokalisation wurde das Vorhandensein des Befundmerkmals eingeschätzt, wobei dem Untersucher eine Skala zur Verfügung stand, die 5 Klassen von -2 für sicheres Nichtvorhandensein eines Merkmals bis +2 für sicheres Vorhandensein eines Merkmals vorsah (siehe Tabelle 7, Seite 45, erste und zweite Zeile). Um für die weitere Auswertung Scores der Befundmerkmale erstellen zu können, wurde die primäre Bewertung in Klassen von 0 bis 4 umgesetzt (siehe Tabelle 7, Seite 45, dritte Zeile).

Tabelle 7: Skalierung der Befundmerkmale für den Untersucher und Umsetzung in einen Score.

| Bewertung des Untersuchers        | -2          | -1                  | 0        | 1                 | 2         |
|-----------------------------------|-------------|---------------------|----------|-------------------|-----------|
| pleuropulmonale Zeichen vorhanden | sicher nein | wahrscheinlich nein | unsicher | wahrscheinlich ja | sicher ja |
| Score des Merkmales               | 0           | 1                   | 2        | 3                 | 4         |

Die Messungen der Parenchymdichten einzelner Organe wurden nachträglich an der CT-Workstation vorgenommen. Zur Ermittlung der Leberdichte wurden Messungen von regions of interest (ROI) im Leberparenchym mit einer Mindestfläche von jeweils 5 cm<sup>2</sup> durchgeführt. Zentrale Leberabschnitte und weit periphere Leberanteile wurden dabei ausgespart. In den anderen Organen bzw. Geweben erfolgte nur eine Messung mit einer größtmöglichem ROI.

#### 4.2.3. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm StatXact 4 (Cytel Software Corp., Cambridge, MA, USA), einem statistischen Paket für die Durchführung nicht-parametrischer Inferenzverfahren. Vorteil des Pakets ist die Durchführung „exakter“ Tests. „Exakte“ Tests basieren dabei auf empirischen Permutationsverteilungsprüfungen des beobachteten Ergebnisses und nicht auf mathematisch definierten Populationsverteilungen und werden für geringe Stichprobenzahlen kleiner 100 empfohlen (Oster, 2002 und Ludbrook, 2002). Als deskriptive statistische Parameter berechnet wurden die jeweiligen absoluten und relativen Häufigkeiten des Auftretens der in Tabelle 8 (Seite 46) aufgelisteten Merkmale (Variable „Merkmal“) in den jeweiligen Patientengruppen. Beispielhaft für die Lokalisationseinteilung ist dabei das Merkmal „Interstitielle Veränderungen“ aufgeführt. Von den beiden Auswertern (siehe Kap. 4.2.2, Seite 43) wurde dabei im Konsensentscheid das jeweilige Auftreten beziehungsweise die Sicherheit über das Auftreten eines Merkmals (Variable „Merkmalssicherheit“) auf einer Ordinalskala mit 5 Stufen, von „0“ = „sicherer Ausschluss des Merkmals“ bis „4“ = „sicheres Auftreten des Merkmals“ eingeschätzt.

Tabelle 8: Nomenklatur der Merkmale für statistische Testungen.

| <b>Merkmalsgruppe</b>                           | <b>Merkmal</b>                            | <b>Lungenlappen-<br/>oder Segment-<br/>Zuordnung</b> | <b>Seite</b> | <b>Kürzel</b> |
|---|---|--|--------------|---------------|
| Interstitielle Veränderungen                    | Gesamtheit interstitieller Veränderungen  |  |              | IS            |
|   | Verdickung der interlobulären Septen      |  |              | IS1           |
|   |   | OL/ML  | Re           | IS1RO         |
|   |   |  | Li           | IS1LO         |
|   |   | UL   | Re           | IS1RU         |
|   |   |  | Li           | IS1LU         |
|   |   | 1/2  | Re           | IS1R1         |
|   |   |  | Li           | IS1L1         |
|   |   | 3  | Re           | IS1R3         |
|   |   |  | Li           | IS1L3         |
|   |   | 4/5  | Re           | IS1R4         |
|   | Li  |  | IS1L4        |               |
|   | 6   | Re   | IS1R6        |               |
|   |   | Li   | IS1L6        |               |
| 7/8   | Re  | IS1R7  |              |               |
|   | Li  | IS1L7  |              |               |
| 9/10  | Re  | IS1R9  |              |               |
|   | Li  | IS1L9  |              |               |
| Verdickungen der intralobulären Septen          |   |  | IS2          |               |
| retikulonoduläre Veränderungen                  |   |  | IS3          |               |
| Alveoläre Veränderungen                         | Gesamtheit alveolärer Veränderungen       |  |              | AV            |
|   | umschriebene Verdichtungen                |  |              | AV1           |
|   | diffuse Dichteanhebungen                  |  |              | AV2           |
| gemischte interstitiell-alveoläre Veränderungen |   |  | MI           |               |
| Verdickungen der Pleura visceralis              |   |  | PL           |               |
| Emphysematische Veränderungen                   | Gesamtheit emphysematischer Veränderungen |  |              | EMP           |
|   | zentrilobulär                             |  |              | EMP1          |
|   | panlobulär                                |  |              | EMP2          |
|   | gemischt                                  |  |              | EMP3          |
| Atelektasen                                     |   |  | AT           |               |
| Bronchiektasen                                  |   |  | BRE          |               |

| <b>Merkmalsgruppe</b> | <b>Merkmal</b> | <b>Lungenlappen-<br/>oder Segment-<br/>Zuordnung</b> | <b>Seite</b> | <b>Kürzel</b> |
|-----------------------|----------------|--|--------------|---------------|
| Rundherde             |                |  |              | RH            |

Verglichen wurden die Gruppe der Amiodaronpatienten mit den Patienten mit Autoimmunerkrankungen (Variable „Patientengruppe“). Da beide Gruppen hinsichtlich pulmonaler Veränderungen klinisch unauffällig waren, erfolgte also nicht der Vergleich einer gesunden mit einer nicht-gesunden Patientengruppe. Weitere Variablen für die Amiodarongruppe waren die ermittelten Behandlungszeiten zum Zeitpunkt der radiologischen Untersuchung (Variable „Therapiedauer“) und die ermittelte Wochendosis Amiodaron (Variable „Dosis“).

Zur Testung von Unterschiedshypothesen wurden aufgrund des Ordinalniveaus der Variablen nichtparametrische Verfahren verwendet (Bühl und Zöfel, 1996). Für alle Verfahren wurden Unterschiede unterhalb einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% als signifikant betrachtet. Zweiseitige Testung unter der Annahme der  $H_0$ -Hypothese, dass kein Unterschied zwischen den getesteten Gruppen herrscht, wurde dann angewandt, wenn keine inhaltlich deutliche Erwartung einer Richtung des Effekts zu begründen war; einseitige Testung, wenn ein gerichteter Effekt erwartet wurde. Es ist darauf hinzuweisen, dass für nichtparametrische Verfahren im Unterschied zu parametrischen Verfahren keine adäquaten Adjustierungsverfahren bei den multiplen Einzelvergleichen angeboten werden. Auf Merkmalsebene wurden die Vergleiche entweder innerhalb einer Patientengruppe als Vergleich von mehr als zwei abhängigen Stichproben für die Variable Modalität (Röntgenuntersuchung gegen Spiral-CT gegen HRCT) beziehungsweise als Test von zwei abhängigen Stichproben (für die jeweiligen Einzelvergleiche) durchgeführt oder zwischen den verschiedenen Patientengruppen (Amiodarongruppe gegen Kontrollgruppe) als Vergleich zweier unabhängiger Stichproben.

Zur zweiseitigen Testung einer generellen Signifikanz für mehr als zwei abhängige Stichproben wurde der Friedman-Test gewählt. Nur im Signifikanzfall wurden paarweise Tests mit dem Wilcoxon-Rang-Test angeschlossen, um herauszufinden, welche der Stichproben sich im einzelnen voneinander unterscheiden. Zur zweiseitigen Testung zwischen den beiden Patientengruppen wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, auch Wilcoxon-Rangsummen-Test oder Mann-Whitney-U-Test genannt, gewählt. Zur Testung eines Einflusses

von Therapiedauer und Dosis auf den Merkmalsauftritt in der Amiodarongruppe wurde statt der Durchführung des üblichen Fisher-Freemann-Halton-Test der Jonckheere-Terpstra-Test für doppelt geordnete Zeilen-mal-Spalten-Tabellen gewählt, da dieser die Ordnungsstruktur der Variablen „Therapiedauer“ und „Dosis“ sowie der Variable „Merkmalsicherheit“ mit jeweilig ansteigenden Variablenstufen berücksichtigt. Es erfolgte eine einseitige Testung, da im Falle eines Unterschieds eine gerichtete Ergebniserwartung herrschte mit der Erwartung einer höheren Merkmalsauftrittssicherheit bei steigender Behandlungsdauer beziehungsweise Behandlungsdosis. Zur Abklärung eines Zusammenhangs zwischen den Variablen „Therapiedauer“ und „Dosis“ wurde die Spearman-Rang-Korrelation berechnet. Zur Testung der Relevanz der Einteilung der Amiodaronpatienten in Gruppen anhand der gemessenen Leberdichte beziehungsweise des Quotienten aus Leber-/Milzdichte auf den Merkmalsauftritt wurde ebenfalls der Jonckheere-Terpstra-Test für doppelt geordnete Zeilen-mal-Spalten-Tabellen gewählt, da für die Variablen „Dichte“ und „Quotient“ ansteigende Variablenstufen vorliegen. Es erfolgte wiederum eine einseitige Testung, da erneut im Falle eines Unterschieds eine gerichtete Ergebniserwartung herrschte mit der Erwartung einer höheren Merkmalsauftrittssicherheit bei steigender Leberdichte beziehungsweise Quotienten aus Leber-/Milzdichte.

In Tabelle 9 wird eine Übersicht aller durchgeführten Tests gezeigt. Die Zusammenfassung aller Ergebnisse in Tabellenform mit Angabe der Signifikanzniveaus findet sich im Anhang (Tabelle 31 bis Tabelle 39).

Tabelle 9: Übersicht aller durchgeführten Tests.

| <b>Testung</b>   | <b>Test</b>  |
|--|--|
| Testung der Modalitäten über alle Modalitäten innerhalb der Patientengruppen                             | Friedman-Test für mehrere verbundene Stichproben zur Testung der generelle Signifikanz |
|  | Wilcoxon-Rang-Test für zwei verbundene Stichproben zur Einzelvergleichstestung         |
| Testung der Modalitäten über eine Modalität zwischen den Patientengruppen                                | Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für unverbundene Stichproben                                |
| Testung eines Einflusses der Therapiedauer für die Amiodarongruppe                                       | Jonckheere-Terpstra-Test für doppelt geordnete Zeilen-mal- Spalten-Tabellen            |
| Testung eines Einflusses der Therapiedosis für die Amiodarongruppe                                       | Jonckheere-Terpstra-Test für doppelt geordnete Zeilen-mal- Spalten-Tabellen            |
| Testung auf Korrelation der Variablen Therapiedauer und Therapiedosis für die Amiodarongruppe            | Spearman-Rang-Korrelation  |
| Testung der Merkmale Leberdichte und Quotient Leber-/Milzdichte zwischen den Patientengruppen            | Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für unverbundene Stichproben                                |
| Testung auf Korrelation der Variablen Leberdichte und Quotient Leber-/Milzdichte für die Amiodarongruppe | Jonckheere-Terpstra-Test für doppelt geordnete Zeilen-mal- Spalten-Tabellen            |

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Radiologische Zeichen einer Amiodaron-Pneumopathie bei pulmonal asymptomatischen Patienten

Keine der Thorax-Übersichtsaufnahmen, die im Rahmen der regelmäßigen Verlaufskontrollen angefertigt wurden und hier zum Methodenvergleich herangezogen wurden, zeigte einen richtungsweisenden pathologischen Befund, der in der üblichen Routine eine weiterführende Diagnostik nach sich gezogen hätte. Die Abbildung 3 zeigt exemplarisch eine Thorax-Übersichtsaufnahme ohne pathologische Befunde.



Abbildung 3: Thorax-Übersichtsaufnahme eines Amiodaronpatienten ohne pathologische Befunde.

Im Rahmen dieser Studie erfolgte die systematische Bewertung der Thorax-Übersichtsaufnahmen im Vergleich zur CT, wobei die HRCT als Referenzmethode für Lungengerüstveränderungen angesehen wurde. Der Methodenvergleich wird unter 5.2.1 (Seite 59) ausgeführt. Die nachfolgend dargestellten radiologischen Zeichen beziehen sich also, wenn nicht anders hervorgehoben, auf Ergebnisse aus CT-Untersuchungen.

Bei acht der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Amiodarontherapie lagen CT-Untersuchungen vor Therapiebeginn vor. Diese wurden für individuell vergleichende Betrachtungen herangezogen, jedoch nicht in die Studienergebnisse einbezogen.

Diese individuellen Verlaufskontrollen während der Amiodarontherapie zeigten bei allen diesen Patienten radiologische Zeichen pulmonaler Veränderungen, die zuvor nicht in dieser Ausprägung nachweisbar gewesen waren. Exemplarisch für eher leichte pathologische Befunde finden sich in Abbildung 4 zunächst der Normalbefund eines Patienten vor Therapiebeginn und in Abbildung 5 flauere, milchglasartige Dichteanhebungen des Lungenparenchyms des gleichen Patienten ca. 14 Monate nach Beginn der Amiodarontherapie.

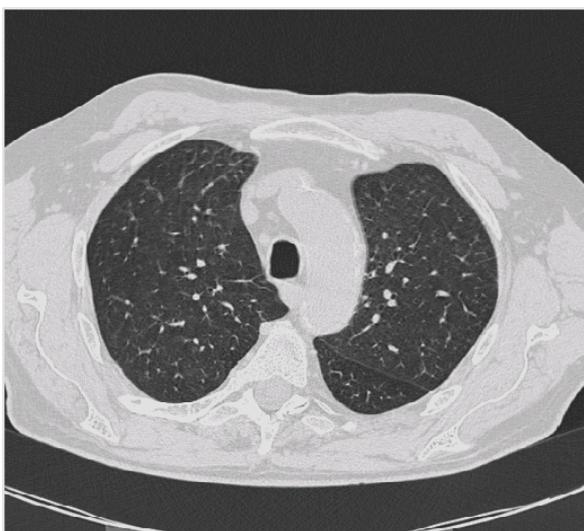


Abbildung 4: HRCT – unauffälliger pleuropulmonaler Befund vor Beginn der Amiodarontherapie.

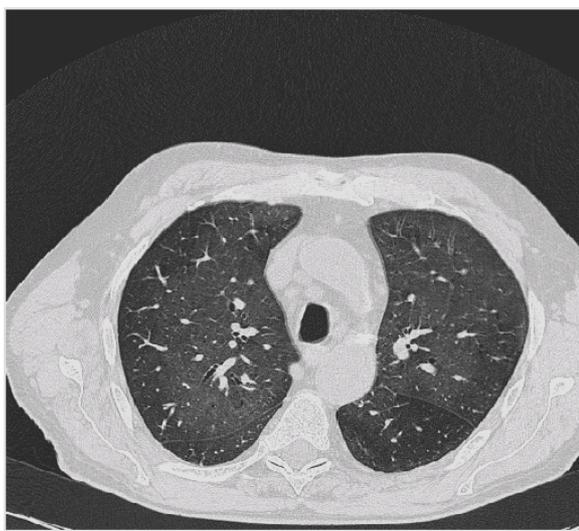


Abbildung 5: HRCT – diffuse Dichteanhebung des Lungenparenchyms. Gleicher Patient wie in Abbildung 4 ca. 14 Monate nach Beginn der Amiodarontherapie.

Auf die differenzierte Darstellung dieser Veränderungen wird an dieser Stelle verzichtet, da auf Grund der geringen Anzahl der vergleichbaren Untersuchungen keine Bewertung erfolgen kann.

Im Folgenden werden die Untersuchungsergebnisse der CT-Untersuchungen beider Patientengruppen dargestellt. Dazu werden in Tabelle 10 (Seite 52) die Mittelwerte der Scores der einzelnen Befundmerkmale für beide Gruppen gegenübergestellt. Die ausführliche Darstellung der Häufigkeit der Befundmerkmale und der prozentualen Verteilung der Scores findet sich in den Tabellen und Grafiken im Anhang.

Tabelle 10: Vergleich der HRCT-Befunde von Amiodaron- vs. Vergleichsgruppe.

| Befundmerkmale                                       | Scores               |                       | p-Werte  |
|--|----------------------|-----------------------|----------|
|  | Amiodarongruppe n=36 | Vergleichsgruppe n=36 |          |
| Interstitielle Veränderungen (IS)                    | 2,33                 | 2,42                  | 0.6280   |
| - an interlobulären Septen (IS1)                     | 1,44                 | 1,22                  | 0.2250   |
| - an intralobulären Septen (IS2)                     | 2,17                 | 2,03                  | 0.7415   |
| - retikulonoduläre Veränderungen (IS3)               | 0,67                 | 0,44                  | 0.0284 * |
| Alveoläre Veränderungen (AV)                         | 2,14                 | 1,28                  | 0.0353 * |
| - umschriebene Infiltrate (AV1)                      | 1,53                 | 1,17                  | 0.3595   |
| - diffuse Dichteanhebungen (AV2)                     | 1,64                 | 0,72                  | 0.0334 * |
| Gemischte interstitiell-alveoläre Veränderungen (MI) | 1,06                 | 1,28                  | 0.8261   |
| Viscerale Pleuraverdickungen (PL)                    | 1,64                 | 1,56                  | 0.9040   |
| Atelektasen (AT)                                     | 0,44                 | 0,11                  | 0.7184   |
| Emphysem (EMP)                                       | 1,53                 | 1,97                  | 0.2081   |
| - zentrilobulär (EMP1)                               | 1,03                 | 1,14                  | 0.9259   |
| - panlobulär (EMP2)                                  | 0,50                 | 0,42                  | 0.7805   |
| - gemischt (EMP3)                                    | 0,67                 | 1,11                  | 0.2222   |
| Rundherde (RH)                                       | 0,00                 | 0,17                  | 0.2394   |
| Bronchiektasen (BRE)                                 | 0,56                 | 0,89                  | 0.1916   |

Die Wahrscheinlichkeitswerte (p-Werte) geben wieder, welche Unterschiede als signifikant zu werten sind. In der Vergleichsgruppe gibt es für keines der Befundmerkmale einen signifikant höheren Score. Die bewerteten pleuropulmonalen Veränderungen finden sich in der Amiodarongruppe mindestens genauso häufig wie in der Vergleichsgruppe. In beiden Gruppen dominieren fibrotische Veränderungen, in der Amiodarongruppe gefolgt von infiltrativen Prozessen und pleuralen Läsionen, in der Vergleichsgruppe gefolgt von emphysematischen Veränderungen und pleuralen Läsionen. Atelektasenbildung, pulmonale Rundherde und Bronchiektasen wurden in beiden Gruppen nur vereinzelt gefunden.

In der Amiodarongruppe gibt es signifikant höhere Scores bei diffusen Dichteanhebungen sowie für die Gesamtheit der alveolären Veränderungen. Die retikulonodulären Veränderungen sind im Vergleich zu den anderen Merkmalen der fibrotischen Veränderungen in beiden Gruppen geringer, in der Amiodarongruppe jedoch mit einem signifikant höheren Score als in der Vergleichsgruppe. Während Tabelle 10 die Ergebnisse der Referenzmethode HRCT auflistet, wurden für die Tabelle 11 die Ergebnisse der Spiral-CT herangezogen. Es zeigt sich eine ähnliche Verteilung der Befundmerkmale, ohne dass sich jedoch für einen einzelnen Score ein signifikanter Unterschied nachweisen lässt. Die ausführlichen Ergebnisse finden sich im Anhang.

Tabelle 11: Vergleich der Spiral-CT-Befunde von Amiodaron- vs. Vergleichsgruppe.

| Befundmerkmale                                       | Scores               |                       | p-Werte |
|--|----------------------|-----------------------|---------|
|  | Amiodarongruppe n=36 | Vergleichsgruppe n=36 |         |
| Interstitielle Veränderungen (IS)                    | 2,03                 | 1,89                  | 0.6502  |
| - an interlobulären Septen (IS1)                     | 1,47                 | 1,14                  | 0.0989  |
| - an intralobulären Septen (IS2)                     | 1,58                 | 1,56                  | 0.7436  |
| - retikulonoduläre Veränderungen (IS3)               | 0,92                 | 0,64                  | 0.0826  |
| Alveoläre Veränderungen (AV)                         | 1,67                 | 1,39                  | 0.5612  |
| - umschriebene Infiltrate (AV1)                      | 1,06                 | 1,25                  | 0.5501  |
| - diffuse Dichteanhebungen (AV2)                     | 0,92                 | 0,56                  | 0.8081  |
| Gemischte interstitiell-alveoläre Veränderungen (MI) | 0,78                 | 1,39                  | 0.1605  |
| Viscerale Pleuraverdickungen (PL)                    | 1,61                 | 1,58                  | 0.9382  |
| Atelektasen (AT)                                     | 0,44                 | 0,06                  | 0.2303  |
| Emphysem (EMP)                                       | 1,36                 | 1,17                  | 0.3800  |
| - zentrilobulär (EMP1)                               | 1,14                 | 0,89                  | 0.2752  |
| - panlobulär (EMP2)                                  | 0,67                 | 0,28                  | 0.0977  |
| - gemischt (EMP3)                                    | 0,28                 | 0,72                  | 0.3807  |
| Rundherde (RH)                                       | 0,11                 | 0,17                  | 1.0000  |
| Bronchiektasen (BRE)                                 | 0,39                 | 0,97                  | 0.1020  |

Der Methodenvergleich wird unter 5.2.2 (Seite 60) ausführlich dargestellt. Doch bereits an dieser Stelle fallen die geringeren Scores für die Gesamtheit alveolärer Veränderungen und für diffuse alveoläre Dichteanhebungen in beiden Gruppen auf, die sich aus der Spiral-CT ableiten.

Die Werte sind nachfolgend zur besseren Übersichtlichkeit in zwei Diagrammen dargestellt, wobei Abbildung 6 die Ergebnisse der HRCT aus Tabelle 10 und in Abbildung 7 die Ergebnisse der Spiral-CT aus Tabelle 11 dargestellt sind.

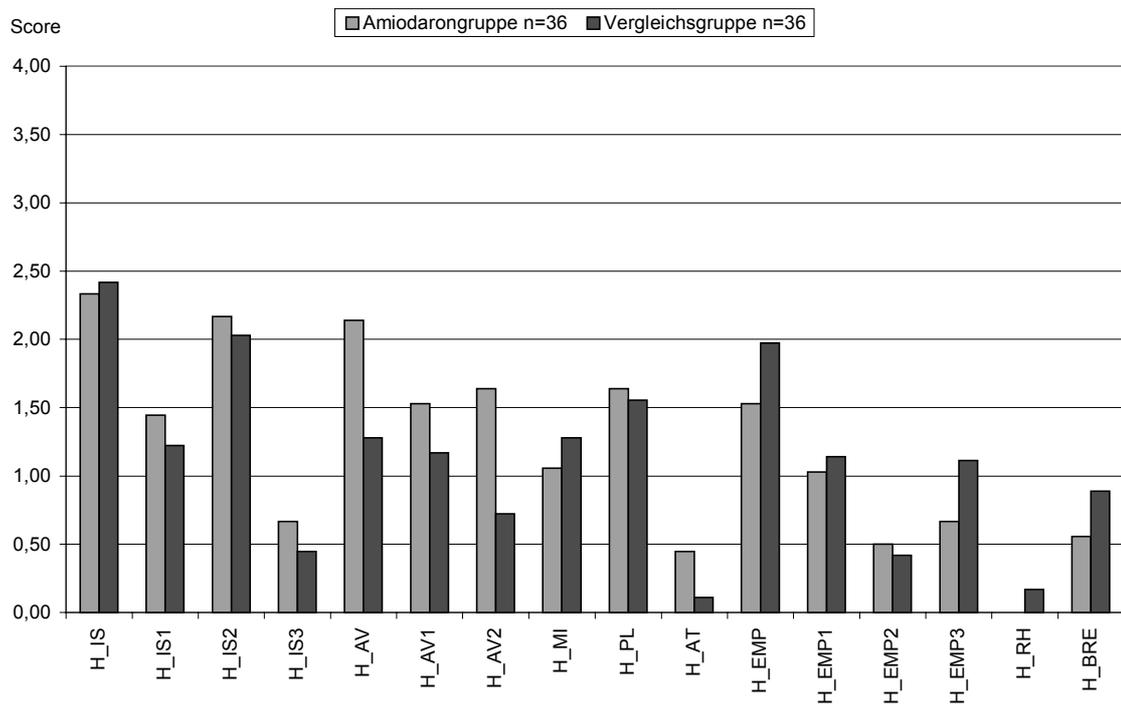


Abbildung 6: Scores der Befundmerkmale in der HRCT, Amiodaron- und Vergleichsgruppe.

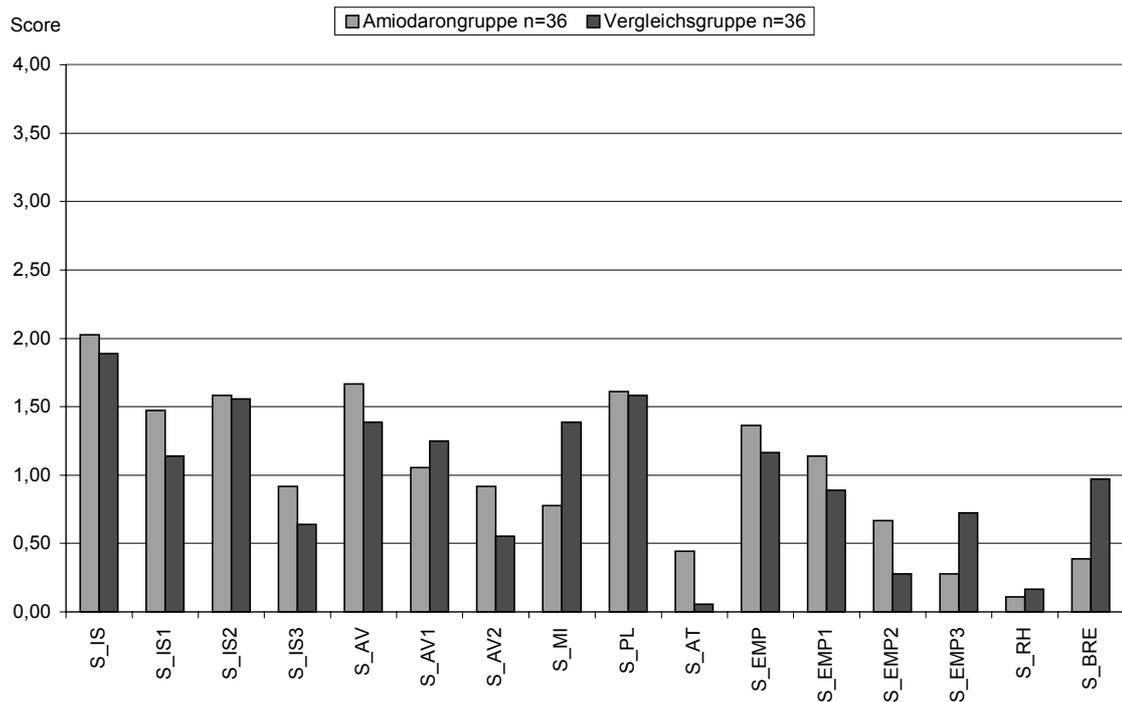


Abbildung 7: Scores der Befundmerkmale in der Spiral-CT, Amiodaron- und Vergleichsgruppe.

Abbildung 8 zeigt beispielhaft, wie die verschiedenen Befundmerkmale in verschiedenen Ausprägungen gleichzeitig vorliegen können. Es soll außerdem verdeutlicht werden, dass es sich bei klinisch pulmonal asymptomatischen Patienten um eine vergleichsweise milde Ausprägung handeln kann. Das Vorliegen der Befundmerkmale ist dabei jedoch sicher gegeben.

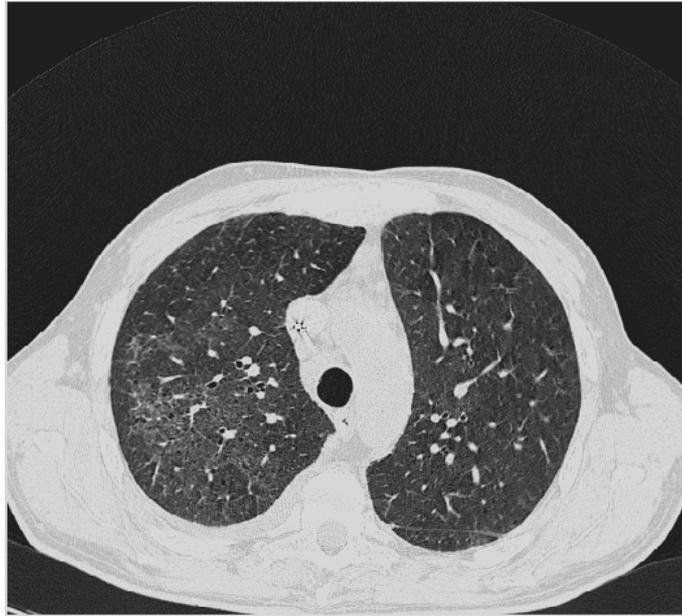


Abbildung 8: HRCT während Amiodarontherapie - diffuse Dichteanhebungen des Lungenparenchyms, Verdickungen von inter- and intralobulären Septen.

Wie unter 4.2.2 und in Tabelle 7 (Seite 46) aufgeführt, erfolgte eine seitengetrennte und separate Betrachtungen der Lungenlappen und der Lungensegmente. Im Anhang finden sich Polarplots (Abbildung 26 bis Abbildung 29), die schnelle topographische Seiten- und Segmentzuordnungen der mittleren Häufigkeiten der einzelnen Befundmerkmale zulassen. Statistische Auswertungen wurden nur für die Ergebnisse mit Zuordnung zu den Lungenlappen durchgeführt, wie sie nachfolgend in Abbildung 9 bis Abbildung 12 dargestellt sind. Mit Ausnahme der Befundmerkmale „diffuse Dichteanhebungen“ (H\_AV2) und „panlobuläre emphysematische Veränderungen“ (H\_EMP2) fällt eine basale Betonung der Merkmalsausprägungen auf. Diese Häufungen waren signifikant. Im Seitenvergleich zeigt sich eine leichte rechtsseitige Betonung für die Merkmale „umschriebene Infiltrate“ (H\_AV1) und „gemischte interstitiell-alveoläre Veränderungen“ (H\_MI).

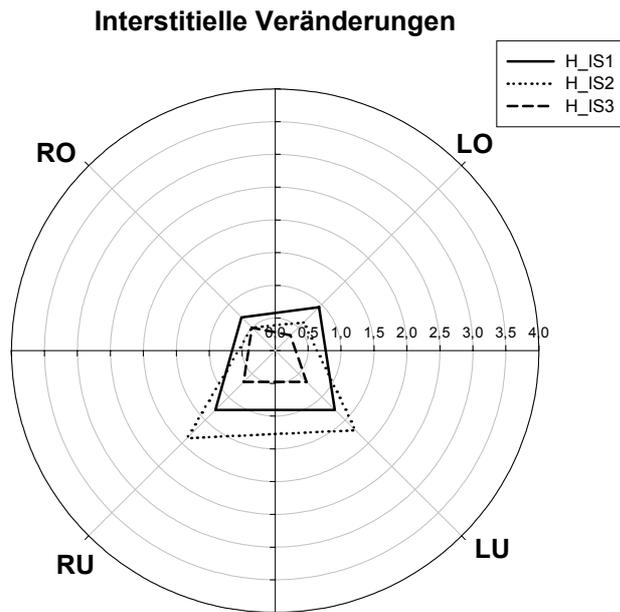


Abbildung 9: Lokalisationen der mittleren Häufigkeit interstitieller Veränderungen der Amiodarongruppe im HRCT. RO = rechter Ober- und Mittellappen, RU = rechter Unterlappen, LO = linker Oberlappen, LU = linker Unterlappen.

**Alveoläre Veränderungen und  
gemischt interstitiell-alveoläre Veränderungen**

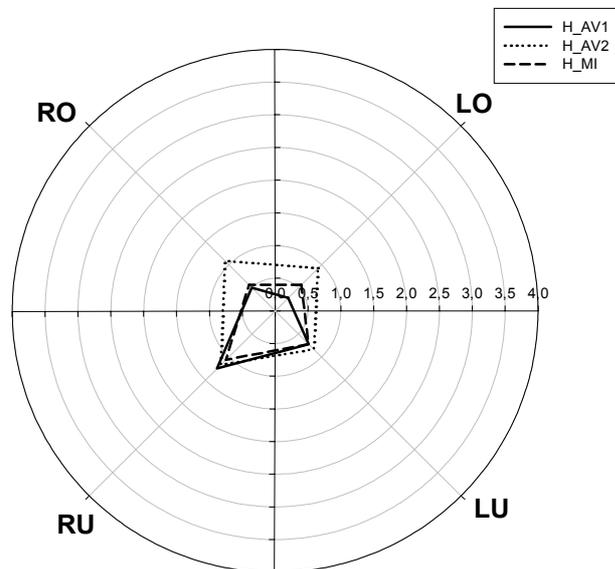


Abbildung 10: Lokalisationen der mittleren Häufigkeiten von alveolären und gemischt interstitiell-alveolären Veränderungen der Amiodarongruppe im HRCT. RO = rechter Ober- und Mittellappen, RU = rechter Unterlappen, LO = linker Oberlappen, LU = linker Unterlappen.

**Pleurale Läsionen, Atelektasen,  
Bronchiektasen und Rundherde**

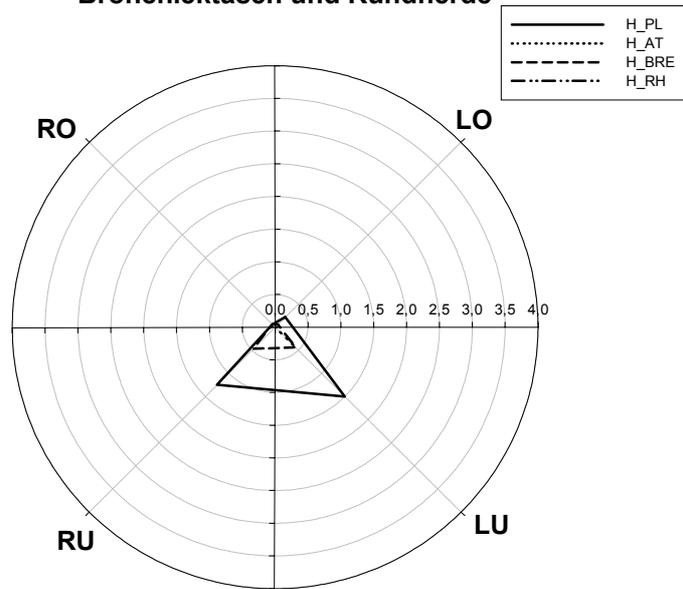


Abbildung 11: Lokalisationen der mittleren Häufigkeiten von pleuralen Läsionen, Bronchiektasen und Rundherden der Amiodarongruppe im HRCT. RO = rechter Ober- und Mittellappen, RU = rechter Unterlappen, LO = linker Oberlappen, LU = linker Unterlappen.

**Emphysematische Veränderungen**

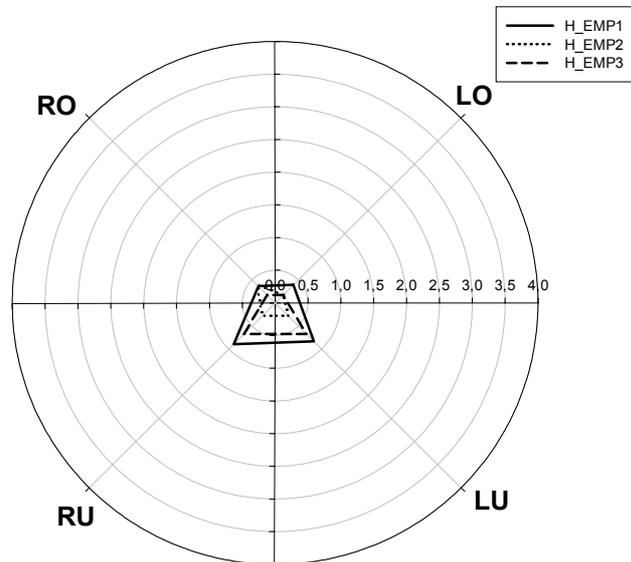


Abbildung 12: Lokalisationen der mittleren Häufigkeiten emphysematischer Veränderungen der Amiodarongruppe im HRCT. RO = rechter Ober- und Mittellappen, RU = rechter Unterlappen, LO = linker Oberlappen, LU = linker Unterlappen.

## 5.2. Vergleich der Wertigkeit der verschiedenen radiologischen Untersuchungstechniken: Thoraxübersichtsaufnahme, Spiral-CT des Thorax und High-Resolution-CT der Lungen (HRCT)

### 5.2.1. Wertigkeit der Thorax-Übersichtsaufnahme im Vergleich zur HRCT

Die Gegenüberstellung der Mittelwerte der ermittelten Scores der einzelnen Befundmerkmale erfolgt in Tabelle 12. Dabei handelt es sich um eine zusammenfassende Darstellungsform der Ergebnisse, die im Einzelnen den Tabellen und Grafiken im Anhang zu entnehmen sind. Die Wahrscheinlichkeitswerte (p-Werte) zeigen an, welche Unterschiede als signifikant zu werten sind. Das trifft auf alle Befundmerkmale zu, außer für Läsionen der Pleura visceralis, Atelektasen und Rundherde. Die beiden letztgenannten Merkmale weisen in beiden Untersuchungsmethoden einen sehr geringen Score auf. Es handelte sich um Einzelfälle.

Tabelle 12: Amiodarongruppe - Vergleich der Scores von Befundmerkmalen von HRCT und Thorax-Übersichtsaufnahmen.

| Befundmerkmale                                       | Scores    |                                | p-Werte   |
|--|-----------|--------------------------------|-----------|
|  | HRCT n=36 | Thorax-Übersichtsaufnahme n=36 |           |
| Interstitielle Veränderungen (IS)                    | 2,33      | 0,67                           | 0.0000 ** |
| - an interlobulären Septen (IS1)                     | 1,44      | 0,44                           | 0.0000 ** |
| - an intralobulären Septen (IS2)                     | 2,17      | 0,44                           | 0.0000 ** |
| - retikulonoduläre Veränderungen (IS3)               | 0,67      | 0,17                           | 0.0001 ** |
| Alveoläre Veränderungen (AV)                         | 2,14      | 0,33                           | 0.0000 ** |
| - umschriebene Infiltrate (AV1)                      | 1,53      | 0,22                           | 0.0000 ** |
| - diffuse Dichteanhebungen (AV2)                     | 1,64      | 0,22                           | 0.0000 ** |
| Gemischte interstitiell-alveoläre Veränderungen (MI) | 1,06      | 0,42                           | 0.0005 ** |
| Viscerale Pleuraverdickungen (PL)                    | 1,64      | 1,36                           | 0.1744    |
| Atelektasen (AT)                                     | 0,44      | 0,19                           | 0.1250    |

| Befundmerkmale         | Scores    |                                | p-Werte   |
|------------------------|-----------|--------------------------------|-----------|
|                        | HRCT n=36 | Thorax-Übersichtsaufnahme n=36 |           |
| Emphysem (EMP)         | 1,53      | 0,22                           | 0.0000 ** |
| - zentrilobulär (EMP1) | 1,03      | 0,06                           | 0.0000 ** |
| - panlobulär (EMP2)    | 0,50      | 0,03                           | 0.0039 ** |
| - gemischt (EMP3)      | 0,67      | 0,00                           | 0.0005 ** |
| Rundherde (RH)         | 0,00      | 0,06                           | 0.1573    |
| Bronchiektasen (BRE)   | 0,56      | 0,03                           | 0.0020 ** |

### 5.2.2. Wertigkeit der Spiral-CT im Vergleich zur HRCT

Die Gegenüberstellung der Mittelwerte der ermittelten Scores der einzelnen Befundmerkmale für die Amiodarongruppe erfolgt in Tabelle 13. Für die Spiral-CT der Amiodarongruppe weist keiner der Befundmerkmale einen signifikant höheren Score auf als in der HRCT. Dagegen wurden mit der Referenzmethode HRCT signifikant höhere Scores für interstitielle Veränderungen an den intralobulären Septen, diffuse alveoläre Dichteanhebungen, gemischte interstitiell-alveoläre Veränderungen und gemischte emphysematische Veränderungen gefunden. Sowohl für die Gesamtheit alveolärer Veränderungen, umschriebenen Infiltraten als auch für die Gesamtheit emphysematischer Veränderungen und die anderen einzelnen Emphysemformen wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt.

Tabelle 13: Amiodarongruppe - Vergleich der Scores von Befundmerkmalen im Vergleich von HRCT und Spiral-CT.

| Befundmerkmale                                       | Scores    |                | p-Werte  |
|--|-----------|----------------|----------|
|  | HRCT n=36 | Spiral-CT n=36 |          |
| Interstitielle Veränderungen (IS)                    | 2,33      | 2,03           | 0.1244   |
| - an interlobulären Septen (IS1)                     | 1,44      | 1,47           | 0.9824   |
| - an intralobulären Septen (IS2)                     | 2,17      | 1,58           | 0.0102 * |
| - retikulonoduläre Veränderungen (IS3)               | 0,67      | 0,92           | 0.2148   |
| Alveoläre Veränderungen (AV)                         | 2,14      | 1,67           | 0.0544   |
| - umschriebene Infiltrate (AV1)                      | 1,53      | 1,06           | 0.0527   |
| - diffuse Dichteanhebungen (AV2)                     | 1,64      | 0,92           | 0.0105 * |
| Gemischte interstitiell-alveoläre Veränderungen (MI) | 1,06      | 0,78           | 0.0313 * |
| Viscerale Pleuraverdickungen (PL)                    | 1,64      | 1,61           | 0.7252   |
| Atelektasen (AT)                                     | 0,44      | 0,44           | -        |
| Emphysem (EMP)                                       | 1,53      | 1,36           | 0.5408   |
| - zentrilobulär (EMP1)                               | 1,03      | 1,14           | 0.5781   |
| - panlobulär (EMP2)                                  | 0,50      | 0,67           | 0.5547   |
| - gemischt (EMP3)                                    | 0,67      | 0,28           | 0.0430 * |
| Rundherde (RH)                                       | 0,00      | 0,11           | 0.1573   |
| Bronchiektasen (BRE)                                 | 0,56      | 0,39           | 0.1563   |

Die Gegenüberstellung der Mittelwerte der ermittelten Scores der einzelnen Befundmerkmale für die Vergleichsgruppe erfolgt in Tabelle 14.

Auch für die Spiral-CT der Vergleichsgruppe weist kein Befundmerkmal einen signifikant höheren Score auf als in der HRCT. Wiederum wurden mit der Referenzmethode hoch signifikant höhere Scores für „interstitielle Veränderungen an den intralobulären Septen“ und „gemischte emphysematische Veränderungen“ gefunden. Darüber hinaus waren die „Gesamtheit von interstitiellen Veränderungen“ und die „Gesamtheit emphysematischer Veränderungen“ mittels HRCT hoch signifikant höher eingestuft worden.

Tabelle 14: Vergleichsgruppegruppe - Vergleich der Häufigkeit von Befundmerkmalen im Vergleich von HRCT und Spiral-CT.

| Befundmerkmale                                       | Score     |                | p-Wert    |
|--|-----------|----------------|-----------|
|  | HRCT n=36 | Spiral-CT n=36 |           |
| Interstitielle Veränderungen (IS)                    | 2,42      | 1,89           | 0.0028 ** |
| - an interlobulären Septen (IS1)                     | 1,22      | 1,14           | 0.4531    |
| - an intralobulären Septen (IS2)                     | 2,03      | 1,56           | 0.0071 ** |
| - retikulonoduläre Veränderungen (IS3)               | 0,44      | 0,64           | 0.4375    |
| Alveoläre Veränderungen (AV)                         | 1,28      | 1,39           | 0.5000    |
| - umschriebene Infiltrate (AV1)                      | 1,17      | 1,25           | 0.6250    |
| - diffuse Dichteanhebungen (AV2)                     | 0,72      | 0,56           | 0.1250    |
| Gemischte interstitiell-alveoläre Veränderungen (MI) | 1,28      | 1,39           | 0.3438    |
| Viscerale Pleuraverdickungen (PL)                    | 1,56      | 1,58           | 0.9111    |
| Atelektasen (AT)                                     | 0,11      | 0,06           | 0.5000    |
| Emphysem (EMP)                                       | 1,97      | 1,17           | 0.0015 ** |
| - zentrilobulär (EMP1)                               | 1,14      | 0,89           | 0.4431    |
| - panlobulär (EMP2)                                  | 0,42      | 0,28           | 0.6172    |
| - gemischt (EMP3)                                    | 1,11      | 0,72           | 0.0078 ** |
| Rundherde (RH)                                       | 0,17      | 0,17           | -         |
| Bronchiektasen (BRE)                                 | 0,89      | 0,97           | 0.4492    |

Einen Eindruck zur Verschiedenheit des Bildeindruckes von HRCT und Spiral-CT vermitteln die Abbildung 21 und Abbildung 22 (Seite 71).

### 5.3. Pleuropulmonale Veränderungen der Amiodaronpatienten in Bezug zu Dosismenge und Therapiedauer

Bezüglich der Erhaltungsdosis von Amiodaron ließen sich die Patienten wie folgt gruppieren: sieben Patienten mit einer Erhaltungsdosis von 700 mg pro Woche, 14 Patienten mit 1.200 mg pro Woche, 13 Patienten mit 1.400 mg pro Woche und zwei Patienten mit 2.000 mg pro Woche. Abbildung 13 zeigt den Vergleich der Scores der Befundmerkmale dieser Gruppen. Dabei lässt sich keine Abhängigkeit zur Erhaltungsdosis feststellen. Die statistische Testung ergab lediglich für das Befundmerkmal „gemischter emphysematischer Veränderungen“ (Variable H\_EMP3) einen signifikanten Unterschied.

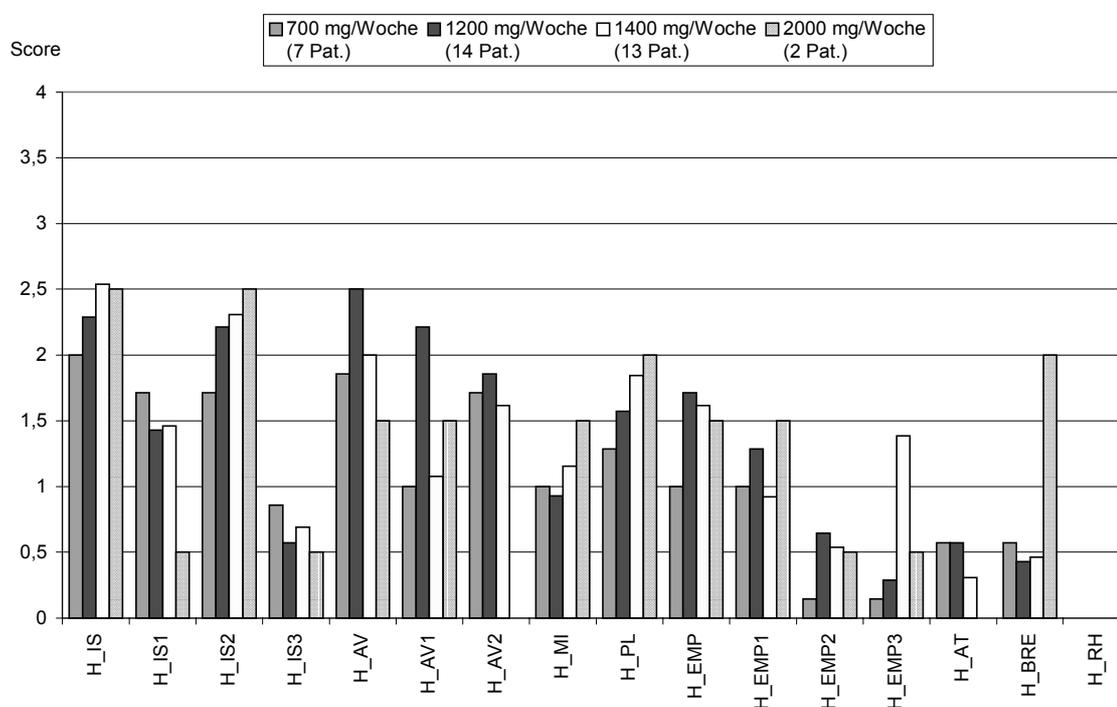


Abbildung 13: Amiodarongruppe - Scores der pleuropulmonalen Befundmerkmale in Bezug zur Erhaltungsdosis.

In Bezugnahme auf die Therapiedauer zum Zeitpunkt der Untersuchungen wurden die Amiodaronpatienten wie folgt gruppiert: 13 Patienten mit einer Therapiedauer von drei Monaten, 12 Patienten mit einer Therapiedauer von 12 Monaten, sechs Patienten mit einer Therapiedauer von 24 Monaten und fünf Patienten mit einer Therapiedauer von 36 Monaten. Abbildung 14 zeigt den Vergleich der Scores der Befundmerkmale dieser Gruppen.

Dabei ist keine Abhängigkeit zur Therapiedauer zu erkennen. Auch die statistische Testung ergab keine signifikanten Unterschiede.

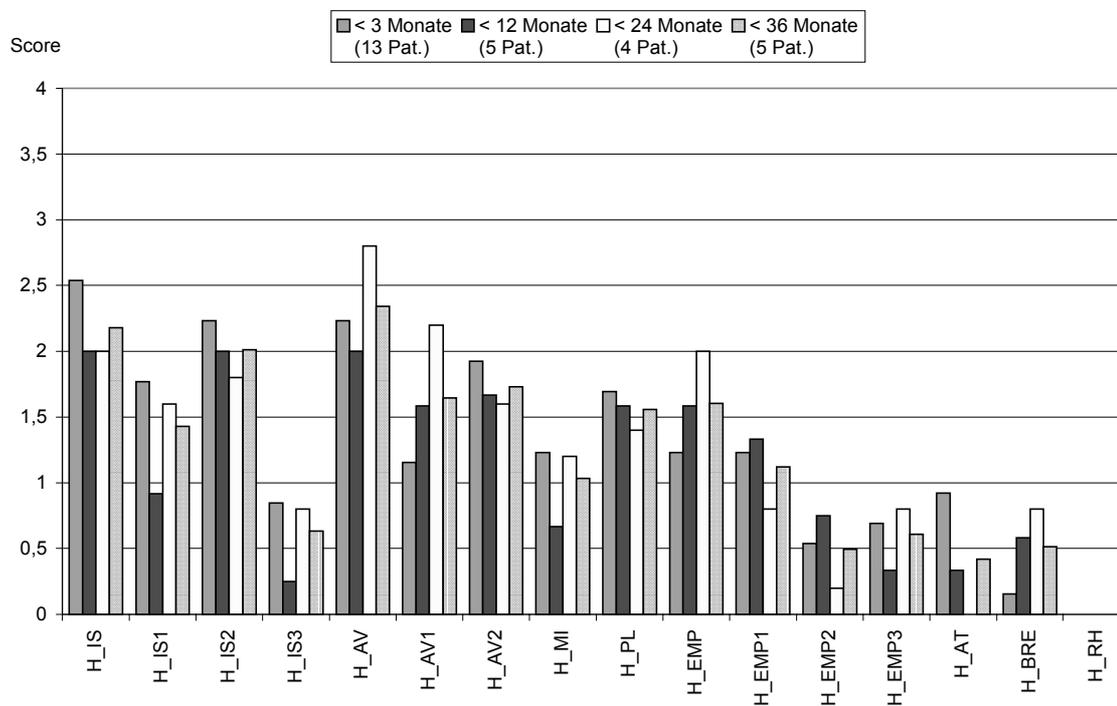


Abbildung 14: Amiodarongruppe - Scores der pleuropulmonalen Befundmerkmale in Bezug zur Therapiedauer.

#### 5.4. Spezifische Zeichen einer Amiodaron-Pneumopathie

Als sicher geltende Zeichen einer pulmonalen Amiodaron-Intoxikation wurden bei keinem der Patienten unserer Studie gefunden. So waren bei keiner der gezielten Dichtemessungen der pleuropulmonalen Veränderungen mittlere Dichteanhebungen der Läsionen oder der Atelektasen über 100 HE nachweisbar.

Um die Akkumulation des Amiodarons zu objektivieren, wurden zusätzlich Dichtemessungen in den parenchymatösen Organen Leber und Milz durchgeführt. In der Amiodarongruppe war die durchschnittlich gemessene Leberdichte mit 71 HE (56 bis 89 HE) signifikant ( $p < 0,01$ ) höher als in der Vergleichsgruppe mit 54 HE (48 bis 66 HE).

Die ermittelten Leberdichten der Amiodaronpatienten wurden gruppiert und mit den mittleren Scores der pleuropulmonalen Veränderungen ins Verhältnis gesetzt. Folgende Gruppen wurden gebildet: 17 Patienten mit einer mittleren Leberdichte kleiner als 70 HE, 15

Patienten mit einer mittleren Leberdichte von 70 bis 80 HE und vier Patienten mit einer mittleren Leberdichte größer als 80 HE.

Abbildung 15 illustriert den Vergleich der mittleren Scores der Befundmerkmale der Amiodaronpatienten in Bezug zur Leberdichte.

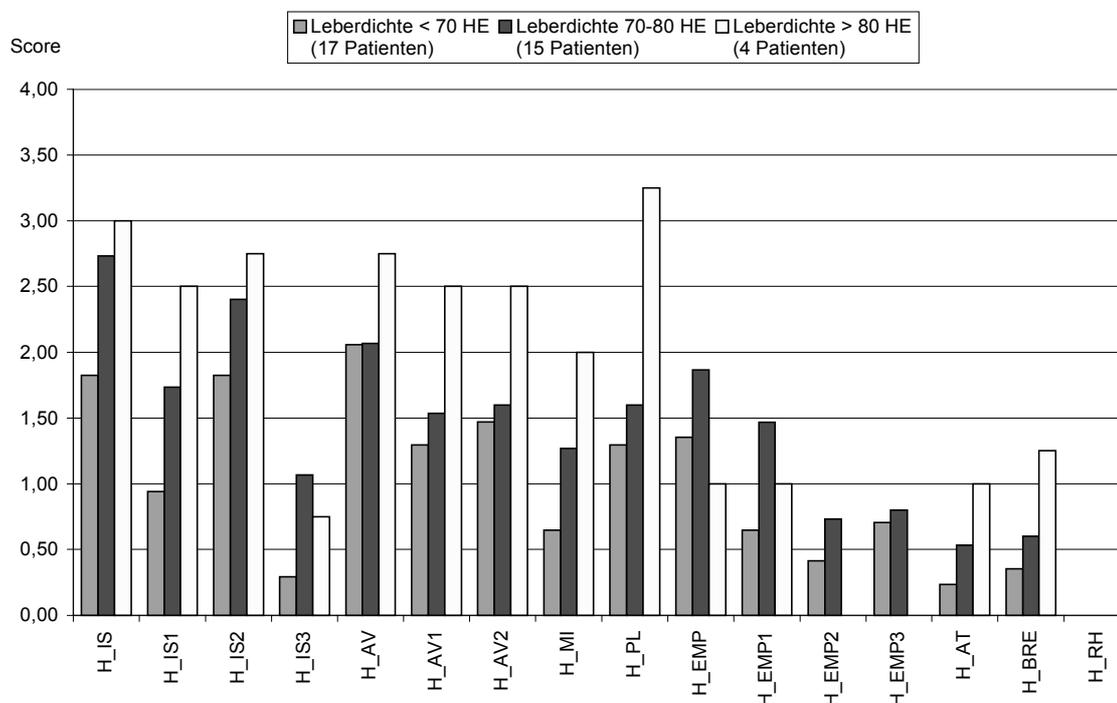


Abbildung 15: Amiodarongruppe - Scores pleuropulmonaler Befundmerkmale in Bezug zur mittleren Leberdichte.

Mit zunehmender Leberdichte zeigen auch die mittleren Scores „interstitieller Veränderungen“, der „alveolären Veränderungen“, der „gemischten Veränderungen“, der „pleuralen Läsionen“ sowie der „Atelektasen“ und „Bronchiektasen“ eine Zunahme. Besonders große Unterschiede sind für den mittleren Score pleuraler Läsionen auszumachen. Im Vergleich der Gruppe mit einer Leberdichte größer als 80 HE mit der Gruppe mit einer Leberdichte kleiner als 70 HE beträgt die Differenz dieses Scores 1,96.

Die statistische Testung ergab nur für „interstitielle Veränderungen“ (H\_IS, H\_IS1 und H\_IS2) signifikante Unterschiede, während für die anderen Befundmerkmale das Signifikanzniveau ( $p < 0,05$ ) verfehlt wurde. Dies wurde teilweise auf eine zu ungleichmäßige Besetzung der Klassen zurückgeführt. Da nicht von dem tatsächlichen Fehlen von Unterschieden auszugehen war, wurde zusätzlich eine alternative Klassifizierung vorgenommen. Dazu wurde der Quotient aus den Dichtewerten von Leber und Milz ermittelt.

In der Amiodarongruppe war der Quotient aus den durchschnittlich gemessenen Dichten von Leber und Milz mit 1,41 (1,05 bis 1,71) signifikant ( $p < 0,01$ ) höher als in der Vergleichsgruppe mit 1,14 (0,89 bis 1,34). Anhand der ermittelten Quotienten wurden die Amiodaronpatienten wiederum gruppiert. Es ergab sich eine Patientenverteilung in folgende Gruppen: 15 Patienten mit einem Quotienten kleiner als 1,2, 12 Patienten mit einem Quotienten von 1,2 bis 1,4 und neun Patienten mit einem Quotienten größer als 1,4. In Abbildung 16 sind die Scores der Befundmerkmale in Bezug zum Quotienten aus Leber- und Milzdichte dargestellt.

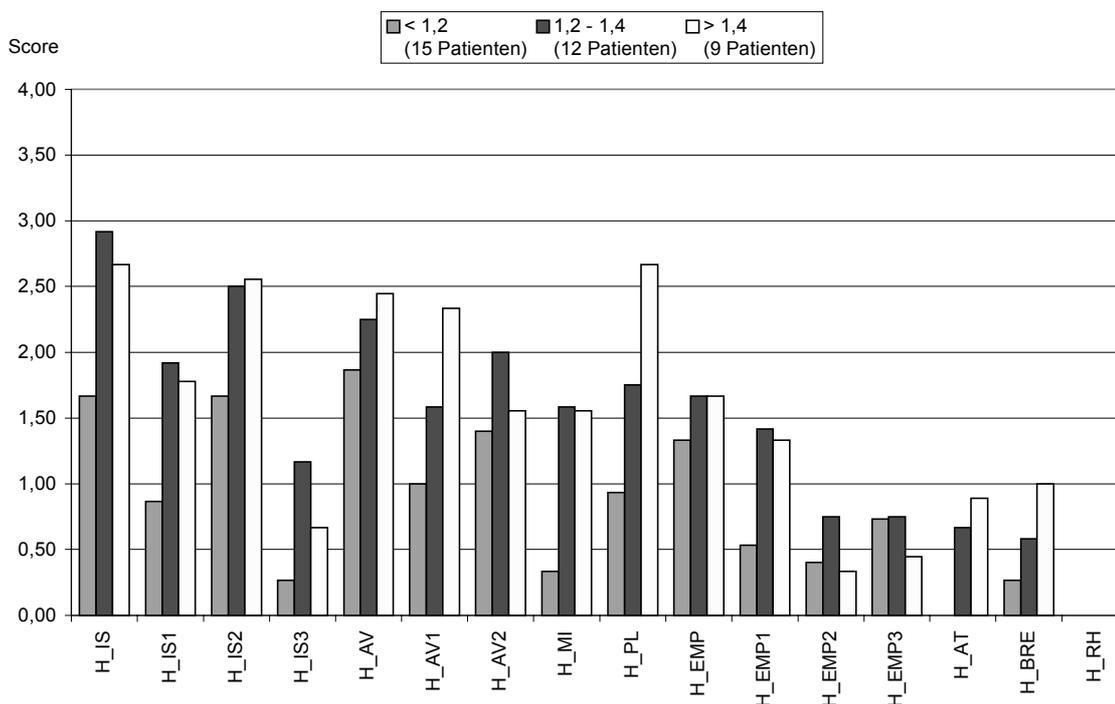


Abbildung 16: Amiodarongruppe - Mittlere Scores der Merkmalskategorien in Bezug zum Quotienten aus mittlerer Leberdichte und mittlerer Milzdichte.

Mit zunehmendem Quotienten sind wiederum die Unterschiede für den Score „pleuraler Veränderungen“ besonders groß. Im Vergleich der Klasse mit einem Quotienten größer als 1,4 zur Klasse mit einem Quotienten kleiner als 1,2 beträgt die Differenz dieses Scores 1,73.

Bei dieser Klassifizierung anhand des Quotienten aus gemessener Leber- und Milzdichte waren die Unterschiede bei den „pleuralen Läsionen“ (H\_PL) hoch signifikant ( $p < 0,01$ ) und bei „interstitiellen Veränderungen“ (H\_IS, H\_IS1 und H\_IS2), den „gemischten inter-

stitiell-alveolären Veränderungen“ und den „zentrilobulären emphysematischen Veränderungen“ (H\_EMP1) signifikant unterschiedlich ( $p < 0,05$ ).

Bei den vier Patienten der Amiodarongruppe mit einer Dichteanhebung des Leberparenchyms auf größer als 80 HE waren jeweils relativ hohe Scores pleuraler, interstitieller und alveolärer Veränderungen zu verzeichnen. Tabelle 15 listet die Einzelscores der Befundmerkmale für diese Patienten auf.

Tabelle 15: Wertetabelle von 4 Amiodaronpatienten mit einer Leberdichteerhöhung  $> 80$ HE.

|   | Pat. 6 | Pat. 16 | Pat. 25 | Pat. 32 |
|---|--------|---------|---------|---------|
| <b>Dichtemessungen (Spiral-CT)</b>              |        |         |         |         |
| Leberdichte (HE)                                | 82     | 89      | 80      | 83      |
| Leber/Milz-Quotient                             | 1,61   | 1,71    | 1,54    | 1,68    |
| <b>Befundmerkmale im HRCT [Score]</b>           |        |         |         |         |
| Interstitielle Veränderungen                    | 3      | 3       | 3       | 4       |
| - an interlobulären Septen                      | 3      | 3       | 3       | 4       |
| - an intralobulären Septen                      | 3      | 3       | 3       | 3       |
| - retikulonoduläre Veränderungen                | 0      | 1       | 0       | 3       |
| Alveoläre Veränderungen                         | 4      | 4       | 3       | 4       |
| - umschriebene Infiltrate                       | 3      | 4       | 3       | 4       |
| - diffuse Dichteanhebungen                      | 4      | 4       | 2       | 4       |
| Gemischte interstitiell-alveoläre Veränderungen | 3      | 3       | 1       | 4       |
| Viscerale Pleuraverdickungen                    | 4      | 4       | 3       | 4       |
| Atelektasen                                     | 4      | 4       | 0       | 0       |
| Emphysem  | 0      | 2       | 1       | 3       |
| - zentrilobulär                                 | 0      | 2       | 1       | 3       |
| - panlobulär                                    | 0      | 0       | 0       | 0       |
| - gemischt                                      | 0      | 0       | 0       | 0       |
| Rundherde                                       | 0      | 0       | 0       | 0       |
| Bronchiektasen                                  | 0      | 0       | 2       | 3       |

Da auch bei diesen vier Patienten keine als beweisend geltende Zeichen einer pulmonalen Amiodaron-Intoxikation gefunden werden konnten, erfolgte zusätzlich eine Pixel-genaue Analyse der einzelnen Veränderungen. Dabei wurden in den Histogrammen Spitzenwerte

(Peak) von jeweils weit über 100 HE registriert. Exemplarisch werden die Messungen in Abbildung 17 bis Abbildung 19 dargestellt.

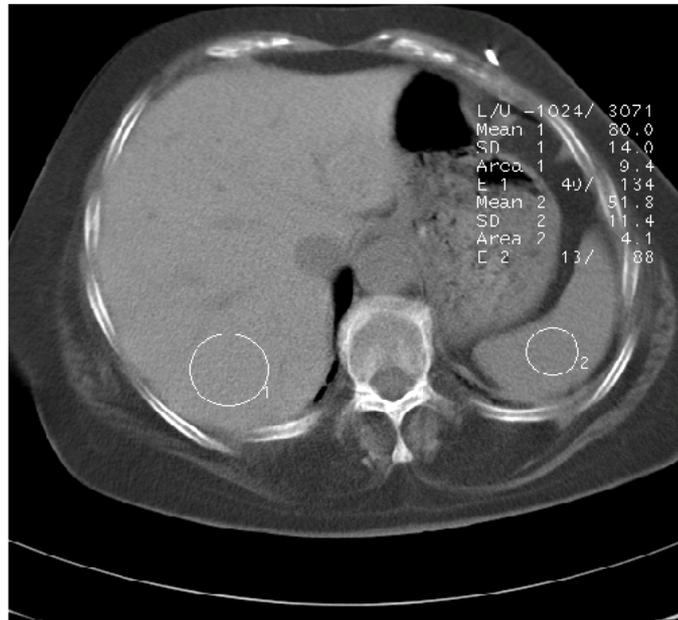


Abbildung 17: Spiral-CT. Messungen der CT-Dichtewerte von Leber und Milz. Die Leberdichte betrug 80 HE, der Dichtequotient von Leber und Milz betrug 1,54.

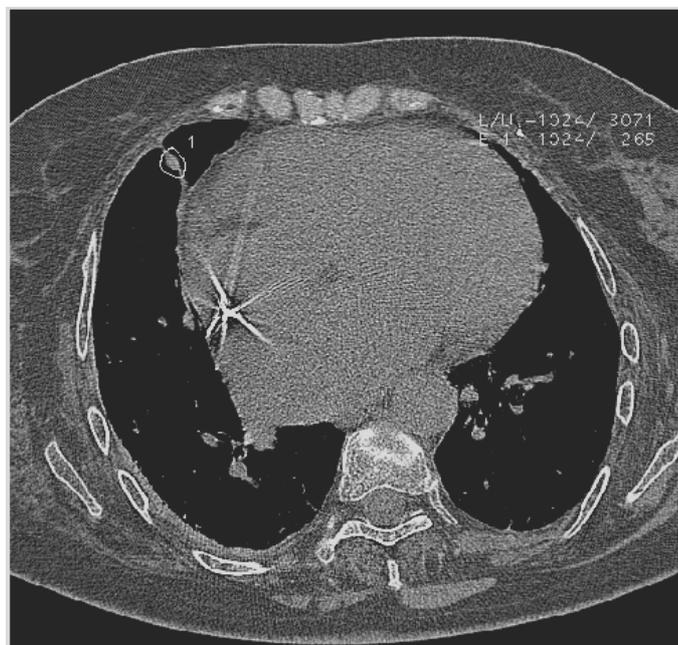


Abbildung 18: Die Messung der CT-Dichte einer subpleuralen Verdichtung bei gleichem Patienten und Zeitpunkt wie Abbildung 17 ergab einen Spitzenwert von 265 HE.



Abbildung 19: Die CT-Ausschnittsvergrößerung zeigte eine Verdickung der Pleura visceralis und Ausbildung einer bandförmigen interlobulären Verdichtung. Die Messung der CT-Dichtewerte ergab einen Spitzenwert von 323 HE.

### **5.5. Verlaufskontrolle und Reversibilität der pleuropulmonalen Veränderungen**

Die Amiodarontherapie wurde im Beobachtungszeitraum bei fünf Patienten abgebrochen. Bei zwei Patienten wurde der therapeutische Effekt nicht erwartungsgemäß erzielt und es erfolgte deshalb eine Therapieumstellung. Bei drei Patienten hatte sich das klinische Bild einer Amiodaron-Nebenwirkung im Bereich der Schilddrüse manifestiert. Bei einem dieser drei Patienten entwickelten sich im weiteren Verlauf auch klinisch pulmonale Symptome. Eine deshalb außerhalb der Studie durchgeführte CT zeigte bei diesem Patienten typische Zeichen einer pulmonalen Amiodaron-Pneumopathie. Beginnend mit Abbildung 20 wird diese Kasuistik im Folgenden dargestellt.

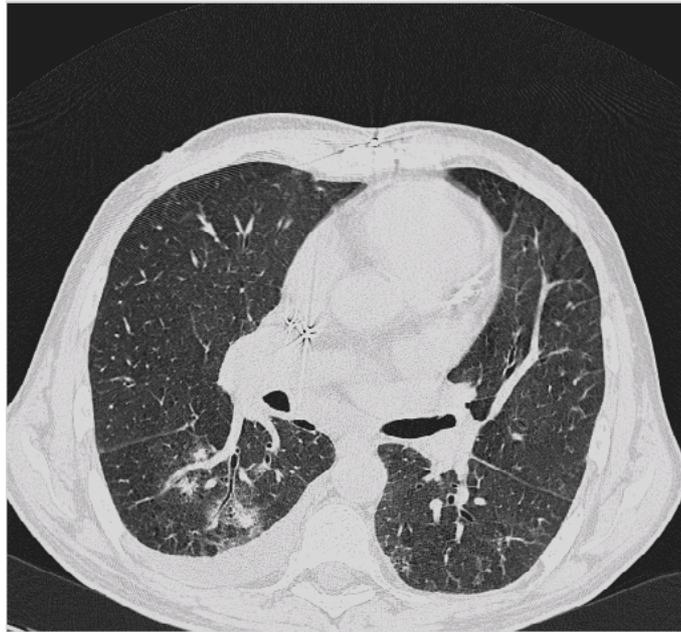


Abbildung 20: HRCT - fokale pulmonale Infiltrationen im rechten Unterlappen und pleurale Begleitreaktion rechts dorsal bei fehlenden klinischen Zeichen einer kardialen Dekompensation.

Es fanden sich dichte fokale pulmonale Infiltrate im rechten Unterlappen und eine pleurale Begleitreaktion mit Ergussbildung rechts basodorsal. Sowohl in der HRCT als auch in der Spiral-CT waren diese Befundmerkmale sicher zu erkennen. Außerdem fand sich eine diffuse, milchglasartige Dichteanhebung des Lungenparenchyms beidseits, die in der HRCT eindrucksvoller und sicherer nachweisbar waren (Abbildung 21 und Abbildung 22).

Für eine Pleuropneumonie gab es weder klinische noch laborchemische Hinweise. Die Thorax-Übersichtsaufnahme zeigte den Erguss rechts und unspezifische inhomogene Verschattungen im rechten Unterfeld.

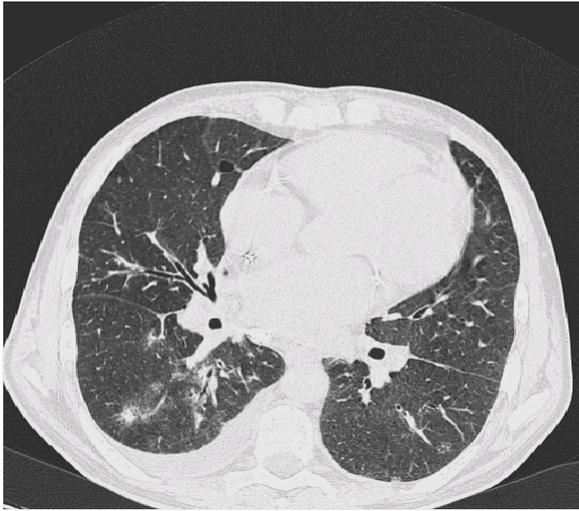


Abbildung 21: HRCT - fokale pulmonale Infiltrationen im rechten Unterlappen und pleurale Begleitreaktion rechts basodorsal. Diffuse Dichteanhebungen des Lungenparenchyms bds. Gleicher Patient und Untersuchungszeitpunkt wie Abbildung 20.



Abbildung 22: Spiral-CT in etwa gleicher Position wie Abbildung 21.

Wie auch bei den CT-Untersuchungen der Studie wurden Dichtemessungen von Leber und Milz vorgenommen. Dabei zeigte sich eine mittlere Dichteanhebung der Leber auf 74 HE und der Quotient aus Leber- und Milzdichte betrug 1,42 (Abbildung 23).

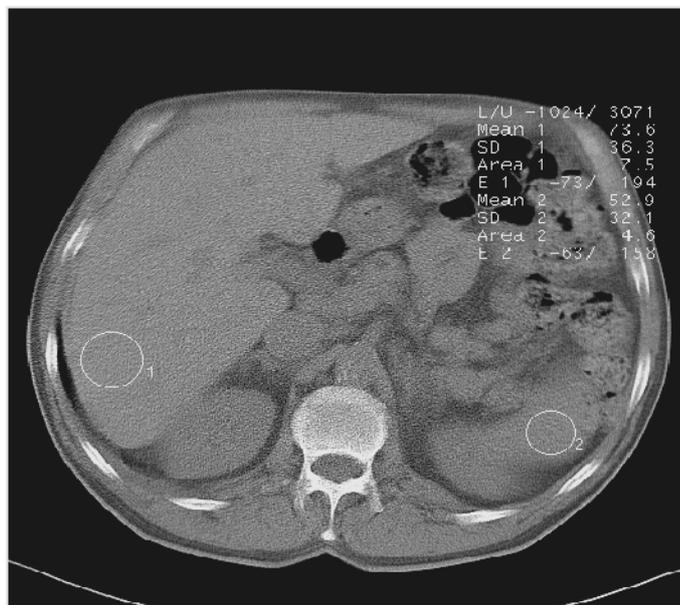


Abbildung 23: Messungen der CT-Dichtewerte von Leber und Milz bei dem gleichem Patienten wie in den Abbildungen 20 bis 22. Die Leberdichte betrug 74 HE. Der Dichtequotient von Leber und Milz war 1,42.

Bei diesem Patienten erfolgte ca. 3 Monate nach Absetzen der Therapie eine Verlaufskontrolle. Die CT zeigte die nahezu vollständige Rückbildung der infiltrativen Veränderungen und der Veränderungen an den intralobulären Septen. Weiterhin nachweisbar waren Verdickungen an interlobulären Septen sowie pleuropulmonale narbige Residuen (Abbildung 24).

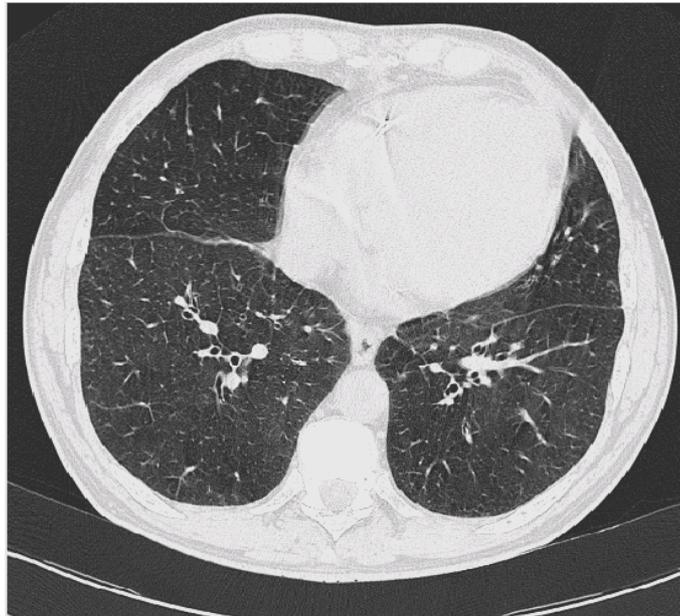


Abbildung 24: HRCT – Rückbildung der Infiltrate sowie der milchglasartigen Dichteanhebung des Lungenparenchyms ca. 4 Monate nach Absetzen der Amiodarontherapie. Weiterhin Nachweis pleuraler Verdickungen. Gleicher Patient wie Abbildungen 20 bis 23.

Es wurden wiederum Dichtemessungen von Leber und Milz durchgeführt. Es zeigte sich eine Normalisierung der mittleren Leberdichte auf 54 HE und der Quotient aus Leber- und Milzdichte betrug 0,95 (Abbildung 25).

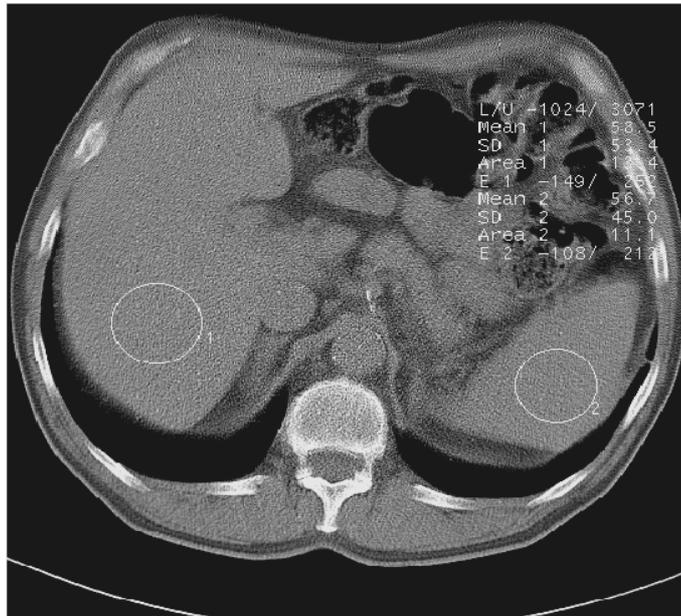


Abbildung 25: Messungen der CT-Dichtewerte von Leber und Milz bei gleichem Patienten und Zeitpunkt wie Abbildungen 24, also ca. 4 Monate nach Abbruch der Amiodarontherapie. Die Leberdichte betrug 54 HE. Der Dichtequotient von Leber und Milz war 0,95. Gleicher Patient wie Abbildungen 20-23.

Die ansonsten anonymisierten Ergebnisse der Studienpatienten wurden in diesen Fällen nachträglich gezielt eingesehen. Es zeigte sich eine überdurchschnittliche „Verdickung intralobulärer Septen“ (Merkmal H\_IS2) und eine „diffuse alveoläre Dichteanhebung des Lungenparenchyms“ (Merkmal H\_AV2).

## 5.6. Klinische Konsequenzen nach Detektion pleuropulmonaler Veränderungen

Aus den Befunden der einzelnen Untersuchungen im Rahmen der Studie wurden keine direkten klinischen Konsequenzen abgeleitet, da keine eine Amiodaron-Pneumopathie beweisenden Veränderungen nach bis dahin üblichen Kriterien abzuleiten waren. Im Beobachtungszeitraum ist kein Patient verstorben. Wie im vorangegangenen Abschnitt aufgezeigt, entwickelten drei Patienten später eine klinische Symptomatik, die auf Amiodaron-Nebenwirkungen zurückgeführt werden kann. Bei einem Patienten konnte dabei im Verlauf auch eine Amiodaron-Pneumopathie nachgewiesen werden. Diese Patienten zeigten jedoch in den CT-Untersuchungen zum Zeitpunkt, als noch keine klinische Symptomatik bestand, bereits eindeutige pleuropulmonale Veränderungen.

## 6. Diskussion

Bei einer Reihe von systemischen Erkrankungen sind pleuropulmonale Beteiligungen bekannt. Dazu werden unter anderem die Autoimmunerkrankungen gezählt. Auch medikamentös verursachte pleuropulmonale Begleiterscheinungen sind bekannt. Während bei den Systemerkrankungen meist auch die Objektivierung der Lungenbeteiligung mittels HRCT zum diagnostischen Prozedere gehört, wird bei den medikamentös verursachten Nebenwirkungen abgewartet und im asymptomatischen Stadium auf eine adäquate bildgebende Diagnostik verzichtet. Dies ist auch bei Patienten mit Amiodarontherapie der Fall. Bislang gilt die Computertomographie zu prognostischen Zwecken als nicht indiziert.

Der Einschluss von Patienten in diese Studie erfolgte untrennbar von klinischen Erfordernissen. Die Anzahl der Patienten insbesondere in der Amiodarongruppe ist dementsprechend klein. Die Vergleichsgruppe ergibt sich aus einem Teil von Patienten, bei denen im Rahmen der Routinediagnostik bei Autoimmunerkrankungen im gleichen Zeitraum auch CT-Untersuchungen indiziert waren. Die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Autoimmunerkrankungen ergab sich zufällig. Eine weitere Unterscheidung innerhalb dieser Patientengruppe erfolgte auf Grund der geringen Patientenzahl nicht; die Homogenisierung in einer Vergleichsgruppe ist somit willkürlich.

Gemeinsame Ausschlusskriterien für beide Gruppen waren das Vorliegen einer akuten pulmonalen Symptomatik oder bekannte vorbestehende pleuropulmonale Veränderungen. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf Alter und Geschlechtsverteilung.

In der Literatur sind Untersuchungen von asymptomatischen Amiodaronpatienten hauptsächlich als Kasuistiken beschrieben. Eine der frühen Arbeiten berichtete über klinische und radiologische Befunde während Amiodarontherapie bei 34 symptomatischen Patienten [Olson et al., 1984]. Eine andere Autorengruppe veröffentlichte retrospektive Auswertungen von Untersuchungen an insgesamt 54 Patienten mit Amiodarontherapie und verglichen die klinischen Symptome, Thorax-Übersichtsaufnahmen, Szintigraphie, Messungen der Diffusionskapazität und transbronchiale Biopsie [Zhu et al., 1988]. Darunter waren 21 asymptomatische Patienten. Die Thorax-Übersichtsaufnahmen, Messungen der Diffusionskapazität und die transbronchiale Biopsie waren sensitiv, aber nicht spezifisch. Die Ergebnisse der Gallium-67-Szinigraphie waren spezifisch, insbesondere bei vorliegenden pathologischen oder unsicheren Befunden der Thorax-Übersichtsaufnahmen. Ein Patient

wurde falsch positiv gewertet [Zhu et al., 1988]. Auf die Wertigkeit der Thorax-Übersichtsaufnahme wurde in der zitierten Arbeit unzureichend eingegangen, da die Arbeit den Fokus auf die Szintigraphie legte.

Des Weiteren gibt es keine Veröffentlichung, die eine vergleichbar große Gruppe von symptomatischen Amiodaronpatienten einschloss, die mittels CT untersucht worden waren. 1989 ging man erstmalig auf den Wert von CT-Untersuchungen bei neun Patienten mit Amiodarontherapie und neu aufgetretenen respiratorischen Symptomen ein, und ein Jahr später wurde über CT-Befunde von 11 pulmonal symptomatischen Patienten unter Amiodarontherapie berichtet [Nicholson et al., 1989 und Kuhlman et al., 1990]. Die jüngste Veröffentlichung stammt aus dem Jahr 2001, in der über HRCT-Untersuchungen von 20 pulmonal symptomatischen Amiodaronpatienten retrospektiv berichtet wird [Vernhet et al., 2001]. Nicht zuletzt im Hinblick auf die Renaissance des Medikaments als kardiologisches Notfalltherapeutikum [Kudenchuk et al., 1999 und Dorian et al., 2002] kommt der vorliegenden Arbeit grundlegende Bedeutung zu.

Die Gegenüberstellung der mittleren Häufigkeiten von pleuropulmonalen Befundmerkmalen der vorliegenden Arbeit zeigte, dass Patienten mit Amiodarontherapie nicht weniger häufig solche Veränderungen aufweisen als Patienten, bei denen im Rahmen einer Autoimmunerkrankung eben solche Veränderungen erwartet werden (Tabelle 5, Seite 35). Es fanden sich sogar signifikant höhere Scores bei den Amiodaronpatienten für diffuse Dichteanhebungen, sowie für die Gesamtheit der alveolären Veränderungen.

Für den signifikanten Unterschied bei den „retikulonodulären Veränderungen“ gibt es keine offensichtliche Erklärung. Bei Durchsicht der einzelnen Daten (siehe tabellarische Ergebnisdarstellung im Anhang, Tabelle 20) fällt jedoch Folgendes auf: in beiden Gruppen wurde dieses Befundmerkmal viermal mit „eher ja“ und „sicher ja“ eingestuft, woraus sich also kein Unterschied erklären lässt. Der Unterschied liegt demnach darin, dass bei der weitaus größeren Anzahl der restlichen Patienten dieses Merkmal in der Amiodarongruppe 12 mal mit „eher nein“ eingestuft wurde, während in der Kontrollgruppe 30 mal mit „sicher nein“ und nur zweimal mit „eher nein“ entschieden wurde. An diesem Beispiel wird deutlich, dass bei der geringen Patientenzahl unserer Studie Verzerrungen aufgrund des differenzierten Klassifizierungssystems entstehen können.

Dass Amiodaron vielfältige pulmonale Veränderungen induzieren kann, ist aus der Literatur bekannt. Dabei wurden die frühzeitigen Zeichen der Amiodaron-Pneumopathie als pulmonale Verschattungen vom alveolären Typ mit Infiltraten der terminalen Lufträume

beschrieben. Die späten, bislang als sicher geltenden Zeichen sind überwiegend vom interstitiellen Typ, vergleichbar mit einer Hypersensitivitätspneumonitis [Butler et al., 1985, Standertskjold-Nordenstam et al., 1985, Essinger et al., 1988, Billmann et al., 1991, Piazza et al., 1992, Delany et al., 1993, Pitton et al., 1995 und Leipner et al., 1996]. Bislang konnten jedoch keine serologischen Parameter für ein derartiges Immungeschehen gefunden werden. Differentialdiagnostisch kommt bei diesen radiologischen Zeichen am ehesten eine eosinophile Pneumonie in Betracht [Geftter et al., 1983].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich mit den geschilderten Erfahrungen vereinbaren. Da es sich ausnahmslos um pulmonal asymptomatische Patienten handelte, kann davon ausgegangen werden, dass die gefundenen Veränderungen eher einem Frühstadium der Amiodaron-Pneumopathie zuzurechnen sind. Dafür spricht, dass die Scores für die „Gesamtheit der alveolären Veränderungen“ und insbesondere die „diffusen Dichteanhebungen“ signifikant höher sind als in der Vergleichsgruppe. Beide Gruppen zeigen insgesamt höhere Scores für „interstitielle Veränderungen“, für die differentialdiagnostisch andere Ursachen nicht ausgeschlossen wurden. Die mittleren Scores von „retikulonodulären interstitiellen Veränderungen“ sind dabei deutlich geringer, wenn auch bei den Amiodaronpatienten signifikant höher als in der Vergleichsgruppe.

Die Vielfalt der radiologisch fassbaren pleuropulmonalen Veränderungen sind durch verschiedene Reaktionsmuster des Lungenparenchyms bedingt. Morphologisch werden in der Literatur jedoch keine einzelnen für das Medikament pathognomonischen Veränderungen beschrieben.

So sind in der Literatur die histologischen Veränderungen sowohl im Sinne einer Alveolitis, zum Teil mit hyalinen Membranen, wie auch im Sinne einer interstitiellen lymphoplasmazellulären und eosinophilen entzündlichen Pneumonie beschrieben. Letztendlich folgt ein interstitiell-fibrotischer Umbau sowie intraalveoläre Aggregationen von Schaumzellmakrophagen. Die septalen und pleuralen Verdickungen korrelieren mit der Akkumulation muraler und intraalveolärer Schaumzellen (Typ II Pneumozyten und intraalveoläre Makrophagen), die durch lysosomale, amiodaronhaltige Lamellenkörperchen charakterisiert sind [Roca et al., 1992]. Letztere sind von der Gewebskonzentration an Amiodaron und dem stärker zytotoxischen Desethylamiodaron abhängig [Olson et al., 1984 und Zhu et al., 1988] und interferieren möglicherweise mit dem Lipidabbau und dem Umsatz von Surfactant [Piazza et al., 1992]. Dabei akkumulieren insbesondere die Alveolarmakrophagen Amiodaron, Desethylamiodaron und Phospholipide. In-vitro-Untersu-

chungen haben gezeigt, dass Desethylamiodaron in Alveolarmakrophagen zur Induktion von Lamellenkörperchen und zur Phospholipoidose führt [Olson et al., 1984]. Der hohe Jodgehalt des Amiodarons bedingt die computertomographisch nachweisbare Dichteerhöhung des Gewebes [Nicholson et al., 1994].

Die Pathogenese der Amiodarontoxizität ist bis heute für alle Organe ungeklärt. Es gibt jedoch bezüglich der Genese der intralysosomalen Lamellenkörper mehrere Hypothesen: Danach werden die Lamellenkörper als morphologisches Korrelat einer Phospholipoidose ähnlich einer generalisierten, genetisch determinierten Lipidspeicherkrankheit angesehen [Marchlinski et al., 1982, Adams et al., 1985 und Dake et al., 1985a]. Von anderen Autoren wird die amiodaron-induzierte Lungenfibrose immunpathogenetisch als Folge einer Hypersensitivitätspneumonitis angesehen [Akoun et al., 1984, Esinger et al., 1988 und Martin et al., 1988].

Die entzündliche Infiltration mit muralen und intraalveolären Zellen und eine Permeabilitätsänderung der alveolären und kapilären Membranen [Roti et al., 1992] verlängern die Diffusionsstrecke für den Gasaustausch und führen zur Verminderung der Diffusionskapazität für CO<sub>2</sub> [Roca et al., 1992 und Rosenow et al., 1992]. Dieser Effekt korreliert wahrscheinlich mit der kumulativen Amiodarondosis und wird auch bei 30% der asymptomatischen Patienten gemessen [Margo et al., 1988 und Olson et al., 1984]. Mit einer Sensitivität und Spezifität von 44% bzw. 50% ist die Diffusionskapazität kein verlässliches differentialdiagnostisches Kriterium [Rosenow et al., 1992]. Die übrigen Lungenfunktionsparameter zeigen keine charakteristischen Befunde.

In der vorliegenden Arbeit musste auf die Korrelation mit Lungenfunktionsparametern verzichtet werden, da nicht für alle Patienten im Rahmen der ambulanten Vorstellungen entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden konnten, zumal es sich um pulmonal asymptomatische Patienten handelte.

Die Angaben in der Literatur besagen, dass in der bronchoalveolären Lavage keine eindeutig typischen Zellkonstellationen gefunden wurden. Lediglich eine Reduktion der Makrophagen wurde beschrieben [Olson et al., 1984, Akoun et al., 1991 und Rosenow et al., 1992]. Es finden sich lymphozytäre, neutrophile, eosinophile oder gemischte Alveoliten und ein vermindertes CD4/CD8-T-Lymphozyten-Verhältnis [Gefter et al., 1983 und Akoun et al., 1991]. Diese Befunde können laut dieser Autoren auch bei asymptomatischen Patienten erhoben werden. Bronchoskopien zur bronchoalveolären Lavage wurden bei den Patienten dieser Arbeit aber ebenfalls nicht durchgeführt, da im Rahmen der ambulanten

Vorstellungen dieser asymptomatischen Patienten keine aufwendigen und invasiven Methoden eingesetzt werden sollten.

Einige Autoren empfehlen eine ergänzende Gallium-67-Szintigraphie [Friedrich et al., 1989 und Dusman et al., 1990]. Den Empfehlungen liegt die Annahme zu Grunde, dass inflammatorische Zellkomplexe eine Nuklid Aufnahme zeigen. Die Spezifität ist nur in der Zusammenschau mit der Anamnese und den klinischen Symptome gegeben [Moinuddin und Rockett, 1986]. Es wurde von mindestens einem Fall berichtet, bei dem die Gallium-67-Szintigraphie die Amiodaron-Intoxikation der Lunge eines Patienten nicht darstellen konnte [Dake et al., 1985b]. Die Methode ist wohl in der Lage, bei symptomatischen Amiodaronpatienten zwischen spezifischen, durch das Medikament induzierten von unspezifischen Veränderungen im Rahmen banaler pulmonaler Irritationen zu unterscheiden [Zhu et al., 1988]. Ob diese Methode für prognostische Aussagen bei asymptomatischen Patienten geeignet ist, lässt sich bislang nicht einschätzen. In einer neuen Veröffentlichung wird die Überlegenheit der Technetium-99m-DTPA-Aerosol-Szintigraphie gegenüber der Gallium-67-Szintigraphie postuliert [Dirlik et al., 2002].

Die in der Literatur teilweise nachgewiesenen hohen Gewebkonzentrationen von Amiodaron, auch noch nach einem amiodaron-freiem Intervall von 3 Monaten [Esinger et al., 1988] lassen die Frage einer Überwachung der Amiodarontherapie mit dem Ziel, letale Nebenwirkungen bzw. Komplikationen zu vermeiden, besonders dringlich erscheinen. Weder der Serumspiegel, noch die Gesamtdosis, noch der elektronenmikroskopische Nachweis lamellärer Einschlusskörper sind als Monitoring geeignet, denn es konnte nachgewiesen werden, dass weder lamelläre Einschlusskörper noch schaumzellige intraalveoläre Makrophagen mit einer amiodaron-bedingten Lungenfunktionseinschränkung oder mit radiologischen Zeichen korrelieren [Akoun et al., 1984, Kudenchuk et al., 1984, Adams et al., 1985 und Kennedy et al., 1987]. Eine Überwachung der Lungenfunktion vor und während der Therapie wurde trotzdem zeitweise favorisiert. Wie oben bereits ausgeführt, ist die Diffusionskapazität mit einer Sensitivität und Spezifität von 44% bzw. 50% jedoch kein verlässliches differentialdiagnostisches Kriterium [Rosenow et al., 1992].

Daneben wurde die Bedeutung des Amiodarongewebespiegel, vor allem des Fettgewebespiegel, hervorgehoben, da das Fettgewebe das Kompartiment darstellt, in dem sich Amiodaron wegen seiner Lipophilie am stärksten anreichert [Gonska et al., 1986]. Bis heute ist es jedoch außerordentlich schwierig, eine Gewebsspiegelbestimmung von Amiodaron, insbesondere im Fettgewebe, vorzunehmen. Sie kann somit nur als theoretische Empfeh-

lung gelten. Gonska und Mitarbeiter [Gonska et al., 1986] haben bei 24 Patienten unter Amiodarontherapie routinemäßig Hautstanzbiopsien zur Bestimmung der subkutanen Fettgewebesspiegel von Amiodaron durchgeführt und dabei eine Korrelation zu den zahlreichen Amiodaron-induzierten Nebenwirkungen gefunden.

In der Literatur wird eine bevorzugte Lokalisation Amiodaron-induzierter Veränderungen kontrovers dargestellt. Leipner [Leipner et al., 1995] sieht die basalen und mittleren Lungenabschnitte bevorzugt befallen. Mehrere Kasuistiken beschreiben pleuropulmonale Veränderungen, die bevorzugt basal auftreten [Esinger et al., 1988, Piazza et al., 1992 und Chai et al., 1994]. Bei Untersuchungen größerer Patientengruppen mit klinischer Symptomatik fanden sich bis auf einzelne Ausnahmen bevorzugt basale Veränderungen [Kuhlmann et al., 1990 und Nicholson et al., 1994]. Dagegen werden in anderen Kasuistiken bei insgesamt 5 Patienten pulmonale Veränderungen in den Oberlappen beschrieben [Gefter et al., 1983, Butler et al., 1985 und Standertskjöld-Nordenstam et al., 1988]. Andere Autoren [Olson et al., 1984, Billmann et al., 1991, und Delany et al., 1993] fanden pleuraopulmonale nahezu gleich verteilt in Ober- und Unterlappen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen für fast alle Befundmerkmale eine Bevorzugung der basalen Abschnitte. Ausnahme ist dabei jedoch unter anderem die diffuse Dichteanhebung des Lungenparenchyms, für die keine signifikant unterschiedliche Verteilung ermittelt werden konnte. Diese Ausnahme darf insofern nicht vernachlässigt werden, da es sich bei der diffusen Dichteanhebung des Lungenparenchyms um gerade jenes Befundmerkmal handelt, bei dem sich Amiodaronpatienten signifikant von der Vergleichsgruppe unterscheiden.

Nicht zuletzt deshalb kann keine Empfehlungen ausgesprochen werden, die CT auf einen bestimmten Bereich zu beschränken.

Keine der Thorax-Übersichtsaufnahmen, die im Rahmen der regelmäßigen Verlaufskontrollen angefertigt und hier zum Methodenvergleich herangezogen wurden, zeigte einen richtungsweisenden pathologischen Befund, der in der üblichen Routine eine weiterführende Diagnostik nach sich gezogen hätte. Bei asymptomatischen Amiodaronpatienten werden keine groben pleuropulmonalen Veränderungen erwartet. Da vorausgesetzt werden darf, dass für pleuropulmonale Veränderungen eine konventionelle Thorax-Übersichtsaufnahme insbesondere im Vergleich zur HRCT wenig nutzbringend ist, muss die Schlussfolgerung gezogen werden, dass für pulmonal asymptomatische Patienten eine konventionelle Thorax-Übersichtsaufnahme nicht erforderlich ist.

Die in der Literatur beschriebenen Kasuistiken pulmonal symptomatischer Amiodaronpatienten zeigten meist unspezifisch auffällige Befunde in der konventionellen Thoraxaufnahme. Nur die CT ergab entscheidende Befunde zur Klärung der Spezifität [Nicholson et al., 1989 und Vernhet et al., 2001]. Die konventionelle Thoraxaufnahme konnte über eine grobe Differentialdiagnose einer Dyspnoe bei symptomatischen Amiodaronpatienten wie Pneumothorax oder größere Pleuraergüsse hinaus keinen Beweis für Amiodaron-induzierte Veränderungen bringen. Insofern stellt sie nicht mehr als eine Ergänzung der klinischen Untersuchung dar.

Polverosi hat 1996 in einer Studie Thorax-Aufnahmen mit HRCT von 14 pulmonal symptomatischen Amiodaronpatienten untersucht und postuliert, dass beide Verfahren suffizient typische Zeichen einer Amiodaron-induzierten pulmonalen Intoxikation zeigen [Polverosi et al., 1996]. Für die Thorax-Übersichtsaufnahmen wollten die Autoren die Diagnose an Kerley-Linien, retikulären, interstitiellen und alveolären Verschattungen sowie pleuralen Effusionen bzw. Fibrose festlegen. Für die HRCT wurde eine Fibrose assoziiert mit alveolären Verschattungen als typisch definiert. Die Angaben sind nicht vorbehaltlos zu akzeptieren, denn es wurden retrospektiv 32 Thorax-Übersichtsaufnahmen mit 16 HRCT von 14 Patienten verglichen, wobei aber stets die Gesamtzahl der jeweiligen Untersuchungen und nicht die Anzahl der Patienten als Bezugspunkt verwendet worden sind.

In der vorliegenden Arbeit waren die Zeichen der Alveolitis in der Amiodarongruppe signifikant höher, während manifest fibrotische sowie emphysematische Veränderungen und Bronchiektasen vergleichsweise häufig in beiden Gruppen auftraten. Eine ausgeprägte Atelektasenbildung war nur in einem Fall in der Amiodarongruppe nachweisbar, während Rundherde nur in der Vergleichsgruppe abzugrenzen waren.

Gerade die Zeichen der Alveolitis wurden besser in den CT-Untersuchungen detektiert, während die konventionelle Thorax-Übersichtsaufnahme dahingehend kaum sensitiv war.

Wegen der Heterogenität klinischer und laborchemischer Befunde bei Patienten mit refraktären Herzrhythmusstörungen und Amiodarontherapie kommt der CT eine besondere Bedeutung zu. Der Nachweis typischer Parenchymveränderungen gestattet zusammen mit Anamnese und klinischer Symptomatik die Diagnose der amiodaron-induzierten Pneumonitis. Neben dem Nachweis pleuroparenchymaler Lungenveränderungen leisten die Messungen von Dichteerhöhungen in Bezug zu pulmonalen Veränderungen sowie der parenchymatösen Oberbauchorgane, der Schilddrüse und der Lymphknoten dabei einen wesent-

lichen Beitrag. Die höhere Sensitivität der CT gegenüber der Röntgenthoraxübersichtsaufnahme, insbesondere bezüglich milchglasartiger Parenchymtrübungen und feiner pleuroseptaler Verdichtungen beruht auf der Tatsache, dass die CT als Schnittbildverfahren mit Darstellung dieser Veränderungen in hoher Ortsauflösung in axialen Schichten der Summation dieser feinen Veränderungen im Radiographiebild überlegen ist [Lange, 1996].

Unterschiede im Vergleich Spiral-CT versus HRCT waren durchaus zu erwarten gewesen, sind doch Vorteile der HRCT hinsichtlich der Detektion interstitieller Veränderungen einerseits und milchglasartiger Parenchymdichteanhebungen bekannt [Schaefer-Prokop und Galinski, 1998]. Diese Vorteile kommen auch hinsichtlich der als Amiodaron-induziert postulierten Veränderungen zum Tragen, wenn sie differenziert betrachtet werden. Bei den fibrotischen Veränderungen konnte für beide Methoden nur hinsichtlich des Befundmerkmals „Verdickung intralobulärer Septen“ ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Bei den alveolären Veränderungen unterschieden sich „diffuse Dichteanhebungen“ signifikant, während „umschriebene Infiltrate“ und die Gesamtheit der alveolären Veränderungen das Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  knapp verfehlten. Beide Methoden unterschieden sich außerdem signifikant bei der Darstellung gemischter interstitiell-alveolärer und gemischter emphysematischer Veränderungen. Der Methodenvergleich in der Vergleichsgruppe erbrachte keine grundsätzlich widersprechenden Ergebnisse. Neben der Gesamtheit der interstitiellen und der emphysematischen Veränderungen waren die Befundmerkmale „Verdickungen der intralobulären Septen“ und „gemischte emphysematische Veränderungen“ hoch signifikant ( $p < 0,01$ ) unterschiedlich häufig. Für die als Amiodaron-induziert postulierten Veränderungen macht eine andere Betrachtungsweise den Unterschied beider Methoden deutlich. Während der Vergleich der HRCT beider Patientengruppen signifikante Unterschiede bei der Gesamtheit alveolärer Veränderungen, der diffusen Dichteanhebung des Lungenparenchyms und bei retikulonodulären Veränderungen zeigte, konnte die Spiral-CT beider Patientengruppen keine eindeutigen, signifikanten Unterschiede feststellen.

Die Spiral-CT bietet jedoch den entscheidenden Vorteil der lückenlosen Akquisition. In der Spiral-CT besteht also nicht die Gefahr, kleinere umschriebene Konsolidierungen, Atelektasen oder pleurale Verdickungen zu übersehen. Eine der HRCT äquivalente Rekonstruktion von 1 mm-Schichten aus dem Datensatz der Spiral-CT ist aber mit zu großen Qualitätseinbußen verbunden. Bei Fragestellungen nach intrapulmonalen Raumforderungen oder Infiltraten ist eine kontinuierliche Abtastung erforderlich und insofern die Spiral-

CT Methode der ersten Wahl. Bei der Beurteilung der Lungengerüststrukturen werden Veränderungen erwartet, die abschnittsweise die Lunge betreffen. Eine lückenlose Darstellung ist hier nicht zwingend gefordert. Vielmehr geht es um eine möglichst hohe Bildqualität, die sich diesbezüglich mit hoher Ortsauflösung und geringem Teilvolumeneffekt definieren lässt. Durch den hohen Gewebekontrast in den Lungen ist es entscheidend, die kleinsten Dichteunterschiede sichtbar werden zu lassen. Deshalb ist die HRCT für die Beurteilung der Lungengerüststrukturen, sowie der Lufträume, Methode der ersten Wahl.

Die Korrelation pleuropulmonaler Veränderungen mit der Dosismenge ergab außer für das Befundmerkmal „gemischter emphysematischer Veränderungen“ sonst keine signifikanten Unterschiede. Die Gruppierung erfolgte an Hand der unterschiedlichen Schemata der Erhaltungsdosierung. Im Vergleich zu den in der Literatur angegebenen Erhaltungsdosen ist selbst die in der vorliegenden Arbeit höchste Erhaltungsdosis als eher gering anzusehen.

Der Patient, der im Verlauf der Beobachtung eine Amiodaron-Pneumopathie entwickelte, war einer von zwei Patienten, bei denen die Erhaltungsdosis am höchsten war und 2.000 mg Amiodaron pro Woche betrug. Die Angabe der Dosis in Milligramm pro Woche (mg/w) war erforderlich, da viele Patienten unserer Studie nach einem Medikationsschema behandelt worden, das an Wochentagen eine gegenüber dem Wochenende verschiedene Dosierung vorsah. 2.000 mg/w wurden als 5 Applikationen an den Wochentagen von jeweils 400 mg verabreicht. Um die Vergleichbarkeit mit Angaben aus der Literatur herzustellen, ist eine Angabe in Milligramm pro Tag (mg/d) notwendig. Eine Erhaltungsdosis von 1.200 mg/w entspricht demnach ca. 171 mg/d, 1.400 mg/w entsprechen demnach 200 mg/d und 2.000 mg/w entsprechen ca. 286 mg/d.

Zeichen einer pulmonalen Amiodaron-Intoxikation sind bei Patienten mit einer Erhaltungsdosis von max. 200 mg/d in einer Kasuistik beschrieben worden [Steffen et al., 1999] und werden bei Erhaltungsdosen unter 300 mg/d ansonsten als ungewöhnlich angegeben [Dean et al., 1987 und Dusman et al., 1990]. Über mehrere Fälle von pulmonalen Amiodaron-Intoxikationen wurden ab 300 mg/d [Esinger et al., 1988] bzw. 400 mg/d [Pitton et al., 1995] und 435 mg/d [Leipner et al., 1996] berichtet. Alle weiteren Berichte über Amiodaron-Intoxikationen in der Literatur beziehen sich auf höhere Dosismengen als die genannten Werte. Diese Patienten waren stets pulmonal symptomatisch und zeigten meist Dyspnoe, Zyanose und pathologische Atemgeräusche.

In einer Studie wurde postuliert, dass sich die Entwicklung der diffusen interstitiellen Fibrose weder anhand der Tagesdosis, der kumulativen Gesamtdosis oder der Amiodaron-

bzw. Desethylamidoaron-Serumspiegel voraussagen lässt, noch durch präventives Monitoring zu vermeiden ist [Nitsch et al., 1984]. Die Computertomographie war zur Zeit des Artikels jedoch noch keine breit verfügbare diagnostische Methode.

Das Auftreten der pleuropulmonalen Veränderungen wird in der Literatur meist als von der Therapiedauer unabhängig ausgewiesen [Dean et al., 1987 und Dusman et al., 1990]. Diese Aussagen bezogen sich jedoch stets auf symptomatische Patienten und eine längere Therapiedauer. Andere Autoren haben einen zunächst steileren Anstieg der Gewebekonzentrationen von Amiodaron in Abhängigkeit von der Therapiedauer in den ersten 4 bis 8 Wochen, und einen darüber hinaus verlangsamt, flacheren Anstieg beschrieben [Nicholson et al., 1994 und Heuck et al., 1997]. Interessant ist demnach insbesondere der Zeitraum der ersten drei Monate nach Therapiebeginn, der aber in der vorliegenden Arbeit nicht weiter differenziert wurde. Somit sind Aussagen zu unterschiedlich häufigen und verschieden ausgeprägten Befundmerkmalen in der frühen Phase innerhalb der ersten Wochen nach Therapiebeginn nicht möglich.

Veröffentlichungen jüngerer Datums sprechen der CT die entscheidende Bedeutung bei Klärung der Spezifität pleuropulmonaler Veränderungen unter Amiodarontherapie zu [Vernhet et al., 2001]. So konnten die Zeichen der Amiodaron-Pneumopathie als hochdichte segmentäre und subsegmentäre Infiltrate von interstitiellen und intraalveolären Lungenanteilen mit zum Teil enger Lagebeziehung zur Pleura sowie mit möglicher Ausbildung von Atelektasen definiert werden. Beweisendes Merkmal sind aufgrund des hohen Jodgehaltes von Amiodaron weiterhin Veränderungen, die mit einer Dichteanhebung größer als 100 HE einhergehen [Kuhlman et al., 1990].

Diese als beweisend geltenden Zeichen einer pulmonalen Amiodaron-Intoxikation wurden bei keinem der Patienten der vorliegenden Arbeit gefunden. Bei den gezielten Dichtemessungen der pleuropulmonalen Veränderungen waren mittlere Dichteanhebungen der Läsionen sowie der Atelektasen über 100 HE nicht nachweisbar. Einzig die signifikante Häufung von alveolären Veränderungen und insbesondere der diffusen alveolären Dichteanhebungen in der Amiodarongruppe war auffallend.

Die Objektivierung der Akkumulation anhand der in der CT gemessenen Leberdichte ist ein probates Hilfsmittel. Auch in anderen Studien wurden zusätzlich Dichtemessungen in den parenchymatösen Organen als Validierungsparameter für die Akkumulation des Amiodarons herangezogen. Die dort veröffentlichten Werte des Anstieges der Leberdichte unter Amiodarontherapie um 18 bis 21 HE [Nicholson et al., 1994 und Heuck et al., 1997]

war an Hand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nachvollziehbar. In der Amiodarongruppe war die durchschnittlich gemessene Leberdichte um 17 HE höher als in der Vergleichsgruppe. Nicholson hatte 1994 mit Phantomuntersuchungen eine lineare Abhängigkeit der Konzentration von Jod [mol] zu CT-Dichtwerten [HE] nachweisen können, nachdem bereits 1985 durch Markos die Korrelation von Leberdichte und Plasmakonzentration des Desethylamiodaron einerseits und von Adams die Korrelation von Amiodaronkonzentrationen in Leber und Myokard nachgewiesen worden waren [Adams et al., 1983, Markos et al., 1985 und Nicholson et al., 1994]. Die Dichtemessungen der vorliegenden Arbeit erfolgten stets anhand von Bildern, die mit einem Standardalgorithmus erstellt wurden, da die Standardabweichung des gemessenen Mittelwertes in Bildern des Lungenalgorithmus höher ist.

Auch für die Verwendung des Quotienten aus Leber- und Milzdichte können aus der Literatur vergleichbare Angaben herangezogen werden. Zum Zeitpunkt von 12 Monaten nach Beginn der Amiodarontherapie ermittelte Nicholson einen durchschnittlichen Anstieg dieses Quotienten um 0,32 [Nicholson et al., 1994]. In der Amiodarongruppe der vorliegenden Arbeit war der durchschnittlich gemessene Quotient aus Leber- und Milzdichte um 0,27 höher als in der Vergleichsgruppe. Die Wertigkeit des Leber-/Milz-Quotienten im Vergleich zur absoluten Leberdichte wird in der Literatur uneinheitlich angegeben. Während Shenasa sich eindeutig für die Verwendung des Leber-/Milz-Quotienten aussprach [Shenasa et al., 1984], wollte Nicholson keine entsprechende Bestätigung geben [Nicholson et al., 1994]. Folgt man jedoch den Aussagen von Piekarski, so können Messungen der absoluten Leberdichte durch diffuse Leberparenchymschäden verfälscht und der Leber-/Milz-Quotient dann aussagefähiger sein [Piekarski et al., 1980].

Bei Verwendung des Leber-/Milz-Quotienten war in dieser Arbeit eine gleichmäßiger besetzte Klasseneinteilung der Amiodaronpatienten möglich. Die Wahl des Grenzwertes von 1,2 für die erste Klasse erfolgte in Anlehnung an Nicholson, der bei Dichtemessungen von Patienten vor Amiodarontherapie einen mittleren Quotienten von 1,21 ermittelt hatte [Nicholson et al., 1994]. Der zweite Grenzwert von 1,4 wurde willkürlich gewählt, um für statistische Testungen eine relativ gleichmäßige Besetzung der Klassen zu erzielen. Diese ergaben signifikante Unterschiede unter anderem bei den „pleuralen Läsionen“ und bei den „interstitiellen Veränderungen“ sowie den „gemischten interstitiell-alveolären Veränderungen“. Für „diffuse alveoläre Dichteanhebungen“ wurde das Signifikanzniveau ( $p < 0,05$ ) knapp verfehlt.

Wie bereits in Abbildung 8 (Seite 56) beispielhaft gezeigt wurde, können die verschiedenen Befundmerkmale in verschiedenen Ausprägungen gleichzeitig vorliegen. Bei klinisch pulmonal asymptomatischen Patienten handelt es sich vergleichsweise um eher milde Ausprägungen. Mit zunehmender Leberdichte beziehungsweise zunehmenden Leber-/Milz-Quotienten war das Vorliegen der Befundmerkmale zunehmend sicherer gegeben.

Erst wenn der Nachweis von erhöhten Dichtewerten größer als 100 HE in Bezug zu den Veränderungen erfolgt, ist die Diagnose einer Amiodaron-induzierten Intoxikation zweifelsfrei [Kuhlman et al., 1990]. Aber auch die Synopsis von unspezifischen Befundmerkmalen kann ein charakteristisches Bild ergeben. So sind segmentäre und subsegmentäre alveoläre oder interstitielle Infiltrate, einbezogene oder solitäre Verdickungen von pleuralen Strukturen, sowie vereinzelte Atelektasen an sich unspezifisch [Kuhlman et al., 1990]. Gelingt zusätzlich der Nachweis einer erhöhten Leberdichte, liegen Amiodaron-induzierte Reaktionen nahe.

Der direkte Nachweis einer Dichteerhöhung gelingt nicht ohne weiteres. Dazu ist es notwendig, einzelne Läsionen einer gezielten Ermittlung der maximalen Dichtewerte zu unterziehen. Diese Ermittlung von maximalen Dichtewerten kann sich in Spiral-CT und HRCT unterscheiden. Die Chance, die fragliche Läsion optimal getroffen zu haben, ist bei einem lückenlosen Rekonstruktionsintervall der Spiral-CT größer als bei der HRCT, die in dem verwendeten Untersuchungsprotokoll eine Akquisitionslücke von 20 mm aufwies. Außerdem bietet die Spiral-CT die Möglichkeit, nachträglich eine optimale Tischposition zu rekonstruieren.

Bei dem im Verlauf der dieser Arbeit solitär aufgetretenen Fall einer Amiodaron-Pneumopathie, der nicht in die Studienergebnisse einbezogen wurde, fand sich eine Kombination verschiedener Befundmerkmale. Neben einer segmentalen diffusen alveolären Dichteanhebung waren dichte Infiltrate und Verdickungen interstitieller Strukturen nachweisbar.

Ebensolche konfluierende Infiltrate, milchglasartige Parenchymverdichtungen und interstitielle Verdickungen mit (sub-) segmentärem Befallsmuster wurden als häufige radiologische Veränderungen einer Amiodaron-Pneumopathie beschrieben [Martin et al., 1988, Nicholson et al., 1989, Kuhlman et al., 1990, Pitton et al., 1995 und Poll et al., 2001]. Deutlich erhöhte Dichtewerte von parenchymalen Konsolidierungen, bandförmigen bis keilförmigen Atelektasen und der interstitiell-pleuralen Verdickungen sind dabei als besonders charakteristisch anzusehen [Nicholson et al., 1989 und Kuhlman et al., 1990]. Gleichzeitige bilaterale Pleuraergüsse [Butler et al., 1985 und Piazza et al., 1992] sowie

pseudotumoröse Konsolidierungen, teilweise mit zentralen Einschmelzungen [Snyder et al., 1990, Piazza et al., 1992, Roti et al., 1992 und Crieé et al., 1994] wurden in der Literatur beschrieben.

Sobald sich der Verdacht auf eine Amiodaron-Pneumopathie bestätigen lässt, sollte das Präparat sofort abgesetzt und unter Beachtung von Kontraindikationen eine Behandlung mit Kortison eingeleitet werden. Wenn kein manifester fibrotischer Umbau erfolgt ist, tritt in der Regel eine rasche und eindrucksvolle Besserung der klinischen und radiologischen Befunde ein [Billmann et al., 1991 und Pitton et al., 1995]. Symptomatische radiologische Zeichen eines Frühstadiums der Amiodaron-Pneumopathie, die kurzzeitig nach Therapiebeginn auftreten, bessern sich also nach Absetzen des Amiodarons und Einleitung einer Kortisontherapie häufig. Ein Auftreten von klinischen und radiologischen Symptomen zu einem späteren Zeitpunkt nach Therapiebeginn war oft mit Zeichen einer manifesten Lungenfibrose verbunden und bildete sich trotz entsprechender Therapie dann nicht immer zurück [Esinger et al., 1988 und Vernhet et al., 2001]. Andererseits konnten sich typische symptomatische radiologische Zeichen einer Amiodaron-Pneumopathie, die erst nach jahrelanger Amiodarontherapie eintraten, eindrucksvoll zurückbilden [Billmann et al., 1991 und Poll et al., 2001]. Auch im Falle der einzelnen Amiodaron-Pneumopathie im Beobachtungszeitraum der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine vollständige Rückbildung der pleuropulmonalen Veränderungen.

Somit ergibt sich folgende Empfehlung: falls Vorsorgeuntersuchungen zur frühzeitigen Erkennung von Amiodaron-induzierten pleuropulmonalen Veränderungen indiziert sind, bietet sich die HRCT als Methode der Wahl an. Die Scan-Schichtdicke sollte dabei 1 mm betragen. Mit einem gleichmäßigem Scan-Intervall von 20 mm Tischvorschub lässt sich mit 12 Scans der gesamte Thorax einschließlich der kranialen Leberanteile erfassen. Die Rekonstruktion sollte zunächst mit einem Standard-Algorithmus und Standard-Fenster zur Darstellung der mediastinalen, hilären und pleuralen Strukturen, sowie zur Bestimmung der Leberdichte erfolgen. Zur Darstellung des Lungenparenchyms muss ein kantenbetonender Algorithmus verwendet und die Bilder müssen im Lungenfenster dargestellt werden. Um ein möglichst kurzes Intervall für Verlaufskontrollen zu ermöglichen, sollte die HRCT mit möglichst geringer Strahlendosis durchgeführt werden.

Die Möglichkeiten der Strahlendosisreduktion sind an modernen CT-Geräten vielfältig. Für die HRCT sind jedoch die bekannten grundlegenden Parameter, wie Anodenspannung, Röhrenstrom sowie Scanzeit und Interpolationsalgorithmus wesentlich. Daneben wirkt sich

die Verwendung einer EKG-Triggerung für die Darstellung der herznahen Lungenanteile durch Reduktion der Bewegungsartefakte positiv aus [Schöpf et al., 1999]. Die Reduktion dieser Artefakte wirkt sich dabei insbesondere positiv auf die Beurteilbarkeit interstitieller Strukturen aus. Da die HRCT die überlegene Methode ist, sollte die Spiral-CT nur zur Anwendung kommen, wenn weitere Fragestellungen bestehen. In diesem Falle wird empfohlen, die Spiral-CT ergänzend als Niedrigdosis-Spiral-CT durchzuführen. Diese Empfehlung gilt jedoch nur für einfache Spiral-CT-Scanner. Auf die Möglichkeiten der mehrzeiligen Spiral-CT wird weiter unten eingegangen. Auch für die HRCT wurde die Verwendbarkeit von Niedrigdosis-Parametern untersucht. Hinsichtlich der Identifizierbarkeit von pleuralen Verdickungen und Plaques zeigte sich bei einer um 76,5% reduzierten Dosis (120 kV, 60 mAs) keine wesentliche Verschlechterung in 98% der untersuchten Patienten [Michel et al., 2001].

Hinsichtlich des Vergleichs der Strahlendosis der verschiedenen CT-Technologien ist von folgendem Ansatz auszugehen. Die Strahlendosis einer konventionellen CT des Thorax ist ca. 50- bis 100-fach höher als die einer Thorax-Übersichtsaufnahme in 2 Ebenen. Die Spiral-CT verfügt über Potenzen, diese Dosis im Vergleich zur konventionellen CT auf einen Wert zu reduzieren, der nur noch der 3-fachen Dosis der Thorax-Übersichtsaufnahme entspricht (Tabelle 4 Seite 34) [Lenzen et al., 1996]. Auch bei der HRCT ist unter Annahme eines Protokolls mit 1 bis 2 mm Schichtdicke und einem Tischvorschub von 10 mm selbst bei einem Dosisprodukt von 400 mAs die effektive Dosis geringer als bei einer konventionellen CT [Trigaux und Lacrosse, 1999]. Auf Grund der diskontinuierlichen Abtastung wird die Strahlenexposition um den Faktor 5 und mehr verringert [Prokop, 2001]. Die Oberflächendosis einer konventionellen CT mit 10 mm Schichtdicke und 10 mm Tischvorschub beträgt bei 120 kV Anodenspannung und 400 mAs Dosisprodukt etwa 36 mGy. Bei einer HRCT mit 1,5 mm Schichtdicke und 10 mm Tischvorschub beträgt die Oberflächendosis ca. 4,5 mGy und bei gleicher Schichtdicke und 20 mm Tischvorschub nur noch 2,1 mGy. Die beiden HRCT-Protolle erzielen somit eine Oberflächendosis von 12% bzw. 6% im Vergleich zur konventionellen CT. Die Oberflächendosis einer HRCT mit 1,5 mm Schichtdicke und 20 mm Tischvorschub würde somit unter Verwendung eines Dosisproduktes von 40 mAs im Bereich der Oberflächendosis einer Thorax-Übersichtsaufnahme liegen [Mayo et al., 1993].

Solche Reduktionen des Dosisproduktes auf Werte von 40 bis 80 mAs sind durchaus ohne Verlust der diagnostischen Wertigkeit möglich [Trigaux und Lacrosse, 1999].

Die unteren Grenzwerte des Dosisproduktes sind dabei entsprechend der verschiedenen Befundmerkmale jedoch unterschiedlich. Bei 60 mAs können pleurale Veränderungen noch sicher nachgewiesen werden. Parenchymale Bänder, Honey combing und subpleurale Linien sind bei 120 mAs sicher zu identifizieren, und milchglasartige Verdichtungen werden bei 160 mAs noch sicher erkannt [Majurin et al., 1994]. Andere Autoren geben an, dass eine Reduktion des Dosisproduktes auf 40 mAs in 97% der Untersuchungen zu keinem anderen diagnostischem Ergebnis führen als die Verwendung von 400 mAs [Zwirewich et al., 1991]. An gleicher Stelle wird aber auch ausgeführt, dass die Niedrigdosis-HRCT in 20% die vorhandenen milchglasartigen Verdichtungen nicht darstellen konnte.

Gerade diese milchglasartigen, diffusen Dichteanhebungen sind jedoch ein wesentliches Befundmerkmal bei der Fragestellung im Rahmen unserer Studie. Deshalb darf die Reduktion der Strahlendosis nicht kompromisslos erfolgen. Bei Verwendung von 160 mAs (120 kV, 1,5 mm Schichtdicke und 20 mm Tischvorschub) würde rechnerisch die Oberflächendosis immerhin nur 0,48 mGy betragen, also etwa das 2,5-fache einer Thorax-Übersichtsaufnahme, beziehungsweise mit vergleichbaren Werten einer Röntgen-Thoraxuntersuchung in 2 Ebenen [Prokop, 2001]. Bei allen vorangehend dargestellten Werten muss grundsätzlich berücksichtigt werden, dass die tatsächliche Patientendosis je nach Scannertyp bei gleichem Dosisprodukt variiert. Die Werte sind nicht exakt auf andere Scanner zu übertragen. Der CT-Dosisindex (CTDI) ist ein gutes Maß zur Abschätzung der Strahlenexposition. An modernen Scannern wird der aus den eingestellten Parametern resultierende CTDI vor Untersuchungsbeginn angezeigt. Der gewichtete effektive CTDI dient als verlässliches Maß für die Organdosis. Für eine HRCT mit 1 mm Schichtdicke und 10 mm Intervall sollte bei Verwendung der Standardparameter ein  $CTDI_{w,eff}$  von 1 mGy beziehungsweise bei Niedrigdosis-Parametern ein  $CTDI_{w,eff}$  von 0,3 mGy nicht überschritten werden [Prokop, 2001].

Die Überprüfung der Niedrigdosis-Konzepte für die HRCT hinsichtlich der pleuropulmonalen Veränderungen war jedoch nicht Anlass dieser Arbeit.

Die sogenannte Volumen-HRCT (VHRCT), bei der meist 3 mm dicke Schichten gescannt, mit 1 mm Intervall rekonstruiert und anschließend als Maximum-Intensity-Projektion (MIP) oder Minimum-Intensity-Projektion (MinIP) dargestellt werden, geht mit einer ca. 2 bis 3-fach höheren Strahlendosis einher. Bei Patienten mit nodulären Veränderungen können mit dieser Methode um 27% mehr Rundherde gefunden werden. Die im Kontext mit

der Amiodarontherapie relevanten milchglasartigen Verdichtungen werden in ihrem Ausmaß mittels VHRCT um 25% mehr dargestellt. Bei Emphysemarealen fällt der diagnostische Zugewinn mit 8% geringer aus [Gavelli et al., 1998].

Moderne mehrzeilige Computertomographen ermöglichen es, einen Spiral-CT-Datensatz zu akquirieren, aus dem HRCT-Bilder rekonstruiert werden können. Dies wird möglich, weil einzelne dünne Schichten parallel gescannt werden. Mit solchen Geräten ist eine zusätzliche Strahlenexposition bei der Kombination von HRCT und Spiral CT obsolet. Zwar bieten diese Geräte somit Möglichkeiten zur Erhöhung der Dosiseffizienz, prinzipiell ist jedoch von einer gering höheren Strahlenexposition als bei der einfachen Spiral-CT [Prokop, 2001] und von einer höheren Oberflächendosis im Vergleich zur Niedrigdosis-HRCT auszugehen.

Falls CT-Untersuchungen als Vorsorgeuntersuchungen bei Amiodarontherapie in Betracht gezogen werden, ist es notwendig, dass bereits zu Beginn der Amiodarontherapie eine CT-Untersuchung erfolgt, um einen Ausgangsbefund zur besseren Beurteilbarkeit später auftretender Veränderungen zu schaffen. Bei der Planung dieser Arbeit wurde diesem Ausgangsbefund zu wenig Bedeutung beigemessen und die Zuordnung von Befundmerkmalen als Therapiefolge erschwert. Differentialdiagnostisch müssen daher bei den untersuchten Patienten auch Veränderungen nach rezidivierenden oder chronischen Lungenstauungen im Rahmen von kardialen Dekompensationen eingeräumt werden [Poll et al., 2001]. Auch sind fibrotische Veränderungen anderer Genese im Ausgangsbefund auszuschließen bzw. festzuhalten.

Zur Detektion früh auftretender Amiodaron-induzierter pleuropulmonaler Veränderungen sollte die erste Verlaufskontrolle innerhalb der ersten 4 bis 12 Wochen nach Therapiebeginn erfolgen [Nicholson et al., 1994]. Eine Empfehlung für Dosisreduktionen bzw. das Absetzen von Amiodaron bei dem Auftreten der oben genannten Konstellation von Veränderungen lässt sich zum derzeitigen Stand nicht ableiten. Hierzu wären einerseits eine größere Patientenzahl und andererseits umfangreiche Erfahrungen in der Verlaufskontrolle erforderlich.

## 7. Schlussfolgerungen

Anhand einer einheitlichen Terminologie pleuropulmonaler Veränderungen und unter Zuhilfenahme eines Scoresystems gelangen vergleichbare Beurteilungen anonymisierter radiologischer Untersuchungsbilder von Patienten, bei denen aus verschiedenen Gründen radiologische Untersuchungen des Thorax durchgeführt wurden. Eine Gruppe von Patienten mit Amiodarontherapie konnte so mit einer Gruppe von Patienten mit Autoimmunerkrankungen verglichen werden.

Die pulmonale Beteiligung im Rahmen von Autoimmunerkrankungen ist hinlänglich bekannt und dementsprechend wird die HRCT der Lungen als Untersuchungsmethode zu prognostischen Fragestellungen eingesetzt. Obwohl die pulmonalen Nebenwirkungen des Medikamentes Amiodaron ebenfalls bekannt sind, ist es bisher nicht üblich die Veränderungen in einem asymptomatischen Stadium mittels HRCT zu beurteilen.

Da bei den Amiodaronpatienten pleuropulmonale Veränderungen nicht weniger häufig nachzuweisen waren, sich sogar signifikant höhere mittlere Scores für „diffuse alveoläre Dichteanhebungen“, sowie für die „Gesamtheit der alveolären Veränderungen“ fanden, ist diese verschiedene Verfahrensweise unbegründet. Während ein Großteil der bei den Amiodaronpatienten gefundenen pleuropulmonalen Veränderungen bevorzugt basal auftraten, konnte aber gerade für die signifikant erhöhten „diffusen alveolären Dichteanhebungen“ keine bevorzugte Lokalisation nachgewiesen werden.

Mit der Computertomographie können anhand von Messungen der absoluten Leberdichte beziehungsweise der Ermittlung eines Quotienten aus Leber- und Milzdichte Aussagen zur Gewebeakkumulation von Amiodaron vorgenommen werden. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, die an sich unspezifischen pleuropulmonalen Veränderungen als Medikamentennebenwirkung einzuordnen. Die Angabe eines Grenzwertes für die Dichtererhöhung der Leber lässt sich wegen der geringen Patientenanzahl aus der vorliegenden Arbeit nicht ableiten. Da bei allen Patienten mit Dichtewerten größer als 80 HE eine fibrosierende Alveolitis diagnostiziert wurde, kann dieser Wert in diesem Kontext als pathologisch angesehen werden. Signifikante Korrelationen zu Dosismenge und Therapiedauer waren nicht feststellbar.

Die HRCT ist als Methode der ersten Wahl bei allen Lungengerüsterkrankungen und diffusen Luftraumveränderungen der Lungen anerkannt. In der vorliegenden Arbeit zeigte sie sich insbesondere bei den diffusen Dichteanhebungen der Lungen und den Verdickungen

intraalobulären Septen der Spiral-CT überlegen. Die Thorax-Übersichtsaufnahmen, die im Rahmen der regelmäßigen Verlaufskontrollen angefertigt und zum Methodenvergleich herangezogen wurden, zeigten keinen richtungsweisenden pathologischen Befund, der in der üblichen Routine eine weiterführende Diagnostik nach sich gezogen hätte.

Als Vorsorgeuntersuchung ist die CT der konventionellen Röntgendiagnostik bei der Fragestellung nach einer Amiodaron-Pneumopathie vorzuziehen. Dabei sollte unter Berücksichtigung moderner Methoden der Dosisreduktion eine HRCT in Kombination mit Dichtemessungen von Leber und Milz durchgeführt werden.

Es erscheint empfehlenswert, zu Beginn der Amiodarontherapie einen CT-Ausgangsbefund zur besseren Beurteilbarkeit der einsetzenden Veränderungen zu ermitteln. Die erste Verlaufskontrolle sollte innerhalb der ersten 4 bis 12 Wochen nach Therapiebeginn erfolgen. Die nächste Verlaufskontrolle zur Beurteilung fortschreitender Veränderungen bietet sich nach 12 bis 24 Wochen an. Anschließende Verlaufskontrollen können dann in einem größeren Intervall erfolgen.

## 8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Adams PC, Holdt DW, Storey GC, Morley AR, Callaghan J and Campbell W (1985) Amiodarone and its desethyl metabolite. Tissue distribution and morphologic changes during long-term therapy. *Circulation* 72:1064-1067
- Akoun GM, Gauthier-Rahmen S and Milleron BJ (1984) Amiodarone-induced hypersensitive pneumonitis: Evidence of an immunological cell-mediated mechanism. *Chest* 85:133-135
- Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators (1997) Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 350:1417-1424
- Anastasiou-Nana M, Levis GM and Moulopoulos S (1982) Pharmacokinetics of amiodarone after intravenous and oral administration. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 20:524-529.
- Austin JHM, Müller NL, Friedman PJ, Hansell DM, Naidich DP, Remy-Jardin M, Webb WR and Zerhouni EA (1996) Glossary of Terms for CT of the Lungs: Recommendation of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society; *Radiology* 200:327-331
- Baum GL: *Textbook of Pulmonary Diseases*. Little, Brown, Bosten (1974)
- Bianchi FA, Bistue AR, Wendt VE, Puro HE and Keech MK (1966) Analysis of twenty-seven cases of progressive systemic sclerosis (including two with combined systemic lupus erythematosus) and a review of the literature. *J chron Dis* 19:953-958
- Billmann P, Fleischmann D und Baumeister L (1991) Die Entwicklung und Röntgenmorphologie der Amiodaron-Pneumopathie. *Radiologe* 31:216-219
- Burger A, Dimichert D, Nicod P, Jenny M, Lemarchand-Béraud T and Valloton MB (1976) Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxine, and Thyrotropin. A drug influencing peripheral metabolism of thyroid hormones. *J Clin Invest* 58:255-259
- Burkart F, Pfisterer M, Kiowski W, Follath F and Burckhardt D (1990) Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias. *Basel Antiarrhythmic Study of Infarkt Survival (BASIS)*. *J Am Coll Cardiol* 16:1711-1718
- Butler S and Smathers RL (1985) Computed Tomography of Amiodarone Toxicity; *J Comput Assist Tomogr* 9:375-376
- Bühl A und Zöfel P: *SPSS für Windows 6.1: Praxis orientierte Einführung in die moderne Datenanalyse*. Addison-Wesley-Longmann, Bonn (1996)
- Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R and Gent M (1997) Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators*. *Lancet* 349:675-682

Cascio WE, Woelfel A, Knisley SB, Buchanan JW, Foster JR and Gettes LS (1988) Use dependence of amiodarone during sinus tachycardia of exercise in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 61:1042-1045

Ceremuzynski EK, Kleczar E, Kreminska-Pakula M and Kuch J (1992) Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Am Coll Cardiol* 20:1056-1062

Cervantes-Perez P, Toro-Perez AH and Rodriguez-Jurado P (1980) Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *J Am med Ass* 243:1715-1718

Chai JL and Patz EF (1994) CT of the Lung: Patterns of Calcification and Other High-Attenuation Abnormalities. *Am J Roentg* 162:1063-1066

Charlier R (1962) Recherches dans la série des benzfurannes. VII. Etude pharmacologique préliminaire du butyl-2(diiodo-3',5'-B-N-diethylaminoethoxy-4' benzoyl)-3 benzofuranne. *Arch Int Pharmacodyn* 139:255-262

Criée CP, Wilhelms E, Kneba M und Kreuzer H (1984) Multiple Rundherdbildungen in der Lunge während Amiodarontherapie. *Dtsch Med Wschr* 109:499-500

Crystal E, Kahn S, Roberts R, Thorpe K, Gent M, Cairns JA, Dorian P and Connolly SJ (2003) Long-term amiodarone therapy and the risk of complications after cardiac surgery: results from the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial (CAMIAT). *J Thorac Cardiovasc Surg* 125:633-637

Dake MD, Madison JM and Montgomery CK (1985a) Electron microscopic demonstration of lysosomal inclusion bodies in lung, liver, lymph nodes, and blood leukocytes of patients with amiodarone pulmonary toxicity. *Am J Med* 78:506-514

Dake MD, Hattner R, Warnock ML and Golden JA (1985b) Gallium-67 lung uptake associated with amiodarone pulmonary toxicity. *Am Heart J* 109:1114-1116

Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, Goyal R, Deeb GM, Bolling SF, Pagani FD, Bitar C, Meissner MD and Morady F (1997) Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med* 337:1785-1791

Dean PJ, Groshart KD and Potterfield JG (1987) Amiodarone-associated pulmonary toxicity. A clinical and pathologic study of eleven cases. *Am J clin Pathol* 87:7-13

Deans SR: *The Radon Transform and some of its Applications*. John Wiley & Sons, Inc., New York (1983)

Delany SG, Taylor R, Restieaux N and Doyle TC (1993) Amiodarone pulmonary toxicity: its radiological features; *Australas Radiol* 37:47-49

Dirlik A, Erinc R, Ozcan Z, Atasever A, Bacakoglu F, Nalbantgil S, Ozhan M and Burak Z (2002) Technetium-99m-DTPA aerosol scintigraphy in amiodarone induced pulmonary toxicity in comparison with Ga-67 scintigraphy. *Ann Nucl Med* 16:477-81.

Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R and Barr A (2002) Amiodarone as compared with Lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 346:884-890

- Doval HC, Nul DR and Grancelli HO (1994) Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 344:493-498
- Dusman RE, Stanton MS, Miles WM, Klein LS, Zipes DP, Fineberg NS and Heger JJ (1990) Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Circulation* 82:51-59
- Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL (1991) Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 324:781-788
- Esinger W, Schleiffer T, Leinberger H, Hertrich F, Köhler G, Gröger C und Raute-Kreinsen U (1988) Steroidrefraktäre Lungenfibrose durch Amiodaron, *Deut Med Wochenschr* 113:1638-1641
- Fogoros RN, Anderson KP, Winkle RA, Swerdlow CD and Mason JW (1983) Amiodarone: clinical efficacy and toxicity in 96 patients with recurrent, drug-refractory arrhythmias. *Circulation* 68:88-94
- Friedrich M, Hoffmann E und Mitlehner W (1989) Amiodarone-induzierte segmentale Lungeninfiltration. *Radiologe* 29:519-522
- Galanski M: Grundlagen. In: Galinski M und Prokop M (Hrsg.): *Ganzkörper-Computertomographie*. Thieme, Stuttgart (1998):4-21
- Gallagher JD, Bianchi J and Gessman LJ (1989) A comparison of the electrophysiologic effects of acute and chronic amiodarone administration on canine Purkinje fibers. *J Cardiovasc Pharmacol* 13:723-729
- Garland LH and Sisson MA (1954) Roentgen findings in the „collagen“ diseases. *Am J Roentgenol* 71:581-587
- Gavelli G, Giampalma E, Cenni M, Pierotti L, Cavina M and Bergamini C (1998) High-resolution volumetric computerized tomography of the lung: optimization of technique and image quality as a function of its clinical-diagnostic use and dose to the patient. *Radiol Med (Torino)* 95:322-328
- Gefter WB, Epstein DM, Pietra GG and Miller WT (1983) Lung disease caused by amiodarone, a new antiarrhythmic agent. *Radiology* 147:339-344
- Gladhill IC, Wise RA, Schonfeld SA, Scott PP, Guarnieri T, Levine JH, Griffith JW and Veltri EP (1989) Serial lung function testing in patients with amiodarone. A prospective study. *Am J Med* 86:4-10
- Gobbelé R, Dahlke C, Mull M und Schwarz M (1999) Amiodaron-induzierte bilaterale Optikusneuropathie. Eine Kasuistik. *Nervennarzt* 6:560-565
- Gonska BD, Bethge KP, Wagner H, Bosse K, Köberling J, Quentin CD und Kreuzer H (1986) Amiodarontherapie – Verhalten von Serum- und Fettgewebkonzentrationen. *Klin Wochenschr* 64:219-874
- Gonska BD (1993) Amiodaron. *Internist* 34:981-985

- Graboyes TB, Podrid PJ and Lown B (1983) Efficacy of amiodarone for refractory supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 106:870-874
- Greenberg ML, Lerman BB, Haines DE, Baron JA and Dimarco JP (1989) Stability of electrophysiologic parameters after acute amiodarone loading: implications for patient management. *PACE* 12:1038-1043
- Guggenmoos-Holzmann I und Wernecke KD: Medizinische Statistik. Blackwell, Berlin (1996):148-150
- Gürtler KF, Erbe W, Kreysel HW und Bücheler E (1979) Röntgenologische Verlaufsbeobachtungen am Thorax bei progressiver Sklerodermie. *Fortschr Röntgenstr* 126:97-102
- Haffajee CJ, Love JC, Canada AT, Lesko LJ, Asdourian G and Alpert JS (1983) Clinical pharmacokinetics and efficacy of amiodarone for refractory tachyarrhythmias. *Circulation* 67:1347-1355
- Heger JJ, Prystowski EN, Jackman WM, Naccarelli GV, Warfel KA, Rinkenberger RL and Zipes DP (1981) Amiodarone: clinical efficacy and electrophysiology during long-term therapy for recurrent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *N Eng J Med* 305:539-545
- Heger JJ, Prystowski EN and Zipes DP (1983) Relationship between amiodarone dosage, drug concentrations, and adverse side effects. *Am Heart J* 106:931-935
- Herre JM, Sauve MJ and Malone P (1989) Long-term results of amiodarone therapy in patients with recurrent sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 13:442-449
- Heuck A, Mattke S, Seeman M, Müller D, Beuers U, Huber A und Reiser M (1979) Erhöhte Leberdichte in der Computertomographie als Folge antiarrhythmischer Therapie mit Amiodaron. *Fortschr Röntgenstr* 166:14-17
- Hofner W, Lobenwein-Weinegg E und Thumb N (1974) Lungenveränderungen bei chronischer Polyarthritis und Lupus erythematoses disseminatus. *Radiologe* 14:501-507
- Hunninghake GW and Fauci AS (1979) Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev resp Dis* 119:471-476
- Jend HH: Die Lunge im Netz. <http://www.cevis.uni-bremen.de/~jend/Lunge/>
- Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ and Simon P (1997) Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 349:667-674
- Jung W und Lüderitz B (1997) Antiarrhythmische Therapie bei Postinfarktpatienten. *Dt Arztebl* 94:1345-1353
- Kalender WA (1999) Grundlagen und Technik der Spiral-CT. *Radiologe* 39:809-819
- Kannan R, Nademanee K, Hendrickson JA, Rostami HJ and Singh BN (1982) Amiodarone kinetics after oral doses. *Clin Pharmacol Ther* 31:438-444

- Kauczor H-U, Heußel C-P, Mildenerger P und Thelen M (1996) Was heißt wie? Ansatz und Glossar zu Befundung und Verständnis in der HRCT der Lunge. *Fortsch Röntgenstr* 165:428-437
- Kauffmann GW, Reinbold WD und Hagedorn M (1983) Röntgenmorphologische Befunde bei Sklerodermie. *Fortschr Röntgenstr* 138:607-611
- Kaufmann Ch, Cron TA, Meier Ch, Staub JJ, Oberholzer M und Osswald S (2000) Amiodaron-induzierte Hyperthyreose. *Schweiz Med Wochenschr* 130:1610–1617
- Kennedy JI, Myers JL, Plumb VJ and Fulmer JD (1987) Amiodarone pulmonary toxicity – clinical, radiologic and pathologic correlations. *Arch intern Med* 147:50-56
- Kennedy JI (1990) Clinical aspects of amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 11:119-129
- Klein RC, Machell C, Ruskforth N and Standefer J (1988) Efficacy of intravenous amiodarone as short-term treatment for refractory ventricular tachycardia. *Am Heart J* 115:96-101
- Kopelman HA and Horowitz LN (1989) Efficacy and toxicity of amiodarone for the treatment of supraventricular tachyarrhythmias. *Progr Cardiovasc Dis* 31:355-366
- Kowey PR, Friehling TD, Marinchak RA, Sulpizi AM and Stohler JL (1988) Safety and efficacy of amiodarone. The low-dose Perspective. *Chest* 93:54-59
- Krafchek J, Lin HAT, Beckman KJ, Nielsen AP, Margo SA, Hargis J and Wyndham CR (1988) Cumulative effects of amiodarone on inducibility of ventricular tachycardia: implications for electrophysiologic testing. *PACE* 11:434-444
- Kudenchuk PJ, Pierson DJ, Greene HL, Graham E, Sears GK and Trobough GB (1984) Prospective evaluation of amiodarone pulmonary toxicity. *Chest* 86:541-545
- Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, Hallstrom AP, Murray WA, Olsufka M and Walsh T (1999) Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 341:871-878
- Kuhlman JE, Teigen C, Ren H, Hurban RH, Hutchins G and Fishman EK (1990) Amiodarone Pulmonary Toxicity: CT Findings in Symptomatic Patients. *Radiology* 177:121-125
- Kuhlman JE (1991) The role of chest computed tomography in the diagnosis of drug-related reactions. *J Thorac Imaging* 6:52-61
- Lange S: *Radiologische Diagnostik der Thoraxerkrankungen*. Thieme, Stuttgart (1996)
- Latini R, Tognoni G and Kates RE (1984) Clinical pharmacokinetics of amiodarone. *Clin Pharmacokin* 9:136-156
- Leipner N, Schüller H, Liesenfeld H, Noé G und Tschubel K (1996) Frühe pulmonale Veränderungen durch Amiodaron. *Akt Radiol* 6:235-238
- Liebetrau G und Pielesch W (1987) Alveolitiden und Lungenfibrosen, verursacht durch Medikamente. *Z gesamte Inn Med* 42:589-591

- Lenzen H, Roos N, Diederich S und Meier N (1996) Strahlenexposition bei der Niedrigdosiscomputertomographie des Thorax. *Radiologie* 36:483-488
- Lörcher U und Schmidt H: HR-CT der Lunge. Thieme, Stuttgart (1996)
- Ludbrook J (2002) Software Review: StatXact Version 5 for Windows. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 29:739-740
- Majurin ML, Varpula M, Kurki T and Pakkala L (1994) High-resolution CT of the lung in asbestos-exposed subjects. Comparison of low-dose and high-dose HRCT. *Acta Radiol* 35:473-477
- Marchlinski FE, Gansler TS and Waxman HL (1982) Amiodarone pulmonary toxicity. *Ann Intern Med* 97:839-845
- Margo SA, Lawrence EC, Wheeler SH, Krafchek J, Lin HT and Wyndham CR (1988) Amiodarone pulmonary toxicity: prospective evaluation of serial pulmonary function test. *J Am Coll Cardiol* 12:781-787
- Markos J, Veronese ME, Nicholson MR, McLean S and Shevland JE (1985) Value of hepatic computerized tomographic scanning during amiodarone therapy. *Am J Cardiol* 56:89-92.
- Martin WJ and Rosenow EC (1988) Amiodarone Pulmonary Toxicity. Recognition and pathogenesis (Part 1 and 2). *Chest* 93:1067-1075, 1242-1248
- Mason JW (1987) Drug therapy. Amiodarone. *New Eng. J Med* 316:455-461
- Mayo JR, Jackson SA and Muller NL (1993) High-resolution CT of the chest: radiation dose. *AJR Am J Roentgenol* 160:479-481
- McGovern B, Garan H, Kelly E and Ruskin JN (1983) Adverse reactions during treatment with amiodarone hydrochloride. *Br Med J* 287:175-180
- McKenna WJ, Adams KM, Poloniecki JD, Dickie S, Oakley CM, Krikler DM and Goodwin JF (1989) Long-term survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Circulation* 80 (Suppl II):7-9
- Meier-Sydow J und Kronenberger H (1990) Arzneimittelverursachte disseminierte Lungenerkrankungen. *Z gesamte Inn Med* 45:589-592
- Michel JL, Reynier C, Avy G, Bard JJ, Gabrillargues D and Catilina P (2001) An assessment of low-dose high resolution CT in the detection of benign asbestos-related pleural abnormalities. *J Radiol* 82:922-3
- Moinuddin M and Rockett J (1986) Gallium scintigraphy in the detection of amiodarone lung toxicity. *AJR Am J Roentgenol* 147:607-609.
- Morneburg H: Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik. Publicis MCD (1995)
- Nademanee K, Piwonka RW, Singh BN and Hershman JM (1989) Amiodarone an thyroid function. *Progr Cardiovasc Dis* 31:427-437

- Nattel S, Talajic M, Fermini B and Roy D (1992) Amiodarone: pharmacology, clinical actions, and relationship between them. *J Cardiovasc Electrophysiol* 3:266-280
- Nicholson AA and Hayward C (1989) The value of computed tomography in the diagnosis of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Clin Radiol.* 1989; 40:564-7.
- Nicholson AA, Caplin JL and Stevenson DM (1994) Measurement of Tissue-Bound Amiodarone and its Metabolites by Computed Tomography. *Clinical Radiology* 49:14-18
- Nitsch J und Lüderitz B (1984) Kontrolle der antiarrhythmischen Therapie mit Amiodaron. Bedeutung der Serumspiegelbestimmung. *Dtsch Med Wschr* 109:492-496
- Ochi RP; Goldenberg IF, Almquist A, Pritzker M, Milstein S, Pedersen W, Gobel FL and Benditt BG (1989) Intravenous amiodarone for the rapid treatment of life-threatening ventricular arrhythmias in clinically ill patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 64:599-603
- Olson LK, Forrest JV, Friedman PJ, Kiser PE and Henschke CI (1984) Pneumonitis after Amiodarone Therapy. *Radiology* 150:327-330
- Oster RA (2002) An examination of statistical software packages for categorial data analysis using exact methods. *The American Statistician* 56:235-246
- Otto H und Reinhard H (1970) Die Beteiligung der Lunge an der Sklerodermie. *Prax Pneumol* 34:753-759
- Padley SPG, Adler B, Hansell DM and Müller NL (1992) High-Resolution Computed Tomography of Drug-Induced Lung Disease. *Clinical Radiology* 46:232-236
- Piazza I and Bizzaro N (1992) A Localized Pleuropulmonary Lesion Induced by Long-Term Therapy with Amiodarone. *Respiration* 59:185-188
- Piekarski J, Goldberg HI, Royal SA, Axel L and Moss AA (1980) Difference between liver and spleen CT numbers in the normal adult: its usefulness in predicting the presence of diffuse liver disease. *Radiology.* 137:727-729
- Pitton MB, Schweden F und Lenci G (1995) Computertomografische Aspekte der Amiodaronintoxikation. *Akt Radiol* 5:222-226
- Plomb TA, van Rossum JM, Robles de Medina EO, van Lier T and Maes RA (1984) Pharmacokinetics and body distribution of amiodarone. *Arzneimittel-Forsch* 34:513-520
- Poll LW, May P, Koch JA, Hetzel G, Heering P and Modder U (2001) HRCT findings of amiodarone pulmonary toxicity: clinical and radiologic regression. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 6:307-11
- Polverosi R, Zanellato E and Doroldi C (1996) Thoracic radiography and high resolution computerized tomography in the diagnosis of pulmonary disorders caused by amiodarone. *Radiol Med (Torino)* 92:58-62
- Primeau R, Agha A, Giorgi C, Shenasa M and Nadeau R (1989) Long-term efficacy and toxicity of amiodarone in the treatment of refractory cardiac arrhythmias. *Can J Cardiol* 5:98-104

- Prokop M: Untersuchungstechnik. In: Galinski M und Prokop M (Hrsg.): Ganzkörper-Computertomographie. Thieme, Stuttgart (1998):36-63
- Prokop M (2001) Dosisoptimierung in der thorakalen Computertomographie. Radiologe 41:269-278
- Quyyumi AA, Ormerod LP and Clarke SW (1983) Pulmonary fibrosis: A serious side-effect of amiodarone therapy. Eur Heart J 4:521-523
- Rakita L, Sobol SM and Mostow N (1983) Amiodarone pulmonary toxicity. Am Heart J 106:906-909
- Ren H, Kuhlman JE, Hruban RH, Fishman EK, Wheeler PS and Hutchins G (1990) CT-Pathology Correlation of Amiodarone Lung. J Comput Assist Tomogr 14:760-765
- Riley SA, Williams SE and Cooke NJ (1982) Alveolitis after treatment with amiodarone. Br Med J 284: 161-165
- Roca J, Heras M, Rodriguez RR, Magrina J, Xaubert A and Sanz G (1992) Pulmonary complications after long term amiodarone treatment. Thorax 47:372-376
- Roti E, Minelli R, Gardini E, Bianconi L, Gavaruzzi G, Ugolotti G, Neri TM and Braverman LE (1992) Iodine-induced subclinical hypothyroidism in euthyroid subjects with a previous episode of amiodarone-induced thyrotoxicosis. J Clin Endocrinol Metab 75:1273-1277
- Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S and Thibault B (2000) Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med 342:913-920
- Scadding JG (1970) The late stages of pulmonary sarcoidosis. Postgrad Med J 46:530-536
- Schaefer-Prokop C und Galinski M: Lunge und Tracheobronchialsystem In: Galinski M und Prokop M (Hrsg.): Ganzkörper-Computertomographie. Thieme, Stuttgart (1998):156-165
- Scherak O, Hofner W, Haber P und Kummer F (1979) Zur Diagnose und Differentialdiagnose pulmonaler Manifestationen bei Kollagenose. Prax Pneumol 33:1168-1174
- Schlunbaum W: Medizinische Strahlenkunde. de Gruyter, Berlin (1979)
- Schoepf UJ, Becker CR, Bruening RD, Helmberger T, Staebler A, Leimeister P and Reiser MF (1999) Electrocardiographically gated thin-section CT of the lung. Radiology 212:649-654
- Shenasa M, Vaisman U, Wojciechowski M, Denker S, Murthy V and Akhtar M (1984) Abnormal abdominal computerized tomography with amiodarone therapy and clinical significance. Am Heart J 107:929-933.
- Silverman PM, Kalender WA and Hazle JD (2001) Common terminology for single and multislice helical CT. AJR Am J Roentgenol 176:1135-1136

- Singh BN (1983) Amiodarone: historical development and pharmacologic profile. *Am Heart J* 106:788-797
- Singh BN, Vaughan and Williams EM (1970) The effect of amiodarone, a new anti-anginal drug, on cardiac muscle. *Br J Pharmacol* 39:657-667
- Snyder VL, Bandyopadhyay S, Collins J, Gross SA, Somani P and Didio LJ (1990) Subcellular changes of rat myocardium after treatment with amiodarone or desethylamiodarone, study with electron microscopy. *J Submicrosc Cytol Pathol* 22:71-78
- Späth G: Amiodaron. de Gruyter, Berlin (1984)
- Standertskjöld-Nordenstam CG, Wandke JC, Hood WB, Zugibe FT and Butler L (1985) Amiodarone Pulmonary Toxicity. Chest Radiography and CT in asymptomatic patients. *Chest* 88:143-145
- Steffen U, Korsch A und Kirsten D (1999) Amiodaron-Lunge - Diagnostik und kombinierte Kortikoid/Azathioprin-Therapie. *Pneumologie* 3(Suppl):165
- Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, Bitar C, Morady F and AMIOVIRT Investigators (2003) Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia - AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 41:1707-1712.
- Suarez LD, Poderoso JJ and Elsner B (1983) Subacute pneumopathy during amiodarone therapy. *Chest* 83:566-569
- The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation (2000) Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 6: advanced cardiovascular life support: section 5: pharmacology I: agents for arrhythmias. *Circulation*. 102 (Suppl):I112-128
- Trigaux JP and Lacrosse M (1999) Radiation exposure and computed tomography. *Rev Mal Respir* 16:127-136
- Vastesaegeer M (1964) Etude clinique d'une nouvelle médication antiangoreuse. *Acta Cardiol Brux* 22:483-485
- Vernhet H, Bousquet C, Durand G, Giron J and Senac JP (2001) Reversible amiodarone-induced lung disease: HRCT findings. *Eur Radiol* 11:1697-1703
- Venet A, Caubarrere I and Bonan G (1984) Five Cases of immunemediated amiodarone pneumonitis. *Lancet* 28:962-963
- Webb WR, Müller NL and Naidich DP (1993) Standardized terms for high-resolution computed tomography of the lung: a proposed glossary. *J Thorac Imaging* 8:167-157.
- Weinberg BA, Miles WM, Klein LS, Bolander JE, Dusman RE, Stanton MS, Heger JJ, Langefeld C and Zipes DP (1993) Five-year follow-up of 589 patients treated with amiodarone. *Am Heart J* 125:109-120
- White JP and Ward MJ (1985) Drug induced adverse pulmonary reactions. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev* 4:183-211

Zhu YY, Botvinik E, Dae M, Golden J, Hattner R and Scheinman M (1988) Gallium lung scintigraphy in amiodarone pulmonary toxicity. *Chest* 93:1126-1231

Zwirewich CV, Mayo JR and Muller NL (1991) Low-dose high-resolution CT of lung parenchyma. *Radiology* 180:413-417

## 9. Anhang

### 9.1. Spezifische Erkrankungen mit thorakaler Beteiligung und Pneumokoniosen

Tabelle 16: Übersicht spezifischer Erkrankungen mit thorakaler Beteiligung und Pneumokoniosen.

| Name  | Klinik   | Radiologische Diagnostik  | Bemerkungen   |
|---|--|---|---|
| <b>Sarkoidose</b>   |  |   |   |
| Morbus Boeck, benigne Lymphogranulomatose                   | Generalisierte epitheloidzellige Granulomatose, besonders häufig intrathorakale LK und Lunge befallen, auch Leber, Milz, Haut, Augen, Knochen, Speicheldrüsen,<br><br>meist spontane Heilung, 10-20% Lungenfibrose [Scadding, 1970],<br><br>akute Form: Löfgren-Syndrom,<br><br>sonst meist asymptomatisch, pulmonale Symptome erst im Spätstadium als restriktive Ventilationsstörung, pulmonale Hypertonie | Stadium I (intrathorakale Adenopathie): bihiläre Lymphadenopathie, (symmetrisch, scharf begrenzt), unilaterale hiläre Adenopathie (selten), mediastinale Lymphome;<br><br>Stadium II (Miliarstadium):<br><br>Vergrößerung der pulmonalen Granulome, retikulo-noduläre Verdichtungen des Interstitiums, begleitende Alveolitis, selten segmentale Infiltrate, Rundherde, Atelektasen;<br><br>Stadium III (Lungenfibrose): grobretikuläre Zeichnung bis Honigwaben, Narbenemphyseme, Bronchiektasen | gute Abgrenzbarkeit der hilären LKS zum Mediastinum,<br><br>selten (<5%) Verkalkungen der LK,<br><br>im Miliarstadium Bevorzugung der zentralen perihilären Region,<br><br>im Spätstadium Bevorzugung von Mittel- und Oberfeldern |
| <b>Immundefektsyndrome (mit thorakaler Manifestation)</b>   |  |   |   |
| Kongenitale Immundefekte, immuno-suppressive Therapie, AIDS | Therapierefraktär, opportunistische Keime (Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii, Zytomegalie-Virus, Pilze, Mykobakterien)   | Pneumonien, Abszedierungen, Pleuraempyeme   | Rundherde: Karposi-Sarkom   |

| Name  | Klinik  | Radiologische Diagnostik  | Bemerkungen   |
|---|---|---|---|
| <b>Autoimmunerkrankungen (mit thorakaler Manifestation)</b> |   |   |   |
| (Systemischer) Lupus erythematoses (SLE)                    | Polyarthritis, Glomerulonephritis, Pleuritis, Endomyoperikarditis;<br><br>70% Lungenbeteiligung [Baum, 1974, Bianchi et al., 1966, Hofner et al., 1974], meist asymptomatisch; akute Pneumonitis, spätere Lungenfibrose | Geringe Pleuraergüsse, Kardiomegalie/ Perikarderguss,<br><br>akut: diskrete fleckig-strähnige Infiltrate<br><br>spät: Lungenfibrose mit retikulo-mikronodulären Muster und Honigwaben             | Pulmonale Befundmerkmale sind unspezifisch, bilden sich unter Kortikoidtherapie zurück,<br><br>medikamenten-induziertes Lupus-Syndrom: Hydrazalin, Isoniazid, Phenytoin, Quinidin, Methyldopa, Beta-Blocker |
| Rheumatoide Arthritis (RA)                                  | 90% pleuropulmonale Beteiligung (bei juveniler RA eher selten)<br><br>20% aller Lungenfibrosen sind rheumatischen Ursprungs [Cervantes-Perez et al., 1980], meist subklinisch, auch Pleuritis und intrapulmonale Knoten | Pleuraergüsse, intersti-tielle Pneumonie mit retikulo-mikronodulärem Lungengerüst, später Fibrose (Honigwaben), selten subpleurale Knoten (wie subkutane Rheumaknoten, evtl. Mit Kavernenbildung) | Pulmonale Befundmerkmale sind unspezifisch,<br><br>selten Knoten-Haufen: Kaplan-Syndrom bei Anthrakosilikose (hyperergische Reaktion bei rheumatoider Grunderkrankung; rheumatische Pneumokoniose)          |
| Sklerodermie (Progressive systemische Sklerose)             | Kollagenose (Haut, Gastrointestinaltrakt)<br><br>90% histopathologische Lungenfibrose, davon 70% asymptomatisch [Bianchi et al., 1966, Gürtler et al., 1979, Kauffmann et al., 1983, Otto und Reinhard, 1970]           | Diffuse, basal beginnende Fibrosierung (im Sinne fibrosierende Alveolitis) bis zur Wabenlunge   | Pulmonale Befundmerkmale sind unspezifisch, Rezidivierende Aspirationspneumonien bei Ösophagusbefall der Grunderkrankung  |
| Sjögren-Syndrom   | Keratoconjunctivitis sicca, Parotitis sicca, Polyarthritis<br><br>30% Lungenfibrosen  | Retikulonoduläre Veränderungen, seltener Pneumonitis und Atelektasen  | Pulmonale Befundmerkmale sind unspezifisch  |
| Dermatomyositis   | Extrem seltene Lungen- oder Pleurafibrose   | Retikuläre, retikulonoduläre Verdichtungen, basal betont  | Pulmonale Befundmerkmale sind unspezifisch,<br><br>durch Muskelschwäche hervorgerufene Minderbelüftungen  |

| Name   | Klinik   | Radiologische Diagnostik   | Bemerkungen   |
|--|--|--|---|
| Sharp-Syndrom (mixed connective tissue disease)      | Gemischte klinische Zeichen von SLE, Sklerodermie und Dermatomyositis,<br>pulmonale Manifestation inkonstant                                   | Diffuse interstitielle Pneumonie und Fibrose in variabler Ausprägung   | Siehe Lupus erythematodes, Sklerodermie, Dermatomyositis  |
| Rezidivierende Polychondrosis                        | Entzündliche Destruktionen von Knorpelgewebe mit tracheobronchialen Manifestationen  | Stenosierende Tracheobronchitis, Belüftungsstörungen und Pneumonien  | Bronchus-obstruktionen lokalisierbar  |
| Morbus Bechterew                                     | Gelegentlich umschriebene Fibrosen   | Umschriebene Fibrosen, die Rundherde mit strahligen Ausläufern vortäuschen, selten auch Kavernenbildung  | Radiologische Diagnose typischer Veränderungen am Achsenskelett   |
| Wegener-Granulomatose                                | Systemische nekrotisierende Granulomatose (primär Nase, NNH, Tracheobronchialtrakt, Nieren, Gefäße), Beschränkung auf Lunge möglich            | Meist multiple bilaterale Rundherde ohne Prä-dilektion, häufige Einschmelzungen mit dickwandigen Kavernen, lobäre/totale Belüftungsstörungen und Pneumonien, intrapulmonale Einblutungen, häufig Pleuraergüsse | Dickwandige Kavernen mit irregulärer innerer Wandung sind typisch,<br>bei pulmonaler Hämorrhagie DD: Purpura Schoenlein-Henoch                              |
| Allergische Granulomatose (Morbus Churg-Strauss)     | Multifokale Granulomatose (primär Lunge, Haut, ZNS),<br>asthmoide Bronchitis, 75% rezidivierende Lungeninfiltrate, Pleura- und Perikardergüsse | Alveoläre Infiltrationen (wie bei eosinophiler Pneumonie), Knoten ohne Einschmelzungen, selten vermehrte interstitielle Zeichnung, häufig Pleuraerguss   | Unspezifische, alveoläre Verschattungen, meist bis in Peripherie reichend, Knoten ohne Einschmelzungen schränken differentialdiagnostische Alternativen ein |
| Goodpasture-Syndrom                                  | Pulmonale Einblutungen (Hämoptysen), Glomerulonephritis (Hämaturie, Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie)                                 | Alveoläre Einblutungen, konfluierende Verschattungen, Belüftungsstörungen, mikronodulär-retikuläre Verdichtungen, chronisch interstitielle Fibrose   | Akut: typische zentri-lobuläre Verdichtungen, sonst unspezifische Befundmerkmale<br>bei pulmonaler Hämorrhagie DD: Purpura Schoenlein-Henoch                |
| Morbus Ceelen (Idiopathische pulmonale Häm siderose) | Pulmonale Einblutungen (Hämoptysen)  | Wie Goodpasture-Syndrom  | siehe Goodpasture-Syndrom   |
| Takayasu-Syndrom                                     | Vaskulitis, 40% Pulmonalarterien betroffen   | Vaskuläre Fibrose, Zeichen einer pulmonalarteriellen Hypertonie  |   |

| Name  | Klinik   | Radiologische Diagnostik  | Bemerkungen   |
|---|--|---|---|
| Morbus Behçet   | Vaskulitis,<br>seltene pulmonale Manifestation   | Alveoläre Verschattungen durch Infarkt oder Hämorrhagie                         | Unspezifische Befundmerkmale  |
| <b>Eosinophiles Lungensyndrom</b>                     |  |   |   |
| Idiopathische eosinophile Pneumonie (Löffler-Syndrom) | Geringe klinische Symptome mit schneller Erholung, dabei Zusammentreffen von pulmonalen Infiltraten und Bluteosinophilie   | Flüchtige flächige Verdichtungen  | Verdichtungen können wandern (Pneumonia migrans)  |
| Sekundäres eosinophiles Lungensyndrom                 | Wie Löffler-Syndrom, jedoch auslösende Agens bzw. Grunderkrankung bekannt (Medikamentenallergie, Asthma, Pilzallergie, Parasitosen, Kollagenosen, eosinophile Leukämie, Morbus Hodgkin, Paraneoplasie, Brucellose) | Wie Löffler-Syndrom   | Siehe Löffler-Syndrom   |
| <b>Arzneimittelpneumonitis</b>                        |  |   |   |
| Hyperergisch-allergische Reaktion                     | Asthmaähnlich, interstitielle Pneumonie, eosinophile Infiltrate  | Vermehrte interstitielle Zeichnung, zusätzliche alveoläre Verdichtungen möglich | Unspezifische Befundmerkmale, zeitliche Abhängigkeit zur Applikation des Medikamentes und Reversibilität    |
| Diffuse fibrosierende Alveolitis                      | Chronische Lungenerkrankungen mit Fibrose  | Alveolitis, interstitielle Infiltrate, Fibrose, Honigwaben                      | Unspezifische Befundmerkmale, sowohl generalisiert als auch regional betont                                 |
| <b>Strahlen-pneumonitis</b>                           |  |   |   |
| Strahlen-pneumonitis                                  | Desquamation von Alveolarepithel, Kapillarthrombosen   | Fleckige bis homogene Verdichtung   | Symptomatik erst Monate nach Therapiebeginn, pulmonale Veränderungen entsprechen meist dem Bestrahlungsfeld |

| Name  | Klinik   | Radiologische Diagnostik   | Bemerkungen   |
|---|--|--|---|
| <b>Pneumokoniosen durch organische Stäube</b>   |  |  |   |
| Exogen allergische Alveolitis                   | Entzündliche Reaktionen auf organische Stäube (z.B. „Farmerlunge“),<br>akut: asymptomatisch  | Akut: azinäre Verschattungen (Alveolitis),<br>subakut: diffuse retikuläre oder retikulo-noduläre Verdichtungen (interstitielle Infiltrate),<br>chronisch: interstitielle Fibrose   | Keine hiläre Lymphadenopathie, sonst unspezifische Befundmerkmale,<br>Provokation durch Antigen-Exposition  |
| <b>Pneumokoniosen durch anorganische Stäube</b> |  |  |   |
| Silikose  | Exposition mit Quarzstaub, selten akute Klinik mit respiratorischer Insuffizienz (Akute Silikonproteinose),<br>chronisch lange asymptomatisch, restriktive Ventilationsstörungen | Nodöse Fibrose: scharfe homogene Rundherde, in 20% kalzifiziert,<br>Diffuse retikuläre Fibrose: retikuläre Verdichtungen, Honigwaben,<br>Eierschalensilikose: vergrößerte hiläre LK, schalenförmig verkalkt,<br>Progressive massive Fibrose (PMF): großflächige homogene Verdichtungen mit strahligen Ausläufern, Narbenemphysem | bei nodöser Fibrose und PMF Bevorzugung von Mittel- und Oberfeldern, „Schneegestöber“<br>Eierschalen-LK sind typisch (selten auch bei Sarkoidose),<br>Kavernenbildung bei autolytisch zerfallenden Schwielen oder als reaktivierte Tuberkulose,<br>Anthrakosilikose führt häufig zu PMF, gelegentlich mit arthritischen Beschwerden (rheumatische Pneumokoniose = Kaplan-syndrom) |
| Asbestose                                       | Silikatfasern<br>Fibrose von Pleura und Lunge,<br>Bronchialkarzinom, Mesotheliom,<br>chronisch lange asymptomatisch, restriktive Ventilationsstörungen                           | Pleuraplaques, häufig verkalkend, bevorzugt ventrolaterale Pleura parietalis basal und Pleura diaphragmatica,<br>rezidivierender Pleuraerguß,<br>Lungenfibrose, basal bevorzugt, Honigwaben, Narbenemphysem,<br>Zottenherz und unscharfe Zwerchfellkontur  | Pleuraplaques und Pseudoplaques,<br>Fibrose interlobulärer Septen, peribronchiales Bindegewebe vermehrt, typisch: parallel zur Pleura verlaufende kurvilineare Verdichtungslinien, hilipetal ziehende dicke Fibrosebänder, Rundatelektasen (kometenartig)   |

| Name                               | Klinik  | Radiologische Diagnostik     | Bemerkungen  |
|------------------------------------|---|------------------------------|--|
| Andere anorganische Pneumokoniosen | Talkum<br>Quarzstaub-beimischungen                          | Mit relativ starker Fibrose  | Talkum: Asbestose-ähnlich  |
|                                    | Anthrakose: Kohlenstaub<br>Siderose: Eisenoxid<br>Beryliose | Mit relativ geringer Fibrose | Fibrose meist durch Quarzstaub-beimischung<br><br>Beryliose: 2% akute Alveolitis, chronisch Granulomatose (Sarkoidose) |

## 9.2. Tabellarische Ergebnisdarstellungen

Tabelle 17: Häufigkeiten der zusammengefassten Befundmerkmale im Vergleich Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmethoden (Röntgenübersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).

| Befundmerkmal                                       | Untersuchungsmethode | Gruppe    | nein    |        | eher nein |        | ambivalent |        | eher ja |        | ja     |        |
|---|----------------------|-----------|---------|--------|-----------|--------|------------|--------|---------|--------|--------|--------|
|   |                      |           |         |        |           |        |            |        |         |        |        |        |
| Interstitielle Veränderungen (IS)                   | Röntgen              | Amiodaron | 17      | 47,20% | 14        | 38,90% | 5          | 13,90% |         |        |        |        |
|   |                      | Kontrolle | 15      | 41,70% |           |        | 2          | 5,60%  | 12      | 33,30% | 7      | 19,40% |
|   | Spiral-CT            | Amiodaron | 9       | 25,00% | 6         | 16,70% | 4          | 11,10% | 9       | 25,00% | 8      | 22,20% |
|   |                      | Kontrolle | 15      | 41,70% |           |        | 2          | 5,60%  | 12      | 33,30% | 7      | 19,40% |
|   |                      | Kontrolle | 15      | 41,70% |           |        | 2          | 5,60%  | 12      | 33,30% | 7      | 19,40% |
| HRCT  | Amiodaron            | 4         | 11,10%  | 4      | 11,10%    | 8      | 22,20%     | 16     | 44,40%  | 4      | 11,10% |        |
|   | Kontrolle            | 5         | 13,90%  | 4      | 11,10%    | 6      | 16,70%     | 13     | 36,10%  | 8      | 22,20% |        |
| Alveoläre Veränderungen (AV)                        | Röntgen              | Amiodaron | 29      | 80,60% | 4         | 11,10% | 1          | 2,80%  | 2       | 5,60%  |        |        |
|   |                      | Kontrolle | 20      | 55,60% |           |        | 6          | 16,70% | 2       | 5,60%  | 8      | 22,20% |
|   | Spiral-CT            | Amiodaron | 19      | 52,80% |           |        |            |        | 8       | 22,20% | 9      | 25,00% |
|   |                      | Kontrolle | 20      | 55,60% |           |        | 6          | 16,70% | 2       | 5,60%  | 8      | 22,20% |
|   |                      | Kontrolle | 20      | 55,60% |           |        | 6          | 16,70% | 2       | 5,60%  | 8      | 22,20% |
| HRCT  | Amiodaron            | 12        | 33,30%  | 2      | 5,60%     | 3      | 8,30%      | 7      | 19,40%  | 12     | 33,30% |        |
|   | Kontrolle            | 20        | 55,60%  | 2      | 5,60%     | 4      | 11,10%     | 4      | 11,10%  | 6      | 16,70% |        |
| Gemischt interstitiell-alveoläre Veränderungen (MI) | Röntgen              | Amiodaron | 29      | 80,60% | 2         | 5,60%  | 2          | 5,60%  | 3       | 8,30%  |        |        |
|   |                      | Kontrolle | 22      | 61,10% |           |        | 2          | 5,60%  | 2       | 5,60%  | 10     | 27,80% |
|   | Spiral-CT            | Amiodaron | 26      | 72,20% | 2         | 5,60%  |            |        | 6       | 16,70% | 2      | 5,60%  |
|   |                      | Kontrolle | 22      | 61,10% |           |        | 2          | 5,60%  | 2       | 5,60%  | 10     | 27,80% |
|   |                      | Kontrolle | 22      | 61,10% |           |        | 2          | 5,60%  | 2       | 5,60%  | 10     | 27,80% |
| HRCT  | Amiodaron            | 20        | 55,60%  | 6      | 16,70%    |        |            | 8      | 22,20%  | 2      | 5,60%  |        |
|   | Kontrolle            | 22        | 61,10%  | 2      | 5,60%     | 2      | 5,60%      |        |         | 10     | 27,80% |        |
| Verdickung Pleura visceralis (PL)                   | Röntgen              | Amiodaron | 17      | 47,20% | 3         | 8,30%  | 8          | 22,20% | 2       | 5,60%  | 6      | 16,70% |
|   |                      | Kontrolle | 18      | 50,00% | 1         | 2,78%  | 10         | 27,78% |         |        | 7      | 19,44% |
|   | Spiral-CT            | Amiodaron | 19      | 52,80% | 2         | 5,60%  |            |        | 4       | 11,10% | 11     | 30,60% |
|   |                      | Kontrolle | 18      | 50,00% | 1         | 2,78%  | 10         | 27,78% |         |        | 7      | 19,44% |
|   |                      | Kontrolle | 18      | 50,00% | 1         | 2,78%  | 10         | 27,78% |         |        | 7      | 19,44% |
| HRCT  | Amiodaron            | 16        | 44,40%  | 3      | 8,30%     | 3      | 8,30%      | 6      | 16,70%  | 8      | 22,20% |        |
|   | Kontrolle            | 15        | 41,70%  | 4      | 11,10%    | 6      | 16,70%     | 4      | 11,10%  | 7      | 19,40% |        |
| Emphysematische Veränderungen (EMP)                 | Röntgen              | Amiodaron | 32      | 88,90% | 2         | 5,60%  |            |        | 2       | 5,60%  |        |        |
|   |                      | Kontrolle | 23      | 63,90% | 2         | 5,60%  |            |        | 4       | 11,10% | 7      | 19,40% |
|   | Spiral-CT            | Amiodaron | 17      | 47,20% | 5         | 13,90% | 4          | 11,10% | 4       | 11,10% | 6      | 16,70% |
|   |                      | Kontrolle | 23      | 63,90% | 2         | 5,60%  |            |        | 4       | 11,10% | 7      | 19,40% |
|   |                      | Kontrolle | 23      | 63,90% | 2         | 5,60%  |            |        | 4       | 11,10% | 7      | 19,40% |
| HRCT  | Amiodaron            | 12        | 33,30%  | 7      | 19,40%    | 5      | 13,90%     | 10     | 27,80%  | 2      | 5,60%  |        |
|   | Kontrolle            | 11        | 30,60%  | 4      | 11,10%    | 3      | 8,30%      | 11     | 30,60%  | 7      | 19,40% |        |
| Atelektasen (AT)                                    | Röntgen              | Amiodaron | 32      | 88,90% | 2         | 5,60%  | 1          | 2,80%  | 1       | 2,80%  |        |        |
|   |                      | Kontrolle | 34      | 94,40% | 2         | 5,60%  |            |        |         |        | 4      | 11,10% |
|   | Spiral-CT            | Amiodaron | 32      | 88,90% |           |        |            |        |         |        |        |        |
|   |                      | Kontrolle | 34      | 94,40% | 2         | 5,60%  |            |        |         |        |        |        |
|   |                      | Kontrolle | 34      | 94,40% | 2         | 5,60%  |            |        |         |        |        |        |
| HRCT  | Amiodaron            | 32        | 88,90%  |        |           |        |            |        |         | 4      | 11,10% |        |
|   | Kontrolle            | 32        | 88,90%  | 4      | 11,10%    |        |            |        |         |        |        |        |
| Bronchiektasen (BRE)                                | Röntgen              | Amiodaron | 35      | 97,20% | 1         | 2,80%  |            |        |         |        |        |        |
|   |                      | Kontrolle | 24      | 66,70% |           |        | 4          | 11,10% | 5       | 13,90% | 3      | 8,30%  |
|   | Spiral-CT            | Amiodaron | 29      | 80,60% | 2         | 5,60%  | 3          | 8,30%  | 2       | 5,60%  |        |        |
|   |                      | Kontrolle | 24      | 66,70% |           |        | 4          | 11,10% | 5       | 13,90% | 3      | 8,30%  |
|   |                      | Kontrolle | 24      | 66,70% |           |        | 4          | 11,10% | 5       | 13,90% | 3      | 8,30%  |
| HRCT  | Amiodaron            | 26        | 72,20%  | 2      | 5,60%     | 6      | 16,70%     | 2      | 5,60%   |        |        |        |
|   | Kontrolle            | 20        | 55,60%  | 8      | 22,20%    | 3      | 8,30%      | 2      | 5,60%   | 3      | 8,30%  |        |
| Rundherde (RH)                                      | Röntgen              | Amiodaron | 34      | 94,40% | 2         | 5,60%  |            |        |         |        |        |        |
|   |                      | Kontrolle | 33      | 91,70% |           |        | 3          | 8,30%  |         |        |        |        |
|   | Spiral-CT            | Amiodaron | 34      | 94,40% |           |        | 2          | 5,60%  |         |        |        |        |
|   |                      | Kontrolle | 33      | 91,70% |           |        | 3          | 8,30%  |         |        |        |        |
|   |                      | Kontrolle | 33      | 91,70% |           |        | 3          | 8,30%  |         |        |        |        |
| HRCT  | Amiodaron            | 36        | 100,00% |        |           |        |            |        |         |        |        |        |
|   | Kontrolle            | 33        | 91,70%  |        |           | 3      | 8,30%      |        |         |        |        |        |

Tabelle 18: Häufigkeiten und Verteilung der Verdickungen von interlobulären Septen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).

| Befundmerkmal   | Untersuchungsmethode | Gruppe    | nein |        | eher nein |        | ambivalent |       | eher ja |        | ja |        |
|---|----------------------|-----------|------|--------|-----------|--------|------------|-------|---------|--------|----|--------|
|   |                      |           |      |        |           |        |            |       |         |        |    |        |
| Interstitielle Verdickung der interlobulären Septen (IS1) | Röntgen              | Amiodaron | 22   | 61,10% | 12        | 33,30% | 2          | 5,60% |         |        |    |        |
|   | Spiral-CT            | Amiodaron | 14   | 38,90% | 10        | 27,80% | 1          | 2,80% | 3       | 8,30%  | 8  | 22,20% |
|   |                      | Kontrolle | 24   | 66,70% |           |        |            |       | 7       | 19,40% | 5  | 13,90% |
|   | HRCT                 | Amiodaron | 12   | 33,30% | 12        | 33,30% |            |       | 8       | 22,20% | 4  | 11,10% |
|   |                      | Kontrolle | 21   | 58,30% | 3         | 8,30%  |            |       | 7       | 19,40% | 5  | 13,90% |
| OL/ML re IS1 (IS1RO)                                      | Röntgen              | Amiodaron | 28   | 77,80% | 8         | 22,20% |            |       |         |        |    |        |
|   | Spiral-CT            | Amiodaron | 24   | 66,70% | 10        | 27,80% |            |       |         |        | 2  | 5,60%  |
|   |                      | Kontrolle | 33   | 91,70% |           |        |            |       |         |        | 3  | 8,30%  |
|   | HRCT                 | Amiodaron | 20   | 55,60% | 12        | 33,30% |            |       | 2       | 5,60%  | 2  | 5,60%  |
|   |                      | Kontrolle | 32   | 88,90% | 3         | 8,30%  |            |       |         |        | 1  | 2,80%  |
| OL/ML li IS1 (IS1LO)                                      | Röntgen              | Amiodaron | 26   | 72,20% | 8         | 22,20% | 2          | 5,60% |         |        |    |        |
|   | Spiral-CT            | Amiodaron | 22   | 61,10% | 10        | 27,80% |            |       |         |        | 4  | 11,10% |
|   |                      | Kontrolle | 31   | 86,10% |           |        |            |       | 2       | 5,60%  | 3  | 8,30%  |
|   | HRCT                 | Amiodaron | 18   | 50,00% | 12        | 33,30% |            |       | 2       | 5,60%  | 4  | 11,10% |
|   |                      | Kontrolle | 30   | 83,30% | 3         | 8,30%  |            |       | 2       | 5,60%  | 1  | 2,80%  |
| UL re IS1 (IS1RU)   | Röntgen              | Amiodaron | 22   | 61,10% | 12        | 33,30% | 2          | 5,60% |         |        |    |        |
|   | Spiral-CT            | Amiodaron | 20   | 55,60% | 10        | 27,80% |            |       |         |        | 6  | 16,70% |
|   |                      | Kontrolle | 29   | 80,60% |           |        |            |       | 3       | 8,30%  | 4  | 11,10% |
|   | HRCT                 | Amiodaron | 14   | 38,90% | 12        | 33,30% |            |       | 6       | 16,70% | 4  | 11,10% |
|   |                      | Kontrolle | 24   | 66,70% | 3         | 8,30%  |            |       | 5       | 13,90% | 4  | 11,10% |
| UL li IS1 (IS1LU)   | Röntgen              | Amiodaron | 22   | 61,10% | 12        | 33,30% | 2          | 5,60% |         |        |    |        |
|   | Spiral-CT            | Amiodaron | 14   | 38,90% | 10        | 27,80% | 1          | 2,80% | 3       | 8,30%  | 8  | 22,20% |
|   |                      | Kontrolle | 32   | 88,90% |           |        |            |       | 2       | 5,60%  | 2  | 5,60%  |
|   | HRCT                 | Amiodaron | 14   | 38,90% | 12        | 33,30% |            |       | 6       | 16,70% | 4  | 11,10% |
|   |                      | Kontrolle | 29   | 80,60% | 3         | 8,30%  |            |       | 2       | 5,60%  | 2  | 5,60%  |

Tabelle 19: Häufigkeiten und Verteilung der Verdickungen von intralobulären Septen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).

| Befundmerkmal   | Untersuchungsmethode | Gruppe    | nein |        | eher nein |        | ambivalent |        | eher ja |        | ja |        |
|---|----------------------|-----------|------|--------|-----------|--------|------------|--------|---------|--------|----|--------|
|   |                      |           |      |        |           |        |            |        |         |        |    |        |
| Interstitielle Verdickung der intralobulären Septen (IS2) | Röntgen              | Amiodaron | 22   | 61,10% | 12        | 33,30% | 2          | 5,60%  |         |        |    |        |
|   |                      | Kontrolle | 11   | 30,60% | 8         | 22,20% | 6          | 16,70% | 7       | 19,40% | 4  | 11,10% |
|   | Spiral-CT            | Amiodaron | 17   | 47,20% | 3         | 8,30%  | 2          | 5,60%  | 7       | 19,40% | 7  | 19,40% |
|   |                      | Kontrolle | 4    | 11,10% | 4         | 11,10% | 10         | 27,80% | 18      | 50,00% |    |        |
|   |                      | Kontrolle | 7    | 19,40% | 7         | 19,40% | 6          | 16,70% | 10      | 27,80% | 6  | 16,70% |
| OL/ML re IS2 (IS2RO)                                      | Röntgen              | Amiodaron | 33   | 91,70% | 2         | 5,60%  | 1          | 2,80%  |         |        |    |        |
|   |                      | Kontrolle | 25   | 69,40% | 8         | 22,20% | 3          | 8,30%  |         |        |    |        |
|   | Spiral-CT            | Amiodaron | 26   | 72,20% | 3         | 8,30%  | 2          | 5,60%  | 2       | 5,60%  | 3  | 8,30%  |
|   |                      | Kontrolle | 26   | 72,20% | 4         | 11,10% | 4          | 11,10% | 2       | 5,60%  |    |        |
|   |                      | Kontrolle | 22   | 61,10% | 5         | 13,90% | 2          | 5,60%  | 4       | 11,10% | 3  | 8,30%  |
| OL/ML re IS2 (IS2RO)                                      | Röntgen              | Amiodaron | 33   | 91,70% | 2         | 5,60%  | 1          | 2,80%  |         |        |    |        |
|   |                      | Kontrolle | 25   | 69,40% | 8         | 22,20% | 3          | 8,30%  |         |        |    |        |
|   | Spiral-CT            | Amiodaron | 26   | 72,20% | 3         | 8,30%  | 2          | 5,60%  | 2       | 5,60%  | 3  | 8,30%  |
|   |                      | Kontrolle | 24   | 66,70% | 4         | 11,10% | 6          | 16,70% | 2       | 5,60%  |    |        |
|   |                      | Kontrolle | 26   | 72,20% | 5         | 13,90% |            |        | 2       | 5,60%  | 3  | 8,30%  |
| UL re IS2 (IS2RU)   | Röntgen              | Amiodaron | 24   | 66,70% | 10        | 27,80% | 2          | 5,60%  |         |        |    |        |
|   |                      | Kontrolle | 17   | 47,20% | 6         | 16,70% | 3          | 8,30%  | 6       | 16,70% | 4  | 11,10% |
|   | Spiral-CT            | Amiodaron | 21   | 58,30% | 3         | 8,30%  |            |        | 7       | 19,40% | 5  | 13,90% |
|   |                      | Kontrolle | 8    | 22,20% | 4         | 11,10% | 8          | 22,20% | 16      | 44,40% |    |        |
|   |                      | Kontrolle | 13   | 36,10% | 7         | 19,40% | 4          | 11,10% | 6       | 16,70% | 6  | 16,70% |
| UL re IS2 (IS2RU)   | Röntgen              | Amiodaron | 24   | 66,70% | 10        | 27,80% | 2          | 5,60%  |         |        |    |        |
|   |                      | Kontrolle | 17   | 47,20% | 6         | 16,70% | 3          | 8,30%  | 6       | 16,70% | 4  | 11,10% |
|   | Spiral-CT            | Amiodaron | 21   | 58,30% | 3         | 8,30%  |            |        | 7       | 19,40% | 5  | 13,90% |
|   |                      | Kontrolle | 8    | 22,20% | 4         | 11,10% | 8          | 22,20% | 16      | 44,40% |    |        |
|   |                      | Kontrolle | 13   | 36,10% | 7         | 19,40% | 4          | 11,10% | 6       | 16,70% | 6  | 16,70% |

Tabelle 20: Häufigkeiten und Verteilung von retikulonodulären Veränderungen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).

| Befundmerkmal                                     | Untersuchungsmethode | Gruppe    | nein   |        | eher nein |        | ambivalent | eher ja |        | ja     |       |       |
|---|----------------------|-----------|--------|--------|-----------|--------|------------|---------|--------|--------|-------|-------|
|   |                      |           |        |        |           |        |            |         |        |        |       |       |
| Interstielle retikulonoduläre Veränderungen (IS3) | Röntgen              | Amiodaron | 30     | 83,30% | 6         | 16,70% |            |         |        |        |       |       |
|   |                      | Kontrolle | 28     | 77,80% | 2         | 5,60%  |            |         | 3      | 8,30%  | 3     | 8,30% |
|   | Spiral-CT            | Amiodaron | 19     | 52,80% | 9         | 25,00% |            |         | 8      | 22,20% |       |       |
|   |                      | Kontrolle | 28     | 77,80% | 2         | 5,60%  |            |         | 3      | 8,30%  | 3     | 8,30% |
| HRCT  | Amiodaron            | 20        | 55,60% | 12     | 33,30%    |        |            | 4       | 11,10% |        |       |       |
|   | Kontrolle            | 30        | 83,30% | 2      | 5,60%     |        |            | 2       | 5,60%  | 2      | 5,60% |       |
| OL/ML re IS3 (IS3RO)                              | Röntgen              | Amiodaron | 32     | 88,90% | 4         | 11,10% |            |         |        |        |       |       |
|   |                      | Kontrolle | 31     | 86,10% | 2         | 5,60%  |            |         |        |        | 3     | 8,30% |
|   | Spiral-CT            | Amiodaron | 25     | 69,40% | 9         | 25,00% |            |         | 2      | 5,60%  |       |       |
|   |                      | Kontrolle | 31     | 86,10% | 2         | 5,60%  |            |         |        |        | 3     | 8,30% |
| HRCT  | Amiodaron            | 22        | 61,10% | 12     | 33,30%    |        |            | 2       | 5,60%  |        |       |       |
|   | Kontrolle            | 33        | 91,70% | 2      | 5,60%     |        |            |         |        | 1      | 2,80% |       |
| OL/ML li IS3 (IS3LO)                              | Röntgen              | Amiodaron | 34     | 94,40% | 2         | 5,60%  |            |         |        |        |       |       |
|   |                      | Kontrolle | 31     | 86,10% | 2         | 5,60%  |            |         |        |        | 3     | 8,30% |
|   | Spiral-CT            | Amiodaron | 27     | 75,00% | 9         | 25,00% |            |         |        |        |       |       |
|   |                      | Kontrolle | 31     | 86,10% | 2         | 5,60%  |            |         |        |        | 3     | 8,30% |
| HRCT  | Amiodaron            | 24        | 66,70% | 12     | 33,30%    |        |            |         |        |        |       |       |
|   | Kontrolle            | 33        | 91,70% | 2      | 5,60%     |        |            |         |        | 1      | 2,80% |       |
| UL re IS3 (IS3RU)                                 | Röntgen              | Amiodaron | 30     | 83,30% | 6         | 16,70% |            |         |        |        |       |       |
|   |                      | Kontrolle | 31     | 86,10% | 2         | 5,60%  |            |         | 3      | 8,30%  |       |       |
|   | Spiral-CT            | Amiodaron | 19     | 52,80% | 9         | 25,00% |            |         | 8      | 22,20% |       |       |
|   |                      | Kontrolle | 31     | 86,10% | 2         | 5,60%  |            |         | 3      | 8,30%  |       |       |
| HRCT  | Amiodaron            | 20        | 55,60% | 12     | 33,30%    |        |            | 4       | 11,10% |        |       |       |
|   | Kontrolle            | 31        | 86,10% | 2      | 5,60%     |        |            | 2       | 5,60%  | 1      | 2,80% |       |
| UL li IS3 (IS3LU)                                 | Röntgen              | Amiodaron | 30     | 83,30% | 6         | 16,70% |            |         |        |        |       |       |
|   |                      | Kontrolle | 31     | 86,10% | 2         | 5,60%  |            |         |        |        |       |       |
|   | Spiral-CT            | Amiodaron | 23     | 63,90% | 9         | 25,00% |            |         | 4      | 11,10% |       |       |
|   |                      | Kontrolle | 31     | 86,10% | 2         | 5,60%  |            |         | 3      | 8,30%  |       |       |
| HRCT  | Amiodaron            | 20        | 55,60% | 12     | 33,30%    |        |            | 4       | 11,10% |        |       |       |
|   | Kontrolle            | 31        | 86,10% | 2      | 5,60%     |        |            | 2       | 5,60%  | 1      | 2,80% |       |

Tabelle 21: Häufigkeiten und Verteilung umschriebener alveolärer Verdichtungen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).

| Befundmerkmal                              | Unter-suchungs-methode | Gruppe    | nein   |         | eher nein |       | ambivalent |        | eher ja |        | ja     |        |
|--|------------------------|-----------|--------|---------|-----------|-------|------------|--------|---------|--------|--------|--------|
|  |                        |           |        |         |           |       |            |        |         |        |        |        |
| Alveoläre umschriebene Verdichtungen (AV1) | Röntgen                | Amiodaron | 32     | 88,90%  | 2         | 5,60% |            |        | 2       | 5,60%  |        |        |
|  |                        | Kontrolle | 22     | 61,10%  |           |       | 4          | 11,10% | 3       | 8,30%  | 7      | 19,40% |
|  | Spiral-CT              | Amiodaron | 25     | 69,40%  |           |       |            |        | 6       | 16,70% | 5      | 13,90% |
|  |                        | Kontrolle | 22     | 61,10%  |           |       |            |        | 3       | 8,30%  | 7      | 19,40% |
|  |                        | Amiodaron | 19     | 52,80%  | 2         | 5,60% | 1          | 2,80%  | 4       | 11,10% | 10     | 27,80% |
| HRCT                                       | Kontrolle              | 22        | 61,10% | 2       | 5,60%     | 2     | 5,60%      | 4      | 11,10%  | 6      | 16,70% |        |
| OL/ML re (AV1RO)                           | Röntgen                | Amiodaron | 34     | 94,40%  |           |       |            |        | 2       | 5,60%  |        |        |
|  | Spiral-CT              | Amiodaron | 30     | 83,30%  |           |       |            |        | 1       | 2,80%  | 5      | 13,90% |
|  |                        | Kontrolle | 25     | 69,40%  |           |       | 2          | 5,60%  | 2       | 5,60%  | 7      | 19,40% |
|  | HRCT                   | Amiodaron | 30     | 83,30%  | 2         | 5,60% |            |        |         |        | 4      | 11,10% |
|  |                        | Kontrolle | 29     | 80,60%  | 2         | 5,60% |            |        | 2       | 5,60%  | 3      | 8,30%  |
| OL/ML li AV1 (AV1LO)                       | Röntgen                | Amiodaron | 36     | 100,00% |           |       |            |        |         |        |        |        |
|  | Spiral-CT              | Amiodaron | 36     | 100,00% |           |       |            |        |         |        |        |        |
|  |                        | Kontrolle | 25     | 69,40%  |           |       | 4          | 11,10% |         |        | 7      | 19,40% |
|  | HRCT                   | Amiodaron | 32     | 88,90%  | 2         | 5,60% |            |        |         |        | 2      | 5,60%  |
|  |                        | Kontrolle | 29     | 80,60%  | 2         | 5,60% |            |        | 2       | 5,60%  | 3      | 8,30%  |
| UL re AV1 (AV1RU)                          | Röntgen                | Amiodaron | 33     | 91,70%  | 2         | 5,60% |            |        | 1       | 2,80%  |        |        |
|  | Spiral-CT              | Amiodaron | 26     | 72,20%  |           |       |            |        | 5       | 13,90% | 5      | 13,90% |
|  |                        | Kontrolle | 26     | 72,20%  |           |       | 2          | 5,60%  | 3       | 8,30%  | 5      | 13,90% |
|  | HRCT                   | Amiodaron | 22     | 61,10%  | 2         | 5,60% |            |        | 4       | 11,10% | 8      | 22,20% |
|  |                        | Kontrolle | 24     | 66,70%  | 2         | 5,60% | 2          | 5,60%  | 2       | 5,60%  | 6      | 16,70% |
| UL li AV1 (AV1LU)                          | Röntgen                | Amiodaron | 32     | 88,90%  | 2         | 5,60% |            |        | 2       | 5,60%  |        |        |
|  | Spiral-CT              | Amiodaron | 31     | 86,10%  |           |       |            |        | 3       | 8,30%  | 2      | 5,60%  |
|  |                        | Kontrolle | 26     | 72,20%  |           |       | 2          | 5,60%  | 1       | 2,80%  | 7      | 19,40% |
|  | HRCT                   | Amiodaron | 27     | 75,00%  | 2         | 5,60% | 1          | 2,80%  | 2       | 5,60%  | 4      | 11,10% |
|  |                        | Kontrolle | 28     | 77,80%  | 2         | 5,60% |            |        |         |        | 6      | 16,70% |

Tabelle 22: Häufigkeiten und Verteilung diffuser alveolärer Dichteanhebungen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).

| Befundmerkmal                            | Untersuchungsmethode | Gruppe    | nein |        | eher nein |        | ambivalent |        | eher ja |       | ja |        |
|--|----------------------|-----------|------|--------|-----------|--------|------------|--------|---------|-------|----|--------|
|  |                      |           |      |        |           |        |            |        |         |       |    |        |
| Alveoläre diffuse Dichteanhebungen (AV2) | Röntgen              | Amiodaron | 31   | 86,10% | 3         | 8,30%  | 1          | 2,80%  | 1       | 2,80% |    |        |
|  |                      | Kontrolle | 25   | 69,40% | 5         | 13,90% | 4          | 11,10% | 1       | 2,80% | 1  | 2,80%  |
|  | Spiral-CT            | Amiodaron | 26   | 72,20% | 1         | 2,80%  | 1          | 2,80%  | 2       | 5,60% | 6  | 16,70% |
|  |                      | Kontrolle | 25   | 69,40% | 5         | 13,90% | 4          | 11,10% | 1       | 2,80% | 1  | 2,80%  |
|  |                      | Kontrolle | 24   | 66,70% | 6         | 16,70% | 2          | 5,60%  |         |       | 4  | 11,10% |
| OL/ML re AV2 (AV2RO)                     | Röntgen              | Amiodaron | 34   | 94,40% | 1         | 2,80%  |            |        | 1       | 2,80% |    |        |
|  | Spiral-CT            | Amiodaron | 29   | 80,60% |           |        | 1          | 2,80%  |         |       | 6  | 16,70% |
|  |                      | Kontrolle | 25   | 69,40% | 5         | 13,90% | 4          | 11,10% | 1       | 2,80% | 1  | 2,80%  |
|  | HRCT                 | Amiodaron | 23   | 63,90% | 2         | 5,60%  | 2          | 5,60%  | 3       | 8,30% | 6  | 16,70% |
|  |                      | Kontrolle | 26   | 72,20% | 6         | 16,70% |            |        |         |       | 4  | 11,10% |
| OL/ML li AV2 (AV2LO)                     | Röntgen              | Amiodaron | 34   | 94,40% | 1         | 2,80%  |            |        | 1       | 2,80% |    |        |
|  | Spiral-CT            | Amiodaron | 30   | 83,30% |           |        |            |        | 2       | 5,60% | 4  | 11,10% |
|  |                      | Kontrolle | 25   | 69,40% | 5         | 13,90% | 4          | 11,10% | 1       | 2,80% | 1  | 2,80%  |
|  | HRCT                 | Amiodaron | 24   | 66,70% | 2         | 5,60%  | 3          | 8,30%  | 3       | 8,30% | 4  | 11,10% |
|  |                      | Kontrolle | 26   | 72,20% | 6         | 16,70% |            |        |         |       | 4  | 11,10% |
| UL re AV2 (AV2RU)                        | Röntgen              | Amiodaron | 32   | 88,90% | 2         | 5,60%  | 1          | 2,80%  | 1       | 2,80% |    |        |
|  | Spiral-CT            | Amiodaron | 31   | 86,10% | 1         | 2,80%  |            |        |         |       | 4  | 11,10% |
|  |                      | Kontrolle | 27   | 75,00% | 5         | 13,90% | 2          | 5,60%  | 1       | 2,80% | 1  | 2,80%  |
|  | HRCT                 | Amiodaron | 23   | 63,90% | 2         | 5,60%  | 1          | 2,80%  | 2       | 5,60% | 8  | 22,20% |
|  |                      | Kontrolle | 24   | 66,70% | 6         | 16,70% | 2          | 5,60%  |         |       | 4  | 11,10% |
| UL li AV2 (AV2LU)                        | Röntgen              | Amiodaron | 34   | 94,40% | 1         | 2,80%  |            |        | 1       | 2,80% |    |        |
|  | Spiral-CT            | Amiodaron | 31   | 86,10% |           |        | 1          | 2,80%  |         |       | 4  | 11,10% |
|  |                      | Kontrolle | 27   | 75,00% | 5         | 13,90% | 2          | 5,60%  | 1       | 2,80% | 1  | 2,80%  |
|  | HRCT                 | Amiodaron | 25   | 69,40% | 2         | 5,60%  | 3          | 8,30%  | 2       | 5,60% | 4  | 11,10% |
|  |                      | Kontrolle | 24   | 66,70% | 6         | 16,70% | 2          | 5,60%  |         |       | 4  | 11,10% |

Tabelle 23: Häufigkeiten und Verteilung gemischter interstitiell-alveolärer Veränderungen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).

| Befundmerkmal                                       | Unter-suchungs-methode | Gruppe    | nein   |        | eher nein |        | ambivalent |       | eher ja |        | ja     |        |
|---|------------------------|-----------|--------|--------|-----------|--------|------------|-------|---------|--------|--------|--------|
|   |                        |           |        |        |           |        |            |       |         |        |        |        |
| Gemischt interstitiell-alveoläre Veränderungen (MI) | Röntgen                | Amiodaron | 29     | 80,60% | 2         | 5,60%  | 2          | 5,60% | 3       | 8,30%  |        |        |
|   |                        | Kontrolle | 22     | 61,10% |           |        | 2          | 5,60% | 2       | 5,60%  | 10     | 27,80% |
|   | Spiral-CT              | Amiodaron | 26     | 72,20% | 2         | 5,60%  |            |       | 6       | 16,70% | 2      | 5,60%  |
|   |                        | Kontrolle | 22     | 61,10% |           |        |            |       |         |        |        |        |
|   |                        | Amiodaron | 20     | 55,60% | 6         | 16,70% |            |       | 8       | 22,20% | 2      | 5,60%  |
| HRCT  | Kontrolle              | 22        | 61,10% | 2      | 5,60%     | 2      | 5,60%      |       |         | 10     | 27,80% |        |
| OL/ML re MI (MIRO)                                  | Röntgen                | Amiodaron | 34     | 94,40% | 1         | 2,80%  | 1          | 2,80% |         |        |        |        |
|   |                        | Kontrolle | 33     | 91,70% |           |        |            |       |         |        | 3      | 8,30%  |
|   | Spiral-CT              | Amiodaron | 30     | 83,30% | 2         | 5,60%  |            |       | 2       | 5,60%  | 2      | 5,60%  |
|   |                        | Kontrolle | 33     | 91,70% |           |        |            |       |         |        |        |        |
|   |                        | Amiodaron | 26     | 72,20% | 6         | 16,70% |            |       | 2       | 5,60%  | 2      | 5,60%  |
| HRCT  | Kontrolle              | 33        | 91,70% | 2      | 5,60%     |        |            |       |         | 1      | 2,80%  |        |
| OL/ML li MI (MILO)                                  | Röntgen                | Amiodaron | 35     | 97,20% | 1         | 2,80%  |            |       |         |        |        |        |
|   |                        | Kontrolle | 31     | 86,10% |           |        |            |       | 2       | 5,60%  | 3      | 8,30%  |
|   | Spiral-CT              | Amiodaron | 30     | 83,30% | 2         | 5,60%  |            |       | 2       | 5,60%  | 2      | 5,60%  |
|   |                        | Kontrolle | 31     | 86,10% |           |        |            |       | 2       | 5,60%  | 3      | 8,30%  |
|   |                        | Amiodaron | 26     | 72,20% | 6         | 16,70% |            |       | 2       | 5,60%  | 2      | 5,60%  |
| HRCT  | Kontrolle              | 31        | 86,10% | 2      | 5,60%     |        |            |       |         | 3      | 8,30%  |        |
| UL re MI (MIRU)                                     | Röntgen                | Amiodaron | 29     | 80,60% | 2         | 5,60%  | 2          | 5,60% | 3       | 8,30%  |        |        |
|   |                        | Kontrolle | 25     | 69,40% |           |        | 2          | 5,60% |         |        | 9      | 25,00% |
|   | Spiral-CT              | Amiodaron | 26     | 72,20% | 2         | 5,60%  |            |       | 6       | 16,70% | 2      | 5,60%  |
|   |                        | Kontrolle | 25     | 69,40% |           |        |            |       |         |        |        |        |
|   |                        | Amiodaron | 20     | 55,60% | 6         | 16,70% |            |       | 8       | 22,20% | 2      | 5,60%  |
| HRCT  | Kontrolle              | 27        | 75,00% | 2      | 5,60%     | 2      | 5,60%      |       |         | 5      | 13,90% |        |
| UL li MI (MILU)                                     | Röntgen                | Amiodaron | 31     | 86,10% | 2         | 5,60%  | 2          | 5,60% | 1       | 2,80%  |        |        |
|   |                        | Kontrolle | 25     | 69,40% |           |        | 2          | 5,60% |         |        | 9      | 25,00% |
|   | Spiral-CT              | Amiodaron | 30     | 83,30% | 2         | 5,60%  |            |       | 2       | 5,60%  | 2      | 5,60%  |
|   |                        | Kontrolle | 25     | 69,40% |           |        |            |       |         |        |        |        |
|   |                        | Amiodaron | 24     | 66,70% | 6         | 16,70% |            |       | 4       | 11,10% | 2      | 5,60%  |
| HRCT  | Kontrolle              | 27        | 75,00% | 2      | 5,60%     |        |            |       |         | 7      | 19,40% |        |

Tabelle 24: Häufigkeiten und Verteilung von Verdickungen der Pleura visceralis im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).

| Befundmerkmal                     | Untersuchungsmethode | Gruppe    | nein   |        | eher nein |       | ambivalent |        | eher ja |        | ja     |        |
|-----------------------------------|----------------------|-----------|--------|--------|-----------|-------|------------|--------|---------|--------|--------|--------|
|                                   |                      |           |        |        |           |       |            |        |         |        |        |        |
| Verdickung Pleura visceralis (PL) | Röntgen              | Amiodaron | 17     | 47,20% | 3         | 8,30% | 8          | 22,20% | 2       | 5,60%  | 6      | 16,70% |
|                                   |                      | Kontrolle | 18     | 50,00% | 1         | 2,78% | 10         | 27,78% |         |        | 7      | 19,44% |
|                                   | Spiral-CT            | Amiodaron | 19     | 52,80% | 2         | 5,60% |            |        | 4       | 11,10% | 11     | 30,60% |
|                                   |                      | Kontrolle | 18     | 50,00% | 1         | 2,78% | 10         | 27,78% |         |        | 7      | 19,44% |
|                                   |                      | Amiodaron | 16     | 44,40% | 3         | 8,30% | 3          | 8,30%  | 6       | 16,70% | 8      | 22,20% |
| HRCT                              | Kontrolle            | 15        | 41,70% | 4      | 11,10%    | 6     | 16,70%     | 4      | 11,10%  | 7      | 19,40% |        |
| OL/ML re PL (PLRO)                | Röntgen              | Amiodaron | 34     | 94,40% | 2         | 5,60% |            |        |         |        |        |        |
|                                   |                      | Kontrolle | 27     | 75,00% | 1         | 2,80% | 5          | 13,90% |         |        | 3      | 8,30%  |
|                                   | Spiral-CT            | Amiodaron | 34     | 94,40% | 2         | 5,60% |            |        |         |        |        |        |
|                                   |                      | Kontrolle | 27     | 75,00% | 1         | 2,80% | 5          | 13,90% |         |        | 3      | 8,30%  |
|                                   |                      | Amiodaron | 34     | 94,40% | 2         | 5,60% |            |        |         |        |        |        |
| HRCT                              | Kontrolle            | 23        | 63,90% | 4      | 11,10%    | 2     | 5,60%      | 4      | 11,10%  | 3      | 8,30%  |        |
| OL/ML li PL (PLLO)                | Röntgen              | Amiodaron | 32     | 88,90% | 2         | 5,60% | 1          | 2,80%  | 1       | 2,80%  |        |        |
|                                   |                      | Kontrolle | 31     | 86,10% |           |       |            |        |         |        | 5      | 13,90% |
|                                   | Spiral-CT            | Amiodaron | 30     | 83,30% | 2         | 5,60% |            |        | 2       | 5,60%  | 2      | 5,60%  |
|                                   |                      | Kontrolle | 31     | 86,10% |           |       |            |        |         |        | 5      | 13,90% |
|                                   |                      | Amiodaron | 32     | 88,90% | 2         | 5,60% |            |        | 2       | 5,60%  |        |        |
| HRCT                              | Kontrolle            | 27        | 75,00% | 4      | 11,10%    |       |            |        |         | 5      | 13,90% |        |
| UL re PL (PLRU)                   | Röntgen              | Amiodaron | 20     | 55,60% | 3         | 8,30% | 7          | 19,40% |         |        | 6      | 16,70% |
|                                   |                      | Kontrolle | 25     | 69,40% |           |       | 6          | 16,70% |         |        | 5      | 13,90% |
|                                   | Spiral-CT            | Amiodaron | 24     | 66,70% | 2         | 5,60% |            |        |         |        | 10     | 27,80% |
|                                   |                      | Kontrolle | 25     | 69,40% |           |       | 6          | 16,70% |         |        | 5      | 13,90% |
|                                   |                      | Amiodaron | 21     | 58,30% | 3         | 8,30% | 2          | 5,60%  | 2       | 5,60%  | 8      | 22,20% |
| HRCT                              | Kontrolle            | 21        | 58,30% | 4      | 11,10%    | 2     | 5,60%      | 2      | 5,60%   | 7      | 19,40% |        |
| UL li PL (PLLU)                   | Röntgen              | Amiodaron | 18     | 50,00% | 3         | 8,30% | 7          | 19,40% | 2       | 5,60%  | 6      | 16,70% |
|                                   |                      | Kontrolle | 23     | 63,90% |           |       | 6          | 16,70% |         |        | 7      | 19,40% |
|                                   | Spiral-CT            | Amiodaron | 19     | 52,80% | 2         | 5,60% |            |        | 4       | 11,10% | 11     | 30,60% |
|                                   |                      | Kontrolle | 23     | 63,90% |           |       | 6          | 16,70% |         |        | 7      | 19,40% |
|                                   |                      | Amiodaron | 19     | 52,80% | 2         | 5,60% | 1          | 2,80%  | 6       | 16,70% | 8      | 22,20% |
| HRCT                              | Kontrolle            | 19        | 52,80% | 4      | 11,10%    | 4     | 11,10%     | 2      | 5,60%   | 7      | 19,40% |        |

Tabelle 25: Häufigkeiten und Verteilung zentrilobulärer emphysematischer Veränderungen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).

| Befundmerkmal  | Unter-<br>suchungs-<br>methode | Gruppe    | nein   |         | eher nein |        | ambivalent |        | eher ja |        | ja    |        |
|--|--------------------------------|-----------|--------|---------|-----------|--------|------------|--------|---------|--------|-------|--------|
|  |                                |           |        |         |           |        |            |        |         |        |       |        |
| Zentrilobuläre<br>emphysematische<br>Veränderungen<br>(EMP1) | Röntgen                        | Amiodaron | 34     | 94,40%  | 2         | 5,60%  |            |        |         |        |       |        |
|  |                                | Kontrolle | 25     | 69,40%  | 2         | 5,60%  |            |        | 6       | 16,70% | 3     | 8,30%  |
|  | Spiral-CT                      | Amiodaron | 19     | 52,80%  | 5         | 13,90% | 4          | 11,10% | 4       | 11,10% | 4     | 11,10% |
|  |                                | Kontrolle | 25     | 69,40%  | 2         | 5,60%  |            |        | 6       | 16,70% | 3     | 8,30%  |
|  |                                | Amiodaron | 18     | 50,00%  | 7         | 19,40% | 5          | 13,90% | 4       | 11,10% | 2     | 5,60%  |
| HRCT   | Kontrolle                      | 19        | 52,80% | 6       | 16,70%    | 1      | 2,80%      | 7      | 19,40%  | 3      | 8,30% |        |
| OL/ML re EMP1<br>(EMP1RO)                                    | Röntgen                        | Amiodaron | 36     | 100,00% |           |        |            |        |         |        |       |        |
|  | Spiral-CT                      | Amiodaron | 27     | 75,00%  | 5         | 13,90% |            |        | 2       | 5,60%  | 2     | 5,60%  |
|  |                                | Kontrolle | 27     | 75,00%  | 2         | 5,60%  |            |        | 4       | 11,10% | 3     | 8,30%  |
|  | HRCT                           | Amiodaron | 27     | 75,00%  | 7         | 19,40% |            |        | 2       | 5,60%  |       |        |
|  |                                | Kontrolle | 25     | 69,40%  | 6         | 16,70% | 1          | 2,80%  | 3       | 8,30%  | 1     | 2,80%  |
| OL/ML li EMP1<br>(EMP1LO)                                    | Röntgen                        | Amiodaron | 36     | 100,00% |           |        |            |        |         |        |       |        |
|  | Spiral-CT                      | Amiodaron | 30     | 83,30%  | 4         | 11,10% |            |        |         |        | 2     | 5,60%  |
|  |                                | Kontrolle | 31     | 86,10%  | 2         | 5,60%  |            |        |         |        | 3     | 8,30%  |
|  | HRCT                           | Amiodaron | 28     | 77,80%  | 6         | 16,70% |            |        |         |        | 2     | 5,60%  |
|  |                                | Kontrolle | 27     | 75,00%  | 6         | 16,70% | 1          | 2,80%  | 1       | 2,80%  | 1     | 2,80%  |
| UL re EMP1<br>(EMP1RU)                                       | Röntgen                        | Amiodaron | 32     | 88,90%  | 2         | 5,60%  |            |        | 2       | 5,60%  |       |        |
|  | Spiral-CT                      | Amiodaron | 24     | 66,70%  | 6         | 16,70% |            |        | 2       | 5,60%  | 4     | 11,10% |
|  |                                | Kontrolle | 29     | 80,60%  | 2         | 5,60%  |            |        | 4       | 11,10% | 1     | 2,80%  |
|  | HRCT                           | Amiodaron | 21     | 58,30%  | 6         | 16,70% | 3          | 8,30%  | 4       | 11,10% | 2     | 5,60%  |
|  |                                | Kontrolle | 25     | 69,40%  | 6         | 16,70% |            |        | 2       | 5,60%  | 3     | 8,30%  |
| UL li EMP1<br>(EMP1LU)                                       | Röntgen                        | Amiodaron | 32     | 88,90%  | 2         | 5,60%  |            |        | 2       | 5,60%  |       |        |
|  | Spiral-CT                      | Amiodaron | 24     | 66,70%  | 6         | 16,70% | 2          | 5,60%  | 2       | 5,60%  | 2     | 5,60%  |
|  |                                | Kontrolle | 29     | 80,60%  | 2         | 5,60%  |            |        | 4       | 11,10% | 1     | 2,80%  |
|  | HRCT                           | Amiodaron | 21     | 58,30%  | 6         | 16,70% | 5          | 13,90% | 2       | 5,60%  | 2     | 5,60%  |
|  |                                | Kontrolle | 21     | 58,30%  | 6         | 16,70% |            |        | 6       | 16,70% | 3     | 8,30%  |

Tabelle 26: Häufigkeiten und Verteilung panlobulärer emphysematischer Veränderungen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).

| Befundmerkmal                                    | Unter-suchungs-methode | Gruppe    | nein |        | eher nein |        | ambivalent |       | eher ja |       | ja |        |
|--|------------------------|-----------|------|--------|-----------|--------|------------|-------|---------|-------|----|--------|
|  |                        |           |      |        |           |        |            |       |         |       |    |        |
| Panlobuläre emphysematische Veränderungen (EMP2) | Röntgen                | Amiodaron | 35   | 97,20% | 1         | 2,80%  |            |       |         |       |    |        |
|  | Spiral-CT              | Amiodaron | 26   | 72,20% | 4         | 11,10% | 2          | 5,60% |         |       | 4  | 11,10% |
|  |                        | Kontrolle | 32   | 88,90% | 2         | 5,60%  |            |       |         |       | 2  | 5,60%  |
|  | HRCT                   | Amiodaron | 26   | 72,20% | 6         | 16,70% | 2          | 5,60% |         |       | 2  | 5,60%  |
|  |                        | Kontrolle | 27   | 75,00% | 6         | 16,70% |            |       | 3       | 8,30% |    |        |
| OL/ML re EMP2 (EMP2RO)                           | Röntgen                | Amiodaron | 35   | 97,20% | 1         | 2,80%  |            |       |         |       |    |        |
|  | Spiral-CT              | Amiodaron | 30   | 83,30% | 4         | 11,10% |            |       |         |       | 2  | 5,60%  |
|  |                        | Kontrolle | 32   | 88,90% | 2         | 5,60%  |            |       |         |       | 2  | 5,60%  |
|  | HRCT                   | Amiodaron | 28   | 77,80% | 6         | 16,70% |            |       |         |       | 2  | 5,60%  |
|  |                        | Kontrolle | 28   | 77,80% | 6         | 16,70% |            |       | 2       | 5,60% |    |        |
| OL/ML li EMP2 (EMP2LO)                           | Röntgen                | Amiodaron | 35   | 97,20% | 1         | 2,80%  |            |       |         |       |    |        |
|  | Spiral-CT              | Amiodaron | 32   | 88,90% | 4         | 11,10% |            |       |         |       |    |        |
|  |                        | Kontrolle | 34   | 94,40% | 2         | 5,60%  |            |       |         |       |    |        |
|  | HRCT                   | Amiodaron | 30   | 83,30% | 6         | 16,70% |            |       |         |       |    |        |
|  |                        | Kontrolle | 30   | 83,30% | 6         | 16,70% |            |       |         |       |    |        |
| UL re EMP2 (EMP2RU)                              | Röntgen                | Amiodaron | 35   | 97,20% | 1         | 2,80%  |            |       |         |       |    |        |
|  | Spiral-CT              | Amiodaron | 30   | 83,30% | 4         | 11,10% | 2          | 5,60% |         |       |    |        |
|  |                        | Kontrolle | 34   | 94,40% | 2         | 5,60%  |            |       |         |       |    |        |
|  | HRCT                   | Amiodaron | 28   | 77,80% | 6         | 16,70% | 2          | 5,60% |         |       |    |        |
|  |                        | Kontrolle | 29   | 80,60% | 7         | 19,40% |            |       |         |       |    |        |
| UL li EMP2 (EMP2LU)                              | Röntgen                | Amiodaron | 35   | 97,20% | 1         | 2,80%  |            |       |         |       |    |        |
|  | Spiral-CT              | Amiodaron | 28   | 77,80% | 4         | 11,10% | 2          | 5,60% |         |       | 2  | 5,60%  |
|  |                        | Kontrolle | 34   | 94,40% | 2         | 5,60%  |            |       |         |       |    |        |
|  | HRCT                   | Amiodaron | 28   | 77,80% | 6         | 16,70% | 2          | 5,60% |         |       |    |        |
|  |                        | Kontrolle | 29   | 80,60% | 7         | 19,40% |            |       |         |       |    |        |

Tabelle 27: Häufigkeiten und Verteilung gemischter emphysematischer Veränderungen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).

| Befundmerkmal                                  | Untersuchungsmethode | Gruppe    | nein |         | eher nein |        | ambivalent |       | eher ja |        | ja |        |
|--|----------------------|-----------|------|---------|-----------|--------|------------|-------|---------|--------|----|--------|
|  |                      |           |      |         |           |        |            |       |         |        |    |        |
| Gemischte Emphysematische Veränderungen (EMP3) | Röntgen              | Amiodaron | 36   | 100,00% |           |        |            |       |         |        |    |        |
|  | Spiral-CT            | Amiodaron | 30   | 83,30%  | 4         | 11,10% |            |       | 2       | 5,60%  |    |        |
|  |                      | Kontrolle | 28   | 77,80%  | 2         | 5,60%  |            |       |         |        | 6  | 16,70% |
|  | HRCT                 | Amiodaron | 24   | 66,70%  | 6         | 16,70% |            |       | 6       | 16,70% |    |        |
|  |                      | Kontrolle | 20   | 55,60%  | 6         | 16,70% | 2          | 5,60% | 2       | 5,60%  | 6  | 16,70% |
| OL/ML re EMP3 (EMP3RO)                         | Röntgen              | Amiodaron | 36   | 100,00% |           |        |            |       |         |        |    |        |
|  | Spiral-CT            | Amiodaron | 32   | 88,90%  | 4         | 11,10% |            |       |         |        |    |        |
|  |                      | Kontrolle | 30   | 83,30%  | 2         | 5,60%  |            |       |         |        | 4  | 11,10% |
|  | HRCT                 | Amiodaron | 30   | 83,30%  | 6         | 16,70% |            |       |         |        |    |        |
|  |                      | Kontrolle | 26   | 72,20%  | 6         | 16,70% |            |       |         |        | 4  | 11,10% |
| OL/ML li EMP3 (EMP3LO)                         | Röntgen              | Amiodaron | 36   | 100,00% |           |        |            |       |         |        |    |        |
|  | Spiral-CT            | Amiodaron | 32   | 88,90%  | 4         | 11,10% |            |       |         |        |    |        |
|  |                      | Kontrolle | 32   | 88,90%  | 2         | 5,60%  |            |       |         |        | 2  | 5,60%  |
|  | HRCT                 | Amiodaron | 30   | 83,30%  | 6         | 16,70% |            |       |         |        |    |        |
|  |                      | Kontrolle | 28   | 77,80%  | 6         | 16,70% |            |       |         |        | 2  | 5,60%  |
| UL re EMP3 (EMP3RU)                            | Röntgen              | Amiodaron | 36   | 100,00% |           |        |            |       |         |        |    |        |
|  | Spiral-CT            | Amiodaron | 30   | 83,30%  | 4         | 11,10% |            |       | 2       | 5,60%  |    |        |
|  |                      | Kontrolle | 32   | 88,90%  | 2         | 5,60%  |            |       |         |        | 2  | 5,60%  |
|  | HRCT                 | Amiodaron | 24   | 66,70%  | 6         | 16,70% |            |       | 6       | 16,70% |    |        |
|  |                      | Kontrolle | 26   | 72,20%  | 6         | 16,70% |            |       | 2       | 5,60%  | 2  | 5,60%  |
| UL li EMP3 (EMP3LU)                            | Röntgen              | Amiodaron | 36   | 100,00% |           |        |            |       |         |        |    |        |
|  | Spiral-CT            | Amiodaron | 30   | 83,30%  | 4         | 11,10% |            |       | 2       | 5,60%  |    |        |
|  |                      | Kontrolle | 32   | 88,90%  | 2         | 5,60%  |            |       |         |        | 2  | 5,60%  |
|  | HRCT                 | Amiodaron | 24   | 66,70%  | 6         | 16,70% |            |       | 6       | 16,70% |    |        |
|  |                      | Kontrolle | 24   | 66,70%  | 6         | 16,70% | 2          | 5,60% | 2       | 5,60%  | 2  | 5,60%  |

Tabelle 28: Häufigkeiten und Verteilung von Atelektasen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).

| Befundmerkmal    | Untersuchungsmethode | Gruppe    | nein    |         | eher nein |       | ambivalent |       | eher ja |       | ja |        |
|------------------|----------------------|-----------|---------|---------|-----------|-------|------------|-------|---------|-------|----|--------|
|                  |                      |           |         |         |           |       |            |       |         |       |    |        |
| Atelektasen (AT) | Röntgen              | Amiodaron | 32      | 88,90%  | 2         | 5,60% | 1          | 2,80% | 1       | 2,80% |    |        |
|                  |                      | Kontrolle | 34      | 94,40%  | 2         | 5,60% |            |       |         |       |    |        |
|                  | Spiral-CT            | Amiodaron | 32      | 88,90%  |           |       |            |       |         |       | 4  | 11,10% |
|                  |                      | Kontrolle | 34      | 94,40%  | 2         | 5,60% |            |       |         |       |    |        |
|                  |                      | Amiodaron | 32      | 88,90%  |           |       |            |       |         |       | 4  | 11,10% |
| HRCT             | Amiodaron            | 32        | 88,90%  |         |           |       |            |       |         |       |    |        |
|                  | Kontrolle            | 32        | 88,90%  | 4       | 11,10%    |       |            |       |         |       |    |        |
| OL/ML re AT      | Röntgen              | Amiodaron | 36      | 100,00% |           |       |            |       |         |       |    |        |
|                  |                      | Kontrolle | 34      | 94,40%  | 2         | 5,60% |            |       |         |       |    |        |
|                  | Spiral-CT            | Amiodaron | 36      | 100,00% |           |       |            |       |         |       |    |        |
|                  |                      | Kontrolle | 34      | 94,40%  | 2         | 5,60% |            |       |         |       |    |        |
|                  |                      | Amiodaron | 36      | 100,00% |           |       |            |       |         |       |    |        |
| HRCT             | Amiodaron            | 36        | 100,00% |         |           |       |            |       |         |       |    |        |
|                  | Kontrolle            | 32        | 88,90%  | 4       | 11,10%    |       |            |       |         |       |    |        |
| OL/ML li AT      | Röntgen              | Amiodaron | 36      | 100,00% |           |       |            |       |         |       |    |        |
|                  |                      | Kontrolle | 34      | 94,40%  | 2         | 5,60% |            |       |         |       |    |        |
|                  | Spiral-CT            | Amiodaron | 36      | 100,00% |           |       |            |       |         |       |    |        |
|                  |                      | Kontrolle | 34      | 94,40%  | 2         | 5,60% |            |       |         |       |    |        |
|                  |                      | Amiodaron | 36      | 100,00% |           |       |            |       |         |       |    |        |
| HRCT             | Amiodaron            | 36        | 100,00% |         |           |       |            |       |         |       |    |        |
|                  | Kontrolle            | 32        | 88,90%  | 4       | 11,10%    |       |            |       |         |       |    |        |
| UL re AT         | Röntgen              | Amiodaron | 35      | 97,20%  |           |       | 1          | 2,80% |         |       |    |        |
|                  |                      | Kontrolle | 34      | 94,40%  | 2         | 5,60% |            |       |         |       |    |        |
|                  | Spiral-CT            | Amiodaron | 36      | 100,00% |           |       |            |       |         |       |    |        |
|                  |                      | Kontrolle | 34      | 94,40%  | 2         | 5,60% |            |       |         |       |    |        |
|                  |                      | Amiodaron | 36      | 100,00% |           |       |            |       |         |       |    |        |
| HRCT             | Amiodaron            | 36        | 100,00% |         |           |       |            |       |         |       |    |        |
|                  | Kontrolle            | 32        | 88,90%  | 4       | 11,10%    |       |            |       |         |       |    |        |
| UL li AT         | Röntgen              | Amiodaron | 32      | 88,90%  | 2         | 5,60% | 1          | 2,80% | 1       | 2,80% |    |        |
|                  |                      | Kontrolle | 34      | 94,40%  | 2         | 5,60% |            |       |         |       | 4  | 11,10% |
|                  | Spiral-CT            | Amiodaron | 32      | 88,90%  |           |       |            |       |         |       |    |        |
|                  |                      | Kontrolle | 34      | 94,40%  | 2         | 5,60% |            |       |         |       |    |        |
|                  |                      | Amiodaron | 32      | 88,90%  |           |       |            |       |         |       | 4  | 11,10% |
| HRCT             | Amiodaron            | 32        | 88,90%  |         |           |       |            |       |         |       |    |        |
|                  | Kontrolle            | 32        | 88,90%  | 4       | 11,10%    |       |            |       |         |       |    |        |

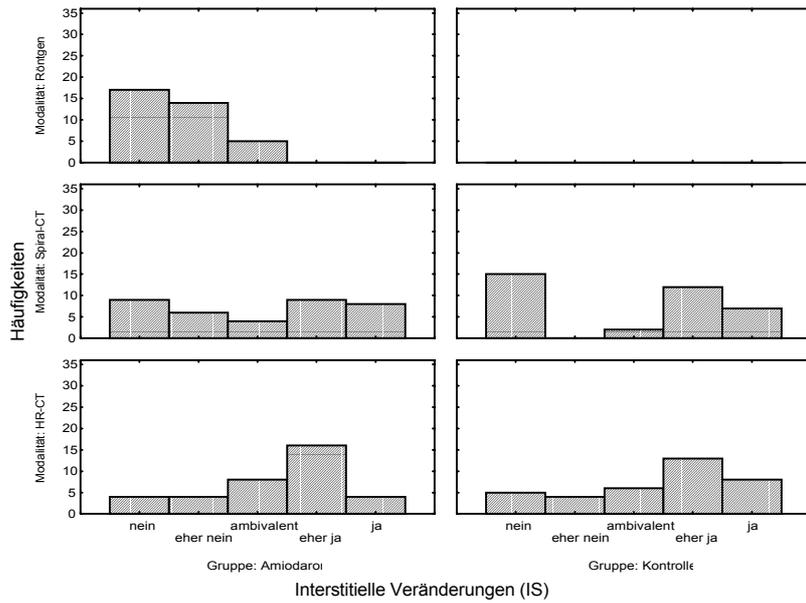
Tabelle 29: Häufigkeiten und Verteilung von Bronchiektasen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).

| Befundmerkmal       | Untersuchungsmethode | Gruppe    | nein |         | eher nein |        | ambivalent |        | eher ja |        | ja |       |
|---------------------|----------------------|-----------|------|---------|-----------|--------|------------|--------|---------|--------|----|-------|
|                     |                      |           |      |         |           |        |            |        |         |        |    |       |
| Bronchiektasen (BR) | Röntgen              | Amiodaron | 35   | 97,20%  | 1         | 2,80%  |            |        |         |        |    |       |
|                     | Spiral-CT            | Amiodaron | 29   | 80,60%  | 2         | 5,60%  | 3          | 8,30%  | 2       | 5,60%  |    |       |
|                     |                      | Kontrolle | 24   | 66,70%  |           |        | 4          | 11,10% | 5       | 13,90% | 3  | 8,30% |
|                     | HRCT                 | Amiodaron | 26   | 72,20%  | 2         | 5,60%  | 6          | 16,70% | 2       | 5,60%  |    |       |
|                     |                      | Kontrolle | 20   | 55,60%  | 8         | 22,20% | 3          | 8,30%  | 2       | 5,60%  | 3  | 8,30% |
| OL/ML re BR         | Röntgen              | Amiodaron | 36   | 100,00% |           |        |            |        |         |        |    |       |
|                     | Spiral-CT            | Amiodaron | 36   | 100,00% |           |        |            |        |         |        |    |       |
|                     |                      | Kontrolle | 33   | 91,70%  |           |        |            |        |         |        | 3  | 8,30% |
|                     | HRCT                 | Amiodaron | 34   | 94,40%  | 2         | 5,60%  |            |        |         |        |    |       |
|                     |                      | Kontrolle | 25   | 69,40%  | 8         | 22,20% |            |        |         |        | 3  | 8,30% |
| OL/ML li BR         | Röntgen              | Amiodaron | 36   | 100,00% |           |        |            |        |         |        |    |       |
|                     | Spiral-CT            | Amiodaron | 36   | 100,00% |           |        |            |        |         |        |    |       |
|                     |                      | Kontrolle | 35   | 97,20%  |           |        |            |        |         |        | 1  | 2,80% |
|                     | HRCT                 | Amiodaron | 34   | 94,40%  | 2         | 5,60%  |            |        |         |        |    |       |
|                     |                      | Kontrolle | 27   | 75,00%  | 8         | 22,20% |            |        |         |        | 1  | 2,80% |
| UL re BR            | Röntgen              | Amiodaron | 35   | 97,20%  | 1         | 2,80%  |            |        |         |        |    |       |
|                     | Spiral-CT            | Amiodaron | 31   | 86,10%  | 2         | 5,60%  | 1          | 2,80%  | 2       | 5,60%  |    |       |
|                     |                      | Kontrolle | 26   | 72,20%  |           |        | 4          | 11,10% | 3       | 8,30%  | 3  | 8,30% |
|                     | HRCT                 | Amiodaron | 28   | 77,80%  | 2         | 5,60%  | 4          | 11,10% | 2       | 5,60%  |    |       |
|                     |                      | Kontrolle | 22   | 61,10%  | 8         | 22,20% | 3          | 8,30%  |         |        | 3  | 8,30% |
| UL li BR            | Röntgen              | Amiodaron | 35   | 97,20%  | 1         | 2,80%  |            |        |         |        |    |       |
|                     | Spiral-CT            | Amiodaron | 31   | 86,10%  | 1         | 2,80%  | 2          | 5,60%  | 2       | 5,60%  |    |       |
|                     |                      | Kontrolle | 26   | 72,20%  |           |        | 2          | 5,60%  | 5       | 13,90% | 3  | 8,30% |
|                     | HRCT                 | Amiodaron | 28   | 77,80%  | 2         | 5,60%  | 4          | 11,10% | 2       | 5,60%  |    |       |
|                     |                      | Kontrolle | 20   | 55,60%  | 8         | 22,20% | 3          | 8,30%  | 2       | 5,60%  | 3  | 8,30% |

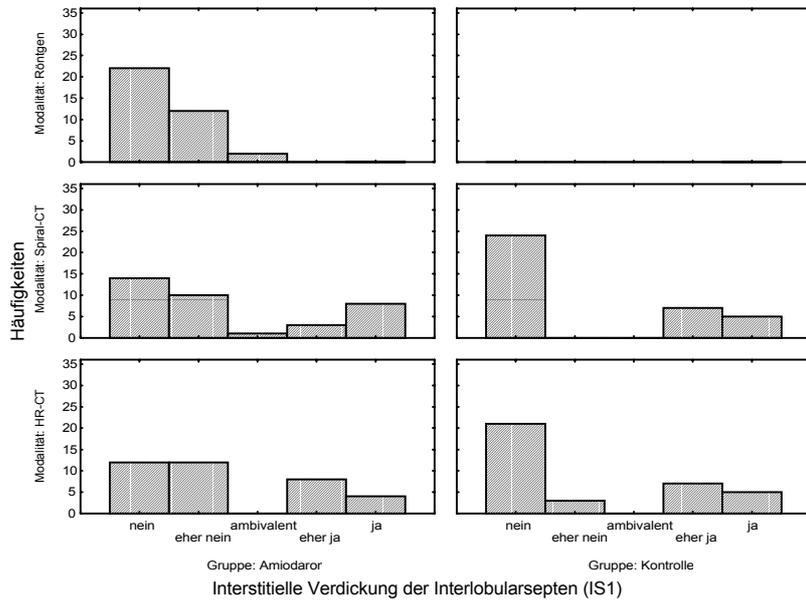
Tabelle 30: Häufigkeiten und Verteilung von Rundherden im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).

| Befundmerkmal  | Untersuchungsmethode | Gruppe    | nein |         | eher nein |       | ambivalent |       | eher ja |  | ja |  |
|----------------|----------------------|-----------|------|---------|-----------|-------|------------|-------|---------|--|----|--|
|                |                      |           |      |         |           |       |            |       |         |  |    |  |
| Rundherde (RH) | Röntgen              | Amiodaron | 34   | 94,40%  | 2         | 5,60% |            |       |         |  |    |  |
|                | Spiral-CT            | Amiodaron | 34   | 94,40%  |           |       | 2          | 5,60% |         |  |    |  |
|                |                      | Kontrolle | 33   | 91,70%  |           |       | 3          | 8,30% |         |  |    |  |
|                | HRCT                 | Amiodaron | 36   | 100,00% |           |       |            |       |         |  |    |  |
|                |                      | Kontrolle | 33   | 91,70%  |           |       | 3          | 8,30% |         |  |    |  |
| OL/ML re RH    | Röntgen              | Amiodaron | 36   | 100,00% |           |       |            |       |         |  |    |  |
|                | Spiral-CT            | Amiodaron | 34   | 94,40%  |           |       | 2          | 5,60% |         |  |    |  |
|                |                      | Kontrolle | 36   | 100,00% |           |       |            |       |         |  |    |  |
|                | HRCT                 | Amiodaron | 36   | 100,00% |           |       |            |       |         |  |    |  |
|                |                      | Kontrolle | 36   | 100,00% |           |       |            |       |         |  |    |  |
| OL/ML li RH    | Röntgen              | Amiodaron | 36   | 100,00% |           |       |            |       |         |  |    |  |
|                | Spiral-CT            | Amiodaron | 36   | 100,00% |           |       |            |       |         |  |    |  |
|                |                      | Kontrolle | 36   | 100,00% |           |       |            |       |         |  |    |  |
|                | HRCT                 | Amiodaron | 36   | 100,00% |           |       |            |       |         |  |    |  |
|                |                      | Kontrolle | 36   | 100,00% |           |       |            |       |         |  |    |  |
| UL re RH       | Röntgen              | Amiodaron | 36   | 100,00% |           |       |            |       |         |  |    |  |
|                | Spiral-CT            | Amiodaron | 36   | 100,00% |           |       |            |       |         |  |    |  |
|                |                      | Kontrolle | 33   | 91,70%  |           |       | 3          | 8,30% |         |  |    |  |
|                | HRCT                 | Amiodaron | 36   | 100,00% |           |       |            |       |         |  |    |  |
|                |                      | Kontrolle | 36   | 100,00% |           |       |            |       |         |  |    |  |
| UL li RH       | Röntgen              | Amiodaron | 34   | 94,40%  | 2         | 5,60% |            |       |         |  |    |  |
|                | Spiral-CT            | Amiodaron | 36   | 100,00% |           |       |            |       |         |  |    |  |
|                |                      | Kontrolle | 36   | 100,00% |           |       |            |       |         |  |    |  |
|                | HRCT                 | Amiodaron | 36   | 100,00% |           |       |            |       |         |  |    |  |
|                |                      | Kontrolle | 33   | 91,70%  |           |       | 3          | 8,30% |         |  |    |  |

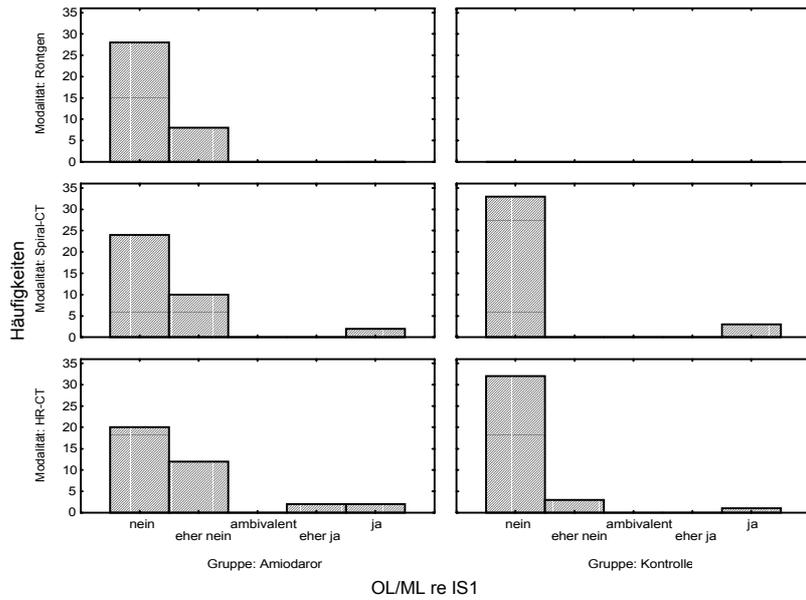
### 9.3. Grafische Ergebnisdarstellungen



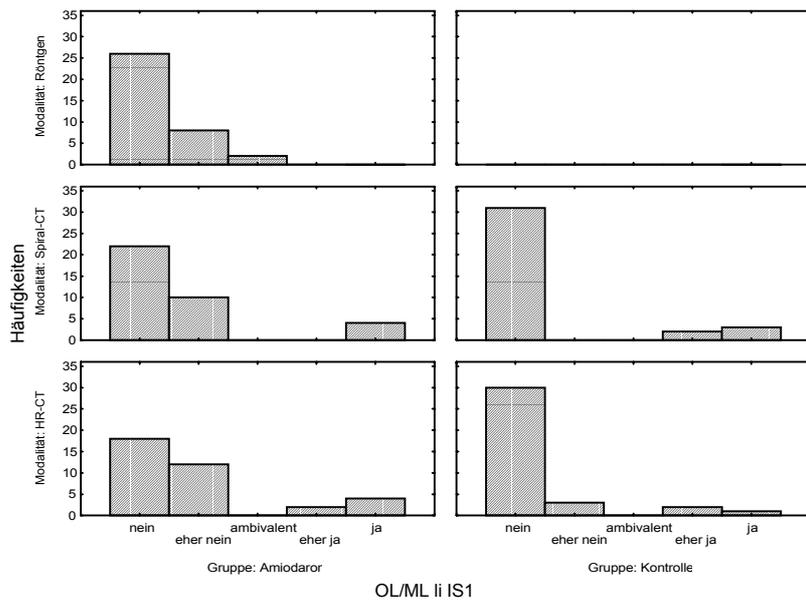
Grafik 1: Häufigkeiten der Gesamtheit interstitieller Veränderungen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



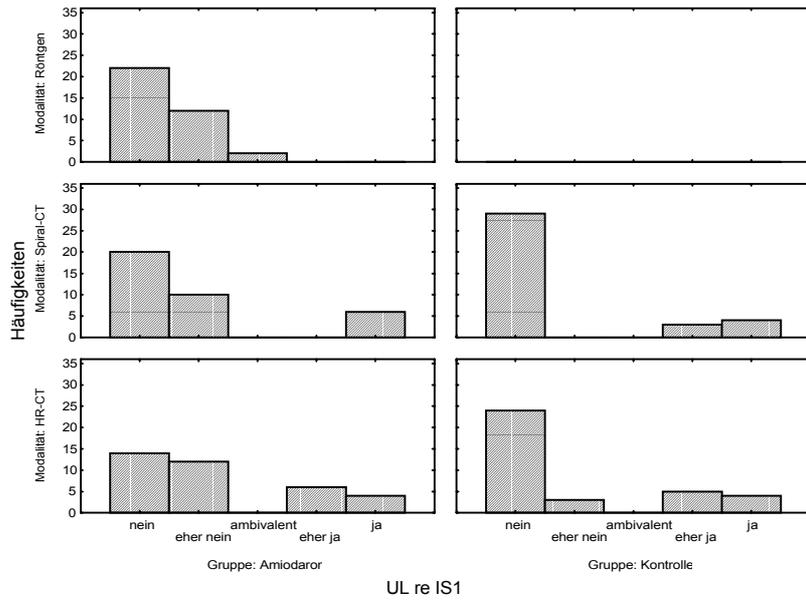
Grafik 2: Häufigkeiten der Verdickungen von interlobulären Septen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



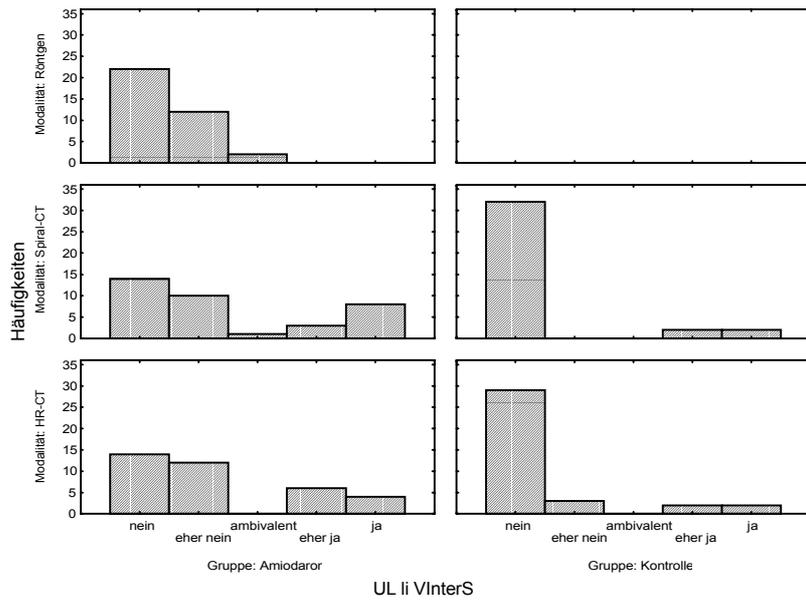
Grafik 3: Häufigkeiten der Verdickungen von interlobulären Septen im rechten Ober-/Mittellappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



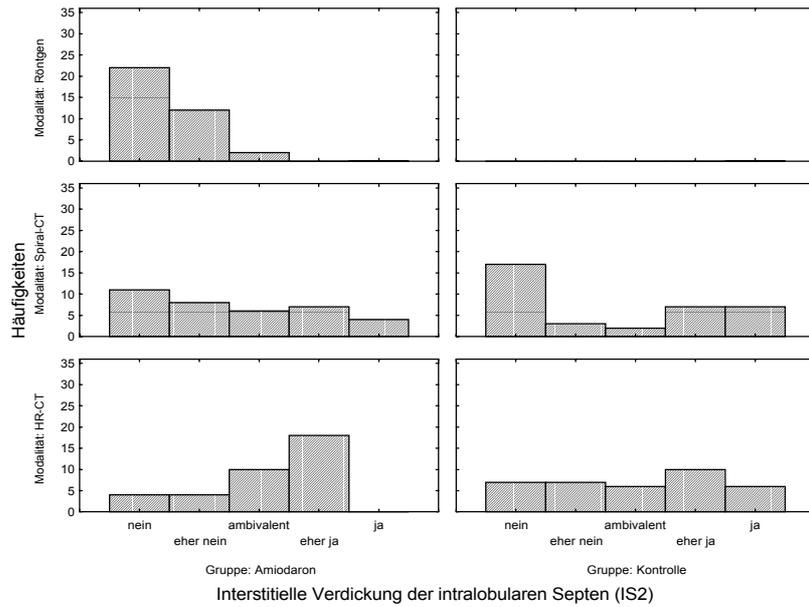
Grafik 4: Häufigkeiten der Verdickungen von interlobulären Septen im linken Oberlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



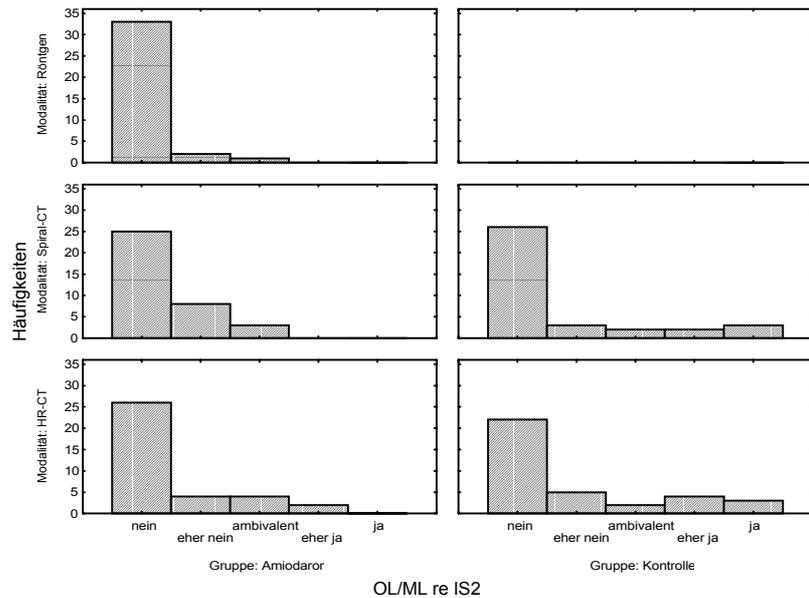
Grafik 5: Häufigkeiten der Verdickungen von interlobulären Septen im rechten Unterlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



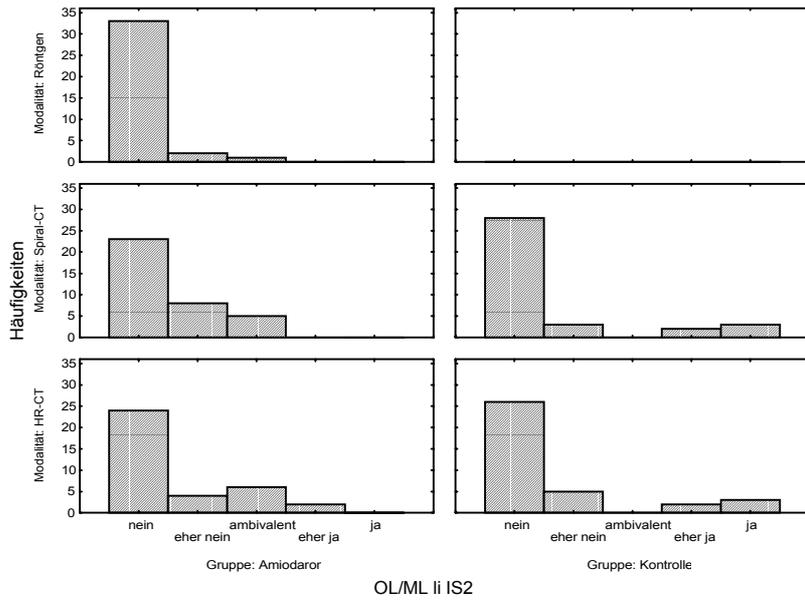
Grafik 6: Häufigkeiten der Verdickungen von interlobulären Septen im linken Unterlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



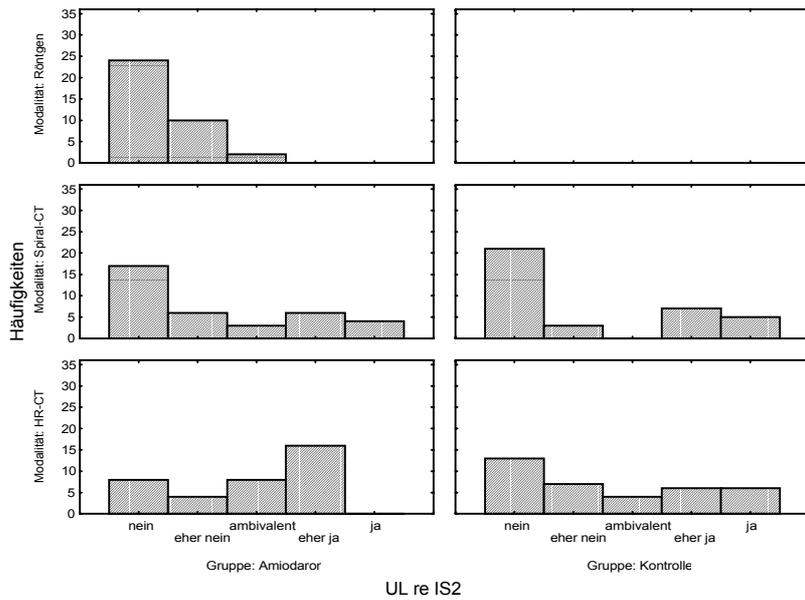
Grafik 7: Häufigkeiten der Verdickungen von intralobulären Septen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



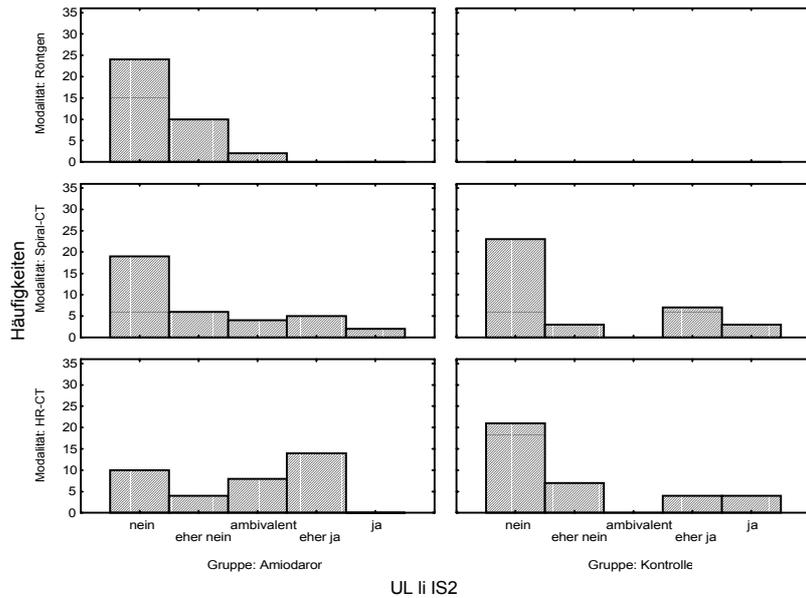
Grafik 8: Häufigkeiten der Verdickungen von intralobulären Septen im rechten Ober-/Mittellappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



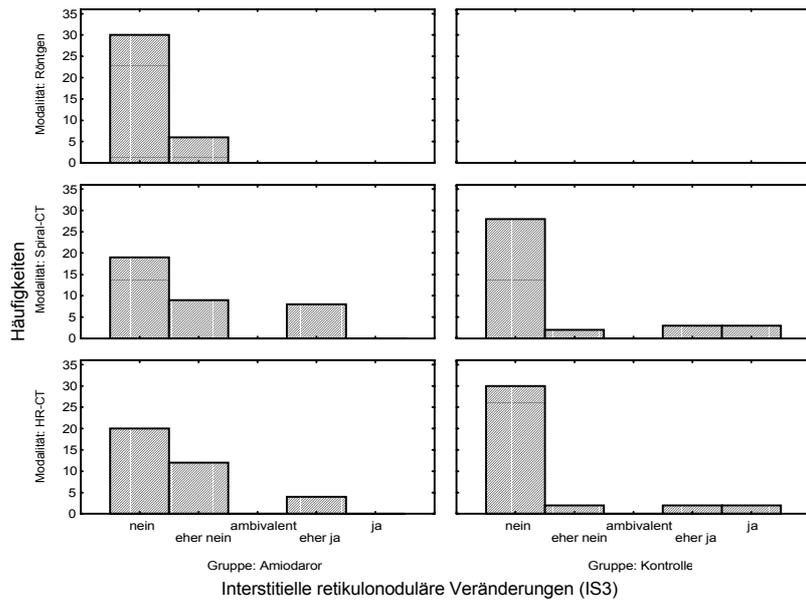
Grafik 9: Häufigkeiten der Verdickungen von intralobulären Septen im linken Oberlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



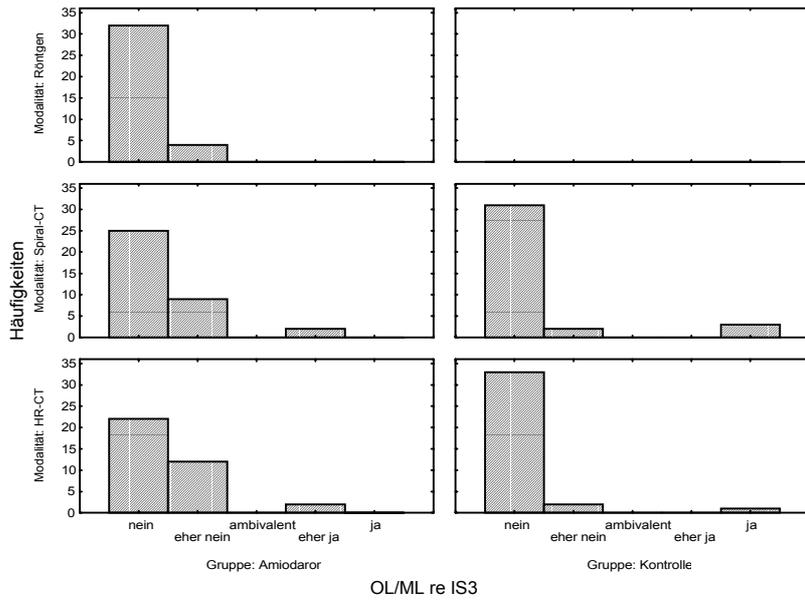
Grafik 10: Häufigkeiten der Verdickungen von intralobulären Septen im rechten Unterlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



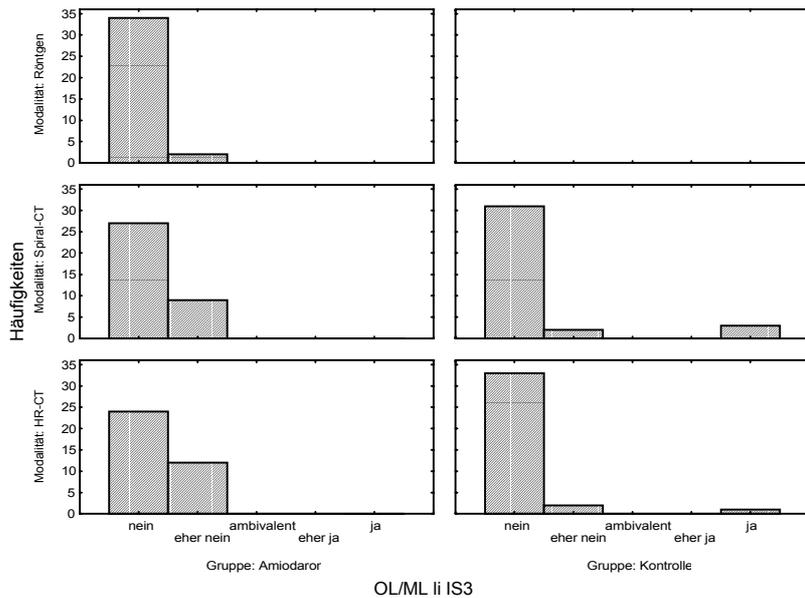
Grafik 11: Häufigkeiten der Verdickungen von intralobulären Septen im linken Unterlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



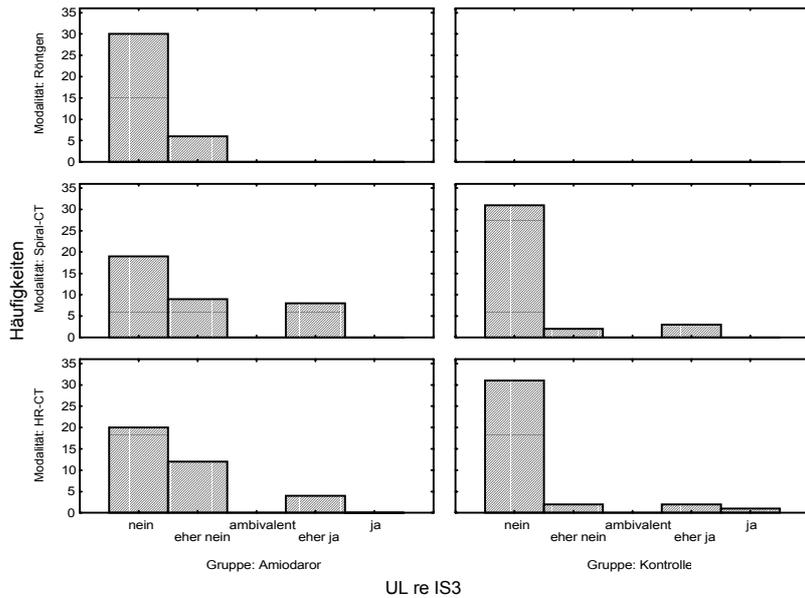
Grafik 12: Häufigkeiten von retikulonodulären Veränderungen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



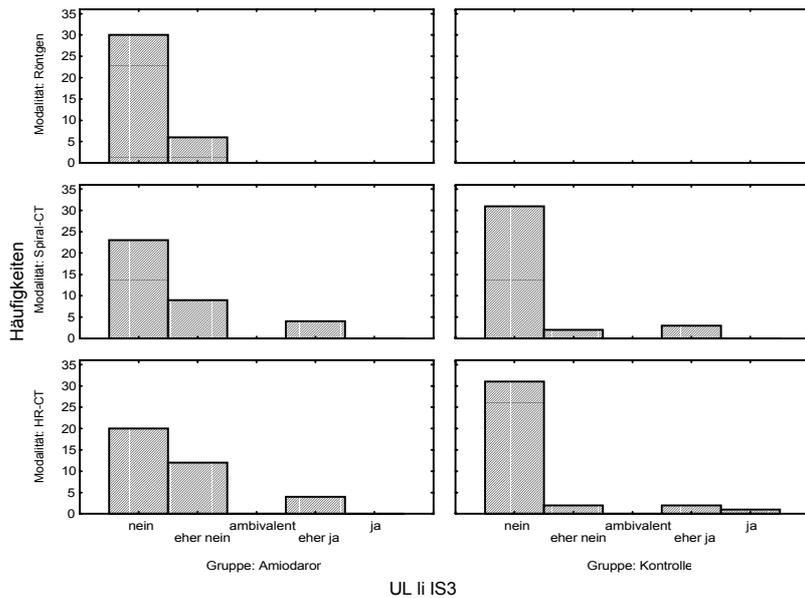
Grafik 13: Häufigkeiten von retikulonodulären Veränderungen im rechten Ober-/Mittellappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



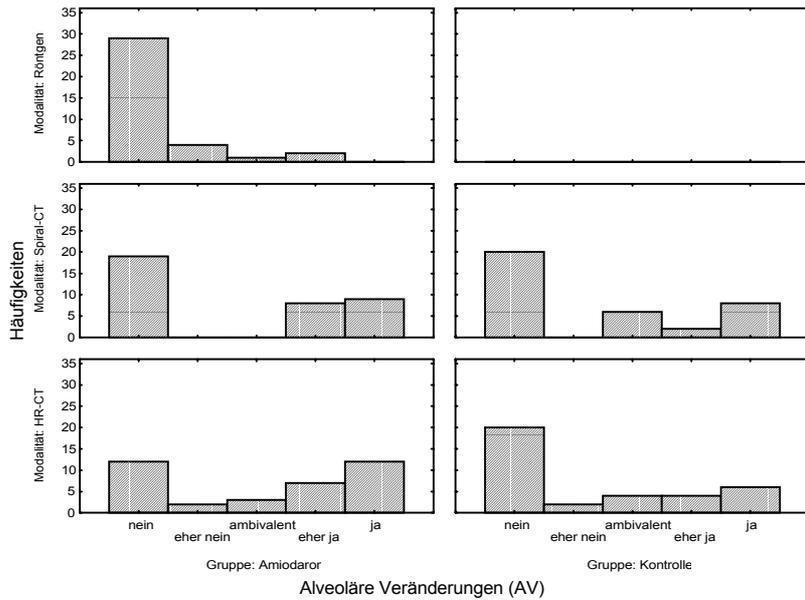
Grafik 14: Häufigkeiten von retikulonodulären Veränderungen im linken Oberlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



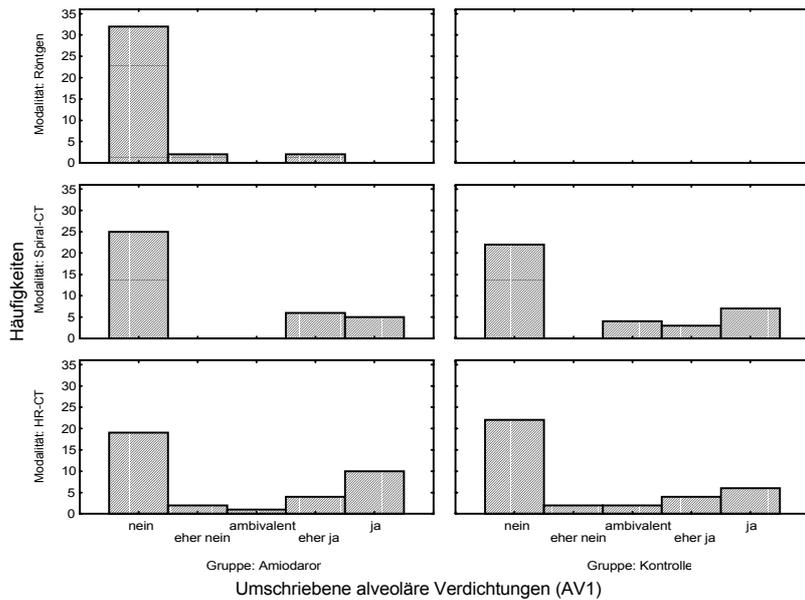
Grafik 15: Häufigkeiten von retikulonodulären Veränderungen im rechten Unterlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



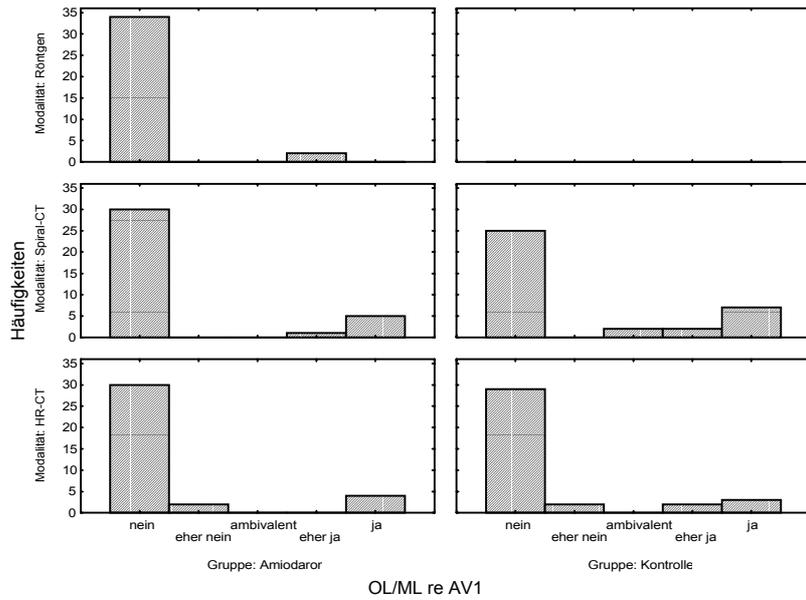
Grafik 16: Häufigkeiten von retikulonodulären Veränderungen im linken Unterlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



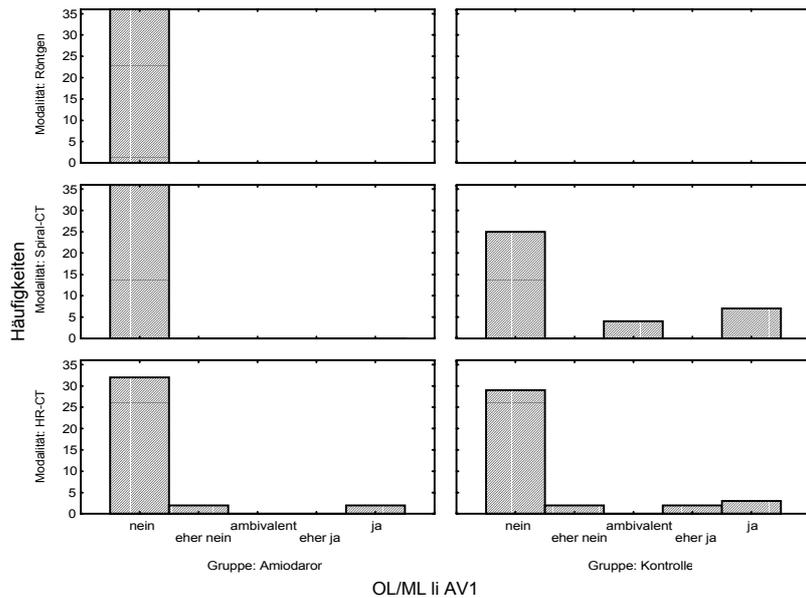
Grafik 17: Häufigkeiten der Gesamtheit alveolärer Veränderungen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



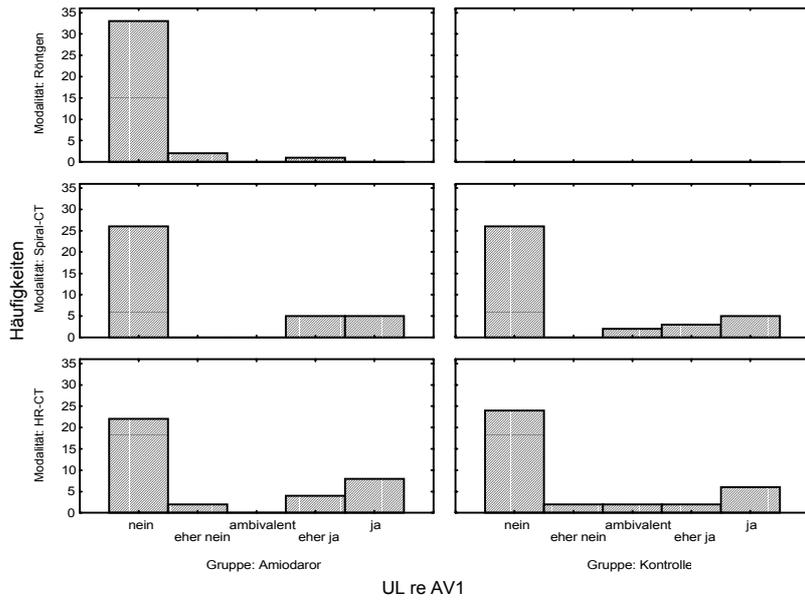
Grafik 18: Häufigkeiten umschriebener alveolärer Verdichtungen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



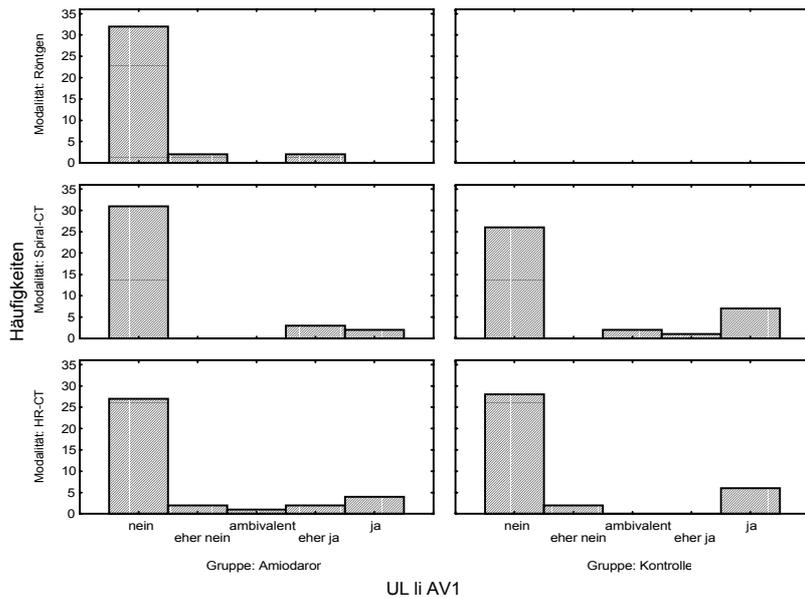
Grafik 19: Häufigkeiten umschriebener alveolärer Verdichtungen im rechten Ober-/Mittellappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



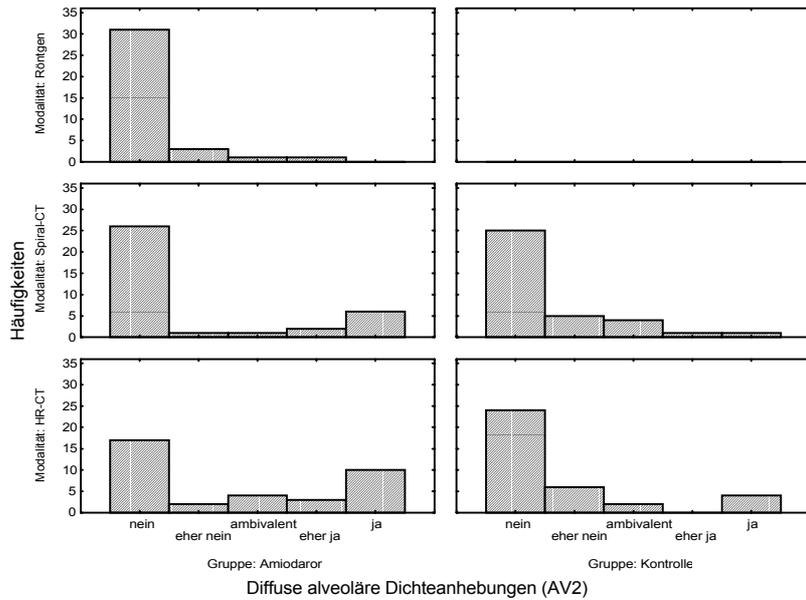
Grafik 20: Häufigkeiten umschriebener alveolärer Verdichtungen im linken Oberlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



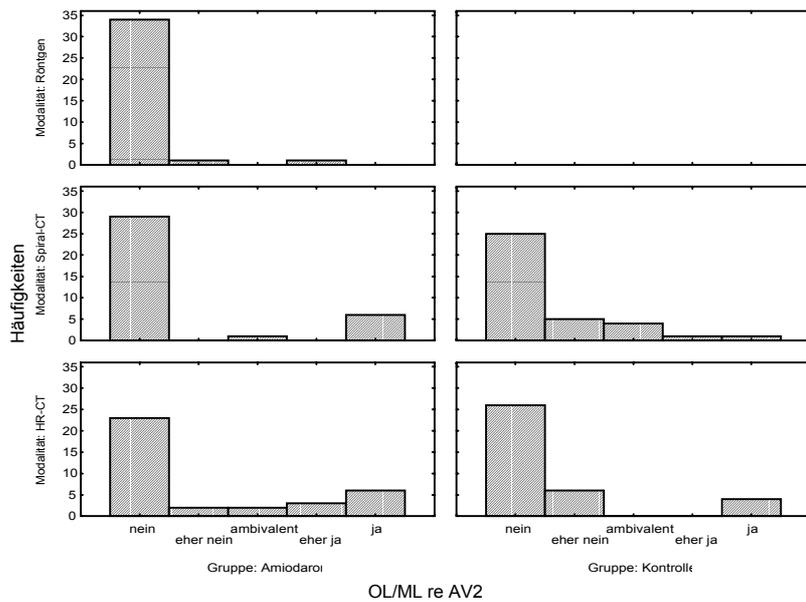
Grafik 21: Häufigkeiten umschriebener alveolärer Verdichtungen im rechten Unterlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



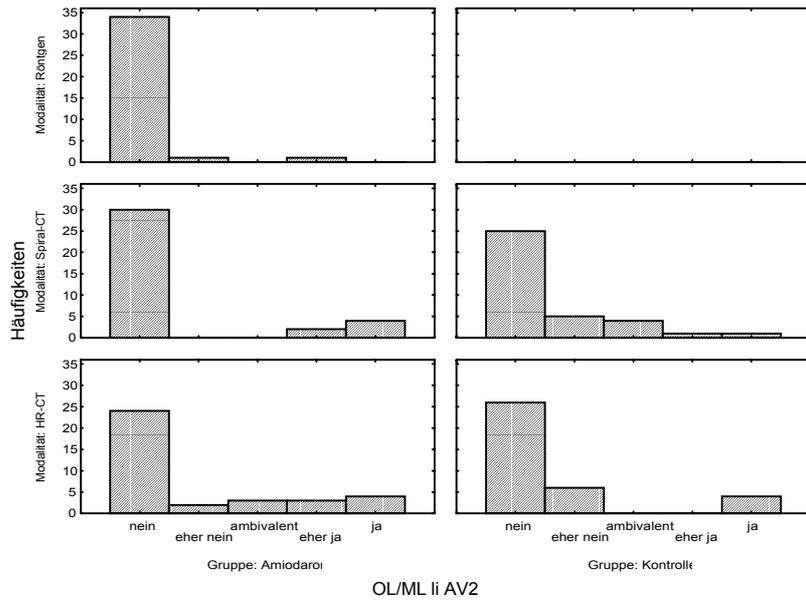
Grafik 22: Häufigkeiten umschriebener alveolärer Verdichtungen im linken Unterlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



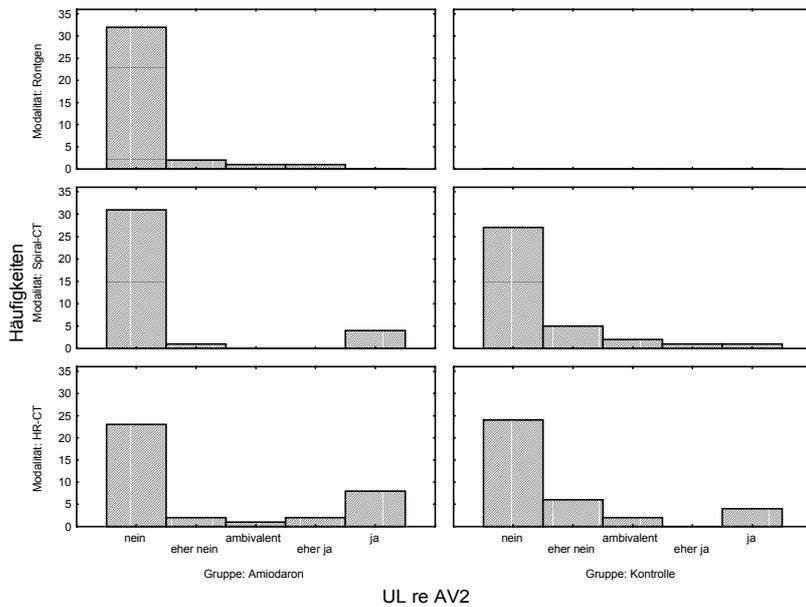
Grafik 23: Häufigkeiten diffuser alveolärer Dichteanhebungen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



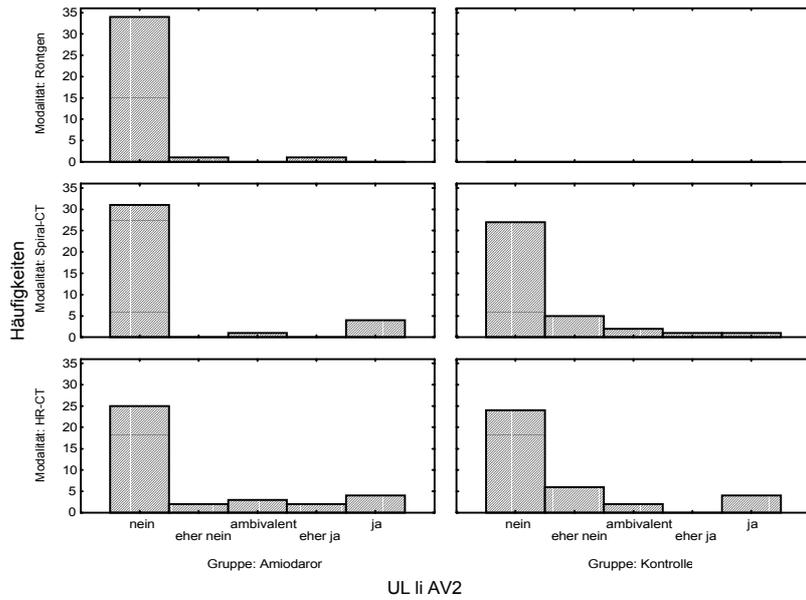
Grafik 24: Häufigkeiten diffuser alveolärer Dichteanhebungen im rechten Ober-/Mittellappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



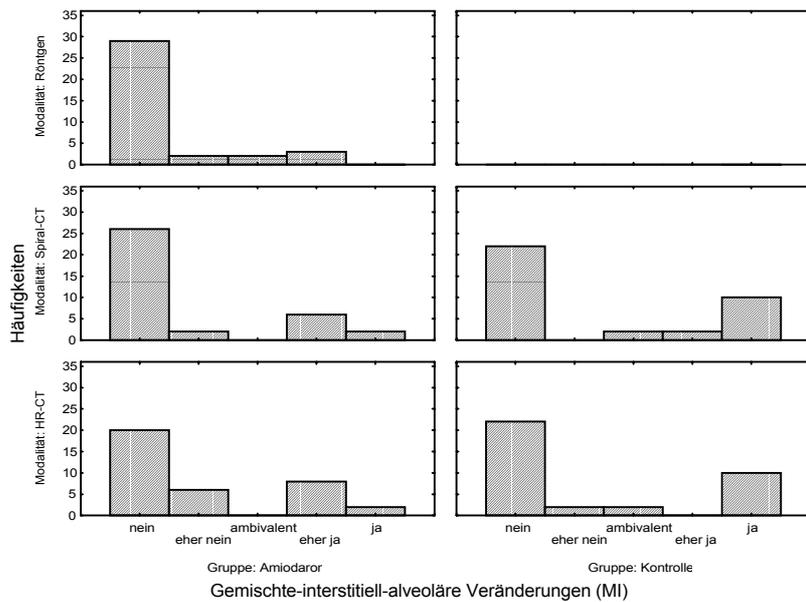
Grafik 25: Häufigkeiten diffuser alveolärer Dichteanhebungen im linken Oberlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



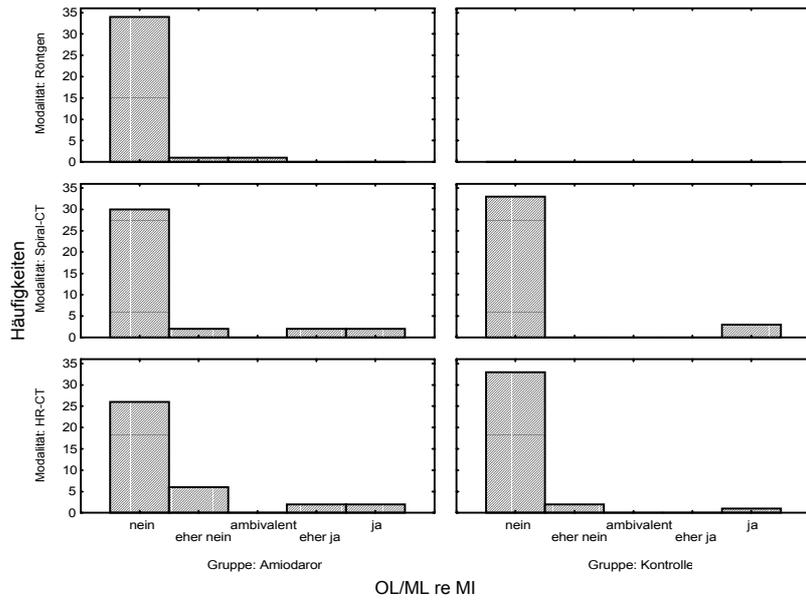
Grafik 26: Häufigkeiten diffuser alveolärer Dichteanhebungen im rechten Unterlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



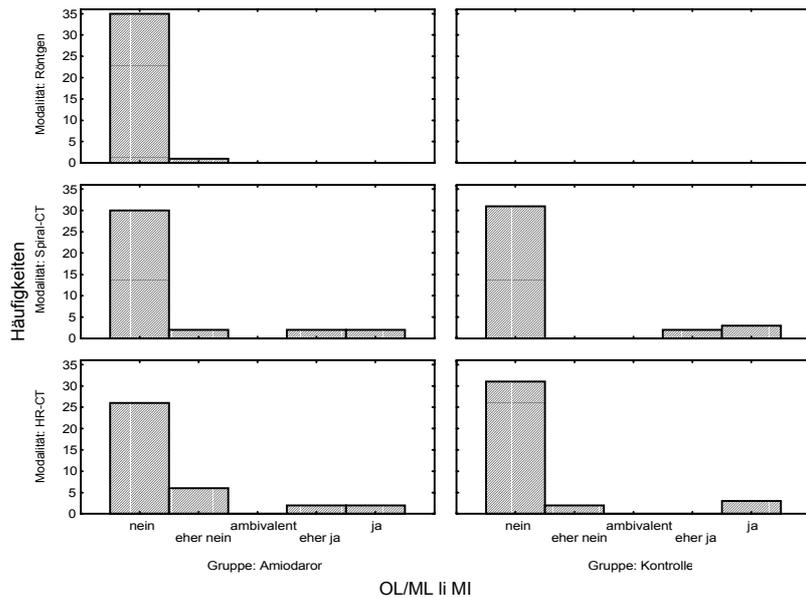
Grafik 27: Häufigkeiten diffuser alveolärer Dichteanhebungen im linken Unterlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



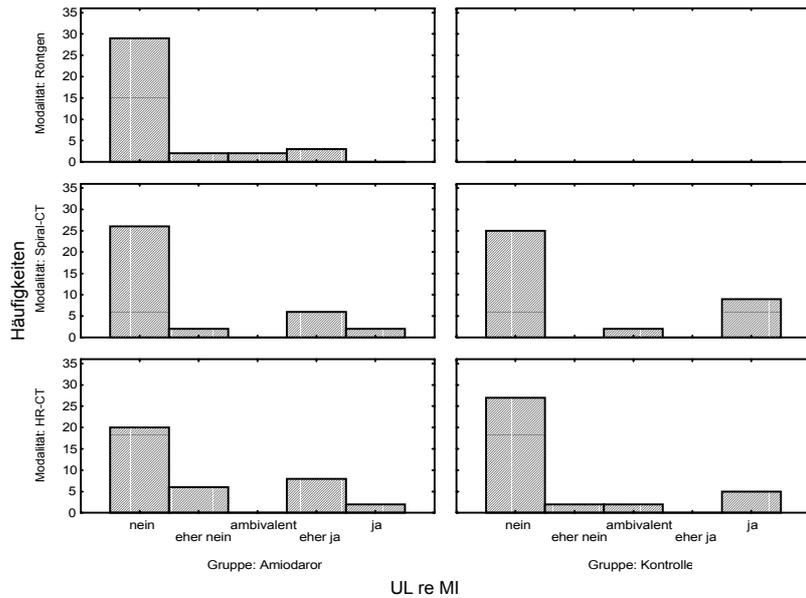
Grafik 28: Häufigkeiten gemischter interstitiell-alveolärer Veränderungen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



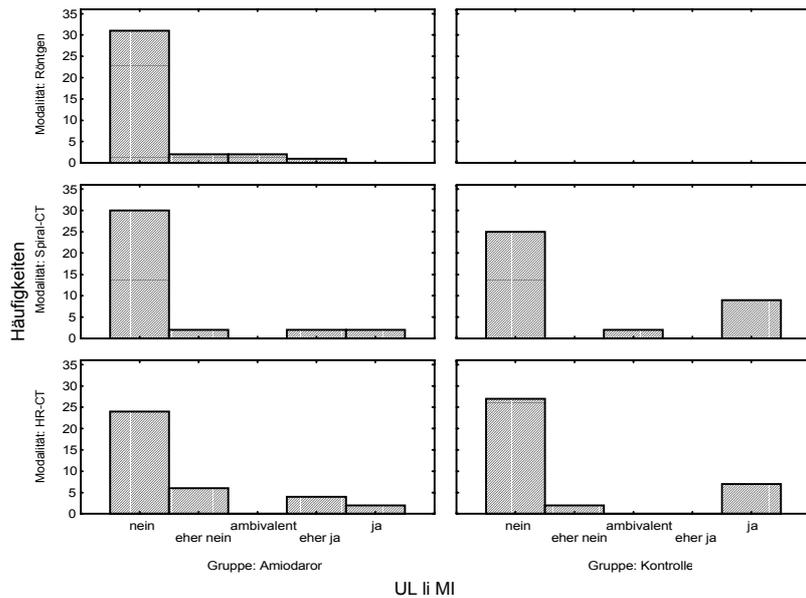
Grafik 29: Häufigkeiten gemischter interstitiell-alveolärer Veränderungen im rechten Ober-/Mittellappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



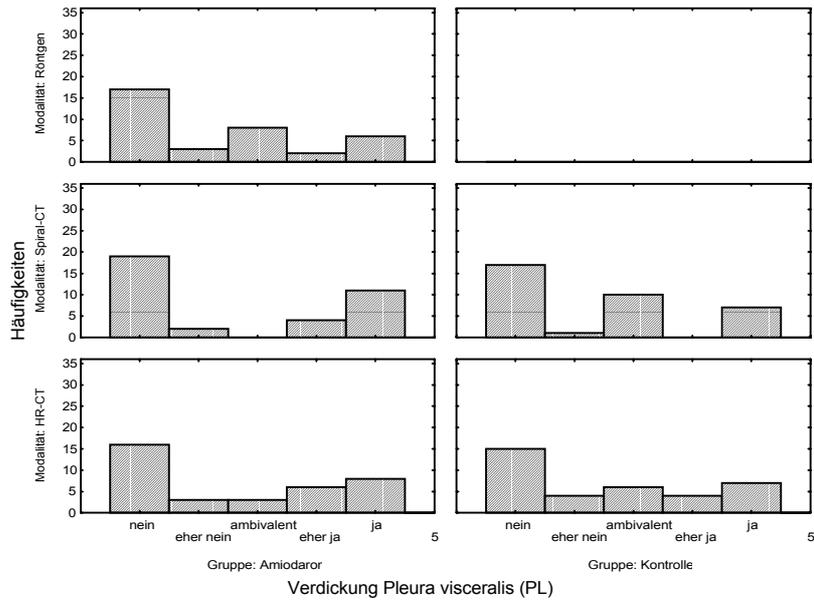
Grafik 30: Häufigkeiten gemischter interstitiell-alveolärer Veränderungen im linken Oberlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



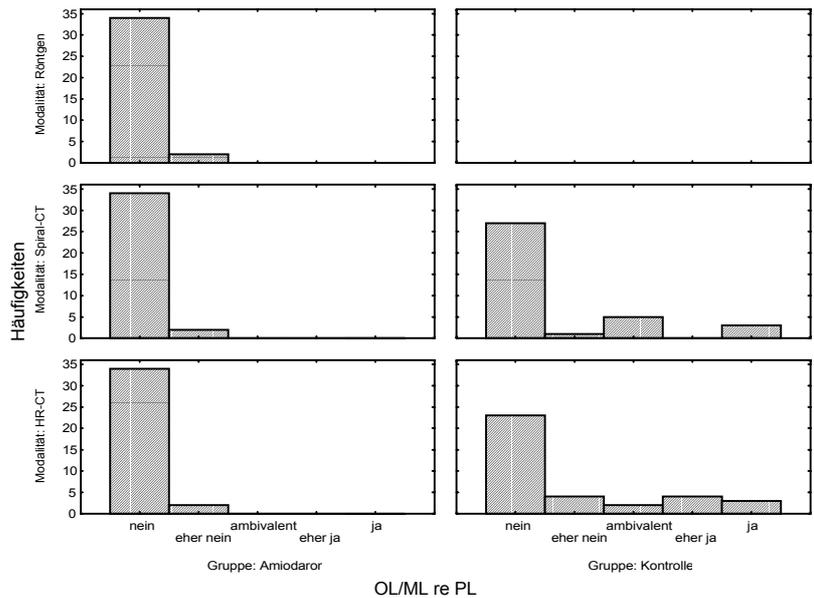
Grafik 31: Häufigkeiten gemischter interstitiell-alveolärer Veränderungen im rechten Unterlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



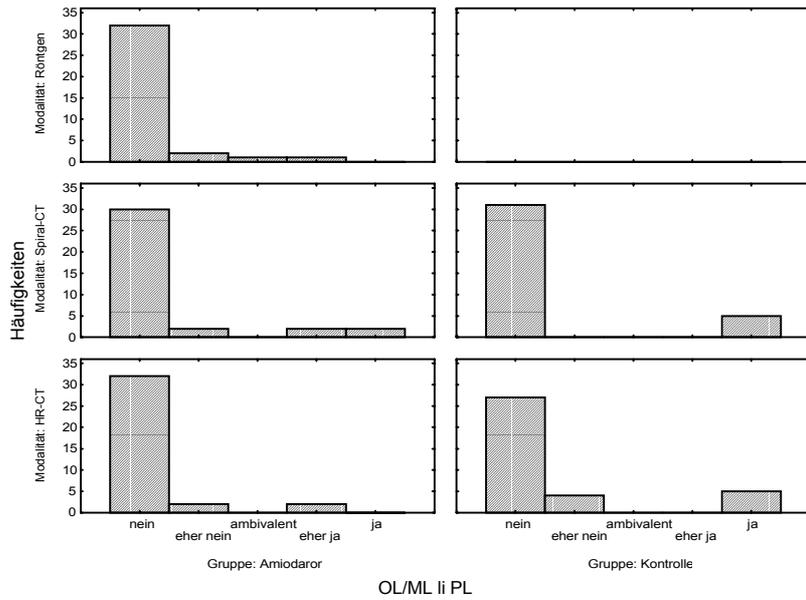
Grafik 32: Häufigkeiten gemischter interstitiell-alveolärer Veränderungen im linken Unterlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



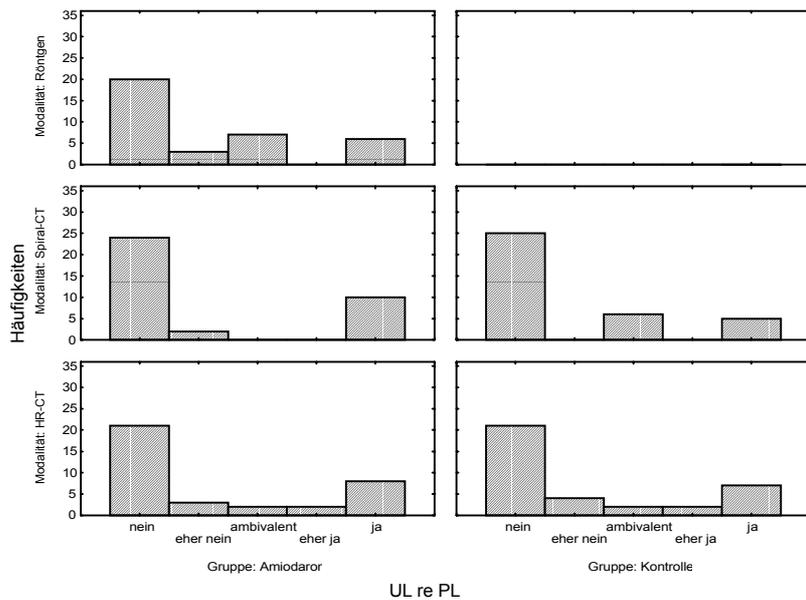
Grafik 33: Häufigkeiten von Verdickungen der Pleura visceralis im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



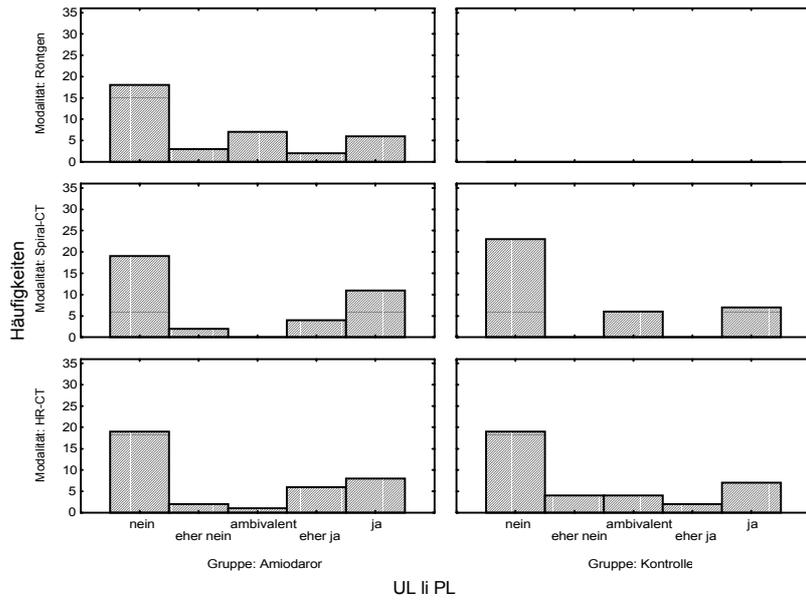
Grafik 34: Häufigkeiten von Verdickungen der Pleura visceralis im Bereich rechter Ober-/Mittellappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



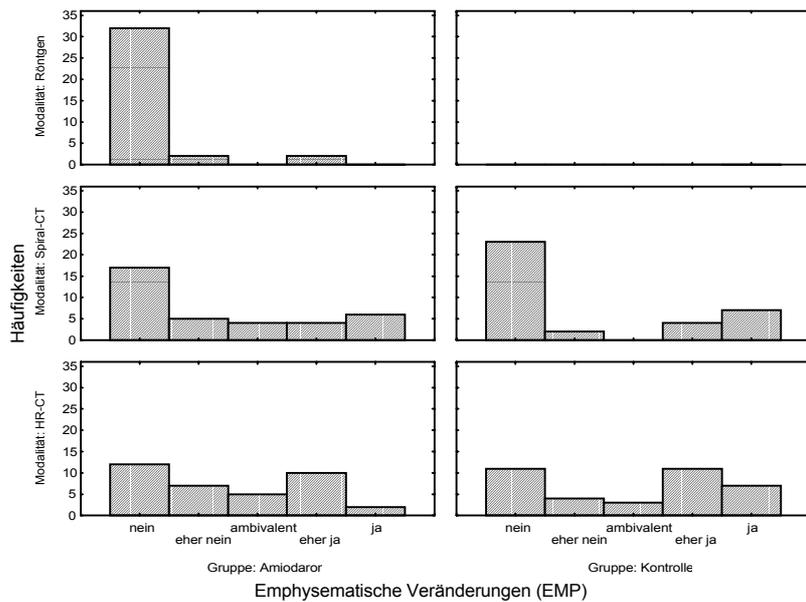
Grafik 35: Häufigkeiten von Verdickungen der Pleura visceralis im Bereich linker Oberlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



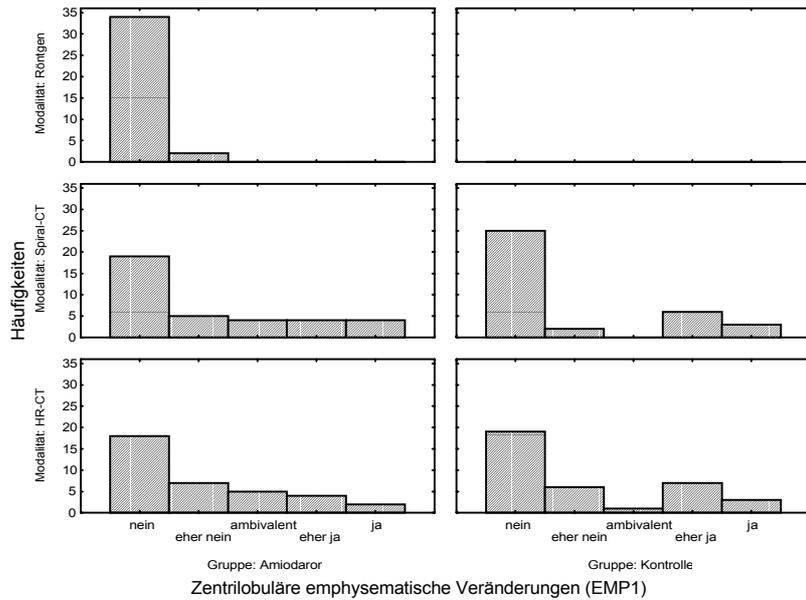
Grafik 36: Häufigkeiten von Verdickungen der Pleura visceralis im Bereich rechter Unterlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



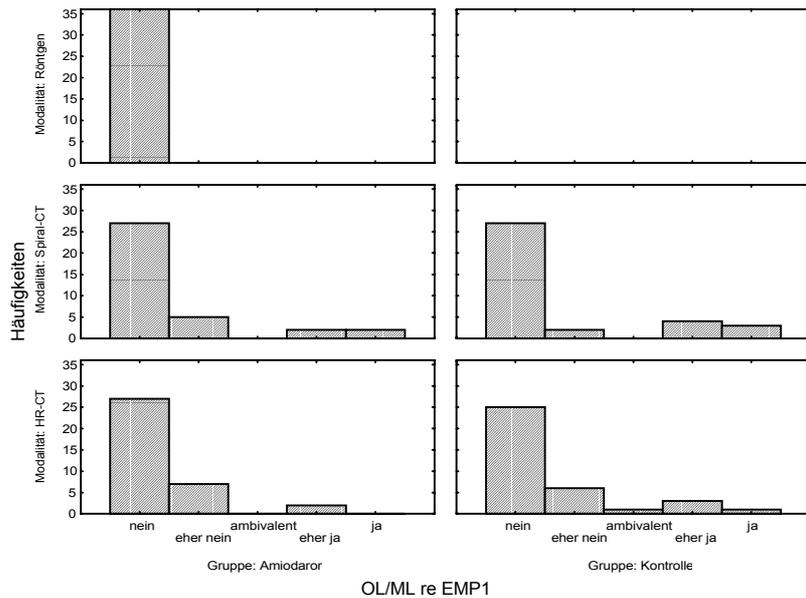
Grafik 37: Häufigkeiten von Verdickungen der Pleura visceralis im Bereich linker Unterlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



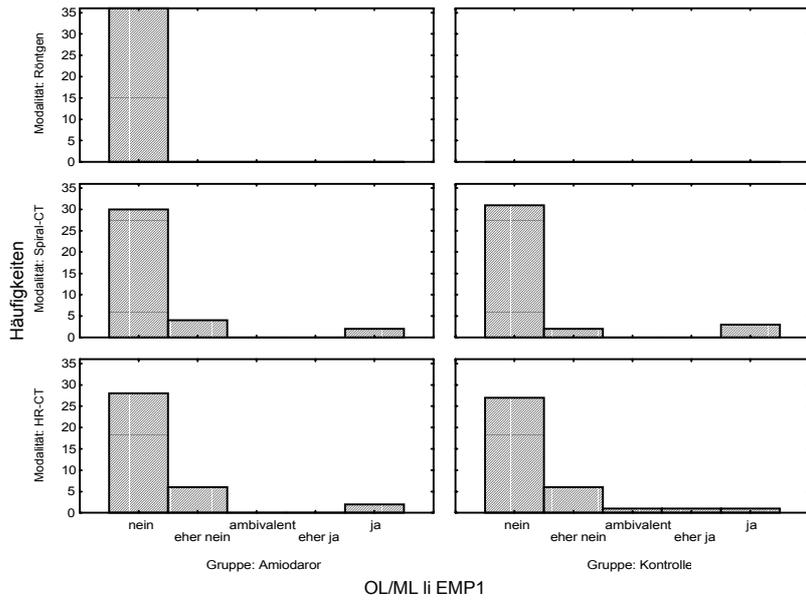
Grafik 38: Häufigkeiten der Gesamtheit emphysematischer Veränderungen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



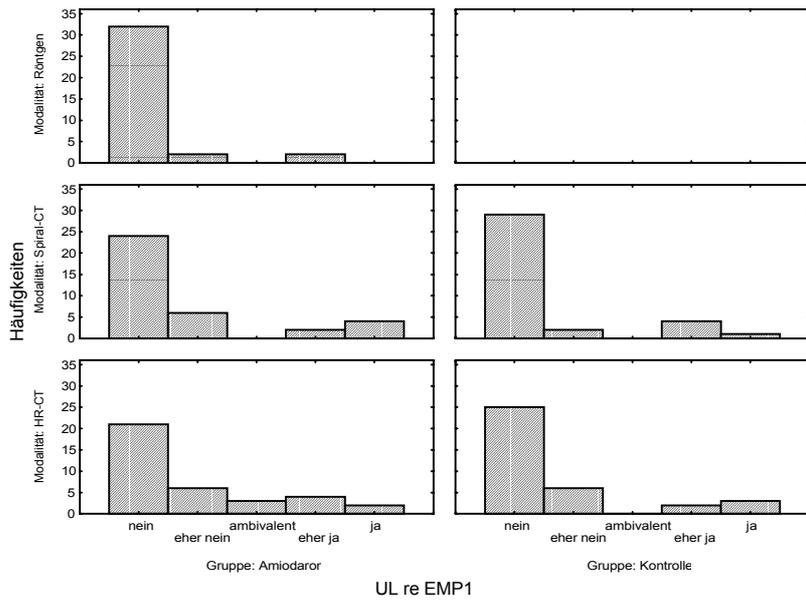
Grafik 39: Häufigkeiten zentriulobärer emphysematischer Veränderungen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



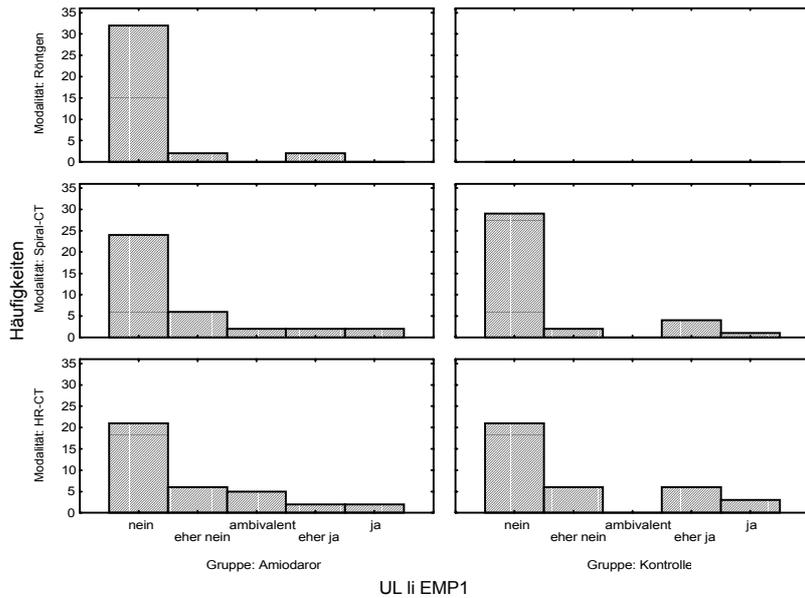
Grafik 40: Häufigkeiten zentriulobärer emphysematischer Veränderungen im rechten Ober-/Mittellappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



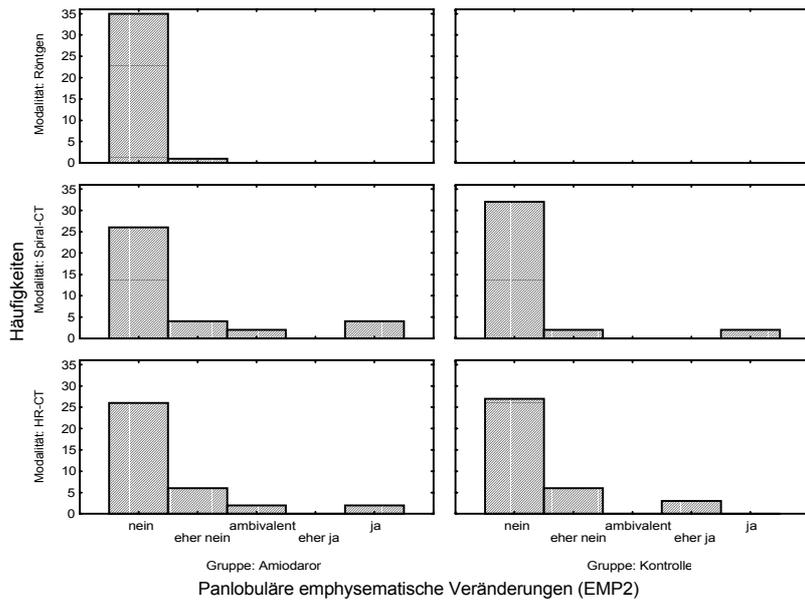
Grafik 41: Häufigkeiten zentrilobulärer emphysematischer Veränderungen im linken Oberlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



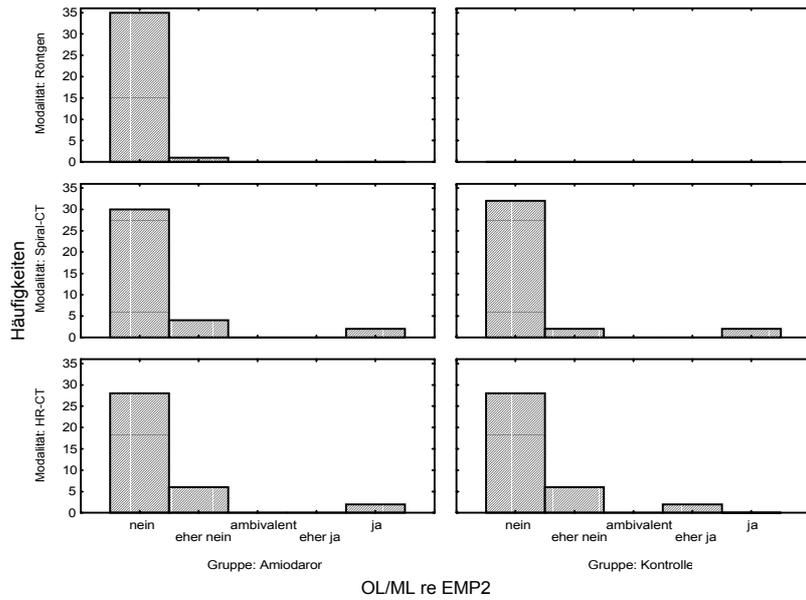
Grafik 42: Häufigkeiten zentrilobulärer emphysematischer Veränderungen im rechten Unterlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



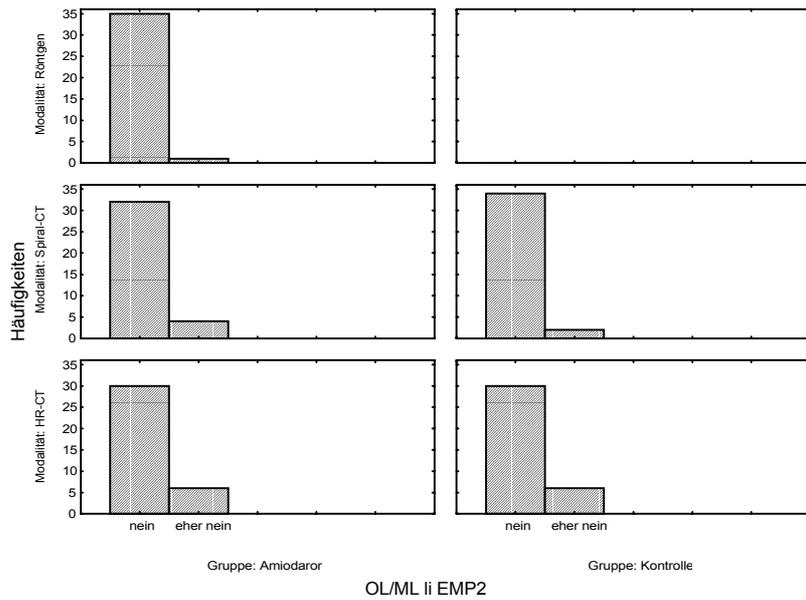
Grafik 43: Häufigkeiten zentrilobulärer emphysematischer Veränderungen im linken Unterlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



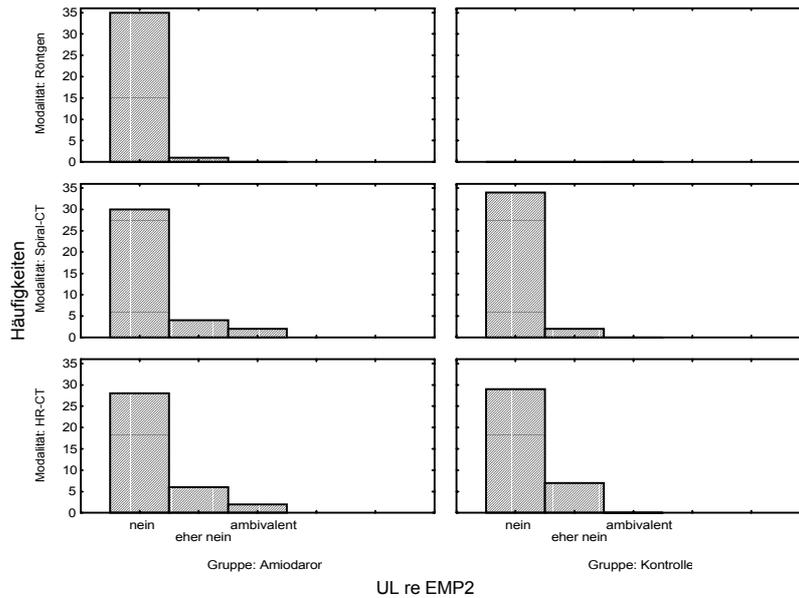
Grafik 44: Häufigkeiten panlobulärer emphysematischer Veränderungen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



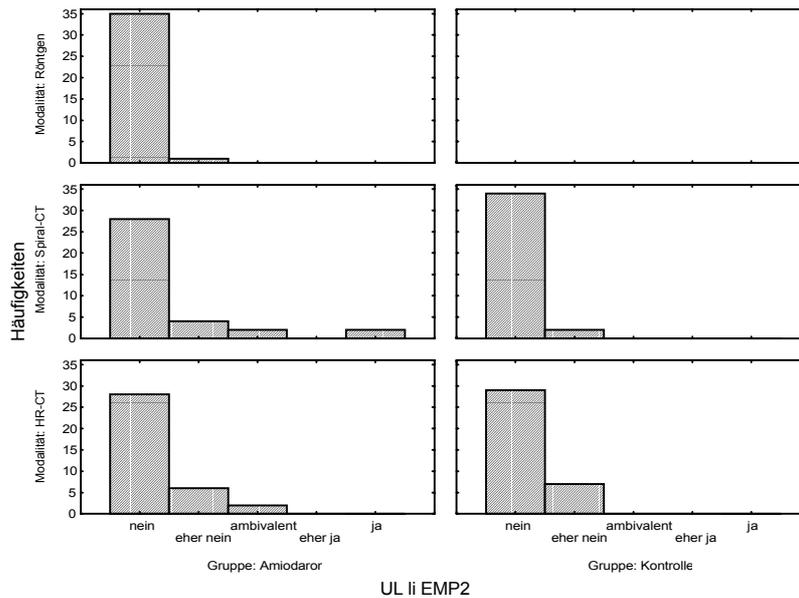
Grafik 45: Häufigkeiten panlobulärer emphysematischer Veränderungen im rechten Ober-/Mittellappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



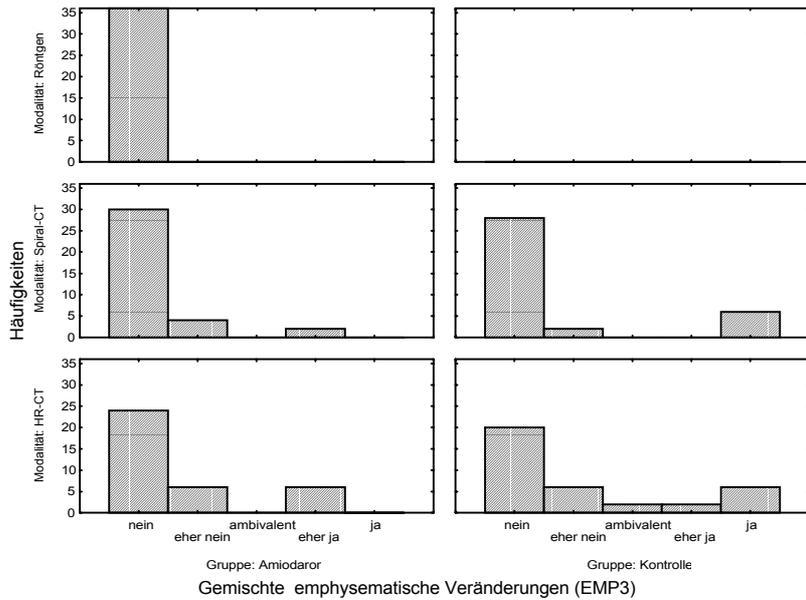
Grafik 46: Häufigkeiten panlobulärer emphysematischer Veränderungen im linken Oberlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



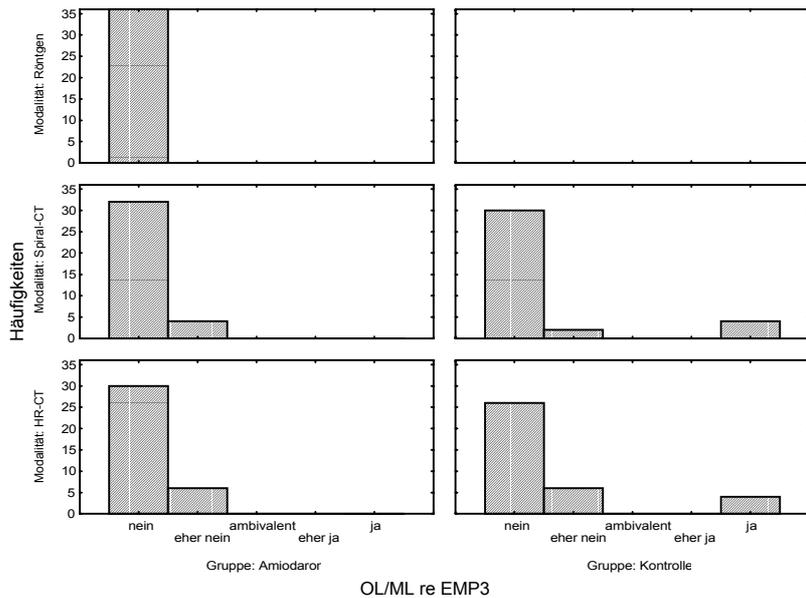
Grafik 47: Häufigkeiten panlobulärer emphysematischer Veränderungen im rechten Unterlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



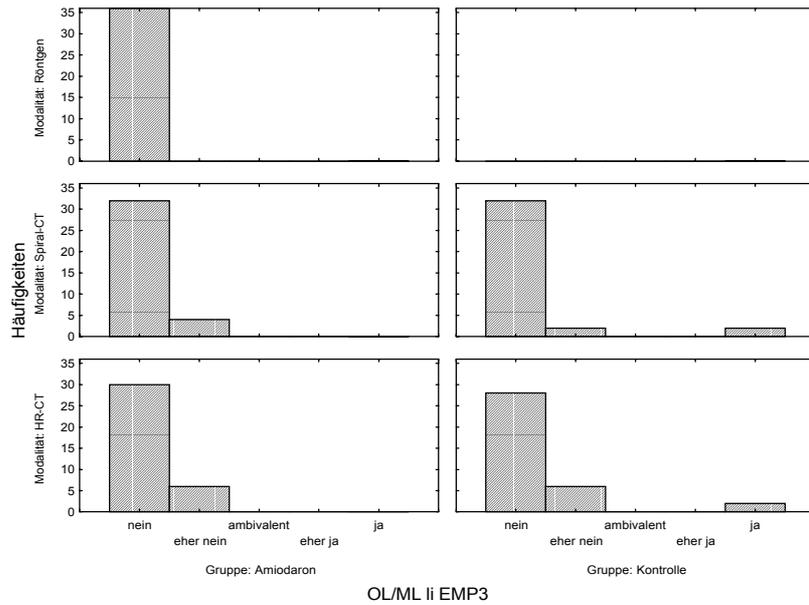
Grafik 48: Häufigkeiten panlobulärer emphysematischer Veränderungen im linken Unterlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



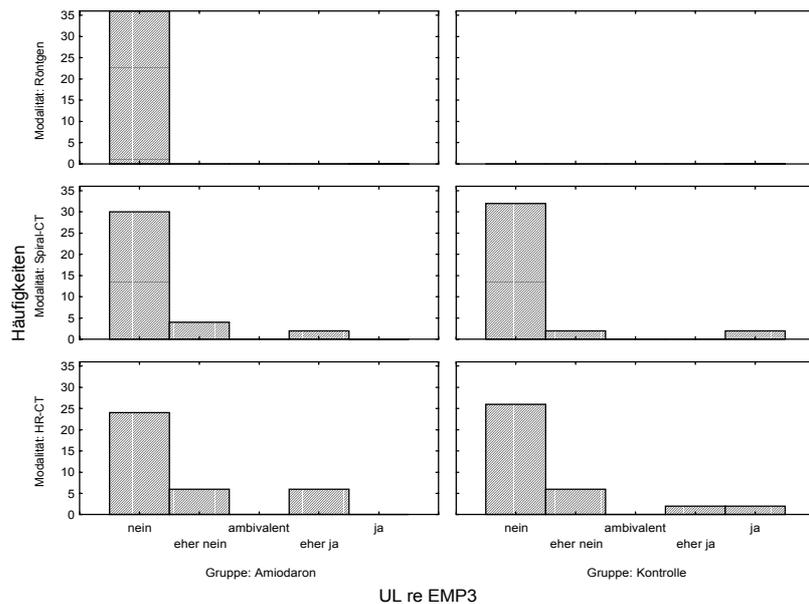
Grafik 49: Häufigkeiten gemischter emphysematischer Veränderungen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



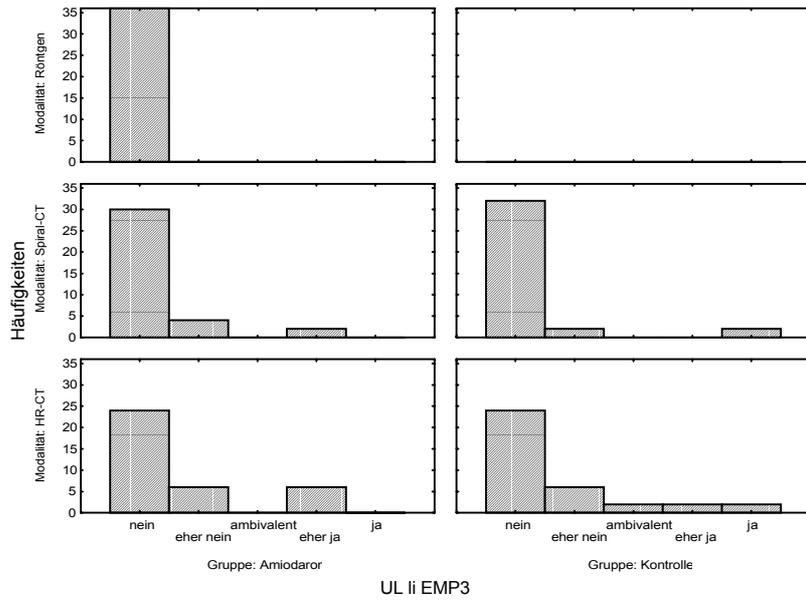
Grafik 50: Häufigkeiten gemischter emphysematischer Veränderungen im rechten Ober-/Mittellappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



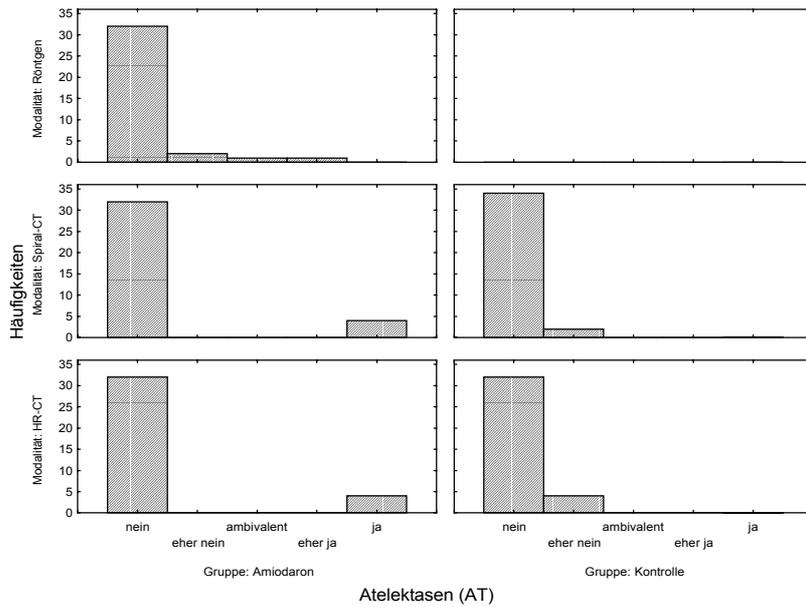
Grafik 51: Häufigkeiten gemischter emphysematischer Veränderungen im linken Oberlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



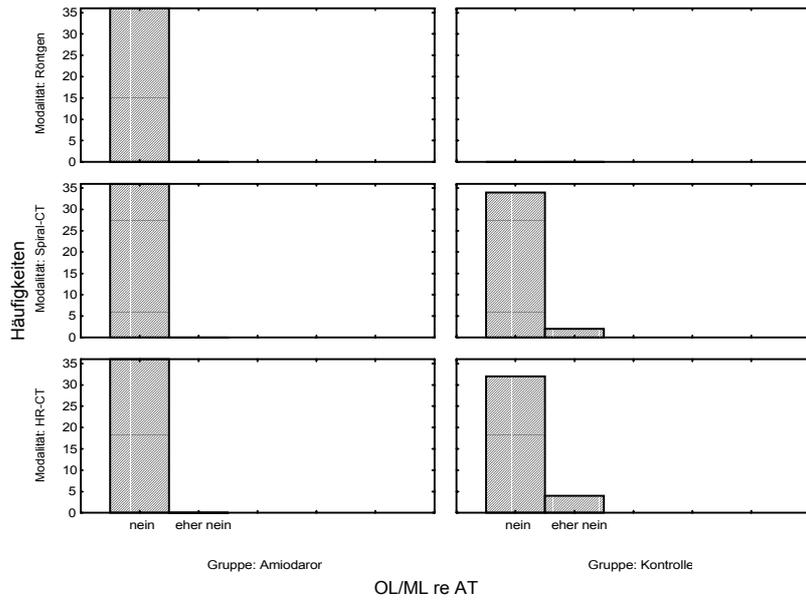
Grafik 52: Häufigkeiten gemischter emphysematischer Veränderungen im rechten Unterlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



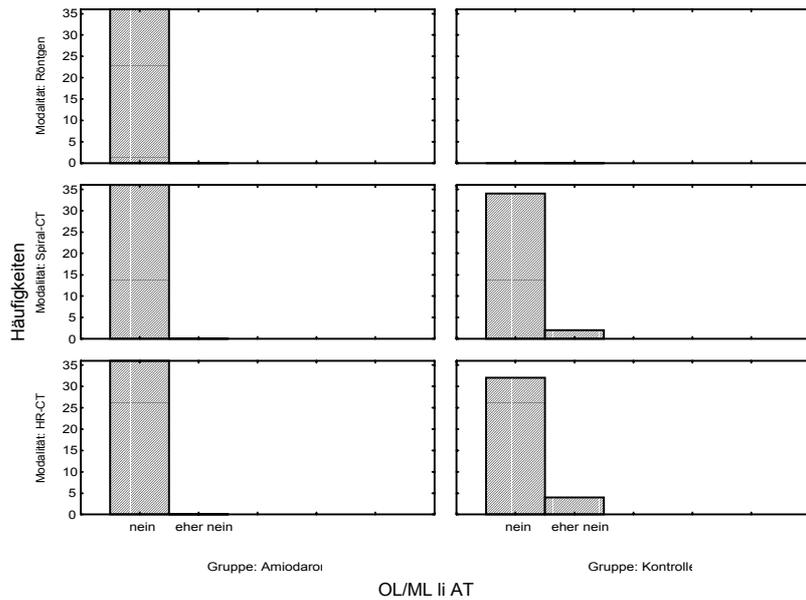
Grafik 53: Häufigkeiten gemischter emphysematischer Veränderungen im linken Unterlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



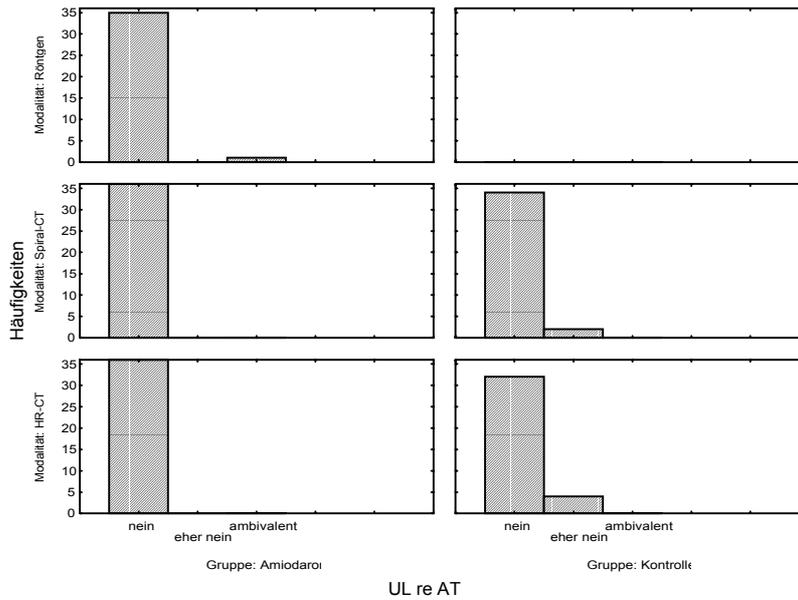
Grafik 54: Häufigkeiten von Atelektasen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



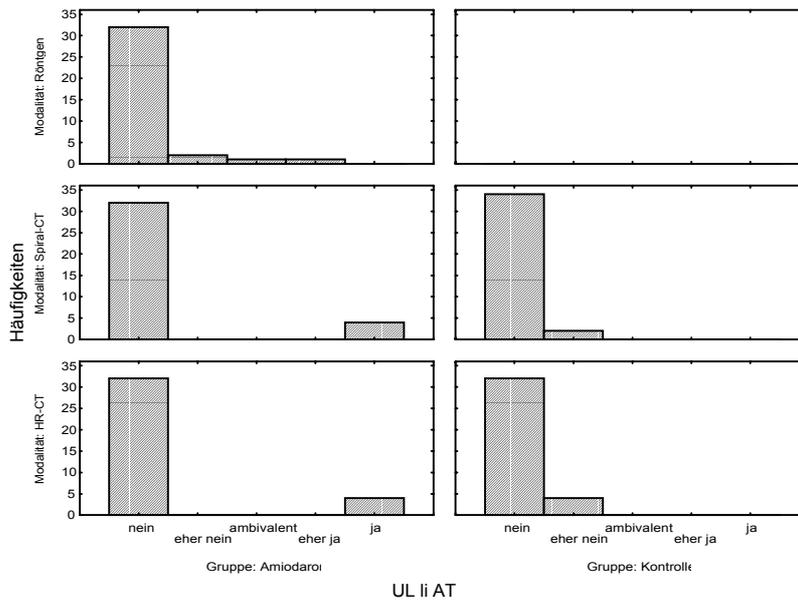
Grafik 55: Häufigkeiten von Atelektasen im rechten Ober-/Mittellappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



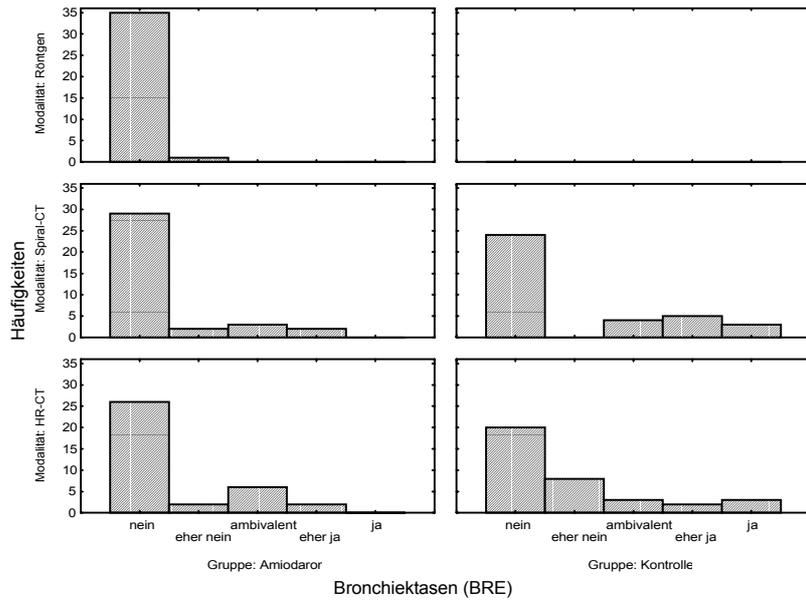
Grafik 56: Häufigkeiten von Atelektasen im linken Oberlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



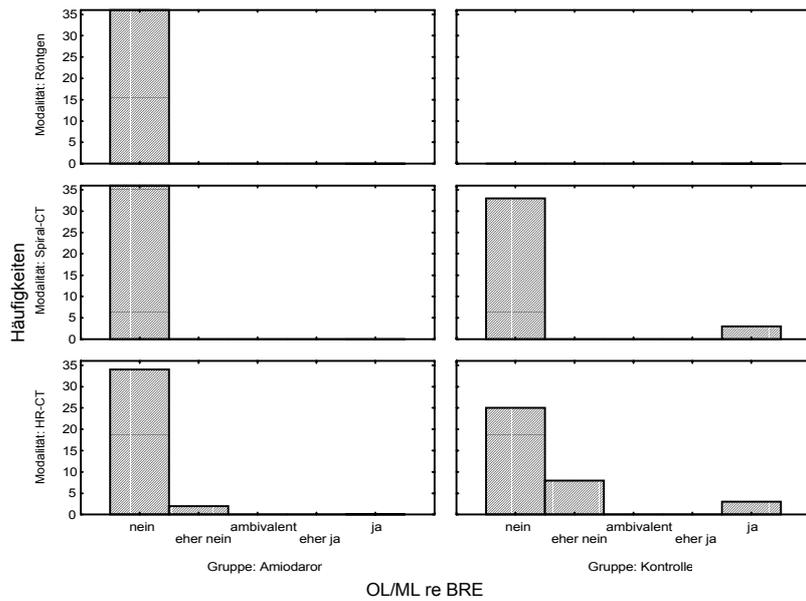
Grafik 57: Häufigkeiten von Atelektasen im rechten Unterlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



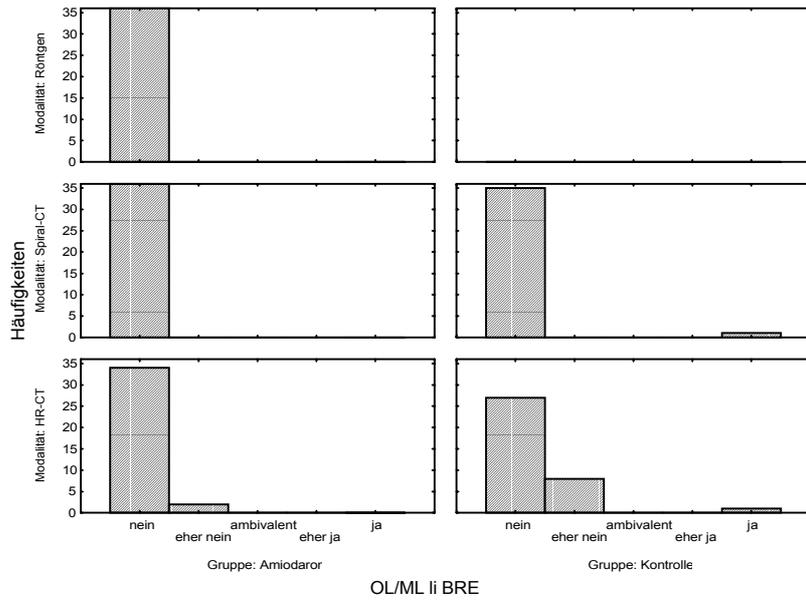
Grafik 58: Häufigkeiten von Atelektasen im linken Unterlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



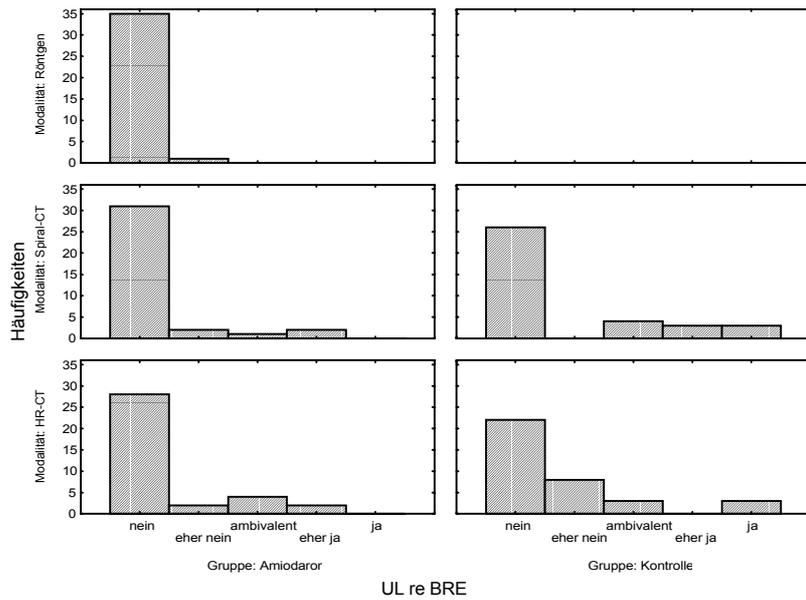
Grafik 59: Häufigkeiten von Bronchiektasen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



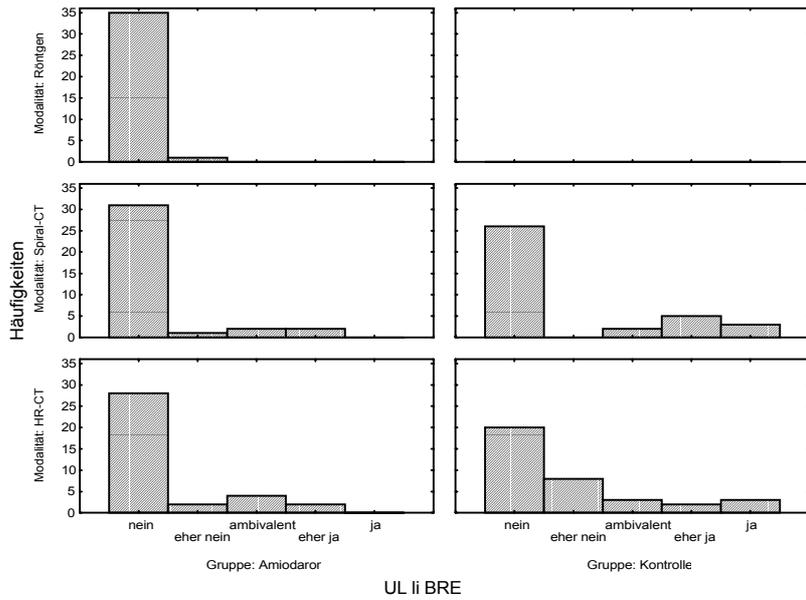
Grafik 60: Häufigkeiten von Bronchiektasen im rechten Ober-/Mittellappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



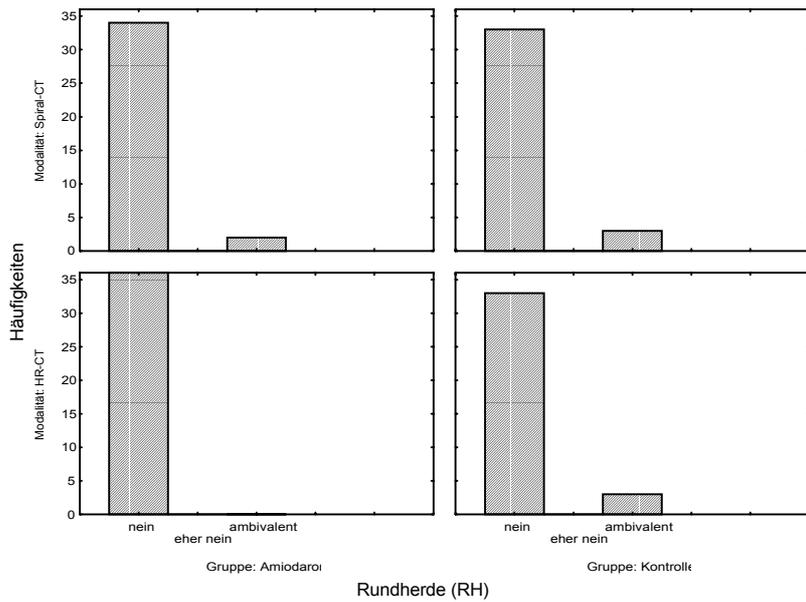
Grafik 61: Häufigkeiten von Bronchiektasen im linken Oberlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



Grafik 62: Häufigkeiten von Bronchiektasen im rechten Unterlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



Grafik 63: Häufigkeiten von Bronchiektasen im linken Unterlappen im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Röntgen-Übersichtsaufnahme, Spiral-CT und HRCT).



Grafik 64: Häufigkeiten von Rundherden im Vergleich von Amiodaron- und Kontrollgruppe sowie den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (Spiral-CT und HRCT).

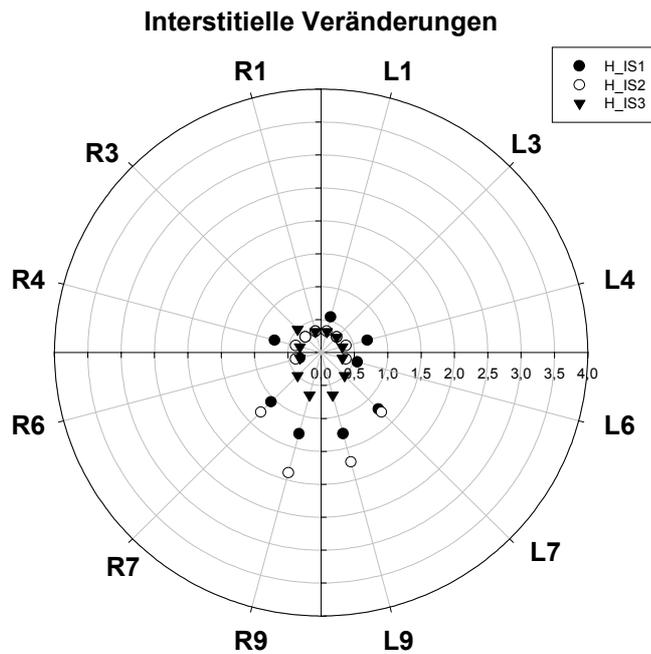


Abbildung 26: Lokalisationen der mittleren Scores interstitieller Veränderungen der Amiodarongruppe im HRCT. R=rechts, L=links, 1=Segmente 1/2, 3=Segment 3, 4=Segmente 4/5, 6=Segment 6, 7=Segmente 7/8, 9=Segmente 9/10.

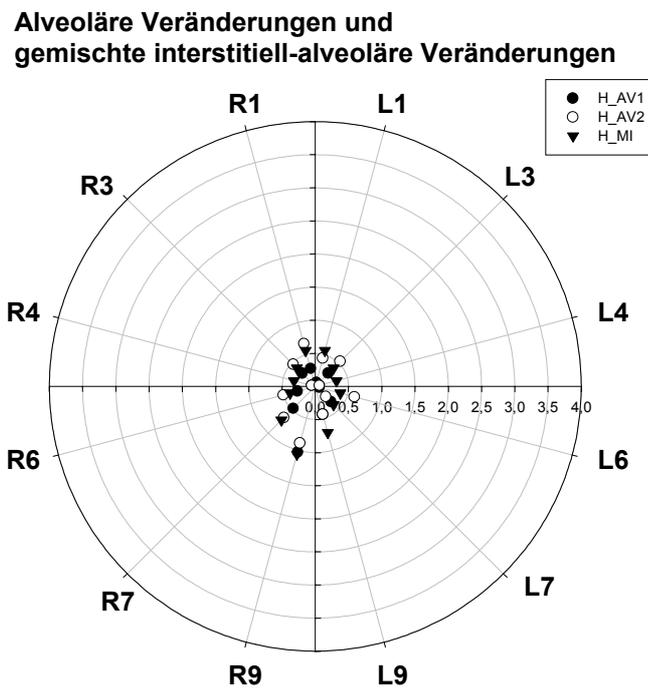


Abbildung 27: Lokalisationen der mittleren Scores alveolärer und gemischt interstitiell-alveolärer Veränderungen der Amiodarongruppe im HRCT. R=rechts, L=links, 1=Segmente 1/2, 3=Segment 3, 4=Segmente 4/5, 6=Segment 6, 7=Segmente 7/8, 9=Segmente 9/10.

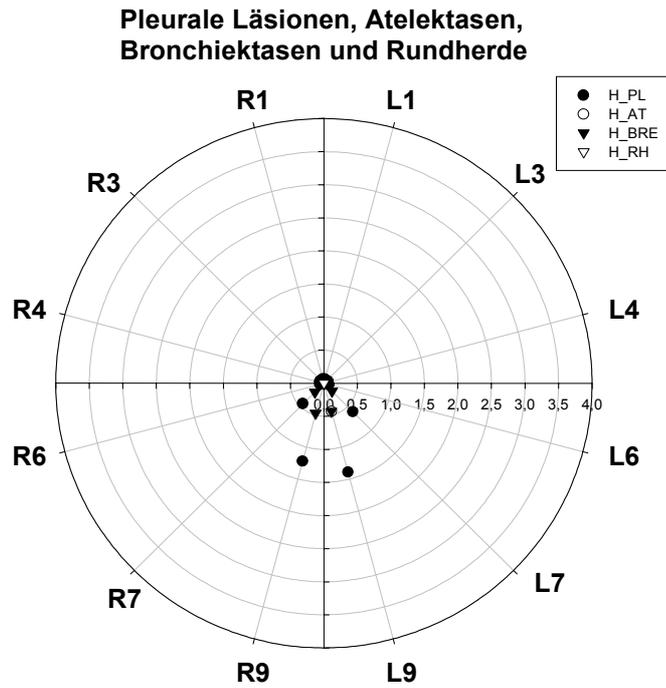


Abbildung 28: Lokalisationen der mittleren Scores pleuraler Läsionen, Atelektasen, Bronchiektasen und Rundherden der Amiodarongruppe im HRCT. R=rechts, L=links, 1=Segmente 1/2, 3=Segment 3, 4=Segmente 4/5, 6=Segment 6, 7=Segmente 7/8, 9=Segmente 9/10.

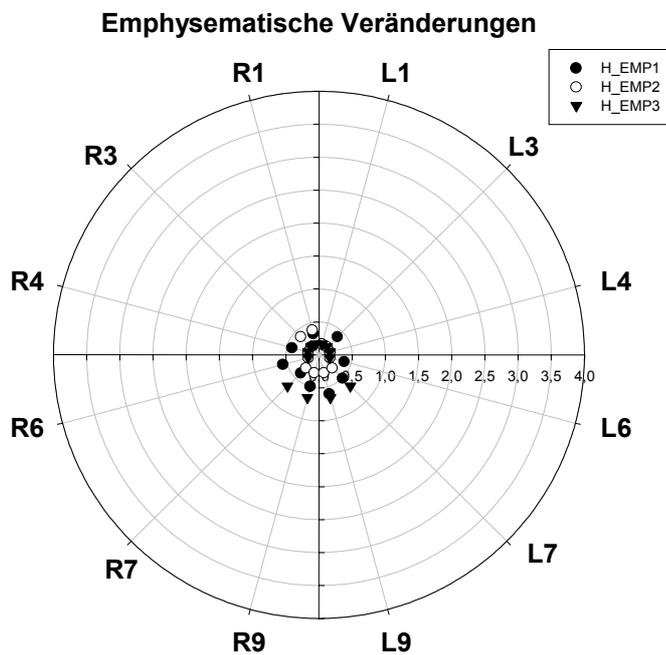


Abbildung 29: Lokalisationen der mittleren Scores emphysematischer Veränderungen der Amiodarongruppe im HRCT. R=rechts, L=links, 1=Segmente 1/2, 3=Segment 3, 4=Segmente 4/5, 6=Segment 6, 7=Segmente 7/8, 9=Segmente 9/10.

## 9.4. Statistische Tests

### 9.4.1. Vergleich der Untersuchungsmodalitäten innerhalb der Amiodarongruppe

#### 9.4.1.1. Friedmann-Test

Tabelle 31: Statistische Testung der Häufigkeiten von Befundmerkmale in der Amiodarongruppe im Vergleich der Modalitäten. Der Test wurde durchgeführt als Friedmann-Test für mehr als 2 abhängige Stichproben.

| Befundmerkmal | p-Wert    |
|---------------|-----------|
| IS            | 0.0000 ** |
| IS1           | 0.0000 ** |
| IS2           | 0.0000 ** |
| IS3           | 0.0000 ** |
| AV            | 0.0000 ** |
| AV1           | 0.0000 ** |
| AV2           | 0.0001 ** |
| MI            | 0.0002 ** |
| PL            | 0.4280    |
| EMP           | 0.0000 ** |
| EMP1          | 0.0000 ** |
| EMP2          | 0.0029 ** |
| EMP3          | 0.0003 ** |
| AT            | 0.0370 *  |
| BRE           | 0.0002 ** |
| RH            | 0.5556    |

### 9.4.1.2. Wilcoxon-Rang-Test

Tabelle 32: Statistische Testung der Häufigkeiten von Befundmerkmale in der Amiodarongruppe im Vergleich der Modalitäten. Der Test wurde durchgeführt als Wilcoxon-Rang-Test für 2 abhängige Stichproben.

|        | S_IS      | S_IS1     | S_IS2     | S_IS3     | H_IS      | H_IS1     | H_IS2     | H_IS3     |
|--------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| R_IS   | 0.0000 ** |           |           |           | 0.0000 ** |           |           |           |
| R_IS1  |           | 0.0001 ** |           |           |           | 0.0000 ** |           |           |
| R_IS2  |           |           | 0.0000 ** |           |           |           | 0.0000 ** |           |
| R_IS3  |           |           |           | 0.0003 ** |           |           |           | 0.0001 ** |
| S_IS   |           |           |           |           | 0.1244    |           |           |           |
| S_IS1  |           |           |           |           |           | 0.9824    |           |           |
| S_IS2  |           |           |           |           |           |           | 0.0102 *  |           |
| S_IS3  |           |           |           |           |           |           |           | 0.2148    |
|        | S_AV      | S_AV1     | S_AV2     | S_AV3     | H_AV      | H_AV1     | H_AV2     |           |
| R_AV   | 0.0000 ** |           |           |           | 0.0000 ** |           |           |           |
| R_AV1  |           | 0.0027 ** |           |           |           | 0.0000 ** |           |           |
| R_AV2  |           |           | 0.0156 *  |           |           |           | 0.0000 ** |           |
| S_AV   |           |           |           |           | 0.0544    |           |           |           |
| S_AV1  |           |           |           |           |           | 0.0527    |           |           |
| S_AV2  |           |           |           |           |           |           | 0.0105 *  |           |
|        | S_MI      |           |           |           | H_MI      |           |           |           |
| R_MI   | 0.1035    |           |           |           | 0.0005 ** |           |           |           |
| S_MI   |           |           |           |           | 0.0313 *  |           |           |           |
|        | S_EMP     | S_EMP1    | S_EMP2    | S_EMP3    | H_EMP     | H_EMP1    | H_EMP2    | H_EMP3    |
| R_EMP  | 0.0015 ** |           |           |           | 0.0000 ** |           |           |           |
| R_EMP1 |           | 0.0001 ** |           |           |           | 0.0000 ** |           |           |
| R_EMP2 |           |           | 0.0059 ** |           |           |           | 0.0039 ** |           |
| R_EMP3 |           |           |           | 0.0313 *  |           |           |           | 0.0005 ** |
| S_EMP  |           |           |           |           | 0.5408    |           |           |           |
| S_EMP1 |           |           |           |           |           | 0.5781    |           |           |
| S_EMP2 |           |           |           |           |           |           | 0.5547    |           |
| S_EMP3 |           |           |           |           |           |           |           | 0.0430 *  |
|        | S_AT      |           |           |           | H_AT      |           |           |           |
| R_AT   | 0.1250    |           |           |           | 0.1250    |           |           |           |
| S_AT   |           |           |           |           | -         |           |           |           |
|        | S_BRE     |           |           |           | H_BRE     |           |           |           |
| R_BRE  | 0.0156 *  |           |           |           | 0.0020 ** |           |           |           |
| S_BRE  |           |           |           |           | 0.1563    |           |           |           |

## 9.4.2. Vergleich der Untersuchungsmodalitäten innerhalb der Vergleichsgruppe

### 9.4.2.1. Wilcoxon-Rang-Test

Tabelle 33: Statistische Testung der Häufigkeiten von Befundmerkmale in der Vergleichsgruppe im Vergleich der Modalitäten. Der Test wurde durchgeführt als Wilcoxon-Rang-Test für 2 abhängige Stichproben.

|        |           |        |           |           |
|--------|-----------|--------|-----------|-----------|
|        | H_IS      | H_IS1  | H_IS2     | H_IS3     |
| S_IS   | 0.0028 ** |        |           |           |
| S_IS1  |           | 0.4531 |           |           |
| S_IS2  |           |        | 0.0071 ** |           |
| S_IS3  |           |        |           | 0.4375    |
|        | H_AV      | H_AV1  | H_AV2     |           |
| S_AV   | 0.5000    |        |           |           |
| S_AV1  |           | 0.6250 |           |           |
| S_AV2  |           |        | 0.1250    |           |
|        | H_MI      |        |           |           |
| S_MI   | 0.3438    |        |           |           |
|        | H_PL      |        |           |           |
| S_PL   | 0.9111    |        |           |           |
|        | H_EMP     | H_EMP1 | H_EMP2    | H_EMP3    |
| S_EMP  | 0.0015 ** |        |           |           |
| S_EMP1 |           | 0.4431 |           |           |
| S_EMP2 |           |        | 0.6172    |           |
| S_EMP3 |           |        |           | 0.0078 ** |
|        | H_AT      |        |           |           |
| S_AT   | 0.5000    |        |           |           |
|        | H_BRE     |        |           |           |
| S_BRE  | 0.4492    |        |           |           |
|        | H_RH      |        |           |           |
| S_RH   | -         |        |           |           |

### 9.4.3. Vergleich von Amiodarongruppe und Vergleichsgruppe für Spiral-CT und HRCT

#### 9.4.3.1. Wilcoxon-Mann-Whitney-Test

Tabelle 34: Statistische Testung der Häufigkeiten von Befundmerkmale in der Amiodarongruppe im Vergleich zur Vergleichsgruppe jeweils für Spiral-CT und HRCT. Der Test wurde durchgeführt als Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für 2 unabhängige Stichproben.

| Befundmerkmal | p-Wert    |          |
|---------------|-----------|----------|
|               | Spiral-CT | HRCT     |
| IS            | 0.6502    | 0.6280   |
| IS1           | 0.0989    | 0.2250   |
| IS2           | 0.7436    | 0.7415   |
| IS3           | 0.0826    | 0.0284 * |
| AV            | 0.5612    | 0.0353 * |
| AV1           | 0.5501    | 0.3595   |
| AV2           | 0.8081    | 0.0334 * |
| MI            | 0.1605    | 0.8261   |
| PL            | 0.9382    | 0.9040   |
| AT            | 0.2303    | 0.7184   |
| EMP           | 0.3800    | 0.2081   |
| EMP1          | 0.2752    | 0.9259   |
| EMP2          | 0.0977    | 0.7805   |
| EMP3          | 0.3807    | 0.2222   |
| RH            | 1.0000    | 0.2394   |
| BRE           | 0.1020    | 0.1916   |

#### 9.4.4. Vergleich der Lokalisationen für Spiral-CT und HRCT innerhalb der Amiodarongruppe

##### 9.4.4.1. Friedman-Test

Tabelle 35: Statistische Testung der Häufigkeiten von Befundmerkmale in der Amiodarongruppe im Vergleich der Lokalisationen jeweils für Spiral-CT und HRCT. Der Test wurde durchgeführt als Friedmann-Test für mehr als 2 abhängige Stichproben.

| Befundmerkmal | p-Wert    |           |
|---------------|-----------|-----------|
|               | Spiral-CT | HRCT      |
| IS1           | 0.0000 ** | 0.0243 *  |
| IS2           | 0.0321 *  | 0.0000 ** |
| IS3           | 0.0002 ** | 0.0208 *  |
| AV1           | 0.0005 ** | 0.0030 ** |
| AV2           | 0.8821    | 0.9318    |
| MI            | 0.0156 *  | 0.0013 ** |
| PL            | 0.0000 ** | 0.0000 ** |
| EMP1          | 0.0492 *  | 0.0123 *  |
| EMP2          | 0.2148    | 0.6458    |
| EMP3          | 0.1667    | 0.0001 ** |
| AT            | 0.0156 *  | 0.0156 *  |
| BRE           | 0.0035 ** | 0.0008 ** |
| RH            | 0.2500    | -         |

## 9.4.5. Vergleich der Dosis- und Therapiedauergruppen innerhalb der Amiodarongruppe

### 9.4.5.1. Jonckheere-Terpstra-Test

Tabelle 36: Statistische Testung der Häufigkeiten von Befundmerkmale in der Amiodarongruppe im Vergleich der Dosis- und Therapiedauergruppen. Der Test wurde durchgeführt als Jonckheere-Terpstra-Test für doppelt geordnete Zeilen-mal-Spalten-Tabellen.

| Befundmerkmal | p-Wert    |               |
|---------------|-----------|---------------|
|               | Dosis     | Therapiedauer |
| IS            | 0.1670    | 0.4322        |
| IS1           | 0.2973    | 0.3309        |
| IS2           | 0.1070    | 0.2280        |
| IS3           | 0.3134    | 0.4833        |
| AV            | 0.3395    | 0.2990        |
| AV1           | 0.3547    | 0.1926        |
| AV2           | 0.2132    | 0.1818        |
| MI            | 0.3603    | 0.4202        |
| PL            | 0.2542    | 0.4377        |
| EMP           | 0.1987    | 0.0848        |
| EMP1          | 0.4474    | 0.2629        |
| EMP2          | 0.1077    | 0.1382        |
| EMP3          | 0.0052 ** | 0.3347        |
| AT            | 0.3260    | 0.0704        |
| BRE           | 0.2210    | 0.0139        |
| RH            | -         | -             |

### 9.4.5.2. Spearman-Rang-Korrelation

Tabelle 37: Zur Abklärung eines Zusammenhangs zwischen den Variablen „Therapiedauer“ und „Dosis“ wurde die Spearman-Rang-Korrelation berechnet.

|                     | p-Wert |
|---------------------|--------|
| Dosis/Therapiedauer | 0.8334 |

#### 9.4.6. Verteilung von Leberdichte und Quotient Leber-/Milzdichte in der Amiodarongruppe im Vergleich zur Vergleichsgruppe

##### 9.4.6.1. Wilcoxon-Mann-Whitney-Test

Tabelle 38: Statistische Testung der Verteilung von Leberdichte und Quotient Leber-/Milzdichte der Amiodarongruppe im Vergleich zur Vergleichsgruppe. Der Test wurde durchgeführt als Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für 2 unabhängige Stichproben.

|                                | <b>p-Wert</b> |
|--------------------------------|---------------|
| Leberdichte                    | 0.0000 **     |
| Quotient Leber-/<br>Milzdichte | 0.0000 **     |

#### 9.4.7. Vergleich von Subgruppierungen nach Leberdichte bzw. dem Quotient aus Leber- und Milzdichte innerhalb der Amiodarongruppe

##### 9.4.7.1. Jonckheere-Terpstra-Test

Tabelle 39: Statistische Testung der Häufigkeiten von Befundmerkmale in der Amiodarongruppe im Vergleich von Subgruppierungen nach Leberdichte bzw. dem Quotient aus Leber- und Milzdichte. Der Test wurde durchgeführt als Jonckheere-Terpstra-Test für doppelt geordnete Zeilen-mal-Spalten-Tabellen.

| Befundmerkmal | p-Wert      |                            |
|---------------|-------------|----------------------------|
|               | Leberdichte | Quotient Leber-/Milzdichte |
| IS            | 0.0086 **   | 0.0116 *                   |
| IS1           | 0.0090 **   | 0.0290 *                   |
| IS2           | 0.0426 *    | 0.0176 *                   |
| IS3           | 0.0603      | 0.0895                     |
| AV            | 0.2682      | 0.1787                     |
| AV1           | 0.1898      | 0.0614                     |
| AV2           | 0.2689      | 0.3845                     |
| MI            | 0.0904      | 0.0359 *                   |
| PL            | 0.0513      | 0.0081 **                  |
| EMP           | 0.2204      | 0.1184                     |
| EMP1          | 0.0678      | 0.0217 *                   |
| EMP2          | 0.4557      | 0.3535                     |
| EMP3          | 0.2681      | 0.3318                     |
| AT            | 0.2141      | 0.0596                     |
| BRE           | 0.1428      | 0.0784                     |
| RH            | -           | -                          |

## **Danksagung**

Mein erster Dank gilt meinem Mentor, Herrn Professor Dr. med. Dipl.-Chem. Werner A. Kaiser, für die Vergabe des Themas, die Unterstützung bei der methodischen Bewältigung der Arbeit und die unermüdliche Bereitschaft, die Fertigstellung dieser Promotionsarbeit zu fördern.

Frau Doz. Dr. med. Ingeborg Marzoll hat mich auf die Problematik aufmerksam gemacht, die letztendlich zu dieser Arbeit führte. Ich möchte Ihr dafür danken, dass sie ihr Wissen in dieser Thematik mit mir teilte. Gemeinsam mit Frau Privatdozentin Dr. med. Barbara Werner hat sie alle Untersuchungsbilder ausgewertet. Beiden gilt mein ausdrücklicher Dank, da mit Ihrer Hilfe das wissenschaftliche Niveau der Arbeit gewann.

Bei der methodischen Beurteilung war mir mein Kollege und Freund Dr. med. Dieter Sauner behilflich.

Alle medizinisch-technischen Röntgenassistentinnen des Arbeitsbereiches Innere Medizin des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Jena haben wesentlich zum Gelingen beigetragen, indem sie mit Verständnis für die Studie die Untersuchungen sehr gewissenhaft durchführten und protokollierten. Trotz der langen Laufzeit dieser klinisch orientierten Studie gerieten die Zuarbeiten nie in Vergessenheit.

Allen Patienten sei gedankt, dass sie sich mit Geduld und Verständnis den Untersuchungen unterzogen.

Ohne die Unterstützung durch meine Familie, insbesondere meiner Frau Claudia Herzau, wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Vielen Dank.

## Lebenslauf

|                              |   |   |
|------------------------------|---|---|
| Name                         | Herzau, Michael   |   |
| Geburtsdatum                 | 19.10.1964  |   |
| Geburtsort                   | Jena  |   |
| Staatsangehörigkeit          | deutsch   |   |
| Familienstand                | verheiratet, 3 Kinder   |   |
| Ehefrau                      | Claudia Herzau, geb. Gläsel, Krankenschwester                         |   |
| Kinder                       | Alina (17.08.1994), Benedikt (03.02.1996) und Constantin (29.11.2002) |   |
| Schulbildung                 | 1971 bis 1983   | Polytechnische und Erweiterte Oberschulen in Jena   |
| Abitur                       | 1983  | EOS "Johannes R. Becher" Jena   |
| Wehrdienst                   | 1983 bis 1987   | Offizier auf Zeit im Medizinischen Dienst   |
| Studium und Praktisches Jahr | 1987 bis 1993   | Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena   |
|                              | Sept. 1993  | Hochschulabschluss  |
| Beruf                        | 30.09.1993 bis 30.09.2000 und<br>01.10.2001 bis 31.01.2003            | Arzt im Praktikum, Assistenzarzt in Weiterbildung und Facharzt am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Jena |
|                              | 01.10.2000 bis 30.09.2001   | Assistenzarzt im Klinischen Jahr an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie des Universitätsklinikums Jena                                      |
|                              | 09.10.2002  | Facharzt für Diagnostische Radiologie   |
|                              | seit 01.02.2003   | Weiterbildung zum Facharzt für Nuklearmedizin, Klinik für Radiologie, Abteilung Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Jena                               |

Jena, den 19. Juni 2003

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind, mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Doz. Dr. med. I. Marzoll, PD Dr. med. B. Werner, Dr. med. D. Sauner, die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 19. Juni 2003

## **Teile dieser Arbeit wurden als Abstracts wie folgt veröffentlicht:**

Herzau M, Marzoll I, Reinhardt D, Kaiser WA (1998) HRCT: Early Detection of Amiodarone-induced pulmonary changes in pulmonary asymptomatic patients. Radiology 209(P):179

Herzau M, Marzoll I, Reinhardt D, Kühnert H, Kaiser WA (1997) Amiodarone-induced pulmonary side effects: HRCT, spiral-CT, chest radiography in correlation to dose and duration of exposure. European Radiology 7:285

Herzau M, Marzoll I, Reinhard D, Kühnert H, Kaiser WA (1997) CT-Diagnostik pulmonaler Veränderungen bei Amiodaron-Therapie: pulmonal asymptomatische Patienten. Fortschr Röntgenstr 166:12