

Aus der Klinik für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Reevaluation des Stellenwertes der spirometrisch gesteuerten,
quantitativen hochauflösenden Computertomographie zur
Diagnostik der chronischen Abstoßung nach
Lungentransplantation

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tarja Annette Wüdrich

aus Berlin

Datum der Promotion: 17.09.2021

VORWORT

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Knollmann F. D., Ewert R., Wünderich T. A., Hetzer R., Felix R., Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients: use of spirometrically gated CT. Radiology 2002 Dec;225(3):655-62. doi: 10.1148/radiol.2253011384.

Eine Genehmigung der Radiological Society of North America (RSNA) zur Republikation der Grafiken 1 – 5 in deutscher Sprache liegt vor.

INHALTSVERZEICHNIS

1	Tabellenverzeichnis.....	5
2	Abbildungsverzeichnis.....	6
3	Abkürzungsverzeichnis.....	9
4	Abstract	12
5	Einleitung.....	15
5.1	Lungentransplantation	15
5.2	Komplikationen und Mortalität	18
5.2.1	Frühe postoperative Komplikationen.....	19
5.2.2	Chronisches Transplantatversagen (CLAD)	22
5.2.3	Restriktives Allograft-Syndrom (RAS)	23
5.2.4	Bronchiolitis obliterans-Syndrom (BOS).....	24
5.3	Behandlungsoptionen bei CLAD	27
5.4	Diagnostik der chronischen Abstoßung nach Lungentransplantation.....	30
5.5	Pulmonale Computertomographie.....	33
5.5.1	Historisches und Theoretisches zur Computertomographie	33
5.5.2	Quantitative Computertomographie	35
5.5.2.1	Standardisierung der Aufnahmen durch Kontrolle des Inspirationsvolumens	36
5.5.2.2	Auswerteverfahren	37
5.5.2.3	Anwendung	38
5.6	Pulmonale Diagnostik: Methoden im Vergleich	38
5.6.1	Lungenfunktionsdiagnostik	38
5.6.2	Histopathologie	39
6	Zielsetzung	40

7	Patientenkollektiv und Methodik	42
7.1	Patientenkollektiv.....	42
7.2	Computertomographische Untersuchung	43
7.2.1	Spirometrische Steuerung und Messtechnik.....	43
7.2.2	Quantitative Auswertung der Aufnahmen	44
7.2.3	Visuelle Auswertung	46
7.3	Lungenfunktionsprüfung	49
7.4	Statistische Auswertung	50
7.4.1	Datenverarbeitung	50
7.4.2	Signifikanzniveau	50
7.4.3	Vergleich der mittleren Dichte und der Standardabweichung für Untersuchte mit und ohne BOS.....	50
7.4.4	Vergleich der mittleren Dichte der verschiedenen anatomischen Schichten.....	51
7.4.5	Wertung der Tests durch Analyse der ROC-Kurven und Bestimmung des idealen diagnostischen Grenzwertes (Cut-Off-Punkt)	51
7.4.6	Vergleich der Ergebnisse der visuellen Auswertung mit der Lungenfunktion sowie der quantitativen CT	52
7.4.7	Überlebenszeitanalyse.....	52
8	Ergebnisse	54
8.1	Entwicklung der Lungenfunktion vom Zeitpunkt der CT bis zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle nach einem Jahr	54
8.2	Vergleich der Lungenfunktionsprüfung mit den Ergebnissen der quantitativen CT	55
8.2.1	Korrelation zwischen CT-Werten und Lungenfunktion	55
8.2.2	Korrelation zwischen der Standardabweichung und der Lungenfunktion...61	
8.3	Analyse der ROC-Kurven und Bestimmung des idealen diagnostischen Grenzwertes.....	66

8.4	Vergleich der Ergebnisse der visuellen Auswertung mit der Lungenfunktion und der quantitativen CT.....	67
8.5	Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen	69
8.5.1	Überlebenszeit und BOS	72
8.5.2	Überlebenszeit und Lungendichte.....	76
8.5.3	Überlebenszeit und visuelle Kriterien.....	78
8.5.3.1	Bronchiektasie (Spiral-CT)	78
8.5.3.2	Airtrapping	80
8.5.3.3	Mosaikperfusion	82
9	Diskussion.....	85
9.1	Methodendiskussion.....	86
9.2	Ergebnisdiskussion.....	91
9.2.1	Validitätsprüfung	92
9.2.2	Ergebnisse der quantitativen CT.....	92
9.2.3	Ergebnisse der visuellen Auswertung der CT	95
9.2.4	Quantifizierung visuell imponierender Abstoßungskriterien	98
9.2.5	Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen.....	100
9.2.6	Perspektiven	104
10	Zusammenfassung	107
11	Literatur.....	114
12	Eidesstattliche Versicherung.....	128
13	Lebenslauf	130
14	Publikationsliste	131
15	Danksagung.....	132

1 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Erfasste Todesursachen bei erwachsenen Lungentransplantatempfängern (Todeszeitpunkt zwischen Januar 1995 und Juni 2018); aus dem 36. Report der ISLHT 2019 [10].....	19
Tabelle 2: Definition der Kriterien für das Vorliegen eines BOS und Stadieneinteilung nach den Vorgaben der International Society of Heart and Lung Transplantation von 1993	31
Tabelle 3: Aktualisiertes Klassifikationssystem für das BOS von 2002	31
Tabelle 4: Detaillierte Auflistung aller im Rahmen der visuellen Auswertung beurteilten Kriterien für das mögliche Vorliegen einer chronischen Abstoßung	47
Tabelle 5: Signifikanz (p) der Unterschiede in der mittleren Lungendichte zwischen Untersuchten mit und ohne BOS für die verschiedenen Atemlagen und Schichten zum Zeitpunkt T1.....	57
Tabelle 6: Signifikanz (p) der Unterschiede in der mittleren Lungendichte zwischen Untersuchten mit und ohne BOS für die verschiedenen Atemlagen und Schichten zum Zeitpunkt T2 (* = signifikant, ** = hochgradig signifikant)	60
Tabelle 7: Signifikanz (p) der Unterschiede in der Standardabweichung der mittleren Lungendichte zwischen Untersuchten mit und ohne BOS für die verschiedenen Atemlagen und Schichten zum Zeitpunkt T1	63
Tabelle 8: Signifikanz (p) der Unterschiede in der Standardabweichung der mittleren Lungendichte zwischen Untersuchten mit und ohne BOS für die verschiedenen Atemlagen und Schichten zum Zeitpunkt T2	65
Tabelle 9: Übersicht über die in die Überlebensanalyse eingegangenen Fallzahlen.....	69

2 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Evaluation der CLAD; entnommen und übersetzt aus dem Consensus-Papier des Pulmonary Councils der ISHLT 2019 [42]	23
Abbildung 2: Etablierte präventive und therapeutische Strategien in der Behandlung des BOS nach Lungentransplantation; Grafik in übersetzter Form aus dem aktuellen Review „An update on current treatment strategies for managing bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation“ von Arjuna et al. entnommen [88].....	29
Abbildung 3: Beispiel für die Ausgabe der Pulmo-Evaluationssoftware für eine Aufnahme bei 50 % der Vitalkapazität	45
Abbildung 4: Bronchiektasie – die Aufnahme zeigt Anschnitte von Bronchien, deren Durchmesser mehr als doppelt so groß wie die begleitende Pulmonalarterie ist, was entsprechend der Definition der visuellen Kriterien einer Bronchiektasie 4. Grades entspricht	48
Abbildung 5: Airtrapping – die bei 20 % VC angefertigte Aufnahme zeigt Inhomogenitäten, welche als mittelgradig eingestuft wurden, was entsprechend der Definition der visuellen Kriterien einem Airtrapping 3. Grades entspricht	48
Abbildung 6: Mosaikperfusion – die bei 80 % VC angefertigte Aufnahme zeigt Inhomogenitäten, welche als mittelgradig eingestuft wurden, was entsprechend der Definition der visuellen Kriterien einer Mosaikperfusion 3. Grades entspricht	49
Abbildung 7: Entwicklung der Lungenfunktion zum Zeitpunkt der CT (T1) und ein Jahr später (T2) – Erfassung der Lungenfunktion als FEV ₁ in % des jeweiligen Baselinewertes FEV ₁ max; übernommen von Knollmann et al. [153].....	54
Abbildung 8 a-c: Explorative Datenanalyse: Mittlere Lungendichte (ME) als eine Funktion der Atemlage in % der Vitalkapazität (% VC) bei Untersuchten mit normaler Lungenfunktion (blaue Boxen) und mit BOS (rote Boxen) zum Zeitpunkt der CT (T1) für alle drei anatomischen Schichten	57
Abbildung 9 a-c: Explorative Datenanalyse: Mittlere Lungendichte (ME) als eine Funktion der Atemlage in % der Vitalkapazität (% VC) bei Untersuchten mit normaler Lungenfunktion (blaue Boxen) und mit BOS (rote Boxen) ein Jahr nach der CT (T2) für alle drei anatomischen Schichten [153]	59

Abbildung 10: Explorative Datenanalyse: Mittlere Dichte (ME) als eine Funktion der Atemlage in % der Vitalkapazität (% VC) und der anatomischen Schicht	61
Abbildung 11 a-c: Explorative Datenanalyse: Standardabweichung als eine Funktion der Atemlage in % der Vitalkapazität (% VC) bei Untersuchten mit normaler Lungenfunktion (blaue Boxen) und mit BOS (rote Boxen) zum Zeitpunkt der CT (T1) für alle drei anatomischen Schichten.....	63
Abbildung 12 a-c: Explorative Datenanalyse: Standardabweichung als eine Funktion der Atemlage in % der Vitalkapazität (% VC) bei Untersuchten mit normaler Lungenfunktion (blaue Boxen) und mit BOS (rote Boxen) zum Zeitpunkt T2 ein Jahr nach der CT (BOS 2) für alle drei anatomischen Schichten [153].....	65
Abbildung 13: Explorative Datenanalyse: Standardabweichung als eine Funktion der Atemlage in % der Vitalkapazität (% VC) und der Anatomischen Schicht	66
Abbildung 14: Explorative Datenanalyse: Standardabweichung in den expiratorischen Aufnahmen bei 20 % der Vitalkapazität (VC) bei Untersuchten ohne (blaue Boxen) und mit (rote Boxen) visuell imponierendem Airtrapping für alle drei anatomischen Schichten	68
Abbildung 15: Explorative Datenanalyse: Standardabweichung in den inspiratorischen Aufnahmen bei 80 % der Vitalkapazität (VC) bei Untersuchten ohne (blaue Boxen) und mit (rote Boxen) visuell imponierender Mosaikperfusion für alle drei anatomischen Schichten.....	68
Abbildung 16 a+b: Unterschiede der medianen bzw. mittleren Überlebenszeit in Tagen abhängig vom Vorliegen der untersuchten lungenfunktionsdiagnostischen bzw. quantitativen und visuellen CT-Kriterien	71
Abbildung 17: Unterschiede der mittleren Transplantat-bedingten Überlebenszeit in Tagen abhängig vom Vorliegen der untersuchten lungenfunktionsdiagnostischen bzw. quantitativen und visuellen CT-Kriterien	72
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve mit den Überlebenszeitraten für Untersuchte mit und ohne BOS zum Zeitpunkt der CT (BOS 1).....	73
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve mit den Überlebenszeitraten für Untersuchte mit und ohne BOS ein Jahr nach der CT (BOS 2).....	74

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve mit den Transplantat-bedingten Überlebenszeitraten für Untersuchte mit und ohne BOS zum Zeitpunkt der CT (BOS 1).....	75
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve mit den Transplantat-bedingten Überlebenszeitraten für Untersuchte mit und ohne BOS ein Jahr nach der CT (BOS 2).....	76
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve mit den Überlebenszeitraten für Untersuchte der Risiko- (rot) und der Nicht-Risiko-Gruppe (blau).....	77
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve mit den Transplantat-bedingten Überlebenszeitraten für Untersuchte der Risiko- (rot) und der Nicht-Risiko-Gruppe (blau)	78
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve mit den Überlebenszeitraten für Untersuchte mit (rot) und ohne (blau) Bronchiektasie	79
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve mit den Transplantat-bedingten Überlebenszeitraten für Untersuchte mit (rot) und ohne (blau) Bronchiektasie	80
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve mit den Überlebenszeitraten für Untersuchte mit (rot) und ohne (blau) Airtrapping	81
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve mit den Transplantat-bedingten Überlebenszeitraten für Untersuchte mit (rot) und ohne (blau) Airtrapping	82
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve mit den Überlebenszeitraten für Untersuchte mit (rot) und ohne (blau) Mosaikperfusion	83
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve mit den Transplantat-bedingten Überlebenszeitraten für Untersuchte mit (rot) und ohne (blau) Mosaikperfusion.....	84

3 ABKÜRZUGSVERZEICHNIS

LTx	Lungentransplantation
A-1-AT	Alpha-1-Antitrypsinmangel
AP-Gradient	Anterior-Posterior-Gradient
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
AUC	Area Under Curve (Fläche unter der Kurve)
BAL	bronchioalveoläre Lavage
BO	Bronchiolitis obliterans
BOS	Bronchiolitis obliterans-Syndrom
BOS 1	BOS zum Zeitpunkt T1
BOS 2	BOS zum Zeitpunkt T2
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CF	cystische Fibrose
CLAD	Chronic lung allograft dysfunction (chronisches Transplantatversagen)
cm	Zentimeter
CMV	Cytomegalievirus
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CT	Computertomographie
d. h.	das heißt
DLTx	Doppel-Lungen-Transplantation
ECP	eosinophiles kationisches Protein
EM	Eisenmenger-Syndrom
eNO	expiratorisches Stickoxid
et al.	et alii (und andere)
FEF ₂₅₋₇₅	forcierter expiratorischer Flow zwischen 25% und 75% des ausgeatmeten Volumens
FEV ₁	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (Einsekundenkapazität)
FVC	Forcierte Vitalkapazität
ges.	gesamt
HE	Hounsfield-Einheit

HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HLTx	Herz-Lungen-Transplantation
HPV	Humanes Papillomvirus
HR-CT	High-Resolution-Computertomographie (hochauflösende CT)
IIP	idiopathische interstitielle Pneumonie
IL	Interleukin
IPF	idiopatische pulmonale Fibrose
ISLHT	International Society for Heart and Lung Transplantation
kV	Kilovolt
LuFu	Lungenfunktionsuntersuchung
mA	Milliampere
ME	mean enhancement (Mittlere Dichte)
mm	Millimeter
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPO	Myeloperoxidase
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin (durch Rapamycin gehemmte Serin/Threonin-Kinase)
PPH	primär pulmonale Hypertonie
RAS	Restriktive allograft syndrome (auch: rCLAD)
rCLAD	Restrictive chronic lung allograft dysfunction (auch: RAS)
ROC	Receiver-Operating-Characteristics (Operationscharakteristik eines Beobachters)
ROI	region of interest (Bereich von Interesse)
s	Sekunde
sCTG	skalierter Computertomographie-Quotient
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SLTX	Single-Lungen-Transplantation
T1	Zeitpunkt der CT
T2	Zeitpunkt ein Jahr nach der CT
TBB	transbronchiale Biopsie
TGF- β	Transforming growth factor beta
TH1	Typ-1-T-Helferzelle
TH2	Typ-2-T-Helferzelle

TLC	Totale Lungenkapazität
TLI	total lymphoid irradiation (Bestrahlung des ges. lymphatischen Systems)
unbek.	unbekannt
VC	Vitalkapazität
z. B.	zum Beispiel

4 ABSTRACT

Noch immer ist die chronische Abstoßung (CLAD = chronic lung allograft dysfunction) einer der entscheidenden limitierenden Faktoren für das Langzeitüberleben nach Lungentransplantation. Gefordert ist eine möglichst frühzeitige Diagnose, um mit einer Intensivierung des Therapieregimes die Transplantatfunktion zu erhalten.

Diese Arbeit diskutiert in diesem Zusammenhang die quantitative hochauflösende Computertomographie (HR-CT). Zugrunde liegt eine frühere Untersuchung an 49 Lungentransplantierten 8 bis 87 Monate postoperativ mittels spirometrisch gesteuerter pulmonaler HR-CT. Es wurde neben einer visuellen Auswertung typischer Veränderungen auch die mittlere Dichte in drei repräsentativen Schichten (Höhe der Carina, 5 cm darüber bzw. darunter) und drei Atemlagen (20 %, 50 %, 80 % der Vitalkapazität) bestimmt und alles im Vergleich zu den Ergebnissen jeweils zweier Lungenfunktionsuntersuchungen (Zeitpunkt der CT und ein Jahr danach) ausgewertet. Die Ergebnisse wurden jetzt unter aktuellen Gesichtspunkten und im Hinblick auf die seither gewonnenen Erkenntnisse reevaluiert, mit einer Überlebenszeitanalyse verknüpft und mögliche Fehlerquellen und Mängel im Studiendesign identifiziert.

Die mittlere Lungendichte wies zum Zeitpunkt der CT keine signifikante Korrelation zur Lungenfunktion auf. Auch die visuellen Kriterien zeigten zwar teilweise eine Tendenz, es gab aber letztlich keines, welches überzeugte. Anders das Bild ein Jahr nach der CT: Die Patientinnen und Patienten, die ein Jahr nach der CT die Kriterien eines BOS erfüllten, hatten ein Jahr zuvor bei der CT eine signifikant niedrigere Lungendichte als jene ohne. Es konnte ein Cut-Off-Punkt von -819 HE bestimmt werden (basale Schicht, Atemmittellage), unterhalb dessen ein signifikant erhöhtes Risiko für das Entwickeln eines BOS binnen Jahresfrist besteht. Hinsichtlich des Überlebens und des Transplantat-bedingten Überlebens konnte zwar eine Tendenz, aber kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen bestimmt werden.

Einschränkend an unserem Studiendesign könnte vor allem die fehlende Identifikation von Fällen der restriktiven Form einer chronischen Abstoßung (RAS) gewesen sein, welche zu diesem Zeitpunkt noch nicht definiert worden war. Zudem wird die Bestimmung der mittleren Dichte einem disseminierten Prozess wie der CLAD vermutlich nicht gerecht. Eine Dichtewertverteilung in Form von Histogrammen könnte hier ein wertvoller Parameter zur Quantifizierung sein. Gleichzeitig fehlt eine

Verlaufsuntersuchung, auch um Veränderungen im späteren Krankheitsverlauf, die mit einer höheren Dichte einhergehen und Bereiche mit niedriger Dichte maskieren, zu erfassen. Zuletzt wäre ein Abgleich mit dem Therapieregime essenziell zur Verlaufsbeurteilung wie auch zur Erfassung der Effektivität therapeutischer Interventionen.

Es wird deshalb der Vorschlag für ein aktualisiertes, verbessertes Studiendesign gemacht, um die standardisierte, quantitative HR-CT der Lunge unter Nutzung aktueller Technik als Erweiterung des diagnostischen Arsenal im Kampf gegen die chronische Abstoßung neu zu überprüfen.

Abstract

Chronic lung allograft dysfunction (CLAD) is one of the main limiting factors for long-term survival after lung transplantation. Diagnosing it as early as possible is decisive to maintain the transplant function.

In this thesis, quantitative high-resolution computed tomography (HR-CT) is discussed in this context. It is based on an earlier examination of 49 lung transplant recipients with a post transplantation period of 7 to 87 months using spirometrically gated pulmonary HR-CT. In addition to a visual evaluation, the mean attenuation (ME) in three representative anatomic levels (carina + 5cm above and below) and three levels of inspiration (20 %, 50 %, 80 % VC) was evaluated in comparison to the results of two pulmonary function tests (around CT and one year after). The results have now been re-evaluated from the current point of view and regarding the knowledge gained since then. A survival time analysis was performed and possible sources of error and deficiencies in the study design were identified.

ME at the time of the CT showed no significant correlation to lung function. Some visual criteria showed a tendency, but ultimately none was convincing. One year after CT the results change substantially: The patients who met the criteria of a BOS had a significantly lower ME on the CT a year earlier than those without. A cut-off point of -819HE could be determined (basal level, 50 % VC), below which there is a significantly increased risk of developing BOS within a year. Regarding survival and graft-related survival a tendency could be determined but no significant difference between these groups.

The main limiting factor in our study design could have been the lack of identification of patients with RAS (restrictive CLAD), which was not yet defined at this point.

Furthermore, ME probably does not sufficiently represent a disseminated process such as CLAD. Histograms showing the attenuation frequency distribution could be a more valuable parameter for quantification here. Study also lacks follow-up examinations to record changes in the later course of disease that are associated with higher attenuation and mask areas of decreased attenuation. Finally, a parallel glance on the therapy regimen would be essential for assessing the progress and recording the effectiveness of therapeutic interventions.

A proposal is therefore made for an updated, improved study design using current technology to reevaluate the standardized, quantitative pulmonary HR-CT as an additional diagnostic option in the fight against CLAD.

5 EINLEITUNG

5.1 Lungentransplantation

Lungentransplantation (LTx) – sowohl bilateral (Doppel-Lungen-Transplantation bzw. DLTx) als auch unilateral (Single-Lungen-Transplantation bzw. SLTx) – und Herz-Lungen-Transplantation (HLTx) sind etablierte Behandlungsverfahren bei inkurabler Lungenschädigung, wie sie im fortgeschrittenen Stadium bei Lungenparenchym-, Stoffwechsel- oder kardiovaskulären Erkrankungen auftritt.

Nach ersten Versuchen in den neunzehnhundertsechziger Jahren – 1963 wurde in den USA die erste Lungentransplantation an einem Menschen durchgeführt [1] – fanden bis Mitte der achtziger Jahre etwa 40 weitere Transplantationen statt, die aufgrund transplantationsassoziierter Komplikationen jedoch wenig erfolgreich waren [1-5]. Nur von einem einzigen Patienten wird 1971 berichtet, dass er aus dem Krankenhaus entlassen werden konnte; er überlebte die Operation um zehn Monate [6]. Erste längerfristige Erfolge konnten mit der Einführung von Cyclosporin A als Immunsuppressivum Anfang der achtziger Jahre erreicht werden. So berichten Reitz et al. 1982 von den ersten beiden erfolgreichen Lungentransplantationen im Rahmen dreier kombinierter Herz-Lungen-Transplantationen bei pulmonal-vaskulären Erkrankungen [7] und die Toronto Lung Transplantation Group ein Jahr später von der ersten erfolgreichen unilateralen Lungentransplantation bei Lungenfibrose [8]. Neben der verbesserten Immunsuppression verringerte die dadurch gleichzeitig mögliche Reduktion der Steroidmedikation deren hemmende Wirkung auf die postoperativen Heilungsvorgänge [4, 5].

Mittlerweile wird an zahlreichen Zentren weltweit transplantiert. Das internationale Transplantatregister der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) vermerkte für die ersten Jahre nach Beginn der Aufzeichnungen 1995 bis 2001 bei jährlich steigender Operationsfrequenz eine Gesamtzahl von 9.488 Lungentransplantationen, rund 5.000 davon unilateral. Gleichzeitig wurde eine Abnahme der kombinierten Herz-Lungen-Transplantationen verzeichnet von über 200 in den Jahren 1988 bis 1995 auf 75 im Jahre 2001. Gründe dafür wurden einerseits in der wachsenden Rolle der isolierten Lungentransplantation für einige Indikationen, z. B. cystische Fibrose (CF), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), primär pulmonale Hypertonie (PPH), sowie bei der steigenden Konkurrenz um Spenderherzen

gesehen. Andererseits ist in den genannten Jahren auch die Anzahl von teilnehmenden Transplantationszentren gesunken, deren Operationsfrequenzen im Register erfasst wurden [9].

Seither sind die Zahlen wieder erheblich angestiegen. Die ISHLT erfasst derzeit rund 75 % der weltweiten Transplantationsaktivität im Thoraxbereich. Laut ihres 36. Jahresreports aus dem Jahre 2019 waren im Transplantatregister aus insgesamt 216 Zentren bis Juni 2018 kumulativ rund 69.200 LTx bei Erwachsenen erfasst. Der anfangs noch recht hohe Anteil von unilateralen Transplantationen ist dabei über die Jahre gesunken. Im letzten komplett erfassten Jahr 2017 handelte es sich bei 81 % der erfassten Eingriffe um DLTx.

Bei den insgesamt erfassten 4.128 HLTx hat sich der abnehmende Trend fortgesetzt und schwankt seit 2013 bei um die 50 jährlich, 2017 waren es mit 59 vergleichsweise viele Fälle [10].

Für Kinder, die mittlerweile separat aufgeführt werden, listet die ISHLT in ihrem 22. Jahresreport bis Juni 2018 kumulativ 2.514 LTx und 733 HLTx auf. Die jährliche Zahl der LTx blieb dabei über die letzte Dekade relativ stabil, die HLTx hingegen wurden wie bei den Erwachsenen seltener [11].

Die Überlebensrate in den Anfangsjahren unter Einbeziehung aller zwischen 1990 und 2001 gemeldeten Lungentransplantatempfänger war mit 83 % nach drei Monaten, 73 % nach einem Jahr, 57 % nach drei, 45 % nach fünf und immerhin 23 % nach zehn Jahren bereits relativ hoch [9]. Dabei sind die Zahlen in diesen Jahren jährlich bereits deutlich angestiegen, insbesondere jene für das erste Jahr nach der Transplantation. Im Folgezeitraum 2001 bis 2009 setzte sich dieser Trend mit deutlichen Steigerungsraten fort. Im letzten erfassten Zeitraum von 2010 bis 2017 stieg das Überleben zwar noch immer signifikant an, dennoch war dieser Anstieg erheblich geringer als jener der zuvor erfassten Dekaden. Das mittlere Überleben für Erwachsene betrug für alle 29.872 in diesem Zeitraum erfassten Fälle 6,7 Jahre, für jene, welche das erste Jahr nach dem Eingriff überlebten, 8,9 Jahre. Die besten Überlebensraten werden erreicht bei Frauen, bei der Transplantationsindikation CF sowie bei DLTx [10].

Bei Kindern vor Vollendung des 18. Lebensjahres ist das mittlere Überleben über den erfassten Gesamtzeitraum von 1992 bis 2017 mit 5,7 Jahren etwas geringer als bei den Erwachsenen mit 6,2 Jahren, wobei die Zahlen über die Jahre zunehmend besser

geworden sind. Nimmt man nur den Zeitraum zwischen 2002 und 2009, beträgt das mittlere Überleben 6,3 Jahre. Wird das erste Jahr überlebt, sind die Ergebnisse für Kinder mit 9,1 vs. 8,3 Jahren deutlich besser als die der Erwachsenen. Keinen Unterschied hinsichtlich des Überlebens macht dabei die Altersgruppe oder die Transplantationsindikation bei Kindern. Hinsichtlich des Geschlechts haben Jungen einen mit den Jahren nach Transplantation etwas zunehmenden leichten Vorteil gegenüber Mädchen [11].

Für die HLTx sind die Zahlen für das Überleben nach drei Monaten, einem, fünf und zehn Jahren mit 70 %, 61 %, 40 % und 25 % in der Anfangszeit bis 2001 deutlich schlechter. Es wurden hier allerdings auch Transplantationen aus der frühen Phase zwischen 1982 und 1990 mit einbezogen, weshalb die Daten nicht uneingeschränkt vergleichbar sind [9]. Im jüngsten erfassten Zeitraum hat sich das mittlere Überleben bei Erwachsenen mit 6,5 Jahren der LTx weitgehend angenähert, wobei die Sterblichkeit besonders im ersten Jahr nach der Transplantation hoch ist. Wird dieses überlebt, verdoppelt sich die Zahl beinahe auf 12,8 Jahre. Am schlechtesten sind die Raten für die Transplantationsindikation idiopathische interstitielle Pneumonie, am besten für CF [10]. Bei Kindern ist die HLTx insgesamt seltener. Das mittlere Überleben über den gesamten Beobachtungszeitraum ist abhängig von der Transplantationsindikation und beträgt für den primär pulmonalen Hypertonus 6, die CF 4 und den nicht-idiopathischen pulmonalen Hypertonus 2,5 Jahre [11].

Die LTx hat heute ein relativ weites Indikationsspektrum. Lange Zeit waren COPD einschließlich Emphysem bei α -1-Antitrypsinmangel die überwiegende Indikation, in den Anfangsjahren bis 2001 waren sie für etwa 45 % aller LTx verantwortlich. In jüngster Zeit haben bei den Erwachsenen interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) in Form der idiopathischen interstitiellen Pneumonie (IIP) mit 32,4 % und der Nicht-IIP-ILD mit 8,1 % die COPD überholt. Es folgen als dritthäufigste Indikation Bronchiektasen, in erster Linie im Rahmen einer CF mit aktuell 13 %. Weitere wichtige Indikationen sind idiopathische Lungenfibrose (IPF), PPH und Eisenmenger-Syndrom. Seltener wird aufgrund von Sarkoidose, Lymphangiomyomatose, eosinophilem Granulom, Lungenschädigung bei Kollagenosen, medikamenten- oder strahleninduzierter Lungenfibrose transplantiert [1-3, 5, 10, 12, 13]. Die präoperative Diagnose hat dabei einen deutlichen Einfluss auf das Überleben der Transplantierten.

Gängige Transplantationsverfahren sind die unilaterale (SLTx = Single-Lungen-Transplantation), die bilaterale (DLTx = Doppel-Lungen-Transplantation) und die Herz-Lungen-Transplantation (HLTx). Die Vorteile der SLTx sind kürzere Wartezeiten auf ein Spenderorgan, die Tatsache, dass zwei Empfangende von einem Spendenden profitieren, und das vergleichsweise schnellere und einfachere Operationsverfahren ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Indikationen hierfür sind in erster Linie interstitielle Lungenerkrankungen wie die idiopathische Lungenfibrose und obstruktive Lungenerkrankungen, sofern es sich nicht um infektionsassoziierte Erkrankungen oder CF handelt, sowie ausgewählte Fälle pulmonal-vaskulärer Erkrankungen.

Krankheiten, welche mit Bronchiektasen einhergehen, wie beispielsweise die CF, bergen ein hohes Infektionsrisiko durch Sepsisherde der verbliebenen kranken Lungenseite, eine SLTx ist deshalb hier ungünstig. Die in der Regel als sequenzielle Übertragung beider Lungenhälften durchgeführte DLTx kam in der Anfangszeit deshalb insbesondere bei der cystischen Fibrose und chronisch infizierten Erkrankungen (diffuse Bronchiektasen, Waben- bzw. Zystenlunge) zum Einsatz. Gerade in der letzten Dekade wurden jedoch auch für Indikationen wie IPF [14-16] oder COPD [17] vor allem hinsichtlich des Langzeitüberlebens Vorteile gefunden. Schuba et al. fanden unabhängig von der Transplantationsindikation einen deutlichen Überlebensvorteil für die DLTx im Vergleich zur SLTx [18]. Diese Ergebnisse spiegeln sich im deutlichen Anstieg des Anteils an DLTx wider. Die En-bloc-Transplantation des Herz-Lungen-Paketes bei der HLTx ist dann indiziert, wenn neben der pulmonalen Problematik eine hochgradige und absehbar irreversible kardiale Schädigung besteht [2, 3, 5, 10-12, 19].

5.2 Komplikationen und Mortalität

Zu den Komplikationen nach einer LTx zählen primäres Transplantatversagen, Anastomosenprobleme (ischämische Bronchialwandveränderungen, Nahtdehiszenzen, Stenosierung im Bereich der Anastomose, aber auch seltener distal davon), Infektionen, akute und chronische Abstoßung [2, 3, 5, 10-13, 20-22]. Während das primäre Transplantatversagen und Nicht-Cytomegalie (CMV)-Infektionen hauptverantwortlich für die Sterblichkeit in der frühen postoperativen Phase sind, tritt nach Ablauf des ersten Jahres das Bronchiolitis obliterans-Syndrom (BOS), welches gemeinhin als Ausdruck einer chronischen Abstoßung betrachtet wird, an erste Stelle. Erst dann folgen Nicht-CMV-Infektionen und Transplantatversagen [9-11]. Häufige extrapulmonale

Komplikationen sind primär durch die notwendige immunsuppressive Behandlung bedingt und umfassen Nierenversagen, Diabetes mellitus und Malignome, in erster Linie das Lymphom und Hauttumoren [10, 11].

Eine gute und detaillierte Übersicht zur Mortalität nach LTx bei Erwachsenen gibt folgende Tabelle aus dem Jahresbericht der ISHLT 2019 [10]:

Todesursachen	0–30 Tage	31 Tage –1 Jahr	>1–3 Jahre	>3–5 Jahre	>5–10 Jahre	>10 Jahre
Gesamt	3.361	6.489	6.775	4.177	5.404	2.364
BO/BOS	5 (0,1%)	278 (4,3%)	1728 (25,5%)	1224 (29,3%)	1321 (24,4%)	497 (21,0%)
Akute Abstoßung	92 (2,7%)	121 (1,9%)	107 (1,6%)	31 (0,7%)	27 (0,5%)	5 (0,2%)
Malignom: Lymphom	1 (0,0%)	129 (2,0%)	110 (1,6%)	60 (1,4%)	100 (1,9%)	69 (2,9%)
Malignom: Sonstige	6 (0,2%)	198 (3,1%)	595 (8,8%)	535 (12,8%)	831 (15,4%)	354 (15,0%)
Infektion: CMV	0	122 (1,9%)	57 (0,8%)	9 (0,2%)	7 (0,1%)	1 (0,0%)
Infektion: Non-CMV	579 (17,2%)	2,149 (33,1%)	1,390 (20,5%)	718 (17,2%)	888 (16,4%)	382 (16,2%)
Transplantatversagen	738 (22,0%)	1,046 (16,1%)	1,306 (19,3%)	750 (18,0%)	869 (16,1%)	363 (15,4%)
Kardiovask. Ursachen	440 (13,1%)	379 (5,8%)	302 (4,5%)	197 (4,7%)	334 (6,2%)	161 (6,8%)
Technische Ursachen	394 (11,7%)	206 (3,2%)	58 (0,9%)	22 (0,5%)	40 (0,7%)	15 (0,6%)
Multiorganversagen	488 (14,5%)	864 (13,3%)	358 (5,3%)	175 (4,2%)	249 (4,6%)	120 (5,1%)
Sonstige	618 (18,4%)	997 (15,4%)	764 (11,3%)	456 (10,9%)	738 (13,7%)	397 (16,8%)

Tabelle 1: Erfasste Todesursachen bei erwachsenen Lungentransplantatempfängern (Todeszeitpunkt zwischen Januar 1995 und Juni 2018); aus dem 36. Report der ISHLT 2019 [10]

5.2.1 Frühe postoperative Komplikationen

Ein mildes Ödem in der frühen postoperativen Phase ist häufig zu beobachten, in bis zu 30 % der Fälle [23] kommt es jedoch zur primären Transplantatdysfunktion, auch als primäres Transplantatversagen, Reperfusionsoedem oder Reimplantationsantwort bezeichnet. Als primäre Ursache werden Ischämiezeit und Reperfusion betrachtet, darüber hinaus spielen chirurgisches Trauma und Faktoren während Konservierung (Temperaturschwankungen) und Lagerung (Atelektasenbildung) der Transplantatlunge eine Rolle. Dazu kommen spezielle Risikofaktoren vonseiten des Spendenden, wie Zigarettenkonsum oder eine hypotone Kreislaufsituation vor Explantation, wie sie beispielsweise bei Trauma mit hämorrhagischem Schock vorkommt. Beim Empfänger scheinen sich hoher Body-Mass-Index oder ein pulmonaler Hochdruck negativ

auszuwirken. Darüber hinaus wird angenommen, dass auch Denervation des Lungenhilus und lymphatische Interruption eine Rolle spielen. Im Thoraxröntgen imponieren diese Veränderungen in der frühen postoperativen Phase als bilaterale perihiläre und/oder basale Verdichtungen mit oder ohne interstitielle Begleitverdichtungen, die sich meist in den ersten 24 Stunden nach der Transplantation einstellen und um den vierten postoperativen Tag ein Maximum erreichen [21-27]. Histologisch zeigt sich ein diffuser Alveolarschaden mit alveolärem und interstitiellem Ödem, Zellnekrosen, Deckzelldesquamation, Endothelschaden und Leukozytenadhäsionen [22, 28]. Die Therapie reicht von forcierter Diurese und Überdruckbeatmung bei mildereren Verläufen bis hin zur extrakorporalen Oxygenation. Inhalatives Stickstoffmonoxid soll darüber hinaus den Gasaustausch im Transplantat verbessern. Die Angaben zur Mortalität bei primärem Transplantatversagen reichen von 18 % bis 60 %. Bei Überleben bildet sich die Symptomatik in der Mehrzahl der Fälle bis zum 14. postoperativen Tag vollständig zurück, wobei das Erreichen einer guten Transplantatfunktion auch bei protrahierten Verläufen möglich ist [2, 12, 21-27, 29].

Durch die direkte Verbindung zwischen Parenchym und äußerer Umgebung ist die Lunge im Vergleich zu anderen transplantierten Organen häufiger von Infektionen betroffen. Besonders im frühen postoperativen Verlauf sind CMV-Infektionen gefürchtet, die neben der akuten Gefahr durch die CMV-Pneumonitis auch einen prädisponierenden Faktor für die chronische Abstoßung darzustellen scheinen. Die Inzidenz wurde jedoch durch die mittlerweile weit verbreitete Prophylaxe mit Valganciclovir signifikant reduziert. Weitere häufiger beobachtete Infektionserreger sind andere Viren (v.a. Herpes-simplex-Viren, Influenzaviren, Respiratory-syncytial-Viren, Varizellen), Bakterien (v.a. Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Pneumokokken, Mykobakterien) und Pilze (Candida, Aspergillen). Die in den Anfangsjahren sehr gefürchteten Pneumocystis-jirovecii-Pneumonien sind durch eine konsequent durchgeführte Dauerprophylaxe hingegen selten geworden [2, 3, 5, 12, 13, 21, 22].

Die akute Abstoßung tritt typischerweise in den ersten 100 Tagen post transplantationem auf, danach nimmt die Häufigkeit kontinuierlich ab bis auf ein niedriges, aber nicht zu vernachlässigendes Level nach Ablauf eines Jahres. Innerhalb der ersten drei postoperativen Wochen erleidet die Mehrzahl der Transplantierten mindestens eine akute Abstoßungsepisode. Obwohl die akute Abstoßung nur mit einer

geringen Mortalität einhergeht, stellt sie den wohl signifikantesten Risikofaktor für die Entwicklung eines BOS und damit eine sehr ernst zu nehmende Komplikation dar, die eine aggressive immunsuppressive Antwort erfordert [10-12, 21, 22, 30, 31]. Levy et al. stellen allerdings fest, dass dies auf milde, subklinische, spirometrisch stabile Abstoßungsepisoden nicht zutrifft [32]. Als Risikofaktor gelten HLA-Mismatches, besonders der Loki HLA-DR, HLA-A und HLA-B [12]. Als spenderseitige Risikofaktoren gelten beispielsweise höheres Alter oder ein stumpfes Trauma, empfängerseitig werden bestimmte genetische Prädispositionen oder das Vorliegen einer gastroösophagealen Refluxkrankheit als Risikofaktoren diskutiert. Darüber hinaus scheint das Risiko bei bestimmten immunsuppressiven Regimen höher zu sein als bei anderen. Auch eine Triggerung durch interkurrente Virusinfekte, insbesondere durch CMV, wird angenommen [5, 33].

Die klinische Symptomatik ist relativ unspezifisch und unterschiedlich stark ausgeprägt: Dyspnoe, Husten, Fieber, Müdigkeit, ARDS, Hypoxämie sowie eine Leukozytose sind möglich. Im Röntgenbild zeigen sich gelegentlich pulmonale Infiltrate oder begleitende Pleuraergüsse. In bis zu 50 % der Fälle sind jedoch keine Veränderungen im einfachen Röntgenbild erkennbar [21]. Etwas bessere Nachweisergebnisse als das für die akute Abstoßung wenig aussagekräftige Thoraxröntgen erreicht bezüglich der bildgebenden Diagnostik die HR-CT. Leitsymptom sind hier so genannte „Milchglasverdichtungen“, die allerdings auch bei CMV-Infektionen beobachtet werden. Letztlich stellen verschiedene Studien fest, dass radiologische Methoden für die akute Abstoßung nur von eingeschränkter Aussagekraft sind. Einige radiologische Veränderungen wie Milchglasverdichtungen oder die Verdickung interlobulärer Septen in der HR-CT können jedoch darauf hinweisen [22, 34, 35].

Episoden akuter Abstoßung werden typischerweise von einer deutlichen Verschlechterung der Lungenfunktion mit einem Abfall der Werte um zehn Prozent oder mehr begleitet, weshalb postoperativ eine engmaschige Kontrolle der Lungenfunktion erfolgen muss [10-12, 21, 22, 30]. Weit verbreitet sind mittlerweile telemetrische Systeme, welche dem behandelnden Arzt die täglich vom Transplantierten zu Hause mit einem Spirometer ermittelten Lungenfunktionswerte übermitteln [36, 37]. Nach SLTx ist die Methode wegen der Beeinflussung der Messung durch die native Lunge nur eingeschränkt aussagekräftig und auch eine Unterscheidung zwischen abstoßungsbedingtem und infektiionsbedingtem Lungenfunktionsabfall ist kaum

möglich. Der Goldstandard für die Sicherung der Diagnose ist deshalb die Parenchymbiopsie [10-12, 21, 22, 30].

Therapeutisch steht eine Intensivierung der Immunsuppression im Vordergrund, unter der sich die klinische Symptomatik in der Regel schnell bessert. Neben den früher üblichen Corticosteroiden erweitern heute zahlreiche etabliertere oder noch in der Erprobung befindliche Substanzen und Methoden die Therapie. So kommen unter anderem intravenöse Immunglobuline, monoklonale Antikörper wie Rituximab, Alemtuzumab oder Eculizumab, Cyclophosphamid sowie die Plasmapherese zur Entfernung zirkulierender Antikörper zum Einsatz [3-5, 12, 21, 22, 30, 38-40].

5.2.2 Chronisches Transplantatversagen (CLAD)

Die Langzeitprognose nach LTx wird primär durch das chronische Transplantatversagen bestimmt (chronic lung allograft dysfunction = CLAD). Unter diesem erst in der letzten Dekade etablierten eher deskriptiven Oberbegriff werden die verschiedenen pathologischen Entitäten subsummiert, welche mit einem chronischen Verlust der Transplantatfunktion einhergehen. Das Bronchiolitis Obliterans-Syndrom (BOS), lange die einzig bekannte dieser Entitäten, ist dabei auch weiterhin mit Abstand die häufigste und damit wichtigste Form einer CLAD. Mittlerweile sind aber weitere Unterformen beschrieben worden, die sich hinsichtlich ihrer Pathobiologie und klinischen Manifestation unterscheiden. Hilfreich ist der Überbegriff besonders dann, wenn zu Beginn eines chronischen Funktionsverlusts des Transplantats die genaue Genese noch nicht klar ist [41].

Lange bestand keine einheitliche Definition für die CLAD und auch bei den Unterformen gab es Überschneidungen der verschiedenen Definitionen, zudem haben sich verschiedene Begrifflichkeiten nebeneinander etabliert, was die klaren Abgrenzungen erschwerte. Verleden et al. versuchten deshalb 2014 eine erste Festlegung: Eine drohende CLAD liege dann vor, wenn ein persistierender (mindestens drei Wochen anhaltender) Abfall des FEV₁ von $\geq 10\%$ im Vergleich zu einem vorher festgelegten Ausgangswert mit oder ohne Abfall der forcierten Vitalkapazität FVC vorliegt. Als Ausgangswert wird der Durchschnitt der besten zwei Werte des FEV₁ post transplantationem herangezogen, die in einem Mindestabstand von drei Wochen bestimmt wurden. Der zugrundeliegende Prozess kann dabei sowohl reversibel als auch irreversibel sein. Eine CLAD liegt dann vor, wenn der Abfall $\geq 20\%$ beträgt. Es

entspricht damit der ursprünglichen Definition des BOS. Dieses wird bei Verleden als obstruktive Unterform der CLAD geführt. Daneben gibt es auch die restriktive CLAD (rCLAD) bzw. das restriktive Allograft-Syndrom (RAS), Misch- und undefinierte Formen [41]. 2019 wurden Definition, Diagnosekriterien und Behandlungsansätze der CLAD dann in einem Konsensuspapier der ISHLT zusammengefasst, präzisiert und in einem Flussdiagramm übersichtlich dargestellt:

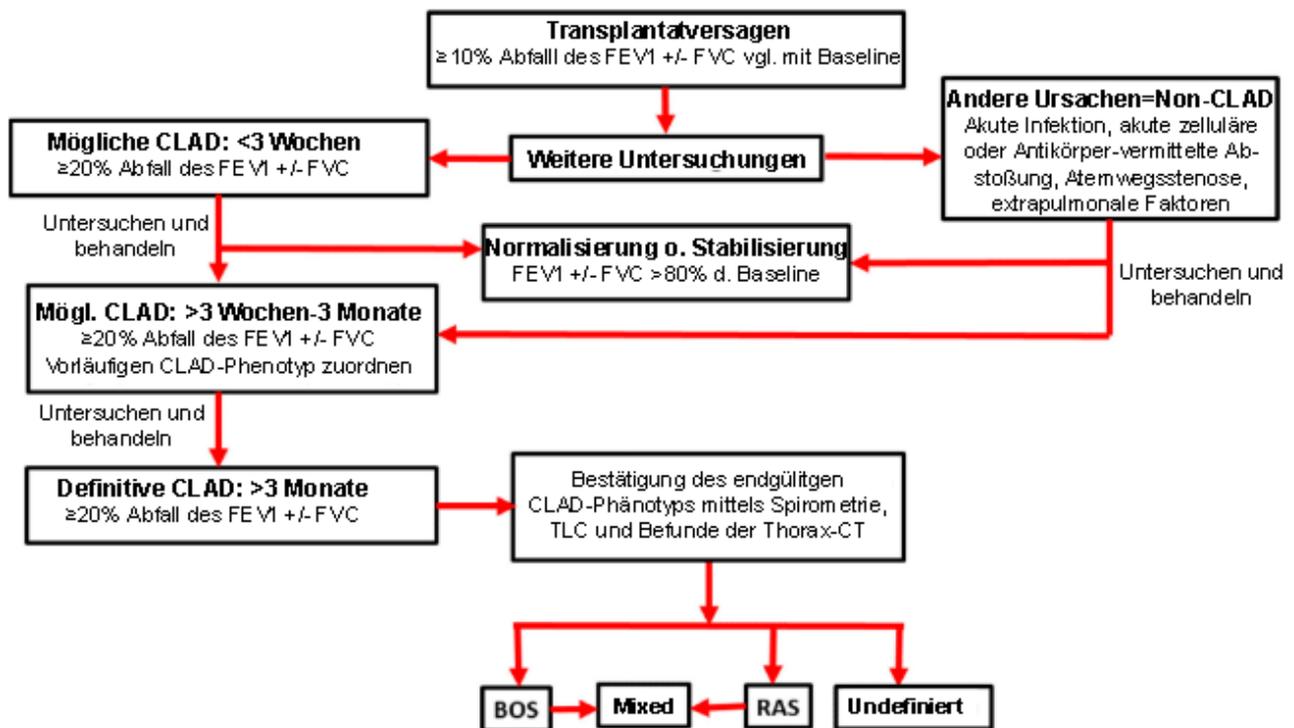


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Evaluation der CLAD; entnommen und übersetzt aus dem Consensus-Papier des Pulmonary Councils der ISHLT 2019 [42]

Van Herck et al. versuchten dieses Klassifikationssystem im selben Jahr zu validieren und belegten noch einmal, dass eine Unterscheidung der verschiedenen CLAD-Phänotypen auch von erheblicher prognostischer Bedeutung ist. Sie bestätigten die schon von Sato et al. bei der Erstbeschreibung festgestellte Tatsache, dass das RAS eine deutlich schlechtere Prognose als das BOS aufweist [43-45].

5.2.3 Restriktives Allograft-Syndrom (RAS)

In 20 bis 35 % der Fälle mit CLAD entwickelt sich ein restriktiver Defekt [42, 44, 45]. Sato et al. beschrieben diese restriktive Form der chronischen Abstoßung erstmals 2011 und definierten es als eine Kombination der persistierenden Abnahme der FEV₁

analog dem BOS mit einer restriktiven Ventilationsstörung, gekennzeichnet durch eine Abnahme der TLC von $\geq 10\%$ gegenüber dem Ausgangswert. Dieser entspricht dem TLC-Durchschnittswert jener beiden Lungenfunktionstests, welche für den FEV₁-Ausgangswert herangezogen wurden [44]. Todd et al. verlangten einen Abfall des FVC um $> 20\%$, während Verleden et al. eine Kombination von TLC und FEV₁/FVC heranzogen [46]. Im Konsensuspapier der ISHLT wird letztlich auf die Definition von Sato zurückgegriffen und das Vorliegen eines RAS definiert durch:

- Persistierender Abfall des FEV₁ um $\geq 20\%$ (mit oder ohne Abfall der FVC)
- Ein Abfall der TLC um $\geq 10\%$
- Verschattungen in der Thorax-Bildgebung

Radiologisch zeigen sich sowohl im Röntgen als auch in der Computertomographie für interstitielle Lungenerkrankungen typische Veränderungen wie Milchglasverdichtungen, Konsolidierungen, feine lineare bis retikuläre Zeichnung, Pleuraverdickungen [42].

Histologisch zeigt sich ein diffuser Alveolarschaden in unterschiedlichen Stadien bis hin zur pulmonalen Fibrose mit oder ohne Pleurabeteiligung [42, 44]. Ofek et al. charakterisieren das RAS histopathologisch als eine pleuroparenchymatöse Fibroelastose [47].

5.2.4 Bronchiolitis obliterans-Syndrom (BOS)

Die BOS als häufigste Form einer chronischen Transplantatabstoßung ist eines der zentralen verbleibenden Probleme und der entscheidende limitierende Faktor für das Langzeitüberleben nach LTx. Besonders frustrierend ist die Tatsache, dass, während die Prävalenz anderer Komplikationen wie Diabetes mellitus oder renale Dysfunktion über die letzten 30 Jahre signifikant abgenommen hat, der medizinische Fortschritt am BOS nachgerade vorbeigegangen zu sein scheint: Seine Prävalenz ist mit $8,5\%$ nach einem Jahr über die Jahrzehnte hinweg beinahe unverändert hoch geblieben, nach zehn Jahren sind es dann $67,1\%$. Wie bereits in Tabelle 1 dargestellt, rückt es jenseits des ersten Jahres nach Transplantation mit gut 25% an die erste Stelle der bekannten Todesursachen und pendelt sich dort in den Folgejahren mit zwischen 21 und knapp 30% ein [10].

Bei der Bronchiolitis obliterans (BO) handelt es sich um eine Entzündung der Schleimhaut der kleinsten Luftröhrenverzweigungen, der Bronchioli. Infolge des

chronischen Entzündungsprozesses kommt es zur Wandverdickung mit partieller bis kompletter luminaler Okklusion (Obliteration). Daraus folgt je nach Ausprägungsgrad eine unterschiedlich starke Einschränkung der Lungenfunktion.

Histologisch imponiert die BO als fibroproliferativer, chronisch-entzündlicher Prozess, der zur submukösen Bildung eosinophilen Narbengewebes und zunehmender Lumeneinengung der Bronchioli führt. Das Narbengewebe bildet sich konzentrisch oder exzentrisch, kann in der Wand des Bronchialgewebes zu einer Fragmentation und Destruktion von glatter Muskulatur und Elastica führen und sich bis ins peri-bronchioläre Interstitium ausdehnen [48, 49]. Klinisch zeigt sich eine fortschreitende Obstruktion der Luftwege, die sukzessive ins Transplantatversagen führt.

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer BO gelten nach heutigem Wissensstand primär schwere, späte („late-onset“) oder rezidivierende Episoden akuter Abstoßung, weshalb für die bis heute nicht vollständig geklärte Pathogenese in erster Linie immunologische Prozesse verantwortlich gemacht werden [2, 12, 19, 21, 31, 50-55]. Es sind Fälle dokumentiert, bei denen schwere, insbesondere therapierefraktäre Fälle akuter Abstoßung direkt in eine progressive BO mündeten, während ein intensives immunsuppressives Therapieregime und die aggressive Behandlung akuter Abstoßungsepisoden den Zusammenhang zwischen akuter Abstoßung und der späteren Entwicklung einer BO zu entkoppeln scheinen [52]. Hinsichtlich der Bedeutung minimaler, subklinischer Episoden akuter zellulärer Abstoßung des niedrigsten Grades A1 ist sich die Forschung uneins. Zwei Studien der Forschungsgruppe um Hachem und Khalifah et al. aus dem Jahr 2005 belegen auch für solche Episoden – selbst wenn es nur eine einzelne war – ein Risiko, welches zumindest vergleichbar mit dem nächsthöheren Grad A2 war, und fanden eine Reduktion des BOS-Risikos durch eine gezielte therapeutische Intervention [56, 57]. Dem widerspricht eine gerade erst veröffentlichte Studie von Levy et al.: Im Hinblick auf subklinisch verlaufende, spirometrisch stabile Abstoßungsepisoden Grad A1 war bei ihnen eine „Wait-and-see“-Strategie ohne Intensivierung der Immunsuppression bei diesen Betroffenen mit keinem höheren Risiko für CLAD oder Tod behaftet gewesen [32].

Als weitere Risikofaktoren gelten mangelnde Compliance bezüglich der immunsuppressiven Medikation, HLA-Unverträglichkeiten, speziell HLA-A-Mismatches, CMV-Pneumonitis und nichtfibrosierende lymphozytäre Bronchitis/Bronchiolitis ohne Nachweis einer zugrunde liegenden Infektion [2, 12, 19, 21, 31, 50-54, 58]. Letztere

findet sich sehr häufig in transbronchialen Biopsien Lungentransplantierter und wird einerseits als eine Manifestation der akuten Abstoßung betrachtet, andererseits als Risikofaktor [50] oder aber frühes Anzeichen einer BO gedeutet [59]. Ähnlich verhält es sich mit der frühen unspezifischen bronchialen Hyperreaktivität, ein häufig beobachtetes Phänomen nach LTx, welches als Risikofaktor, aber auch als früher Marker einer BO diskutiert wird [60].

Als weitere mögliche Risikofaktoren werden diskutiert: Transplantation auf Grund von PPH, höheres Alter von Spendenden und Empfangenden, Eosinophilie im Lungengewebe sowie bakterielle (z. B. *Pseudomonas aeruginosa*), andere virale (z. B. RSV, Parainfluenza, Influenza, Adenoviren, HPV-6) und Pilzinfektionen (z. B. *Aspergillus* Spezies) [12, 21, 31, 52, 53, 61-68]. Diskutiert wird auch, ob auch die Ischämiezeit des Transplantats und eine ischämische Epithelzellschädigung der Luftwege infolge der Unterbrechung der arteriellen Versorgung bei Implantation einen begünstigenden Faktor für die Entwicklung einer chronischen Abstoßung darstellt bzw. ob eine schnelle, erfolgreiche Bronchialarterienrevaskularisation das Risiko senkt [31, 52, 53, 69]. Nicht zuletzt wurde wie bei der akuten Abstoßung auch bei der chronischen ein gastro-ösophagealer Reflux als Risikofaktor identifiziert und festgestellt, dass eine Fundoplicatio bei den Betroffenen zu einer Verbesserung der Lungenfunktion führte bzw. frühzeitig angewandt einen präventiven Effekt hatte [70-73].

Pathophysiologisch sind an Initialisierung und Unterhaltung des Entzündungs- und Vernarbungsprozesses in den kleinen Luftwegen vor allem das Bronchialepithel, aktivierte Neutrophile, Lymphozyten, Fibroblasten und verschiedene Zytokine und Wachstumsfaktoren beteiligt [52]. Bei der Initialisierung des Prozesses spielt offensichtlich vor allem das Bronchialepithel eine zentrale Rolle. Man nimmt an, dass eine initiale Immunreaktion – Mediatoren sind hier vermutlich Anti-HLA-Antikörper – das Epithel schädigt. Dies führt zur Produktion pro-inflammatorischer Zytokine (IL-8 sowie die TH1- und TH2-Zytokine IL-2, Gammainterferon, IL-4 und IL-10) mit nachfolgender Immigration von Lymphozyten und Neutrophilen. Die Produktion der Interleukine IL-6 und IL-8 in den Epithelzellen scheint darüber hinaus durch immunsuppressive Medikation – insbesondere Cyclosporin A, in geringerem Maße auch Tacrolimus und Mycophenolat-Mofetil (MMF) – zusätzlich induziert zu werden. Dieser frühen Entzündungsphase folgt eine fibroproliferative Phase. Mediatoren sind hier von Epithel, Fibroblasten, Entzündungszellen und auch glatten Muskelzellen sezernierte

Wachstumsfaktoren wie der Platelet-derived growth factor, der Basic fibroblast growth factor, der Transforming growth factor beta (TGF- β) und der Insulin-like growth factor-1 [52, 53]. Darüber gilt eine vermehrte Expression von TGF- β im Vorfeld der Entstehung einer BO als Risikofaktor für diese, wobei die genauen Gründe für diese frühzeitige gesteigerte Expression noch nicht geklärt sind [54]. Auch bei RAS-Fällen wurde ein erhöhtes Level an TGF- β_1 nachgewiesen [74].

Mit der bronchioalveolären Lavage (BAL) kann bei BO-Betroffenen im Gegensatz zu anderen Lungentransplantierten eine große Zahl aktivierter neutrophiler Granulozyten nachgewiesen werden [51, 75-77]. Diese sind allerdings auch im Rahmen einer Infektion nachweisbar, was sie zu einem unspezifischen Marker macht [52]. Darüber hinaus können erhöhte Werte für Interleukin-8 (IL-8), TGF- β , Myeloperoxidase (MPO) und eosinophiles kationisches Protein (ECP) als indirekte Marker für die Zellaktivierung nachgewiesen werden [75-79]. Die bei BO in der BAL nachweisbare erhöhte oxidative Aktivität in Kombination mit einer Verminderung der körpereigenen antioxidativen Schutzsysteme ist offensichtlich einer der entscheidenden pathogenetischen Faktoren bei der Entwicklung der BO [52, 53, 75-77, 80]. Derartige BAL-Befunde können also als frühes Zeichen einer drohenden oder beginnenden BO angesehen werden.

Jonosono et al. fanden in diesem Zusammenhang heraus, dass die in der durch BAL gewonnenen Flüssigkeit festgestellte proliferative Fibroblastenaktivität mit der Abnahme der FEF₂₅₋₇₅ (forcierter expiratorischer Flow zwischen 25 % und 75 % des ausgeatmeten Volumens) korrelierte [81]. Das Münchner Lungentransplantationsteam konnte eine Korrelation zwischen Abfall des FEV₁ und der Erhöhung oxidativer Substanzen sowie dem Abfall von Glutathion als Repräsentant der antioxidativen Schutzsysteme nachweisen [80].

5.3 Behandlungsoptionen bei CLAD

Obwohl das BOS als zentraler limitierender Faktor für das Langzeitüberleben nach LTx über die Jahrzehnte Gegenstand intensiver Forschung geblieben ist und zahlreiche Erkenntnisse über Risikofaktoren und Pathogenese gewonnen wurden, sind die Behandlungsoptionen noch immer limitiert. Gegenwärtig kann in den allermeisten Fällen allenfalls eine Stabilisierung des Entzündungsprozesses erreicht werden. Die Behandlung stützt sich dabei primär auf die Intensivierung bzw. Modifikation des

immunsuppressiven Therapieregimes. So kann ein Wechsel innerhalb der Medikamentenklassen oder die Ergänzung durch neue Wirkstoffe versucht werden. Über die Jahrzehnte wurde dabei eine Vielzahl an Optionen getestet und eingesetzt. Das Standardregime zur Immunsuppression nach LTx aus Corticosteroiden, Calcineurin-Inhibitoren wie Tacrolimus oder Cyclosporin A und Purinsynthese-Inhibitoren wie Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil wurde nach und nach um eine Reihe weiterer Optionen im immunsuppressiven und immunmodulatorischen Arsenal ergänzt, für die Erfolge bei der Stabilisierung einer chronischen Abstoßung berichtet wurden: mTOR-Inhibitoren wie Everolimus und Sirolimus, mono- oder polyklonale Antilymphozyten-Antikörper, Interleukin-Rezeptor-Antagonisten, Methotrexat, Cyclophosphamid, extrakorporale Photochemotherapie (Photopherese) und die Bestrahlung des lymphatischen Gewebes (total lymphoid irradiation = TLI) kamen zum Einsatz. Obwohl die meisten Betroffenen von einer Intensivierung der immunsuppressiven Therapie profitieren, wird diese doch durch die begleitenden unerwünschten Wirkungen und vor allem durch die vermehrte Gefahr interkurrenter bronchopulmonaler Infekte limitiert, welche die Lungenfunktion ihrerseits erheblich beeinträchtigen und letztlich häufig zum Tode führen. Ansätze mit lokaler Applikation der Immunsuppressiva in Form von Aerosolinhalationen trugen diesem Problem Rechnung. Erfolge wurden hier von inhalativem Cyclosporin A berichtet. Auch ein positiver Effekt inhalativer Corticosteroide wurde diskutiert, eine Studie mit Fluticason zeigte jedoch keinen präventiven Effekt hinsichtlich eines BOS [52, 82-85].

Neben der Entzündung konzentrierte sich die Forschung auch verstärkt auf die Beeinflussung des Fibrosierungsprozesses. Wirkstoffe wie das Rapamycin, ein Struktur analogon des Tacrolimus, zeigten einen inhibitorischen Effekt auf die durch Wachstumsfaktoren induzierte endotheliale und mesenchymale Zellproliferation und zeigten sich in kleineren Studiengruppen als mögliche Bereicherung in Prävention und Behandlung der BO [52]. Auch für die anti-fibrotische Behandlung mit Pirfenidon und Nintedanib wurde eine Stabilisierung des Prozesses beschrieben, weiterführende Studien stehen aber noch aus [85].

Versuche mit monoklonalen Antikörpern zeigten ebenfalls Erfolge. So wurde Alemtuzumab als Rescue-Medikation bei der refraktären akuten zellulären Abstoßung erfolgreich eingesetzt. Auch bei mildem BOS konnte ein vorübergehender Nutzen beobachtet werden, auf das fortgeschrittene BOS zeigte sich jedoch kein Effekt [40].

In jüngerer Zeit rückten immunmodulatorische Wirkstoffe in den Fokus. So zeigte sich für Azithromycin ein Benefit für 35 bis 40 % der Lungentransplantierten mit BOS, der in Einzelfällen bis hin zu einer kompletten Erholung des FEV₁ reichte. Besonders Patienten, bei denen in der BAL Neutrophile nachgewiesen worden waren, profitierten von der Therapie. Auch die typischen CT-Veränderungen bildeten sich in Untersuchungen bei Respondern zurück. Leider entwickelten 30 % der initial auf die Therapie ansprechenden Personen im weiteren Verlauf erneut ein BOS. Auch additives Montelukast schien einen günstigen Effekt hinsichtlich der Entwicklung eines BOS zu haben. Prospektive Placebo-kontrollierte Studien stehen allerdings noch aus [82, 86, 87].

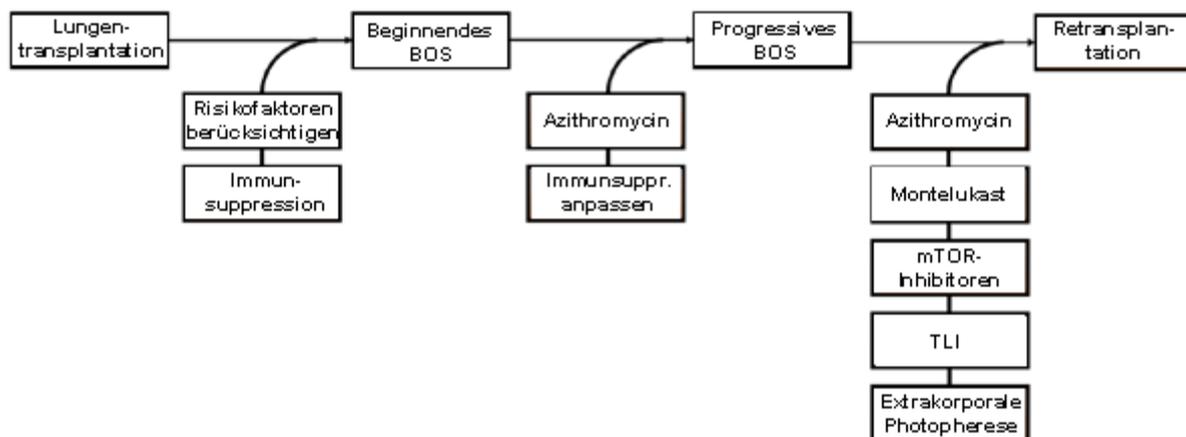


Abbildung 2: Etablierte präventive und therapeutische Strategien in der Behandlung des BOS nach Lungentransplantation; Grafik in übersetzter Form aus dem aktuellen Review „An update on current treatment strategies for managing bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation“ von Arjuna et al. entnommen [88]

Trotz hoffnungsvoller Therapieansätze ist also letztlich bislang in der überwiegenden Zahl der Fälle keine Umkehrung des eigentlichen Krankheitsprozesses möglich, auch bei erfolgreicher Behandlung kann allenfalls die Progression günstig beeinflusst, bestenfalls gestoppt werden. Je ausgeprägter dabei die BO, desto niedriger die Überlebensraten [52, 53, 82].

Prinzipiell gilt demnach, je früher das Vorliegen eines chronischen Abstoßungsprozesses diagnostiziert wird, desto besser die Erfolge der medikamentösen Intervention zur Erhaltung der Transplantatfunktion. Gefordert wäre

also ein diagnostisches „Frühwarnsystem“, das eine drohende bzw. beginnende BO noch vor der klinisch manifesten Verschlechterung der Lungenfunktion detektiert.

5.4 Diagnostik der chronischen Abstoßung nach Lungentransplantation

Klinisch beginnt die BO schleichend mit einer zunehmenden Belastungsdyspnoe und gelegentlichem Husten. Im späteren Verlauf der Erkrankung werden rezidivierende Superinfektionen und häufig eine Kolonisation mit Keimen wie *Pseudomonas aeruginosa* oder *Aspergillus fumigatus* beobachtet. In der HR-CT zeigen sich dann oft Bronchiektasen und andere Zeichen der chronischen Infektion, während der Auskultationsbefund oft unauffällig ist. Gelegentlich können Krepitationen und im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium auch Pfeifgeräusche auskultiert werden.

Der klinische Verlauf ist unterschiedlich. Bei manchen Betroffenen schreitet die Erkrankung rasch fort, sie entwickeln schwere Obstruktion und Ateminsuffizienz, häufig führt dann die Exazerbation einer Infektion zum Tod. Bei einigen kommt die Progression hingegen spontan, bei anderen durch medikamentöse Intervention längerfristig zum Stillstand. Auch ein Wechsel zwischen Episoden zunehmender Verschlechterung der Lungenfunktion und stabilen Phasen wird beobachtet.

Prinzipiell handelt es sich bei der Bronchiolitis obliterans um eine anhand des histopathologischen Befundes zu stellende Diagnose. Da es sich dabei im Gegensatz zur akuten Abstoßung aber mehr um einen fokalen Prozess („patchy disease“) handelt, ist die Aussagekraft der Biopsie hier stark eingeschränkt, bzw. es sind zahlreiche transbronchiale Biopsien (TBB) nötig, um die pathologischen Zeichen einer obliterierenden Bronchiolitis sicher nachzuweisen [48]. Pomerance et al. geben die Sensitivität der TBB für die BO mit nur 28 % an bei einer Spezifität von 75 % [89]. Gleichzeitig ist die TBB mit einem nicht unerheblichen Komplikationsrisiko behaftet. Die häufigste Komplikation ist der Pneumothorax. Darüber hinaus kann es zu Parenchymlutungen und Hämoptysen, Atemnot und einem Sättigungsabfall im Blut sowie allgemeinen Nebenwirkungen wie Fieber, Übelkeit und Erbrechen kommen [15, 90, 91].

Aus diesem Grund wurde 1993 basierend auf Lungenfunktionsparametern eine klinische Definition der chronischen Abstoßung, das Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS) eingeführt. Das BOS ist definiert als ein Abfall des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde (FEV_1) auf unter 80 % im Vergleich zu einem zuvor

bestimmten postoperativen Basiswert. Dieser ist definiert als der Mittelwert aus den zwei besten postoperativen FEV₁-Werten, gemessen im Abstand von drei bis sechs Wochen. Je nach Abfall des FEV₁ wurde zusätzlich eine Einteilung in vier Stadien vorgenommen, wobei jedem Stadium zwei Subkategorien zugeordnet wurden, je nachdem, ob pathologisch eine BO nachweisbar war oder nicht [92]:

BOS Stadium	FEV ₁ bezogen auf den Basiswert
0	80 % und mehr
1	66 – 79 %
2	51 – 65 %
3	50 % und weniger

Tabelle 2: Definition der Kriterien für das Vorliegen eines BOS und Stadieneinteilung nach den Vorgaben der International Society of Heart and Lung Transplantation von 1993

In den letzten Jahrzehnten wurden seither zahlreiche andere Marker und Parameter auf ihre Eignung für eine möglichst frühzeitige Diagnose der BO untersucht. 1996 verglichen Patterson et al. als Lungenfunktionsparameter die maximale expiratorische Atemstromstärke zwischen 25 und 75 % der Vitalkapazität (Forced Expiratory Flow bzw. FEF₂₅₋₇₅) mit dem FEV₁. Es stellte sich heraus, dass diese bereits zu einem früheren Zeitpunkt abfällt als das FEV₁ [93].

Estenne et al. passten die Diagnosekriterien unter diesem Gesichtspunkt 2002 an und ergänzten ein Stadium 0-p für „potentielles BOS“, welches im Sinne eines Alarmsignals eine Indikation zu engmaschiger Beobachtung und weiterführender Diagnostik darstellen sollte [52, 94]:

BOS Stadium	FEV ₁ bzw. FEF ₂₅₋₇₅ bezogen auf den Basiswert
0	FEV ₁ > 90 % und FEF ₂₅₋₇₅ > 75 %
0-p	FEV ₁ 81 – 90 % und/oder FEF ₂₅₋₇₅ ≤ 75 %
1	FEV ₁ 66 – 80 %
2	FEV ₁ 51 – 65 %
3	FEV ₁ ≤ 50 %

Tabelle 3: Aktualisiertes Klassifikationssystem für das BOS von 2002

Die aktuell gültigen diagnostischen Kriterien der ISHLT zur Diagnosestellung und Differenzierung einer CLAD aus dem Jahr 2019 zeigt Abbildung 1 auf Seite 23.

Verleden et al. verfolgten einen anderen Ansatz, um das diagnostische Arsenal zu erweitern. Sie stellten eine Erhöhung des expiratorischen Stickoxids (eNO) bei Lungentransplantierten mit BOS im Vergleich zu jenen ohne BOS und zu einer gesunden Kontrollgruppe fest [95]. In einer prospektiven Studie konnten sie dann nachweisen, dass der Anstieg des eNO im Mittel 8,6 Monate vor der Diagnosestellung eines BOS 1 messbar war [96].

Eine weitere wichtige Option in der Diagnostik der BO ist die hochauflösende Computertomographie (HR-CT). So fanden Ikonen et al. eine Reihe charakteristischer Kriterien in der HR-CT, die auf eine frühe BO hinweisen: Volumenreduktion, periphere Gefäßrarefizierung, Bronchiektasen, Septen- und Bronchialwandverdickung. Bei fortgeschrittenem BOS sind Hypertransparenz, Airtrapping und Mosaikperfusion zu beobachten. Die Arbeitsgruppe ordnete allen genannten visuellen Kriterien ein Score-System zu. Der errechnete Score stieg im Mittel drei Monate vor dem Abfall des FEV₁ an [97, 98].

Beim Airtrapping und bei der Mosaikperfusion handelt es sich um radiologisch definierte Phänomene. Während das Airtrapping durch die inhomogene Dichteverteilung auf expiratorischen Aufnahmen gekennzeichnet ist und durch eine pathologisch veränderte Belüftung der Lunge zustande kommt, imponiert die Mosaikperfusion durch Inhomogenität des Parenchyms auf inspiratorischen Aufnahmen [99]. Gückel et al. wiesen nach, dass das Phänomen der Mosaikperfusion im Gegensatz zum Airtrapping nicht auf einer abweichenden Lungenbelüftung beruht, sondern vornehmlich einer hypoxischen Vasokonstriktion geschuldet ist [100].

Alle genannten visuellen Kriterien haben jedoch gemeinsam, dass sie auf pathologischen Vorgängen basieren, die mit einer Veränderung der Lungendichte durch Verschiebung der Luft-Gewebe-Relation bzw. mit einer abnormen Dichteverteilung im Lungenparenchym einhergehen. Sie verändern so direkt die mittels CT erhobenen Schwächungswerte, die dann entsprechend in Bilddaten umgerechnet werden. Diese Tatsache impliziert die Möglichkeit einer direkten Quantifizierung, unabhängig vom „visuellen Umweg“.

5.5 Pulmonale Computertomographie

5.5.1 Historisches und Theoretisches zur Computertomographie

Die von G. N. Hounsfield basierend auf Algorithmen von A. M. Cormack entwickelte und 1971 erstmals eingesetzte Computertomographie (CT) [101] revolutionierte die bildgebende Diagnostik, da sie erstmalig die überlagerungsfreie Darstellung transversaler Schnittbilder des Körpers ermöglichte. Wie die klassische Radiographie misst auch die CT die Gesamtschwächung für den einzelnen Röntgenimpuls, bildet diese aber als Nichtsummationsbild ab. Multiple Pulsmessungen aus unterschiedlichen Richtungen ermöglichen den Rückschluss auf die Größe der Schwächung am jeweiligen geometrischen Ort. Die theoretischen und mathematischen Grundlagen dieser Technik hatte J. Radon schon 1917 geschaffen [102]¹.

Bei Aufnahmezeiten von vier bis fünf Minuten schien die CT zur Untersuchung des Thorax der Bewegungsartefakte wegen zunächst jedoch kaum geeignet [103]. Das Bild wandelte sich in den späten siebziger Jahren dank einer Reihe technischer Neuerungen, die Aufnahmezeiten innerhalb einer Atemanhaltephase ermöglichten. Eine Steigerung des räumlichen Auflösungsvermögens durch Erhöhung der Detektorzahl und Minimierung der Schichtdicke sowie eine Kontrastanhebung durch Verwendung neu entwickelter Algorithmen zur Rekonstruktionsberechnung stellten weitere Verbesserungen der pulmonalen CT dar. Mitte der achtziger Jahre wurde in den USA die hochauflösende Computertomographie (HR-CT = High-Resolution-CT) eingeführt, die die Darstellung ausgesuchter Lungenschichten in Dünnschichttechnik (1–2 mm Schichtdicke) mit kantenbetonendem Algorithmus ermöglichte [102]². Mit dieser Aufnahmetechnik steht heute – neben der konventionellen CT – ein verbessertes diagnostisches Instrument zur anatomischen und pathomorphologischen Beurteilung von Lungenstrukturen zur Verfügung.

Neuerungen wie die Verwendung von Schleifringen zur Hochspannungsübertragung, verbesserte Kühltechnik und Hochleistungsröhren ermöglichten lange Abtastzeiten bei kontinuierlichem Röhrenumlauf, wie sie bei der Spiraltechnik benötigt werden. Diese bot erstmalig die Möglichkeit, einen Scan der gesamten Lunge in einer Atemanhaltephase

¹ S. 1

² S. 2

durchzuführen, wobei allerdings die vergleichsweise hohe effektive Schichtdicke – bei der Spiral-CT ca. 30–50 % größer als die angegebene technische Einblendung – zu beachten ist [102]³. Das Prinzip der CT-Untersuchung beruht auf einer Messung der Absorptionswerte eines durch den im Zentrum einer schmalen Transversalen Ebene liegenden Körpers durchtretenden Strahlenbündels (Fächerstrahl) mittels eines gegenüberliegenden photoelektronischen Detektorsystems, dessen Spannung direkt von der empfangenen Strahlung abhängt. Diese Anordnung wurde immer wieder weiterentwickelt und optimiert: Schleifringtechnik, Spiral-CT, Mehrzeilen-CT, Elektronenstrahl-Tomographie, Kegelstrahl- bzw. Cone-Beam-CT, Dual- und Multi-Energy-CT sind einige Meilensteine dieser Entwicklung, die auch den Weg zur weiteren Optimierung der Untersuchungsstrategie in der CT-Diagnostik der Lunge bereitere [104-109].

Aus den bei der Untersuchung gewonnenen Spannungswerten (Rohdaten) werden für definierte Punkte im Untersuchungsfeld die entsprechenden Dichtewerte (Bildaten) errechnet, wobei ein Bildpunkt (Pixel) dem Schwächungskoeffizienten eines Volumenelements („3D-Pixel“ = Volumenpixel = Voxel) des untersuchten Gewebes entspricht. Die Höhe des jeweiligen Voxels ist abhängig von der Schichtdicke, die Kantenlänge entspricht dem Quotienten aus der Größe des Untersuchungsfeldes und der verwendeten Bildmatrix. Diese Größen bestimmen die geometrische Auflösung des Bildes.

Auf diese Weise kann für jedes Voxel ein Schwächungswert (CT-Wert) bestimmt werden, welcher – nach dem Pionier der Computertomographie – in Hounsfield-Einheiten (HE) angegeben wird. Definitionsgemäß hat Luft einen CT-Wert von –1000 HE und Wasser von 0 HE. Durch lineare Interpolation werden auf der Grundlage dieser beiden Werte alle anderen CT-Werte mess- und einteilbar. Die Skala ist nach oben offen und kann beispielsweise für Knochen Werte über 1000 HE erreichen. Jeder CT-Wert kann einem Grauwert auf einer Schwarz-Weiß-Skala zugeordnet werden. Diese Grauwerte können dann auf einem Monitor oder auf Röntgenfilm dargestellt werden. Über 2000 verschiedene Graustufen sind allerdings für das menschliche Auge nicht mehr erfassbar. Man wählt deshalb je nach diagnostischer Fragestellung einen bestimmten CT-Wert-Bereich als so genanntes Bildfenster mit einem Bildzentrum

³ S. 5-6

(„c“ = center) aus, über den das Grauwertspektrum gespreizt wird (Fensterbreite „w“ = width). CT-Werte außerhalb des Fensters werden weiß bzw. schwarz dargestellt.

Der Schwächungswert eines Voxels wird durch alle in diesem Volumenelement enthaltenen Gewebeanteile bestimmt, entspricht also de facto einem Mittelwert der Absorptionswerte aller enthaltenen Strukturen. Dieser so genannte Partialvolumeneffekt kommt in der Lunge aufgrund der hier vorkommenden erheblichen Dichteunterschiede von Luft (-1000 HE) bis hin zu kalkhaltigen Anteilen (bis 200 HE) besonders zum Tragen („Lungenfenster“). Durch eine reduzierte Schichtdicke kann der Einfluss dieses Effekts bis zu einem gewissen Grad verringert werden, da der Inhalt eines Voxels umso homogener ist, je dünner die dargestellte Gewebeschicht ist [110-115]. Neben dem Partialvolumeneffekt nimmt noch die Umgebung des jeweiligen Voxels, abhängig vom verwendeten Algorithmus, Einfluss auf die errechnete Dichte aufgrund ihrer Bestimmung über Rückrechnung aus Schwächungsmittelwerten des Gesamtquerschnitts. Zudem nimmt die Messgenauigkeit aufgrund inkonstanter Schichtdicke und konsekutiver Zunahme des Partialvolumeneffekts zur Peripherie hin ab. Die in der CT angegebenen Dichtewerte sind also keine Absolutwerte, sondern von Untersuchungsparametern und technischen Voraussetzungen abhängig [102]⁴.

Dennoch besteht für Lungengewebe bei den gängigen Strahlungsenergien eine annähernd lineare Beziehung zwischen CT-Werten und physikalischer Dichte. Döhring et al. erarbeiteten auf dieser Basis die Grundlagen für die quantitative pulmonale Computertomographie. Sie ersetzen für ihre Belüftungsanalysen der Lunge die herkömmlichen CT-Werte durch den so genannten skalierten Computertomographie-Quotienten sCTG. Dieser lässt sich anhand der Formel $sCTG = CT + 1000 \text{ HE}$ berechnen und sein Wert entspricht etwa der physikalischen Dichte in mg/cm^3 [116].

5.5.2 Quantitative Computertomographie

Die Beeinflussbarkeit der in der radiologischen Diagnostik üblichen visuellen, also qualitativen Auswertung des Bildmaterials durch subjektive Beurteilung veranlasste die Wissenschaft immer wieder nach objektiveren, quantitativen Methoden für verschiedene Untersuchungstechniken und Diagnosen zu suchen.

⁴ S. 2

In zahlreichen Studien finden semiquantitative Methoden Anwendung, die einzelne pathologische Merkmale nach einem Score-System in Häufigkeit und Ausprägungsgrad beurteilen [117-120]. Auch mit Hilfe von densitometrischen oder nuklearmedizinischen Verfahren wurde versucht, quantitative Aussagen über das untersuchte Gewebe zu treffen [110, 116]. Die HR-CT bietet jedoch – neben geringer Überlagerung und hoher Auflösung – den einmaligen Vorteil direkt nutzbarer digitaler Daten, die zu einer objektiven Aussage über die Morphologie der Lunge herangezogen werden können. Sie bietet somit eine nichtinvasive Methode zur Erkennung und quantitativen Erfassung von Lungenparenchymveränderungen, die mit einer Verschiebung der Proportionen von Gewebe, Flüssigkeit und Luft einhergehen und sie kann dabei mit direkt erhobenen, objektiven Messwerten arbeiten.

5.5.2.1 Standardisierung der Aufnahmen durch Kontrolle des Inspirationsvolumens

Ein großes Problem bei der Erhebung quantitativer Daten im Rahmen der pulmonalen CT sind die atemabhängigen physiologischen Dichteschwankungen in der Lunge aufgrund der dynamischen Luft-Gewebe-Relation.

Vielfach verwendet werden Atemkommandos, wobei je nach Studie Aufnahmen in unterschiedlichen Atemlagen, insbesondere in maximaler In- oder Expiration, präferiert werden; für die Diagnostik der chronischen Abstoßung nach Lungentransplantation werden dabei zumeist für beide Atemlagen Aufnahmen angefertigt, da bestimmte Phänomene wie die Mosaikperfusion auf inspiratorischen, andere wie das Airtrapping-Phänomen auf expiratorischen Aufnahmen besser beurteilbar sind. Eine Standardisierung per Atemkommando ist allerdings hochgradig von den individuellen Voraussetzungen der Untersuchten abhängig und da besonders pulmonal Erkrankte oft Schwierigkeiten haben zu kooperieren, ist für eine gute intraindividuelle Reproduzierbarkeit und interindividuelle Vergleichbarkeit quantitativer Daten eine präzisere Kontrolle der Inspirationstiefe zu fordern.

Eine Kontrolle über visuelles Feedback der atemabhängigen Änderung des Thoraxumfangs und die Bestimmung des intrapleurales Drucks mittels Ösophagusballon [121] waren Schritte in diese Richtung. Kalender et al. entwickelten schließlich ein halboffenes, an einen Mikrocomputer gekoppeltes Spirometersystem, welches die wichtigsten Lungenfunktionsparameter erfasst und den Luftfluss in jeder gewählten Inspirationstiefe für die Dauer des CT-Scans mechanisch unterbrechen

kann. Im Gegensatz zu den anderen Verfahren war der Einsatz des Spirometers klinisch gut praktikabel und gewährleistete ein hohes Maß an intraindividuelle Reproduzierbarkeit [122].

5.5.2.2 Auswerteverfahren

Die Auswertung wurde in den meisten Studien mithilfe manuell festgelegter „regions of interest“ (ROI) durchgeführt; es wurden so Absorptionsmittelwerte für definierte Lungenabschnitte bestimmt [110, 121, 123-126]. Der hämodynamisch erklärte Dichteanstieg von den ventralen (anterioren) zu den dorsalen (posterioren) Anteilen in Rückenlage konnte hierbei auch in Form von AP-Gradienten charakterisiert und auf Abhängigkeit von physiologischen [114, 127-129] und pathologischen [124, 126, 129, 130] Faktoren geprüft werden. Um das Lungengewebe weitläufig abzudecken, wurde in anderen Studien die mittlere Lungendichte – unter Ausschluss des umgebenden Gewebes und hilärer Strukturen – für komplette CT-Schichten bestimmt [110, 114, 122, 123, 125, 131, 132].

Da die manuelle Eingabe der ROI sowohl zeitaufwendig als auch in Präzision und Reproduzierbarkeit stark vom Auswertenden abhängig ist, wurden zur schichtweisen Auswertung semiautomatisierte Konturfindungsalgorithmen entwickelt [112, 122, 132-136]. Die Lungenkontur wird dabei schnell und präzise anhand eines eingegebenen HE-Schwellenwerts berechnet, die automatische Markierung nötigenfalls manuell korrigiert und das umliegende Gewebe subtrahiert. Als geeigneter Schwellenwert wurde in der Arbeitsgruppe um Kalender und Rienmüller [132, 135] ein Wert von -200 HE ermittelt.

Über die Bestimmung des CT-Mittelwerts hinaus hoffte man durch die Berechnung von Häufigkeitsverteilungen der HE-Werte präzisere Aussagen treffen zu können. Perzentilenberechnung zur Bestimmung der niedrigsten der 5 Perzentilen [131, 137] oder die Berechnung der relativen Häufigkeit der CT-Werte in festgelegten HE-Intervallen [123, 125, 138-142] führten aber im Vergleich mit der Mittelwertbestimmung [121, 123, 125, 126, 137, 140, 143, 144] oder der Verwendung von Score-Systemen [117, 141, 145, 146] zu keiner wesentlich höheren Korrelation mit Lungenfunktionswerten oder Pathomorphologie bei verschiedenen Krankheitsbildern.

5.5.2.3 Anwendung

Die Aussagekraft mittels CT bestimmter Absorptionswerte bezüglich pathologischer Veränderungen des Lungenparenchyms wurde in einer Vielzahl von Studien für verschiedene Erkrankungen pulmonalen und nichtpulmonalen Ursprungs, die mit Veränderungen der Dichte des Lungenparenchyms einhergehen, untersucht: Emphysem unterschiedlicher Genese [111, 123, 125, 130, 131, 136-141, 144, 145, 147], Asthma [142], Sarkoidose [148], diffus fibrosierende Alveolitis [123, 130], Pneumokoniosen [126, 135], iatrogen induzierte Lungenveränderungen nach Bleomycin- [143] und Strahlentherapie [149] sowie kardial bedingte wie Lungenödem [150] oder pulmonaler Hypertonus [129], um eine Auswahl zu nennen. In einigen dieser Studien wurden parallel Untersuchungen an Lungengesunden durchgeführt, um Vergleichswerte zu erhalten [123, 144]. Andere Studien versuchen anhand von Untersuchungen Lungengesunder ein Dichte-Schema der Lunge als Referenz zu erstellen [110] sowie den oben erwähnten physiologischen lageabhängigen Dichteverlauf innerhalb der Lunge bzw. dessen Abhängigkeit von der Atmung zu bestimmen [121, 124, 127, 128]. Hämmäinen et al. verglichen nach experimenteller einseitiger Lungentransplantation bei Schweinen die Dichte des Transplantats mit der normalen kontralateralen Lunge; außerdem beobachteten sie in wiederholten CT-Untersuchungen bei einem Patienten nach SLTx die Dichteveränderung im Transplantat im Zusammenhang mit auftretenden Abstoßungsepisoden [151].

5.6 Pulmonale Diagnostik: Methoden im Vergleich

Neben der Bewertung quantitativer CT-Befunde anhand von Referenzen bzw. im Verlauf wird in mannigfaltigen Studien der Vergleich mit den anderen wichtigen Methoden der pulmonalen Diagnostik, Lungenfunktionsdiagnostik und Histopathologie angestellt und die Korrelation der Ergebnisse untersucht.

5.6.1 Lungenfunktionsdiagnostik

Neben invasiven und nichtinvasiven Methoden zur Beurteilung pathomorphologischer Veränderungen steht die Lungenfunktionsdiagnostik als funktionelle Untersuchungsmethode zur Bestimmung statischer und dynamischer Volumina und Kapazitäten und zur Beurteilung von Atemmechanik und Gasaustausch zur Verfügung. Eine Gegenüberstellung der computertomographisch erfassten Veränderungen und der

entsprechenden Lungenfunktionsparameter ist aufgrund des Zusammenhangs zwischen morphologischen und funktionellen Veränderungen naheliegend und wurde von zahlreichen Arbeitsgruppen für unterschiedliche Erkrankungen vorgenommen.

Die meisten Studien beschäftigen sich mit dem Lungenemphysem und ermittelten für CT-Mittelwerte signifikante Korrelationen zu Lungenfunktionsparametern wie FEV₁, der Ein-Sekunden-Kapazität FEV₁/VC oder der TLC [137, 139, 144].

5.6.2 Histopathologie

Die pathomorphologische Untersuchung mittels transthorakaler bzw. -bronchialer Biopsie oder bronchioalveolärer Lavage (BAL) gewonnenen Materials stellt vor allem bei der Beurteilung der akuten Abstoßung des Lungentransplantats die Methode der Wahl dar.

Auch beim Emphysem ist die pathomorphologische Untersuchung Methode der Wahl zur Bestimmung des Emphysemausmaßes. So liegen für diese Indikation einige Studien vor, die die Ergebnisse von quantitativer CT und Pathomorphologie (histomorphometrische Untersuchung von Operationspräparaten nach Lobektomie) vergleichen [131, 138, 141]. Sowohl für die quantitative Auswertung mittels Intervall- oder Perzentilenberechnung [131, 138, 141] als auch für die semiquantitative Auswertung mittels Score-System [117, 141, 145, 146] wurden hier gute Korrelationen erzielt.

Bezüglich der Bronchiolitis obliterans ist die Parenchympiopsie von nur bescheidener diagnostischer Aussagekraft. Der Hauptgrund hierfür ist die Tatsache, dass es sich um eine „patchy disease“ handelt. Dennoch kann in Fällen, wo die Biopsie aufgrund des disseminierten Charakters der BO falsch-negativ ausgefallen war, eine Kombination mit einer im Vorfeld der Biopsie durchgeführten CT-Untersuchung die Ergebnisse wesentlich verbessern. Mittels der CT können pathologisch veränderte Bereiche aufgezeigt werden, die bei der Probenentnahme berücksichtigt werden sollten [152]. Insgesamt zeigt sich für die chronische Abstoßung in den meisten Studien eine schlechte Korrelation der bioptischen Ergebnisse mit den visuellen Abstoßungskriterien in der HR-CT. Hierbei darf jedoch nicht nur auf eine geringe Aussagekraft der visuellen Auswertung der Aufnahmen geschlossen werden, es muss vielmehr auch die Referenzmethode in Frage gestellt werden, da die Validität der Lungenbiopsie zur Diagnostik einer BO, wie bereits erwähnt, relativ gering ist [61, 97, 98].

6 ZIELSETZUNG

Mit der im Folgenden dargestellten Untersuchung sollte der Stellenwert der spirometrisch gesteuerten CT der Lunge in der Diagnostik des BOS als Ausdruck einer chronischen Abstoßung nach Lungentransplantation ermittelt werden. Es wurden dabei zwei Hauptansätze verfolgt: Zum einen die Bewertung der quantitativen CT, zum anderen die Überprüfung der gängigen visuellen Kriterien bei der Auswertung der Aufnahmen und eine mögliche Gewichtung selbiger.

Der pulmonale Funktionsverlust im Rahmen eines BOS gilt als Ausdruck einer obstruktiven Ventilationsstörung, dementsprechend wäre eine erniedrigte Lungendichte im CT zu erwarten. Mit dieser Studie sollte deshalb speziell die Hypothese überprüft werden, dass ein BOS in der spirometrisch gesteuerten quantitativen CT durch eine Veränderung der Lungendichte imponiert und anhand dieser diagnostiziert werden kann. Erwartet wurden hierbei eine insgesamt verminderte mittlere Dichte, eine inhomogene Dichteverteilung, für die quantitativ eine Zunahme der Standardabweichung angenommen wird, und möglicherweise auch eine Veränderung der Dichtegradienten innerhalb des Lungengewebes. Zusätzlich sollte die quantitative CT anhand einer Verlaufskontrolle nach einem Jahr hinsichtlich ihres prospektiven Wertes überprüft werden. Eine Teilveröffentlichung der Studienergebnisse erfolgte 2002 in der Fachzeitschrift *Radiology* [153].

Die diagnostischen Möglichkeiten, Risikopersonen möglichst frühzeitig zu erfassen, entsprechend zu überwachen und zu therapieren, sind aber auch heute noch, viele Jahre nach Durchführung der vorliegenden Studie, begrenzt. Der Ansatz einer spirometrisch gesteuerten quantitativen HR-CT wurde seit unserer Untersuchung im Rahmen der Abstoßungsdiagnostik nach Lungenfunktion leider nicht weiterverfolgt. Zwar gab es ein paar Untersuchungen, bei denen die CLAD mittels quantitativer CT-Verfahren untersucht wurden, sie waren letztlich aber nicht wirklich vergleichbar und eine spirometrische Steuerung erfolgte in keinem Fall. Zuletzt gab es 2017 und 2018 aus der Studiengruppe um Barbosa in Philadelphia mehrere Veröffentlichungen mit vielversprechenden Ergebnissen [154-156]. Der zunehmende Einsatz von Methoden auf Grundlage künstlicher Intelligenz eröffnet auch bei dem Versuch einer frühzeitigen BO-Diagnosestellung mittels CT interessante neue Möglichkeiten [154].

Eine vollständige Veröffentlichung der Untersuchung und eine Neubewertung der Ergebnisse unter aktuellen Gesichtspunkten soll die Frage klären, ob der Ansatz eines mittels spirometrisch gesteuerter quantitativer HR-CT ermittelten kritischen Schwellenwertes nicht nur zur Diagnostik einer vorliegenden CLAD, sondern auch zur Identifizierung von Risikopersonen mit aktuellen Techniken neu verfolgt werden sollte. In diesem Zusammenhang soll auch das Studiendesign hinsichtlich möglicher Optimierungen auf den Prüfstand kommen.

Darüber hinaus soll eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt werden, bei der alle untersuchten Kriterien in Korrelation zum Überleben der Untersuchten gesetzt werden, um ihre diesbezügliche Aussagekraft zu überprüfen.

7 PATIENTENKOLLEKTIV UND METHODIK

Die dieser Untersuchung zugrunde liegende Studie entstand an der Klinik für Radiologie am Campus Virchow-Klinikum der Charité-Universitätsmedizin Berlin (damaliger Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Roland Felix) in Kooperation mit dem Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB, damaliger Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Roland Hetzer). CT-Scans und Lungenfunktionsuntersuchungen fanden im Zeitraum zwischen Mai 1997 und Januar 2000 statt. Der Stichtag für die Überlebenszeitanalyse war der 1. September 2020.

7.1 Patientenkollektiv

Untersucht wurden 49 Personen, welche ein Lungen- bzw. Herz-Lungen-Transplantat empfangen hatten. Bei den 29 weiblichen und 20 männlichen Patienten des DHZB war in 3 Fällen eine einseitige (SLTx), in 22 Fällen eine doppelseitige (DLTx) Lungentransplantation und in 23 Fällen eine Herz-Lungen-Transplantation (HLTx) durchgeführt worden. Ein Patient wurde zweizeitig transplantiert, d. h. bei ihm wurden im Abstand von zehn Monaten zwei SLTx durchgeführt, zunächst rechtsseitig, dann links. Da der Patient somit sequenziell auf beiden Seiten transplantiert wurde, wird er in dieser Studie der Gruppe mit DLTx zugeordnet. Die Teilnehmenden waren zwischen 11 und 67 Jahre alt, wobei das mittlere Alter 37 Jahre \pm 15 Jahre Standardabweichung betrug. Die Transplantationsindikationen waren: Primär pulmonale Hypertonie (PPH; 14 Fälle), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD; 13 Fälle), zystische Fibrose (CF; 8 Fälle), Eisenmenger-Syndrom (EM; 7 Fälle), interstitielle Lungenerkrankung (ILD; 4 Fälle), Alpha-1-Antitrypsinmangel [Laurell-Eriksson-Syndrom] (A-1-AT; 2 Fälle), diffus fibrosierende Alveolitis (1 Fall). Bei allen Untersuchten wurde im Rahmen der Verlaufskontrolle 8 bis 87 Monate postoperativ eine spirometrisch gesteuerte CT-Untersuchung in der Strahlenklinik der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, durchgeführt. Dabei war eine Posttransplantationsperiode von mindestens acht Monaten vor Durchführung der CT Einschlusskriterium für die Studie. Ausgeschlossen wurden Personen, die entsprechend der Richtlinien der International Society of Heart and Lung Transplantation klinisch bzw. diagnostisch Zeichen einer akuten Abstoßung oder einer pulmonalen Infektion aufwiesen, da diese Erkrankungen wie die BO mit Veränderungen im Bereich der kleinen Luftwege einhergehen und eine solche somit vortäuschen, maskieren oder überlagern können.

7.2 Computertomographische Untersuchung

7.2.1 Spirometrische Steuerung und Messtechnik

Zur Standardisierung der Inspirationstiefe wurde die von Kalender et al. [122] beschriebene spirometrische Steuerung eingesetzt. Untersuchte atmen durch das Mundstück eines offenen, nach BTPS (body temperature pressure saturated) korrigierten Spirometers. Ein an das Spirometer angeschlossener Mikrocomputer ermöglicht es, den Atemfluss zu messen und in jeder beliebigen Inspirationstiefe mittels einer Klappe zu unterbrechen.

Die Teilnehmenden wurden über den Ablauf der Untersuchung ausführlich aufgeklärt und konnten sich mit dem Spirometer vertraut machen. Durch das Entfernen des Mundstücks waren sie zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung in der Lage, die Spirometerkontrolle zu unterbrechen.

Zunächst wurde für jeden Untersuchten in Rückenlage die aktuelle Vitalkapazität bestimmt. Anschließend konnten die für die CT-Messungen gewünschten Atemvolumina in % der Vitalkapazität (VC) über den Mikrocomputer festgelegt werden. Nach maximaler Expiration wurde der Atemfluss der nachfolgenden Inspiration bei Erreichen des jeweils gewünschten Atemvolumens durch Schluss der Spirometerklappe für eine Sekunde unterbrochen und der Scan durchgeführt. Dies geschah für jedes untersuchte Level bei 20 %, 50 % und 80 % der VC.

Alle CT-Untersuchungen wurden an einem Somatom Plus 4 (Firma Siemens, Forchheim) durchgeführt. Das Gerät wurde vor jeder Untersuchung anhand eines speziellen Lungenphantoms kalibriert. Gescannt wurden drei Schichten, wobei die eine in Höhe der Carina festgelegt wurde (Schicht II bzw. mittlere Schicht), eine 5 cm darüber (Schicht I bzw. apikale Schicht) und eine 5 cm darunter (Schicht III bzw. basale Schicht).

Um die gemessenen Volumeneinheiten und dadurch den Einfluss des Partialvolumeneffektes so klein wie möglich zu halten, wurden die Scans in Dünnschichttechnik mit einer Schichtdicke von 1 mm angefertigt. Die Scanzeit betrug 1 s bei einer Röhrenspannung von 140 kV und einer Röhrenstromstärke von 146 mA. Durch die gewählte Scanzeit konnten Bewegungsartefakte weitgehend vermieden werden.

Die so gemessenen Rohdaten wurden mit einem hochauflösenden Algorithmus (AB 82) rekonstruiert.

7.2.2 Quantitative Auswertung der Aufnahmen

Die Aufnahmen wurden mittels der im Somatom Plus 4 integrierten PULMO-Evaluationssoftware ausgewertet.

Die Software beinhaltet einen semiautomatischen Konturfindungsalgorithmus, der von Kalender et al. entwickelt und erstmals beschrieben wurde [132]. Er ermöglicht eine Trennung des für die Auswertung relevanten Lungenparenchyms von umgebendem Weichteilgewebe und Mediastinalstrukturen. Durch Vergleich der CT-Werte benachbarter Pixel können so die Konturen beider Lungenflügel getrennt dargestellt werden. Für die Berechnung der Konturlinie wurde der in früheren Studien [122, 125, 132, 135] ermittelte Schwellenwert von -200 HE festgelegt, Bildpunkte mit niedrigeren CT-Werten wurden dem Lungengewebe zugeordnet.

Das Programm ermöglicht im Anschluss an die automatische Konturfindung eine manuelle Korrektur. Kalender et al. wiesen in ihrer Beschreibung der Methode auf die Beeinflussbarkeit durch die subjektive Einschätzung des Korrigierenden hin [132]. Die Korrekturen wurden deshalb alle von derselben Bedienerin ausgeführt, um eine bestmögliche Reproduzierbarkeit zu erreichen.

Dabei wurden folgende Strukturen, wenn fälschlicherweise ausgeschlossen, manuell inkludiert:

- Lungenparenchymverdichtungen
- Septalverdickungen

Folgende Strukturen wurden, wenn falsch eingeschlossen, manuell exkludiert:

- Trachea sowie alle an das Mediastinum angrenzenden Hauptbronchien und Lungengefäße
- Schlagschatten des Herzens
- Pleuraverdickungen
- Anschnitte des Lebergewebes in den basalen Schichten

Für das so vom umgebenden Gewebe abgegrenzte Lungenparenchym wurde für jede Schicht und jede Atemlage die mittlere Dichte (ME) in Form des Mittelwerts aller CT-Werte in HE sowie die Standardabweichung (SD) ermittelt. Ausgewertet wurden dabei einmal rechter und linker Lungenflügel getrennt sowie der gesamte erfasste Lungenquerschnitt. Bei der Berechnung wurden alle Werte im Dichtebereich von -1024 bis -500 HE eingeschlossen. Bei der numerischen Auswertung wurde zudem die relative Häufigkeit der CT-Werte in diesem Bereich ermittelt und eine Histogrammkurve erstellt.

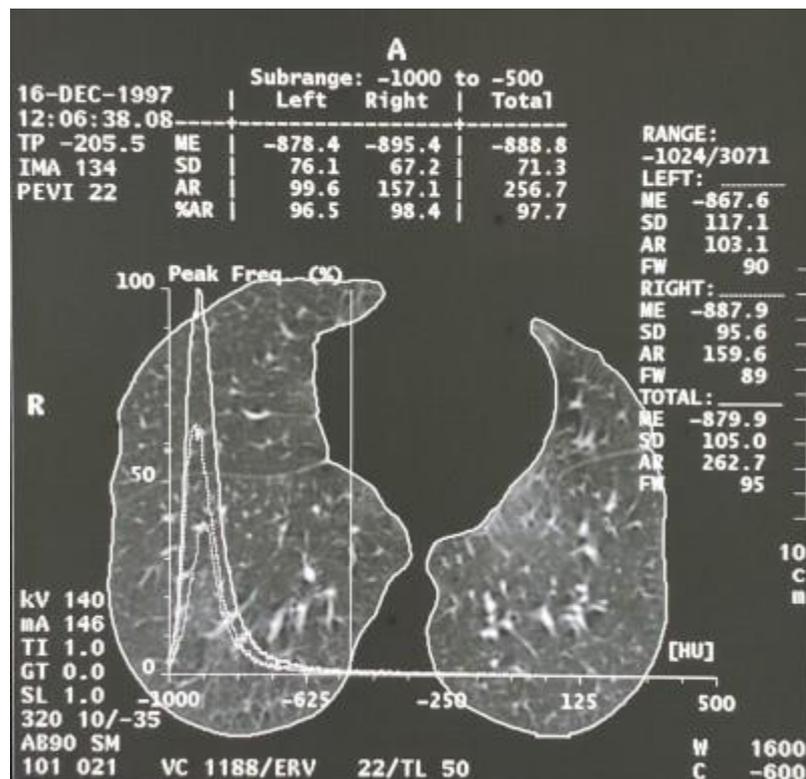


Abbildung 3: Beispiel für die Ausgabe der Pulmo-Evaluationssoftware für eine Aufnahme bei 50 % der Vitalkapazität

Bei Untersuchten mit DLTx bzw. HLTx, die beide Lungenflügel von einem Spender simultan transplantiert bekommen haben, ging immer die mittlere Dichte des gesamten erfassten Lungenquerschnitts und die dazugehörige SD in die statistische Auswertung ein, da das Konzept des BOS als Ausdruck der chronischen Abstoßung, also eines immunologischen Prozesses, impliziert, dass das gesamte Transplantat in gleichem Maße betroffen ist. Eine Voraussetzung für die Anwendbarkeit der durchgeführten statistischen Tests ist außerdem die Unabhängigkeit der Stichproben. Diese wäre bei separater Einbeziehung der Werte von rechtem und linkem Lungenflügel ein und

desselben Organs bzw. Patienten nicht gegeben. Es ist außerdem unmöglich, die BOS-definierenden Lungenfunktionswerte für rechte und linke Lunge separat zu bestimmen. Die Diagnose BOS kann also nur für die gesamte Lunge gestellt werden [153].

Bei Untersuchten mit SLTx wurden nur die für das Transplantat ermittelten CT-Werte einbezogen, da nur dort eine Manifestation des Abstoßungsprozesses zu erwarten ist.

7.2.3 Visuelle Auswertung

Zusätzlich zur quantitativen Auswertung wurden sowohl die HR-CT- als auch die Spiral-CT-Aufnahmen von zwei erfahrenen Untersuchern im Konsensverfahren visuell ausgewertet. Für diese Auswertung wurde ein weites Lungenfenster mit einer Fensterweite von 1600 HE und einer Fenstermitte von -600 HE gewählt, wie es für die Dokumentation der pulmonalen HR-CT empfohlen wird [157], um die Vorteile der räumlichen Auflösung voll zu nutzen. Als visuelle Kriterien für eine mögliche chronische Abstoßung wurden Bronchiektasie, inhomogene Dichteverteilung, Airtrapping und Mosaikperfusion nach Vorhandensein und Ausprägung beurteilt. Geprüft wurde auch das Vorkommen von Bronchuswandverdickungen und interstitiellen Veränderungen, ohne dass hier eine Graduierung vorgenommen wurde.

Die genauen Kriterien der visuellen Auswertung zeigt Tabelle 4:

Befund	Vorhanden	Grad	Gradingkriterien	beurteilte Struktur (Auswahl herangezogener Aufnahmen)
Bronchiektasie	nein	0	B < G	Durchmesser quer angeschnittener peripherer Bronchien (B) und des begleitenden Gefäßes (G)
		1	B = oder geringfügig größer als G	
	ja	2	B etwa 1,5mal so groß wie G	
		3	B etwa 2mal so groß wie G	
		4	B mehr als 2mal so groß wie G	
Inhomogene Dichte	nein	0	keine Inhomogenität	Dichteverteilung im Lungengewebe (HRCT alle Atemlagen und Spiral-CT in Inspiration)
		1	nicht sicher auszuschließen	
	ja	2	geringgradige Inhomogenität	
		3	mittelgradige Inhomogenität	
		4	ausgeprägte Inhomogenität	
Airtrapping	nein	0	keine Inhomogenität	Dichteverteilung in Expiration (HRCT)
		1	nicht sicher auszuschließen	
	ja	2	geringgradige Inhomogenität	
		3	mittelgradige Inhomogenität	
		4	ausgeprägte Inhomogenität	
Mosaikperfusion	nein	0	keine Inhomogenität	Dichteverteilung in Inspiration (HRCT)
		1	nicht sicher auszuschließen	
	ja	2	geringgradige Inhomogenität	
		3	mittelgradige Inhomogenität	
		4	ausgeprägte Inhomogenität	
Bronchuswandverdickung	nein			Periphere Bronchien (HR-CT und Spiral-CT)
	ja			
Interstitielle Veränderungen	nein			Septen
	ja			

Tabelle 4: Detaillierte Auflistung aller im Rahmen der visuellen Auswertung beurteilten Kriterien für das mögliche Vorliegen einer chronischen Abstoßung

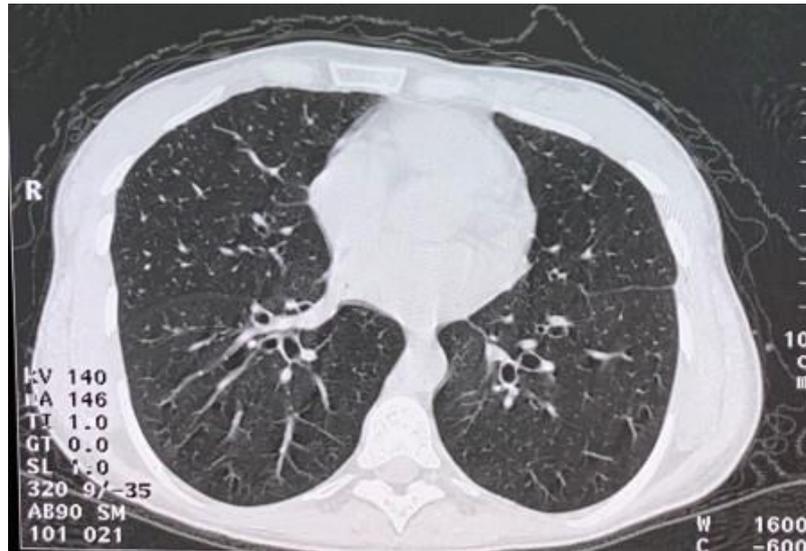


Abbildung 4: Bronchiektasie – die Aufnahme zeigt Anschnitte von Bronchien, deren Durchmesser mehr als doppelt so groß wie die begleitende Pulmonalarterie ist, was entsprechend der Definition der visuellen Kriterien einer Bronchiektasie 4. Grades entspricht

Das Airtrapping-Phänomen ist definiert als das Vorhandensein von Bereichen mit abnorm geringer Dichtezunahme in Expiration; es äußert sich also in Form einer inhomogenen Dichteverteilung auf den expiratorischen Aufnahmen [99, 158].

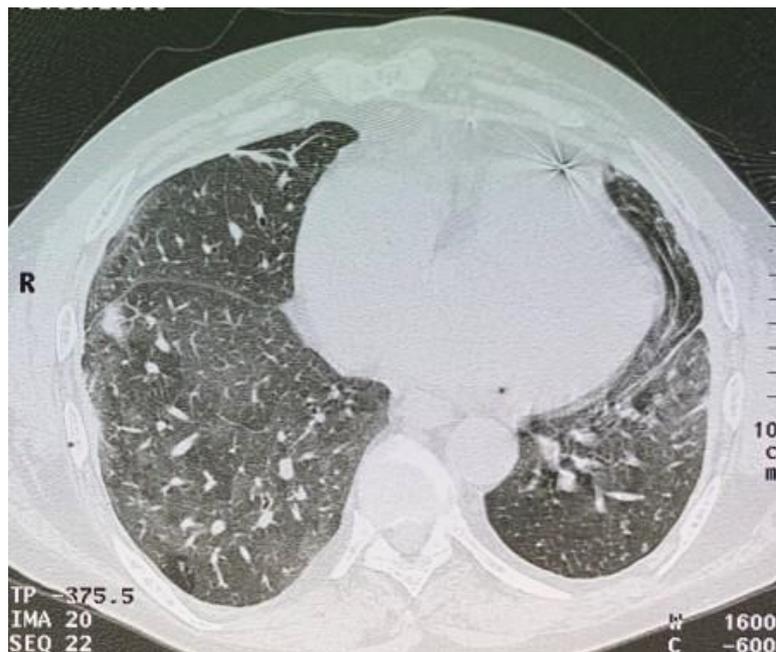


Abbildung 5: Airtrapping – die bei 20 % VC angefertigte Aufnahme zeigt Inhomogenitäten, welche als mittelgradig eingestuft wurden, was entsprechend der Definition der visuellen Kriterien einem Airtrapping 3. Grades entspricht

Die Mosaikperfusion äußert sich hingegen per definitionem als parenchymale Inhomogenität in Inspiration [99, 100].



Abbildung 6: Mosaikperfusion – die bei 80 % VC angefertigte Aufnahme zeigt Inhomogenitäten, welche als mittelgradig eingestuft wurden, was entsprechend der Definition der visuellen Kriterien einer Mosaikperfusion 3. Grades entspricht

Während der visuellen Betrachtung wurde außerdem entschieden, welche Aufnahmen aufgrund von Atem- oder anderen Artefakten von der quantitativen Auswertung ausgeschlossen werden müssen. Die expiratorischen Aufnahmen eines Patienten waren aufgrund von Atemartefakten auch visuell nicht hinreichend beurteilbar.

7.3 Lungenfunktionsprüfung

Im Rahmen der Nachsorge müssen sich alle Lungentransplantierten wiederholt Lungenfunktionsprüfungen unterziehen. Die Studienteilnehmenden wurden anhand dieser Untersuchungsergebnisse auf das Vorliegen eines BOS überprüft. Die Lungenfunktionstests wurden in aufrechter Körperhaltung an einem Standardspirometer (Master Screen der Firma Jäger, Würzburg) durchgeführt.

Für die Auswertung wurden retrospektiv jene Lungenfunktionstests ausgewählt, die der CT zeitlich am nächsten lagen, maximal aber zwei Wochen vor oder nach der CT

stattgefunden hatten. Zusätzlich zu diesen Lungenfunktionswerten zum Zeitpunkt der CT-Untersuchung ± 2 Wochen (Zeitpunkt T1) wurden jene im Rahmen der Verlaufskontrolle ein Jahr nach der CT ± 2 Monate (Zeitpunkt T2) erhobenen zur Auswertung herangezogen. Der Vergleich mit diesen Folgeuntersuchungen sollte die Frage beantworten, ob die Ergebnisse der quantitativen CT eine prädiktive Aussagekraft bezüglich des weiteren Verlaufs haben.

Entsprechend der Definition der ISLHT wurde dabei für jeden Untersuchten der Wert des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde (FEV_1) zur Auswertung herangezogen. Per definitionem liegt ein BOS vor, wenn das FEV_1 im Vergleich zu einer individuellen Baseline auf unter 80 % fällt. Die Baseline wiederum ist definiert als der Durchschnittswert der beiden besten in Folge gemessenen Werte, die im Abstand von drei bis sechs Wochen erhoben wurden [92, 94]. Da sich das FEV_1 im Laufe der Zeit auch verbessern kann, wurde die Baseline für beide Untersuchungszeitpunkte separat bestimmt.

7.4 Statistische Auswertung

7.4.1 Datenverarbeitung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte computergestützt mit Hilfe der Software SPSS 10.0 bzw. 25 für Microsoft Windows. Für die ROC-Kurven-Berechnung wurde CLABROC für Apple MacIntosh zu Hilfe genommen.

7.4.2 Signifikanzniveau

Für alle Tests galt ein Signifikanzniveau von fünf Prozent ($\alpha = 5\%$), d. h. das Vorliegen von Unterschieden zwischen den Gruppen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet, $p \leq 0,01$ als hochgradig signifikant.

7.4.3 Vergleich der mittleren Dichte und der Standardabweichung für Untersuchte mit und ohne BOS

Die Gruppeneinteilung für die statistische Auswertung wurde anhand des Klassifikationsmerkmals BOS für die Zeitpunkte T1 und T2 vorgenommen. Da die Messwerte keiner Normalverteilung unterlagen, erfolgte – unter Berücksichtigung der Stetigkeit der abhängigen Variablen – der Gruppenvergleich mit einem nichtparametrischen Test für zwei Stichproben, dem Rangtest nach Mann-Whitney für

unabhängige Stichproben (Mann-Whitney-U-Test). Verglichen wurden dabei für beide Untersuchungszeitpunkte zum einen die mittlere Lungendichte, zum anderen die Standardabweichung für alle drei anatomischen Schichten und Atemlagen. Anatomisches und inspiratorisches Level gingen dabei als Faktoren in die Berechnung mit ein; die Werte wurden also nicht gepoolt. Dementsprechend wurden pro Person insgesamt 18 Werte, gewonnen aus neun Aufnahmen, ausgewertet. Die Standardabweichung wurde dabei als Maß für die Inhomogenität des Lungenparenchyms herangezogen.

7.4.4 Vergleich der mittleren Dichte der verschiedenen anatomischen Schichten

Für beide Gruppen wurden die Dichtewerte der einzelnen anatomischen Schichten auf signifikante Unterschiede überprüft, um mögliche Veränderungen des intrapulmonalen apiko-basalen Dichtegradienten im Zusammenhang mit dem Vorliegen eines BOS zu überprüfen.

7.4.5 Wertung der Tests durch Analyse der ROC-Kurven und Bestimmung des idealen diagnostischen Grenzwertes (Cut-Off-Punkt)

ROC-Kurven (ROC = Receiver-Operating-Characteristics) geben einen Überblick über die Sensitivität und die Spezifität eines diagnostischen Tests. In einer ROC-Kurve werden für verschiedene über den Wertebereich des Tests variierte Cut-Off-Punkte Sensitivität und Spezifität gegeneinander aufgetragen.

Trennschärfe weist ein diagnostischer Test dann auf, wenn sich die Kurve signifikant von der Diagonalen des umschließenden Quadrates unterscheidet. Im Idealfall, also bei hundertprozentiger Trennschärfe des Tests, liegt die Kurve auf der linken bzw. oberen Begrenzungsseite dieses Quadrates.

Als Maß für die Güte eines diagnostischen Tests dient die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC = Area Under Curve). Der Wert dieser Fläche liegt zwischen 0,5 und 1, wobei ein höherer Wert einer besseren Güte entspricht.

Um anhand eines quantitativen diagnostischen Tests eine binäre Aussage zu treffen, ist es nötig, einen spezifischen Trennwert oder Cut-Off-Punkt zu bestimmen. Dieser trennt zwischen positivem und negativem Testergebnis und ordnet die einzelnen Untersuchten entsprechend einer der zwei Gruppen zu. Anschließend lassen sich Testergebnis und Zustand des Untersuchten in einer Vierfeldertafel gegenüberstellen und Sensitivität,

Spezifität sowie der für eine Einschätzung des Testergebnisses im klinischen Gebrauch wichtige positive und negative Vorhersagewert errechnen.

Für die ROC-Analyse im Rahmen dieser Studie wurden durch einen Paarvergleich zunächst die Aufnahmen jener Schicht und Atemlage bestimmt, welche die beste Differenzierung zwischen Personen mit und ohne BOS ein Jahr nach der CT ermöglichten.

Auf der Basis dieser Daten wurden ROC-Kurven erstellt und die diagnostische Wertigkeit der Test-Parameter ME und SD zur Vorhersage eines BOS durch den Vergleich der jeweiligen AUC überprüft.

Anschließend wurde der ideale diagnostische Cut-Off-Punkt bestimmt. Gewählt wurde dabei der diagnostische Trennwert, für den die Summe aus Spezifität und Sensitivität am größten war.

7.4.6 Vergleich der Ergebnisse der visuellen Auswertung mit der Lungenfunktion sowie der quantitativen CT

Die visuellen Bewertungskriterien wurden überprüft, indem die Ergebnisse der visuellen Auswertung sowohl mit denen der quantitativen CT als auch mit denen der Lungenfunktionsprüfung verglichen wurden. Der Vergleich der visuellen Analyse mit der mittleren Lungendichte erfolgte mittels des Fisher-Exact-Tests, beim Vergleich der visuellen Analyse mit der mittleren Lungendichte wurde eine faktorielle Varianzanalyse durchgeführt.

7.4.7 Überlebenszeitanalyse

Für die Analyse der Überlebenszeitdaten wurde das Kaplan-Meier-Verfahren benutzt. Zum Vergleich der Überlebenszeiten zwischen Gruppen mit bzw. ohne ein bestimmtes quantitatives bzw. visuelles Kriterium wurde der Log-rank-Test angewandt.

Als Endpunkte wurden der Tod bzw. die Replantation gesetzt. Es wurden dabei sowohl das Gesamtüberleben (Zeit von der CT-Untersuchung bis zum Tod jedweder Ursache) als auch das Transplantat-spezifische Überleben (Zeit von der CT-Untersuchung bis zum Transplantat-bedingten Tod, also dem Tod infolge von Transplantatversagen/Abstoßung) untersucht. Zensierte Fälle, bei denen der Tod bzw. der Transplantat-bedingte Tod nicht eingetreten ist oder welche der Nachbeobachtung

verloren gegangen sind („lost to follow-up“), wurden mit dem Zeitpunkt des letzten Kontakts bzw. des nicht-Transplantat-assoziierten Todes entsprechend berücksichtigt.

8 ERGEBNISSE

8.1 Entwicklung der Lungenfunktion vom Zeitpunkt der CT bis zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle nach einem Jahr

Tendenziell zeigte die überwiegende Mehrheit der Untersuchten im Laufe der Zeit eine Verschlechterung der Lungenfunktion, welche diagnostisch durch einen Abfall des FEV₁ imponierte. Den Verlauf der Lungenfunktion im Beobachtungszeitraum für alle 40 Teilnehmenden, für die eine Follow-Up-Untersuchung nach einem Jahr vorlag, zeigt die folgende Abbildung:

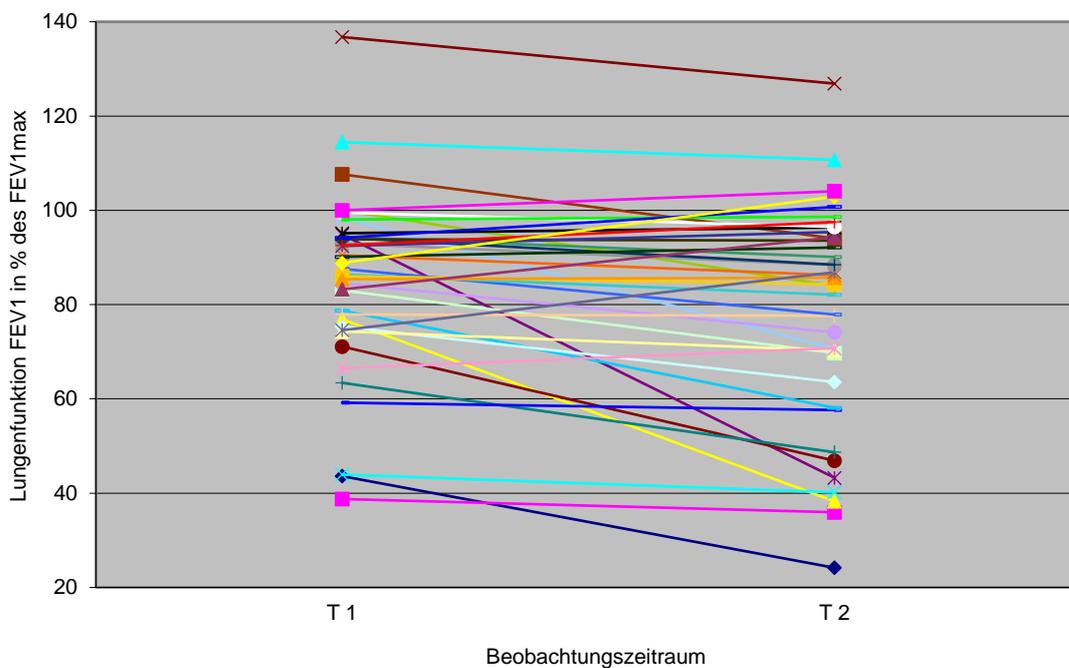


Abbildung 7: Entwicklung der Lungenfunktion zum Zeitpunkt der CT (T1) und ein Jahr später (T2) – Erfassung der Lungenfunktion als FEV₁ in % des jeweiligen Baselinewertes FEV₁ max; übernommen von Knollmann et al. [153]

Zum Zeitpunkt der CT erfüllten 15 der insgesamt 49 Untersuchten die klinischen Kriterien eines BOS. Drei starben innerhalb des Beobachtungszeitraums, wobei diese zum Zeitpunkt der CT alle drei frei von BOS gewesen waren. Von weiteren sechs Untersuchten, zwei davon aus der BOS-Gruppe, stand keine Follow-Up-Untersuchung zum Zeitpunkt T2 zur Verfügung.

Bezüglich der Lungenfunktion zeigte sich am Ende des Beobachtungszeitraums ein Jahr nach der CT folgende Entwicklung: In fünf Fällen war ein BOS neu aufgetreten. Bei 13 der 15 Untersuchten, bei denen zum Zeitpunkt der CT bereits ein BOS diagnostiziert worden war, war eine Follow-Up-Untersuchung zum Zeitpunkt T2 verfügbar. In sieben Fällen blieb das BOS von der Ausprägung her unverändert, in dreien hatte sich die Lungenfunktion um ein, in zweien sogar um zwei Stadien verschlechtert. Bei einem Patienten hatte sie sich von einem vormals erstgradigen BOS auf ein normales Maß verbessert. Insgesamt waren zum Zeitpunkt T2 also 17 der 40 erfassten Transplantierten der BOS-Gruppe zuzuordnen [153].

8.2 Vergleich der Lungenfunktionsprüfung mit den Ergebnissen der quantitativen CT

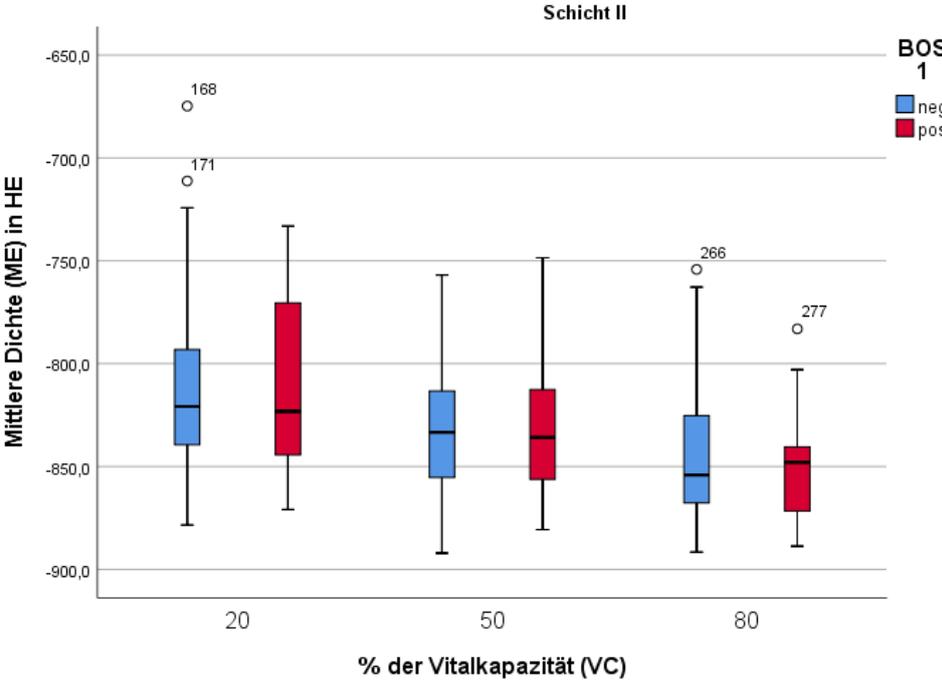
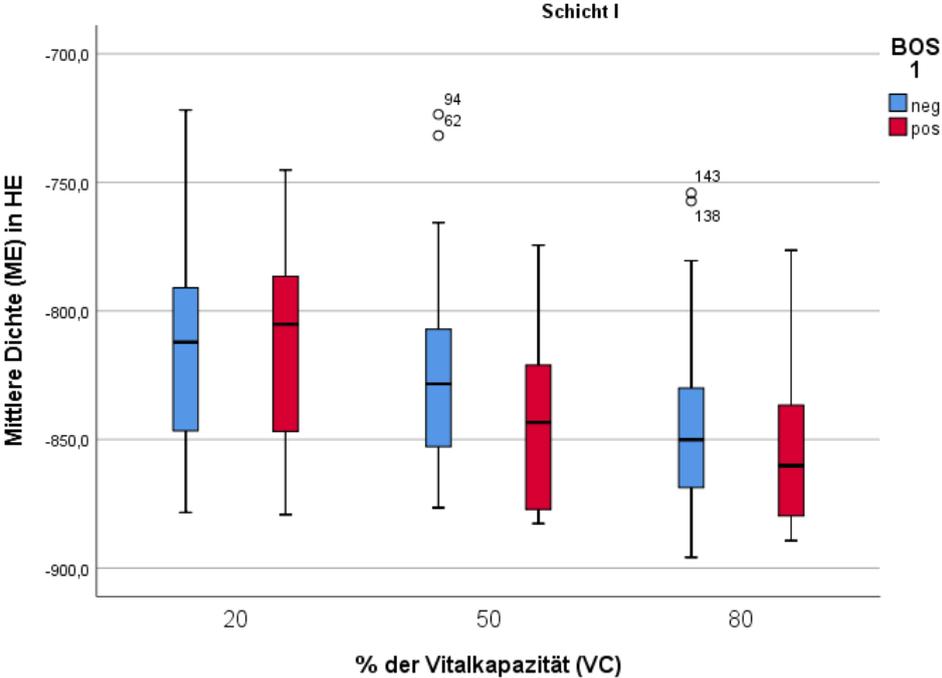
Zunächst wurde zum Zwecke der Plausibilitätskontrolle die mittlere Lungendichte als Funktion der Atemlage bzw. der anatomischen Position betrachtet. Erwartungsgemäß nahm die mittlere Lungendichte bei Inspiration durch die Verschiebung der Luft-Gewebe-Relation zugunsten der Luft signifikant ab ($p < 0,001$). Auch der Dichtevergleich zwischen apikalen und basalen Schichten erbrachte für die basalen Lungenanteile signifikant niedrigere Werte als für die weiter apikal gelegenen Abschnitte ($p = 0,007$) und entsprach damit dem erwarteten apiko-basalen Dichteverlauf.

Anhand der Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung wurden die Transplantierten dann in zwei Gruppen eingeteilt, eine mit, eine ohne BOS. Nun wurden die mittels quantitativer CT bestimmte mittlere Dichte (ME) des Lungengewebes sowie die Standardabweichung (SD) beider Gruppen verglichen und für jede Atemlage und Schicht eine Korrelation zwischen ME bzw. SD und klinisch diagnostiziertem BOS erstellt. Dies geschah sowohl mit den Lungenfunktionswerten zum Zeitpunkt der CT (T1) als auch mit den ein Jahr später (T2) erhobenen, anhand derer überprüft werden sollte, ob die quantitative CT eine prospektive Aussagekraft hat.

8.2.1 Korrelation zwischen CT-Werten und Lungenfunktion

Zum Zeitpunkt der CT konnte für die Gesamtheit der Untersuchten keine signifikante Korrelation zwischen klinisch diagnostiziertem BOS (BOS zum Zeitpunkt T1 = BOS 1) und der mittleren Dichte des Lungengewebes nachgewiesen werden. Die Lungendichte

der BOS-Gruppe lag dabei mit $-829 \text{ HE} \pm 4$ nur unwesentlich unter jener ($-822 \text{ HE} \pm 3$) der Gruppe mit normaler Lungenfunktion. Bei $p = 0,11$ ist dieser Unterschied als eindeutig nicht signifikant zu werten.



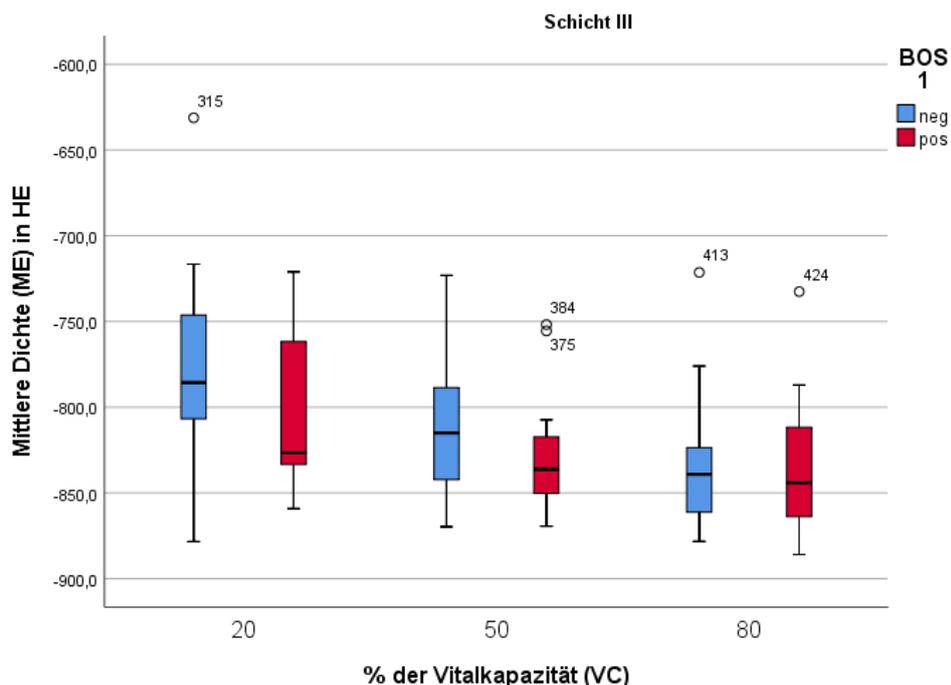


Abbildung 8 a-c: Explorative Datenanalyse: Mittlere Lungendichte (ME) als eine Funktion der Atemlage in % der Vitalkapazität (% VC) bei Untersuchten mit normaler Lungenfunktion (blaue Boxen) und mit BOS (rote Boxen) zum Zeitpunkt der CT (T1) für alle drei anatomischen Schichten

Auch durch einen für die einzelnen Schichten und Atemlagen separaten Gruppenvergleich konnte in keinem Fall ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Die teilweise nachweisbare Tendenz zeigte sich am deutlichsten in der basalen Schicht bei 50 % VC.

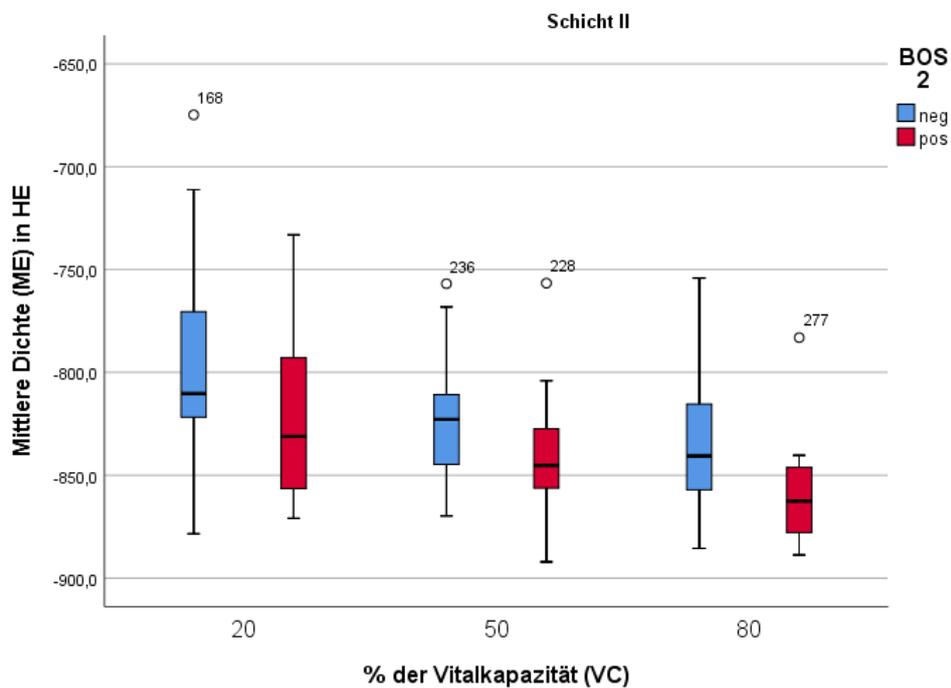
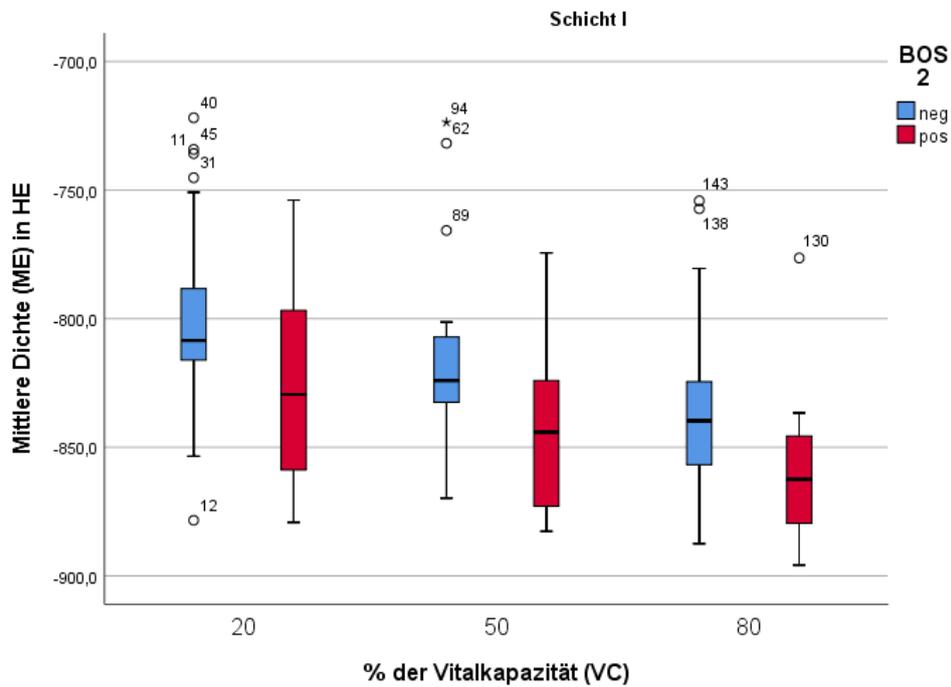
	Schicht I	Schicht II	Schicht III
20 % VC	1,000	0,846	0,596
50 % VC	0,267	0,930	0,222
80 % VC	0,358	0,550	0,504

Tabelle 5: Signifikanz (p) der Unterschiede in der mittleren Lungendichte zwischen Untersuchten mit und ohne BOS für die verschiedenen Atemlagen und Schichten zum Zeitpunkt T1

Nur nach Ausschluss jener 9 Personen, von denen keine Verlaufskontrolle zum Zeitpunkt T2 verfügbar war, erbrachte der Gruppenvergleich auch zum Zeitpunkt T1 ein statistisch signifikantes Ergebnis. Im Einzelnen ergab sich hier bei einer mittleren Dichte

von $-831 \text{ HE} \pm 4$ in der BOS-Gruppe gegenüber $-819 \text{ HE} \pm 3$ ein hochgradig signifikanter Unterschied bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,01$.

Ein eindeutiges Bild zeigt sich dann bei der Auswertung der Verlaufskontrolle: Die Personen, bei denen ein Jahr (± 2 Monate) nach der CT-Untersuchung ein BOS diagnostiziert wurde (BOS zum Zeitpunkt T2 = BOS 2), hatten in allen Schichten und Atemlagen deutlich niedrigere CT-Werte als jene, die frei davon waren.



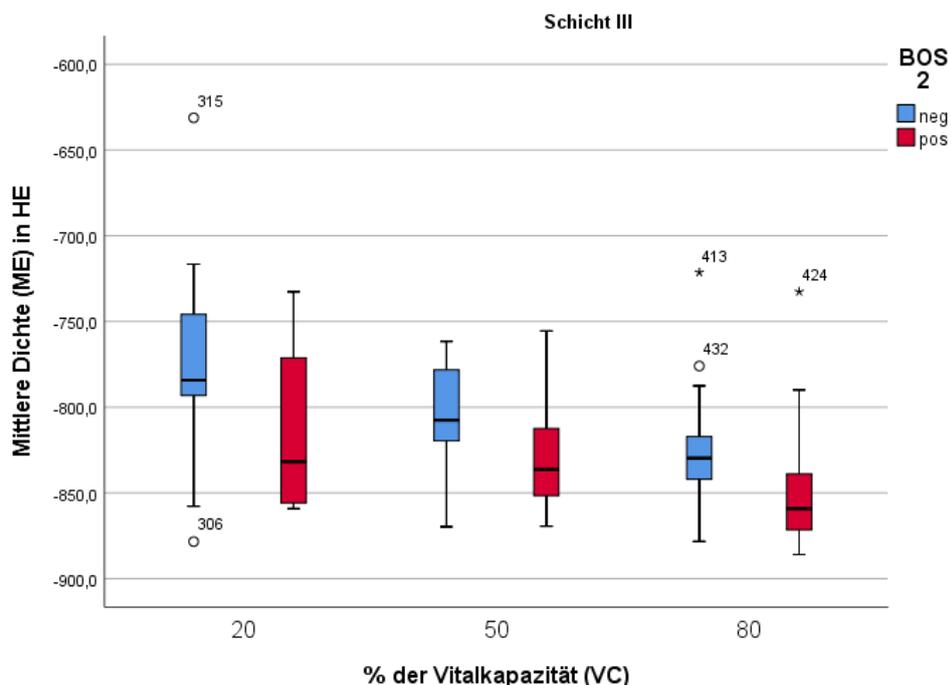


Abbildung 9 a-c: Explorative Datenanalyse: Mittlere Lungendichte (ME) als eine Funktion der Atemlage in % der Vitalkapazität (% VC) bei Untersuchten mit normaler Lungenfunktion (blaue Boxen) und mit BOS (rote Boxen) ein Jahr nach der CT (T2) für alle drei anatomischen Schichten [153]

Die mittlere Lungendichte jener 17 Transplantierten, die ein Jahr nach der CT ein BOS aufwiesen, war mit $-837 \text{ HE} \pm 3$ mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ hochsignifikant niedriger als bei jenen mit persistierend normaler Lungenfunktion ($-812 \text{ HE} \pm 3$). Der Vergleich innerhalb der BOS-Gruppe zeigte, dass jene Personen, bei denen das BOS innerhalb des Beobachtungszeitraums neu aufgetreten war ($-849 \text{ HE} \pm 5$), noch einmal signifikant niedrigere Dichtewerte aufwiesen als jene, bei denen das BOS bereits zum Zeitpunkt der CT diagnostiziert worden war ($-832 \text{ HE} \pm 4$). Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei $p = 0,03$ und für den Einzelvergleich der beiden Gruppen mit der BOS-freien Gruppe je bei $p < 0,01$.

Die getrennte Betrachtung der einzelnen Schichten und Atemlagen zeigte, dass die Dichteunterschiede insbesondere bei den inspiratorischen Aufnahmen imponieren. Signifikant war der Unterschied zwischen den Gruppen dabei für alle drei Schichten, für die apikale sogar hochgradig. In Atemmittellage konnte für die basale Schicht ebenfalls ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden, die beiden anderen Schichten wie auch die mittlere und basale Schicht in Expiration zeigten eine deutliche Tendenz.

	Schicht I	Schicht II	Schicht III
20 % VC	0,107	0,059	0,060
50 % VC	0,051	0,056	0,015*
80 % VC	0,007**	0,019*	0,015*

Tabelle 6: Signifikanz (p) der Unterschiede in der mittleren Lungendichte zwischen Untersuchten mit und ohne BOS für die verschiedenen Atemlagen und Schichten zum Zeitpunkt T2 (* = signifikant, ** = hochgradig signifikant)

Der Paarvergleich ergab für die basale Schicht bei 50 % VC die beste Differenzierung zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,01$). Diese Schicht wurde deshalb der nachfolgenden Bestimmung des diagnostischen Grenzwertes (Cut-Off-Punkt) zugrunde gelegt. Darüber hinaus wird diese Atemlage von den Untersuchten in der Regel besonders gut toleriert und ist so auch für die klinische Routine gut geeignet.

Bei der Betrachtung der ME als Funktion von Atemlage und anatomischer Schicht zur Plausibilitätsprüfung ergab sich eine niedrigere Dichte des Lungengewebes für die Inspiration ($p < 0,001$) sowie in den apikalen Abschnitten ($p < 0,007$).

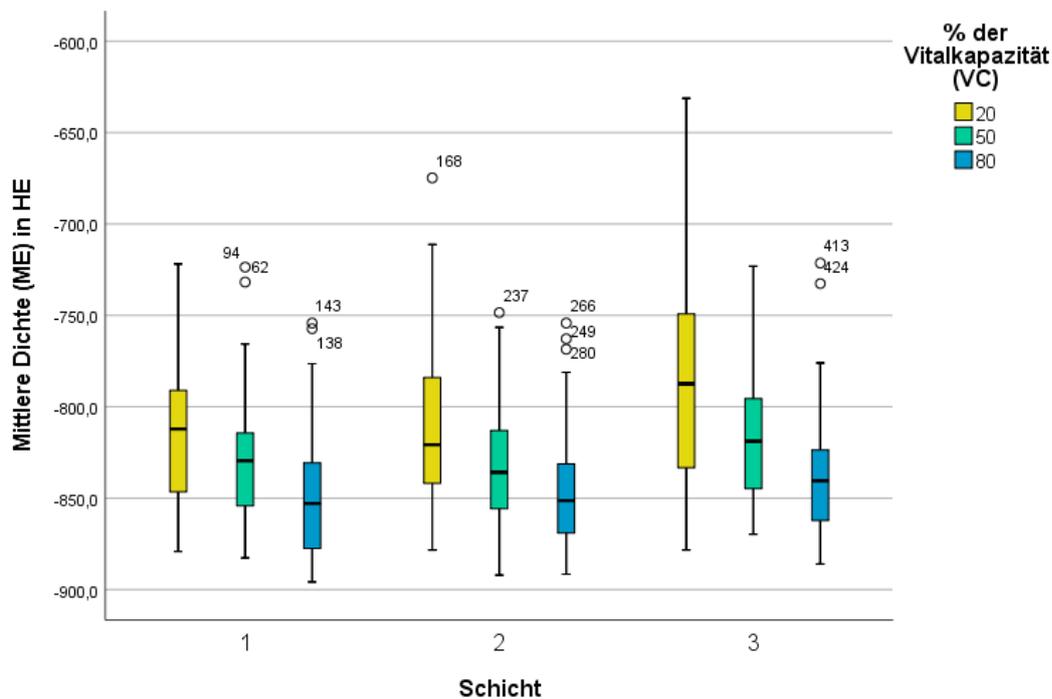


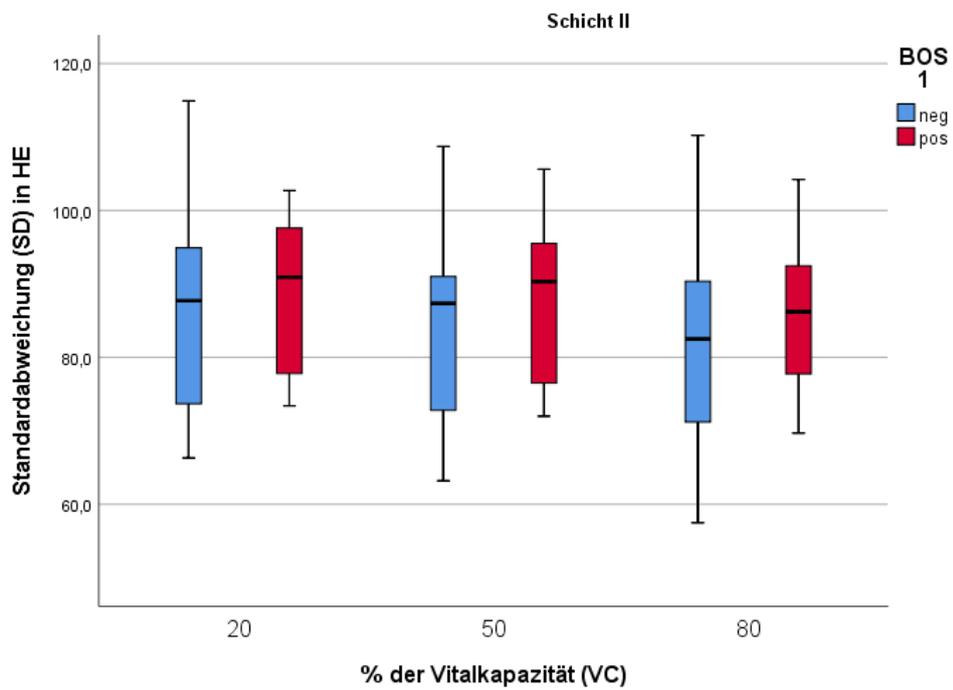
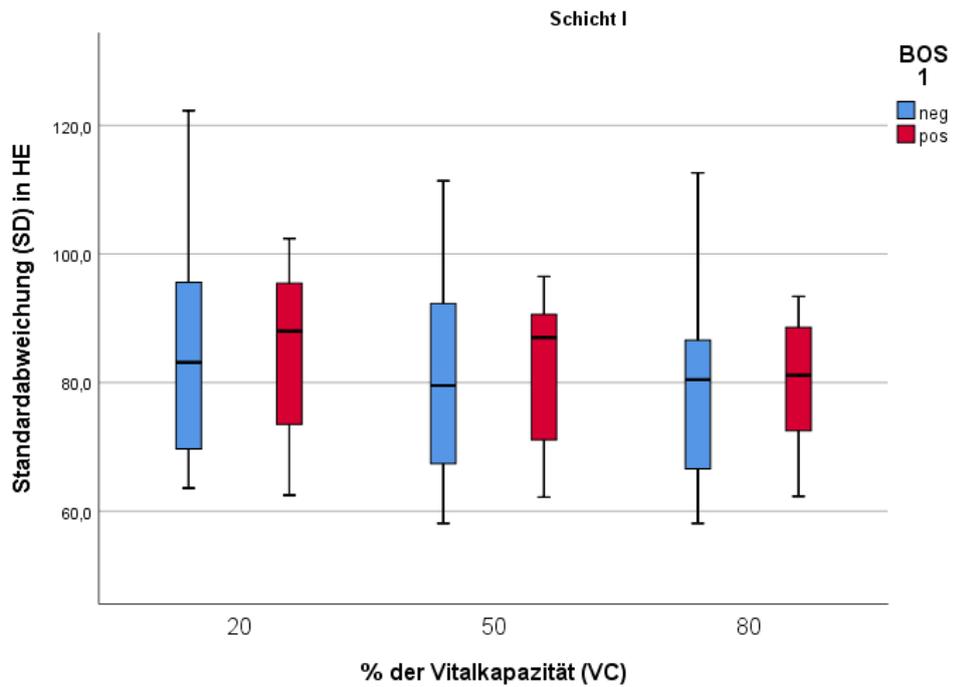
Abbildung 10: Explorative Datenanalyse: Mittlere Dichte (ME) als eine Funktion der Atemlage in % der Vitalkapazität (% VC) und der anatomischen Schicht

8.2.2 Korrelation zwischen der Standardabweichung und der Lungenfunktion

Die Standardabweichung (SD) der CT-Werte wurde als Maß für die Homogenität innerhalb des Lungengewebes, also die Dichteverteilung, herangezogen. Sie wurde ebenfalls mit der Lungenfunktion verglichen und im Hinblick auf das Vorliegen eines BOS bewertet.

Zum Zeitpunkt der CT konnte dabei kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden ($p = 0,3$). Für die BOS-Gruppe zeigte sich dabei eine unwesentlich höhere Streubreite mit einer SD von $88 \text{ HE} \pm 1$ gegenüber $86 \text{ HE} \pm 1$ bei der Gruppe mit normaler Lungenfunktion.

Die Ergebnisse für die einzelnen Atemlagen und Schichten zeigen folgende Grafiken:



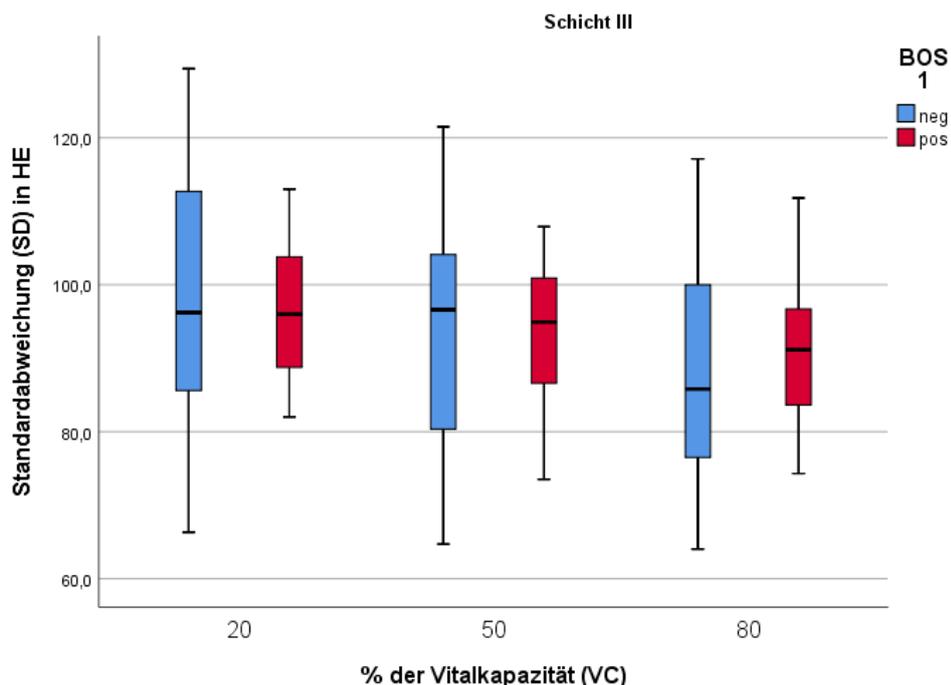


Abbildung 11 a-c: Explorative Datenanalyse: Standardabweichung als eine Funktion der Atemlage in % der Vitalkapazität (% VC) bei Untersuchten mit normaler Lungenfunktion (blaue Boxen) und mit BOS (rote Boxen) zum Zeitpunkt der CT (T1) für alle drei anatomischen Schichten

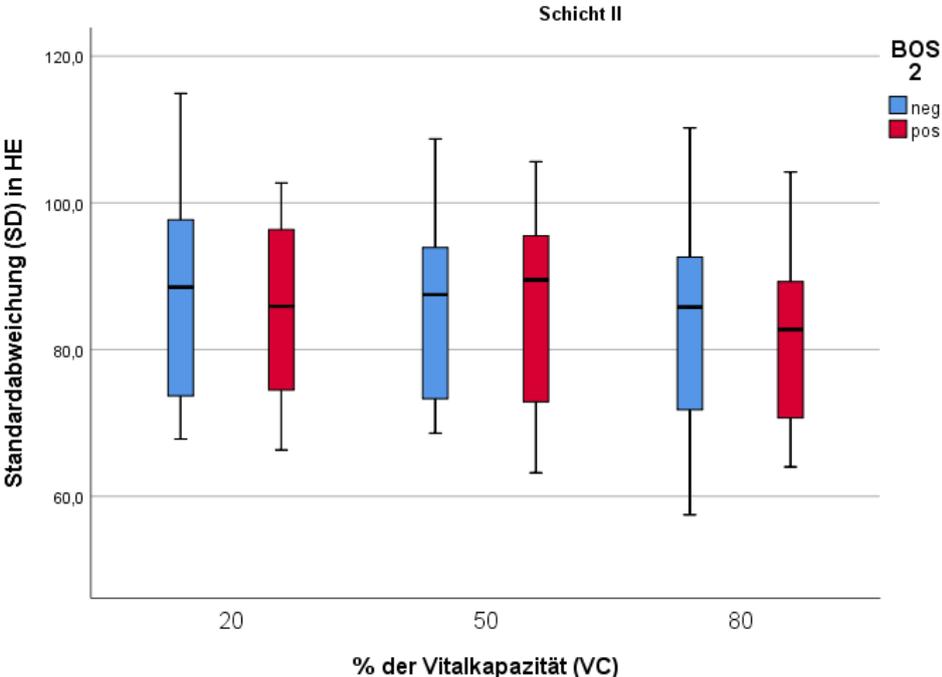
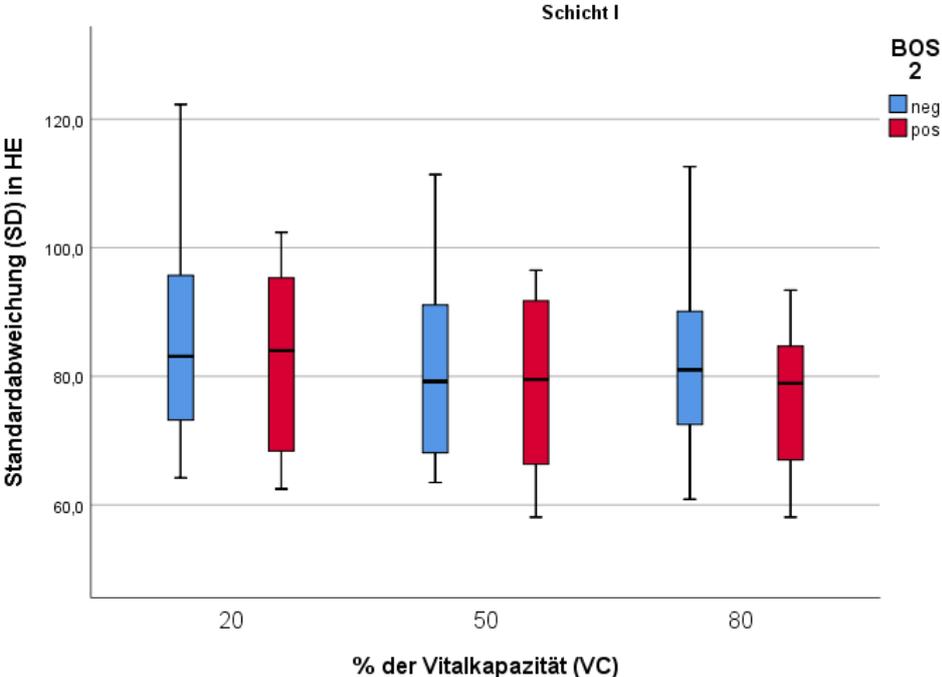
Auch durch einen für die einzelnen Schichten und Atemlagen separaten Gruppenvergleich konnte in keinem Fall ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Eine Tendenz zeigte sich am ehesten in der mittleren Schicht und dort in erster Linie bei 50 % VC.

	Schicht I	Schicht II	Schicht III
20 % VC	0,647	0,325	0,940
50 % VC	0,874	0,147	0,817
80 % VC	0,668	0,386	0,427

Tabelle 7: Signifikanz (p) der Unterschiede in der Standardabweichung der mittleren Lungendichte zwischen Untersuchten mit und ohne BOS für die verschiedenen Atemlagen und Schichten zum Zeitpunkt T1

Ein Jahr später unterschieden sich die Gruppen hingegen signifikant, wobei die Messungen hier für die BOS-Gruppe eine homogenere Dichteverteilung im

Lungengewebe zeigten: Die ermittelte SD von 84 HE \pm 1 lag bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,016$ signifikant niedriger als die der Gruppe mit normaler Lungenfunktion (88 HE \pm 1).



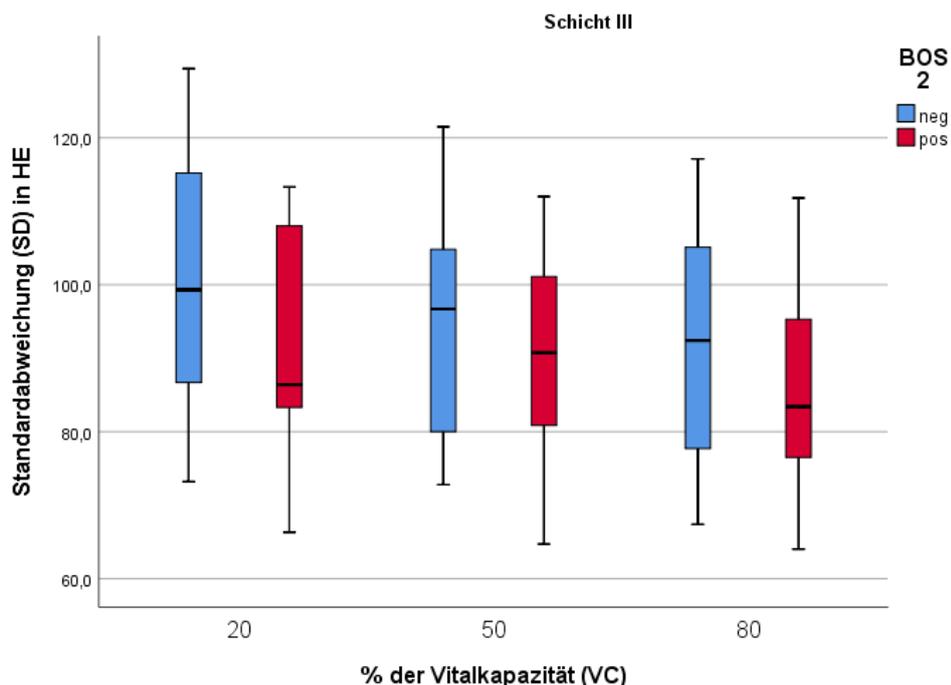


Abbildung 12 a-c: Explorative Datenanalyse: Standardabweichung als eine Funktion der Atemlage in % der Vitalkapazität (% VC) bei Untersuchten mit normaler Lungenfunktion (blaue Boxen) und mit BOS (rote Boxen) zum Zeitpunkt T2 ein Jahr nach der CT (BOS 2) für alle drei anatomischen Schichten [153]

Die getrennte Betrachtung der einzelnen Schichten und Atemlagen zeigte jedoch in keinem Fall eine Signifikanz. Eine Tendenz zeigte am ehesten die apikale Schicht bei Inspiration und die basale bei Expiration.

	Schicht I	Schicht II	Schicht III
20 % VC	0,660	0,613	0,296
50 % VC	0,668	0,953	0,417
80 % VC	0,286	0,416	0,413

Tabelle 8: Signifikanz (p) der Unterschiede in der Standardabweichung der mittleren Lungendichte zwischen Untersuchten mit und ohne BOS für die verschiedenen Atemlagen und Schichten zum Zeitpunkt T2

Bei der Betrachtung der SD als Funktion von Atemlage und anatomischer Schicht als Plausibilitätsprüfung ergab sich eine homogenere Dichteverteilung innerhalb des Lungengewebes für die Inspiration ($p = 0,02$) sowie in den apikalen Abschnitten ($p < 0,001$).

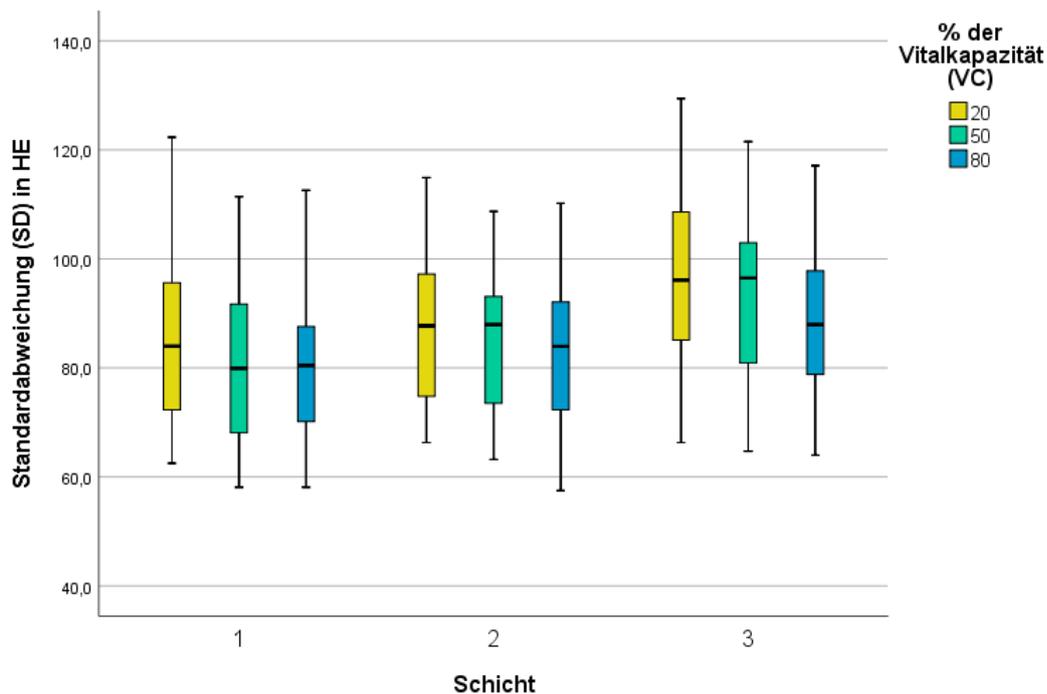


Abbildung 13: Explorative Datenanalyse: Standardabweichung als eine Funktion der Atemlage in % der Vitalkapazität (% VC) und der anatomischen Schicht

8.3 Analyse der ROC-Kurven und Bestimmung des idealen diagnostischen Grenzwertes

Der Paarvergleich ergab, dass die Daten aus den Aufnahmen der basalen Schicht (Schicht III) in Atemmittellage (50 % VC) die beste Differenzierung zwischen den Untersuchten mit und denen ohne BOS ein Jahr nach der CT aufwiesen. Diese Daten wurden deshalb für die ROC-Analyse verwendet.

Zur Bewertung und zum Vergleich der Vorhersagekraft von ME und SD bezüglich der Entwicklung eines BOS innerhalb eines Jahres nach der Untersuchung wurden ROC-Kurven (Grenzwertoptimierungskurven) erstellt und die AUC (A_z), also die Flächen unter der ROC-Kurve, für beide Untersuchungsparameter berechnet und verglichen. Für die Bestimmung der mittleren Lungendichte ME ($A_z = 0,74$) ergab sich dabei bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,04$ eine signifikant höhere diagnostische Wertigkeit als für die Berechnung der SD als Maß für die Dichtehomogenität im Lungengewebe ($A_z = 0,59$).

Als idealer diagnostischer Trennwert wurde der Cut-Off-Punkt mit der höchsten Summe aus Spezifität und Sensitivität gewählt, er liegt bei -819 HE.

Jene Lungentransplantierten, deren mittels quantitativer HR-CT (Aufnahmen bei 50 % VC, Schicht 5 cm unterhalb der Carina) bestimmte mittlere Lungenparenchymdichte unterhalb des Cut-Off-Wertes von -819 HE liegt, entwickeln innerhalb des nächsten Jahres signifikant häufiger ein BOS als solche, deren mittlere Lungenparenchymdichte darüber liegt. Man kann diese Gruppe somit als Risikogruppe betrachten.

8.4 Vergleich der Ergebnisse der visuellen Auswertung mit der Lungenfunktion und der quantitativen CT

Die Ergebnisse der visuellen Auswertung, bei der die gängigen Kriterien zur Beurteilung einer chronischen Abstoßung Anwendung fanden, wurden auf ihre Korrelation mit denen der Lungenfunktionsprüfung verglichen. Die einzelnen visuellen Kriterien sollten so bezüglich ihrer Diagnoserelevanz bezüglich des BOS verglichen und gewichtet werden.

Obwohl hier einige Kriterien tendenziell besser abschnitten als andere, erwies sich in dieser Studie nur für eines ein signifikanter Zusammenhang mit dem klinischen Vorliegen eines BOS: Nur die Mosaikperfusion korrelierte zum Zeitpunkt der CT signifikant ($p = 0,02$) mit der klinischen Diagnosestellung BOS. Die Sensitivität dieses Kriteriums lag mit 27 % jedoch sehr niedrig [153], die Fallzahl ist zudem sehr klein.

Ein prädiktiver Wert bezüglich der Entwicklung eines BOS binnen Jahresfrist konnte in dieser Studie für keines der visuellen Kriterien nachgewiesen werden [153].

Auch der Versuch einer Quantifizierung einzelner visueller Kriterien, die mit einer inhomogenen Dichteverteilung imponieren, gelang nicht. Weder Airtrapping noch Mosaikperfusion korrelieren in dieser Studie mit der gemessenen Standardabweichung als Ausdruck einer Dichteinhomogenität. Besonders hinsichtlich der Mosaikperfusion zeigt sich jedoch immerhin eine deutliche Tendenz [153].

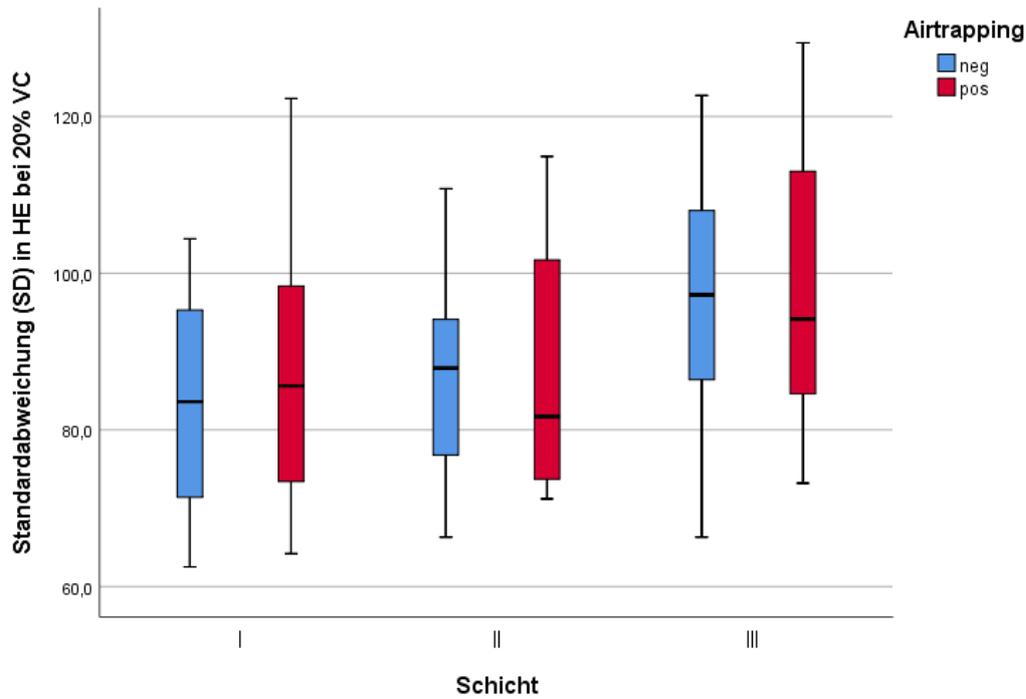


Abbildung 14: Explorative Datenanalyse: Standardabweichung in den expiratorischen Aufnahmen bei 20 % der Vitalkapazität (VC) bei Untersuchten ohne (blaue Boxen) und mit (rote Boxen) visuell imponierendem Airtrapping für alle drei anatomischen Schichten

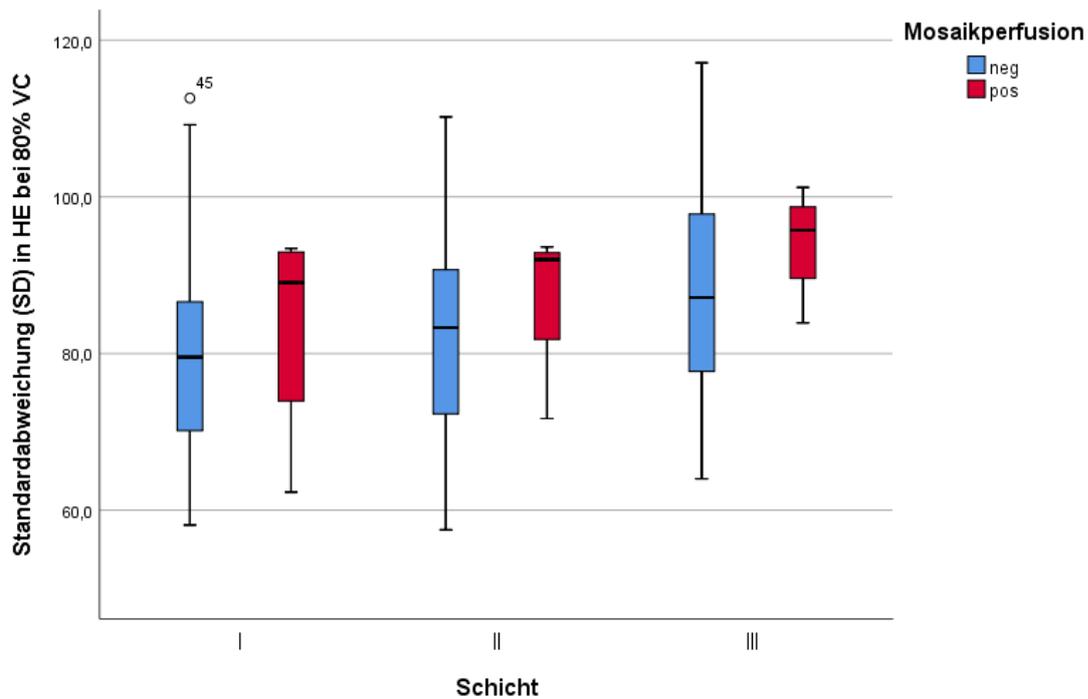


Abbildung 15: Explorative Datenanalyse: Standardabweichung in den inspiratorischen Aufnahmen bei 80 % der Vitalkapazität (VC) bei Untersuchten ohne (blaue Boxen) und mit (rote Boxen) visuell imponierender Mosaikperfusion für alle drei anatomischen Schichten

8.5 Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen

Zur Analyse der Überlebenszeit wurden als Endpunkt für den retransplantierten der Retransplantations- und für verstorbene Studienteilnehmende der Todeszeitpunkt sowie die Todesursache erhoben. Um neben dem allgemeinen eine gesonderte Betrachtung des Transplantat-bedingten Überlebens zu ermöglichen, wurde bei dokumentierter Todesursache eine Unterteilung in Transplantat-bedingte und andere Todesursachen vorgenommen. Zu den Transplantat-bedingten zählten dabei die wie folgt dokumentierten Todesursachen: Bronchiolitis obliterans, Abstoßung, Transplantatversagen, Lungenversagen. Nicht dazu gezählt wurden im weiteren Sinne Transplantations-assoziierte Todesursachen wie Infektionen oder Malignome sowie alle sonstigen Todesursachen. Fünf Transplantierte mit unbekannter Todesursache sowie der aus nicht dokumentiertem Grund retransplantierte Patient wurden exkludiert. Das Transplantat-bedingte Überleben konnte für 43 der 49 Untersuchten analysiert werden.

Todesursache		Lebend	Verstorben				Unbek.	Gesamt
		Gesamt	Transplantat-bedingt	Nicht Transplantat-bedingt	Unbekannt			
Ges.		5	43	14	24	5	1	49
HE < Cut-Off	Ja	1	20	7	10	3	1	22
	Nein	4	18	4	13	1		22
	k. A.		5	3	1	1		5
BOS 1	Ja		15	6	6	3		15
	Nein	5	28	8	18	2	1	34
	k. A.							0
BOS 2	Ja		17	5	9	3		17
	Nein	5	17	5	10	2	1	23
	k. A.		9	4	5			9
Airtrapping	Ja	1	19	5	11	3	1	21
	Nein	4	23	9	12	2		27
	k. A.		1		1			1
Mosaikperfusion	Ja		4	3	1			4
	Nein	5	38	11	22	5	1	44
	k. A.		1		1			1
Bronchiektasie	Ja	1	16	4	10	2		17
	Nein	4	26	9	14	3	1	31
	k. A.		1	1				1

Tabelle 9: Übersicht über die in die Überlebensanalyse eingegangenen Fallzahlen

Datenerhebungszeitpunkt und damit Stichtag war der 1. September 2020, es erfolgte zur Sicherheit noch einmal eine Überprüfung am 8. September 2020. Zum Stichtag waren 43 der 49 Untersuchten verstorben. Zwei Patientinnen, bei denen der letzte Kontakt Anfang Juli 2020 erfolgte, lebten zu diesem Zeitpunkt noch. Als höchstwahrscheinlich ebenfalls noch lebend können drei weitere Patientinnen mit konstanter Anbindung an das DHZB betrachtet werden, bei denen letzte Kontakte im Mai 2018 bzw. im Juni und November 2019 dokumentiert wurden. Eine Patientin ging nach einem letzten Kontakt im September 2010 der Nachbeobachtung verloren.

Um die Überlebenszeit bzw. die Transplantat-bedingte Überlebenszeit abzubilden, wurde, soweit möglich, der Median angegeben, da der Mittelwert stark durch das Zensierungsmuster beeinflusst und anfälliger für den Einfluss von Ausreißern ist [159]. Der Umstand, dass der genaue Todeszeitpunkt einer Patientin, welche kurz vor dem Stichtag verstorben war, erst nach einer ersten Berechnung durch die Überprüfung am 8. September bekannt wurde und nachgetragen werden konnte, zeigte den großen Einfluss eines einzelnen, stark abweichenden Wertes: das mittlere Überleben verkürzte sich nach Berücksichtigung des Todes dieser einzelnen Langzeitüberlebenden beispielsweise für die BOS-Gruppe 1 Jahr nach der CT um volle 6 Monate. Der Median wurde durch diesen einzelnen Wert hingegen nicht beeinflusst.

Die mediane Überlebenszeit entspricht dem Zeitpunkt, zu dem die Hälfte der Studienteilnehmenden den Endpunkt erreicht, also das als Endpunkt definierte Ereignis erlitten hat. Leider konnte der Median hinsichtlich des Transplantat-bedingten Überlebens nicht überall bestimmt werden. Eine Bestimmung ist dann nicht möglich, wenn bis zur maximalen Beobachtungszeit für weniger als die Hälfte das ausgewertete Ereignis, also in diesem Fall ein Transplantat-bedingtes Versterben, eingetreten ist. Der Kaplan-Meier-Schätzer liegt dann über die gesamte Beobachtungszeit bei mehr als 50 % [159]. Hier wurde dann allein auf den Mittelwert zurückgegriffen, um zumindest einen Eindruck über die Verhältnisse zu vermitteln.

Es muss festgestellt werden, dass keines der quantitativen oder visuellen CT-Kriterien hinsichtlich des Überlebens Signifikanzniveau erreichte. Die zum Teil sehr deutlichen Unterschiede zwischen den Gruppen sprechen dennoch für eine gewisse Aussagekraft. Anders verhält es sich mit der Lungenfunktionsdiagnostik, die für beide Zeitpunkte Signifikanzniveau erreichte.

In der Übersicht stellen sich die dabei ermittelten Überlebenszeiten für die nach den verschiedenen Kriterien eingeteilten Gruppen folgendermaßen dar:

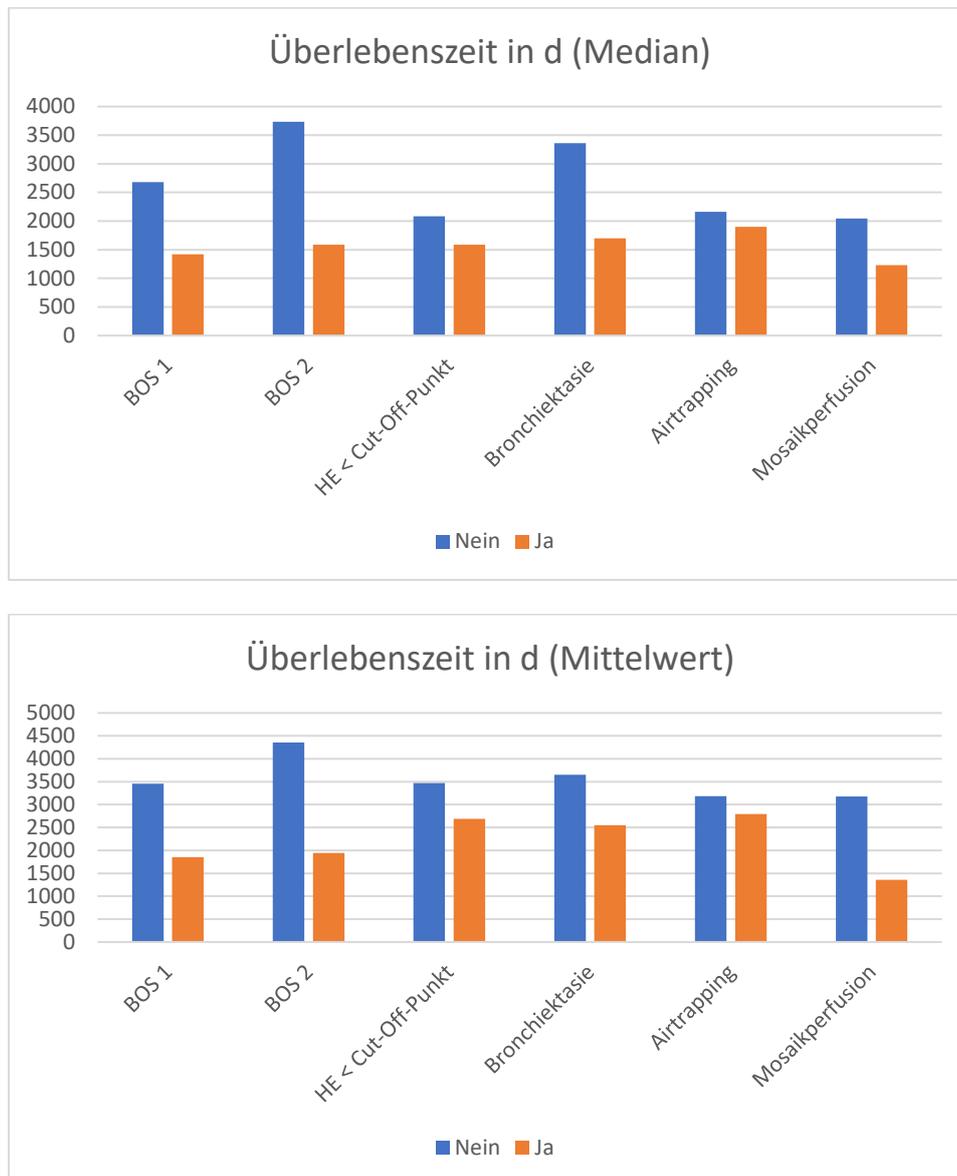


Abbildung 16 a + b: Unterschiede der medianen bzw. mittleren Überlebenszeit in Tagen abhängig vom Vorliegen der untersuchten lungenfunktionsdiagnostischen bzw. quantitativen und visuellen CT-Kriterien

Hinsichtlich des Transplantat-bedingten Überlebens erreichte von allen CT-Kriterien nur die Mosaikperfusion als visuelles Kriterium Signifikanzniveau, die bereits als einziges visuelles Kriterium mit der BOS-Diagnose korrelierte. Die Fallzahl ist hier aber wie schon erwähnt sehr klein. Die Lungenfunktion erreichte auch in dieser Berechnung zu beiden Zeitpunkten Signifikanzniveau.

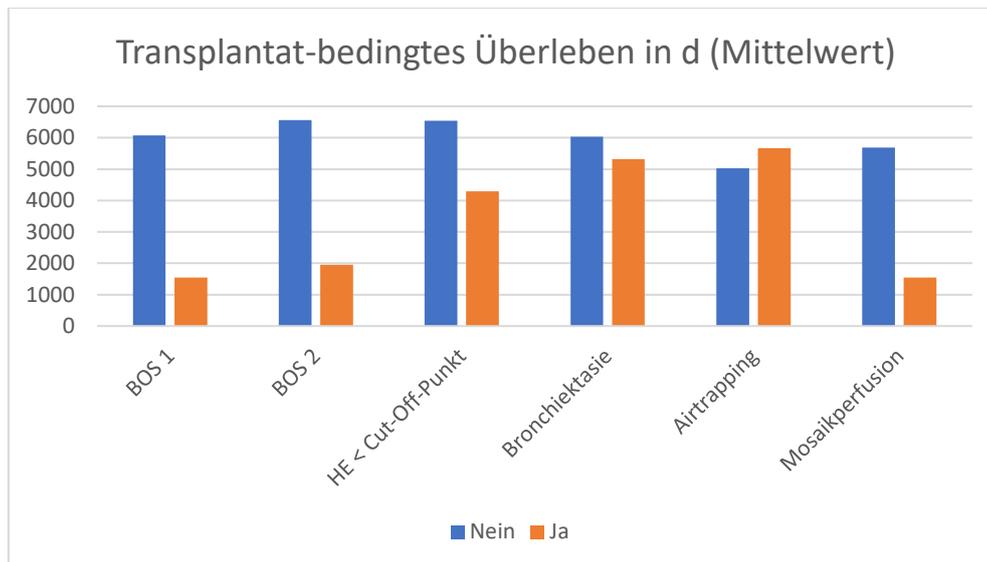


Abbildung 17: Unterschiede der mittleren Transplantat-bedingten Überlebenszeit in Tagen abhängig vom Vorliegen der untersuchten lungenfunktionsdiagnostischen bzw. quantitativen und visuellen CT-Kriterien

8.5.1 Überlebenszeit und BOS

Ein Abfall der Lungenfunktion im Sinne eines BOS korrelierte zu beiden Zeitpunkten mit dem Überleben: zum Zeitpunkt der CT (BOS 1) signifikant ($p = 0,028$) und ein Jahr nach der CT (BOS 2) sogar hochgradig signifikant ($p = 0,002$).

Der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Überlebenszeit der Patienten ohne BOS zum Zeitpunkt der CT betrug 2.678 Tage, also knapp 7 Jahre und 4 Monate. Für solche mit BOS waren es mit 1.422 Tagen (knapp 3 Jahre, 11 Monate) nur etwas mehr als halb so viele. Die Schätzung ist dabei auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

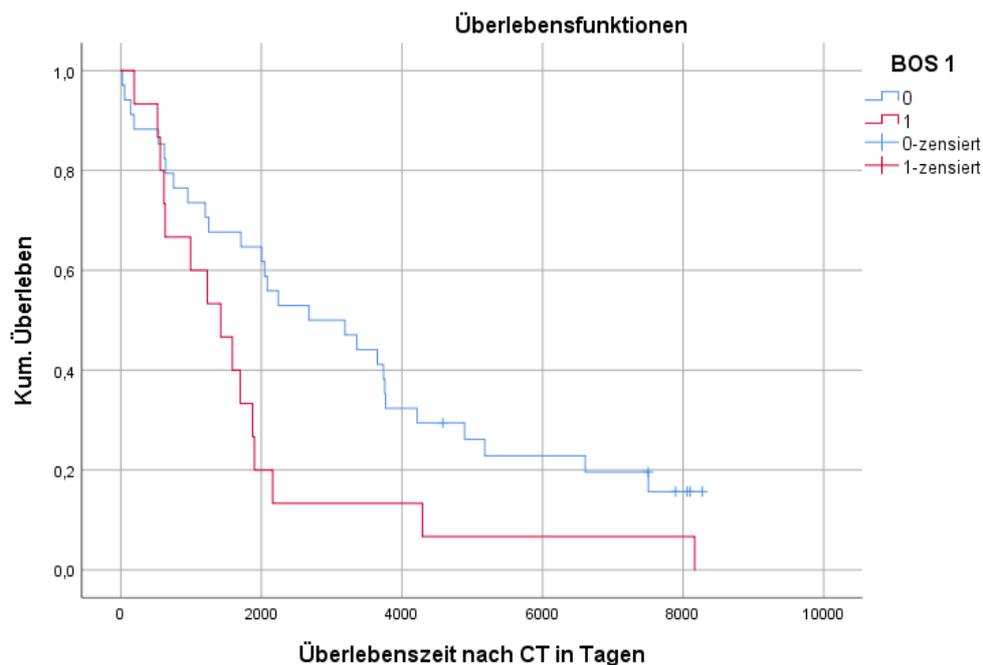


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve mit den Überlebenszeitraten für Untersuchte mit und ohne BOS zum Zeitpunkt der CT (BOS 1)

Ein Jahr nach der CT war der Unterschied mit einem medianen Überleben von 3.737 Tagen (knapp 10 Jahre und 3 Monate) für die Gruppe ohne und 1.587 Tagen (gut 4 Jahre und 4 Monate) für jene mit BOS noch deutlicher, was sich in der oben angegebenen hochgradigen Signifikanz widerspiegelt.

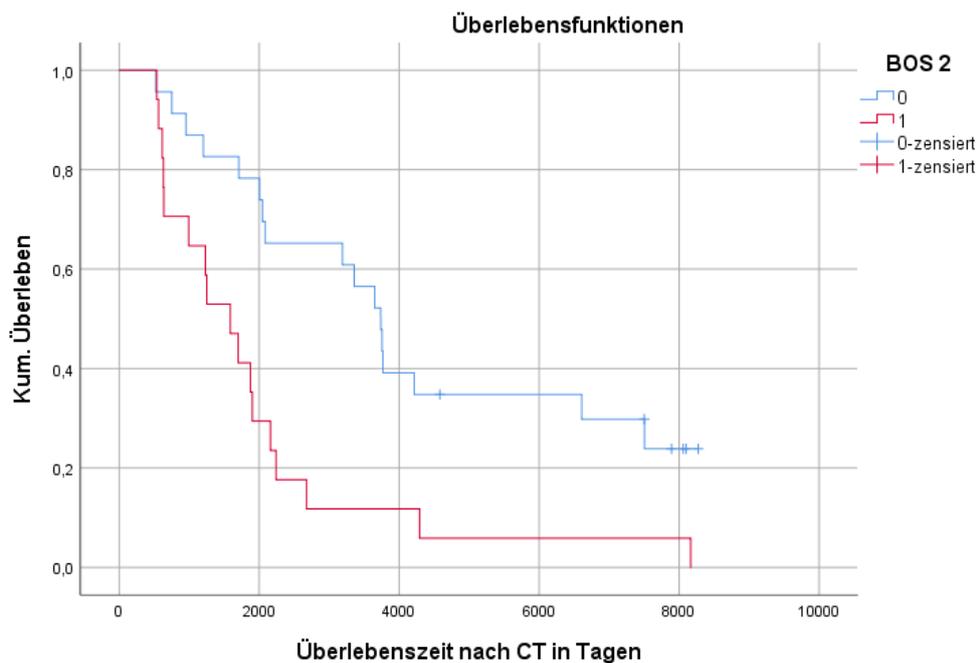


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve mit den Überlebenszeitraten für Untersuchte mit und ohne BOS ein Jahr nach der CT (BOS 2)

Betrachtet man das Transplantat-bedingte Überleben, ist der Unterschied für BOS 1 mit $p = 0,003$ hochgradig signifikant, für BOS 2 verfehlt er dieses Niveau ganz knapp und ist mit $p = 0,013$ dennoch signifikant.

Der Kaplan-Meier-Schätzer für das Transplantat-bedingte mediane Überleben ohne BOS zum Zeitpunkt der CT konnte anhand der vorliegenden Daten nicht berechnet werden, das mittlere Transplantat-bedingte Überleben betrug 6.076 Tage, also knapp 16 Jahre und 8 Monate. Für die BOS-Gruppe war dieser Wert mit 1.547 Tagen (knapp 4 Jahre und 3 Monate) mit nur etwas mehr als einem Viertel erheblich geringer. Der Median für diese Gruppe lag bei 1.700 Tagen (knapp 4 Jahre und 8 Monate).

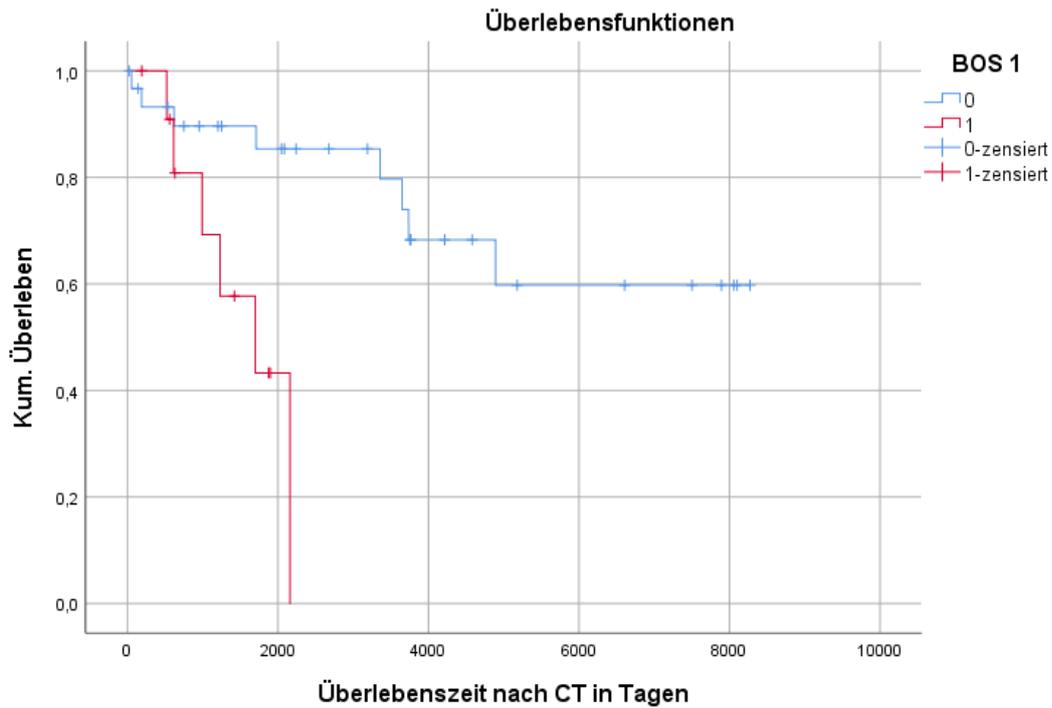


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve mit den Transplantat-bedingten Überlebenszeitraten für Untersuchte mit und ohne BOS zum Zeitpunkt der CT (BOS 1)

Ein Jahr nach der CT war der Wert für das mittlere Transplantat-bedingte Überleben ohne BOS mit 6.566 Tagen (knapp 18 Jahre) fast dreieinhalbmal so hoch wie für die BOS-Gruppe (1,957 Tage = gut 5 Jahre und 4 Monate). Der Median konnte nur für die zweite Gruppe bestimmt werden und betrug 2.160 Tage (knapp 5 Jahre und 11 Monate).

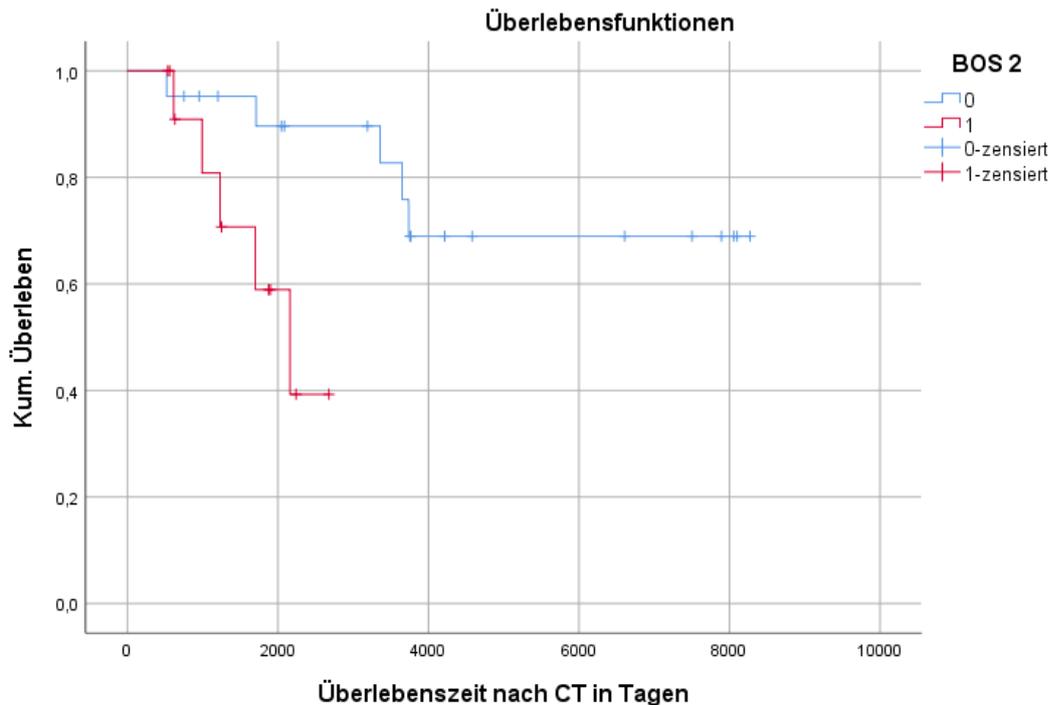


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve mit den Transplantat-bedingten Überlebenszeitraten für Untersuchte mit und ohne BOS ein Jahr nach der CT (BOS 2)

8.5.2 Überlebenszeit und Lungendichte

Um zu überprüfen, ob der Lungendichte-Cut-Off auch eine Aussagekraft hinsichtlich der Überlebenszeit hat, wurden die Transplantierten anhand des bestimmten Grenzwerts von -819 HE in zwei Gruppen eingeteilt. Die Einteilung konnte für 44 von 49 Personen getroffen werden und ergab für jede Gruppe exakt die Hälfte, nämlich 22 Fälle. Nun wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt, ob für jene Transplantierten, deren mittlere Lungendichte in der basalen Referenzschicht bei Atemmittellage unterhalb des Grenzwertes lag, nicht nur ein höheres Risiko für die Entwicklung eines BOS binnen Jahresfrist bestand, sondern auch ein höheres Sterberisiko. Diese Gruppe wird im Folgenden kurz Risiko-Gruppe genannt werden.

Hierbei zeigte sich mit $p = 0,297$ kein signifikanter Unterschied, auch wenn der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Überlebenszeit der Risiko-Gruppe mit 1.587 Tagen (gut 4 Jahre, 4 Monate) geringer ausfiel als für die Gruppe mit höherer Lungendichte (2.086 Tage = gut 5 Jahre, 8 Monate).

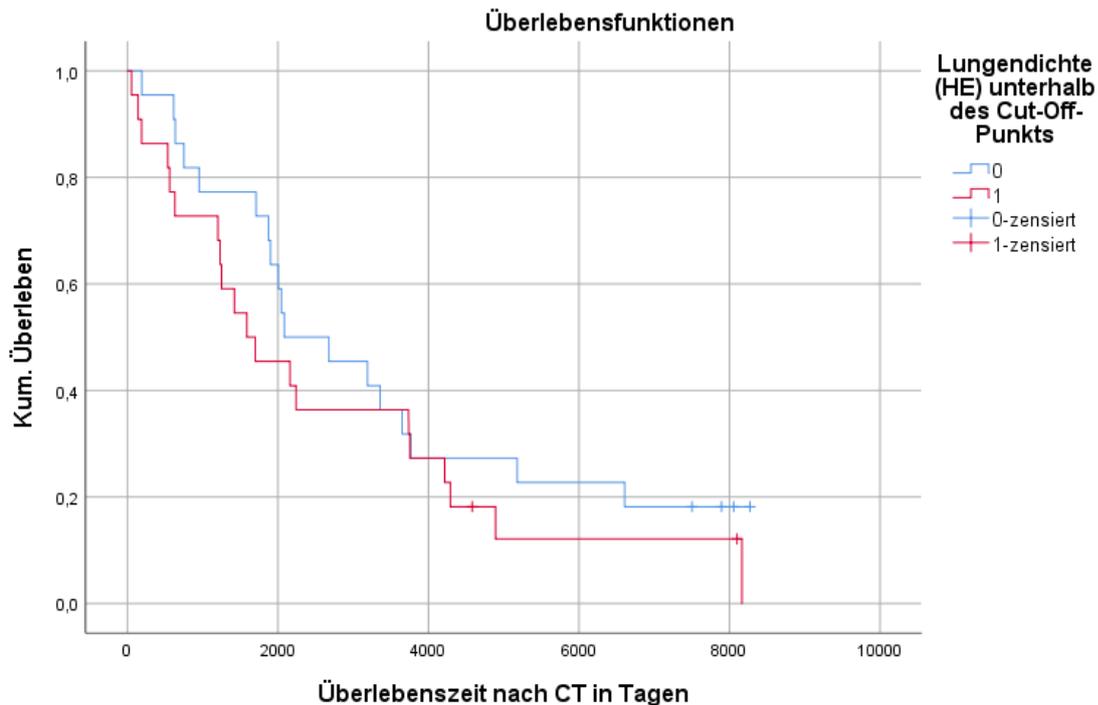


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve mit den Überlebenszeitraten für Untersuchte der Risiko- (rot) und der Nicht-Risiko-Gruppe (blau)

Auch bei Betrachtung des Transplantat-bedingten Überlebens ergab sich mit $p = 0,115$ kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Der Kaplan-Meier-Schätzer für das Transplantat-bedingte mediane Überleben der Nicht-Risiko-Gruppe konnte aus den vorliegenden Daten nicht berechnet werden, das mittlere Transplantat-bedingte Überleben betrug für diese Gruppe 6.540 Tage, also knapp 17 Jahre und 11 Monate. Für die Risikogruppe war dieser Wert mit 4.293 Tagen (11 Jahre und 9 Monate) aber deutlich geringer. Der Median für diese Patientengruppe lag bei 4.892 Tagen (knapp 13 Jahre und 5 Monate). Die insgesamt sehr hohen Werte zeigen aber, dass es hier in beiden Gruppen Langzeitüberlebende gibt.

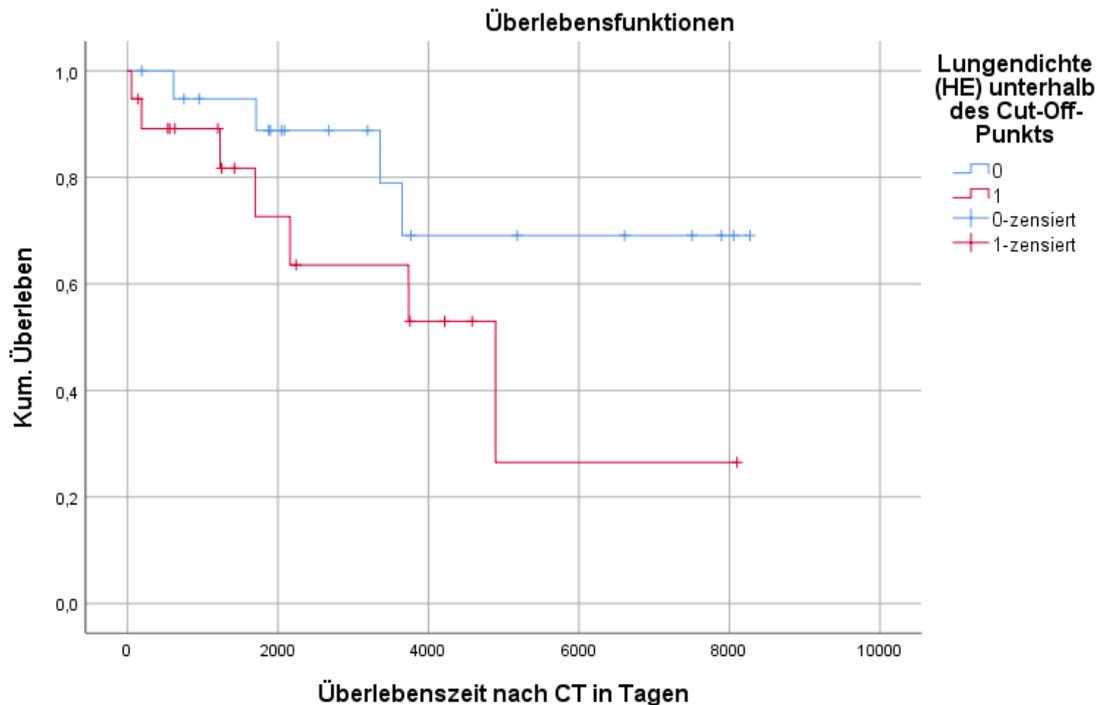


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve mit den Transplantat-bedingten Überlebenszeitraten für Untersuchte der Risiko- (rot) und der Nicht-Risiko-Gruppe (blau)

8.5.3 Überlebenszeit und visuelle Kriterien

8.5.3.1 Bronchiektasie (Spiral-CT)

Für 42 der 49 Untersuchten lagen verwertbare Aussagen hinsichtlich des Vorliegens einer Bronchiektasie vor. Bei 16 davon konnte in der Spiral-CT eine Bronchiektasie diagnostiziert werden, die betrachteten Bronchien waren also gleich groß oder größer als das begleitende Gefäß. Patientinnen und Patienten ohne Bronchiektasie zeigten dabei mit einem Schätzer von 3.359 Tagen (gut 9 Jahre und 2 Monate) ein fast doppelt so langes medianes Überleben wie solche mit Bronchiektasie (1.700 Tage, also knapp 4 Jahre und 8 Monate). Die Mittelwerte zeigten mit 3.650 Tagen (knapp 10 Jahre) vs. 2.551 Tagen (knapp 7 Jahre) einen deutlich geringeren Unterschied. Signifikant waren die Unterschiede mit $p = 0,244$ trotz des großen Unterschieds im medianen Überleben nicht.

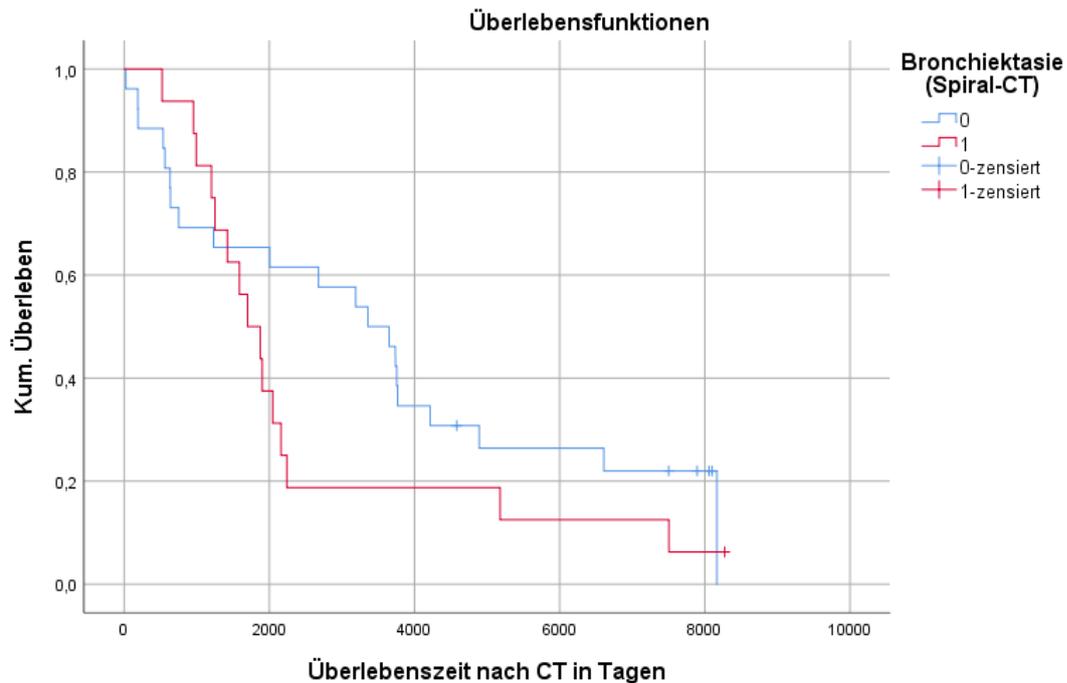


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve mit den Überlebenszeitraten für Untersuchte mit (rot) und ohne (blau) Bronchiektasie

Betrachtete man das Transplantat-bedingte Überleben, ergab sich ein Schätzer für das mittlere Überleben von 6.030 Tagen (16 Jahre und 6 Monate) ohne und 5.318 Tagen (gut 14 Jahre und 6 Monate) mit Bronchiektasie. Die Werte für das mediane Überleben konnten nicht berechnet werden. Das Signifikanzniveau wurde mit $p = 0,406$ auch hier nicht erreicht.

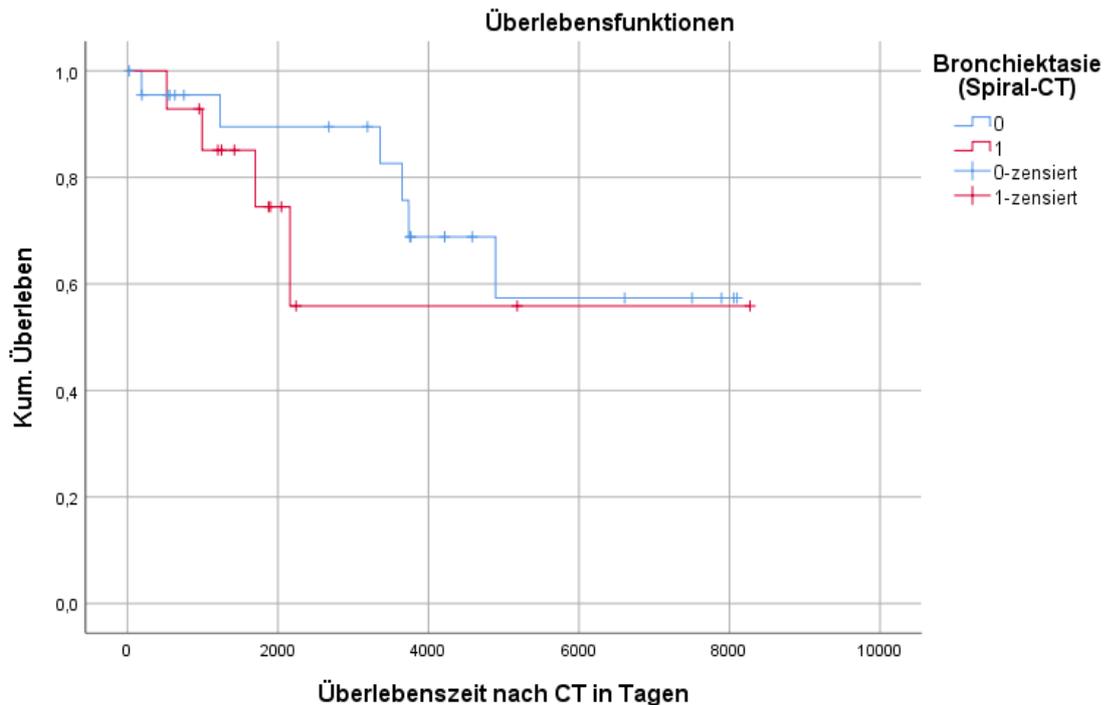


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve mit den Transplantat-bedingten Überlebenszeitraten für Untersuchte mit (rot) und ohne (blau) Bronchiektasie

8.5.3.2 Airtrapping

Für 48 der 49 Untersuchten lagen verwertbare Aussagen hinsichtlich des Vorliegens eines Airtrappings vor, davon waren 21 positiv für dieses Kriterium. Der Schätzer für das mediane Überleben betrug 2.160 Tage (knapp 5 Jahre und 11 Monate) ohne und 1.902 Tage (gut 5 Jahre und 2 Monate) mit Airtrapping. Der Mittelwert betrug 3.182 Tage (knapp 8 Jahre und 9 Monate) vs. 2.796 Tage (knapp 7 Jahre und 8 Monate). Die Gruppen unterschieden sich also relativ wenig, Signifikanzniveau wurde mit $p = 0,543$ auch hier nicht erreicht.

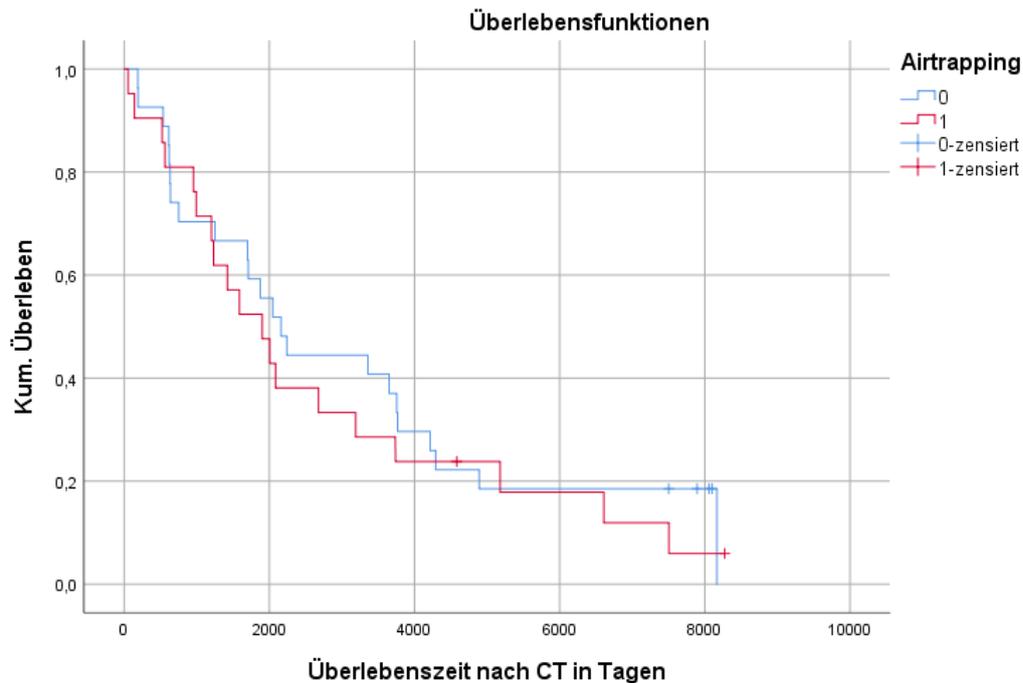


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve mit den Überlebenszeitraten für Untersuchte mit (rot) und ohne (blau) Airtrapping

Betrachtet man das Transplantat-bedingte Überleben, ergibt sich ein Schätzer für das mittlere Überleben von 5.022 Tagen (knapp 13 Jahre und 9 Monate) ohne und 5.666 Tagen (gut 15 Jahre und 6 Monate) mit Airtrapping. Hier zeigen die Personen, die dieses Kriterium aufweisen, also ein längeres mittleres Überleben als jene ohne es. Der aussagekräftigere Median konnte auch hier nur für eine Gruppe berechnet werden: ohne Airtrapping betrug er 4.892 Tage (knapp 13 Jahre und 5 Monate), lag also nahe beim Mittelwert. Daraus lässt sich jedoch keine Aussage hinsichtlich des Medians der anderen Gruppe ableiten. Das Signifikanzniveau wird mit $p = 0,809$ auch hier deutlich verfehlt.

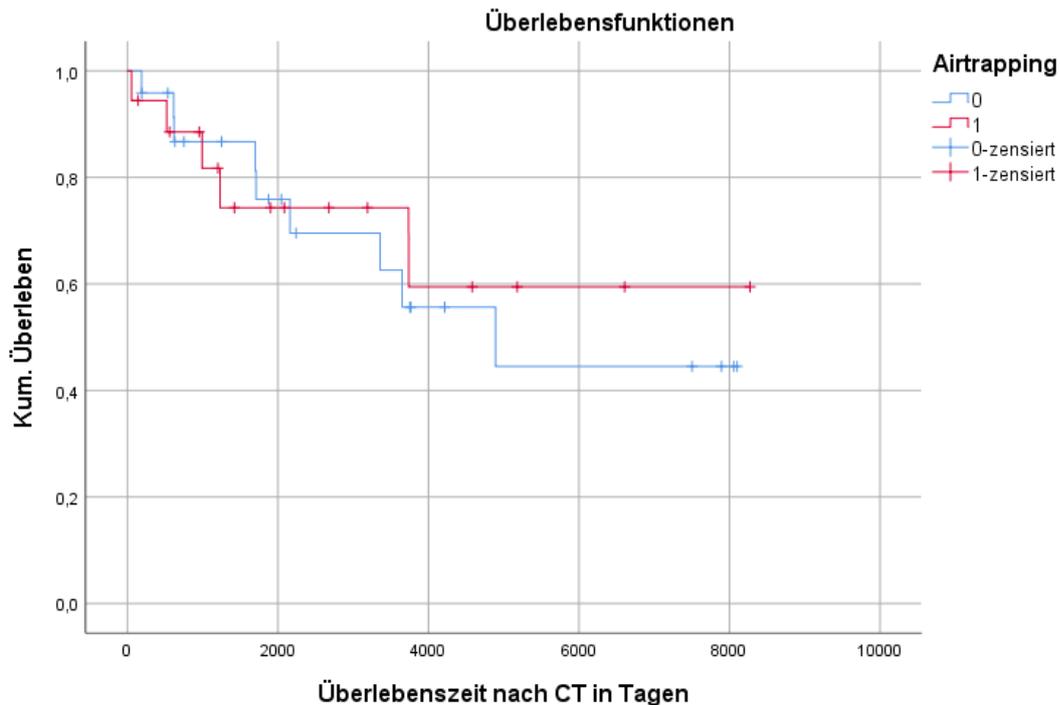


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve mit den Transplantat-bedingten Überlebenszeitraten für Untersuchte mit (rot) und ohne (blau) Airtrapping

8.5.3.3 Mosaikperfusion

Für 48 der 49 Untersuchten lagen verwertbare Aussagen hinsichtlich des Vorliegens einer Mosaikperfusion vor, davon waren 4 positiv für dieses Kriterium. Der Schätzer für das mediane Überleben betrug 2.047 Tage (gut 5 Jahre und 7 Monate) ohne und 1.232 Tage (gut 3 Jahre und 4 Monate) mit Mosaikperfusion. Der Median betrug 3.176 Tage (gut 8 Jahre und 8 Monate) vs. 1.357 Tage (knapp 3 Jahre und 9 Monate). Auch hier waren die Unterschiede mit $p = 0,102$ nicht signifikant, wenngleich dieses visuelle Kriterium im Vergleich zu den anderen noch den besten Wert erreichte.

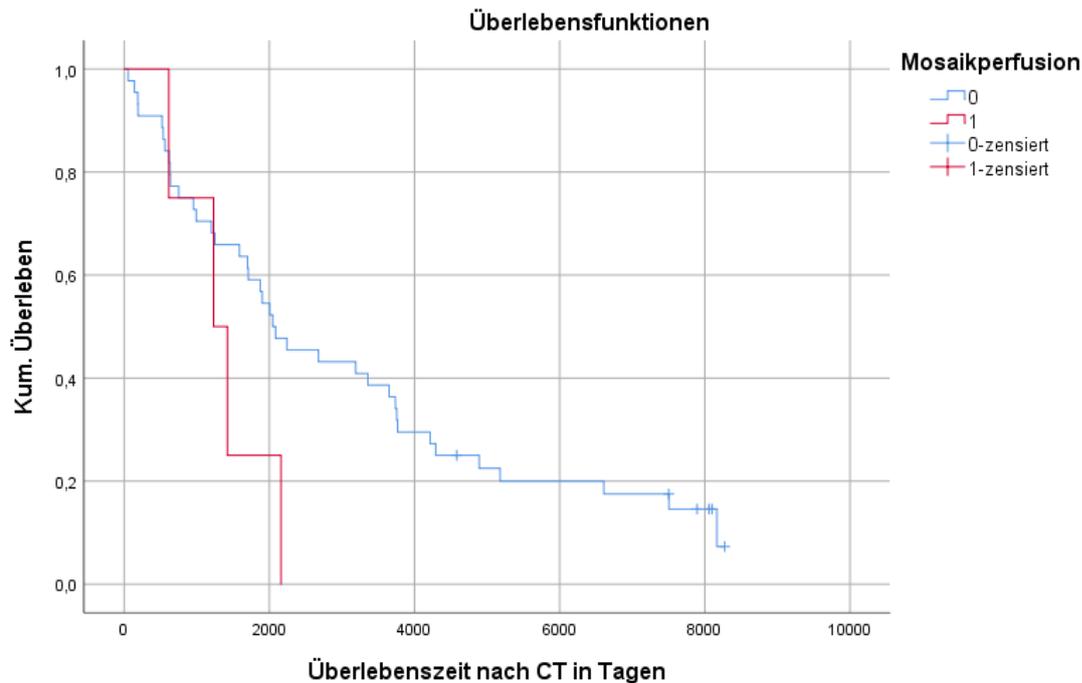


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve mit den Überlebenszeitraten für Untersuchte mit (rot) und ohne (blau) Mosaikperfusion

Betrachtet man das Transplantat-bedingte Überleben, ergab sich ein Schätzer von 5.685 Tagen (knapp 15 Jahre und 7 Monate) für das mittlere Überleben ohne Mosaikperfusion. Die vier Patienten mit Mosaikperfusion kamen mit 1.541 Tagen (knapp 4 Jahre und 3 Monate) nur auf etwas mehr als ein Viertel. Für sie konnte auch ein Median berechnet werden, der mit 1.232 Tagen (gut 3 Jahre und 4 Monate) noch etwas darunter lag. Mit $p = 0,014$ ist dieser Unterschied sogar signifikant. Einschränkend muss für die Mosaikperfusion jedoch erneut darauf hingewiesen werden, dass die Positivgruppe von der Fallzahl her sehr klein ist.

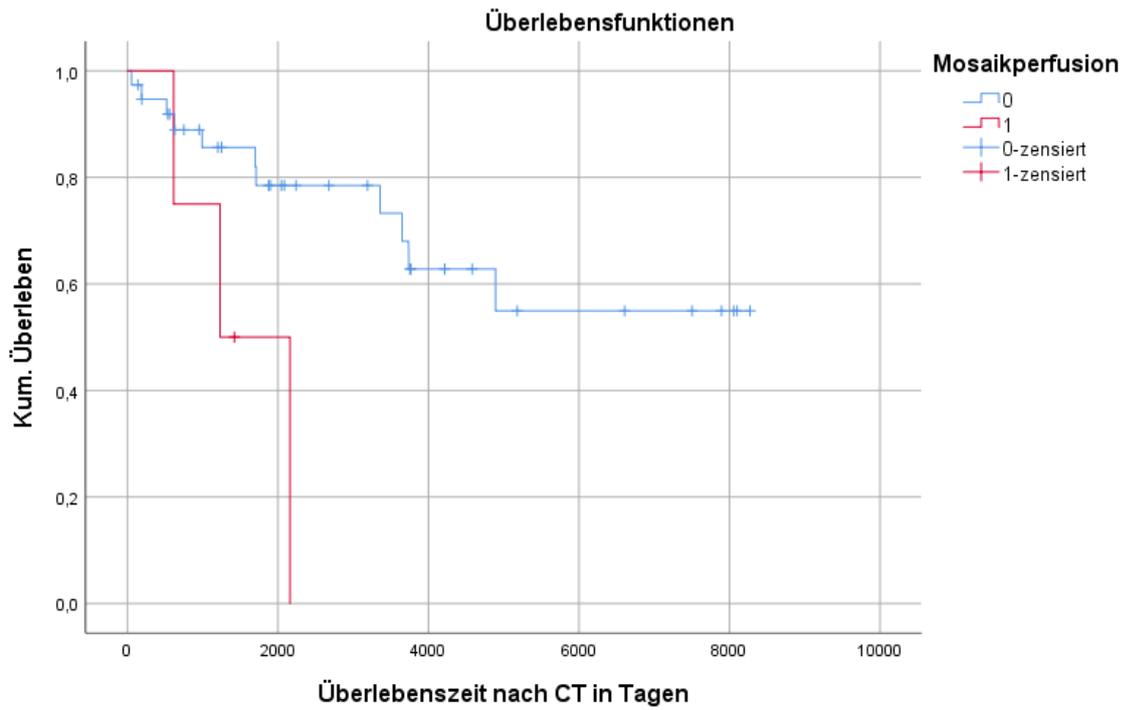


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve mit den Transplantat-bedingten Überlebenszeitraten für Untersuchte mit (rot) und ohne (blau) Mosaikperfusion

9 DISKUSSION

Chronische Abstoßungsreaktionen sind für die Langzeitprognose nach Lungentransplantation von zentraler Bedeutung. Je sensitiver die dafür zur Verfügung stehende Diagnostik ist, desto früher und damit effektiver kann interveniert werden. Die Ergebnisse der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie belegen den hohen Stellenwert der HR-CT in der Diagnostik der chronischen Abstoßung nach Lungentransplantation. Beim Vergleich der visuellen Kriterien zeigte sich vor allem die Mosaikperfusion als signifikant bei der Diagnose eines BOS zum Zeitpunkt der CT. Die quantitative HR-CT bewies einen großen Mehrwert gegenüber der einfachen visuellen Auswertung. Es konnte belegt werden, dass – eine exakte Kontrolle der Atemtiefe vorausgesetzt – die Lungendichtewerte nicht nur die aktuelle Diagnose einer BO sinnvoll ergänzen, sondern dass diese auch von prognostischem Wert und dazu geeignet sind, prädiktive Aussagen über die Entwicklung eines BOS binnen Jahresfrist zu treffen. So erwies sich in unserer Studie eine mittlere Lungendichte von unter -819 HE in einer basalen Lungenschicht 5 cm unterhalb der Carina bei Atemmittellage (50 % der VC) als bester prädiktiver Wert für die Entwicklung einer BOS binnen Jahresfrist. Bei den gängigen visuellen Kriterien in der Diagnose einer BO konnte hingegen für keines ein prädiktiver Nutzen belegt werden [153].

Noch immer sind die chronische Abstoßung und deren pathologisches Korrelat, die Bronchiolitis obliterans, der entscheidende limitierende Faktor für das Langzeitüberleben nach Lungentransplantation. Da es sich um einen in den allermeisten Fällen unumkehrbaren Vorgang handelt, der unbehandelt ins Transplantatversagen führt und durch rechtzeitige therapeutische Intervention zwar nicht rückgängig gemacht, wohl aber aufgehalten werden kann, ist eine frühzeitige Diagnose entscheidend für die Erhaltung der Transplantatfunktion. Unter diesem Gesichtspunkt erscheint es logisch, dass die Abstoßungsdiagnostik, welche primär auf der Lungenfunktionsprüfung basiert und somit erst den beginnenden Funktionsverlust nachweisen kann, zu spät greift.

Es wird deshalb nach wie vor nach einer Lösung mittels bildgebender Diagnostik gesucht. Visuelle Kriterien wie eine inhomogene Dichteverteilung innerhalb des Lungengewebes, im Weiteren das Airtrapping-Phänomen und die Mosaikperfusion, Bronchuswandverdickungen sowie Bronchiektasen werden gemeinhin als das

radiologische Korrelat der chronischen Abstoßung gewertet. Darüber hinaus belegten schon frühe finnische Studien, dass diese Veränderungen mittels CT deutlich eher, im Schnitt sechs Monate, nachweisbar sind als die klinischen [97, 98]. Die Hoffnung, mit der CT eine diagnostische Option zur Detektion einer BO, noch bevor diese klinisch manifest wird, an der Hand zu haben, galt deshalb schon früh als berechtigt.

Die Tatsache, dass das BOS, ähnlich dem Emphysem, zu den obstruktiven Funktionsstörungen gehört, lässt eine konsekutive Überblähung der Lunge erwarten. Das Vorliegen einer chronischen Abstoßung würde folglich mit einer Verschiebung der Luft-Gewebe-Relation zugunsten des Luftanteils und somit mit einer Abnahme der mittleren Dichte in der betroffenen Lunge einhergehen. Diese sollte in der CT erwartungsgemäß durch erniedrigte CT-Werte des Lungenparenchyms imponieren. Mehrere Studien haben diesen Zusammenhang für das Emphysem zweifelsfrei nachgewiesen. Die in diesen Studien eingesetzte quantitative HR-CT bot sich so als diagnostische Option auch für die Diagnostik der chronischen Abstoßung nach Lungentransplantation an. Die Ergebnisse unserer Studie haben den Ansatz als sehr vielversprechend bestätigt. Es ist in diesem Zusammenhang bedauerlich, dass er nicht weiterverfolgt wurde.

9.1 Methodendiskussion

Voraussetzung einer Quantifizierung von Lungenparenchymaufnahmen ist eine Standardisierung der Inspirationstiefe, welche eine möglichst gute Reproduzierbarkeit garantiert. In diesem Zusammenhang stellt sich einerseits die Frage nach der für eine Erfassung der radiomorphologischen Veränderungen im Rahmen der chronischen Transplantatabstoßung optimalen Inspirationstiefe, andererseits die nach einer geeigneten Methode, mit der diese möglichst genau erreicht und für die Aufnahmedauer gehalten werden kann.

Die in der konventionellen Röntgendiagnostik üblichen Atemkommandos finden in einigen Studien auch bei der pulmonalen CT Anwendung, wobei differierende Aufnahmezeitpunkte gewählt werden. Einige Studien befürworten maximale Inspiration [114, 125, 160, 161], andere funktionale Residualkapazität oder Residualkapazität [144, 147, 162]. Bei den meisten Studien zur chronischen Abstoßung nach Lungentransplantation [61, 97, 98, 114, 154-156, 163-166] [s, g, i] sowie bei einer anderen Studie, welche die Korrelation von Lungenfunktion und HR-CT bei Patientinnen

und Patienten mit einem Saupus androgynus-assoziierten, d. h. toxischen BOS [119] untersuchte, wurden in beiden Atemlagen Aufnahmen angefertigt. Der Grund dafür ist die bessere Beurteilbarkeit bestimmter Phänomene auf inspiratorischen (Mosaikperfusion) bzw. expiratorischen (Airtrapping) Aufnahmen. Aber selbst für Aufnahmen in maximaler Inspiration, mit denen ohne technische Hilfsmittel die beste Reproduzierbarkeit erreicht wurde [125], konnte von Robinson et al. eine große Variabilität bezüglich der tatsächlichen individuellen Atemlage nachgewiesen werden [114].

Tatsächlich ist der Erfolg all dieser Standardisierungsbemühungen hochgradig von den individuellen Voraussetzungen des Untersuchten abhängig, insbesondere von der Kooperation bzw. der Kooperationsfähigkeit. Gerade bei pulmonal Erkrankten werden aber ausreichende Atemhaltezeiten vor allem in Expiration oft nur ungenügend toleriert.

Voraussetzung für maximale intraindividuelle Reproduzierbarkeit und interindividuelle Vergleichbarkeit quantitativer Daten ist also eine präzise Kontrolle zur Standardisierung der Inspirationstiefe. Nach Möglichkeiten dafür wurde schon früh gesucht. Robinson et al. entwickelten zu diesem Zweck eine auf visuellem Feedback beruhende Methode, bei welcher die mit Hilfe eines Spannrings für den Untersuchten visualisierte, atmungsbedingte Änderung des Thoraxumfangs für eine Feedback-basierte Kontrolle der Atemlage eingesetzt wurde. Sie erreichten damit zwar eine intraindividuelle Reproduzierbarkeit, für den interindividuellen Vergleich eignete sich die Methode jedoch nicht [167]. Wollmer et al. versuchten eine standardisierte Inspirationstiefe durch Bestimmung des intrapleurales Drucks mittels Ösophagusballon zu erreichen [121, 126]. Dies ist ebenso wie z. B. die Möglichkeit der Intubation sehr aufwendig und in der klinischen Routine kaum praktikabel.

Kalender et al. entwickelten ein halboffenes an einen Mikrocomputer gekoppeltes Spirometersystem, welches die wichtigsten Lungenfunktionsparameter erfasst und den Luftfluss in jeder gewählten Inspirationstiefe für die Dauer des CT-Scans mechanisch unterbrechen kann [122]. Dieses einfach anzuwendende und vom Untersuchten sowohl in anderen Studien als auch bei der vorliegenden überwiegend sehr gut tolerierte Verfahren gewährleistet eine messbare Standardisierung der Inspirationstiefe bei einem hohen Maß an Präzision und Reproduzierbarkeit [123, 168].

In der vorliegenden Untersuchung erwies sich für Aufnahmen in Atemmittellage die größte diagnostische Vorhersagekraft bezüglich eines BOS [153]. Diese Tatsache erweist sich auch bei der Betrachtung methodischer Aspekte als günstig. So z. B. unter dem Aspekt der Toleranz durch den Untersuchten. So stellten Rienmüller et al. bei der Verwendung dieses Spirometersystems fest, dass das wiederholte Unterbrechen des Atemflusses in Atemmittellage am besten toleriert wurde, während es bei extremer In- oder Expiration deutlich größere Anstrengung forderte. Gerade Untersuchte mit einer deutlichen Einschränkung der Lungenfunktion begannen bei maximaler Inspiration (100 % der VC) häufig zu husten oder zu zittern, was zum wiederholten Auftreten von Bewegungsartefakten auf den entsprechenden Aufnahmen führte. Dieselbe Studie liefert darüber hinaus ein weiteres Argument für die Untersuchung in Atemmittellage: Da diese der physiologischen Ruheatmung am ehesten entspricht, bleiben so auch der physiologische intrathorakale Druck und Blutfluss am ehesten erhalten [123].

So ermöglicht die Untersuchung in Atemmittellage nicht nur in der vorliegenden Studie die besten diagnostischen Ergebnisse, sie spiegelt auch die physiologischen Verhältnisse in der Lunge am ehesten wider und wird vom Untersuchten am besten toleriert. Sie erscheint damit auch am besten für die klinische Routine geeignet.

Neben der in vielen Studien nicht kontrollierten Inspirationstiefe stellt die subjektive Beurteilung durch die Betrachterin oder den Betrachter einen weiteren schwer einschätzbaren Einflussfaktor bei der Abstoßungsdiagnostik mittels HR-CT dar. Sowohl bei der Beurteilung einzelner visueller Kriterien als auch bei Verwendung eines Score-Systems zur Quantifizierung [117, 141, 145, 146] ist das Ergebnis der Untersuchung in großem Maße von der Erfahrung der Auswertenden abhängig. Für die BO, die als obstruktive Erkrankung eine Überblähung des Lungengewebes und eine konsekutive Veränderung der Lungendichte erwarten lässt, drängt sich bei einer Untersuchung mittels CT eine objektive Quantifizierung unter Verwendung der gemessenen CT-Werte deshalb geradezu auf.

In diesem Zusammenhang stellt sich das Problem der Nachbearbeitung der Aufnahmen. So muss für eine Dichtebestimmung, die nur jene CT-Werte berücksichtigt, die auch tatsächlich Lungengewebe entsprechen, entweder ein bestimmtes Lungenareal, eine so genannte Region of Interest (ROI) bestimmt werden oder andererseits ein Ausschluss der Strukturen erfolgen, die nicht zum Lungengewebe gehören. Die bei der Auswertung regionaler Lungenabschnitte übliche manuelle

Eingabe der ROI ist nicht nur sehr zeitaufwendig, sie ist in Präzision und Reproduzierbarkeit stark von Erfahrung und Motivation der Auswertenden abhängig. So wurde festgestellt, dass auch erfahrene Personen die Wahl der ROIs nur begrenzt reproduzieren können [132]. Noch größer als die intraindividuellen Abweichungen sind erwartungsgemäß die interindividuellen, existieren doch keine leicht anzuwendenden objektiven Kriterien.

Aus diesem Grund wurden für die schichtweise Auswertung semiautomatisierte Konturfindungsalgorithmen entwickelt [112, 122, 132-136]. Diese berechnen die Lungenkontur schnell und präzise anhand eines eingegebenen HE-Schwellenwerts und subtrahieren das umliegende Gewebe. Die automatische Markierung kann anschließend nötigenfalls manuell korrigiert werden. Der in der Arbeitsgruppe um Kalender und Rienmüller [132, 135] entwickelte Schwellenwert von -200 HE fand auch in dieser Studie Anwendung. Die Arbeitsgruppe dokumentiert die hochgradige Überlegenheit dieses halbautomatischen Auswerteverfahrens gegenüber rein manuellen Methoden bezüglich der Reproduzierbarkeit [132]. Bedienerbedingte Abweichungen, z. B. infolge manueller Korrekturen, werden mit unter 1 HE angegeben.

Die Überlegenheit der HR-CT gegenüber der CT mit herkömmlicher Schichtdicke ($8-15$ mm) beim quantitativen Nachweis diskreter pathomorphologischer Veränderungen im Lungenparenchym aufgrund des viel geringeren Einflusses des Partialvolumeneffekts ist heutzutage unumstritten. Als Problem wurde lange die Tatsache gewertet, dass so nur sehr dünne Schichten erfasst werden können und im normalen Untersuchungsrahmen niemals das gesamte Lungengewebe auf pathologische Veränderungen untersucht werde.

Für die Diagnose einer BO, bei der es sich um einen Prozess handelt, der zwar nicht gleichmäßig verteilt ist, sich aber disseminiert über das gesamte Transplantat erstreckt, erscheint eine Erfassung aller Abschnitte der Lunge in ihrem gesamten kranio-kaudalen Ausmaß jedoch unnötig. Dies wird unterstützt durch entsprechende Studien zu anderen generalisierten Lungenerkrankungen. Für Aussagen über die mittlere Dichte der gesamten Lunge bei Lungenemphysem erzielten frühere Studien ausreichende diagnostische Sicherheit bereits mit drei repräsentativen Lungenschichten [169, 170]. Diese Ergebnisse sind umso positiver zu werten, als dass eine geringere Schichtenanzahl neben der Verkürzung der Untersuchungsdauer auch mit einer Verringerung der Strahlendosis einhergeht.

Auch bei dieser Studie wurden spirometrisch gesteuerte HR-CT-Aufnahmen dreier repräsentativer Schichten angefertigt und das Lungengewebe zur Bestimmung der ME mittels eines schwellenwert-basierten semiautomatischen Konturfindungsalgorithmus erfasst. Kohz et al. bestätigten dieser spirometrisch gesteuerten quantitativen HR-CT eine hochgradige Reproduzierbarkeit anhand zweier im Abstand von fünf Minuten durchgeführter Scans (50 % der VC) bei 24 pulmonal Erkrankten. Der Unterschied zwischen den Untersuchungen war mit einer durchschnittlichen Abweichung von nur 10 HE bzw. 1,3 % nicht signifikant [171]. Diese Methode stellt also eine klinisch leicht praktikable sowie nicht übermäßig zeitintensive Möglichkeit dar, quantitative Daten des Lungengewebes zu erhalten, bei einem sehr hohen Maß an Präzision und Reproduzierbarkeit.

Dennoch ergeben sich auch für diese Methode einige Probleme und Einschränkungen, die nicht unerwähnt bleiben sollten. Hierzu zählt vor allem die mangelnde Vergleichbarkeit von Daten, sofern diese mit CT-Geräten verschiedener Hersteller gemessen wurden [172, 173].

Darüber hinaus ist der Einfluss verschiedener variabler Untersuchungsparameter wie Rekonstruktionsalgorithmus, Aufnahmezeit, Röhrenspannung und Schichtdicke auf die ermittelten CT-Werte schwer einzuschätzen, was die Vergleichbarkeit quantitativer CT-Untersuchungen bei unterschiedlicher Wahl der Untersuchungsparameter in bislang nicht hinreichend geklärtem Maße beeinflusst und vermutlich einschränkt.

In der vorliegenden Studie sind diese Probleme durch die konsequente Verwendung eines einzigen Gerätes und gleichbleibender Untersuchungsparameter nicht von Belang. In anderen Settings wie beispielsweise Multicenter-Studien oder retrospektiven Studien über einen langen Untersuchungszeitraum wie beispielsweise die aktuellen Untersuchungen von Barbosa et al. [154-156] sind diese Faktoren aber zu berücksichtigen. Nicht zuletzt muss dieser Tatsache auch bei einer Anwendung von Grenzwerten wie dem in dieser Studie bestimmten unbedingt Rechnung getragen werden. Feste Vorgaben für die Untersuchungsparameter sowie eine Überprüfung und eventuelle Anpassung des Wertes für unterschiedliche Scanner müssen in diesem Zusammenhang geprüft und diskutiert werden. Dabei müssen unbedingt Studien wie die von Lamers et al. berücksichtigt werden, welche eine schlechte Kalibrierung der Luftdichte als wichtige Ursache für eine eingeschränkte Scannerkonformität

identifizieren und durch eine Korrektur derselben eine akzeptable Vergleichbarkeit für die Lungendensitometrie erreichen konnte [174].

9.2 Ergebnisdiskussion

Bei der Diskussion der vorliegenden Ergebnisse und ihrem Vergleich mit anderen Arbeiten muss auf folgende Problematik hingewiesen werden. Es lagen zum Zeitpunkt unserer Untersuchung nur wenige Studien vor, die sich mit der Bestimmung der Lungendichte unter dem Aspekt der chronischen Abstoßung nach Lungentransplantation beschäftigten. Jene Studien [61, 98, 152, 163, 164, 166] waren aufgrund von verschiedenen Abweichungen bezüglich der Methodik nur bedingt zum Vergleich heranzuziehen. Hierzu zählen Faktoren wie eine geringe Größe der untersuchten Kohorte, eine ausschließlich auf visuellen Kriterien beruhende Analyse, eine durch diese visuelle Auswertung oder durch die Verwendung von ROIs bedingte größere Untersucher-Abhängigkeit oder eine fehlende oder ungenaue Definition und Kontrolle der Atemlage. Außerdem fehlen oft präzise Angaben zu den Einschlusskriterien oder zum Zeitraum zwischen Transplantation und CT oder es liegen im Vergleich zu unserem Studienaufbau Abweichungen bezüglich dieser Faktoren vor [153].

Dieses Problem besteht unverändert fort: Es wurden für diese Indikation kaum weitere Untersuchungen veröffentlicht und eine wirklich vergleichbare Studie gibt es nach wie vor nicht. Folgeuntersuchungen mit dem hier verwendeten Studienaufbau mit größerer Kohorte, längerem Follow-Up-Zeitraum oder modernem Gerät, wie sie zur Überprüfung der ermutigenden Ergebnisse wünschenswert gewesen wären, wurden bis heute nicht durchgeführt.

Zwar wurde die Thematik jüngst von der Arbeitsgruppe um Barbosa wieder aufgegriffen und die bisher veröffentlichten Ergebnisse sind – auch hinsichtlich einer prädiktiven Aussagekraft der quantitativen CT – ermutigend, die Studien weichen aber ebenfalls in entscheidenden Punkten von unserer Untersuchung ab, insbesondere wurde die Atemlage nicht standardisiert und gesteuert. Vielmehr gingen Aufnahmen bei maximaler Inspiration und Expiration gepaart in die Berechnungen ein. Die Atemmittellage, die bei uns die beste prädiktive Aussagekraft zeigte, wurde nicht untersucht [154-156].

9.2.1 Validitätsprüfung

Um die Validität der durchgeführten Messungen trotz der bereits in mehreren Studien bestätigten Zuverlässigkeit der verwendeten Methode für unseren speziellen Fall zu hinterfragen, wurde mit den gewonnenen Daten zunächst eine einfache Plausibilitätskontrolle durchgeführt. Die mittlere Lungendichte wurde dazu als Funktion der Atemlage bzw. der anatomischen Position betrachtet. Die signifikante Abnahme der Lungendichte durch die Erhöhung des Luftanteils im Verlauf der Inspiration ($p < 0,001$) entsprach der erwarteten physiologischen atemabhängigen Dichteveränderung. Auch der Vergleich zwischen apikalen und basalen Schichten erbrachte für die basalen Lungenanteile eine signifikant niedrigere mittlere Dichte als für die weiter apikal gelegenen Abschnitte ($p < 0,007$), was den physiologischen apiko-basalen Dichteverlauf widerspiegelt. Einen weiteren Beweis für die Validität unserer Messungen erbrachte die Überprüfung der Standardabweichung als Maß für die Dichteverteilung innerhalb des Lungengewebes im Zusammenhang mit Atemlage und Schicht. Erwartungsgemäß war die Homogenität des Lungenparenchyms in Inspiration ($p < 0,02$) und in den apikalen Schichten ($p < 0,001$) am größten [153]. Die Plausibilität der Messergebnisse konnte somit anhand der physiologischen Vorgaben bestätigt werden.

9.2.2 Ergebnisse der quantitativen CT

Als wohl wichtigstes Ergebnis unserer Studie kann wie oben bereits erwähnt der Nachweis einer diagnostischen Aussagekraft der mittels spirometrisch gesteuerter HR-CT bestimmten mittleren Lungendichte für die Prädiktion eines BOS betrachtet werden. Der Nachweis einer mittleren Lungendichte von weniger als -819 HE, gemessen in der Schicht 5 cm unterhalb der Carina bei Atemmittellage (50 % der VC), erwies sich in der von uns untersuchten Kohorte als der Parameter mit der größten diagnostischen Vorhersagekraft bezüglich der Entwicklung eines BOS binnen Jahresfrist. Unsere Studienergebnisse bestätigen damit in Konkordanz mit früheren Untersuchungen den Nutzen der zwecks maximaler Reproduzierbarkeit spirometrisch gesteuerten und unter Verwendung eines semiquantitativen Konturfundungsalgorithmus quantitativ ausgewerteten HR-CT der Lunge [122, 132, 153, 171, 175].

Im Vergleich zur nachgewiesenen prädiktiven Aussagekraft der Dichtebestimmung ist ihre mangelnde Korrelation mit der klinischen Diagnose BOS zum Zeitpunkt der CT

auffällig, wenngleich trotz fehlender Signifikanz eine Tendenz sicher nicht von der Hand zu weisen ist. Die chronische Abstoßungsreaktion nach Lungentransplantation äußert sich pathologisch in einer lokalen chronischen Entzündung der kleinen Luftwege, die nach und nach zu einer Obliteration derselben führt. Klinisch äußert sich dies in Form eines Abfalls des FEV₁. Eine konsekutive Überblähung der Lunge, wie sie für obstruktive Lungenerkrankungen charakteristisch ist, konnte mit unseren Messungen nicht in allen Fällen analog zu den FEV₁-Veränderungen nachgewiesen werden. Vielmehr zeigten nicht nur jene Untersuchten eine subnormale Lungendichte, welche aktuell eine eingeschränkte FEV₁ aufwiesen, sondern auch solche, deren Obstruktion zum Zeitpunkt der CT klinisch noch nicht manifest war [153].

Eine Erklärung dafür konnte im Rahmen unserer Studie nicht gefunden werden, es wurde deshalb nur eine Hypothese aufgestellt, welche die Erklärung für dieses Phänomen im zeitlichen Verlauf der BO verortet. Die Untersuchungen zu dieser Studie folgten im Vergleich zu anderen in einem kürzeren Abstand auf die Transplantation. Möglicherweise geht die BO in einem frühen Stadium bereits mit Veränderungen der mittleren Lungendichte einher, was mit den Messungen korreliert, die Korrelation geht mit der fortgeschrittenen, klinisch manifesten Krankheit aber verloren. Es wurde spekuliert, dass dem initialen Dichteabfall im weiteren Verlauf der chronischen Abstoßung möglicherweise Veränderungen mit einer Dichtezunahme wie Mosaikperfusion [153], restriktive Ventilationsstörungen oder fibrotische Gewebeeränderungen entgegenwirken. Selbst für das Airtrapping, bei welchem man zunächst von einer geringeren Lungendichte ausgehen würde, fanden Knollmann et al. bei zunehmender Ausprägung auch eine zunehmende mittlere Lungendichte. Ausgewertet wurden hier Aufnahmen in maximaler Expiration, die mittels dynamischer Elektronenstrahltomographie angefertigt wurden [176].

Ein weiterer Grund für die eingeschränkte Aussagekraft der mittleren Lungendichte einzelner Schichten bezüglich einer BO könnte auch die Tatsache sein, dass es sich um eine „patchy disease“, also einen disseminierten Vorgang handelt. Ein Problem wäre also, dass das Vorhandensein von Arealen mit erniedrigter Dichte durch andere Lungenabschnitte höherer Dichte maskiert wird. In Lungentransplantaten finden sich vermehrt Lungenveränderungen, die mit einer Gewebeerverdichtung einhergehen, wie Fibrosierungen oder Bronchuswandverdickungen. Letztere sind gerade für das

fortgeschrittene Stadium chronischer Abstoßung typisch, was für den Verlust der Korrelation beim Fortschreiten der Erkrankung mitverantwortlich sein könnte [153].

In der späteren Identifikation morphologischer Erscheinungsbilder der CLAD, die mit einer Restriktion einhergehen (RAS), scheint sich nun eine andere wichtige Begründung dafür anzubieten. Denn auch hier finden sich typischerweise derartige Veränderungen. Da diese Entität zum Zeitpunkt der Studie noch nicht definiert war, sind mögliche Fälle nicht gesondert betrachtet worden.

Während das BOS mit einer erniedrigten Lungendichte einhergeht, führen die Prozesse, die einem RAS zugrunde liegen, zu einer Dichtezunahme. Eine Studie von Horie et al. aus dem Jahr 2018 hat sich mit der Unterscheidung der beiden Subtypen mittels quantitativer CT beschäftigt. Die Dichte wurde dabei auf der Grundlage von CT-Histogrammen, die für jeden Untersuchten mittels eines einzigen, inspiratorischen Scans gewonnen wurden, quantifiziert. Wie postuliert zeigten sich bei RAS höhere Werte, bei BOS niedrigere. Die Studie belegte, dass die Methode sich nicht nur als radiologischer Biomarker für die Unterscheidung zwischen BOS und RAS eignete, die Werte korrelierten auch mit der Prognose. Höhere Dichte, wie sie typisch für das RAS sind, gingen auch mit einem für diese Diagnose typischen geringeren Überleben einher [160].

Zwei Jahre zuvor hatte dieselbe Studiengruppe eine Unterscheidung der beiden Subtypen per Low-Dose-CT-Volumetrie vorgenommen. So konnte für die RAS-Gruppe eine signifikante Abnahme des per CT bestimmten Volumens im Vergleich zu einem Baseline-Wert nachgewiesen werden. Die CT stellt in diesem Fall eine Alternative zur häufig im Rahmen der LuFu nicht bestimmten, für die Diagnostik eines RAS aber wichtigen TLC dar. Für die BOS-Gruppe änderte sich das Volumen nicht signifikant [177]. Der Schritt, in einer Folgeuntersuchung eine Unterscheidung der Entitäten per Quantifizierung der Lungendichte vorzunehmen, liegt also nicht nur hinsichtlich der für das RAS typischen, zu einer Verdichtung führenden Gewebeveränderungen, sondern auch angesichts der Veränderung des Lungenvolumens nahe.

Für unsere Untersuchung bedeutet das, dass bei einer getrennten Betrachtung möglicher RAS-Fälle für unsere dann verbleibende BOS-Gruppe vermutlich eine insgesamt geringere Lungendichte gemessen worden wäre. Die Methode hätte dadurch möglicherweise eine höhere Treffsicherheit sowohl bei der direkten Detektion als auch

bei der Prädiktion eines BOS gewonnen. Hier gibt es also einen wichtigen Ansatzpunkt bei einer Neuevaluierung der Methode: Es sollte der diagnostische wie auch hinsichtlich der Entwicklung der Lungenfunktion prädiktive Wert der spirometrisch gesteuerten quantitativen HR-CT für Transplantierte mit BOS und RAS getrennt betrachtet werden.

9.2.3 Ergebnisse der visuellen Auswertung der CT

Der Nachweis einer verminderten Lungendichte bei Transplantierten vor der Entwicklung eines klinisch manifesten BOS bestätigt nicht nur das Konzept der chronischen Rejektion als eine chronisch-obstruktive Entzündung der kleinen Luftwege mit konsekutiver pulmonaler Überblähung, er verleiht der quantitativen CT auch gleichzeitig einen prädiktiven Wert im Rahmen der Abstoßungsdiagnostik. Anders verhält es sich in der vorliegenden Untersuchung mit den gängigen visuellen Kriterien für die Diagnose einer BO. Diese als charakteristisch erachteten visuellen Merkmale wie Bronchiektasen, Airtrapping oder Mosaikperfusion zeigten sich als Kriterien für eine prospektive Beurteilung der Lungenfunktion der quantitativen Auswertung der Aufnahmen deutlich unterlegen. Zwar erwies sich für die Mosaikperfusion als Zeichen eines BOS zum Zeitpunkt der CT ein nachweislicher diagnostischer Wert, als Mittel zur Vorhersage des zukünftigen Verlaufs der Lungenfunktion eignete sich aber auch die Mosaikperfusion nicht. Zudem ist das Kriterium aufgrund der kleinen Positivgruppe nur eingeschränkt aussagekräftig. Ein prädiktiver Wert konnte im Rahmen dieser Studie also für keins der untersuchten visuellen Kriterien nachgewiesen werden [153].

Dieses Ergebnis legt hinsichtlich der Mosaikperfusion den Verdacht nahe, dass es sich dabei um ein Zeichen fortgeschrittener Abstoßung handelt und somit nicht als früher Marker herangezogen werden kann. Dies deckt sich mit den Untersuchungen von Ikonen et al., die den Verlauf bei 13 Lungentransplantierten mittels wiederholter HR-CT kontrollierten und das Auftreten visueller Veränderungen im Zusammenhang mit der klinisch oder bioptisch diagnostizierten chronischen Abstoßung im zeitlichen Verlauf dokumentierten. Die Mosaikperfusion trat hier durchschnittlich 21 Monate post transplantationem auf und stellte damit das Schlusslicht unter allen überprüften visuellen Abstoßungskriterien dar. Ikonen et al. beschreiben die Mosaikperfusion anhand dieser Ergebnisse ebenfalls als eins der späten visuellen Kennzeichen der chronischen Abstoßung [97, 98].

Die Feststellung, dass visuelle Kriterien nur begrenzt zur Diagnostik der Bronchiolitis obliterans einsetzbar sind, bestätigen auch die Ergebnisse anderer Studien. So fanden auch Lee et al. für das Airtrapping-Phänomen auf expiratorischen HR-CT-Aufnahmen nur eine beschränkte Aussagekraft für das Vorliegen einer BO im Vergleich zur Biopsie und zur Lungenfunktionsuntersuchung. Dennoch wurde der Methode auch hier ein über die anderen Untersuchungen hinausgehender Nutzen bestätigt, da sie in solchen Fällen hilfreich war, wo die Biopsie aufgrund des disseminierten Charakters der BO falsch-negativ ausgefallen war. Im Vorfeld einer Biopsie konnten durch die Identifizierung von Lungenabschnitten mit Airtrapping darüber hinaus pathologisch veränderte Bereiche aufgezeigt werden, die bei der Probenentnahme berücksichtigt werden sollten [152]. Da hier neben der LuFu auch bioptische Ergebnisse als diagnostischer Parameter der chronischen Abstoßung herangezogen wurden, sind die Ergebnisse mit unserer Studie, die sich allein auf die Vorgaben der International Society of Heart and Lung Transplantation zur Diagnostik des BOS stützt, aber nur bedingt vergleichbar [153].

Im Einklang mit unseren Ergebnissen steht auch eine Untersuchung von 250 Freiwilligen auf die visuellen Zeichen einer Bronchiolitis im Zusammenhang mit Tabakrauchen durch Mastora et al. So konnte hier ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang der CT mit den Ergebnissen der Lungenfunktionsprüfung nachgewiesen werden, obwohl Airtrapping als unspezifisches Merkmal bei Rauchern vermehrt nachweisbar war [153, 178].

Auch Konen et al. versuchten mittels visueller Auswertung von CT-Scans einen diagnostischen Mehrwert insbesondere im Hinblick auf eine frühzeitige Diagnose einer BO für die einzelnen visuellen Kriterien zu überprüfen. Sie ordneten den Personen mit BOS eine BOS-freie Kontrollgruppe zu und teilten die Scans drei zeitlich definierten Gruppen zu: Letzter Scan vor der klinischen Diagnose BOS, erster und letzter Scan danach. Für die Kontrollgruppe wurden die Scans hinsichtlich vergleichbarer Posttransplantationsperioden gematcht. Die beste Sensitivität zeigte das Airtrapping mit 50 %, 44 % und 64 % bei einer Spezifität von 80 %, 100 %, 80 %, was damit in dieser Studie besser abschneidet als in unserer, wenn auch letztlich nicht wirklich gut. Die anderen Kriterien Mosaikperfusion, Bronchiektasen und Bronchialwandverdickungen erreichten erheblich schlechtere Werte. Die Mosaikperfusion, die bei uns als einziges Kriterium mit signifikanter Korrelation zur klinischen Diagnose eine Sensitivität von 27 % aufwies, erreicht bei Konen et al. nur eine Sensitivität von 4 % beim letzten Scan vor

bzw. 20 % beim ersten Scan nach der BOS-Diagnose. Wie wir kommen so auch diese Autoren zu dem Schluss, dass die nach spezifischen visuellen Kriterien ausgewertete Dünnschicht-CT hinsichtlich der prädiktiven bzw. frühen BOS-Diagnostik nur einen geringen diagnostischen Wert hat [179].

Choi et al. überprüften eine größere Auswahl visueller Kriterien (Bronchodilatation, Bronchialwandverdickung, periphere und zentrale Bronchiektasie, Mosaikperfusion, Airtrapping und mukoide Impaktionen) in konventionellen und Dünnschicht-CT-Aufnahmen auf ihre Korrelation zum BOS-Stadium bei Personen nach DLTx und SLTx, welche dabei getrennt betrachtet wurden. Es lagen dabei nicht für alle Teilnehmenden sowohl expiratorische als auch inspiratorische Aufnahmen vor. Die Studie weicht also erheblich von unserer ab. Dennoch bestätigte sich auch hier, dass die nach visuellen Kriterien erhobenen CT-Befunde nur von geringem Nutzen hinsichtlich Diagnose und Monitoring des BOS sind. Für die DLTx-Gruppe fand sich eine schwache Korrelation der Schwere der Bronchialdilatation, der Wandverdickungen und der Mosaikperfusion mit dem BOS-Stadium. Bei der SLTx-Gruppe korrelierte nur die zentrale Bronchiektasie auf den konventionellen Aufnahmen mit dem BOS-Stadium. Für den Grad des Airtrappings fand sich in keiner Gruppe eine Korrelation mit dem BOS-Stadium [180].

In einem Gegensatz zu unseren Ergebnissen steht eine Studie von Bankier et al., die fortgeschrittene Stadien von Airtrapping als signifikantes Zeichen einer Bronchiolitis obliterans bei Lungentransplantierten beschreibt [164]. Eine plausible Erklärung für diesen Widerspruch ergibt sich aus der kürzeren Zeitspanne zwischen Transplantation und CT bei unserer Studie. Betrug diese in der vorliegenden Untersuchung im Schnitt 28 Monate, waren es bei Bankier et al. 29 Monate für die erste und 51 Monate für die letzte CT-Untersuchung [153]. Dies kann als eine weitere Bestätigung dafür gesehen werden, dass es sich beim Airtrapping wie bei der Mosaikperfusion um späte Zeichen der BO handelt.

Leung et al. fanden ebenfalls eine bessere Korrelation der visuellen Zeichen einer Entzündung der kleinen Luftwege in der HR-CT mit dem bioptisch bestimmten Vorliegen einer BO. Sie untersuchten dabei inspiratorische Scans fünf verschiedener Level auf Vorhandensein und Ausprägung von Bronchiektasen und Mosaikperfusion sowie die korrespondierenden expiratorischen Aufnahmen auf das Airtrapping-Phänomen. Während für die Bronchiektasen (Sensitivität 36 %, Spezifität 80 %) und die Mosaikperfusion (Sensitivität 64 %, Spezifität 90 %) auch hier nur ein mäßiger

diagnostischer Wert nachweisbar war, imponierte das Airtrapping mit einer Sensitivität von 91 % und einer Spezifität von 80 % als guter Indikator einer BO [61]. Allerdings war auch hier das Zeitintervall zwischen Untersuchung und Transplantation größer als in unserer Untersuchung, die untersuchte Patientengruppe war hingegen mit 21 deutlich kleiner. Darüber hinaus erfolgte die bioptische Diagnostik innerhalb eines weiten Zeitraums von bis zu einem halben Jahr zur CT-Untersuchung. Die bioptische Diagnose spiegelt damit nicht unbedingt den exakten Zustand zum Zeitpunkt der CT wider. Da die Validität der Lungenbiopsie zur Diagnostik einer BO, wie bereits erwähnt, relativ gering ist, ist ihre Verwendung als Referenzmethode darüber hinaus von eher fragwürdigem Wert [153].

Eine gezielte Untersuchung der Aussagekraft von Bronchiektasen mittels quantitativer CT-Messungen veröffentlichten Gazourian et al. im Jahr 2018 mit guten Ergebnissen. Sie fokussierten proximale Luftwege und Gefäße sowie deren pathologische Veränderungen in Korrelation zum Vorliegen bzw. Fortschreiten eines BOS. Dabei fand sich eine signifikante Zunahme des Quotienten aus Bronchusweite und Weite des begleitenden Gefäßes bei Untersuchten mit progressivem BOS im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne BOS und Personen mit BOS ohne Progression. Verglichen mit der Kontrollgruppe wiesen alle Personen mit BOS eine signifikante Zunahme des Bronchiallumens sowie eine Abnahme der Gefäß-Querschnittsfläche auf. Zudem konnte eine signifikant vermehrte Fibrosierung der proximalen Luftwege für diese Gruppe nachgewiesen werden. Die untersuchten quantitativen Veränderungen korrelierten in dieser Studie also gut mit einem Abfall der Lungenfunktion [181].

9.2.4 Quantifizierung visuell imponierender Abstoßungskriterien

Neben der geringen Übereinstimmung von Ergebnissen der visuellen Auswertung mit den Lungenfunktionswerten fällt in der vorliegenden Studie eine ebenfalls mangelnde Korrelation zwischen visuell auffälliger und quantitativ bestimmter Inhomogenität auf, die in der Standardabweichung der ermittelten Dichtewerte ihren Ausdruck findet. Weder Airtrapping noch Mosaikperfusion korrelieren in unserer Studie mit der gemessenen Standardabweichung [153].

Eine mögliche Erklärung für die mangelnde Korrelation in Expiration könnte die auch physiologisch bedingte generelle Zunahme der Parenchyminhomogenität in dieser Atemlage sein, welche die pathologische Inhomogenitätszunahme bei Airtrapping

soweit überlagert, dass keine Unterscheidung mittels numerischer Analyse möglich ist. Ein weiterer Faktor könnte sein, dass der in unserer Untersuchung gewählte Expirations-Level von 20 % der VC nicht ausreichend für die Diagnosestellung eines Airtrappings ist. Möglicherweise würden Aufnahmen in maximaler Expiration bessere Ergebnisse erbringen. Hier wären weitere Studien für eine Klärung notwendig [153].

Auch für die visuell diagnostizierte Mosaikperfusion, die zum Zeitpunkt der CT immerhin eine signifikante Korrelation mit dem klinisch diagnostizierten BOS aufwies, konnte ein signifikanter Zusammenhang mit der quantitativ erfassten Dichteinhomogenität nicht nachgewiesen werden. Hier zeigte sich aber zumindest eine deutliche Tendenz. Vermutlich sind die Parenchymveränderungen im Rahmen der Mosaikperfusion zu subtil, um in einer größeren Kohorte zuverlässig durch eine quantitative Messung erfasst zu werden. Mögliche Gründe dafür sind in erster Linie interindividuelle Unterschiede und der physiologische ventro-dorsale Dichtegradient bei Untersuchungen in Rückenlage [153, 182].

Zusammenfassend gelang der Versuch einer Quantifizierung von visuell imponierender Inhomogenität des Lungenparenchyms mittels der quantitativen Auswertung von HR-CT-Aufnahmen in verschiedenen Atemlagen nicht.

Auch der direkte Vergleich der quantitativen CT mit den Lungenfunktionswerten zum Zeitpunkt der Untersuchung ergab für unser Patientenkollektiv keinen nachweisbaren Zusammenhang zwischen einem klinisch manifesten BOS und der numerisch als Standardabweichung erfassten inhomogenen Dichteverteilung im Lungenparenchym [153]. Ein Jahr später unterschieden sich die beiden Gruppen zwar insgesamt signifikant, bei der getrennten Betrachtung der einzelnen Schichten und Atemlagen ergab sich jedoch in keinem Falle eine Signifikanz. Dies erscheint angesichts der Tatsache plausibel, dass die Unterschiede doch sehr klein waren, was sich in einer AUC von nur $A_z = 0,59$ widerspiegelt. Man kann annehmen, dass ein solch kleiner Unterschied nur bei großen Fallzahlen erkennbar ist, das Signifikanzniveau also nur erreicht wird, wenn alle Daten in die Berechnung mit einbezogen werden. Teilt man den Datensatz jedoch in kleine Untergruppen auf, sind die jeweiligen Fallzahlen zu gering, um den kleinen Unterschied als signifikant erkennen zu können.

Der Wert des nachgewiesenen Unterschieds liegt eher darin, auf den zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus hinzudeuten. Für

diagnostische Zwecke im Einzelfall erwies sich dieser Parameter aber als ungeeignet, weil der Unterschied in der Variabilität durch andere Einflüsse wie Atemlage und Schichtposition verschwindet.

9.2.5 Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen

Dass die Lungenfunktion mit der Überlebenszeit korrelierte, überrascht nicht. Die Diagnose eines BOS markiert einen bereits bis zu einer Funktionseinschränkung fortgeschrittenen Prozess. Dieser ist auch durch eine Anpassung und Intensivierung des Therapieregimes bis auf einige spezielle Fälle nicht umkehr-, sondern allenfalls aufhaltbar. Es ist deshalb zu erwarten, dass diese Diagnose auch einen relevanten Einfluss auf das Überleben hat. Zahlreiche Studien belegen diesen Zusammenhang für BOS und später auch für das neu identifizierte RAS, wobei das Überleben hier noch stärker eingeschränkt ist [160, 183].

Trennte man die Gruppen anhand des in der vorliegenden Studie bestimmten kritischen Dichte-Grenzwerts von -819HE , welcher eine prognostische Aussagekraft hinsichtlich der Entwicklung eines BOS binnen Jahresfrist zeigte, gab es hingegen keinen signifikanten Unterschied im Überleben, wenn auch die Unterschiede trotzdem deutlich zu Tage traten. So war das mediane Überleben in der Risikogruppe, deren mittlere Lungendichte in der Referenzschicht bei Atemmittellage unterhalb dieses Grenzwertes lag, um rund ein Viertel kürzer. Noch deutlicher war der Unterschied, wenn man das Transplantat-bedingte Überleben isoliert betrachtete. Hier lag der Mittelwert in der Risikogruppe um mehr als ein Drittel niedriger. Der Grenzwert hat also eine prognostische Aussagekraft hinsichtlich des Überlebens, auch wenn Signifikanzniveau mit $p = 0,115$ verfehlt wurde.

Auch hier scheint eine schlüssige Erklärung in der zum Zeitpunkt der Untersuchung noch unbekanntem Entität RAS zu liegen. RAS-Betroffene mit ihrer prinzipiell höheren Lungendichte sind nach unserer Methode der Nicht-Risiko-Gruppe zugeschlagen worden, haben aber eine besonders schlechte Prognose, was die Überlebenszeitanalyse deutlich verzerrt haben könnte. Wären RAS-Fälle identifiziert und ebenfalls als Risiko-Gruppe betrachtet worden, dürfte der Unterschied zwischen Risiko- und Nicht-Risiko-Gruppe hinsichtlich des Überlebens wie auch des Transplantat-bedingten Überlebens zunehmen.

Auch die visuellen Veränderungen korrelierten nicht signifikant mit dem Überleben, für Bronchiektasen und Mosaikperfusion zeigte sich aber ebenfalls ein deutlicher Unterschied, sie gingen also mit einem kürzeren Überleben einher. Beim Transplantat-bedingten Überleben war der Unterschied bei der Mosaikperfusion sogar signifikant. Die Positivgruppe war hier aber sehr klein, die Aussagekraft ist also begrenzt. Allerdings fällt auf, dass es ebenfalls die Mosaikperfusion war, welche in unserer Studie als einziges visuelles Kriterium zum Zeitpunkt der CT signifikant ($p = 0,02$) mit der klinischen Diagnosestellung BOS korrelierte. Begründet könnte dieses Ergebnis in der oben bereits erwähnten Tatsache liegen, dass es sich bei der Mosaikperfusion um ein sehr spätes Zeichen im Rahmen des Abstoßungsprozesses handelt. Eine Korrelation mit einer schlechteren Prognose liegt dabei nahe.

Am wenigsten unterschieden sich die Gruppen mit und ohne Airtrapping hinsichtlich des Überlebens. Betrachtete man nur das Transplantat-bedingte Überleben, so kehrte sich das Verhältnis sogar um: Airtrapping ging also mit einer verlängerten Überlebenszeit des Transplantats einher. Über die Ursache für diesen Umstand kann nur spekuliert werden. Möglicherweise verliert sich diese Inhomogenität bei fortschreitender Überblähung der Lunge im Rahmen der BO, sodass das Erscheinungsbild im fortgeschrittenen Stadium wieder homogen erscheint, das radiologische Kriterium eines Airtrappings also möglicherweise verloren geht.

Die Einschränkungen der Aussagekraft von CT-Veränderungen hinsichtlich des Überlebens zeigen auch andere Untersuchungen. Gerade die RAS-Diagnose stützt sich zwingend auch auf typische CT-Veränderungen. So fanden Verleden et al. in frühen Stadien die typischen zentralen und peripheren Milchglastrübungen, in späteren Stadien traten Bronchiektasen, Traktionen, Konsolidierungen, Deformationen der Lungenarchitektur, Volumenverlust und Hilusretraktion in den Vordergrund. Der absolute Abfall des FVC korrelierte mit den radiologischen Veränderungen. Während aber die Lungenfunktion gleichzeitig eine prädiktive Aussagekraft für das Überleben hatte, konnte eine solche für die CT-Veränderungen nicht nachgewiesen werden [45].

Letztlich stellt dies aber deren Wert für die Diagnostik insgesamt nicht in Frage angesichts der Tatsache, dass es sich um den Nachweis disseminierter Veränderungen in einzelnen Lungenabschnitten handelt, die in den Anfangsstadien weder durch eine Biopsie noch durch die Untersuchung der globalen Lungenfunktion erfasst werden

können. Für die RAS-Diagnosestellung sind typische radiologische Veränderungen zudem ein von der ISHLT gefordertes Kriterium [42].

Eine interessante Studie zur Bestimmung quantitativer, also Untersucher-unabhängiger CT-Parameter mit prognostischer Aussagekraft für das Überleben beim Vorliegen einer CLAD veröffentlichten Horie et al. im Jahr 2018. Untersucht wurde ein einzelner inspiratorischer Scan etwa zum Zeitpunkt des über die Lungenfunktionsmessung bestätigten CLAD-Beginns (± 4 Monate). Dabei wurden sowohl RAS- als auch BOS-Fälle eingeschlossen. In die Analysen gingen zwei Parameter ein, welche aus den mittels CT bestimmten Lungen-Dichtewert-Histogrammen berechnet wurden. Dabei wird auf der Y-Achse die relative Frequenz der jeweils auf der X-Achse angegebenen Dichte in HU aufgetragen. Die Form des Histogramms spiegelt mögliche Abweichungen von einer normalen Dichteverteilung wider: Bereiche mit niedrigerer Dichte, wie sie für das BOS typisch sind, bedingen dabei eine Verschiebung der Werte in Richtung des linken Schwanzes, Bereiche erhöhter Dichte, typisch für das RAS, korrespondieren mit einer Zunahme im Bereich des rechten Schwanzes des Histogramms. Es wurden dabei zwei quantitative Werte QDM (Quantitative Density Metrics) 1 und 2 anhand der Gewichtung der Werte an den beiden Enden des Histogramms jenseits (QDM 1) und innerhalb (QDM 2) der 25%- und 75%-Quantilen berechnet. Dabei wurde jeweils der Quotient aus den Werten des rechten und des linken Schwanzbereichs bestimmt. Die Ergebnisse vermochten nicht nur signifikant zwischen RAS (höhere QDM-Werte) und BOS zu unterscheiden, höhere QDM-Werte korrelierten auch signifikant mit einem kürzeren Überleben. Die quantitative CT zeigte also eine prognostische Aussagekraft hinsichtlich des Überlebens von CLAD-Betroffenen [160].

Auch im Rahmen der hier vorgestellten Studie wurden durch die Auswertungssoftware solche Histogrammkurven ausgegeben, wie Abbildung 3 in Kapitel 7.2.2 zeigt. Sie wurden aber nicht gesondert ausgewertet. Es gibt jedoch einen wesentlichen Unterschied zu unserer Studie: Es wurden ausschließlich Aufnahmen von Transplantierten mit einer beginnenden CLAD ausgewertet, die Veränderungen hatten sich also bereits auf die Lungenfunktion ausgewirkt. Die Ergebnisse widersprechen den unseren also in dieser Hinsicht nicht wirklich. Auch in unserer Studie korrelierte ein diagnostiziertes BOS signifikant mit dem Überleben.

Hier gibt es jedoch einen guten Ansatzpunkt für zukünftige Studien, ist doch die Erfassung frühzeitiger disseminierter Veränderungen ein wesentlicher Punkt, bei dem

die CT der Lungenfunktionsdiagnostik überlegen sein und ihr prädiktives Potential ausspielen könnte. Histogrammkurven bilden solche Veränderungen wesentlich differenzierter ab als die Erfassung von Dichtequerschnitten. Eine Quantifizierung anhand von Histogrammwerten könnte nicht nur bei der Unterscheidung zwischen RAS und BOS helfen, welche wie vielfach erwähnt essenziell für eine Neubewertung unserer Methode ist. Sie würde auch eine sehr viel feinere Erfassung in solchen Fällen ermöglichen, bei denen sowohl Bereiche verminderter als auch Bereiche vermehrter Dichte vorkommen. Ein Vorteil gegenüber dem Ansatz von Horie könnte dabei die in unserer Studie angewandte zusätzliche Standardisierung der Atemtiefe mit einem Spirometersystem darstellen, trägt sie doch zu einer intra-, aber auch interindividuellen Vergleichbarkeit der Werte bei. Zudem wäre dann auch eine Überprüfung der Methode in verschiedenen Atemlagen möglich. Es ist vorstellbar, dass eine quantitative Bestimmung der Dichtewertverteilung mehrerer Atemlagen und deren kombinierte Auswertung eine hohe Aussagekraft hinsichtlich abstoßungstypischer Veränderungen haben.

Eine weitere Einschränkung hinsichtlich der prädiktiven Aussagekraft der vorliegenden Untersuchung im Hinblick auf die Überlebenszeiten stellt die Tatsache dar, dass kein radiologischer Verlauf erfasst und ausgewertet wurde. Zudem wurden auch die Therapieschemata nicht erfasst. Sowohl die Entwicklung hinsichtlich einer Abstoßung als auch anderer pulmonaler Veränderungen wie Infektionen sowie der Einfluss möglicher Änderungen des Therapieregimes auf diese Prozesse sind somit nicht berücksichtigt. Weitere CT-Untersuchungen und ein Abgleich mit der Medikation könnten beispielsweise solche Fälle identifizieren, bei denen beginnende, in der CT sichtbare, in der Lungenfunktion aber noch nicht manifest gewordene Abstoßungsprozesse durch eine Intensivierung der Therapie, aber auch spontan in der Zeit nach der Untersuchung zum Stillstand gekommen sind. Diese Fälle bedeuten für unsere Untersuchung automatisch eine Verschlechterung der Korrelation von CT-Befunden – visuell wie quantitativ – und Überleben.

Ziel aller Diagnostik sollte aber sein, genau diese Gruppe zu vergrößern. Dazu ist wiederum ein frühzeitiger Nachweis beginnender Veränderungen, wie ihn die bildgebende Diagnostik ermöglichen kann, unerlässlich, um dann bewusst frühzeitig zu intervenieren, bevor es zu einer Einschränkung der Lungenfunktion und dem damit verbundenen Risiko für das Überleben kommt.

9.2.6 Perspektiven

Die vorliegende Untersuchung machte deutlich, dass bei der Suche nach einer neuen, frühzeitig ansetzenden Methode für die Diagnostik der chronischen Abstoßung deren Nutzen durch einen einfachen Vergleich mit dem aktuellen Goldstandard zum Messzeitpunkt nicht vollständig erfasst werden kann. So konnte hier zum Untersuchungszeitpunkt für die quantitative CT kein über den der Referenzmethode hinausgehender klinischer Nutzen nachgewiesen werden. Erst durch die Auswertung der Follow-Up-Untersuchung konnte das diagnostische Potential der quantitativen CT erfasst werden.

Diese Tatsache erscheint umso bedeutender, als dass ein Nachweis früher, klinisch noch nicht manifester Stadien einer CLAD noch immer einen wirklichen Fortschritt in der Abstoßungsdiagnostik darstellen würde, da trotz jahrzehntelanger intensiver Forschung nach wie vor kein echter Durchbruch erzielt werden konnte: Gefordert wird eine prädiktive Methode, die eine möglichst frühzeitige Diagnose einer beginnenden CLAD, besser aber bereits einer drohenden CLAD, ermöglicht.

Letzteres würde einen immensen Fortschritt für das Behandlungsregime nach Lungentransplantation darstellen. Eine Intensivierung des Therapieregimes ist noch immer die einzige Möglichkeit, einer chronischen Abstoßung zu begegnen. Die Therapie ist dabei unter dem Gesichtspunkt einer Erhaltung der Transplantatfunktion umso Erfolg versprechender, je früher im Abstoßungsprozess interveniert wird, da eine Möglichkeit, diesen umzukehren, noch immer nicht zur Verfügung steht. Eine zuverlässige Routine-Methode, die Risikopersonen frühzeitig erfasst, wurde aber, wie oben angeführt, trotz aller Bemühungen auch viele Jahre nach Durchführung unserer Untersuchung noch nicht etabliert.

Auch wenn die quantitative HR-CT im Rahmen dieser Studie nicht in allen Fällen eine zuverlässige Prädiktion des BOS ermöglichte, fand sich doch ein signifikanter Zusammenhang zwischen gemessenen CT-Werten und der Entwicklung eines BOS binnen Jahresfrist. Die für eine quantitative Messung optimalen Untersuchungsparameter wurden definiert und ihr prädiktiver Wert bestimmt. Somit bewies das Studiendesign ein großes Potential, das auch heute, fast zwei Jahrzehnte später, nicht weiter ausgeschöpft wurde.

In jüngster Zeit bewiesen retrospektive Untersuchungen der Forschungsgruppe um Barbosa in Philadelphia erneut das große Potential der quantitativen CT [155, 156]. Sie zeigte auch, dass neue Technologien wie die künstliche Intelligenz noch einmal ganz neue Möglichkeiten eröffnen [154]. In diesem Zusammenhang erschien es sinnvoll, unsere Ergebnisse noch einmal in einen aktuellen Zusammenhang zu stellen und in diesem Rahmen als Ausgangspunkt für weitere Studien vollständig zu veröffentlichen.

Unbedingt überprüft werden sollte die Methode dabei unter Berücksichtigung der mittlerweile definierten unterschiedlichen Formen einer CLAD. So war im Nachhinein betrachtet die fehlende Trennung in RAS- und BOS-Patienten möglicherweise ein unerkannter limitierender Faktor der Methode in unserer Studie und ein wichtiger Ansatzpunkt in einem aktualisierten Studiendesign. Gerade im Hinblick auf die schlechtere Prognose eines RAS ist eine frühzeitige Detektion speziell dieser Entität von besonderer Bedeutung.

Wünschenswert wären prospektive Studien mit größeren Kohorten, längerem Follow-Up-Zeitraum und unter Einsatz einer spirometrischen Steuerung, die in den jüngeren Untersuchungen fehlte. Auch sollte wie erwähnt eine gezielte Auswertung der Dichtewertverteilung anhand der per CT erhobenen Histogramme erfolgen, welche die für die CLAD typischen disseminierten Veränderungen auch in frühen Stadien weitaus präziser erfassen und quantifizieren können als die mittlere Dichte und zudem helfen können, RAS und BOS zu unterscheiden.

In einem einfachen und einheitlichen Studiendesign mit gezielten Aufnahmen gut tolerierter Atemlagen unter Nutzung der spirometrischen Steuerung könnte ein Standardisierungsgrad erreicht werden, der eine ausreichende nicht nur intra-, sondern auch interindividuelle Vergleichbarkeit erreicht. Unter diesen Voraussetzungen könnten perspektivisch möglicherweise auch ausreichende Datenmengen zum Training neuronaler Netze erhoben werden.

Letztlich muss für den klinischen Einsatz der Methode ihr Nutzen dahingehend untersucht werden, ob eine aufgrund des damit erhobenen Risikoprofils für den Einzelfall erfolgte Intensivierung des Therapieregimes bezüglich der Erhaltung der Transplantatfunktion und der Überlebensdauer Vorteile birgt. Eine therapeutische Konsequenz hatten die Untersuchungen in unserem Falle nicht, da die prädiktive Aussagekraft der Lungendichtemessungen zuvor unbekannt war [153]. In diesem

Zusammenhang wären eine Berücksichtigung des Therapie-Regimes sowie mindestens eine Follow-Up-CT für die Auswertung wichtig. So waren zum Zeitpunkt unserer Untersuchung keine Therapie-Optionen bekannt, für die eine Verbesserung des radiologischen Befundes erwartet werden konnte. Mittlerweile wurden aber z. B. für eine Untergruppe des BOS, insbesondere für Fälle, die hohe Neutrophilen-Zahlen in der BAL aufweisen, nach Azithromycin-Gabe nicht nur eine Erholung der Lungenfunktion nachgewiesen, sondern auch eine Verbesserung im CT-Bild hinsichtlich Bronchodilatation, Konsolidierung und Airtrapping [87].

Diese Fortschritte hinsichtlich Krankheitserkenntnis, Diagnostik und Therapie müssen deshalb in einer Neujustierung unseres Untersuchungsansatzes in adäquater Weise abgebildet werden, um eine mögliche diagnostische und prädiktive Aussagekraft der auf Dichtewerten basierenden, Untersucher-unabhängigen quantitativen HR-CT der Lunge neu zu evaluieren. Die rasanten technischen Fortschritte gerade in der jüngeren Zeit geben Anlass zur Hoffnung, dass Folgeuntersuchungen mit aktualisiertem Studiendesign und optimiert durch neue Hard- und Software den prädiktiven Nutzen der hier entworfenen Methode bestätigen könnten. Und dass daraus möglicherweise eine in der klinischen Routine einsetzbare, vom Untersuchten gut tolerierte, nicht invasive Untersuchungsoption als „Frühwarnsystem“ für die Entwicklung einer chronischen Abstoßung nach Lungentransplantation das diagnostische Arsenal bereichern könnte.

10 ZUSAMMENFASSUNG

Noch immer ist die chronische Abstoßung, deren Erscheinungsformen unter dem Oberbegriff CLAD (chronic lung allograft dysfunction bzw. chronisches Transplantatversagen) subsumiert werden, einer der entscheidenden limitierenden Faktoren für das Langzeitüberleben nach Lungentransplantation. In den meisten Fällen äußert sich diese in Form einer obliterierenden Bronchiolitis, welche zu einer obstruktiven Ventilationsstörung, dem BOS (Bronchiolitis obliterans-Syndrom) führt. Später wurden andere Abstoßungs-Entitäten identifiziert, insbesondere eine restriktive Form, das so genannte RAS (restrictive allograft syndrome). Entscheidend für ein therapeutisches Gegensteuern ist eine frühestmögliche Diagnose, möglichst noch bevor sich die Veränderungen in einer Verschlechterung der Lungenfunktion äußern, welche der Goldstandard für die Diagnostik einer chronischen Abstoßung ist. Da es sich um disseminierte, inhomogene Veränderungen handelt, bietet sich die hochauflösende CT als Schichtbildtechnik an. Neben der visuellen Auswertung wird in diesem Zusammenhang auch immer wieder versucht, eine Untersucher-unabhängige quantitative Auswertung der Messungen zu nutzen.

Im Rahmen der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie wurden 49 Personen nach Lungen- bzw. Herz-Lungen-Transplantation 8 bis 87 Monate postoperativ mittels spirometrisch gesteuerter pulmonaler hochauflösender Computertomographie (HR-CT) untersucht. Dabei war eine Posttransplantationsperiode von mindestens sieben Monaten vor Durchführung der CT Einschlusskriterium für die Studie, ausgeschlossen wurden Transplantierte mit klinischen bzw. labordiagnostischen Zeichen einer akuten Abstoßung oder einer pulmonalen Infektion, da diese Erkrankungen wie die BO mit Veränderungen im Bereich der kleinen Luftwege einhergehen und eine solche somit vortäuschen, maskieren oder überlagern können.

Bei den 29 weiblichen und 20 männlichen Teilnehmenden im Alter von 11 bis 67 Jahren war in 3 Fällen eine einseitige (SLTx), in 23 Fällen eine doppelseitige (DLTx) Lungentransplantation und in 23 Fällen eine Herz-Lungen-Transplantation (HLTx) durchgeführt worden. Die Transplantationsindikationen waren: Primär pulmonale Hypertonie (14 Fälle), COPD (13 Fälle), CF (8 Fälle), EM (7 Fälle), ILD (4 Fälle), Alpha-1-Antitrypsinmangel [Laurell-Eriksson-Syndrom] (2 Fälle), diffus fibrosierende Alveolitis (1 Fall).

Alle Untersuchungen wurden am Somatom Plus 4 der Firma Siemens durchgeführt, die spirometrische Steuerung zur Standardisierung der Inspirationstiefe erfolgte über ein halboffenes Spirometersystem, welches von der überwiegenden Zahl der Untersuchten sehr gut toleriert wurde. Es wurden Aufnahmen von drei verschiedenen Schichten (in Höhe der Carina sowie fünf Zentimeter darüber und darunter) in jeweils drei verschiedenen Atemlagen (20 %, 50 % und 80 % der Vitalkapazität) angefertigt, um sowohl die optimale Schichthöhe als auch die optimale Inspirationstiefe für den Nachweis verschiedener spezifischer morphologischer sowie von Dichteveränderungen im Rahmen der Bronchiolitis obliterans (BO) zu ermitteln. Auch sollten so die Nachweisbarkeit und die Differenzierungsmöglichkeit unterschiedlicher Lungenveränderungen in Abhängigkeit von der Inspirationstiefe überprüft werden.

Die Auswertung der Bilder erfolgte unmittelbar am CT-Gerät mittels der integrierten PULMO-Evaluationssoftware, die dank semiautomatischem Konturfindungsalgorithmus eine einfache und objektive Abgrenzung des Lungenparenchyms von den umgebenden Strukturen und eine isolierte Bestimmung der CT-Werte im Lungengewebe ermöglicht. Berechnet wurden für jede Schicht und Atemlage mittlere Dichte und Standardabweichung in HE.

Zusätzlich wurde von zwei erfahrenen Untersuchern im Konsensverfahren eine visuelle Auswertung aller Aufnahmen (weites Lungenfenster: Fensterweite 1600 HE / Fenstermitte -600 HE) durchgeführt. Als visuelle Kriterien für eine mögliche chronische Abstoßung wurden Bronchiektasie, inhomogene Dichteverteilung, Airtrapping und Mosaikperfusion nach Vorhandensein und Ausprägung beurteilt. Geprüft wurde auch das Vorkommen von Bronchuswandverdickungen und interstitiellen Veränderungen, ohne dass hier eine Graduierung vorgenommen wurde.

Um das Vorliegen einer chronischen Abstoßung klinisch zu überprüfen und mit den Ergebnissen der HR-CT vergleichen zu können, wurden für alle Untersuchten Lungenfunktionsuntersuchungen ausgewertet, eine zeitgleich mit der CT durchgeführte (Zeitpunkt T1) und eine ein Jahr später (Zeitpunkt T2) angefertigte zur Beurteilung des Verlaufs. Hierbei wurden für das Vorliegen einer chronischen Abstoßung im Sinne einer Bronchiolitis obliterans die Vorgaben der International Society of Heart and Lung Transplantation zugrunde gelegt. Entsprechend dieser Vorgaben wurden anhand der Lungenfunktionsuntersuchung, genauer gesagt anhand des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde (FEV_1), das klinische Korrelat der Bronchiolitis obliterans,

das Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS) und sein Ausmaß bestimmt. Das BOS ist dabei definiert als ein Abfall des FEV₁ auf unter 80 % im Vergleich zu einem zuvor bestimmten postoperativen Basiswert. Dieser ist definiert als der Mittelwert aus den zwei besten postoperativen FEV₁-Werten, gemessen im Abstand von drei bis sechs Wochen. Je nach dem Ausmaß des FEV₁-Abfalls wird zusätzlich eine Stadieneinteilung vorgenommen.

Tendenziell zeigte die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten im Laufe des Untersuchungszeitraums eine Verschlechterung der Lungenfunktion, welche diagnostisch durch einen Abfall des FEV₁ imponierte. Anhand der Ergebnisse wurden die Untersuchten zu beiden Zeitpunkten in jeweils zwei Gruppen aufgeteilt, eine mit und eine ohne BOS. Nun wurden die mittels quantitativer CT bestimmte mittlere Dichte (ME) des Lungengewebes sowie die Standardabweichung (SD) der Untersuchten unterschiedlicher Gruppenzugehörigkeit verglichen und für jede Atemlage und Schicht eine Korrelation zwischen ME bzw. SD und klinisch diagnostiziertem BOS erstellt. Dies geschah sowohl für den Zeitpunkt T1 als auch für den Zeitpunkt T2, um eine mögliche prospektive Aussagekraft der quantitativen CT zu überprüfen.

Zum Zeitpunkt der CT konnte für die Gesamtheit der Untersuchten keine signifikante Korrelation zwischen klinisch diagnostiziertem BOS und der mittleren Dichte des Lungengewebes nachgewiesen werden. Die Lungendichte der BOS-Gruppe lag dabei mit $-829 \text{ HE} \pm 4$ nur unwesentlich unter jener ($-822 \text{ HE} \pm 3$) der Gruppe mit normaler Lungenfunktion, ein statistisch nicht signifikanter Unterschied. Auch durch einen für die einzelnen Schichten und Atemlagen separaten Gruppenvergleich konnte zwar teilweise eine Tendenz, in keinem Fall jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Ein ganz anderes Bild zeigte jedoch die Auswertung der Verlaufskontrolle:

Transplantierte, bei denen ein Jahr (± 2 Monate) nach der CT-Untersuchung ein BOS vorlag, hatten in allen Schichten und Atemlagen deutlich niedrigere CT-Werte als solche, die nach Ablauf des Jahres frei vom BOS waren. Die mittlere Lungendichte jener 17 Untersuchten, die ein Jahr nach der CT ein BOS aufwiesen, war hochsignifikant niedriger als bei persistierend normaler Lungenfunktion. Der Vergleich innerhalb der BOS-Gruppe zeigte, dass jene Personen, bei denen das BOS innerhalb des Beobachtungszeitraums neu aufgetreten war, noch einmal signifikant niedrigere

Dichtewerte aufwiesen als jene, bei denen das BOS bereits zum Zeitpunkt der CT diagnostiziert worden war.

Bei der Betrachtung der einzelnen Schichten und Atemlagen imponierten die Dichteunterschiede zwischen BOS- und BOS-freier Gruppe zum Zeitpunkt T2 insbesondere bei den inspiratorischen Aufnahmen in allen Schichten. In Atemmittellage konnte für die basale Schicht ebenfalls ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden und der Paarvergleich ergab für die basale Schicht bei 50 % VC die beste Differenzierung zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,01$). Diese Schicht in Atemmittellage, welche von den Untersuchten in der Regel auch am besten toleriert wird, wurde deshalb der nachfolgenden Cut-Off-Punkt-Bestimmung zugrunde gelegt. Hierbei wurde als idealer diagnostischer Trennwert der Cut-Off-Punkt mit der höchsten Summe aus Spezifität und Sensitivität gewählt, er liegt bei -819 HE.

Es ließ sich also schlussfolgern, dass Patientinnen und Patienten, deren mittels quantitativer HR-CT (Aufnahmen bei 50 %VC, Schicht 5 cm unterhalb der Carina) bestimmte mittlere Lungenparenchymdichte unterhalb des Cut-Off-Wertes von -819 HE liegt, innerhalb des nächsten Jahres signifikant häufiger ein BOS entwickeln als jene, deren mittlere Lungenparenchymdichte darüber liegt. Man kann diese Gruppe somit als Risikogruppe betrachten.

Die Standardabweichung der CT-Werte wurde als Maß für die Homogenität innerhalb des Lungengewebes, also die Dichteverteilung, herangezogen und wurde ebenfalls mit der Lungenfunktion verglichen und mit Hinblick auf das Vorliegen eines BOS bewertet. Zum Zeitpunkt der CT konnte dabei kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden, während sich die Gruppen ein Jahr später signifikant unterschieden, wobei die Messungen für die BOS-Gruppe eine homogenere Dichteverteilung im Lungengewebe zeigten. Bei der Betrachtung der SD als Funktion von Atemlage und anatomischer Schicht ergab sich eine homogenere Dichteverteilung innerhalb des Lungengewebes für die Inspiration ($p = 0,02$) sowie in den apikalen Abschnitten ($p < 0,001$).

Im Rahmen der visuellen Auswertung wurden die Aufnahmen nach den gängigen Kriterien zur Beurteilung einer chronischen Abstoßung bewertet und die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung verglichen, um die visuellen Zeichen der Abstoßung bezüglich ihrer Diagnoserelevanz zu vergleichen und zu gewichten. Obwohl hier einige Kriterien

tendenziell besser abschnitten als andere, erwies sich in dieser Studie nur für eines ein signifikanter Zusammenhang mit dem klinischen Vorliegen eines BOS: Nur die Mosaikperfusion korrelierte bei einer gleichzeitig niedrigen Sensitivität von 27 % zum Zeitpunkt der CT signifikant mit der klinischen Diagnosestellung BOS. Ein prospektiver Wert bezüglich der Entwicklung eines BOS binnen Jahresfrist ergab sich jedoch auch für die Mosaikperfusion wie für alle anderen visuellen Kriterien nicht, was vermutlich darin begründet liegt, dass es sich um ein Zeichen fortgeschrittener Abstoßung handelt, welches nicht als früher Marker herangezogen werden kann.

Als Einschränkungen der Aussagekraft der Methode wurden mehrere Faktoren identifiziert:

- Vermutlich geht die BO in einem frühen Stadium bereits mit Veränderungen der mittleren Lungendichte einher und korreliert mit Messungen derselben. Es ist aber möglich, dass die Korrelation mit der fortgeschrittenen, klinisch manifesten Krankheit verloren geht. Möglicherweise wirken dem deutlichen Dichteabfall zu Beginn der Erkrankung im weiteren Verlauf Phänomene wie Mosaikperfusion oder Airtrapping entgegen.
- Bei der BO handelt es sich um einen disseminierten Prozess, wobei Areale mit niedrigerer Dichte durch Areale mit höherer Dichte maskiert werden können. Gerade im fortgeschrittenen Stadium treten darüber hinaus vermehrt Lungenveränderungen auf, die mit einer Gewebeverdichtung einhergehen und so ebenfalls für eine Maskierung der Areale mit erniedrigter Dichte und den Verlust der Korrelation zur mittleren Dichte beim Fortschreiten der Erkrankung mitverantwortlich sein können.
- Ebenfalls mit erhöhter Dichte einher geht eine erst Jahre nach unserer Studie definierte morphologische Erscheinungsform der CLAD, das RAS. Die Veränderungen, die mit dieser restriktiven Form der chronischen Abstoßung einhergehen, führen letztlich zu einer Dichtezunahme des Lungengewebes. Im Rahmen unserer Untersuchung wurde diese noch unbekannte Entität nicht gesondert betrachtet, was die Methode in mehrfacher Hinsicht beeinträchtigt haben könnte: RAS-Fälle haben möglicherweise zu einer insgesamt höheren mittleren Dichte der CLAD-Gruppe geführt. Zudem sind sie bei der Unterteilung von Risiko- und Nicht-Risiko-Gruppe anhand des Dichte-Grenzwertes vermutlich der Nicht-Risiko-Gruppe zugeschlagen worden. Ihre Identifikation und

gesonderte Erfassung hätten die Trennschärfe sowohl bei der akuten Detektion als auch bei der Prädiktion einer chronischen Abstoßung wohl deutlich verbessert. Dass RAS-Betroffene auch eine signifikant schlechtere Prognose haben als solche mit BOS, dürfte darüber hinaus auch die Aussagekraft der quantitativen CT hinsichtlich des Überlebens im Rahmen dieses Studiendesigns beeinträchtigt haben.

Im Rahmen der Neubewertung der Studie wurde eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Als Endpunkt zählten dabei Tod bzw. Retransplantation. Anhand der dokumentierten Todesursachen wurde zudem eine gesonderte Unterteilung in Transplantat-bedingte (dokumentierte Ursachen: Bronchiolitis obliterans, Abstoßung, Transplantatversagen, Lungenversagen) und sonstige Todesursachen vorgenommen, um eine mögliche Aussagekraft der CT-Untersuchungen hinsichtlich des Überlebens spezifisch für die Transplantatfunktion überprüfen zu können. Zum Stichtag waren 43 der 49 Untersuchten verstorben, davon 14 Transplantat-bedingt, 24 mit anderer und 5 mit unbekannter Todesursache. Fünf Patientinnen lebten noch, eine war der Nachbeobachtung verloren gegangen.

Sowohl das allgemeine als auch das Transplantat-bedingte Überleben korrelierten signifikant mit der Diagnose BOS zu beiden Zeitpunkten. Demgegenüber erreichte keins der quantitativen oder visuellen CT-Kriterien in dieser Hinsicht Signifikanzniveau, mit einer Ausnahme: Untersuchte mit Mosaikperfusion hatten ein signifikant kürzeres Transplantat-bedingtes Überleben als solche ohne, die Aussagekraft ist bei sehr kleiner Positivgruppe aber eingeschränkt. Auch bei den anderen Gruppen gab es trotz fehlender Signifikanz für einzelne Kriterien teilweise sehr deutliche Unterschiede, die der CT durchaus eine Aussagekraft attestieren. Auf eine möglicherweise entscheidende Fehlerquelle hinsichtlich der Aussagekraft der quantitativen CT für das Überleben wurde bereits eingegangen.

Insgesamt zeigten sich in dieser Studie die für die BO als charakteristisch erachteten visuellen Merkmale wie Bronchiektasen, Airtrapping oder Mosaikperfusion als Kriterien für eine prospektive Beurteilung der Lungenfunktion der quantitativen Auswertung der Aufnahmen unterlegen. So konnte für Letztere eine prädiktive Aussagekraft bezüglich

des Lungenfunktionsverlaufs und des möglichen Auftretens eines BOS nachgewiesen werden.

Daraus ergibt sich der potenzielle klinische Nutzen der Methode für die Identifizierung von Risikopatientinnen und -patienten, bei denen durch die Intensivierung des immunsuppressiven Therapieregimes dem drohenden Abfall der Lungenfunktion begegnet werden könnte. Eine solche Verlängerung der Lebensdauer des Transplantats bedeutet für die einzelnen Transplantierten aufgrund des Mangels an Spenderorganen für eine mögliche Retransplantation zumeist unmittelbar die einzig wirkungsvolle Verlängerung des eigenen Überlebens. Neben diesem möglicherweise existenziellen Nutzen im Einzelfall kann ein solcher darüber hinaus auch für den allgemeinen Stellenwert der Lungentransplantation als einer therapeutischen Option bei finalen Lungenerkrankungen angenommen werden.

So hat die Reevaluation der Methode ihren möglichen Nutzen auch aus heutiger Sicht bestätigt. Mit einigen Anpassungen sollte sie als Untersucher-unabhängige quantitative Methode in einem modernen Studiendesign erneut untersucht werden. Vorgeschlagen wird die Untersuchung der bereits bewährten drei Schichten und Atemlagen unter spirometrischer Steuerung, um einen möglichst großen Standardisierungsgrad zu erreichen. Bei der Auswertung sollte ein Schwerpunkt auf der Dichtewertverteilung in Histogrammkurven liegen, um die für die CLAD typischen disseminierten Veränderungen auch in frühen Stadien zu quantifizieren sowie RAS- und BOS-Fälle zu unterscheiden. Neben der Lungenfunktion sollten Follow-Up-Untersuchungen zur Verlaufsbeurteilung sowie der Therapieverlauf erfasst und in die Auswertung mit einbezogen werden. Ziel ist es dabei, bestimmte quantitative Risikoprofile zu bestimmen, welche Transplantierte mit einer drohenden Abstoßung noch vor Abfall der Lungenfunktion nicht-invasiv zu identifizieren helfen. Perspektivisch können so möglicherweise auch ausreichende Datenmengen zum Training neuronaler Netze erhoben werden.

11 LITERATUR

1. Benfield J.R., Wain J.C., The history of lung transplantation. *Chest Surg Clin N Am*, 2000. 10(1): p. 189-99, xi.
2. Meyers B.F., Patterson G.A., Lung transplantation: current status and future prospects. *World J Surg*, 1999. 23(11): p. 1156-62.
3. Meyers B.F., Lynch J., Trulock E.P., Guthrie T.J., Cooper J. D., Patterson G.A., Lung transplantation: a decade of experience. *Ann Surg*, 1999. 230(3): p. 362-70; discussion 370-1.
4. Bankier A. A., Hörmann M., Aram L., Fleischmann D., Diagnostische Bildgebung im Rahmen der Lungentransplantation. *Radiologe*, 1997. 37: p. 211-219.
5. Hamm H., Lungen- und Herz-Lungen-Transplantation: Aktueller Stand. *Atemw. - Lungenkrkh*, 1996. 22(8): p. 403-406.
6. Derom F., Barbier F., Ringoir S., Ten-month Survival after Lung Homotransplantation in Man. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1971. 61: p. 835-846.
7. Reitz B., Wallwork J., Hunt S., Heart-lung transplantation: Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med*, 1982. 306(10): p. 557-564.
8. Toronto Lung Transplantation Group, Unilateral Lung Transplantation for Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*, 1986. 314(18): p. 1140-1145.
9. Trulock E. P., Edwards L. B., Taylor D. O., Boucek M. M., Mohacsi P. J., Keck B. M., Hertz M. I., The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentieth Official adult lung and heart-lung transplant report - 2003. *J Heart Lung Transplant*, 2003. 22(6): p. 625-635.
10. Chambers D.C., Cherikh W. S., Harhay M. O., Hayes, D. Jr., Hsich E., Khush K. K., Lehman R. R., Meiser B., Rossano J. W., Hsich E., Potena L., Sadavarte A., Singh T. P., Zuckermann A., Stehlik J., The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*, 2019. 38(10): p. 1042-1055.
11. Hayes D. Jr., Cherikh W. S., Chambers D. C., Harhay M. O., Khush K. K., Meiser B., Potena L., Rossano J. W., Toll A. E., Singh T. P., Sadavarte A., Zuckermann A., Stehlik J., The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second pediatric lung and heart-lung transplantation report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*, 2019. 38(10): p. 1015-1027.
12. Arcasoy S. M., Kotloff R. M., Medical Progress: Lung transplantation. *N Engl J Med*, 1999. 340(14): p. 1081-1091.
13. Harringer W., Wiebe K., Strüber M., Franke U., Niedermeier J., Fabel H., Haverich A., Lung transplantation - 10-year experience. *Eur J Cardio-Thorac Surg*, 1999. 16: p. 546-554.
14. Neurohr C., Huppmann P., Thum D., Leuschner W., von Wulffen W., Meis T., Leuchte H., Baumgartner R., Zimmermann G., Hatz R., Czerner S., Frey L.,

- Ueberfuhr P., Bittmann I., Behr J., Potential functional and survival benefit of double over single lung transplantation for selected patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Transpl Int*, 2010. 23(9): p. 887-96.
15. Sandrini A., Glanville A. R., The controversial role of surveillance bronchoscopy after lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 2009. 14(5): p. 494-8.
 16. Rinaldi M., Sansone F., Boffini M., El Qarra S., Solidoro P., Cavallo N., Ruffini E., Baldi S., Single versus double lung transplantation in pulmonary fibrosis: a debated topic. *Transplant Proc*, 2008. 40(6): p. 2010-2.
 17. Thabut G., Christie J. D., Ravaud P., Castier Y., Brugiere O., Fournier M., Mal H., Leseche G., Porcher R., Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet*, 2008. 371(9614): p. 744-51.
 18. Schuba B., Scheklin M., von Dossow V., Schneider C., Preissler G., Kneidinger N., Neurohr C., Michel S., Hagl C., Schramm R., Five-year experience using the Lung Allocation Score: the Munich Lung Transplant Group. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018. 54(2): p. 328-333.
 19. Harringer W., Haverich A., Fortschritte und Perspektiven der Herz-Lungen-Transplantation. *Z Kardiol*, 2000. 89 Suppl 7: p. VII/85-VII/90.
 20. Husain A. N., Siddiqui M. T., Reddy V. B., Yeldandi V., Montoya A., Garrity E. R., Postmortem findings in lung transplant recipients. *Mod Pathol*, 1996. 9(7): p. 752-761.
 21. Ward S., Muller N. L., Pulmonary complications following lung transplantation. *Clin Radiol*, 2000. 55(5): p. 332-9.
 22. Tejwani V., Panchabhai T. S., Kotloff R. M., Mehta A. C., Complications of Lung Transplantation: A Roentgenographic Perspective. *Chest*, 2016. 149(6): p. 1535-45.
 23. Arcasoy S.M., Fischer A., Hachem R. R., Scavuzzo M., Ware L. B., Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part V: predictors and outcomes. *J Heart Lung Transplant*, 2005. 24(10): p. 1483-8.
 24. Khan S.U., Salloum J., O'Donovan P. B., Mascha E. J., Mehta A. C., Matthay M. A., Arroliga A. C., Acute pulmonary edema after lung transplantation: the pulmonary reimplantation response. *Chest*, 1999. 116(1): p. 187-94.
 25. Cooper J.D., Vreim C. E., NHLBI workshop summary. Biology of lung preservation for transplantation. *Am Rev Respir Dis*, 1992. 146(3): p. 803-7.
 26. Siegleman S.S., Sinha S. B., Veith F. J., Pulmonary reimplantation response. *Ann Surg*, 1973. 177(1): p. 30-6.
 27. Prop J., Ehrie M. G., Crapo J., D., Nieuwenhuis P., Wildevuur C.R., Reimplantation response in isografted rat lungs. Analysis of causal factors. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1984. 87(5): p. 702-11.
 28. Novick R.J., Gehman K. E., Ali I. S., Lee J., Lung preservation: the importance of endothelial and alveolar type II cell integrity. *Ann Thorac Surg*, 1996. 62(1): p. 302-14.

29. Cornfield D. N., Milla C. E., Haddad I. Y., Barbato J. E., Park S. J., Safety of inhaled nitric oxide after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2003. 22(8): p. 903-907.
30. McManigle W., Pavlisko E. N., Martinu T., Acute cellular and antibody-mediated allograft rejection. *Semin Respir Crit Care Med*, 2013. 34(3): p. 320-35.
31. Hirt S. W., You X. M., Moller F., Boeke K., Starke M., Spranger U., Wottge H. U., Development of obliterative bronchiolitis after allogeneic rat lung transplantation: implication of acute rejection and the time point of treatment. *J Heart Lung Transplant*, 1999. 18(6): p. 542-548.
32. Levy L., Huszti E., Tikkanen J., Ghany R., Klement W., Ahmed M., Husain S., Fiset P. O., Hwang D., Keshavjee S., Singer L. J., Juvet S., Martinu T., The impact of first untreated subclinical minimal acute rejection on risk for chronic lung allograft dysfunction or death after lung transplantation. *Am J Transplant*, 2020. 20(1): p. 241-249.
33. Roux A., Mourin G., Fastenackels S., Almeida J. R., Iglesias M. C., Boyd A., Gostick E., Larsen M., Price D. A., Sacre K., Douek D. C., Autran B., Picard C., Miranda Sd., Sauce D., Stern M., Appay v., CMV driven CD8(+) T-cell activation is associated with acute rejection in lung transplantation. *Clin Immunol*, 2013. 148(1): p. 16-26.
34. Di Piazza A., Mamone g., Caruso S., Marrone G., Tuzzolino F., Vitulo P., Bertani A., Miraglia R., Acute rejection after lung transplantation: association between histopathological and CT findings. *Radiol Med*, 2019. 124(10): p. 1000-1005.
35. Park C.H., Paik H. C., Haam S. J., Lim B. J., Byun M. K., Shin J. A., Kim H. J., Hwang S. H., Kim T. H., HRCT features of acute rejection in patients with bilateral lung transplantation: the usefulness of lesion distribution. *Transplant Proc*, 2014. 46(5): p. 1511-6.
36. Ewert R., Wensel R., Müller J., Hetzer R., Telemetric Systems for Ambulatory Lung Function Analysis in Transplanted Patients. *Transplantation Proceedings*, 2000. 32: p. 204-205.
37. Wagner F. M., Weber A., Park J.-W., Schiemanck S., Tugtekin S. M., Guliemos V., Schüler S., New Telemetric System for Daily Pulmonary Function Surveillance of Lung Transplant Recipients. *Ann Thorac Surg*, 1999. 68: p. 2033-2038.
38. Naik C., Moore C., Pipeling M., D´Cunha J., Ruppert K., Ensor C., Morrell M., Cyclophosphamide for Refractory Acute Cellular Rejection After Lung Transplantation. *Transplant Direct*, 2018. 4(5): p. e350.
39. Muller Y.D., Aubert J. D., Vionnet J., Rotman S., Sadallah S., Aubert V., Pascual M., Acute Antibody-mediated Rejection 1 Week After Lung Transplantation Successfully Treated With Eculizumab, Intravenous Immunoglobulins, and Rituximab. *Transplantation*, 2018. 102(6): p. e301-e303.
40. Ensor C.R., Rihtarchik L. C., Morrell M. R., Hayanga J. W., Lichvar A. B., Pilewski J. M., Wisniewski S., Johnson B. A., D´Cunha J., Zeevi A., McDyer J. F., Rescue alemtuzumab for refractory acute cellular rejection and bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Clin Transplant*, 2017. 31(4).

41. Verleden, G.M., et al., A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*, 2014. 33(2): p. 127-33.
42. Verleden G.M., Raghu G., Meyer K. C., Glanville A. R., Corris P., Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment- A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant*, 2019. 38(5): p. 493-503.
43. Van Herck A., Verleden S. E., Sacreas A., Heigl T., Vanaudenaerde B. M., Dupont L. J., Yserbyt J., Verbeken E. K., Neyrinck A. P., Van Raemdonck D., Verleden G. M., Vos R., Validation of a post-transplant chronic lung allograft dysfunction classification system. *J Heart Lung Transplant*, 2019. 38(2): p. 166-173.
44. Sato M., Waddell T. K., Wagnetz U., Roberts H. C., Hwang D. M., Haroon A., Wagnetz D., Chaparro Cl, Singer L. G., Hutcheon M. A., Keshavjee S., Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*, 2011. 30(7): p. 735-42.
45. Verleden S.E., de Jong P. A., Ruttens D., Vandermeulen E., Van Raemdonck D., Verschakelen J., Vanaudenaerde B. M., Verleden G. M., Vos R, Functional and computed tomographic evolution and survival of restrictive allograft syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2014. 33(3): p. 270-7.
46. Verleden G.M., Vos R., Verleden S. E., De Wever W., De Vleeschauwer S. I., Willems-Widyastuti A., Scheers, H., Dupont L. J., Van Raemdonck D., Vanaudenaerde B. M., Survival determinants in lung transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Transplantation*, 2011. 92(6): p. 703-8.
47. Ofek E., Sato M., Saito T., Wagnetz U., Roberts H. C., Chaparro C., Waddell T. K., Singer L. G., Hutcheon M. A., Keshavjee S., Hwang D. M., Restrictive allograft syndrome post lung transplantation is characterized by pleuroparenchymal fibroelastosis. *Mod Pathol*, 2013. 26(3): p. 350-6.
48. Stewart S., Fishbein M. C., Snell G. I., Berry G. J., Boehler A., Burke M. M., Glanville A., Gould F. K., Magro C., Marboe C. C., McNeil K. D., Reed E. F., Reinsmoen N. L., Scott J. P., Studer S. M., Tazelaar H. D., Wallwork J. L., Westall G., Zamora M. R., Zeevi A., Yousem S. A., Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant*, 2007. 26(12): p. 1229-42.
49. Yousem S.A., Berry G. J., Cagle P. T., Chamberlain D., Husain A. N., Hruban R. H., Marchevsky A., Ohori N. P., Ritter J., Steward S., Tazelaar H. D., Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: Lung Rejection Study Group. *J Heart Lung Transplant*, 1996. 15(1 Pt 1): p. 1-15.
50. Husain A. N., Siddiqui M. T., Homes E. W., Chandrasekhar A. J., McCabe M., Radvany R., Garrity E. R., Analysis of Risk Factors for the Development of Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 159(3): p. 829-833.
51. Reynaud-Gaubert M., Thomas P., Badier M., Cau P., Giudicelli R., Fuentes P., Early detection of airway involvement in obliterative bronchiolitis after lung transplantation. Functional and bronchoalveolar lavage cell findings. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 161(6): p. 1924-1929.

52. Estenne M., Hertz M. I., Bronchiolitis Obliterans after Human Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. 166(4): p. 440-444.
53. Verleden G. M., Chronic Allograft Rejection (Obliterative Bronchiolitis). *Semin Respir Crit Care Med*, 2002. 22(5): p. 551-557.
54. El-Gamel A., Sim E., Hasleton P., Hutchinson J., Yonan N., Egan J., Campbell C., Rahman A., Sheldon S., Deiraniya A., Hutchinson I. V., Transforming growth factor beta (TGF-beta) and obliterative bronchiolitis following pulmonary transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 1999. 18(9): p. 828-837.
55. Davis W. A., Finlen Copeland C. A., Todd J. L., Snyder L. D., Martissa J. A., Palmer S. M., Spirometrically significant acute rejection increases the risk for BOS and death after lung transplantation. *Am J Transplant*, 2012. 12(3): p. 745-52.
56. Hachem R. R., Khalifah A. P., Chakinala M. M., Yusen R. D., Aloush A., Mohanakumar T., Patterson G. A., Trulock E. P., Walter M. J., The significance of a single episode of minimal acute rejection after lung transplantation. *Transplantation*, 2005. 80(10): p. 1406-13.
57. Khalifah A. P., Hachem R. R., Chakinala M. M., Yusen R. D., Aloush A., Patterson G. A., Mohanakumar T., Trulock E. P., Walter M. J., Minimal acute rejection after lung transplantation: a risk for bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant*, 2005. 5(8): p. 2022-30.
58. Riise G. C., Andersson R., Bergstrom T., Lundmark A., Nilsson F. N., Olofsson S., Quantification of cytomegalovirus DNA in BAL fluid: a longitudinal study in lung transplant recipients. *Chest*, 2002. 118(6): p. 1653-1660.
59. Ross D. J., Marchevsky A., Kramer M., Kass R. M., "Refractoriness" of airflow obstruction associated with isolated lymphocytic bronchiolitis/bronchitis in pulmonary allografts. *J Heart Lung Transplant*, 1997. 16(8): p. 832-838.
60. Stanbrook M. B., Kesten S., Bronchial hyperreactivity after lung transplantation predicts early bronchiolitis obliterans. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 160(6): p. 2034-2039.
61. Leung A. N., Fischer K., Valentine V., Girgis R. E., Berry G. J., Robbins R. C., Theodore J., Bronchiolitis Obliterans After Lung Transplantation: Detection Using Expiratory HRCT. *Chest*, 1998. 113(2): p. 365-370.
62. Kumar D., Erdman D., Keshavjee S., Peret T., Tellier R., Hadjiliadis D., Johnson G., Ayers M., Siegal D., Humar A., Clinical impact of community-acquired respiratory viruses on bronchiolitis obliterans after lung transplant. *Am J Transplant*, 2005. 5(8): p. 2031-6.
63. Khalifah A. P., Hachem R. R., Chakinala M. M., Schechtman K. B., Patterson G. A., Schuster D. P., Mohanakumar T., Trulock E. P., Walter M. J., Respiratory viral infections are a distinct risk for bronchiolitis obliterans syndrome and death. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. 170(2): p. 181-7.
64. Neurohr C., Huppmann P., Leuchte H., Schwaiblmair M., Bittmann I., Jaeger G., Hatz R., Frey L., Überfuhr P., Reichart B., Behr J., Human herpesvirus 6 in bronchoalveolar lavage fluid after lung transplantation: a risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome? *Am J Transplant*, 2005. 5(12): p. 2982-91.

65. Botha P., Archer L., Anderson R. L., Lordan J., Dark J. H., Corris P. A., Gould K., Fisher A. J., *Pseudomonas aeruginosa* colonization of the allograft after lung transplantation and the risk of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation*, 2008. 85(5): p. 771-4.
66. Vos R., Vanaudenaerde B. M., De Vleeschauwer S. I., Van Raemdonck D. E., Dupont L. J., Verleden G. M., De novo or persistent pseudomonal airway colonization after lung transplantation: importance for bronchiolitis obliterans syndrome? *Transplantation*, 2008. 86(4): p. 624-5; author reply 635-6.
67. Vos R., Vanaudenaerde B. M., Geudens N., Dupont L. J., Van Raemdonck D. E., Verleden G. M., Pseudomonal airway colonisation: risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation? *Eur Respir J*, 2008. 31(5): p. 1037-45.
68. Weigt S.S., Elashoff R. M., Huang C., Ardehali A., Gregson A. L., Kubak B., Fishbein M. C., Saggar R., Keane M. O., Saggar R., Lynch J. P., Zisman D. A., Ross D. J., Belperio J. A., *Am J Transplant*, 2009. 9(8): p. 1903-11.
69. Norgaard M.A., Olsen P. S., Svendsen U. G., Revascularization of the bronchial arteries in lung transplantation: an overview. *Ann Thorac Surg*, 1996. 62(4): p. 1215-21.
70. Blondeau K., Mertens V., Vanaudenaerde B. A., Verleden G. M., Van Raemdonck D. E., Sifrim D., Dupont L. J., Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic rejection. *Eur Respir J*, 2008. 31(4): p. 707-13.
71. Cantu E., Appel J. Z., Hartwig M. G., Woreta H., Green C., Messier R., Palmer S. M., Davis Jr. R. D., J. Maxwell Chamberlain Memorial Paper. Early fundoplication prevents chronic allograft dysfunction in patients with gastroesophageal reflux disease. *Ann Thorac Surg*, 2004. 78(4): p. 1142-51; discussion 1142-51.
72. Davis, R.D., Jr., et al., Improved lung allograft function after fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease undergoing lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003. 125(3): p. 533-42.
73. Vos R., Blondeau K., Vanaudenaerde B. A., Mertens V., Van Raemdonck D. E., Sifrim D., Dupont L. J., Verleden G. M., Airway colonization and gastric aspiration after lung transplantation: do birds of a feather flock together? *J Heart Lung Transplant*, 2008. 27(8): p. 843-9.
74. Sacreas A., von der Thüsen J. H., van den Bosch T. P. P., Weynand B., Verbeken E. K., Debbaut C., Van Raemdonck D. E., Vos R., Verleden S. E., The pleural mesothelium and transforming growth factor-beta1 pathways in restrictive allograft syndrome: A pre-clinical investigation. *J Heart Lung Transplant*, 2019. 38(5): p. 570-579.
75. Riise G. C., Andersson B. A., Kjellstrom C., Martensson G., Nilsson F. N., Ryd W., Schersten H., Persistent high BAL fluid granulocyte activation marker levels as early indicators of bronchiolitis obliterans after lung transplant. *Eur Respir J*, 1999. 14(5): p. 1123-1130.
76. Riise G. C., Williams A., Kjellstrom C., Schersten H., Andersson B. A., Kelly F.J., Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients is associated with

- increased neutrophil activity and decreased antioxidant status in the lung. *Eur Respir J*, 1998. 12(1): p. 82-88.
77. Riise G. C., On interleukin-8, neutrophil activation, and bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplantation. *Transplantation* 2000 Jul 27;70(2):265-6, 2000. 70(2): p. 265-6.
 78. Elssner A., Jaumann F., Dobmann S., Behr J., Schwaiblmair M., Reichenspurner H., Furst H., Briegel J., Vogelmeier C., Elevated levels of interleukin-8 and transforming growth factor-beta in bronchoalveolar lavage fluid from patients with bronchiolitis obliterans syndrome: proinflammatory role of bronchial epithelial cells. *Transplantation*, 2000. 70(2): p. 362-367.
 79. Riise G. C., Kjellstrom C., Ryd W., Schersten H., Nilsson F., Martensson G., Andersson B. A., Inflammatory cells and activation markers in BAL during acute rejection and infection in lung transplant recipients: a prospective, longitudinal study. *Eur Respir J*, 1997. 10(8): p. 1742-1746.
 80. Behr J., Maier K., Braun B., Schwaiblmair M., Vogelmeier C., Evidence for oxidative stress in bronchiolitis obliterans syndrome after lung and heart-lung transplantation. The Munich Lung Transplant Group. *Transplantation*, 2000. 69(9): p. 1856-1860.
 81. Jonosono M., Fang K. C., Keith F. M., Turck C. W., Blanc P. D., Hall T. S., Fukano A. K., Rifkin C. J., Gold W. M., Webb R. W., Edinburgh K. J., Finkbeiner W. E., Golden J. A., Measurement of fibroblast proliferative activity in bronchoalveolar lavage fluid in the analysis of obliterative bronchiolitis among lung transplant recipients. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 1999. 18(10): p. 972-985.
 82. Verleden G.M., Vos R., Dupont L., Van Raemdonck D. E., Vanaudenaerde B. A., Verleden S. E., Are we near to an effective drug treatment for bronchiolitis obliterans? *Expert Opin Pharmacother*, 2014. 15(15): p. 2117-20.
 83. Whitford H., Walters E. H., Levvey B., Kotsimbos T., Orsida B., Ward C., Pais M., Reid S., Williams T., Snell G., Addition of inhaled corticosteroids to systemic immunosuppression after lung transplantation: a double-blind, placebo-controlled trial. *Transplantation*, 2002. 73(11): p. 1793-9.
 84. Corris P. et al. (28 Autoren), One year analysis of an ongoing international randomized study of mycophenolate mofetil (MMF) vs azathioprine (AZA) in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2001. 20(2): p. 149-150.
 85. Verleden S. E., Vos R., Vanaudenaerde B. M., Verleden G. M., Chronic lung allograft dysfunction phenotypes and treatment. *J Thorac Dis*, 2017. 9(8): p. 2650-2659.
 86. Vos R., Verleden S. E., Ruttens D., Vandermeulen E., Bellon H., Neyrinck A., Van Raemdonck D. E., Yserbyt J., Dupont L. J., Verbeken E. K., Moelants E., Mortier A., Proost P., Schols D., Cox B., Verleden G. M., Vanaudenaerde B. M., Azithromycin and the treatment of lymphocytic airway inflammation after lung transplantation. *Am J Transplant*, 2014. 14(12): p. 2736-48.
 87. de Jong P.A., Vos R., Verleden G. M., Vanaudenaerde B. M., Verschakelen J. A., Thin-section computed tomography findings before and after azithromycin

- treatment of neutrophilic reversible lung allograft dysfunction. *Eur Radiol*, 2011. 21(12): p. 2466-74.
88. Arjuna A., Olson M. T., Walia R., Bremner R. M., Smith M. A., Mohanakumar T., An update on current treatment strategies for managing bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Expert Rev Respir Med*, 2020: p. 1-12.
 89. Pomerance A., Madden B., Burke M. M., Yacoub M. H., Transbronchial biopsy in heart and lung transplantation: clinicopathologic correlations. *J Heart Lung Transplant*, 1995. 14(4): p. 761-73.
 90. McWilliams T. J., Williams T. J., Whitford H., Snell G. I., Surveillance bronchoscopy in lung transplant recipients: risk versus benefit. *J Heart Lung Transplant*, 2008. 27(11): p. 1203-9.
 91. Trulock E. P., Flexible bronchoscopy in lung transplantation. *Clin Chest Med*, 1999. 20(1): p. 77-87.
 92. Cooper J. D., Billingham M., Egan T., Hertz M. I., Higenbottam T., Lynch J., Mauer J., Paradis I., Patterson G. A., Smith C., A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 1993. 12(5): p. 713-6.
 93. Patterson G. M., Wilson S., Whang J. L., Harvey J., Agacki K., Patel H., Theodore J., Physiologic definitions of obliterative bronchiolitis in heart-lung and double lung transplantation: A comparison of the forced expiratory flow between 25% and 75% of the forced vital capacity and forced expiratory volume in one second. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 1996. 15(2): p. 175-181.
 94. Estenne, M., Maurer J., Boehler A., Egan J., Frost A., Hertz M., Mallory G., Snell G., Yousem S., Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant*, 2002. 21(3): p. 297-310.
 95. Verleden G. M., Dupont L., Lamont J., buyse B., Delcroix M., Van Raemdonck D., Lerut T., Vanhaecke J., Demedts M. G., Is there a role for measuring exhaled nitric oxide in lung transplant recipients with chronic rejection? *J Heart Lung Transplant*, 1998. 17(2): p. 231-232.
 96. Verleden G., Buyse b., Delcroix M., Dupont L., Van Raemdonck D., Vanhaecke J., Exhaled no (ENO) after lung transplantation (LTX): a prospective study. *J Heart Lung Transplant*, 2001. 20(2): p. 208.
 97. Ikonen T., Kivisaari L., Harjula a. L., Lehtola A., Heikkila L., Kinnula V. L., Kyosola K., Savol J., Sipponen J., Verkkala K, Mattila S. P., Value of high-resolution computed tomography in routine evaluation of lung transplantation recipients during development of bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant*, 1996. 15(6): p. 587-95.
 98. Ikonen T., Kivisaari L., Taskinen E., Piilonen A., Harjula A. L., High-resolution CT in long-term follow-up after lung transplantation. *Chest*, 1997. 111(2): p. 370-6.
 99. Austin J. H., Müller N. L., Friedmann P. J., Hansell D. M., Naidich D. P., Remy-Jardin M., Webb W. R., Zerhouni E. A., Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology*, 1996. 200(2): p. 327-31.

100. Gückel C., Wells A. U., Taylor D. A., Chabat F., Hansell D. M., Mechanism of mosaic attenuation of the lungs on computed tomography in induced bronchospasm. *J Appl Physiol*, 1999. 86(2): p. 701-708.
101. Hounsfield G. N., Computerized transverse axial scanning (tomography): Part I, Description of System. *Br J Radiol*, 1973. 46(552): p. 1016-1022.
102. Lörcher U., Schmidt H., HR-CT der Lunge. Georg Thieme Verlag Stuttgart ed. 1996.
103. Naidich D. P., Zerhouni E. A., Siegelmann S. S., Computed Tomography of the Thorax. Raven Press New York ed. 1984.
104. Bolus D., Morgan D., Berland L., Effective use of the Hounsfield unit in the age of variable energy CT. *Abdom Radiol (NY)*, 2017. 42(3): p. 766-771.
105. Prokop M., Multislice CT: technical principles and future trends. *Eur Radiol*, 2003. 13 Suppl 5: p. M3-13.
106. Thing R. S., Bernchou U., Mainegra-Hing E., Hansen O., Brink C., Hounsfield unit recovery in clinical cone beam CT images of the thorax acquired for image guided radiation therapy. *Phys Med Biol*, 2016. 61(15): p. 5781-802.
107. Uffmann M., Prokop M., Multislice-CT der Lunge. Technik und klinische Anwendungen. *Radiologe*, 2001. 41(3): p. 240-7.
108. Wegener O. H., Fassel R., Welger D., Ganzkörper-Computertomographie. 1992, Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag.
109. Ohnesorge B., Flohr T., Schaller S., Klingenberg-Regn K., Becker C., Schöpf U. J., Brüning R., Reiser M. G., Technische Grundlagen und Anwendungen der Mehrschicht-CT. *Radiologe*, 1999. 39(11): p. 923-31.
110. Rosenblum L. J., Mauceri R. A., Wellenstein D. E., Thomas F. D., Bassano D. A., Raasch B. N., Chamberlain C. C. Heitzman E. R., Density patterns in the normal lung as determined by computed tomography. *Radiology*, 1980. 137(2): p. 409-416.
111. Hedlund L. W., Vock P., Effmann E. L., Computed tomography of the lung. Densitometric studies. *Radiol Clin North Am*, 1983. 21(4): p. 775-788.
112. Hedlund L. W., Anderson R. F., Goulding P. L., Beck J. W., Effmann E. L., Putman C. E., Two methods for isolating the lung area of a CT scan for density information. *Radiology*, 1982. 144(2): p. 353-357.
113. Vock P., Malanowski D., Tschaeppeler H., Kirks D. R., Hedlund L. W., Effmann E. L., Computed tomographic lung density in children. *Invest Radiol*, 1987. 22(8): p. 627-631.
114. Robinson P. J., Kreel L., Pulmonary tissue attenuation with computed tomography: comparison of inspiration and expiration scans. *J Comput Assist Tomogr*, 1979. 3(6): p. 740-748.
115. Williams G., Bydder G. M., Kreel L., The validity and use of computed tomography attenuation values. *Br Med Bull*, 1980. 36(3): p. 279-87.
116. Döhring W., Linke G., Die Grundlagen der quantitativen pulmonalen Computertomographie. *Fortschr Röntgenstr*, 1979. 130(02): p. 133-143.

117. Hruban R. H., Meziane M. A., Zerhouni A. A., Khouri N. F., Fischman E. K., Wheeler P. S., Dumler J. S., Hutchins G. M., High resolution computed tomography of inflation-fixed lungs. Pathologic-radiologic correlation of centrilobular emphysema. *Am Rev Respir Dis*, 1987. 136(4): p. 935-40.
118. Berstad A. E., Aaløkken T. M., Kolbenstvedt A., Bjørtuft O., Performance of long-term CT monitoring in diagnosing bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *Eur J Radiol*, 2006. 58(1): p. 124-31.
119. Yang C. F., Wu M. T., Chiang A. A., Lai R. S., Chen C., Tiao W. M., McCloud T. C., Wang J. S., Pan H. B., Correlation of high-resolution CT and pulmonary function in bronchiolitis obliterans: a study based on 24 patients associated with consumption of *Sauropus androgynus*. *AJR Am J Roentgenol*, 1997. 168(4): p. 1045-50.
120. Ooi G. C., Khong P. L., Chan-Yeung M., Ho J. C. M., Chan P. K. S., Lee J. C. K., Lam W. K., Tsang K. W. T., High-resolution CT quantification of bronchiectasis: clinical and functional correlation. *Radiology*, 2002. 225(3): p. 663-72.
121. Wollmer P., Albrechtsson U., Brauer K., Eriksson L., Jonson B., Tylén U., Measurement of pulmonary density by means of X-ray computerized tomography. Relation to pulmonary mechanics in normal subjects. *Chest*, 1986. 90(3): p. 387-91.
122. Kalender W. A., Rienmüller R., Seissler W., Behr J., Welke M., Fichte H., Measurement of pulmonary parenchymal attenuation: Use of spirometric gating with quantitative CT. *Radiology*, 1990. 175(1): p. 265-268.
123. Rienmüller R., Behr J., Kalender W. A., Schatzl M., Altmann I., Merin M., Beinert T., Standardized quantitative high resolution CT in lung diseases. *J Comput Assist Tomogr*, 1991. 15(5): p. 742-749.
124. Genereux G.P., Computed tomography and the lung: review of anatomic and densitometric features with their clinical application. *J Can Assoc Radiol*, 1985. 36(2): p. 88-102.
125. Wegener O. H., Koeppe P., Oeser H., Measurement of lung density by computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*, 1978. 2(3): p. 263-73.
126. Wollmer P., Jakobsson K., Albin M., Albrechtsson U., Brauer K., Eriksson L., Jonson B., Skerfving S., Tylén U., Measurement of lung density by x-ray computed tomography. Relation to lung mechanics in workers exposed to asbestos cement. *Chest*, 1987. 91(6): p. 865-9.
127. Millar A. B., Denison D. M., Vertical gradients of lung density in healthy supine men. *Thorax*, 1989. 44(6): p. 485-90.
128. Verschakelen J. A., Van Fraeyenhoven L., Laureys G., Demedts M., Baert A. L., Differences in CT density between dependent and nondependent portions of the lung: influence of lung volume. *AJR Am J Roentgenol*, 1993. 161(4): p. 713-7.
129. Vock P., Salzmann C., Comparison of computed tomographic lung density with haemodynamic data of the pulmonary circulation. *Clin Radiol*, 1986. 37(5): p. 459-64.
130. Millar A. B. Denison D. M., Vertical gradients of lung density in supine subjects with fibrosing alveolitis or pulmonary emphysema. *Thorax*, 1990. 45(8): p. 602-5.

131. Gould G. A., MacNee W., McLean A., Warren P. M., Redpath A., Best J. J. K., Lamb D., Flenley D. C., CT measurements of lung density in life can quantitate distal airspace enlargement--an essential defining feature of human emphysema. *Am Rev Respir Dis*, 1988. 137(2): p. 380-92.
132. Kalender W. A., Fichte H., Bautz W., Skalej M., Semiautomatic evaluation procedures for quantitative CT of the lung. *J Comput Assist Tomogr*, 1991. 15(2): p. 248-55.
133. Döhring W., Linke G., Ein Programmsystem zur quantitativen Auswertung von Computertomogrammen unter Anwendung einer digitalen Maskentechnik zur Isolierung interessierender Organe und Organbereiche aus der CT-Wertematrix. *RöFo. Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 1986. Vol.144(2): p. 135-148.
134. Keller J. M., Edwards F. M., Rundle R., Automatic outlining of regions on CT scans. *J Comput Assist Tomogr*, 1981. 5(2): p. 240-5.
135. Rienmüller R., Schatzl M., Kalender W., Krombach F., Fiehl E., Quantitative CT-Untersuchungen der Lunge am tierexperimentellen Modell der Silikose. *Fortschr Röntgenstr*, 1988. 148(4): p. 367-373.
136. Sakai N., Mishima M., Nishimura K., Itoh H., Kuno K., An automated method to assess the distribution of low attenuation areas on chest CT scans in chronic pulmonary emphysema patients. *Chest*, 1994. 106(5): p. 1319-25.
137. Gould G. A., Redpath A. T., Ryan M., Warren P. M., Best J. J., Flenley D. C., MacNee W., Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur Respir J*, 1991. 4(2): p. 141-6.
138. Hayhurst M. D., Flenley D. C., McLean A., Wightman A. J. A., MacNee W., Wright D., Lamb D., Best J., Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography. *Lancet*, 1984. 2(8398): p. 320-322.
139. Gurney J. W., Jones K. K., Robbins R. A., Gossman G. L., Nelson K. J., Daughton D., Spurzem J. R., Rennard S. I., Regional distribution of emphysema: correlation of high-resolution CT with pulmonary function tests in unselected smokers. *Radiology*, 1992. 183(2): p. 457-63.
140. Lamers R. J., Thelissen G. R., Kessels A. G., Wouters E. F., van Engelshoven J. M., Chronic obstructive pulmonary disease: evaluation with spirometrically controlled CT lung densitometry. *Radiology*, 1994. 193(1): p. 109-13.
141. Müller N. L., Staples C. A., Miller R. R., Abboud R. T., "Density mask". An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest*, 1988. 94(4): p. 782-7.
142. Newman K. B., Lynch D. A., Newman L. S., Ellegood D., Newell Jr J. D., Quantitative computed tomography detects air trapping due to asthma. *Chest*, 1994. 106(1): p. 105-9.
143. Bellamy E. A., Nicholas D., Husband J. E., Quantitative assessment of lung damage due to bleomycin using computed tomography. *Br J Radiol*, 1987. 60(720): p. 1205-9.
144. Guenard H., Diallo M. H. H., Laurent F., Vergeret J., Lung density and lung mass in emphysema. *Chest*, 1992. 102(1): p. 198-203.

145. Bergin C., Müller N., Nichols D. M., Lillington G., Hogg J. C., Mullen B., Grymaloski M. R., Osborne S., Paré P. D., The diagnosis of emphysema. A computed tomographic-pathologic correlation. *Am Rev Respir Dis*, 1986. 133(4): p. 541-6.
146. Coddington R., Mera S. L., Goddard P. R., Bradfield J. W., Pathological evaluation of computed tomography images of lungs. *J Clin Pathol*, 1982. 35(5): p. 536-40.
147. Heremans A., Verschakelen J. A., Van Fraeyenhoven L., Demedts M., Measurement of lung density by means of quantitative CT scanning. A study of correlations with pulmonary function tests. *Chest*, 1992. 102(3): p. 805-11.
148. Bergin C. J., Bell D. Y., Coblenz C. L., Chiles C., Gamsu G., MacIntyre N. R., Coleman R. E., Putman C. E., Sarcoidosis: correlation of pulmonary parenchymal pattern at CT with results of pulmonary function tests. *Radiology*, 1989. 171(3): p. 619-24.
149. Lee J. Y., Shank B., Bonfiglio P., Reid A., CT analysis of lung density changes in patients undergoing total body irradiation prior to bone marrow transplantation. *J Comput Assist Tomogr*, 1984. 8(5): p. 885-91.
150. Hedlund L. W., Effmann E. L., Bates W. M., Beck J. W., Goulding P. L., Putman C. E., Pulmonary edema: a CT study of regional changes in lung density following oleic acid injury. *J Comput Assist Tomogr*, 1982. 6(5): p. 939-946.
151. Hämmäinen P., Kivisaari L., Aarnie P., Sequential CT in monitoring experimental lung transplant. *J Comput Assist Tomogr*, 1992. 16(1): p. 138-47.
152. Lee E. S., Gotway M. B., Reddy G. P., Golden J. A., Keith F. M., Webb W. R., Early bronchiolitis obliterans following lung transplantation: accuracy of expiratory thin-section CT for diagnosis. *Radiology*, 2000. 216(2): p. 472-7.
153. Knollmann F. D., Ewert R., Wünderich T. A., Hetzer R., Felix R., Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients: use of spirometrically gated CT. *Radiology*, 2002. 225(3): p. 655-62.
154. Barbosa Jr. E. J. M., Lanclus M., Vos W., Van Holsbeke C., De Backer W., De Backer J., Lee J., Machine Learning Algorithms Utilizing Quantitative CT Features May Predict Eventual Onset of Bronchiolitis Obliterans Syndrome After Lung Transplantation. *Acad Radiol*, 2018. 25(9): p. 1201-1212.
155. Barbosa Jr. E. J. M., Simpson S., Lee J. C., Tustison N., Gee J., Shou H., Multivariate modeling using quantitative CT metrics may improve accuracy of diagnosis of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Comput Biol Med*, 2017. 89: p. 275-281.
156. Barbosa Jr. E. J. M., Shou H., Simpson S., Gee J., Tustison N., Lee J. C., Quantitative Computed Tomography Metrics From the Transplanted Lung can Predict Forced Expiratory Volume in the First Second After Lung Transplantation. *J Thorac Imaging*, 2018. 33(2): p. 112-123.
157. Fichte H., Bedienanleitung PULMO (Somatom Plus/HiQ), S.M. Technik, Editor. 1990: Erlangen.
158. Bankier A. A., Mehra S., Kienzl D., Weber M., Estenne M., Gevenois P. A., Regional heterogeneity of air trapping at expiratory thin-section CT of patients

- with bronchiolitis: potential implications for dose reduction and CT protocol planning. *Radiology*, 2008. 247(3): p. 862-70.
159. Zwiener I., Blettner M., Gommel G., Survival analysis - part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2011. 108: p. 163-9.
 160. Horie M., Salazar P., Saito T., Binnie M., Brock K., Yasufuku K., Azad S., Keshavjee S., Martinu T., Paul N., Quantitative chest CT for subtyping chronic lung allograft dysfunction and its association with survival. *Clin Transplant*, 2018. 32(5): p. e13233.
 161. Horie M., Levi L., Houbois C., Salazar P., Saito T., Pakkal M., O'Brian C., Sajja S., Brock K., Yasufuku K., Keshavjee S., Paul N., Martinu T., Lung Density Analysis Using Quantitative Chest CT for Early Prediction of Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Transplantation*, 2019. 103(12): p. 2645-2653.
 162. McNitt-Gray M. F., Goldin J. G., Johnson T. D., Tashkin D. P., Aberle D. R., Development and testing of image-processing methods for the quantitative assessment of airway hyperresponsiveness from high-resolution CT images. *J Comput Assist Tomogr*, 1997. 21(6): p. 939-47.
 163. Worthy S. A., Park C. S., Kim J. S., Müller N. L., Bronchiolitis obliterans after lung transplantation: high-resolution CT findings in 15 patients. *AJR Am J Roentgenol*, 1997. 169(3): p. 673-7.
 164. Bankier A. A., Van Muylem A., Knoop C., Estenne M., Gevenois P. A., Bronchiolitis obliterans syndrome in heart-lung transplant recipients: diagnosis with expiratory CT. *Radiology*, 2001. 218(2): p. 533-9.
 165. Siegel M. J., Bhalla S., Gutierrez F. R., Hildebolt C., Sweet S., Post-lung transplantation bronchiolitis obliterans syndrome: usefulness of expiratory thin-section CT for diagnosis. *Radiology*, 2001. 220(2): p. 455-62.
 166. Lau D. M., Siegel M. J., Hildebolt C. F., Cohen A. H., Bronchiolitis obliterans syndrome: thin-section CT diagnosis of obstructive changes in infants and young children after lung transplantation. *Radiology*, 1998. 208(3): p. 783-8.
 167. Robinson P. J., Jones K. R., Improved control of respiration during computed tomography by feedback monitoring. *J Comput Assist Tomogr*, 1982. 6(4): p. 802-6.
 168. Rienmüller R., Behr J., Beinert T., Mehnert F., Kalender W., Evaluation of CT Histograms Determined by Spirometrically Standardized High Resolution CT Studies of the Lung in Man, in *Advances in Ct II: Second European Scientific User Conference Somatom Plus Berlin, March 1992*, F. R and L. M, Editors. 1993, Springer Verlag: Berlin Heidelberg New York. p. 17-24.
 169. Mishima M., Itoh H., Sakai H., Nakano Y., Muro S., Hirai T., Takubo Y., Chin K., Ohi M., Nishimura K., Yamaguchi K., Nakamura T., Optimized scanning conditions of high resolution CT in the follow-up of pulmonary emphysema. *J Comput Assist Tomogr*, 1999. 23(3): p. 380-4.
 170. Archer D. C., Coblenz C., Norman G., Nahmias C., CT Quantification of Emphysema: How Many Sections Is Enough? *Radiology*, 1992. 185.
 171. Kohz P., Stäbler A., Beinert T., Behr J., Egge T., Heuck A., Reiser M., Reproducibility of quantitative, spirometrically controlled CT. *Radiology*, 1995. 197(2): p. 539-42.

172. Cann C. E., Quantitative CT applications: comparison of current scanners. *Radiology*, 1987. 162(1 Pt 1): p. 257-61.
173. Levi C., Gray J. E., McCullough E. C., Hattery R. R., The unreliability of CT numbers as absolute values. *AJR Am J Roentgenol*, 1982. 139(3): p. 443-7.
174. Kemerink G. J., Lamers R. J., Thelissen G. R., van Engelshoven J. M., Scanner conformity in CT densitometry of the lungs. *Radiology*, 1995. 197(3): p. 749-52.
175. Kemerink G. J., Lamers R. J., Thelissen G. R., van Engelshoven J. M., CT densitometry of the lungs: scanner performance. *J Comput Assist Tomogr*, 1996. 20(1): p. 24-33.
176. Knollmann F.D., Kapell S., Lehmkuhl H., Schulz B., Böttcher H., Hetzer R., Felix R., Dynamic high-resolution electron-beam CT scanning for the diagnosis of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Chest*, 2004. 126(2): p. 447-56.
177. Saito T., Horie M., Sato M., Nakajima D., Shoushtarizadeh H., Binnie M., Azad S., Hwang D. M., Machuca T. N., Waddell T. K., Singer L. G., Cypel M., Liu M., Paul N. S., Keshavjee S., Low-dose computed tomography volumetry for subtyping chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*, 2016. 35(1): p. 59-66.
178. Mastora I., Remy-Jardin M., Sobaszek A., Boulenguez C., Remy J., Edme J.-L., Thin-section CT finding in 250 volunteers: assessment of the relationship of CT findings with smoking history and pulmonary function test results. *Radiology*, 2001. 218(3): p. 695-702.
179. Konen E., Gutierrez C., Chaparro C., Murray C. P., Chung T., Crossin J., Hutcheon M. A., Paul N. S., Weisbrod G. L., Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients: can thin-section CT findings predict disease before its clinical appearance? *Radiology*, 2004. 231(2): p. 467-73.
180. Choi Y. W., Rossi S. E., Palmer S. M., DeLong D., Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients: correlation of computed tomography findings with bronchiolitis obliterans syndrome stage. *J Thorac Imaging*, 2003. 18(2): p. 72-9.
181. Gazourian L., Ash S., Meserve E. E. K., Diaz A., Estepar R. S. J., El-Chemaly S. Y., Rosas I. O., Divo M., Fuhlbrigge A. L., Camp P. C., Ho V. T., Bhatt A. S., Goldberg H. J., Sholl L. M., Washko G. R., Quantitative computed tomography assessment of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Clin Transplant*, 2017. 31(5).
182. Chabat F., Desai S., Hansell D., Yang G.-Z., Gradient correction and classification of CT lung images for the automated quantification of mosaic attenuation pattern. *J Comput Assist Tomogr*, 2000. 24(3): p. 437-447.
183. Todd J. L., Jain R., Pavlisko E. N., Copeland C. A. F., Reynolds J. M., Snyder L. D., Palmer S. M., Impact of forced vital capacity loss on survival after the onset of chronic lung allograft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014. 189(2): p. 159-66.

12 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Tarja Annette Wünderich, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Reevaluation des Stellenwertes der spirometrisch gesteuerten, quantitativen hochauflösenden Computertomographie zur Diagnostik der chronischen Abstoßung nach Lungentransplantation“ („Reevaluation of the benefit of spirometrically controlled, quantitative high-resolution computed tomography for the diagnosis of chronic rejection after lung transplantation“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Tarja Annette Wüdrich hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Knollmann F. D., Ewert R., Wüdrich T. A., Hetzer R., Felix R., Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients: use of spirometrically gated CT. Radiology 2002 Dec;225(3):655-62. doi: 10.1148/radiol.2253011384.

Beitrag im Einzelnen:

- Quantitative Auswertung aller CT-Untersuchungen am Somatom Plus 4 mittels der PULMO-Software einschließlich der Auswahl der Auswertungsparameter, der manuellen Korrektur des Konturfindungsalgorithmus und des Aussortierens von Aufnahmen, die den Qualitätsanforderungen z. B. aufgrund von Artefakten nicht entsprachen
- Aufbereitung der per PULMO gewonnenen Daten in statistisch auswertbare Form
- Statistische Tests (Mann-Whitney-U-Test) mittels SPSS (unterstützt durch die Statistik-Beratung der Charité)
- Datenanalyse und -interpretation zusammen mit Prof. Dr. Knollmann und Dr. Ewert
- Beurteilung der CT-Aufnahmen hinsichtlich der visuellen Kriterien im Konsensprinzip zusammen mit Herrn Prof. Dr. Knollmann
- Statistische Auswertung der visuellen Kriterien
- Literaturrecherche

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

13 LEBENSLAUF

(Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.)

14 PUBLIKATIONSLISTE

- Knollmann F. D., Ewert R., Wünderich T. A., Hetzer R., Felix R., Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients: use of spirometrically gated CT. Radiology 2002 Dec;225(3):655-62. doi: 10.1148/radiol.2253011384. (Anteilserklärung s. Seite 114)
- Schliesser B., Wünderich T. A., Acquarone D., Akute Vergiftungen im Kindesalter. Erschienen in pädiatrische praxis, 2015, Band 84/4, 601-614 (ISSN 0030–9346), tägliche praxis, 2016, (ISSN 0494-464X), und internistische praxis, 2017, Band 58/01; 93-106 (ISSN 0009–4846). Mediengruppe Oberfranken - Fachverlage GmbH & Co. KG.

15 DANKSAGUNG

Ich danke ganz besonders meinem Betreuer, Herrn Prof. Dr. med. Friedrich Knollmann, der nie den Glauben an mich und unser Projekt verloren hat und trotz all der vergangenen Zeit auch aus den fernen USA noch treu an meiner Seite stand.

Großer Dank gebührt meinem geschätzten Kollegen Dirk Hampf mit seinem unerschöpflichen Wissen und analytischen Sachverstand, der sich wie selbstverständlich die Zeit nahm, meine Arbeit zu lesen und umfassend mit mir zu diskutieren. Nicht zuletzt zauberte er einen alten Röntgenbildbetrachter aus seinem Fundus hervor, der für die Arbeit mit den alten Aufnahmen von unschätzbarem Wert war.

Auch Frau Dr. med. Dagmar Kemper, Oberärztin für den Bereich Lungentransplantation im DHZB, möchte ich ganz herzlich danken. Sie nahm sich die Zeit, meinen Ansatz aus der Sicht der Praktikerin zu bewerten und zu diskutieren. Zu Dank bin ich auch Frau Ursi Wacker aus dem Sekretariat und Herrn Detlef Gösmann aus der IT des DHZB verpflichtet, die mir unbürokratisch Zugang zu den Daten für die Überlebenszeitanalyse gewährten.

Eine unschätzbare Hilfe waren mir darüber hinaus die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Statistikberatung der Charité, insbesondere Frau Andrea Stroux, die mir bei der Erstellung meiner Statistik zur Seite standen und meine Fragen geduldig und gut verständlich zu beantworten wussten.

Ich danke meinen geliebten Eltern für alles, was sie mir ermöglicht haben, und wünschte mir, dass mein Vater die Fertigstellung dieser Arbeit noch hätte erleben können. Nicht zuletzt danke ich von ganzem Herzen meinem Partner Florian und meiner Tochter Maelina für ihre Unterstützung und das Geschenk jener Zeit, die ich statt mit ihnen mit dieser Arbeit verbracht habe. Ohne euch an meiner Seite wäre all dies nicht möglich gewesen!