

Diagnostische Wertigkeit von softwaregestützter CT – Bildverarbeitung
zur Diagnose und Vorhersage von chronischer Transplantatdysfunktion
(Chronic Lung Allograft Dysfunktion)

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Halim, Nermin
aus Kardzhali, Bulgarien

Gießen 2023

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Zentrum für Innere Medizin

Medizinische Klinik und Poliklinik II

Gutachter/in: Prof Dr. Matthias Hecker, PhD

Gutachter/in: Univ.-Prof. Dr. Gabriele A. Krombach

Tag der Disputation: 15.04.2024

Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/Datum

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis
Abbildungsverzeichnis
Tabellenverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Lungentransplantation	1
1.2. Geschichte der Lungentransplantation	1
1.3. Indikationen der Lungentransplantation	2
1.4. Prognose der Lungentransplantation	3
1.5. Kandidatenauswahl zur Lungentransplantation und Organvermittlung	4
1.6. Immunsuppression nach Lungentransplantation	6
1.7. Abstoßungsreaktionen nach Lungentransplantation	6
1.7.1. Akute Abstoßungsreaktionen	6
1.7.2. Chronische Abstoßung (chronic lung allograft dysfunction, CLAD)	8
1.7.2.1. Bronchiolitis-obliterans-Syndrom	10
1.7.2.2. Restriktives Allograft Syndrom (RAS)	13
1.7.2.3. Weitere CLAD-Phänotypen (gemischter und undifferenzierter Phänotyp)	14
1.8. Rolle der Lungenfunktionsdiagnostik bei der Diagnostik der CLAD	15
1.9. Rolle der radiologischen Bildgebung in der Diagnostik nach Lungentransplantation	16
1.9.1. Radiologische Diagnostik bei BOS	16
1.9.2. Radiologische Diagnostik bei RAS	18
1.10. Zielsetzung der Arbeit	18
2. Material und Methodik	20

2.1. Patientenkollektiv und Datenakquisition	20
2.2. Einhaltung ethischer Richtlinien und Datenschutz	21
2.3. Definitionen von Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS), restriktives Allograft Syndrom (RAS), gemischte und undifferenzierte Form der chronischen Transplantatdysfunktion (CLAD).....	22
2.4. Postoperatives Management der lungentransplantierten Patient*innen	23
2.4.1. Lungenfunktion	23
2.4.2. Bronchoskopie	23
2.4.3. Computerunterstützte Diagnostik.....	24
2.5. CT-Techniken und Rekonstruktionen	25
2.5.1. CT-Protokoll im UKGM.....	26
2.6. Computerunterstützte Diagnostik und Auswertungsprogramm	27
2.7. Quantitative Analyse.....	28
2.8. Erläuterung der Parameter	28
2.8.1. Mittlere Lungendichte (MLD).....	28
2.8.2. E/I MLA (Expiratory to inspiratory ratio of mean lung attenuation).....	29
2.8.3. Standardabweichung der mittleren Lungendichte (MLDSD).....	29
2.8.4. Lungenvolumen (LV, LuVol) und Differenz zwischen inspiratorischen und expiratorischen Lungenvolumen ($\text{Diff}^{\text{Insp-Exp}}$).....	29
2.8.5. Prozente des Air-Trappings (A1, A2, A3)	30
2.8.6. Parametric response mapping (PRM).....	30
2.8.7. PRM^{Norm}	30
2.8.8. PRM^{fSAD}	31
2.8.9. PRM^{Emph}	31

2.8.10.	Relative Volumenänderung RVC856 (Relative Volume Change -856 to -950)	31
2.8.11.	Standardisierte Atemwegswanddicke bei einem Innenumfang von 10mm (AWPi10)	31
2.8.12.	Prozent der Bronchialwandfläche (wall area percentage Wall%)	32
2.9.	Statistische Auswertung:	34
3.	Ergebnisse	37
3.1.	Patientenkollektiv und Datenerfassung	37
3.1.1.	Indikationsspektrum der Transplantation	37
3.1.2.	Empfänger Daten	38
3.1.3.	Spender Daten	39
3.1.4.	Präoperative Aspekte	40
3.1.5.	Intraoperative Aspekte	41
3.1.6.	Postoperative Aspekte	42
3.1.7.	Immunsuppression nach Lungentransplantation	42
3.1.8.	Auftreten von CLAD in der Kohorte	43
3.2.	Diagnostik und Vorhersage der CLAD	44
3.2.1.	Diagnostik des Bronchiolitis-obliterans-Syndroms (BOS)	44
3.2.2.	Diagnostik des Restriktives Allograft Syndroms (RAS)	51
3.2.3.	Diagnostik der gemischten Form der CLAD	52
3.2.4.	Diagnostik der undifferenzierten Form der CLAD	57
3.2.5.	Diagnostik der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen (unselektiv)	59
3.2.6.	Vorhersage des Bronchiolitis-obliterans-Syndroms innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (365 Tage)	63

3.2.7. Vorhersage des Bronchiolitis-obliterans-Syndroms innerhalb von 2 Jahren nach Computertomographie (730 Tage)	69
3.2.8. Vorhersage der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen (unselektiv) innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (365 Tage)	73
3.2.9. Vorhersage der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen (unselektiv) innerhalb der ersten zwei Jahren nach Computertomographie (730 Tage)	75
3.3. Gruppenvergleiche, Unterschiede der quantitativen CT-Variablen bei den verschiedenen CLAD-Phänotypen	76
3.3.1. $PRM^{fSAD\ periph}$ bei der Unterscheidung der verschiedenen CLAD-Phänotypen	76
3.3.2. $PRM^{Emph\ periph}$ bei der Unterscheidung der verschiedenen CLAD-Phänotypen	77
3.3.3. $A3^{periph}$ bei der Unterscheidung der verschiedenen CLAD-Phänotypen	78
3.3.4. $Diff^{Insp-Exp}$ bei der Unterscheidung der verschiedenen CLAD-Phänotypen	79
3.4. Korrelation quantitativer CT-Variablen mit der forcierten Einsekundenkapazität nach Lungentransplantation bei verschiedenen CLAD-Phänotypen.....	79
3.4.1. Korrelation quantitativer CT-Variablen mit der forcierten Einsekundenkapazität nach Lungentransplantation bei BOS	80
3.4.2. Korrelation der quantitativen CT-Variablen mit den Lungenfunktionen nach Lungentransplantation bei der undifferenzierten Form der CLAD.....	81
3.4.3. Korrelation der quantitativen CT-Variablen mit der forcierten Einsekundenkapazität Lungentransplantation bei der gemischten Form der CLAD	83
4. Diskussion	85
4.1. Einführung	85
4.2. Indikationsspektrum der Transplantation.....	86
4.3. Heterogenes Kollektiv.....	87
4.4. Diagnostische Wertigkeit der softwaregestützt berechneten CT-Parameter in der Diagnose und Vorhersage der CLAD	87

4.4.1.	Mittlere Lungendichte (MLD).....	88
4.4.2.	E/I MLA (Expiratory to inspiratory ratio of mean lung attenuation).....	89
4.4.3.	Standartabweichung der mittleren Lungendichte (MLDSD).....	89
4.4.4.	Lungenvolumen (LuVol) und Differenz zwischen inspiratorischen und expiratorischen Lungenvolumen ($Diff^{Insp-Exp}$).....	89
4.4.5.	Prozente des Air-Trappings A1, A2, A3 und $A1^{periph}$, $A2^{periph}$, $A3^{periph}$	90
4.4.6.	Parametric response mapping (PRM).....	91
4.4.7.	Relative Volumenänderung RVC856 (Relative Volume Change -856 to - 950 (RVC 856-950)	92
4.4.8.	Standardisierte Atemwegswanddicke bei einem Innenumfang von 10mm (AWPi10)	93
4.4.9.	Prozent der Bronchialwandfläche (wall area percentage Wall%)	94
4.5.	Gruppenvergleiche.....	94
4.6.	Korrelation der quantitativen CT-Variablen mit den Lungenfunktionen nach Lungentransplantation bei verschiedenen CLAD-Phänotypen	95
4.6.1.	Mittlere Lungendichte (MLD).....	95
4.6.2.	Standartabweichung der mittleren Lungendichte (MLDSD).....	96
4.6.3.	Prozente des Air-Trappings.....	96
4.6.4.	PRM^{fSAD}	96
4.6.5.	PRM^{Emph}	96
4.6.6.	Standardisierte Atemwegswanddicke bei einem Innenumfang von 10mm (AWPi10)	97
4.7.	Limitationen der Arbeit	97
5.	Zusammenfassung.....	99
6.	Summary	101

7. Literaturverzeichnis und Quellen:	102
8. Danksagung.....	118

Abkürzungsverzeichnis

AMR	antibody-mediated rejection (Antikörper-vermittelte Abstoßung)
ARDS	acute respiratory distress syndrome (akutes Atemnotsyndrom)
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BMI	body-mass-index
BOS	Bronchiolitis-obliterans-Syndrom
CART	Classification and Regression Trees
CD	cluster of differentiation (Oberflächenmerkmal)
CF	cystic fibrosis (zystische Fibrose)
CLAD	chronic lung allograft dysfunction (chronische Transplantatdysfunktion)
CMV	cytomegalovirus (Zytomegalievirus)
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRP	C-reaktive Protein (Capsel-reaktives Protein)
CT	Computertomographie, Computertomographie
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ECP	extracorporeal photopheresis (extrakorporale Photopherese)
FEF _{25-75%}	mean forced expiratory flow between 25-75 % of FVC (mittlere maximale expiratorische Atemstromstärke zwischen 25 und 75 % der FVC), mean forced expiratory flow between 25-75 % of FVC (mittlere maximale expiratorische Atemstromstärke zwischen 25 und 75 % der FVC)
FEV1	forced expiratory volume in one second (Einsekundenkapazität)
FVC	forced vital capacity (forcierte Vitalkapazität)
GvHD	graft-versus-host disease (Graft-versus-host Erkrankung)
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	human leucocyt antigen (humane Leukozytenantigene)
HLM	Herz-Lungen-Maschine

HRCT	High-resolution computed tomography (Hochauflösende Computertomographie)
HU	Hounsfield units (Hounsfield-Einheiten)
IPF	idiopathic pulmonary fibrosis (idiopathische pulmonale Lungenfibrose)
ISHLT	International Society for Heart & Lung Transplantation, nternational Society for Heart and Lung Transplantation
JLU	Justus-Liebig-Universität
KOF	Körperoberfläche
kV	Kilovolt
LAM	Lymphangiomeiomyomatose, Lymphangiomeiomyomatose
LAS	lung allocation score (Lungenallokations-Score)
LF	Lungenfibrose
LTX	Lungentransplantation
mAs	milliampere second (Milliamperesekunden)
mTOR	mammalian Target of Rapamycin (Ziel des Rapamycins im Säugetier)
NaCl	Natriumchlorid
NPV	negativer prädiktiver Wert
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PACS	Picture Archiving and Communication System (digitales Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem)
PH	Pulmonale Hypertonie, Pulmonale Hypertonie
PPV	positiver prädiktiver Wert
RAS	Restriktive allograft syndrome, (Restriktives Allograft Syndrom), Restriktive allograft syndrome, (Restriktives Allograft Syndrom)
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
ROC	receiver operating characteristic (Operationscharakteristik eines Beobachters)
RV	Residual Volume (Residualvolumen)
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TBB	transbronchiale Biopsie
TLC	total lung capacity (totale Lungenkapazität)
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg

UVA long wavelength ultraviolet radiation (Ultraviolettstrahlung)

YACTA Yet Another CT Analyzer

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Anzahl der an der Studie teilnehmenden Patient*innen.....	37
Abbildung 2. Verwendete Immunsuppressiva im Gesamtkollektiv.....	43
Abbildung 3. ROC-Kurve von den Variablen MLD^{Insp} und MLD^{Exp} zur Diagnostik des BOS.....	45
Abbildung 4. ROC-Kurve von den Variablen $LuVol^{Exp}$ und $Diff^{Insp-Exp}$ zur Diagnostik des BOS.....	47
Abbildung 5. ROC-Kurve von den Variablen A1, A2 und A3 zur Diagnostik des BOS.	48
Abbildung 6. ROC-Kurve von den Variablen PRM^{Norm} , PRM^{fSAD} , PRM^{Emph} und PRM^{Norm}_{periph} zur Diagnostik des BOS.	50
Abbildung 7. ROC-Kurve von den Variablen $AWPi10$ und $MLDSD^{Insp}$ zur Diagnostik der gemischten Form der CLAD.....	52
Abbildung 8. ROC-Kurve von den Variablen $A1^{periph}$, $A2^{periph}$ und $A3^{periph}$ zur Diagnostik der gemischten Form der CLAD.....	54
Abbildung 9. ROC-Kurve von den Variablen PRM^{fSAD}_{periph} , PRM^{Emph}_{periph} und $RVC856$ zur Diagnostik der gemischten Form der CLAD.....	56
Abbildung 10. ROC-Kurve von den Variablen $AWPi10$ und $Wall\%$ zur Diagnostik der undifferenzierten Form der CLAD.	58
Abbildung 11. ROC-Kurve von der Variable A3 zur Diagnostik der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen.	60
Abbildung 12. ROC-Kurve von den Variablen A1, A2, A3, $A1^{periph}$, $A2^{periph}$ und $A3^{periph}$ zur Diagnostik der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen.	61
Abbildung 13. CART-Entscheidungsbaum der CT-Biomarker bei der Diagnostik der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen (unselektiv).....	62
Abbildung 14. ROC-Kurve von der Variable MLD^{Exp} zur Vorhersage des BOS innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (365 Tage).....	64
Abbildung 15. ROC-Kurven von den Variablen $A1^{periph}$, $A2^{periph}$ und $A3^{periph}$ zur Vorhersage des BOS innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (365 Tage).	66
Abbildung 16. ROC-Kurven von den Variablen PRM^{fSAD} , PRM^{Emph} und $E/I\ MLA$ zur Vorhersage des BOS innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (365 Tage).	68
Abbildung 17. ROC-Kurven von den Variablen A1, A2 und A3 zur Vorhersage des BOS innerhalb von zwei Jahren nach Computertomographie (730 Tage).	70

Abbildung 18. ROC-Kurven von den Variablen E/I MLA und AWPi10 zur Vorhersage des BOS innerhalb von zwei Jahre nach Computertomographie (730 Tage).....	72
Abbildung 19. ROC-Kurven von den Variablen $A1^{\text{periph}}$, $A2^{\text{periph}}$ und $A3^{\text{periph}}$ zur Vorhersage der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen, innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (365 Tage).	74
Abbildung 20. ROC-Kurven von den Variablen A1, A2 und A3 zur Vorhersage der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen, innerhalb der ersten zwei Jahren nach Computertomographie (730 Tage).....	75
Abbildung 21. Streudiagramm der Variable PRM^{fSAD} mit FEV1vonBest% bei BOS....	80
Abbildung 22. Streudiagramm der Variable MLD^{Exp} mit FEV1vonBest% bei BOS.	80
Abbildung 23. Streudiagramm der Variable PRM^{Emph} mit FEV1vonBest% bei BOS...	81
Abbildung 24. Streudiagramm der Variable PRM^{Emph} mit dem FEV1vonBest% bei undifferenzierter Form der CLAD.	82
Abbildung 25. Streudiagramm der AWPi10 mit dem FEV1 _{best} % bei undifferenzierter Form der CLAD.	82
Abbildung 26. Streudiagramm der Variable $MLDSD^{\text{Insp}}$ mit dem FEV1vonBest% bei gemischter Form der CLAD.....	83
Abbildung 27. Streudiagramm der Variable $A3^{\text{periph}}$ mit dem FEV1vonBest% bei gemischter Form der CLAD.....	84

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Schweregradeinteilung der CLAD nach Verleden et al. vom 2019.....	10
Tabelle 2. Rekonstruktionsparameter in der CT-Protokoll in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des UKGMs.....	27
Tabelle 3: Untersuchungsvariablen der softwaregestützten CT – Bildverarbeitung zur Diagnose und Vorhersage von chronischer Transplantatdysfunktion.....	32
Tabelle 4. Baseline-Charakteristika der Empfänger*innen.....	38
Tabelle 5. Baseline-Charakteristika der Spender*innen.....	40
Tabelle 6. Baseline-Charakteristika der präoperativen Aspekte.....	41
Tabelle 7. Baseline-Charakteristika der präoperativen Aspekte.....	41
Tabelle 8. Baseline-Charakteristika der postoperativen Aspekte.....	42
Tabelle 9. Fläche unter der Kurve für die Variablen MLD^{Insp} und MLD^{Exp} bei der Diagnostik des BOS.....	45
Tabelle 10. Diagnostische Testgrößen für die Variablen MLD^{Insp} und MLD^{Exp} bei der Diagnostik des BOS.....	46
Tabelle 11. Fläche unter der Kurve für die Variablen $LuVol^{Exp}$ und $Diff^{Insp-Exp}$ bei der Diagnostik des BOS.....	47
Tabelle 12. Diagnostische Testgrößen für die Variablen $LuVol^{Exp}$ und $Diff^{Insp-Exp}$ bei der Diagnostik des BOS.....	48
Tabelle 13. Fläche unter der Kurve für die Variablen A1, A2 und A3 bei der Diagnostik des BOS.....	49
Tabelle 14. Diagnostische Testgrößen für die Variablen A1, A2 und A3 bei der Diagnostik des BOS.....	49
Tabelle 15. Fläche unter der Kurve für die Variablen PRM^{Norm} , PRM^{fSAD} , PRM^{Emph} und $PRM^{Norm\ periph}$ bei der Diagnostik des BOS.....	50
Tabelle 16. Diagnostische Testgrößen für die Variablen PRM^{Norm} , PRM^{fSAD} , PRM^{Emph} und $PRM^{Norm\ periph}$ bei der Diagnostik des BOS.....	51
Tabelle 17. Fläche unter der Kurve für die Variablen $AWPi10$ und $MLDSD^{Insp}$ bei der Diagnostik der gemischten Form der CLAD.....	53
Tabelle 18. Diagnostische Testgrößen für die Variablen $AWPi10$ und $MLDSD^{Insp}$ bei der Diagnostik der gemischten Form der CLAD.....	53
Tabelle 19. Fläche unter der Kurve für die Variablen $A1^{periph}$, $A2^{periph}$ und $A3^{periph}$ bei der Diagnostik der gemischten Form der CLAD.....	54
Tabelle 20. Diagnostische Testgrößen für die Variablen $A1^{periph}$, $A2^{periph}$ und $A3^{periph}$ bei der Diagnostik der gemischten Form der CLAD.....	55

Tabelle 21. Fläche unter der Kurve für die Variablen $PRM^{fSAD\ periph}$, $PRM^{Emph\ periph}$ und RVC856 bei der Diagnostik der gemischten Form der CLAD.	56
Tabelle 22. Diagnostische Testgrößen für die Variablen $PRM^{fSAD\ periph}$, $PRM^{Emph\ periph}$ und RVC856 bei der Diagnostik der gemischten Form der CLAD.	57
Tabelle 23. Fläche unter der Kurve für die Variablen Wall% und AWPi10 bei der Diagnostik der undifferenzierten Form der CLAD.	58
Tabelle 24. Diagnostische Testgrößen für die Variablen Wall% und AWPi10 bei der Diagnostik der undifferenzierten Form der CLAD.	59
Tabelle 25. Fläche unter der Kurve für die Variable A3 bei der Diagnostik der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen.	60
Tabelle 26. Diagnostische Testgrößen für die Variable A3 bei der Diagnostik der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen.	61
Tabelle 27. Fläche unter der Kurve für die Variable A1, A2, A3, $A1^{periph}$, $A2^{periph}$ und $A3^{periph}$ bei der Diagnostik der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen.....	62
Tabelle 28. Fläche unter der Kurve für die Variable MLD^{Exp} bei der Vorhersage des BOS innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (365 Tage).....	64
Tabelle 29. Diagnostische Testgrößen für die Variable MLD^{Exp} bei der Vorhersage des BOS innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (365 Tage).	65
Tabelle 30. Fläche unter der Kurve für die Variablen $A1^{periph}$, $A2^{periph}$ und $A3^{periph}$ bei der Vorhersage des BOS innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (365 Tage).	66
Tabelle 31. Diagnostische Testgrößen für die Variablen $A1^{periph}$, $A2^{periph}$ und $A3^{periph}$ bei der Vorhersage des BOS innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (365 Tage).	67
Tabelle 32. Fläche unter der Kurve für die Variablen PRM^{fSAD} , PRM^{Emph} und E/I MLA bei der Vorhersage des BOS innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (365 Tage).	68
Tabelle 33. Diagnostische Testgrößen für die Variable PRM^{Emph} bei der Vorhersage des BOS innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (365 Tage).	69
Tabelle 34. Fläche unter der Kurve für die Variablen A1, A2 und A3 bei der Vorhersage des BOS innerhalb von zwei Jahren nach Computertomographie (730 Tage).	71
Tabelle 35. Diagnostische Testgrößen für die Variablen A1, A2 und A3 bei der Vorhersage des BOS innerhalb der ersten zwei Jahren nach Computertomographie (730 Tage).	71
Tabelle 36. Fläche unter der Kurve für die Variablen E/I MLA und AWPi10 bei der Vorhersage des BOS innerhalb von zwei Jahren nach Computertomographie (730 Tage).	72

Tabelle 37. Diagnostische Testgrößen für die Variable E/I MLA und AWPi10 bei der Vorhersage des BOS innerhalb der ersten zwei Jahren nach Computertomographie (730 Tage).....	73
Tabelle 38. Fläche unter der Kurve für die Variablen $A1^{periph}$, $A2^{periph}$ und $A3^{periph}$ bei der Vorhersage der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (730 Tage).	74
Tabelle 39. Fläche unter der Kurve für die Variablen A1, A2 und A3 bei der Vorhersage der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen innerhalb der ersten zwei Jahren nach Computertomographie (730 Tage).	76
Abbildung und Tabelle 40. Paarweise Vergleiche des Messwerts $PRM^{fSAD\ periph}$ zwischen verschiedenen CLAD-Phänotypen.	77
Abbildung und Tabelle 41. Paarweise Vergleiche des Messwerts $PRM^{Emph\ periph}$ zwischen verschiedenen CLAD-Phänotypen.	78
Abbildung und Tabelle 42. Paarweise Vergleiche des Messwerts $A3^{periph}$ zwischen verschiedenen CLAD-Phänotypen.	78
Abbildung und Tabelle 43. Paarweise Vergleiche des Messwerts $Diff^{dnsp-Exp}$ zwischen verschiedenen CLAD-Phänotypen.	79

1. Einleitung

1.1. Lungentransplantation

Die Lungentransplantation (LTX) heute ist ein etabliertes Behandlungsverfahren im Endstadium von zahlreichen pulmonalen Erkrankungen. Diese Therapiealternative hat das Ziel die Lebensqualität sowie auch die Prognose der Patient*innen mit schweren parenchymatösen oder vaskulären Lungenerkrankungen zu verbessern. Bei Lungenerkrankungen mit ausgeschöpften konventionellen Behandlungsformen kann diese Therapiemöglichkeit in Erwägung gezogen werden (10, 11).

1.2. Geschichte der Lungentransplantation

In den 40er Jahren führte der russische Forscher Wladimir Demichhow die ersten experimentellen Lungen- und Herztransplantationen an Hunden durch. Die erste LTX am Menschen ist von James Hardy in der Hauptstadt des US-Bundesstaates Mississippi im Jahr 1963 vorgenommen worden (1). Allerdings verstarb der zu lebenslanger Haft verurteilte Patient mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) 18 Tage nach der Operation. Die Todesursache war nicht Lungen- sondern ein Nierenversagen (1). In den nächsten 20 Jahren wurden Erfahrungen mit 44 Transplantationsversuchen der Lunge gesammelt, allerdings alle mit zweifelhaftem Erfolg. Etwa die Hälfte der Patient*innen sind innerhalb der ersten Woche nach Transplantation an Abstoßungsreaktionen verstorben (20). Die Mehrheit der Patient*innen der anderen Hälfte, die die erste Woche nach Transplantation überlebten, starben an Komplikationen im Zusammenhang mit der Bronchialanastomose (20). Der einzige Patient, der 10 Monate nach rechtsseitiger LTX (1971) überlebte, starb an einer chronischen Abstoßungsreaktion (20, 24).

Die Entwicklung der experimentellen LTX zum etablierten Therapieverfahren begann erst nach Aufnahme der Immunsuppression mit Cyclosporin A am Ende der 1970er Jahre in die postoperative Therapie der Patient*innen (20, 25).

Die im März 1981 durchgeführte kombinierte Herz- und Lungentransplantation von Bruce Reitz ging als die erste erfolgreiche in die Geschichte der Transplantationsmedizin ein (2, 3, 22). Es handelte sich um eine 45-jährige Patientin mit pulmonaler Hypertonie (PH). Sie erlitt am 10. und 25. postoperativen Tag eine akute Abstoßung, die erfolgreich

behandelt werden konnte. Diese Patientin verließ das Krankenhaus gegen Ende des dritten postoperativen Monats und lebte mehr als 5 Jahre (3).

Die erste erfolgreiche einseitige LTX wurde von der Toronto Lung Transplant Group (Joel Cooper, Alex Petterson und Kollegen) an einem Patienten mit Lungenfibrose (LF) am 07. November 1983 durchgeführt (22, 23). Der Patient konnte 6 Wochen nach der Operation entlassen werden und starb 7 Jahre später an Nierenversagen. Drei Jahre später wurde auch die erste bilaterale LTX von derselben Gruppe veröffentlicht (22, 23).

Seither verbesserte sich die immunsuppressive Therapie, sowie auch die Nachsorge. Die Zahl der weltweit durchgeführten LTX stieg anschließend zunehmend. Laut International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT) werden aktuell weltweit mehr als 4600 LTX jährlich registriert (4, 115). Seit der Einführung von ISHLT sind dem Register fast 70.000 LTX bei Erwachsenen gemeldet worden (115).

Laut der deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) sind 283 LTX im Jahr 2021 in Deutschland durchgeführt worden (13).

Allerdings ergibt sich ein deutlicher Rückgang der LTX in Deutschland im Jahr 2021 mit 283 Transplantationen (2020: 344). Eine Abnahme war auch bei den Anmeldungen auf die aktive Warteliste mit insgesamt 381 Anmeldungen im Jahr 2021 sichtbar (2020: 433) (13).

1.3. Indikationen der Lungentransplantation

Die Indikation zur LTX besteht generell bei allen chronisch-progredienten pulmonal vaskulären und parenchymatösen Lungenkrankheiten im Endstadium mit schwergradig eingeschränkter Lebensqualität und Lebenserwartung. Die konservativen Therapiemöglichkeiten sollten vorher ausgeschöpft sein (5, 11).

Laut Angaben der ISHLT (1990 - 2017) sind die COPD (31%) und die interstitiellen Lungenerkrankungen (30,3%) die häufigsten Indikationen weltweit zur LTX, gefolgt von der zystischen Fibrose (CF) (15,6%) und dem Alpha 1 Antitrypsinmangel mit Emphysem (5%). Die PH (4,4%) und Bronchiektasenerkrankungen (2,7%) gehören zu den selteneren Indikationen (4, 115).

Laut dem neuesten ISHLT Bericht von 2022 ist die Gesamtzahl der LTX im Laufe der Zeit gestiegen, von knapp über 11.000 in den 1990er Jahren auf fast 34.000 von 2010 bis 2018 (115). Auch die Zahl der Lungentransplantationsempfänger*innen mit COPD ist im Laufe der Zeit gestiegen, allerdings ist der Anteil der Empfänger*innen mit COPD im Vergleich zu anderen Transplantationsdiagnosen von 37,3 % auf 26,5 % gesunken (115). Dies scheint eine Folge der steigenden Zahl von LTX bei interstitiellen Lungenerkrankungen zu sein (115).

Nach Statistik der DSO waren die interstitiellen Lungenerkrankung ebenfalls die häufigste Diagnose von insgesamt 17 Hauptdiagnosen, bei der eine LTX indiziert war, in Deutschland im Jahr 2021 (13).

1.4. Prognose der Lungentransplantation

Die LTX hat in erster Linie eine Verbesserung der Prognose der transplantierten Patient*innen zum Ziel, soll aber auch eine Verbesserung der Lebensqualität erreichen (28, 29).

Die LTX ist ein komplexes Behandlungsverfahren, das mit einem erhöhten perioperativen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden ist (28, 29). Die Vielzahl der operativ bedingten Komplikationen wie z.B. Blutungen, Ischämie-, Reperfusionsschaden und Anastomosen-insuffizienzen, -nekrosen und -dehiszenzen sowie auch die postoperativen Komplikationen wie Infektionen oder akute und chronische Abstoßungsreaktionen beeinflussen die gesamte Morbidität und Mortalität nach LTX (28, 29).

Nach den Zahlen der ISHLT liegt die mittlere Überlebenszeit für lungentransplantierte Patient*innen zwischen 1990 bis 2015 bei sechs Jahren. Nach dem Bericht vom 2019 haben lungentransplantierte Patient*innen eine 1 Jahres Überlebensrate von 80% und eine 3- und 5-Jahresüberlebensrate von 65% bzw. 54% (4). Patient*innen nach dem 1. postoperativen Jahr hatten eine durchschnittliche Überlebensrate von 8,1 Jahren (4). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich auch in der Überlebenszeit zwischen einseitig und beidseitig transplantierten Patient*innen, wobei die beidseitig transplantierten Patient*innen durchschnittlich mit 2,7 Jahre länger überlebten (15, 31). Das gilt sowohl für Patient*innen, die aufgrund von COPD, als auch für diese, die aufgrund von idiopathische Lungenfibrose (IPF) transplantiert wurden (15, 31, 109).

Die besten Überlebensraten wiesen Patient*innen auf, die aufgrund einer CF transplantiert wurden (4). Patient*innen mit Retransplantation hingegen überlebten am kürzesten. In den letzten drei Jahrzehnten konnte insbesondere die 1-Jahres-Überlebensrate um 12% verbessert werden, die 5-Jahres Überlebensrate zeigte keinen signifikanten Anstieg (4).

1.5. Kandidatenauswahl zur Lungentransplantation und Organvermittlung

Bei der LTX, sowie auch in der gesamten Transplantationsmedizin besteht, bezogen auf die große Zahl der potentiellen Empfänger*innen mit Indikation für Transplantation, eine limitierte Zahl an Spenderorgane (25, 26). Aus diesem Grund sollte bei der Kandidatenauswahl zur LTX darauf geachtet werden, dass neben der optimal therapierten Lungenerkrankung im Endstadium keine Komorbiditäten und Risikofaktoren bestehen, die die Prognose der Empfänger*innen und der Organe nach dem komplexen chirurgischen und anästhesiologischen Eingriff limitieren (25, 26).

Um perioperative Komplikationen bei LTX möglichst verhindern zu können, etablierten sich die internationalen Richtlinien zur Empfänger*auswahl, die im Jahr 1988 erstellt, im 2014 und zuletzt im 2021 aktualisiert worden sind (26, 122). Nach ISHLT Kriterien sollte die Überlebenswahrscheinlichkeit von mindestens 90 Tage nach Transplantation sowie auch eines 5-jährigen Überlebens bei ausreichender Transplantatfunktion sehr hoch sein (>80%), was berücksichtigt werden muss, wenn eine LTX erwogen werden soll. Voraussetzung ist zudem eine stark reduzierte Wahrscheinlichkeit von kleiner 50% an der pulmonalen Grunderkrankung innerhalb der nächsten 2 Jahren ohne LTX zu versterben (5, 26, 122).

In diesem Rahmen sind bösartige Tumorerkrankungen in den letzten 2 Jahren, nicht beherrschbare extrapulmonale Organdysfunktionen der Niere, Leber, Gehirn, eingeschränkte systolische linksventrikuläre Funktion, nichttherapierbare systemische Infektionen, schwere Brustwand- oder Wirbelsäulendeformitäten, schwere Osteoporose und Adipositas mit einem BMI > 35kg/m² sowie auch Dekonditionierung mit fehlendem Reha-Potenzial als allgemein anerkannte Ausschlusskriterien festgelegt worden, da sich diese Patient*innen mit signifikant schlechterer Prognose nach Transplantation auszeichnen (5, 6, 26).

Außerdem sind Patient*innen mit fehlender Adhärenz in Bezug auf Medikamenteneinnahme bzw. Vorstellungen zu medizinischen Verlaufskontrollen,

psychiatrischen Erkrankungen sowie auch Suchtkrankheiten (Nikotin, Alkohol, Drogen) in den letzten sechs Monaten für eine LTX nicht geeignet (5, 26).

Die Berücksichtigung relativer Kontraindikationen, wie Alter > 65 Jahre, Adipositas mit BMI zwischen 30 und 34,9 kg/m², kontrollierte HIV Infektion ohne RNA Nachweis, Zustand nach Hepatitis B oder C ohne Leberzirrhose oder portaler Hypertension, Unterernährung, Diabetes mellitus und fortgeschrittene Atherosklerose, ist vor geplanter Transplantationslistung obligat (26, 122).

Bei prinzipiell bestehender Indikation zur LTX sollte der*die Patient*in in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden. Die Entscheidung über eine Listung, unter Berücksichtigung der ISHLT Richtlinien, wird in einer interdisziplinären Konferenz gefällt (11, 26).

Nach den Zahlen von Eurotransplant für das Jahr 2021 wurden insgesamt 2165 Spenderlungen gemeldet. Davon wurden 1233 für eine Transplantation vermittelt (30). Trotz tendenziell steigender Zahl an Spenderorganen in den letzten 10 Jahren stehen nicht genug Organe für alle potentiellen Empfänger*innen zur Verfügung, was zu hoher Sterblichkeit auf der Warteliste führt (26, 30).

Nach dem deutschen Transplantationsgesetz werden Spenderorgane von Eurotransplant nach Dringlichkeit und Erfolgsaussicht an potenzielle Empfänger*innen auf der Warteliste vermittelt. Seit Dezember 2010 erfolgt diese Verteilung in Deutschland nach dem so genannten Lung Allocation Score (LAS) (12, 19, 21). Mit diesem System wird aus verschiedenen klinischen Variablen (wie z.B. der Sauerstoffbedarf) die Überlebenswahrscheinlichkeit auf der Warteliste für das folgende Jahr und die Überlebensrate für das erste Jahr nach LTX berechnet. Der endgültige LAS errechnet sich durch Normalisierung des LAS-Rohwertes auf eine Skala von 0 bis 100. Priorität haben jene Patient*innen mit höheren LAS-Werten aufgrund des abgeschätzten höheren Überlebensvorteils. Die Vergabe nach Wartezeit auf der Liste wird vernachlässigt (19, 21). Eine retrospektive Analyse zeigte Rückgang der Sterbefälle auf der Warteliste nach dem Einführen des LAS in Deutschland (12).

1.6. Immunsuppression nach Lungentransplantation

Die Einstellung der immunsuppressiven Therapie nach LTX stellt, aufgrund der großen immunologischen Interaktionsfläche des Organs, eine große Herausforderung in der Nachsorge dar (72, 73, 74, 76). Die Unterdrückung akuter und chronischer Abstoßungsreaktionen, als einer der häufigsten Komplikationen nach LTX, erfordern eine intensivere Immunsuppression. Dies führt auf der anderen Seite zu erhöhter Infektanfälligkeit. Aus diesem Grund ist eine individuelle Steuerung der immunsuppressiven Therapie von großer Bedeutung (72, 73, 74, 76).

Als Standardimmunsuppression hat sich eine Dreifachkombination aus Calcineurin-Inhibitor (Tacrolimus oder Cyclosporin A), Zellzyklus-Inhibitor (Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil) und Steroid (Prednisolon) etabliert (74). Die genaue Kombination der Regime wird in Berücksichtigung der begleitenden Risikofaktoren der Patient*innen für eine Abstoßung festgelegt. Die kombinierte Verwendung der Immunsuppressiva gibt die Möglichkeit die einzelnen Medikamente niedrig dosiert zu verabreichen und damit die entsprechenden Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten (74).

Zahlreiche Studien haben die Wirkung einzelner Immunsuppressiva miteinander verglichen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede angesichts der Inzidenz chronischer Abstoßungen oder des Überlebens von Transplantierten (74, 75).

Nach der Einführung der mTOR-Inhibitoren (Sirolimus und Everolimus) bieten sich noch mehr Kombinationsmöglichkeiten. Es scheint eine nephroprotektive Wirkung dieser Immunsuppressiva bei Empfänger*innen von Herz- und Lungentransplantaten zu bestehen, bei gleicher Effizienz gegenüber herkömmlichen Substanzen (72, 76). Die mTOR-Inhibitoren werden bei Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion als off-label Therapie nach LTX eingesetzt (76, 77).

1.7. Abstoßungsreaktionen nach Lungentransplantation

1.7.1. Akute Abstoßungsreaktionen

Eine akute Abstoßung ist eine der häufigsten Komplikationen im postoperativen Verlauf nach LTX (7). Bekannt ist, dass ca. 30% der Patient*innen innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation mindestens einmal wegen einer akuten Abstoßungsreaktion behandelt werden. Die akute Abstoßung ist die Ursache für 3,6% der Todesfälle

innerhalb der ersten 30 Tage, sowie auch für 1,8% innerhalb der ersten 12 Monate nach der Transplantation (4, 7).

Für die Pathogenese der akuten Abstoßung sind T-Lymphozyten des Empfängers verantwortlich, da sie die fremden HLA- Spenderantigene (Histokompatibilitätsantigene) erkennen (7, 33). Zunehmende Bedeutung gewinnt auch die Rolle der humoralen Immunität, die durch Antikörperproduktion von B-Lymphozyten vermittelt wird (7). Während sich für die Diagnostik der akuten zellulären Abstoßung histopathologische Kriterien etabliert haben, stellt die Diagnostik der AMR mit der Bestimmung von Antikörpern gegen Spender-HLA und die Interpretation der Befunde, eine Herausforderung dar (7, 32, 33, 36).

Die rechtzeitige Diagnosestellung und Therapie der akuten Transplantatabstoßung ist von großer Bedeutung. Zum einen, weil sie zur Transplantatdysfunktion oder sogar -Versagen führen kann, zum anderen weil sie die Entwicklung einer chronischen Abstoßung (Chronic lung allograft dysfunction, CLAD) auslösen kann (7, 8, 35).

Die Klinik der akuten Abstoßung ist unspezifisch und kann sich mit Fieber, Husten, Luftnot und respiratorischer Insuffizienz präsentieren. Wegweisend ist die Lungenfunktion mit Abnahme des FEV1-Wertes. In der radiologischen Bildgebung können bilaterale Milchglasinfiltrate ggf. in Verbindung mit intralobulärer Septumverdickung und ggf. Pleuraergüssen nachgewiesen werden (7, 34).

Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität bleibt weiterhin die Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie (TBB) und histopathologischem Nachweis einer Lymphozyteninfiltration der diagnostische Goldstandard bei zellulärer Abstoßung (34, 35, 36). Daraufhin sind in den Transplantationszentren weltweit regelmäßige Verlaufskontrollen mittels Bronchoskopien mit transbronchialen Biopsien etabliert worden (34, 35, 36).

Das Auftreten von „Kapillarverletzungen“ mit Neutrophilenrand und neutrophiller Kapillaritis bei der histopathologischen Untersuchung sind hinweisend auf Antikörpervermittelte Abstoßung (35, 36). Diese Veränderungen sind jedoch nicht pathognomonisch und können bei anderen Krankheitsbildern wie Infektionen, organisierende Pneumonien oder ARDS ebenfalls gefunden werden (7, 39). Daher werden zur Diagnosestellung einer antikörpervermittelten Abstoßung, außer Hinweise auf Transplantatdysfunktion und o.g. histopathologischen Veränderungen, auch die

Identifizierung der C4d-Färbung in einer Biopsie Probe, sowie auch Nachweis von Donor-spezifischen Antikörper vorausgesetzt (35, 36, 39).

Bei der Therapieentscheidung wird der histologische Grad der Abstoßung berücksichtigt (37). Nach der Klassifikation der ISHLT von 2007 wird zwischen perivaskulärer Infiltration mit mononukleären Zellen um die kleinen Gefäße (Typ A) und den kleineren Atemwegen (Typ B) unterschieden. Das Ausmaß der Infiltration wird zwischen 1 und 3 graduiert (37).

Während über die Behandlung der höheren Grade der akuten perivaskulären Abstoßung, (ab Grad A2 und höher), unter den Transplantationszentren Einigkeit besteht, gibt es große Diskussionen über die Therapiebedürftigkeit bei geringgradigen Abstoßungen (7). In einigen Zentren werden diese nicht behandelt, sondern nur beobachtet. Allerdings konnte nachgewiesen werden, dass eine geringgradige Abstoßungsreaktion mit erhöhtem Risiko für chronische Abstoßung einhergeht, sodass die Therapieindikation hierfür kritisch überprüft werden sollte (35, 52). Ausnahme sind asymptotische Patient*innen. In diesem Fall muss vor einer Therapieentscheidung mit Intensivierung der immunsuppressiven Medikation, auch gegen erhöhte Infektanfälligkeit für opportunistische Virus- und Pilzinfektionen abgewogen werden (7, 38).

Mittel der Wahl in der Behandlung der akuten Abstoßungsreaktion ist die Kortison-Stoßtherapie. Bevorzugt wird die intravenöse Gabe von hohen Dosen an Methylprednisolon über drei Tage, die im weiteren Verlauf oral ausgeschlichen wird. Eine Re-Bronchoskopie zur Evaluation des Therapieerfolges wird in der Regel vier bis sechs Wochen nach Therapiebeginn durchgeführt (39). Bei Nachweis von persistierenden und therapierefraktären Abstoßungsreaktionen können auch andere Therapiemöglichkeiten wie Umstellung oder Erweiterung der Immunsuppression, Einleitung einer Antikörpertherapie mit Alemtuzumab (Anti-CD52-Antikörper) sowie auch die extrakorporale Photopherese diskutiert werden (40, 41).

1.7.2. Chronische Abstoßung (chronic lung allograft dysfunction, CLAD)

Ab dem zweiten postoperativen Jahr nach LTX stellt die chronische Abstoßung eine der häufigsten Komplikationen dar (116).

Eine chronische Abstoßungsreaktion definiert sich nach den aktuellsten ISHLT Kriterien von 2019 mit anhaltender Abnahme des FEV1-Wertes mit $\geq 20\%$ im Vergleich zum

postoperativen Bestwert (8). Dieser Bestwert bildet sich aus den Mittelwerten der zwei besten postoperativen FEV1-Messungen im Abstand von mehr als 3 Wochen zwischen einander. Wenn sich ein Lungenfunktionsabfall von $\geq 20\%$ in einer zweiten Messung, mindestens 3 Wochen nach der ersten Untersuchung, bestätigt, spricht man von einer wahrscheinlichen chronischen Transplantatdysfunktion (CLAD) (8). Eine sekundäre Genese wie z.B. Atemwegsstenose, akute Abstoßung oder Infektion müssen dabei ausgeschlossen oder behandelt worden sein. Wenn der FEV1 Abfall von $\geq 20\%$ auch nach 3 Monaten bestehen bleibt, kann die Diagnose CLAD bestätigt werden (8).

Die CLAD kann als obstruktive Form bzw. als restriktive Form, als undifferenzierte Form oder als gemischtes obstruktives und restriktives Muster vorliegen (8).

Die alten Definitionen von 1993 und 2001 werteten das "Bronchiolitis-obliterans-Syndrom" mit seinen klinischen und pathologischen Zeichen, als die maßgebliche Erscheinungsform einer chronischen Abstoßungsreaktion und nicht als ein Unterform des CLAD wie heute. Auch die bis dahin verbreitete Ansicht über die Irreversibilität der chronischen Abstoßung wird in der aktuellen Definition anders bewertet (8, 42, 43).

Nach den ISHLT Empfehlungen von 2019 sollte die Schweregradeinteilung der CLAD nach dem FEV1 Wert in 5 Stadien (CLAD 0-4) erfolgen (Tabelle 1) (8). Der Mittelwert der besten zwei postoperativen FEV1-Messungen im Abstand von mehr als 3 Wochen bilden den Bestwert nach Transplantation. Zu diesem Bestwert werden die aktuellen Lungenfunktionswerte verglichen. Im CLAD Stadium 0 liegt der FEV1 Wert per Definition $\geq 80\%$ der Best-FEV1, im Stadium CLAD 1 zwischen 65-80% der Best-FEV1, in den Stadien 2, 3 und 4 zwischen 50 und 60%, bzw. 35-50% und $\leq 35\%$ der Best-FEV1 (8). Außerdem wurde Stadium 0-p, aus der Klassifikation vom 2001 verlassen, der initial zur Einleitung der Diagnostik bei V.a. CLAD eingeführt war. Hierfür wird aktuell die Abnahme des FEV1 Wertes um $\geq 10\%$ vom Ausgangswert empfohlen (sog. potenzielles CLAD). Für die klinische Klassifikation wird die Unterteilung auf Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS), restriktive Allograft Syndrom (RAS), gemischte und undifferenzierte Form vorgeschlagen (8, 9).

Tabelle 1. Schweregradeinteilung der CLAD nach Verleden et al. vom 2019.

Schweregrad der CLAD	FEV1 in Prozent vom Best-FEV1
CLAD 0	> 80%
CLAD 1	> 65 - 80%
CLAD 2	> 50 - 65%
CLAD 3	> 35 - 50%
CLAD 4	≤ 35%

Abkürzungen: CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, FEV1: Einsekundenkapazität

1.7.2.1. Bronchiolitis-obliterans-Syndrom

Das BOS) ist die häufigste Form der CLAD. Der Begriff BOS definiert sich mit obstruktiver Ventilationsstörung ($FEV1/FVC \leq 70\%$) und lässt sich durch einen FEV1 Verlust nachweisen ($FEV1$ Abfall $\geq 20\%$ der Best-FEV1) (8, 44).

Nach dem Bericht der ISHLT von 2018 ist das BOS auch die häufigste Todesursache nach dem 1. postoperativen Jahr nach LTX (15). Bekannt ist auch, dass jeder zweiter Patient*in nach primärer LTX ein BOS innerhalb der ersten 5 Jahre entwickelt. Nach 10 Jahren ist bereits bei ca. dreiviertel der Patient*innen bereits die Diagnose BOS gestellt (45).

Als Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines BOS werden akute Abstoßungen angenommen (49). Nachgewiesen ist auch einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit und Schweregrad der akuten Abstoßungsreaktion und der Entwicklung eines BOS (49). Als weitere zugrunde liegende Faktoren findet man in der Literatur noch gastroösophagealen Reflux mit Aspiration von Gallensäuren, lymphozytäre Bronchitis, Nachweis von donorspezifischen Antikörpern (HLA), CMV-Pneumonie, rezidivierende pulmonale Infektionen sowie auch ein höheres Spenderalter und prolongierte Allograft-Ischämie Zeit (47 ,48 ,49, 117).

Die Pathogenese ist immer noch nicht vollständig geklärt, obwohl mit großer Wahrscheinlichkeit alloimmune sowie auch nicht alloimmune Mechanismen in der Entwicklung beteiligt sind (49). Das BOS zeichnet sich durch eine entzündliche Reaktion der kleinen Atemwege aus. Sie ist durch eine diffus verteilte subepitheliale Fibrose der Bronchialwände, die einen teil- oder vollständigen Verschluss des Bronchiallumens zur Folge hat, charakterisiert (44, 49). Dieser pathophysiologische Prozess geht häufig mit

Atrophie der glatten Bronchialmuskulatur und Verminderung der Elastizität der Atemwegswand einher. Die oben beschriebenen Veränderungen werden unter dem Begriff obliterative Bronchiolitis zusammengefasst. Die Fibrosierung und Obliteration sind meistens nicht gleichmäßig über die transplantierte Lunge verteilt (44, 49).

Klinisch charakterisiert sich das Syndrom mit Obstruktion der kleinen Atemwege und manifestiert sich mit Dyspnoe und unproduktivem Husten (50, 51).

Große Bedeutung in der Früherkennung von BOS hat weiterhin die Lungenfunktion. Patient*innen mit FEV1 Abfall von $\geq 10\%$ sollten ausführlich untersucht und weiter beobachtet werden. Hier sollten andere Ursachen für die Obstruktion der Atemwege wie Infektionen oder akute Abstoßungen ausgeschlossen werden. Die Heimspirometrie etabliert sich auch als sinnvolle Diagnostik für die Früherkennung und Überwachung obstruktiver Veränderungen der Atemwege (8).

Die Bildgebung mittels Hochauflösende Computertomographie (HRCT) in In- und Expiration kann Air-Trapping, Mosaikperfusion oder Bronchiektasen zeigen, die als typische Zeichen des BOS gelten. Persistierende Milchglasveränderungen finden sich hier nicht (8, 49, 61).

Die transbronchiale Biopsie und die bronchoalveoläre Lavage (BAL) spielen eine untergeordnete Rolle bei der Diagnostik von BOS, sollten aber dennoch zu Beginn des Diagnoseprozesses durchgeführt werden, um Differentialdiagnosen auszuschließen (8, 118). Falls eine histologische Sicherung erfolgen soll sind zahlreiche transbronchiale Biopsien erforderlich, da die fibrotischen Veränderungen in der Lunge inhomogen verteilt sein können (52, 53). Verschiebungen in der BAL-Zytologie wie Neutrophile ($>15\%$) oder Eosinophile ($>2\%$) weisen auch einen Zusammenhang zu der Entwicklung von BOS auf (118).

Die Behandlungsmöglichkeiten bei BOS bleiben bis heute sehr begrenzt. In den Studien bis jetzt sind entweder eine Stabilisierung des FEV1-Wertes oder eine allenfalls geringe Verbesserung der Lungenfunktion beschrieben worden (8).

Konservative Therapieversuche bestehen in einer Umstellung der Immunsuppression. Bei bestehender Immunsuppression mit Cyclosporin A, wird diese beispielsweise auf Tacrolimus bzw. bei Azathioprin auf Mycophenolat umgestellt. Von einer Intensivierung der Immunsuppression wird kein Profit erwartet. Eine Kortison-Stoßtherapie wird wegen

der geringen Wirksamkeit und vergleichsweise vielen Nebenwirkungen nicht eingesetzt (8, 14, 119).

Eine weitere Therapieoption bei CLAD ist die extrakorporale Photopherese (ECP). Bei dieser Methode werden Leukozyten mittels Apherese isoliert, mit UVA – Licht bestrahlt und wieder reinfundiert. Obwohl der genaue Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, wird angenommen, dass die ECP-Therapie durch die Modulation von antigenpräsentierenden Zellen eine Immuntoleranz induziert (8, 16). Die Therapiedauer liegt bei 3 bis 12 Monate und erfolgt in der Regel zweiwöchentlich (16). Die ECP war initial zur Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms und Graft-versus-Host (GvHD) nach hämatopoetischen Stammzelltransplantationen entwickelt worden und wird in diesem Bereich auch weiter erfolgreich verwendet (15, 127).

In einer großen Studie mit 56 lungentransplantierten Patient*innen unter ECP-Therapie hat sich bei ein Viertel der Patient*innen eine Verbesserung des FEV1-Wertes gezeigt (17). In einer anderen Studie mit 51 Patient*innen ist einen Anstieg des FEV1-Wertes bei ca. 30% und einen stabilen Verlauf bei 18% der Teilnehmer*innen 12 Monate nach Beginn der Therapie beobachtet worden (18).

Bessere Ergebnisse unter ECP-Therapie sind bei Patient*innen mit langsamer Abnahme des FEV1-Wertes und einer Neutrophilie in der BAL, zu erwarten. Eine Einschränkung besteht bei Patient*innen mit rasch progredientem BOS ohne wesentliche Neutrophilie in der BAL. Hier konnte kein relevanter Profit gezeigt werden (8).

Therapieversuche mit Montelukast (Leukotrien Rezeptor Antagonist), Pirfenidon bzw. Nintedanib als antiproliferative Therapie und Alemtuzumab, einem monoklonalen antiCD52-Antikörper, zeigten in den entsprechenden Studien nur eine unzureichende Wirkung (14, 54, 55, 56). In einer kleinen Kohortenstudie mit Alemtuzumab z.B. hat sich der FEV1 bei 4 von 10 Patient*innen verbessert und bei weiteren 3 konnte stabil gehalten werden. Allerdings war der FEV1-Wert in der Kohorte nach 6 Monaten nicht wesentlich verändert und die Patient*innen erlitten häufiger Infektionen unter dieser Therapie, sodass die Verwendung aktuell nur mit Vorbehalt möglich ist (56).

Immer mehr an Bedeutung für die Therapie und Prävention von BOS scheint die Gabe von Makroliden zu gewinnen. Es häufen sich Hinweise, dass das Ansprechen der Patient*innen auf Azithromycin ein Prädiktor für eine langfristig günstige Prognose darstellt (8, 57). In einer randomisierten Studie von 2015 konnte bei 9 von 23 BOS-

Patient*innen einen FEV1-Anstieg von $\geq 10\%$ nach 12 Wochen Azithromycin Einnahme nachgewiesen werden. In der Placebogruppe hingegen gab es keine*n Patienten*in mit einem FEV1-Anstieg von $\geq 10\%$ gegenüber dem Ausgangswert (57).

Eine andere Studie welche die Langzeitfolgen der Therapie mit Azithromycin untersuchte zeigte, dass die prophylaktische Gabe nach LTX nicht nur die langfristige BOS-Prävalenz reduzierte, sondern auch die Lungenfunktion und die funktionelle Belastbarkeit nach LTX verbesserte (58). Obwohl der genaue Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, wird angenommen, dass der positive Effekt von Azithromycin auf entzündungshemmende Wirkung mit nachgewiesener Reduktion der BAL-Neutrophile zurückzuführen ist (58).

Für die Patient*innen mit fortgeschrittenem BOS kann eine Re-Transplantation die einzige Therapieoption sein. Da die Überlebensrate nach Re-Transplantation niedriger ist als bei primären Transplantationen, sind die Kriterien für eine Listung zur Re-Transplantation ausgesprochen restriktiv, so dass diese Option nur für wenige Patient*innen in Frage kommt (14, 59).

Die mittlere Überlebensrate nach der Erstdiagnose eines BOS liegt bei ca. 2,5 Jahren (60). Die Mortalität ist höher bei Patient*innen mit BOS, diagnostiziert innerhalb der ersten 2 Jahren nach Transplantation sowie auch bei Patient*innen mit BOS Grad 2 oder 3 bei Diagnosestellung (60).

1.7.2.2. Restriktives Allograft Syndrom (RAS)

Bereits seit 1985 werden Patient*innen mit CLAD beschrieben, die eine interstitielle und pleurale Fibrosierung in den Lungenbiopsien oder Obduktionen aufweisen (63).

Diese Form wurde erstmals von Santo et al im Jahr 2011 als Unterform von CLAD beschrieben und wurde „Restriktives Allograft Syndrom“ genannt (60, 61). Seit 2019 wird dieser restriktive Phänotyp von CLAD mit FEV1 Abfall von $\geq 20\%$, TLC Abfall von $\geq 10\%$ der Baseline und persistierende interstitielle Veränderungen in der bildgebender Diagnostik definiert (61). Die Baseline für TLC ist der Mittelwert der zwei postoperativen Werte, die gleichzeitig mit den besten zwei postoperativen FEV1-Werten gemessen worden sind. Pathognomonisch für RAS sind die interstitiellen Veränderungen mit oder

ohne pleurale Beteiligung im HRCT oder auf konventionellen Röntgenaufnahmen (60, 61).

Führende Rolle in der Diagnostik des RAS sind die Lungenfunktion und die bildgebende Diagnostik, basierend auf der Definition (61). Histopathologisch lässt sich ein diffuser Alveolarschaden mit pulmonaler Fibrosierung nachweisen. Zudem wird häufig eine Beteiligung der Pleura beschrieben, obwohl diese nicht obligat ist (61).

Die Berichte über die Risikofaktoren, Klinik und Pathogenese der RAS sind wesentlich geringer als für BOS, wahrscheinlich aufgrund der Tatsache, dass RAS erst kürzlich definiert wurde und frühere Studien die verschiedenen Phänotypen zusammengefasst haben. Diese überlappen auch zum großen Teil mit dem BOS (61).

Im Allgemeinen besitzt die restriktive Form (RAS) eine schlechtere Prognose als die obstruktive (BOS). Die höhere Mortalität beim RAS konnte in einigen Studien gezeigt werden. In der Untersuchung von Sato et al. vom 2015 wurden 30% der Patient*innen mit CLAD in die Gruppe mit RAS unterteilt (59, 60). Die Patient*innen mit RAS überlebten signifikant kürzer (ca. 1,5 Jahre) im Vergleich zu den Patient*innen mit BOS, wobei die mittlere Überlebenszeit ca. 4 Jahre betrug (59, 60).

In einem anderen Bericht von Duke et al. aus dem Jahr 2014 wurde die Prognose in einem Patientenkollektiv mit 30% RAS und 70% BOS Patient*innen untersucht (60). RAS wurde in dem Fall mit Abfall der FVC von >20% im Vergleich zum Best-FVC bei der Diagnose einer CLAD definiert. Auch hier zeigte sich eine höhere Mortalität in der Subgruppe mit RAS (Überlebenszeit von 0,8 Jahren im Vergleich zu BOS mit 3 Jahren) (60, 78).

Ähnliche Verhältnisse zeigten sich auch in der Studie von Leuven et al., wobei die Unterteilung auf RAS nach Tiffeneau Index erfolgte und die meisten Patient*innen persistierende Infiltrate im CT aufwiesen (59, 60, 79).

1.7.2.3. Weitere CLAD-Phänotypen (gemischter und undifferenzierter Phänotyp)

Da durch diese zwei Definitionen nicht alle Patient*innen mit CLAD unterteilt werden konnten, wurde der gemischter Phänotyp eingeführt. Diese Einteilung wird vorgenommen beim Zusammentreffen von Kriterien aus den beiden klassischen CLAD-

Formen. Anhaltspunkte sind z.B. gleichzeitig bestehende lungenfunktionelle Obstruktion und Restriktion sowie auch persistierende radiologische Veränderungen (61).

Darüber hinaus existiert auch eine undifferenzierte Form der chronischen Abstoßung. Diese Form präsentiert sich entweder mit obstruktiver Ventilationsstörung ohne begleitende Restriktion aber persistierenden Verdichtungen bzw. Fibrosierung im CT oder mit kombinierter obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörung ohne Veränderungen im CT (61).

1.8. Rolle der Lungenfunktionsdiagnostik bei der Diagnostik der CLAD

Angesichts der inhomogenen Verteilung der fibrotisch-entzündlichen Prozesse der kleinen Atemwege in der Lunge und dadurch bedingte geringe Sensitivität der Diagnostik mittels transbronchialer Biopsien, etablierte sich die Lungenfunktion als wichtiger Teil der Diagnostik und des Monitorings bei CLAD-Patient*innen (8, 62).

Seit Initiierung des Begriffs chronische Transplantatdysfunktion (CLAD) im Jahr 1993, dienen die Lungenfunktionsparameter zur dessen Definition, Diagnostik, Klassifikation und Ausschluss (8, 43). Die neueste Definition und Klassifikation der CLAD nach den ISHLT Empfehlungen wurde im Abschnitt 1.7.2 erläutert.

Die Bestimmung der Einsekundenkapazität (FEV₁), der forcierten Vitalkapazität (FVC) und deren Verhältnis zueinander, bezeichnet als Tiffeneau Index, ist bei lungentransplantierten Patient*innen von großer Bedeutung in der Früherkennung und Monitoring der obstruktiven Ventilationsstörung. Im Fall eines BOS wird somit auch die Diagnose gestellt (8). Eine Obstruktion charakterisiert sich mit Abfall des forcierten Volumens in der ersten Sekunde der Expiration. Das Verhältnis von FEV₁ zu FVC unterschreitet dabei den unteren Grenzwert (Tiffeneau Index) (11, 64). Ein Abfall des FEV₁-Wertes $\geq 20\%$ vom Ausgangs - Bestwert, wird als kritische Veränderung der Lungenfunktion bezeichnet und spricht für ein CLAD. Ein Abfall des Wertes ab $\geq 10\%$ der Baseline kann als „potenzielles“ CLAD bezeichnet werden, dies soll die Durchführung weiterer Diagnostik veranlassen (8).

Eine unersetzbare Rolle spielt die Lungenfunktion auch bei der Unterscheidung von BOS von den anderen Phänotypen des CLAD. Im Unterschied zum BOS liegt beim RAS auch eine restriktive Ventilationsstörung vor (8, 61). Eine Restriktion lässt sich

lungenfunktionell mit der Abnahme der totalen Lungenkapazität (TLC) ohne gleichzeitige Verminderung des Tiffeneau Index erkennen (11, 64). Die beim RAS vorliegende restriktive Störung ist von Sato et al. mit einem Abfall der TLC von $\geq 10\%$ vom Ausgangs-Bestwert definiert worden (61). Allerdings ist die Persistenz von interstitiellen Veränderungen neben dem TLC Abfall im CT bei Diagnosestellung von RAS definitionsgemäß eine Voraussetzung (8, 61).

1.9. Rolle der radiologischen Bildgebung in der Diagnostik nach Lungentransplantation

Die radiologische Diagnostik mittels Röntgen und HRCT bietet seit Jahren die Möglichkeit pathologische pulmonale Veränderungen nach LTX zu erkennen. Die konventionelle Röntgenaufnahme dient primär als eine orientierende Untersuchung. Aufgrund der hohen Sensitivität, spielt die HRCT des Thorax eine unersetzbare Rolle in der postoperativen Diagnostik und Überwachung der Patient*innen nach LTX. Mittels HRCT können auch diskrete Veränderungen des Lungenparenchyms erfasst werden. Je nach klinischer Korrelation können diese Veränderungen Infekten, akuter oder chronischer Abstoßungsreaktionen oder anderen Pathologien zugeordnet werden (65).

1.9.1. Radiologische Diagnostik bei BOS

Typische radiologische Zeichen in der Bildgebung mittels HRCT bei BOS in In- und Expiration sind Air-Trapping, Mosaikperfusion und Bronchiektasen (8, 49, 65).

Das BOS wird hauptsächlich durch das s.g. Air-Trapping in der HRCT gekennzeichnet. Üblicherweise kommt es bei Expiration zu einer homogenen Dichtezunahme des Lungengewebes in der CT. Unter Air-Trapping wird nun die verminderte Transparenzzunahme der betroffenen Lungenarealen bei Expiration in der CT verstanden. Dieses Phänomen erklärt sich mit der Pathophysiologie der obliterativen Bronchiolitis. Generell liegt eine Überblähung vor, bedingt durch den Verschluss der pathologisch veränderten kleinen Atemwege bei Expiration (60, 66).

Die Aussagekraft dieses Phänomens ist bereits im Jahr 2001 von Bankier et al. untersucht und publiziert worden (67). Das Ausmaß von Air-Trapping von 32% des Parenchyms war optimal für die Unterscheidung zwischen Patient*innen mit und denen ohne BOS (67). Ab dem Ausmaß von 32% Air-Trapping ergab die Studie eine Sensitivität

des Air-Trapping von 83% und Spezifität von 89% für die Diagnostik von BOS. Außerdem hatten Patient*innen ohne BOS, bei denen Air-Trapping mehr als 32% des gesamten Lungenvolumen umfasst, ein signifikant erhöhtes Risiko um BOS zu entwickeln (67).

Die distal der verschlossenen Atemwege gelegenen Lufteinschlüsse, die nicht komplett ausgeatmet werden können (Air-Trapping), führen zu hypoxischer Vasokonstriktion der Gefäße und Minderperfusion in diesem Bereich. Durch die verringerte Durchblutung und Lufteinschlüsse entsteht eine Dichtenminderung des betroffenen Parenchyms. Diese scharf abgrenzbaren Areale mit erniedrigter Dichte lassen sich in der HRCT als ein charakteristisches Erscheinungsbild der Mosaikperfusion aufzeichnen. Ein Mosaikmuster des Lungenparenchyms charakterisiert sich auch durch die fehlende Änderung der Lungendichte in der Expiration (66, 68, 69).

Konen et al. untersuchten in einer Studie ob die HRCT radiologische Merkmale vor dem klinischen Auftreten bzw. in frühen Stadien des BOS erfassen kann (70). Die Studie ergab, dass in den HRCTs, die vor dem Auftreten von BOS durchgeführt worden sind, die Mosaikperfusion nur mit einer Sensitivität von 4% und Spezifität von 100% für die Vorhersage von BOS nützlich ist (70). In der Zusammenschau der Ergebnisse ist die Rolle der HRCT als Screening-Test für BOS als begrenzt bewertet worden (70).

Andere Anzeichen von BOS in der HRCT sind Bronchiektasen und Verdickung der Bronchialwände, die auf die Infiltration mit Lymphozyten und Obstruktion der distalen Atemwege zurückzuführen sind (8, 49, 61). Bronchiektasen werden als Erweiterung des Bronchiallumens auf das 1,5 fache über den Diameter der begleitender Pulmonalarterie definiert (8, 49, 61). Eine deutsche Studie, welche 82 CT-Untersuchungen von insgesamt 29 Patient*innen nach Einzel- oder Doppellungentransplantation beinhaltete, ergab den Nachweis von Bronchiektasen in 26 von 27 Untersuchungen als den häufigsten Befund bei BOS-Patient*innen. Damit konnte eine Sensitivität von 90% und Spezifität von 63% festgelegt werden (65).

Häufig wird beim BOS eine Verdickung von Interlobulärsepten beschrieben. Da diese Veränderungen auch bei akuter Abstoßungsreaktion beobachtet werden, gelten sie als unspezifisch (65). Es können auch noduläre Verdichtungen und Konsolidierungen im Parenchym auftreten. Da diese Befunde auch bei akuten entzündlichen Krankheitsprozessen beobachtet werden können, ist es wichtig, eine Infektion auszuschließen, bevor diese alleine dem BOS zugeschrieben werden (65, 68).

1.9.2. Radiologische Diagnostik bei RAS

Sato et al. beschrieben zum ersten Mal eine Gruppe von Patient*innen mit eher restriktiver Ventilationsstörung, wobei die meisten Patient*innen auch persistierende interstitielle und retikuläre Veränderungen bzw. Milchglastrübungen in der CT zeigten, und bezeichnete diesen Phänotyp der CLAD als restriktives Allotransplantat -Syndrom (RAS) (61, 68).

Zahlreiche frühere Berichte beschrieben Patient*innen nach LTX mit restriktiver Ventilationsstörung und gleichzeitig bildgebend persistierenden interstitiellen Veränderungen und Honigwabemuster, vorwiegend in den Oberlappen. Diese Befunde wurden meist als atypische Fälle der chronischen Abstoßung angesehen (60, 61).

Hovanessian et al. zeigten später, dass bei einer Patientengruppe auch mit einem restriktiven Muster in der Lungenfunktion, eine pulmonale Fibrosierung mit oder ohne pleurale Beteiligung in der CT festzustellen war (71).

Die HRCT-Merkmale des RAS hängen vom Stadium ab, in dem die Diagnose gestellt wird. In den frühen Stadien werden häufig Milchglastrübungen und Konsolidierungen beobachtet (61). Nach Auflösung der Akutphase tritt typischerweise eine Fibrosierung auf, die zu Retikulationen und Traktionsbronchiektasien führt. In späteren Stadien haben die Patient*innen periphere Konsolidierungen, die eine pleuroparenchymale Fibrose darstellen. Oft wird eine scharfe Abgrenzung des normalen und abnormalen Parenchyms beobachtet (61, 68).

Basierend auf den Ergebnissen von zahlreichen Studien gelten anhaltende interstitielle Veränderungen und pulmonale Fibrosierung mit oder ohne pleurale Beteiligung über 3 Monate als Kennzeichen eines RAS (61). Zur weiteren Abklärung bei CLAD Patient*innen mit restriktiver Ventilationsstörung oder persistierende Verdichtungen auf dem konventionellem Röntgen Bild, wird eine HRCT in Inspiration ohne Kontrastmittel empfohlen (61).

1.10. Zielsetzung der Arbeit

Ab dem zweiten postoperativen Jahr stellt die CLAD einer der häufigsten Komplikationen nach LTX dar und limitiert das Überleben der Patient*innen. Diesbezüglich ist die rechtszeitige Diagnosestellung einer CLAD und die Einteilung in einen Phänotyp von

großer Bedeutung um mögliche weitere diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen einzuleiten. Die Diagnose einer CLAD ist derzeit eine Ausschlussdiagnose und zunächst müssen andere Ursachen, die zu einem FEV1-Verlust führen ausgeschlossen werden. Daher wurden in dieser Arbeit softwaregestützt ermittelte Parameter von CT-Untersuchungen des Thorax bei In – und Expiration im Hinblick auf Vorhersage und Diagnose einer CLAD und deren Unterformen untersucht. Das Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob die softwaregestützt ermittelten CT-Variablen einen Beitrag zur Diagnose und Vorhersage von CLAD leisten können. Außerdem sollte herausgefunden werden, ob quantitative Messparameter der softwaregestützten Analyse von CT Bildern mit Lungenfunktionsparametern von CLAD-Patient*innen der untersuchten Kohorte korrelieren. Des Weiteren sollte geklärt werden ob das softwaregestützte Verfahren mit den oben beschriebenen Variablen bei der Einteilung der CLAD in einem Phänotyp hilfreich ist.

Anschließend sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Kann die softwaregestützte CT-Bildverarbeitung bei der Diagnostik und Vorhersage von CLAD behilflich sein?
2. Korrelieren die Messwerte des softwaregestützten Programmes mit den Lungenfunktionsparameter der Patient*innen mit CLAD?
3. Kann das Verfahren die unterschiedlichen CLAD-Phänotypen voneinander unterscheiden?

2. Material und Methodik

2.1. Patientenkollektiv und Datenakquisition

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer monozentrischen retrospektiven Kohortenstudie des Lungentransplantationszentrums Gießen mit seinen beiden Standorten a) Universitätsklinikum Gießen (UKGM Gießen) und b) der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim. Die Studie beinhaltet die Daten von lungentransplantierten Patient*innen, die im Zeitraum zwischen 14. März 2005 und 03. September 2019 transplantiert wurden und deren Verlaufskontrollen und Nachsorge am LTX Zentrum des UKGMs erfolgte. Es wurden die Daten von insgesamt 79 Patient*innen aus einer klinischen Datenbank der Medizinischen Klinik II, UKGM Gießen verwendet. Es handelte sich sowohl um Patient*innen die im Beobachtungsraum eine CLAD entwickelten, als auch solche die 2 Jahre nach der letzten, für diese Untersuchung verwendeten Computertomographie (CT) chronische Transplantatdysfunktion (CLAD) frei waren.

Die Mehrzahl der Patient*innen (n=71, 89,9%) wurden am UKGM Gießen transplantiert, weitere 5 (6,3%) in der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim und 3 der Patient*innen an den LTX Zentren Frankfurt, Mainz und Hannover (3,8%). Alle eingeschlossenen Patient*innen unterliefen Ihre erste beidseitige Lungentransplantation (LTX), Re-Transplantationen waren nicht vertreten.

Das Patientenkollektiv wurde hinsichtlich mehrerer Aspekte auf potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung von CLAD untersucht. Es wurden sowohl präoperative als auch postoperative Daten der untersuchten Empfänger*innen und Spender*innen wie Geschlecht, Transplantationsindikation, Alter bei Transplantation, Größe, Gewicht, Blutgruppe, Rhesus-Faktor, BMI, pO₂, Raucher-Status, TLC, CMV- und EBV-Status erfasst.

Darüber hinaus wurden prä-, intra- und postoperative Faktoren wie letzter LAS-Score, Ischämiezeit, prä- und intraoperative ECMO-Therapie, Dauer der Transplantation (OP), Tage an mechanischer Beatmung nach LTX, Dauer des stationären Aufenthaltes auf Intensivstation, Dauer des stationären Aufenthaltes im Krankenhaus und postoperative Immunsuppression betrachtet.

Wesentlicher Bestandteil dieser Arbeit war die computergestützte Auswertung von CTs des Thoraxes. Einschlusskriterium für das Studienkollektiv war die Verfügbarkeit von

CTs in In- und Expiration. Die retrospektiv erhobenen Daten der CTs in dieser Studie wurden im Zeitraum von September 2012 bis Mai 2020 gesammelt. Diese wurden zu verschiedenen Zeitpunkten ab dem 30. Tag bis zum 5062. Tag nach LTX in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Justus-Liebig-Universität (JLU) Gießen erworben. Insgesamt wurden 182 CTs von 79 Patient*innen für die Datenauswertung herangezogen. Alle CT-Untersuchungen wurden im Rahmen der klinischen Routine und Nachsorge durchgeführt. Die CT-Daten wurden uns nach Absprache mit Univ.-Prof. Dr. Gabriele A. Krombach, Klinikdirektorin und PD Dr. Fritz Roller, Stv. Klinikdirektor der hiesigen Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie zur Verfügung gestellt.

Untersuchungen im Rahmen einer akuten Infektion, einer akuten Abstoßung oder einer signifikanten Atemwegsstenose wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Der CLAD-Status war für alle Patient*innen zu jedem Zeitpunkt und mindestens 2 Jahre nach dem letzten CT-Scan des/der Patienten*in bekannt. Für Analysen zur Diagnose und Vorhersage einer CLAD wurden die CLAD Stadien I-IV herangezogen und gepoolt ausgewertet.

2.2. Einhaltung ethischer Richtlinien und Datenschutz

Die Untersuchung erfolgte gemäß der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Gießen bewilligt (Votum Nr. 119/17). Die verwendeten Daten entstammen Untersuchungsbefunden, welche aus klinischer Indikation heraus durchgeführt wurden. Untersuchungen an Patient*innen zu Studienzwecken sind nicht erfolgt.

Zur Auswertung der Daten wurden alle personenbezogenen Informationen anonymisiert. Der Kreis der Auswerter*innen wurde streng begrenzt, und alle Daten wurden auf der geschützten Plattform des klinischen Informationssystems des UKGMs gesammelt. Der Zugang erfolgt ausschließlich Passwort geschützt für eine streng begrenzte Gruppe. Die Versendung von Daten außerhalb der Klinik ist nicht erfolgt. Ausnahme stellte das untersuchte Bildmaterial dar, dies wurde in vollständig pseudonymisierte Form auf CD gebrannt und für die weitere Auswertung an die Uniklinik Heidelberg verschickt.

2.3. Definitionen von Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS), restriktives Allograft Syndrom (RAS), gemischte und undifferenzierte Form der chronischen Transplantatdysfunktion (CLAD)

Die Diagnose CLAD im untersuchten Patientenkollektiv wurde retrospektiv in Übereinstimmung mit dem Bericht der International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT) von 2019 für alle Patient*innen retrospektiv gestellt. CLAD wurde als anhaltender und irreversibler Abfall von FEV1 $\leq 80\%$ der Baseline nach Ausschluss von anderer Ätiologie definiert.

Die Stadien der CLAD wurden entsprechend dem Prozentsatz der FEV1 Reduktion, wie bereits in der Einleitung (1.7.2) erläutert, festgelegt. Der Abfall des FEV1-Wertes musste frühestens zwölf Monate nach Transplantation vorliegen. Außerdem mussten zwei Messungen in Abstand von drei Wochen ohne Anwendung eines Bronchodilatators reproduzierbar sein.

Die Baseline (Best-FEV1) wurde als Mittelwert der beiden besten und in einem zeitlichen Intervall von mindestens 3 Wochen gemessenen FEV1-Werte bestimmt. Vorausgesetzt war auch, dass diese Werte in den ersten 18 Monate nach Transplantation gemessen wurden.

Die Diagnose eines BOS als Unterform der CLAD wurde bei fortbestehendem Verlust des FEV1-Wertes ($FEV1 \leq 80\%$ der Best-FEV1) und des FEV1/FVC-Verhältnisses ($< 0,7$) mit erhaltenem TLC-Wert ($TLC \geq 90\%$ des Ausgangswertes) gestellt. Die TLC-Baseline wurde als Mittelwert der beiden TLC-Werten bestimmt, die zum Zeitpunkt der beiden FEV1-Werte zur Bestimmung der Best-FEV1 oder 3 Monate vor oder nach der Best-FEV1 gemessen wurden. Bereits bei einem Abfall der Lungenfunktion von $> 10\%$ der Bestwerte spricht man von einem potenziellen CLAD.

Der Phänotyp RAS wurde durch den Abfall sowohl von FEV1 $\leq 80\%$ von der Best-FEV1 als auch von TLC $< 90\%$ der Best-TLC, allerdings mit erhaltenem FEV1/FVC-Verhältnis ($< 0,7$) diagnostiziert. Vorausgesetzt war auch das Vorhandensein von persistierenden interstitiellen Veränderungen in der bildgebenden Diagnostik. Im untersuchten Kollektiv war das RAS allerdings unterrepräsentiert, so dass sich alle Aufwertungen auf die Phänotypen BOS, gemischt und undefiniert bezogen.

Bei den Patient*innen mit gleichzeitigem Auftreten von Kriterien für BOS und RAS wie lungenfunktionelle Obstruktion ($FEV1 \leq 80\%$ von der Best- $FEV1$) und Restriktion ($TLC < 90\%$ der Best- TLC), sowie auch persistierende radiologische Veränderungen wurde die gemischte Form der CLAD gestellt.

Demgegenüber wurden die Patient*innen mit lungenfunktioneller Obstruktion und Restriktion ($TLC < 90\%$ der Best- TLC) ohne CT-Veränderungen, sowie auch diese mit obstruktiver Ventilationsstörung ($FEV1 \leq 80\%$ von der Best- $FEV1$) ohne begleitende Restriktion, aber persistierende Verdichtungen bzw. Fibrosierung im CT werden als undifferenzierte Form der CLAD bezeichnet.

2.4. Postoperatives Management der lungentransplantierten Patient*innen

Die postoperativen Komplikationen nach LTX wurden in der Einleitung bereits erläutert. Um diese möglichst im Frühstadium erkennen und behandeln zu können, wurden Surveillance Maßnahmen an den LTX-Zentren etabliert. Diese bestehen überwiegend aus klinischen Verlaufskontrollen, Lungenfunktion, CTs, Surveillance-Bronchoskopien mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) und transbronchialen Biopsien (TBB).

2.4.1. Lungenfunktion

Eine Lungenfunktion wurde bei allen Patient*innen mindestens alle drei Monaten im Rahmen ambulanter oder stationärer Termine erhoben. Diese wurden mit dem MasterScreen™ Bodyplethysmograph der Firma CareFusion (Höchberg, Deutschland) durchgeführt. Entsprechend den deutschen Leitlinien der Spiroergometrie und den Kriterien der American Thoracic Society wurden mindestens drei reproduzierbare Messungen der $FEV1$ ermittelt und der beste $FEV1$ -Wert für die weiteren Analysen verwendet (92, 93).

2.4.2. Bronchoskopie

Die Surveillance-Bronchoskopien mit BAL und TBBs wurden im ersten Jahr 1, 3, 6, 9 und 12 Monate nach Transplantation durchgeführt und alle 12 Monate in den

Folgejahren. Die Untersuchungen wurden mit einem fieberoptischen Bronchoskop (Evis Exera III CV-190) der Firma Olympus durchgeführt. Nach Intubation, Beurteilung der Anastomosen und darauffolgende Inspektion der Lungenlappen mit Bilddokumentation, erfolgt zunächst die BAL. Diese wird im Mittellappen oder in der Lingula durchgeführt. Verwendet wird 150ml NaCl 0,9%-Lösung, die fraktioniert in das entsprechende Segment instilliert und wieder aspiriert wird. Das rückgewonnene Material (Recovery) wird für Diagnostik mittels Zytologie, Mikrobiologie und Virologie aufgeteilt. Die TBBs wurden aus Lungengewebe des rechten und linken Ober- oder Unterlappens mittels Biopsiezange der Firma EndoJaw FB-231D, Olympus, Hamburg, Deutschland und unter Durchleuchtung mit einem mobilen Röntgengerät der Firma BV Pulsera, Philips, Hamburg, Deutschland entnommen. Erforderlich sind in der Regel 5 TBBs mit visuell ausreichendem Gewebematerial. Nach einer Röntgenuntersuchung zum Ausschluss eines Pneumothoraxes wurden die Patient*innen noch eine Nacht im Rahmen eines kurzen stationären Aufenthaltes überwacht.

2.4.3. Computerunterstützte Diagnostik

Ein CT in In- und Expiration im Rahmen der Überwachung nach Transplantation erhielten die Patient*innen routinemäßig im 0,5., 6. und 12. Monat im ersten Jahr nach der Operation und danach jährlich, bzw. nach individueller Risikoabschätzung. Bestandteil der Risikostratifizierung waren die Anamnese, klinische Untersuchung und Abfall des FEV1-Wertes.

Alle Untersuchungen wurden in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Justus-Liebig-Universität (JLU) Gießen durchgeführt. Diese erfolgten nach dem Standardprotokoll für CT-Untersuchungen gemäß den Leitlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Computertomographie (123).

Verwendet wurden die folgenden drei Mehrzeilen-CT-Scanner des UKGMs Gießen:

1. Somatom Force Dual-Source-CT-Scanner, Siemens, Erlangen, Deutschland
2. Somatom Definition, Siemens, Erlangen, Deutschland
3. Somatom Definition AS, Siemens, Erlangen, Deutschland

2.5. CT-Techniken und Rekonstruktionen

Bei der CT handelt es sich um eine indirekte Messung der Schwächung von Röntgenstrahlen durch das untersuchte Objekt.

Die unterschiedliche Dichte verschiedener Gewebe in der CT wird durch eine Skala von Graustufen digital dargestellt und zu einem dreidimensionalen Raster rekonstruiert. Die Auswertung der CT-Bilder in Graustufen ermöglicht eine Aussage zur Gewebisdichte (Radiodensität), da die Stärke der Abschwächung von den Röntgenstrahlen beim Durchdringen von verschiedenem Gewebe unterschiedlich ist. Hierdurch werden Isodensität, Hypodensität und Hyperdensität entsprechend bei gleicher, erniedrigter oder erhöhter Dichte unterschieden. Die Dichte in der CT hängt von der physikalischen Gewebisdichte und Röhrenspannung ab. Unterschiedliche Dichtewerte des Gewebes werden in Hounsfield-Einheiten (HU) angegeben. Dabei wurde der Dichte des Wassers durch die Kalibrierung der Geräte der Wert 0 HU und der Dichte von Luft der Wert -1000 HU zugeordnet. Die Einheit des Dichtenwertes ist durch die Relation der linearen Schwächungskoeffizienten (μ) des untersuchten Gewebes im Verhältnis zu Wasser und Luft berechnet.

$$\text{CT-Zahl } (\mu_{\text{Gewebe}}) = 1000 * (\mu_{\text{Gewebe}} - \mu_{\text{Wasser}}) / (\mu_{\text{Wasser}} - \mu_{\text{Luft}})$$

Für eine kontrastreiche Abbildung der Dichtenunterschiede sollte der mittlere Dichtebereich des ausgewählten Fensters möglichst nahe am Dichtebereich des zu untersuchenden Gewebes liegen (94, 96).

Aufgrund des hohen Luftanteils ist das Lungengewebe am besten in einem Bildfenster mit niedrigen HU-Werten zu differenzieren. Dadurch etablierte sich das ``Lungenfenster``, welches mit einer niedrigen Fenstermitte bei z.B. -200 HU angesiedelt ist (94, 96). Wo ein Weichteilfenster eine Fenstermitte von ca. 50HU hat, erfordert das Knochenfenster die Auspielung mit deutlich höheren Dichtenwerte von ca. 350HU. Hierbei werden die Dichtenwerte oberhalb des Fensters weiß und unterhalb des Fensters schwarz visualisiert (91, 94, 96).

Das Kontrastaufklärungsvermögen der CTs wird vom sog. Bild- oder Hintergrundrauschen eingeschränkt, welches durch die Standardabweichung der Variation der Messwerte bestimmt wird (98). Die hochauflösenden Kernels (Fensterungen) erhöhen die Kontrastaufklärung, allerdings wird auch das Bildrauschen dadurch gesteigert (97, 98).

Das Pixel, auch Bildpunkt genannt, wird als die kleinste Einheit der CT bezeichnet. Im Hinblick auf die verwendete Schichtdicke repräsentiert jedes Pixel ein Voxel (Volumenelement) (96). Für die präzise Interpretation der erhobenen CT-Bilder sind hohe Kontrastauflösung und möglichst feine Darstellung von Details von hohem Stellenwert (96, 98).

Die Rekonstruktionsparameter der CTs werden in den Untersuchungsprotokollen festgelegt. Dazu gehören zum Beispiel die Schichtdicke und Schichtabstand (95). In der Regel werden Schichtdicken von 2 bis 5mm rekonstruiert. Der Schichtabstand wird mit dem Abstand definiert, mit dem die Schichten rekonstruiert werden (94, 95, 96).

2.5.1. CT-Protokoll im UKGM

Die CT-Untersuchungen am untersuchten Patientenkollektiv wurden gemäß einem standardisierten Protokoll für lungentransplantierte Patient*innen durchgeführt. Diese erfolgten in Spiraltechnik unter gewichtsadaptierter Anpassung von Röhrenspannung (kV) und Röhrenstrom (mAs).

Alle Untersuchungen wurden in Rückenlage unter Verwendung einer Spiraltechnik durchgeführt. Der Scanbereich umfasste die Lungenspitze bis zu den Lungenunterrändern. Um die Sensibilität für Obstruktionen der peripheren Atemwege mit Air-Trapping, Mosaikperfusion und Milchglastrübungen zu erhöhen, wurde die Technik einer kombinierten CT-Untersuchung in tiefer Inspiration und Endexpiration verwendet.

Im Untersuchungsprotokoll für lungentransplantierten Patient*innen waren ebenfalls die Rekonstruktionsparameter wie Schichtdicke, Schichtabstand und Fenstereinstellung (Kernels) festgelegt. Die Bildrekonstruktion wurde für Schichtdicken (Slice-thickness) von 1mm bis 3mm festgelegt. Die Mehrzahl der Untersuchungen erfolgte allerdings mit Schichtdicke von 1,5mm. Der rekonstruierte Schichtabstand (Inkrement, GapbetweenSlices) in den für diese Arbeit verwendeten CT-Bildern variierte zwischen 0,75 und 2 mm. Um die Ortsauflösung und das sog. Bildrauschen der Rohdaten zu modifizieren kam die Bildfensterung (Kernel) in Lungen- und Weichteilfenstertechnik zum Einsatz. Tabelle 1 gibt einen Überblick über das verwendete CT-Protokoll in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des UKGMs.

Tabelle 2. Rekonstruktionsparameter in der CT-Protokoll in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des UKGMs.

Rekonstruktionsauftrag	Schichtdicke	Schichtabstand (Inkrement)	Faltungskern
1	1,5 mm	1 mm	BI57
2	3 mm	2 mm	Br32
3	1 mm	0,75 mm	Br32

Abkürzungen: CT: Computertomographie, UKGM: Universitätsklinikum Gießen und Marburg

2.6. Computerunterstützte Diagnostik und Auswertungsprogramm

Die Weiterentwicklung der Mehrzeilen-Spiral-CTs ermöglicht aktuell eine sehr ausführliche Beschreibung des Lungenparenchyms und der Atemwege. Mit der Zunahme der Bildqualität und der räumlichen Auflösung wird allerdings auch die Interpretation der erhobenen Bilder zunehmend zeitaufwändig. Dies führte zur Entwicklung softwaregestützter Nachverarbeitungsprogramme, welche die Diagnostik der verschiedenen pathologischen Veränderungen der Lunge erleichtern sollen.

Zur Auswertung der CT- Bilder in In- und Expiration wurden diese im DICOM Format in anonymisierter Form auf CD an die Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Heidelberg geschickt. Die Auswertung erfolgte durch Dr. Oliver Weinheimer, der Arbeitsgruppe „Structural and Functional Airway Imaging“ am Translational Lung Research Center Heidelberg.

YACTA ``Yet Another CT Analyzer`` ist ein computergestütztes Verfahren zur Objektivierung von Thorax-CTs. Dieses Nachverarbeitungsprogramm wurde von Dr. Oliver Weinheimer, Heidelberg programmiert und bereits in mehreren Studien evaluiert und zu diagnostischen Zwecken eingesetzt (86, 91). YACTA analysiert mehrere Bilder pro Patient*in (Stapel von 300 Bildern) vollautomatisiert und wertet Lungen-CT-Bilder aus. Das Programm arbeitet im Servermodus und kann DICOM-Daten direkt vom PACS empfangen. Zudem bietet das Programm Bildverarbeitungsmöglichkeiten sowohl für Atemwegsanalyse als auch für die Analyse vom Lungenparenchym (86, 89, 90). Eine Auswertung an 55 klinischen Datensätzen (LOLA11-Datensätze) zeigte, dass die Segmentierungen nach dieser Methode eine gute durchschnittliche volumetrische Überlappung (97%) gegenüber manuell generierten Referenzsegmentierungen erreichen (91).

2.7. Quantitative Analyse

Die CT-Datensätze des hier untersuchten Patientenkollektivs wurden mit YACTA nachverarbeitet. In der vorgelegten Studie wurden die mit YACTA berechneten Messwerte auf Ihren Nutzen für die Vorhersage und Diagnostik der CLAD nach LTX untersucht. Diese quantitative CT-Analyse erfolgte mittels Lungensegmentation nach dem oben erläuterten Algorithmus an kombinierten Inspirations- und Expirationsscans.

Mittels YACTA wurden primär die Lungenlappen von der umgebenden Anatomie (d.h. Bronchialbaum, Herz und Brustwand) segmentiert. Alle Lappensegmentierungskarten wurden sowohl in den CTs in Inspiration als auch in Expiration visuell überprüft und manuell von einem Leser korrigiert. Letztlich wurden verschiedene Parameter bezogen auf das Parenchym und Atemwege, jeweils in Inspiration und Expiration berechnet. Nach deren Auswertung wurde mit den erhobenen Parametern eine Übersichtstabelle abgebildet.

2.8. Erläuterung der Parameter

Aus der CT-Analyse wurden die Variablen jeweils bei Inspiration und Expiration automatisch berechnet und exportiert. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die berechneten Variablen. Alle Parameter, die mit peripher gekennzeichnet sind, beziehen sich auf den peripheren Anteil der Lunge. Hierfür wird die Lunge in zentral (core) und peripher (peel) eingeteilt. Die Standardeinteilung der Lungenanteile auf zentral und peripher erfolgt in Verhältnis 1:1 (50% zu 50%).

2.8.1. Mittlere Lungendichte (MLD)

Die mittlere Lungendichte etablierte sich als rechnerischer Mittelwert der Lungendichtewerte. Dieser Parameter wird von den pathologischen Veränderungen der Ventilation, von den Veränderungen des intra- und extravasalen Wassergehaltes sowie auch von der Durchblutung der Lunge beeinflusst (101, 102, 104). Demzufolge kann die Verminderung der MLD eine Überblähung und oder Hypoperfusion der entsprechenden Lungenareale signalisieren. Im Gegensatz dazu weist der erhöhte MLD-Wert auf Minderbelüftung, Stauung oder Hyperperfusion hin (101, 102).

Die mittlere Lungendichte (MLD) und ihr Verhältnis in In- und Expiration (I/E MLA) wurden in einer Studie von Dettmer et al. bereits untersucht. Hierbei lässt sich eine Zunahme der MLD mit der Entwicklung von BOS zeigen. Es ergab sich eine hohe Genauigkeit zur Bestätigung, allerdings ohne relevante Vorhersagewert der Diagnose BOS (103). In der Studie von Horie et al. konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung der Lungendichte in der Routine-CT bei gleichzeitigem Abfall von TLC $\geq 10\%$ der Baseline, ein Anhaltspunkt für eine Progression der CLAD ist (104).

2.8.2. E/I MLA (Expiratory to inspiratory ratio of mean lung attenuation)

E/I MLA wird als Verhältnis der mittleren Lungendichteabnahme aus den Dichtehistogrammen bei Inspirations- und ExpirationsCT definiert. E/I MLA als Marker für Lufteinschlüsse war bei der Vorhersage von COPD in Studien sehr genau (83).

2.8.3. Standardabweichung der mittleren Lungendichte (MLDSD)

Die Standardabweichung der mittleren Lungendichte wird als die Standardabweichung unter allen Voxel im segmentierten Volumen definiert. Die Studie von Nemeč et al., die das Vergleichen von verschiedenen Softwarepakete für Lungenvolumenmessung zum Ziel hatte, ergab dass MLD, sowie auch MLDSD mit der Abnahme des Lungenvolumens signifikant zunehmen (87).

2.8.4. Lungenvolumen (LV, LuVol) und Differenz zwischen inspiratorischen und expiratorischen Lungenvolumen ($\text{Diff}^{\text{Insp-Exp}}$)

Es existieren bereits mehrere Software Programme die eine Messung des Lungenvolumens ermöglichen, wie z.B. Pulmo3D VA30A_HF2 , CT COPD ISP ver7.0] und zwei verschiedene Versionen von YACTA. Allerdings sind die Ergebnisse der verschiedenen Softwareprogramme nicht austauschbar und das Software-Programm sollte einheitlich gehalten werden (86). Diese Schlussfolgerung stammt aus der Studie von Lim et al., wobei das Volumen für jeden segmentierten anatomischen Lungenlappen und die gesamte Lunge durch o.g. Programme berechnet und mit einander verglichen wurde (86). Diese zeigte signifikante Unterschiede im lobär Volumen mit einer größten mittleren Differenz von 72 ml. Mit $\text{Diff}^{\text{Insp-Exp}}$ ist die Differenz zwischen in Inspiration und in Expiration gemessenen Lungenvolumina bezeichnet (86).

2.8.5. Prozente des Air-Trappings (A1, A2, A3)

Die Messungen A1, A2 und A3 stellen den Prozentsatz des Air-Trappings dar. Diese Messungen werden in Inspirations- sowie auch in ExpirationsCTs durchgeführt. Die Methode beschreibt Air-Trapping als kohärente Bereiche geringer Dichte in der Expiration. Die Kohärenz wiederum basiert auf der Kontiguität der betroffenen Voxel oder Pixel (121). Eine niedrige Dichte wird als Funktion der Inspirationsdichten definiert, mit einer Korrektur für den Grad der Expiration. Die Prozente des Air-Trappings wurden bereits im Jahr 2013 bei Patient*innen mit CF untersucht. In dieser Studie zeigte sich der Prozent des Air-Trappings als der relevanteste Parameter für die Unterscheidung den Patient*innen mit leichter CF von der gesunden Patient*innen in der Kontrollgruppe (121).

2.8.6. Parametric response mapping (PRM)

PRM ist eine quantitative bildgebende Verarbeitungstechnik, die zur Quantifizierung des Ausmaßes der Lungenüberblähung aufgrund von Air-Trapping auf Inspirations- und ExpirationsCT-Scans angewendet wird (106). Die Methode ist auf der Grundlage eines Voxel-für-Voxel-Vergleiches der vorgemessenen Lungendichtewerten basiert. PRM ermöglicht die Verknüpfung von inspiratorischen und expiratorischen CTs und somit auch eine Klassifizierung einzelner Voxel des Lungenparenchyms als normal (PRM^{Norm}), funktionelle Erkrankung der kleinen Atemwege (PRM^{SAD}) und Emphysem (PRM^{Emph}) (83, 106). Die Technik des PRM mit den o.g. Parametern, wurde bereits von Verleden et al. bei 20 lungentransplantierten Patient*innen mit diagnostiziertem BOS und bei 20 gesunden Transplantatempfänger*innen verwendet und verglichen. Bei der Überwachung von BOS Patient*innen erwies sich die Methode als Erfolg versprechend (106).

2.8.7. PRM^{Norm}

Als PRM^{Norm} werden die Voxel mit Werten ≥ -950 HU und < -810 HU bei Inspiration und ≥ -856 HU bei Expiration klassifiziert (106, 107). In der Studie von Verleden et al. war das Ausmaß der Veränderung von PRM^{Norm} nur bei Patient*innen mit bereits diagnostiziertem BOS signifikant (106).

2.8.8. PRM^{fSAD}

Die Voxel mit Werten ≥ -950 HU und < -810 HU bei Inspiration und < -856 bei Expiration werden von PRM als funktionelle Erkrankung der kleinen Atemwege (fSAD) definiert. Dieser Parameter konnte in der o.g. Studie von Verleden et al. die BOS-Entwicklung mit 62,5 % Sensitivität und 93,8 % Spezifität vorhersagen. Außerdem war der Anstieg der fSAD bei BOS Patient*innen stark mit einer Abnahme des FEV1 verbunden (106).

2.8.9. PRM^{Emph}

Als PRM^{Emph} werden Voxel mit < -950 HU bei Inspiration und < -856 HU bei Expiration definiert, wie sie üblicherweise bei emphysematösem Lungenaufbau gefunden werden. In den Studien zeigte sich eine starke Korrelation zwischen PRM^{Emph} und das Vorhandensein von Emphysem (84, 106, 107).

In der Studie von Boes et al. wurde der Nutzen von PRM zur Überwachung des Krankheitsverlaufs bei Patient*innen mit COPD untersucht (107). Über einen Zeitraum von 1 Jahr konnte mittels PRM^{Emph} bei Patient*innen mit schweren COPD eine signifikante Veränderung dargestellt werden. Hiermit konnte geschlossen werden, dass die Methode die Möglichkeit den Krankheitsstatus und das Therapieansprechen zu überwachen bietet (107).

2.8.10. Relative Volumenänderung RVC856 (Relative Volume Change -856 to -950)

Relative Volumenänderung von -856 bis -950 (RVC856) ist definiert als die Differenz zwischen den expiratorischen und inspiratorischen Werten für relative Lungenvolumina, die zwischen -856 bis -950 HU begrenzt ist (84, 108). Nach Matsuoka et al. korrelierte das RVC856 signifikant mit Lungenfunktionswerten $FEF_{25-75\%}$ und RV/TLC, sodass der Parameter zur Quantifizierung der obstruktiven Ventilationsstörung bei Patient*innen mit COPD unabhängig vom Grad des Emphysems verwendet werden kann (85). Hersch et al. zeigten ebenfalls, dass RVC856 sowie auch E/I MLA in der CTs in Inspiration und Expiration als Marker für Erkrankungen der kleinen Atemwege dienen können (84).

2.8.11. Standardisierte Atemwegswanddicke bei einem Innenumfang von 10mm (AWPi10)

AWPi10 wird als Atemwegswanddicke für einen theoretischen Atemweg mit einem Innenumfang von 10 mm, die als Quadratwurzel der Atemwegsdicke berechnet wird, definiert (112, 113).

Der Parameter wurde bereits in mehreren Studien untersucht. In einer Arbeit von Telenga et al. hat sich gezeigt, dass AWPi10 mit höherem Alter abnimmt, was möglicherweise auf strukturelle Veränderungen der Atemwege zurückzuführen ist (109). Darüber hinaus haben Raucher*innen höhere AWPi10 Werte als Nichtraucher, was durch Umbau oder Entzündung zu erklären ist. Außerdem zeigte sich eine Korrelation höherer AWPi10 Werte mit niedrigeren FEV₁, FEF_{25-75%}, FVC, FEV₁/FVC-Werten der Lungenfunktion (109).

Die Studie von Miller et al. zeigte erhöhte AWPi10 Werte bei Patient*innen mit interstitiellen Lungenveränderungen im Vergleich zu solchen ohne. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Anomalien der Atemwege eine Rolle bei der frühen Pathogenese der Lungenfibrose spielen oder mit dieser korreliert werden können (112).

2.8.12. Prozent der Bronchialwandfläche (wall area percentage Wall%)

Wall% wird als Verhältnis der Bronchialwandfläche zur Gesamtfläche definiert. Unter Gesamtfläche wird die Summe aus Bronchialwandfläche und Fläche des Bronchiallumens verstanden (105).

Dieser Parameter wurde bereits in einer Studie mit 25 Patient*innen mit BOS und 116 Patient*innen ohne BOS berechnet und verglichen (105). Hierbei war der Wall%-Anteil in Inspiration bei Patient*innen mit BOS signifikant größer als bei Patient*innen ohne BOS. Die Wall%-Messungen waren allerdings signifikant vom Lungenvolumen abhängig, sodass die alleinige Verwendung von Wall% zur Unterscheidung von Patient*innen mit und ohne BOS nicht möglich war (105). Wall% in Expiration hat keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten Gruppen gezeigt (105).

Tabelle 3: Untersuchungsvariablen der softwaregestützten CT – Bildverarbeitung zur Diagnose und Vorhersage von chronischer Transplantatdysfunktion.

MLD	Mean Lung Density; mittlere Lungendichte (83)
-----	--

E/I MLA	Expiratory to inspiratory ratio of mean lung attenuation; Verhältnis der mittleren Lungendichte in Inspiration zu der mittleren Lungendichte in Expiration im Bereich von 0 bis 1. Höhere Werte sprechen für mehr Air-Trapping (83)
MLDSD	Parenchymal Heterogeneity; Standardabweichung der mittleren Lungendichte (87)
LuVol	Lung Volume; Lungenvolumen gemessen in Expiration (cm ³)(86)
A1, A2, A3	Prozent der Lufteinschlüsse (%) (121)
PRM	Parametric response mapping; Voxel-zu-Voxel-Vergleich von inspiratorischen und Expiratorischen CT-Scans (83)
PRM ^{Norm}	Voxel mit Werten ≥ -950 HU und < -810 HU bei Inspiration und ≥ -856 HU bei Expiration, die mittels PRM als normale Lunge klassifiziert werden (83, 106)
PRM ^{fSAD}	Voxel mit Werten ≥ -950 HU und < -810 HU bei Inspiration und < -856 bei Expiration, die mittels PRM als funktionelle Erkrankung der kleinen Atemwege definiert werden (83, 106)
PRM ^{Emph}	Voxel mit < -950 HU bei Inspiration und < -856 HU bei Expiration, die mittels PRM als emphysematöse Lunge klassifiziert wird (83, 106)
peripher	Die Parameter, die mit peripher gekennzeichnet sind, beziehen sich auf den peripheren Anteil der Lunge. Die Standardeinteilung der Lungenanteile auf zentral und peripher erfolgt in Verhältnis 1:1 (50% zu 50%)

RVC856	Relative Volume Change -856 to -950 (RVC 856-950); Relative Volumenänderung von -856 bis -950 HU; Differenz zwischen den expiratorischen und inspiratorischen Werten für relative Lungenvolumina, die zwischen -856 bis 950 HE begrenzt ist (84, 108)
AWPi10	Standardized airway wall thickness at an internal perimeter of 10mm; Standardisierte Atemwegswanddicke bei einem Innenumfang von 10mm; Atemwegswanddicke für einen theoretischen Atemweg mit einem Innenumfang von 10 mm, die als Quadratwurzel von der Atemwegsdicke berechnet wird (112, 113)
Wall%	Wall area percentage; Prozent der Bronchialwandfläche; Verhältnis der Bronchialwandfläche zur Gesamtfläche (Bronchialwandfläche und Fläche des Bronchiallumens) (105)
Diff ^{Insp-Exp}	Unterschied im inspiratorischen und expiratorischen Lungenvolumen (86)

Abkürzungen: HU: Hounsfield units, YACTA: Yet Another CT Analyzer

2.9. Statistische Auswertung:

Zunächst werden im Ergebnisteil die Baseline-Daten des Studienkollektivs präsentiert. Hier sind entweder qualitative oder quantitative Daten eingegeben. Die Darstellung der qualitativen Daten in den Tabellen erfolgte als absolute Anzahl und in Prozent. Die quantitativen Daten hingegen sind als Median und 25-75% Perzentilen dargestellt. Für alle verwendeten statistischen Tests (ROC-Analyse, nicht parametrische Tests und Korrelationen) wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ gewählt. Nicht für alle Patient*innen war die Berechnung aller CT Biomarker möglich, diese „Missings“ wurden nicht ersetzt und als nicht vorhandene Werte behandelt.

DICOM Datensätze von CT Bildern der untersuchten Kohorte wurden mit dem Software Programm YACTA analysiert. Anschließend erfolgte die statistische Auswertung der Daten und darüber hinaus die Erstellung der Tabellen und Diagramme im Ergebnisteil mit dem Computerprogramm ``IBM SPSS Statistics`` (ver. 27, IBM Corporation, USA) und Microsoft Excel.

Um die diagnostische Relevanz von Biomarkern darzustellen wurden ROC-Kurven (Operationscharakteristik eines Beobachters) erstellt. Diese zeigen die Sensitivität in Abhängigkeit der Spezifität und geben einen visuellen Eindruck der diagnostischen Fähigkeit von den untersuchten Parametern. Die ROC-Kurve entsteht durch das Eintragen der verschiedenen Messwerte in den Graphen. Der Wert, der den größten Abstand zu der Bezugslinie der Graphik aufweist, ist der optimale Cut-off-Wert und präsentiert die maximale Summe aus Sensitivität und Spezifität (110, 111). Um die Qualität der Analyse zu berechnen, wurde für jeden untersuchten Parameter die Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet. Der AUC-Wert kann Werte von 0 bis maximal 1 annehmen. Ein Wert von 0 zeigt einen vollkommen ungenauen Test und ein Wert von 1 widerspiegelt einen bestmöglichen Test. Bei einem AUC-Wert von 0,5, wobei die ROC-Kurve nahe der Bezugslinie verläuft, handelt es sich um ein Zufallsprozess und ergibt sich kein diagnostischer Vorteil. Als relevant wurden Werte (AUC) >0,7 angenommen. Im Allgemein gelten die Werte ab 0,7 bis 0,8 als akzeptabel, 0,8 bis 0,9 gilt als ausgezeichnet und >0,9 als hervorragend (110, 111, 124). Die ROC-Kurven in dieser Dissertation basieren auf Messwerten der untersuchten CT-Parameter und deren Vorhersage für den Endzustand Vorliegen bzw. Auftreten von CLAD. Hierzu wurden alle CLAD Stadien 1-4 gepoolt betrachtet.

Die Sensitivität gibt an bei wie vielen kranken Patient*innen ein Test als krank identifiziert hat. Eine hohe Sensitivität bedeutet somit wenig falsch-negative Ergebnisse. Eine hohe Spezifität hingegen weist daraufhin, dass die Rate an falsch-positiven Ergebnissen niedrig ist, da ein Test gesunde Patient*innen auch als negativ klassifiziert (110, 125).

Cut-off-Wert wird durch den Youden-Index: $\text{Youden-Index} = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$ ermittelt (124). Um die Qualität der Analyse zu berechnen, wurde für jeden untersuchten Parameter die Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet. Der AUC-Wert kann Werte von 0 bis maximal 1 annehmen. Ein Wert von 0 zeigt einen vollkommen ungenauen Test und ein Wert von 1 widerspiegelt einen bestmöglichen Test. Bei einem AUC-Wert von 0,5, wobei die ROC-Kurve nahe der Bezugslinie verläuft, handelt es sich um ein Zufallsprozess und ergibt sich kein diagnostischer Vorteil (110, 111, 124).

Zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität sowie dem positiven und negativen prädiktiven Werten (PPV, NPV) wurde der Cut-off-Wert der ROC-Kurve als optimale Summe aus Sensitivität und Spezifität ermittelt (125). Der Cut-off-Wert wird durch den Youden-Index (Sensitivität + Spezifität -1) repräsentiert, welcher für jeden CT Parameter tabellarisch ermittelt wurde. Die CT Parameter wurden anhand dieses Index dichotomisiert und gegen das zu untersuchende Ereignis in Häufigkeits – Kreuztabellen eingetragen, denen die oben genannten Gütekriterien entnommen werden können (124, 125).

Die Sensitivität gibt an bei wie vielen kranken Patient*innen ein Test als krank identifiziert hat. Eine hohe Sensitivität bedeutet somit wenig falsch-negative Ergebnisse. Eine hohe Spezifität hingegen weist daraufhin, dass die Rate an falsch-positiven Ergebnissen niedrig ist, da ein Test gesunde Patient*innen auch als negativ klassifiziert (110, 125). Der positiv prädiktive Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an bei positiven Test Ergebnis tatsächlich krank zu sein und berechnet sich aus Anzahl der richtig positiv getesteten durch die Anzahl aller positiv getesteten. Der negativ prädiktive Wert beschreibt die Wahrscheinlichkeit bei negativen Test Ergebnis tatsächlich frei von dem Ereignis zu sein. Er berechnet sich durch die Anzahl richtig negativ getesteter Ereignisse durch die Gesamtzahl aller negative Ereignisse (125).

Für den statistischen Vergleich der CT Parameter zwischen den verschiedenen CLAD Phänotypen wurden nicht parametrische Test verwendet zum Vergleich unabhängiger Gruppen. Die Auswertung erfolgte für zwei Freiheitsgrade mittels Kruskal-Wallis-Test.

Zur Darstellung von Korrelationen zweier metrischer Parameter wurden klassische Streudiagramme gewählt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Pearson Korrelationen. Angegeben wurde der Korrelationskoeffizient r sowie das Signifikanzniveau p .

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv und Datenerfassung

Die retrospektiv erhobenen Daten dieser Arbeit wurden in der Zeit von May 2014 bis Novemer 2021 erfasst. Von 79 Patient*innen standen Insgesamt 182 Computertomographien (CT) in In- und Expiration zur Verfügung. Alle CTs wurden im Zeitraum vom September 2012 bis Mai 2020 angefertigt. Der kürzeste Abstand zwischen der Transplantation und Durchführung der CT belief sich auf einem Monat und das längste Interwall lag bei 166 Monaten.

3.1.1. Indikationsspektrum der Transplantation

Die mit Abstand häufigste Indikation zur Lungentransplantation (LTX) im untersuchten Patientenkollektiv waren mit 47 Patient*innen (49,5%) interstitielle Lungenerkrankungen, davon waren 9 idiopathische pulmonalen Fibrose (IPF) (11,4%) und 38 andere Fibrosen (48,1%). Die zweithäufigste Indikation mit 15 Patient*Innen (19%) war die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) / Lungenemphysem, gefolgt von der cystischen Fibrose (CF) an dritter Stelle mit 14 Patient*Innen (17,7%). Die seltensten Indikationen waren die Lymphangiomeiomyomatose (LAM) und die pulmonale Hypertonie (PH) mit jeweils 1 (1,3%) und 2 (2,5%) Patient*innen. Eine graphische Darstellung des Indikationsspektrums des Patientenkollektivs zeigt Abbildung 1.

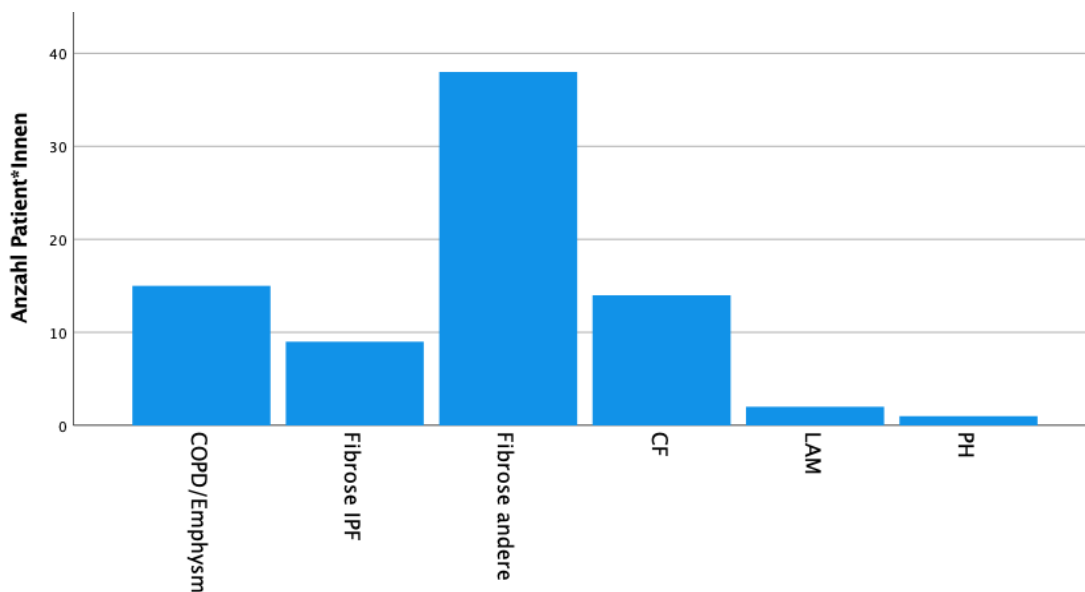


Abbildung 1. Anzahl der an der Studie teilnehmenden Patient*innen.

Dargestellt sind die Indikationen für Transplantation und die jeweilige Anzahl der transplantierten Patient*innen (COPD/Emphysem: 15, Fibrose IPF: 9, andere Fibrosen: 38, CF: 14, LAM: 1, PH: 2). Abkürzungen: COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, IPF: idiopathische pulmonale Lungenfibrose, CF: zystische Fibrose, LAM: Lymphangiomeiomyomatose, PH: pulmonale Hypertonie.

3.1.2. Empfänger Daten

Hinsichtlich der Empfänger*innen wurden Parameter wie Geschlecht, Größe (cm), Gewicht (kg), letzter LAS-Score und der Rhesus-Faktor, berücksichtigt. Die Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv war nicht ganz ausgeglichen. Von den insgesamt 79 untersuchten Patient*innen waren 44 weiblich (56,4%) und 35 männliche (43,6%). Das mediane Alter der Patient*innen zum Zeitpunkt der Transplantation lag bei 56 (25-75% Perzentile: 48 - 61) Jahre. Das mediane Gewicht von der Empfänger*innen lag bei 72,5kg (25-75% Perzentile: 59,5 – 80,5) und die mediane Größe bei 168cm (25-75% Perzentile: 161 -175). Demnach lag der mediane BMI (Body Mass Index) bei 25,2kg/m² (25-75% Perzentile: 20,8 – 28) und die mediane KOF bei 1,78m² (25-75% Perzentile: 1,62 – 1,97).

Bezüglich des CMV-Status der Empfänger*innen konnte für insgesamt 70 von an der Studie teilnehmenden Patient*innen die Information erfasst werden. 71,4% (n =50) der Empfänger*innen waren zum Zeitpunkt der Transplantation CMV positiv (R+) und 28,6% (n=20) besaßen einen negativen CMV-Status (R-). Im Hinblick auf den EBV-Status waren 91,7% (n=55) der Empfänger*innen zum Transplantationszeitpunkt serologisch positiv und 8,3% (n=5) negativ getestet worden. Bei 19 Patient*innen konnte bezüglich des EBV-Status keine Information erfasst werden. Die Empfänger Daten sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4. Baseline-Charakteristika der Empfänger*innen.

Geschlecht, n; (%der Gesamtkohorte)	weiblich	44 (56,4%)
	männlich	35 (43,6%)
Alter in Jahren, Median, (25-75% Perzentile)	56,0 (48,0 - 61,0)	
Gewicht in kg, Median, (25-75% Perzentile)	72,5 (59,5 - 80,5)	
Größe in cm, Median, (25-75% Perzentile)	168 (161 - 175)	
BMI in kg/m ² , (25-75% Perzentile)	25,0 (20,8 - 28)	
KOF in m ² , Median, (25-75%)	1,78 (1,62 - 1,97)	

CMV-Status, n, (% der Gesamtkohorte)	Negativ	20 (28,6%)
	Positiv	50 (71,4%)
EBV-Status, n, (% der Gesamtkohorte)	Negativ	5 (8,3%)
	Positiv	55 (91,7%)

Abkürzungen: n: Anzahl, BMI: Body Mass Index, KOF: Körperoberfläche, CMV: Zytomegalievirus, EBV: Epstein-Barr-Virus. Für eine Summe von 100% fehlende Werte sind Unbekannte.

3.1.3. Spender Daten

Bezüglich der Spender*innen wurden Parameter wie Alter, Geschlecht, Körpergröße in cm, Gewicht in kg, CRP-Wert in mg/ml, Blutgruppe, Rhesus-Faktor, pO₂, sowie auch Raucher-Status untersucht. Darüber hinaus wurden auch der CMV-, EBV-Status als potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung von BOS betrachtet.

Das mediane Alter der Spender*innen zum Zeitpunkt der Organentnahme war 57 (25-75% Perzentile: 47,0 – 70) Jahre. Zu einem Spender*in konnte keine Informationen mehr erhalten werden. Von den insgesamt 79 untersuchten Organspender*innen waren 45 weibliche (57,7%) und 34 männliche (42,3%). Das mediane Gewicht der Spender*innen betrug 75kg (25-75% Perzentile: 65 – 82) und die mediane Größe bei 172cm (25-75% Perzentile: 165 -180). Die größte Gruppe hinsichtlich der Blutgruppe bei den Spender*innen stellte mit 41 (51,9%) die Blutgruppe A, gefolgt mit 26 (32,9) von Blutgruppe 0. Die Prozentzahl der Spender*innen mit den Blutgruppen B lag bei 8 (10,1%), die Blutgruppe AB war nicht vertreten. 58 (74,4%) der Patient*innen besaßen eine Rhesus positive und 17 (20,5%) eine Rhesus negative Blutgruppe. Zu 4 (5,1%) der Patient*innen konnte keine Information bezüglich Blutgruppe bzw. Rhesus-Faktor erfasst werden. Der Großteil des Spenderkollektivs (n=41; 53,2%) wurde zum Zeitpunkt der Transplantation serologisch positiv auf Zytomegalie-Antikörper und die restlichen 36 Spender*innen (46,8%) negativ getestet. Hinsichtlich des EBV-Status ergab sich eine gegensätzliche Verteilung mit 65 (98,5%) EBV positiven Spender*innen und einen einzigen (1,5%) EBV negativen Spender*in. Der mediane CRP-Wert bei Spender*innen lag bei 128,9 mg/dl. während 25% des Kollektivs einen Wert über 61,8mg/dl und 25% einen Wert unter 213,0 mg/dl hatte. Der mediane arterielle pO₂ Wert der Spender*innen vor der Transplantation unter 100% Sauerstoffgabe lag bei 470,5mmHg. Die 25% und 75% Perzentile lagen jeweils bei 408 und 511mmHg. In Bezug auf den Raucherstatus dominierten die 47 (69,1%) Nichtraucher*innen. Von den insgesamt 21 Spender*innen mit positiver Raucheranamnese wurden 8 (11,8%) als leichte, 8 (11,8%) und 5 (7,4%) als starke Raucher*innen definiert. Die Wertung des Raucherstatus wurde durch die

Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) und Eurotransplant festgelegt. Diese Baseline-Charakteristika der Spender*innen sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5. Baseline-Charakteristika der Spender*innen.

Geschlecht, n (% der Gesamtkohorte)	weiblich	45 (57,7%)
	männlich	34 (42,3%)
Alter in Jahren, Median, (25-75% Perzentile)	57,0 (47,0 – 70)	
Größe in cm, Median, (25-75% Perzentile)	172 (165 - 180)	
Gewicht in kg, Median, (25-75% Perzentile)	75,0 (65 - 82)	
CRP in mg/dl, Median, (25-75% Perzentile)	128,9 (61,8 - 213,0)	
Blutgruppe Spender*in, n, (% der Gesamtkohorte)	0	26 (32,9%)
	A	41 (51,9%)
	B	8 (10,1)
	AB	0 (0%)
Rhesus-Faktor Spender*in, n, (% der Gesamtkohorte)	Negativ	17 (20,5%)
	Positiv	58 (74,4%)
Spender pO ₂ unter 100% Sauerstoffgabe in mmHg, Median, (25-75% Perzentile)	470,5 (408 - 511)	
Raucher-Status Spender*in, n, (% der Gesamtkohorte)	Nichtraucher	47 (69,1%)
	Leicht	8 (11,8%)
	Mittel	8 (11,8%)
	Stark	5 (7,4%)
CMV-Status, n; (% der Gesamtkohorte)	Negativ	36 (46,8%)
	Positiv	41 (53,2%)
EBV-Status, n, (% der Gesamtkohorte)	Negativ	1 (1,5%)
	Positiv	65 (98,5%)

Abkürzungen: n: Anzahl, CRP: C-reaktives Protein, pO₂: Sauerstoffpartialdruck, CMV: Zytomegalievirus, EBV: Epstein-Barr-Virus. Für eine Summe von 100% fehlende Werte sind Unbekannte.

3.1.4. Präoperative Aspekte

Der LAS-Score und dessen Bedeutung wurde bereits in Kapitel 1.5 erläutert. Die Information über den letzten LAS-Score von 60 Patienten*innen vor Transplantation stammt aus den Eurotransplant-Protokollen. Die restlichen 19 Patient*innen wurden vor der Einführung des LAS im Jahr 2011 transplantiert, so dass diese Angabe nicht erhoben werden konnte. Der mediane LAS-Score lag bei 38 (25-75% Perzentile: 36 – 47,72). Bei

unzureichender Organfunktion trotz ausgeschöpften Behandlungsmethoden bei 5 (6,6%) der Empfänger*innen aus der Kohorte wurde eine extrakorporale Oxygenierungsmethode (ECMO) vor Transplantation eingesetzt. Für 3 der Patient*innen war diesbezüglich keine Information erhebbar. Der Median der Dauer der Beatmungstage der Spenderlungen vor Entnahme lag bei 3 Tagen (25-75% Perzentile: 2 – 6). Für eine/-n Patient*in lag uns keine Information über die Beatmungsdauer vor.

Tabelle 6. Baseline-Charakteristika der präoperativen Aspekte.

Letzter LAS, Median, (25-75% Perzentile)	38,0 (36,0 - 47,72)	
Präoperative ECMO-Therapie, n, (% der Gesamtkohorte)	Nein	71 (93,4,0%)
	Ja	5 (6,6%)
Beatmungszeit der Spenderlunge in Tagen, Median, (25-75% Perzentile)	3 (2 - 6)	

Abkürzungen: n: Anzahl, LAS: Lungenallokations-Score, ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung

3.1.5. Intraoperative Aspekte

Die kalte Ischämiezeit der Lungentransplantate wird von Thabut et al. als der Zeitraum zwischen dem Ende der Organdurchblutung beim Spender*in bis zu Reperfusion des Organs beim Empfänger*in bezeichnet (80). In der Literatur sind verschiedene Angaben über die maximale Dauer der Ischämiezeit von 6 bis 12 Stunden zu finden (81, 82). Die mediane Ischämiezeit der Lungentransplantate in dieser Kohorte lag bei 345min (25-75% Perzentile: 255 – 390). Allerdings konnte die Ischämiezeit von drei Lungentransplantaten nicht ermittelt werden. Intraoperativ kam eine extrakorporale Oxygenierungsmethode (ECMO oder HLM) bei 27 (36%) der Patient*innen zur Anwendung. Über 4 Patient*innen konnte bezüglich intraoperativer ECMO-Therapie, keine Information erhoben werden. Die Schnitt-Naht-Zeit in der vorgelegten Studiengruppe betrug im Median 351 Minuten (25-75% Perzentile: 306 - 424). Bei 4 Patient*innen konnte bezüglich der Operationsdauer keine Information erfasst werden.

Tabelle 7. Baseline-Charakteristika der präoperativen Aspekte.

Ischämiezeit in Minuten, Median, (25-75% Perzentile)	345 (255 – 390)	
Intraoperative ECMO-Therapie, n; (% der Gesamtkohorte)	Nein	48 (64%)
	Ja	27 (36%)

Transplantationsdauer in Minuten, Median, (25-75% Perzentile)	351 (306 – 424)
---	-----------------

Abkürzungen: n: Anzahl, ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung.

3.1.6. Postoperative Aspekte

Die postoperative Beatmung nach LTX konnte in Median nach 48 Stunden beendet werden. Die Beatmungsdauer von 25% des Patientenkollektivs nach Transplantation lag unter 14 und von 25% über 384 Stunden (25-75% Perzentile: 14,0 – 384,0). Nach einer LTX wurden die Patient*innen in Median 20 Tage auf einer Intensivstation behandelt, wobei hier eine große Spannweite in den 25-75% Perzentilen von 10 bis 30 Tage feststellbar war. Die Dauer des gesamten Krankenhausaufenthalts nach der Transplantation lag in Median bei 36 Tage. 25% der Patient*in in der Kohorte mussten weniger als 21 Tage im Krankenhaus verbringen und 25% konnten das Krankenhaus erst ab dem 60 postoperativen Tag verlassen (25-75% Perzentile: 21 - 60). Insgesamt 48 Patient*innen (62,3%) des untersuchten Studienkollektiv erhielten eine Statintherapie nach LTX. Bei einer kleineren Zahl der transplantierten Patient*innen (n=29, 37,7%) wurde keine Statintherapie angewendet. Die Baseline-Charakteristika der untersuchten Kohorte nach Transplantation sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8. Baseline-Charakteristika der postoperativen Aspekte.

Postoperative Beatmungszeit in Stunden, Median (25 -75% Perzentile)	48,0 (14,0 – 384,0)	
Aufenthalt auf Intensivstation in Tagen, Median, (25-75% Perzentile)	20 (10 – 30)	
Aufenthalt im Krankenhaus in Tagen, Median, (25-75% Perzentile)	36 (21 - 60)	
Statintherapie, n; (% der Gesamtkohorte)	Ja	48 (62,3%)
	Nein	29 (37,7%)

Abkürzungen: n: Anzahl.

3.1.7. Immunsuppression nach Lungentransplantation

Die immunsuppressive Erhaltungstherapie des LTX-Zentrums besteht gewöhnlich aus der Kombination von Prednisolon, Tacrolimus und Mycophenolat-Mofetil (MMF). Beim Auftreten einer Niereninsuffizienz unter o.g. Erhaltungstherapie erfolgt die Umstellung

von MMF auf Everolimus mit gleichzeitiger Dosisreduktion der Calcineurininhibitoren. Die am häufigsten verwendete 1. Immunsuppression im untersuchten Patientenkollektiv war in 77 Fällen 97,5% der Calcineurininhibitor Tacrolimus. Nur 2 Patient*innen (2,5%) erhielten Cyclosporin als 1. Immunsuppression. Als 2. Immunsuppression wurde Everolimus bei 42 (53,2%) der Patient*innen gegeben. Bei den restlichen 37 (46,8)% kam der Purinsynthesehemmer MMF zum Einsatz. Die angewendeten Immunsuppressiva sind in Abbildung 2 dargestellt.

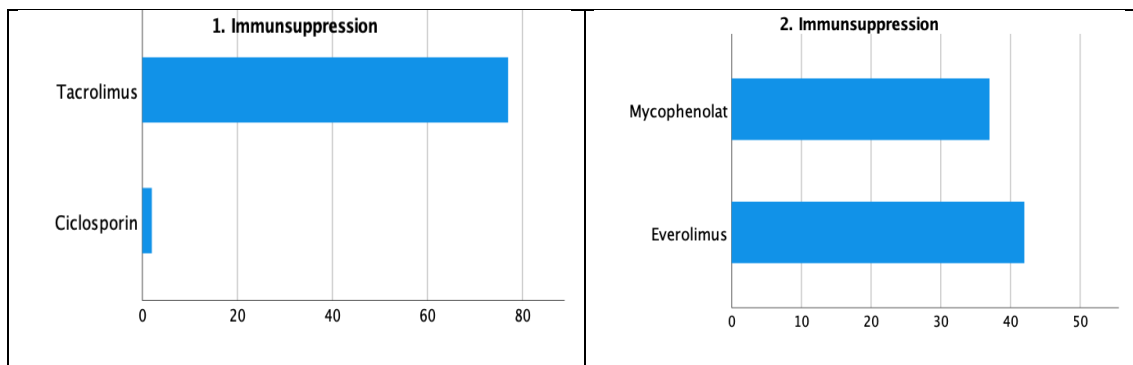


Abbildung 2. Verwendete Immunsuppressiva im Gesamtkollektiv.

Dargestellt sind die jeweilige Anzahl der Patient*innen (n). Abkürzungen: MMF: Mycophenolat-Mofetil

3.1.8. Auftreten von CLAD in der Kohorte

Von 79 ausgewerteten Patient*innen erlitten 30 (38%) bis zum Ende des Beobachtungszeitraum keine CLAD. 49 Patient*innen (62,%) erlitten eine CLAD. Der größte Teil der Patient*innen (n=30; 61,2%) mit CLAD wies den Phänotyp Bronchiolitis-obliterans-Syndroms (BOS) auf, 10 den undifferenzierten Phänotyp (20,4%), 8 (20,4) die gemischte Form von CLAD und 1 (2%) den restriktiven Phänotyp (RAS). Die schweregrade umfassten jeweils die Stufen CLAD 1 - 4. Für die 79 Patient*innen standen 182 geeignete CT Thorax Untersuchungen zur Verfügung. Für Patient*innen ohne CLAD lagen 59 Aufnahmen (32,4%) zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor. Für Patient*innen mit CLAD konnten 123 Aufnahmen (67,6%) ausgewertet werden. Für den Phänotyp BOS waren dies 73 (40,1%) CTs, für den undifferenzierten Phänotyp 25 (13,7%) CTs und für die gemischte Form der CLAD 22 (12,1%) CTs. Für das RAS waren nur 3 (1,6%) CTs verfügbar. Für alle nachfolgenden Auswertungen wurde das Auftreten von CLAD das Vorliegen eines gesicherten Stadiums 1 bis 4 definiert. Das Auftreten

einer möglichen CLAD (Abfall der Lungenfunktion auf >10% und < 20% des postoperativen Bestwertes) wurde einem Phänotyp zugeordnet jedoch in den Analysen nicht als CLAD gewertet.

3.2. Diagnostik und Vorhersage der CLAD

3.2.1. Diagnostik des Bronchiolitis-obliterans-Syndroms (BOS)

Zunächst wurden alle Variablen der softwaregestützten CT – Bildverarbeitung im Hinblick auf die Diagnostik des BOS ausgewertet. Dabei erwiesen sich mehrere Variablen als gut geeignet für die Diagnosestellung von BOS, unabhängig von dessen Schweregrad.

Es konnten 72 CTs für die Analyse herangezogen werden. 16 CTs wiesen den Endpunkt CLAD Stadium 1 - 4 Phänotyp BOS auf, bei 56 CTs lag kein CLAD vor.

Die Messung der mittleren Lungendichte in Expiration (MLD^{Exp}) zeigte mit einem AUC-Wert (Fläche unter der Kurve) von 0,905 eine hervorragende Separation mit hoher Signifikanz ($p < 0,001$). Der AUC-Wert der mittleren Lungendichte in Inspiration (MLD^{Insp}) lag mit 0,744 im akzeptablen Bereich und war ebenfalls signifikant ($p = 0,003$). Die mittlere Lungendichte in der Expiration zeigte dabei eine hohe Sensitivität von 87,5% mit einer guten Spezifität von 80,4%. Die Auswertung der mittleren Lungendichte in Inspiration erreichte auch eine angemessene Sensitivität von 75% und Spezifität von 76,8%. Die beiden Variablen verfügen allerdings mit einem negativ prädiktiven Wert über 90% über gute Aussagekraft bei der Diagnostik des BOS.

Abbildung 3 zeigt die ROC-Kurven der mittleren Lungendichte in Inspiration und in Expiration (MLD^{Insp} , MLD^{Exp}). In den Tabellen 9 - 10 sind die dazugehörige Fläche unter der Kurve (AUC), Sensitivität, Spezifität, positiver (PPV) und negativer prädiktiver Wert (NPV) dargestellt.

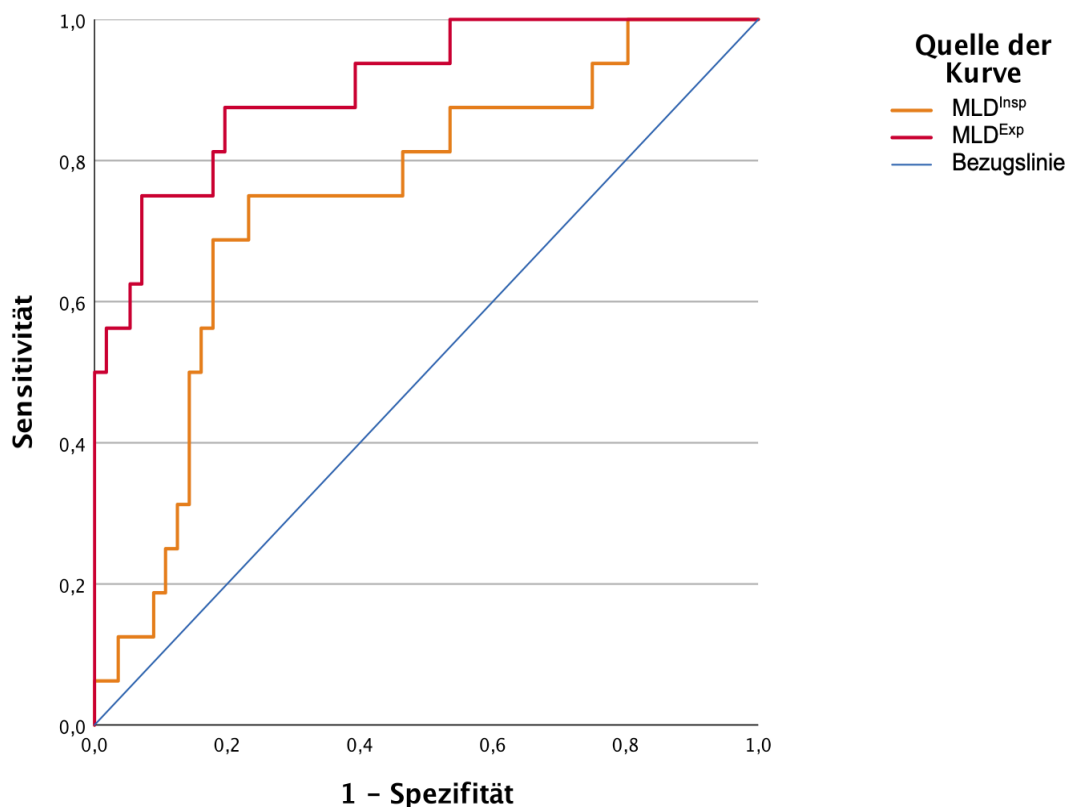


Abbildung 3. ROC-Kurve von den Variablen MLD^{Insp} und MLD^{Exp} zur Diagnostik des BOS.

Abkürzungen: ROC: Receiver operating characteristic, Operationscharakteristik eines Beobachters / Grenzwertoptimierungskurve / Isosensitivitätskurve, BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom.

Tabelle 9. Fläche unter der Kurve für die Variablen MLD^{Insp} und MLD^{Exp} bei der Diagnostik des BOS.

Variable(n) für Testergebnis	Fläche unter der Kurve (AUC)	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
MLD^{Insp}	0,744	0,070	0,003	0,607	0,881
MLD^{Exp}	0,905	0,043	0,000	0,821	0,989

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, a. Unter der nichtparametrischen Annahme; b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Tabelle 10. Diagnostische Testgrößen für die Variablen MLD^{Insp} und MLD^{Exp} bei der Diagnostik des BOS.

Variable(n) für Testergebnis	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
MLD^{Insp}	75	76,8	48	91,5
MLD^{Exp}	87,5	80,4	56	95,7

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, PPV: Positiver Prädiktiver Wert, NPV: Negativer Prädiktiver Wert.

Untersucht wurden weiter die Messung der Lungenvolumina (LuVol) und deren Differenz in In – und Expiration ($Diff^{Insp-Exp}$) für die Diagnostik des BOS. Der erhöhte Messwert für das Lungenvolumen in Expiration (LuVol) zeigte eine akzeptable Diskriminierung mit einem signifikanten AUC-Wert von 0,767 ($p=0,001$) und erreichte eine angemessene Sensitivität und Spezifität von jeweils 75% und 69,6%. Der Abfall der Variable $Diff^{Insp-Exp}$ zeigte sich ebenfalls gut geeignet für die Diagnosestellung von BOS mit einem signifikanten AUC-Wert von 0,248 ($p=0,002$) woraus sich eine Sensitivität und NPV von 100% ergibt. Die Ergebnisse der Parameter für die Messung des Lungenvolumens in Abbildung 4 dargestellt, sowie in den Tabellen 11 und 12.

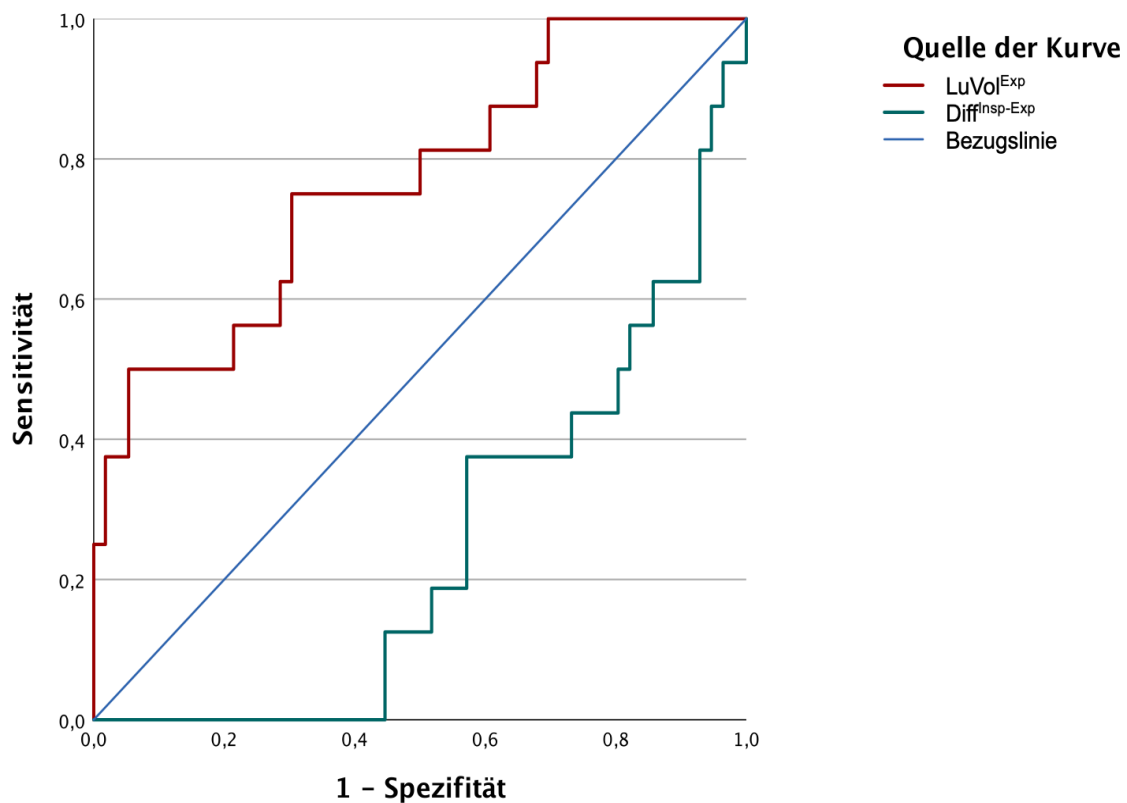


Abbildung 4. ROC-Kurve von den Variablen $\text{LuVol}^{\text{Exp}}$ und $\text{Diff}^{\text{Insp-Exp}}$ zur Diagnostik des BOS.

Abkürzungen: ROC: Receiver operating characteristic, Operationscharakteristik eines Beobachters / Grenzwertoptimierungskurve / Isosensitivitätskurve, BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom

Tabelle 11. Fläche unter der Kurve für die Variablen $\text{LuVol}^{\text{Exp}}$ und $\text{Diff}^{\text{Insp-Exp}}$ bei der Diagnostik des BOS.

Variable(n) für Testergebnis	Fläche unter der Kurve (AUC)	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
$\text{Diff}^{\text{Insp-Exp}}$	0,248	0,062	0,002	0,127	0,369
$\text{LuVol}^{\text{Exp}}$	0,767	0,069	0,001	0,631	0,903

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, a. Unter der nichtparametrischen Annahme; b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Tabelle 12. Diagnostische Testgrößen für die Variablen LuVol^{Exp} und Diff^{Insp-Exp} bei der Diagnostik des BOS.

Variable(n) für Testergebnis	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
LuVol ^{Exp}	75	69,6	41,4	90,7
Diff ^{Insp-Exp}	100	44,6	34	100

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, PPV: Positiver Prädiktiver Wert, NPV: Negativer Prädiktiver Wert.

Die Variablen A1, A2 und A3 wiesen ebenfalls mit AUC-Werten von 0,799; 0,833 und 0,866 eine hohe Wertigkeit bei der Diagnose des BOS auf. Alle Werte zeigten eine hohe Signifikanz von $p < 0,001$. Für A1 ergaben sich eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 78,6%, für den A2 eine Sensitivität von 75% und Spezifität von 82,1% und für den A3 Werte von 100% und 71,4%.

Sowohl die Abbildung 5 als auch die Tabellen 13 und 14 zeigen eine hohe diagnostische Aussagekraft der Variablen A1, A2 und A3 bei der Diagnostik von BOS.

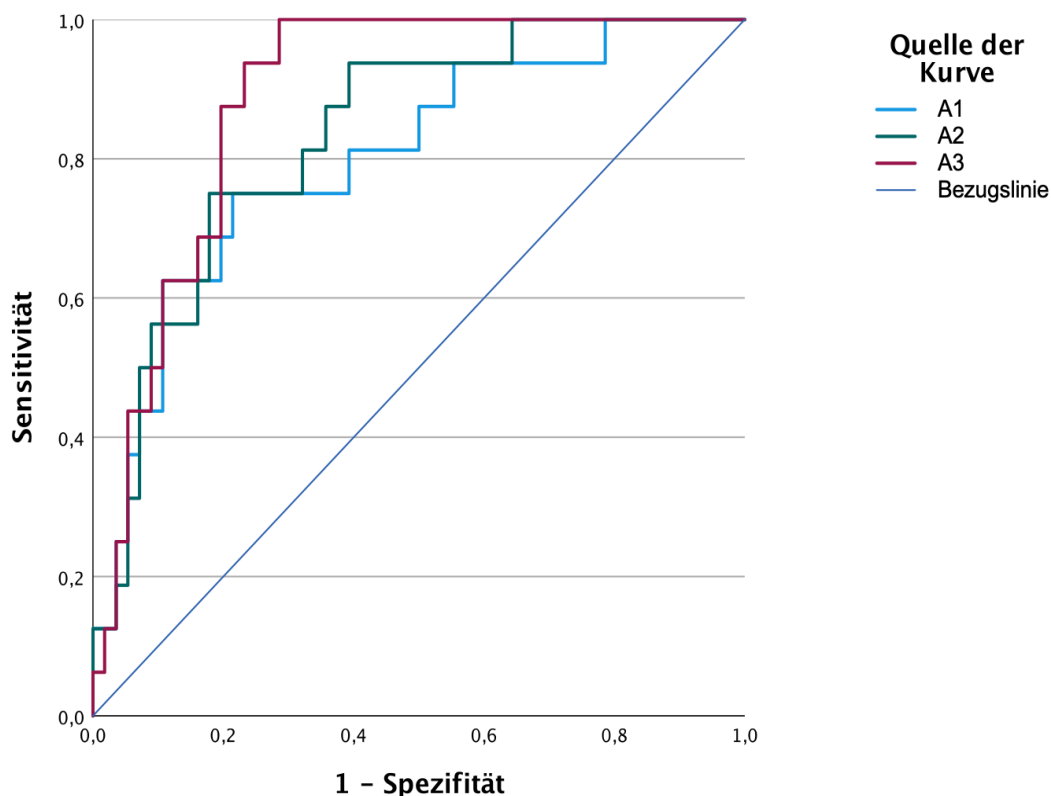


Abbildung 5. ROC-Kurve von den Variablen A1, A2 und A3 zur Diagnostik des BOS.

Abkürzungen: ROC: Receiver operating characteristic, Operationscharakteristik eines Beobachters / Grenzwertoptimierungskurve / Isosensitivitätskurve, BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom

Tabelle 13. Fläche unter der Kurve für die Variablen A1, A2 und A3 bei der Diagnostik des BOS.

Variable(n) für Testergebnis	Fläche unter der Kurve (AUC)	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
A1	0,799	0,064	<0,001	0,674	0,924
A2	0,833	0,053	<0,001	0,728	0,937
A3	0,886	0,038	<0,001	0,812	0,961

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, a. Unter der nichtparametrischen Annahme, b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Tabelle 14. Diagnostische Testgrößen für die Variablen A1, A2 und A3 bei der Diagnostik des BOS.

Variable(n) für Testergebnis	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
A1	75	78,6	50	91,7
A2	75	82,1	54,5	92
A3	100	71,4	50	100

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, PPV: Positiver Prädiktiver Wert, NPV: Negativer Prädiktiver Wert.

Bei Anstieg der Messwerte für die Variablen PRM^{fSAD} , PRM^{Emph} ergaben sich ausgezeichnete und bei der Messung von $PRM^{Norm\ periph}$ akzeptable AUC-Werte von 0,874; 0,811 und 0,761. Alle Parameter zeigten eine signifikante Aussagekraft bei der Diagnosestellung des BOS ($p < 0,001$). Der Abfall der Variable PRM^{Norm} kann ebenfalls zur Diagnose des BOS herangezogen werden mit einem AUC-Wert von 0,138 und einer Signifikanz von $p < 0,001$. Die Sensitivität und Spezifität der Parameter waren unterschiedlich, die Sensitivität lag zwischen 62,5% für $PRM^{Norm\ periph}$ und 87,5% für PRM^{Norm} . Der höchste PPV beträgt 93% für PRM^{fSAD} .

Die Abbildung 6 sowie auch die Tabelle 15 und 16 vermitteln die diagnostische Verwendbarkeit der Parameter PRM^{Norm} , PRM^{fSAD} , PRM^{Emph} und $PRM^{Norm\ periph}$ bei der Diagnostik des BOS.

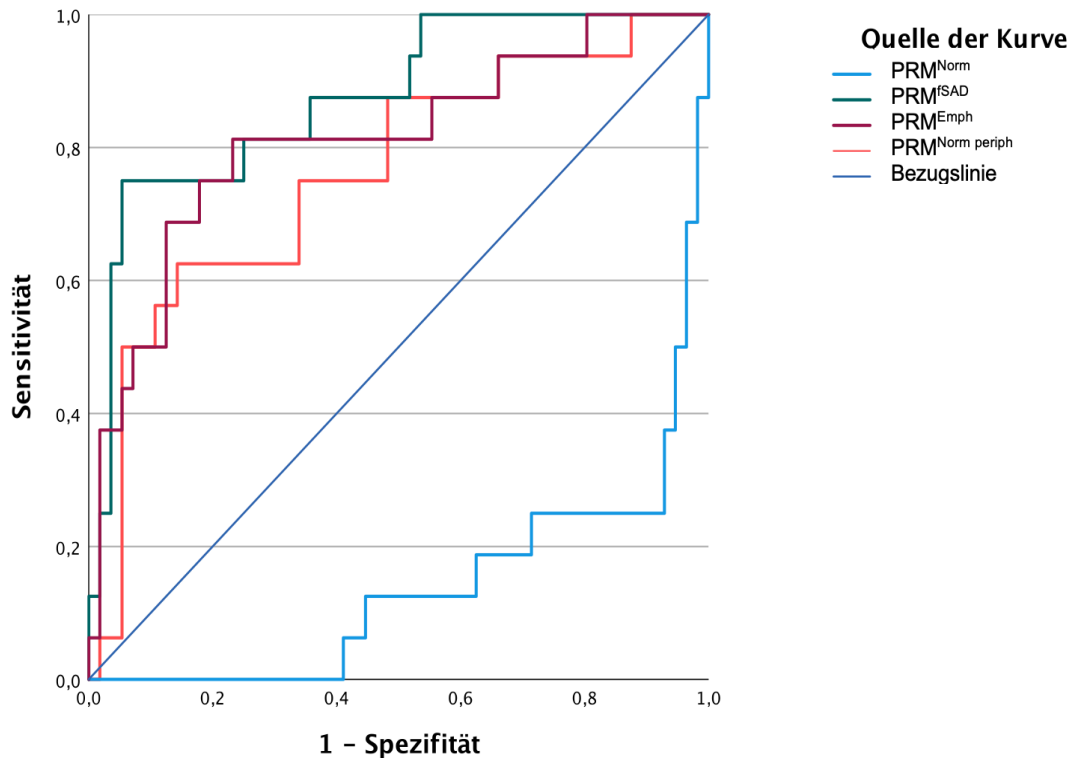


Abbildung 6. ROC-Kurve von den Variablen PRM^{Norm} , PRM^{fSAD} , PRM^{Emph} und $PRM^{Norm\ periph}$ zur Diagnostik des BOS.

Abkürzungen: ROC: Receiver operating characteristic, Operationscharakteristik eines Beobachters / Grenzwertoptimierungskurve / Isosensitivitätskurve, BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom

Tabelle 15. Fläche unter der Kurve für die Variablen PRM^{Norm} , PRM^{fSAD} , PRM^{Emph} und $PRM^{Norm\ periph}$ bei der Diagnostik des BOS.

Variable(n) für Testergebnis	Fläche unter der Kurve (AUC)	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
PRM^{Norm}	0,138	0,054	<0,001	0,033	0,244
PRM^{fSAD}	0,874	0,05	<0,001	0,775	0,973
PRM^{Emph}	0,811	0,067	<0,001	0,681	0,942
$PRM^{Norm\ periph}$	0,761	0,071	0,002	0,622	0,901

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, a. Unter der nichtparametrischen Annahme; b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Tabelle 16. Diagnostische Testgrößen für die Variablen PRM^{Norm} , PRM^{fSAD} , PRM^{Emph} und $PRM^{Norm\ periph}$ bei der Diagnostik des BOS.

Variable(n) für Testergebnis	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
PRM^{Norm}	87,5	76,8	51,9	95,6
PRM^{fSAD}	75	94,6	93	94,6
PRM^{Emph}	81,3	76,8	50	93,5
$PRM^{Norm\ periph}$	62,5	85,7	55,6	88,9

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, PPV: Positiver Prädiktiver Wert, NPV: Negativer Prädiktiver Wert.

Zusammenfassend erwies sich die Messung der Parameter MLD in Inspiration, sowie auch in Expiration, des Lungenvolumens (LuVol), des $Diff^{Insp-Exp}$ als gut geeignet für die Diagnosestellung von BOS. Die Parameter, gemessen durch die Technik des PRM (PRM^{Norm} , PRM^{fSAD} , PRM^{Emph} , $PRM^{Norm\ periph}$) zeigten zum großen Teil eine hervorragende Eigenschaft bei der Diagnostik des BOS. Eine hohe Wertigkeit bei der Diagnostik des BOS mit hoher Signifikanz zeigten auch die Prozente des Air-Trappings A1-3. Die Messung der Prozente des Air-Trappings A1-3 in den peripheren Bereichen der Lunge ergab hingegen eine unzureichende diagnostische Aussagekraft. Die Analyse von $A1-3^{periph}$, $AWPi10$, $RVC856-950$, $Wall\%$, $MLDSD$ sowie auch $E/I\ MLA$ erwiesen sich als unzureichend sensitiv und spezifisch für die Diagnose von BOS.

3.2.2. Diagnostik des Restriktives Allograft Syndroms (RAS)

In dem untersuchten Patientenkollektiv von 93 Patient*innen befand sich ein einziger Patient*in mit der Diagnose RAS, sodass eine zuverlässige statistische Auswertung hierfür nicht möglich war.

3.2.3. Diagnostik der gemischten Form der CLAD

Es konnten 20 CTs für die Analyse herangezogen werden, 11 CTs wiesen den Endpunkt CLAD Stadium 1 - 4, gemischter Phänotyp auf, bei 9 CTs lag kein CLAD vor.

Die Variablen AWPi10 und MLDS^D in Inspiration zeigten akzeptable AUC-Werte von 0,785 und 0,777. Sie verfügten über eine hohe Spezifität von 100% und 81,8% sowie eine mäßige Sensitivität von jeweils 63,6%. Somit ergibt sich die angenommene diagnostische Aussagekraft der beiden Variablen bei der Diagnostik der gemischten Form der CLAD mit einer Signifikanz von $p=0,023$ und $p=0,028$.

In Abbildung 7 sind die ROC-Kurven der Variablen AWPi10 und MLDS^D in Inspiration bei der Diagnostik der gemischten Form der CLAD vorstellig. In den Tabellen 17 und 18 sind die Ergebnisse der Parameter wie Fläche unter der Kurve, Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert dargestellt.

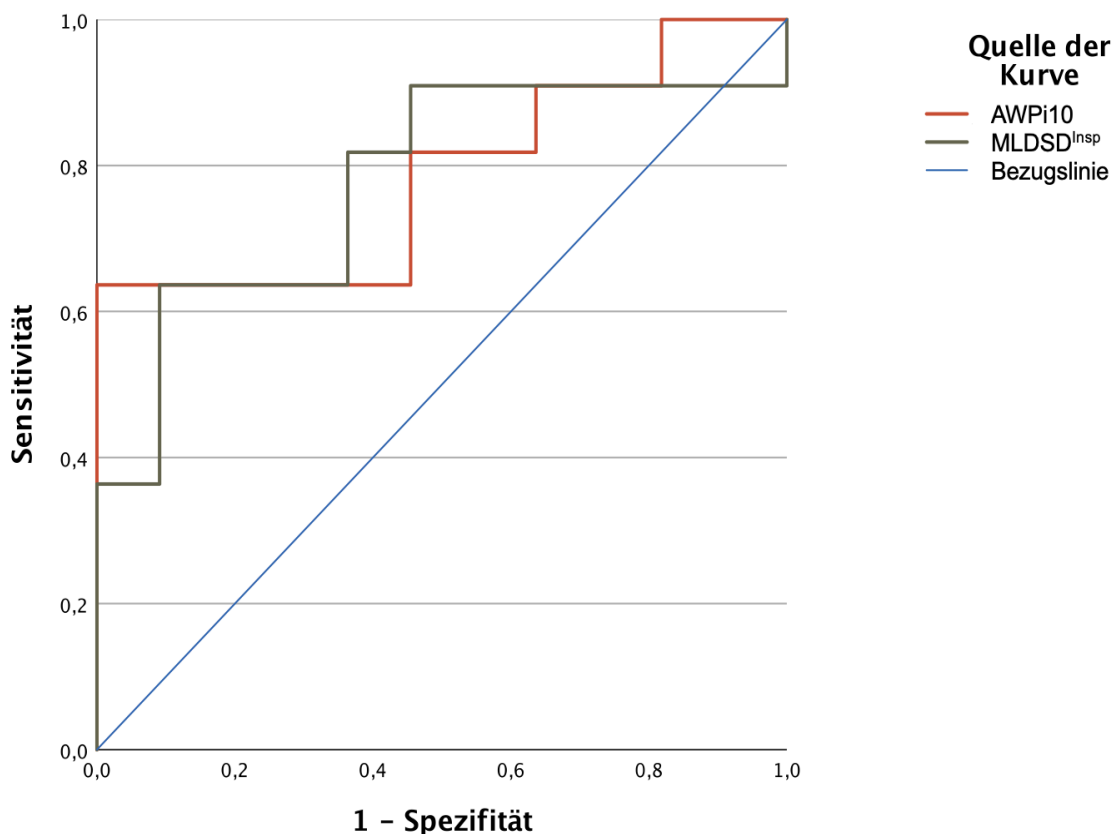


Abbildung 7. ROC-Kurve von den Variablen AWPi10 und MLDS^D zur Diagnostik der gemischten Form der CLAD.

Abkürzungen: ROC: Receiver operating characteristic, Operationscharakteristik eines Beobachters / Grenzwertoptimierungskurve / Isosensitivitätskurve, CLAD: chronische Transplantatdysfunktion.

Tabelle 17. Fläche unter der Kurve für die Variablen AWPi10 und MLDSD^{Insp} bei der Diagnostik der gemischten Form der CLAD

Variable(n) für Testergebnis	Fläche unter der Kurve (AUC)	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
AWPi10	0,785	0,103	0,023	0,584	0,986
MLDSD ^{Insp}	0,777	0,105	0,028	0,571	0,983

Abkürzungen: CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, a. Unter der nichtparametrischen Annahme; b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5.

Tabelle 18. Diagnostische Testgrößen für die Variablen AWPi10 und MLDSD^{Insp} bei der Diagnostik der gemischten Form der CLAD.

Variable(n) für Testergebnis	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
AWPi10	63,6	100	100	73,3
MLDSD ^{Insp}	63,6	81,8	77,8	69,2

Abkürzungen: CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, PPV: Positiver Prädiktiver Wert, NPV: Negativer Prädiktiver Wert.

Die Messung der Variablen A1^{periph} bis A3^{periph} in den peripheren Bereichen der Lunge ergab eine ausgezeichnete Diskriminierung mit signifikanten AUC-Werten über 0,8. Mit hoher Spezifität (81,8% - 90,9%), sowie auch hoher Sensitivität (72,2% - 90,9%) zeigten sich diese Parameter als gut geeignet zur Diagnostik der gemischten Form der CLAD. Alle Werte zeigten eine hohe Signifikanz von p=0,006 bis p=0,009. Den höchsten PPV Wert besaß der Parameter A3 mit 90,9%.

In Abbildung 8 als auch in den Tabellen 19, 20 ist die diagnostische Aussagekraft der Variablen A1^{periph}, A2^{periph} und A3^{periph} bei der Diagnostik der gemischten Form der CLAD abgebildet.

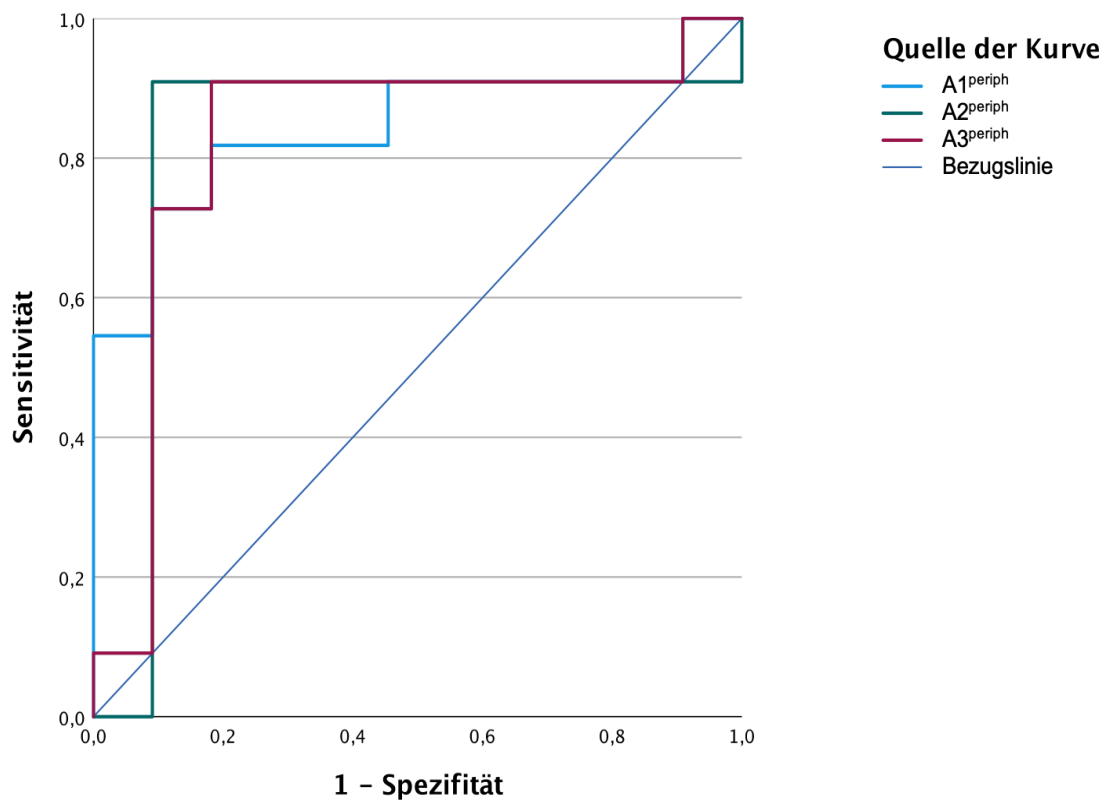


Abbildung 8. ROC-Kurve von den Variablen $A1^{\text{periph}}$, $A2^{\text{periph}}$ und $A3^{\text{periph}}$ zur Diagnostik der gemischten Form der CLAD.

Abkürzungen: ROC: Receiver operating characteristic, Operationscharakteristik eines Beobachters / Grenzwertoptimierungskurve / Isosensitivitätskurve, CLAD: chronische Transplantatdysfunktion.

Tabelle 19. Fläche unter der Kurve für die Variablen $A1^{\text{periph}}$, $A2^{\text{periph}}$ und $A3^{\text{periph}}$ bei der Diagnostik der gemischten Form der CLAD.

Variable(n) für Testergebnis	Fläche unter der Kurve (AUC)	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
$A1^{\text{periph}}$	0,843	0,091	0,006	0,664	1
$A2^{\text{periph}}$	0,826	0,112	0,009	0,608	1
$A3^{\text{periph}}$	0,826	0,103	0,009	0,625	1

Abkürzungen: CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, a. Unter der nichtparametrischen Annahme; b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5.

Tabelle 20. Diagnostische Testgrößen für die Variablen $A1^{periph}$, $A2^{periph}$ und $A3^{periph}$ bei der Diagnostik der gemischten Form der CLAD.

Variable(n) für Testergebnis	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
$A1^{periph}$	72,7	90,9	88,9	76,9
$A2^{periph}$	90,9	90,9	90,9	90,9
$A3^{periph}$	90,9	81,8	83,3	90

Abkürzungen: CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, PPV: Positiver Prädiktiver Wert, NPV: Negativer Prädiktiver Wert.

Die Messungen von $PRM^{fSAD\ periph}$ und $PRM^{Emph\ periph}$ erweisen eine ausgezeichnete Separation mit AUC-Werten über 0,8 und zeigten eine signifikante Aussagekraft bei der Diagnostik der gemischten Form von CLAD ($p=0,002$; $p=0,008$). Die Variable $PRM^{fSAD\ periph}$ erreicht hohe Sensitivität und Spezifität von jeweils 90,9% und die Variable $PRM^{Emph\ periph}$ ebenfalls eine hohe Spezifität von 90,9% und gute Sensitivität von 81,8%. Die Variable RVC856 zeigte eine akzeptable Separation (AUC 0,785) und eine ausgezeichnete Spezifität von 100%, sodass der Parameter auch für die Diagnostik der gemischten Form der CLAD eingesetzt werden kann ($p=0,023$). Den höchsten PPV Wert von 100% erreichte der Parameter RVC856. Die Sensitivität lag dabei allerdings nur bei 45,5%.

Die folgende Abbildung 9 und Tabellen 21 und 22 ermitteln die Aussagekraft der Parametern $PRM^{fSAD\ periph}$, $PRM^{Emph\ periph}$ und RVC856 zur Diagnostik der gemischten Form der CLAD.

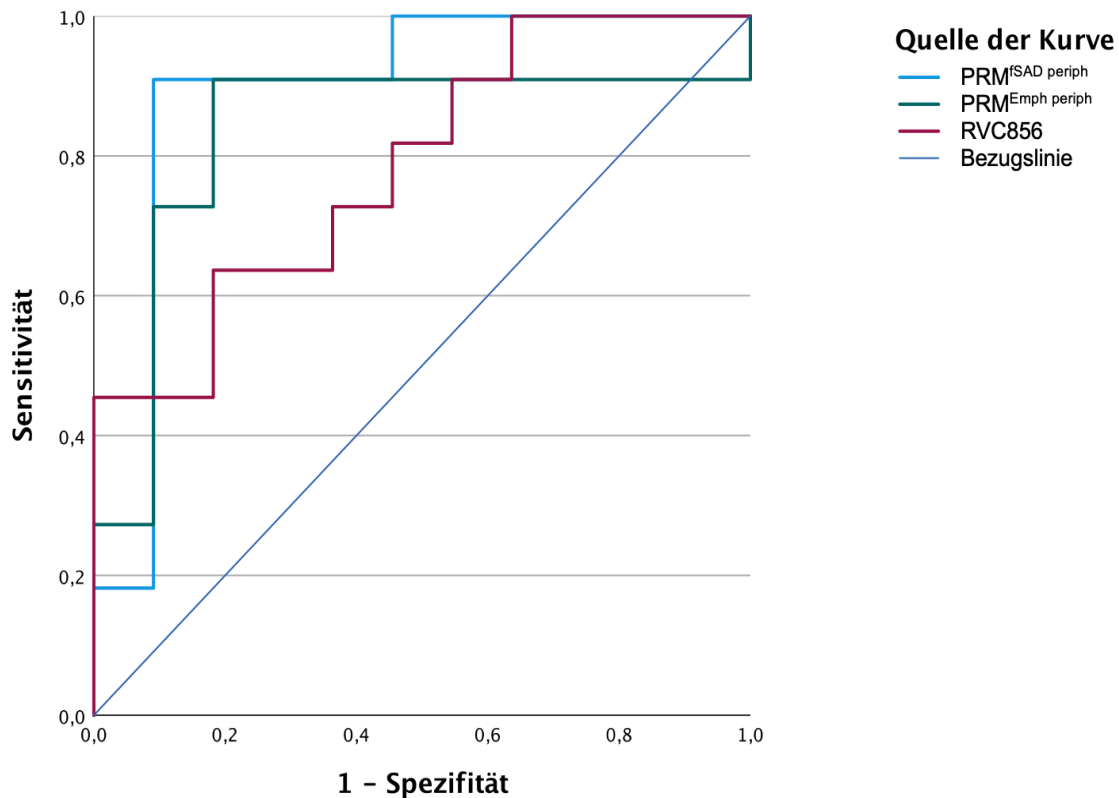


Abbildung 9. ROC-Kurve von den Variablen PRM^{fSAD periph}, PRM^{Emph periph} und RVC856 zur Diagnostik der gemischten Form der CLAD.

Abkürzungen: ROC: Receiver operating characteristic, Operationscharakteristik eines Beobachters / Grenzwertoptimierungskurve / Isosensitivitätskurve, CLAD: chronische Transplantatdysfunktion.

Tabelle 21. Fläche unter der Kurve für die Variablen PRM^{fSAD periph}, PRM^{Emph periph} und RVC856 bei der Diagnostik der gemischten Form der CLAD.

Variable(n) für Testergebnis	Fläche unter der Kurve (AUC)	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
PRM ^{fSAD periph}	0,893	0,079	0,002	0,738	1
PRM ^{Emph periph}	0,835	0,1	0,008	0,638	1
RVC856	0,785	0,097	0,023	0,595	0,975

Abkürzungen: CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, a. Unter der nichtparametrischen Annahme; b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5.

Tabelle 22. Diagnostische Testgrößen für die Variablen PRM^{fSAD periph}, PRM^{Emph periph} und RVC856 bei der Diagnostik der gemischten Form der CLAD.

Variable(n) für Testergebnis	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
PRM ^{fSAD periph}	90,9	90,9	90,9	90,9
PRM ^{Emph periph}	90,9	81,8	83,3	90
RVC856	45,5	100	100	64,7

Abkürzungen: CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, PPV: Positiver Prädiktiver Wert, NPV: Negativer Prädiktiver Wert.

Zusammenfassend zeigte die Analyse der Prozente des Air-Trapplings in den peripheren Bereichen der Lunge ($A1^{periph}$ - $A3^{periph}$) mit hohen AUC-Werten eine sehr gute Verwendbarkeit in der Diagnostik der gemischten Form der CLAD. Die Messung dieser Parameter in den zentralen Bereichen der Lunge hingegen erwiesen sich in der Diagnostik der gemischten Form der CLAD als nicht geeignet. Von den Parametern, gemessen durch die Technik des PRM, zeigten PRM^{fSAD periph} und PRM^{Emph periph} ebenfalls hervorragende Eigenschaften und die Restlichen keine diagnostische Wertigkeit bei der Diagnostik der gemischten Form der CLAD. Gute diagnostische Eigenschaften ergaben sich auch für den Parameter RVC856, allerdings nur mit einer mäßigen Sensitivität. Die restlichen Parameter wie MLD, E/I MLA, LuVol, Wall% und Diff^{fInsp-Exp} waren nicht ausreichend Sensitiv und Spezifisch für die Diagnosestellung der gemischten Form der CLAD.

3.2.4. Diagnostik der undifferenzierten Form der CLAD

Es konnten 25 CTs für die Analyse herangezogen werden, 7 CTs wiesen den Endpunkt CLAD Stadium 1 - 4, undifferenzierter Phänotyp auf, bei 18 CTs lag kein CLAD vor.

Die ROC-Analysen von den Parametern AWPi10 und Wall% weisen hohe AUC-Werte von jeweils 0,767 und 0,750 in der Diagnostik der undifferenzierten Form der CLAD auf, was für eine signifikante diagnostische Güte spricht ($p=0,11$; $p=0,134$). Die Variable AWPi10 zeigte eine gute Sensitivität von 100% und mäßige Spezifität von 66,7%. Die Variable Wall% ergab gute Sensitivität von 75%, sowie auch eine gute Spezifität von 86,7%.

Die nachfolgende Abbildung zeigt 10 die ROC-Kurven der Parameter Wall% und AWPi10 bei der Diagnostik der undifferenzierten Form der CLAD. Die dazugehörigen Ergebnisse sind in den Tabelle 23 und 24 dargestellt.

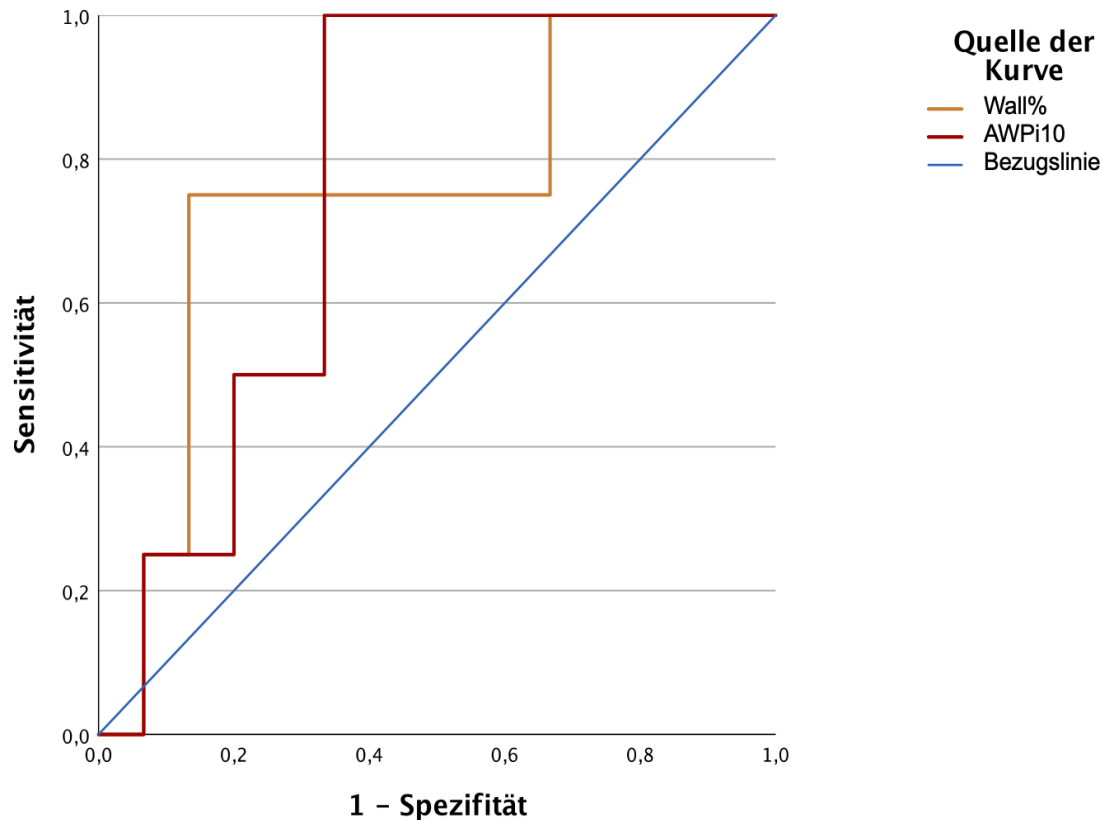


Abbildung 10. ROC-Kurve von den Variablen AWPi10 und Wall% zur Diagnostik der undifferenzierten Form der CLAD.

Abkürzungen: ROC: Receiver operating characteristic, Operationscharakteristik eines Beobachters / Grenzwertoptimierungskurve / Isosensitivitätskurve, CLAD: chronische Transplantatdysfunktion.

Tabelle 23. Fläche unter der Kurve für die Variablen Wall% und AWPi10 bei der Diagnostik der undifferenzierten Form der CLAD.

Variable(n) für Testergebnis	Fläche unter der Kurve (AUC)	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Wall%	0,750	0,143	0,134	0,469	1
AWPi10	0,767	0,109	0,11	0,553	0,98

Abkürzungen: CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, a. Unter der nichtparametrischen Annahme; b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5.

Tabelle 24. Diagnostische Testgrößen für die Variablen Wall% und AWPi10 bei der Diagnostik der undifferenzierten Form der CLAD.

Variable(n) für Testergebnis	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Wall%	75	86,7	60	92,9
AWPi10	100	66,7	44,4	100

Abkürzungen: CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, PPV: Positiver Prädiktiver Wert, NPV: Negativer Prädiktiver Wert.

Zusammenfassend waren AWPi10 und Wall% die einzigen Parameter mit signifikanter diagnostischer Güte in der Diagnostik der undifferenzierten Form der CLAD. Die restlichen Parameter des Programmes wie die Prozente der Lufteinschlüsse, die Parametern, gemessen durch die Technik des PRM, sowie auch die Parameter MLD, E/I MLA, LuVol und $\text{Diff}^{\text{Insp-Exp}}$ zeigten keine diagnostische Aussagekraft bei der Diagnostik dieser Form der CLAD.

3.2.5. Diagnostik der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen (unselektiv)

Es konnten 182 CTs für die Analyse herangezogen werden, 34 CTs wiesen den Endpunkt CLAD Stadium 1 - 4, alle Phänotypen auf, bei 145 CTs lag kein CLAD vor.

Untersucht wurden alle Parameter ebenfalls bei der Diagnostik der CLAD ohne Unterteilung auf Phänotypen. Ausschließlich A3 zeigte mit einem AUC-Wert von 0,708 eine akzeptable Separation mit hoher Signifikanz ($p < 0,001$). Hiermit war der Parameter A3 der einzige mit diagnostischer Aussagekraft hinsichtlich CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen. Dabei ergab sich eine gewisse Sensitivität (67,6%) und gute Spezifität (76,6%) mit einem PPV von 40,4% und NPV von 91%.

Diese Ergebnisse sind in Abbildung 11 und in den Tabellen 25 und 26 dargestellt.

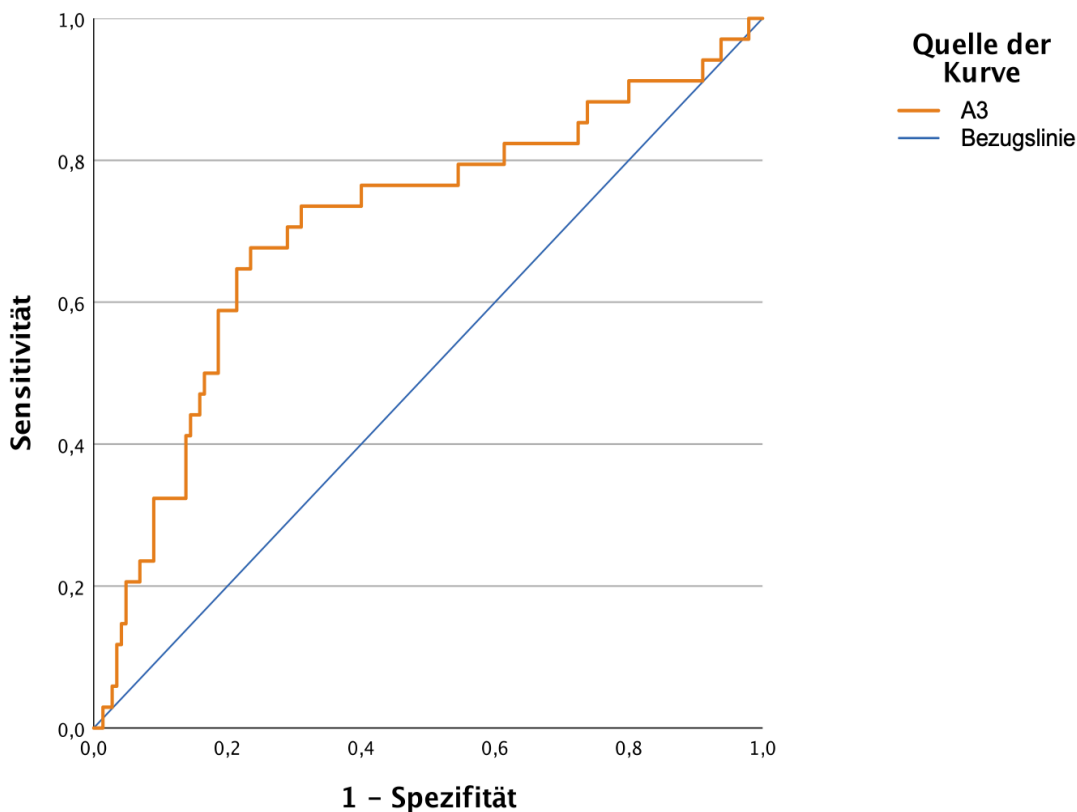


Abbildung 11. ROC-Kurve von der Variable A3 zur Diagnostik der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen.

Abkürzungen: ROC: Receiver operating characteristic, Operationscharakteristik eines Beobachters / Grenzwertoptimierungskurve / Isosensitivitätskurve, CLAD: chronische Transplantatdysfunktion.

Tabelle 25. Fläche unter der Kurve für die Variable A3 bei der Diagnostik der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen.

Variable(n) für Testergebnis	Fläche unter der Kurve (AUC)	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
A3	0,708	0,054	<0,001	0,602	0,814

Abkürzungen: CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, a. Unter der nichtparametrischen Annahme; b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5.

Tabelle 26. Diagnostische Testgrößen für die Variable A3 bei der Diagnostik der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen.

Variable(n) für Testergebnis	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
A3	67,6	76,6	40,4	91

Abkürzungen: CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, PPV: Positiver Prädiktiver Wert, NPV: Negativer Prädiktiver Wert.

Für besseren Übersicht wurden in Abbildung 12 und Tabelle 27 die ROC-Kurve und der entsprechende AUC-Wert für A3 im Vergleich zu den A1-A2 und A1-A3^{periph} gezeigt. Diese besitzen knapp signifikante AUC-Werte von 0,550 bis 0,663.

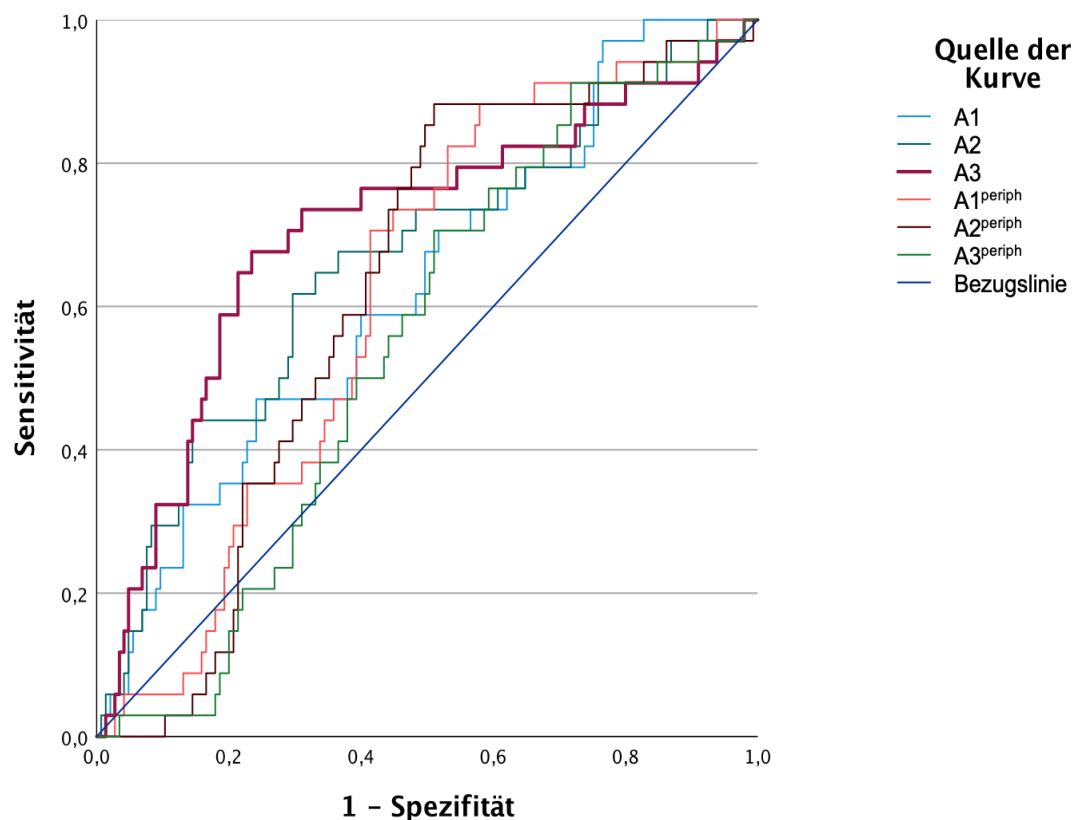


Abbildung 12. ROC-Kurve von den Variablen A1, A2, A3, A1^{periph}, A2^{periph} und A3^{periph} zur Diagnostik der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen.

Abkürzungen: ROC: Receiver operating characteristic, Operationscharakteristik eines Beobachters / Grenzwertoptimierungskurve / Isosensitivitätskurve, CLAD: chronische Transplantatdysfunktion.

Tabelle 27. Fläche unter der Kurve für die Variable A1, A2, A3, A1^{periph}, A2^{periph} und A3^{periph} bei der Diagnostik der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen.

Variable(n) für Testergebnis	Fläche unter der Kurve (AUC)	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
A1	0,627	0,052	0,022	0,525	0,728
A2	0,663	0,054	0,003	0,558	0,768
A3	0,708	0,054	<0,001	0,602	0,814
A1 ^{periph}	0,617	0,047	0,034	0,525	0,709
A2 ^{periph}	0,622	0,047	0,027	0,531	0,713
A3 ^{periph}	0,55	0,048	0,368	0,455	0,644

Abkürzungen: CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, a. Unter der nichtparametrischen Annahme; b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Da diese für die Diagnostik der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen nicht wirklich relevant sind, wurde eine CART-Analyse durchgeführt. Hiermit konnte eine optimale binäre Trennung gefunden werden. Die Kombination hier von mehreren CT-Biomarker erhöhte die Sensitivität auf 74% und die Spezifität auf 89%.

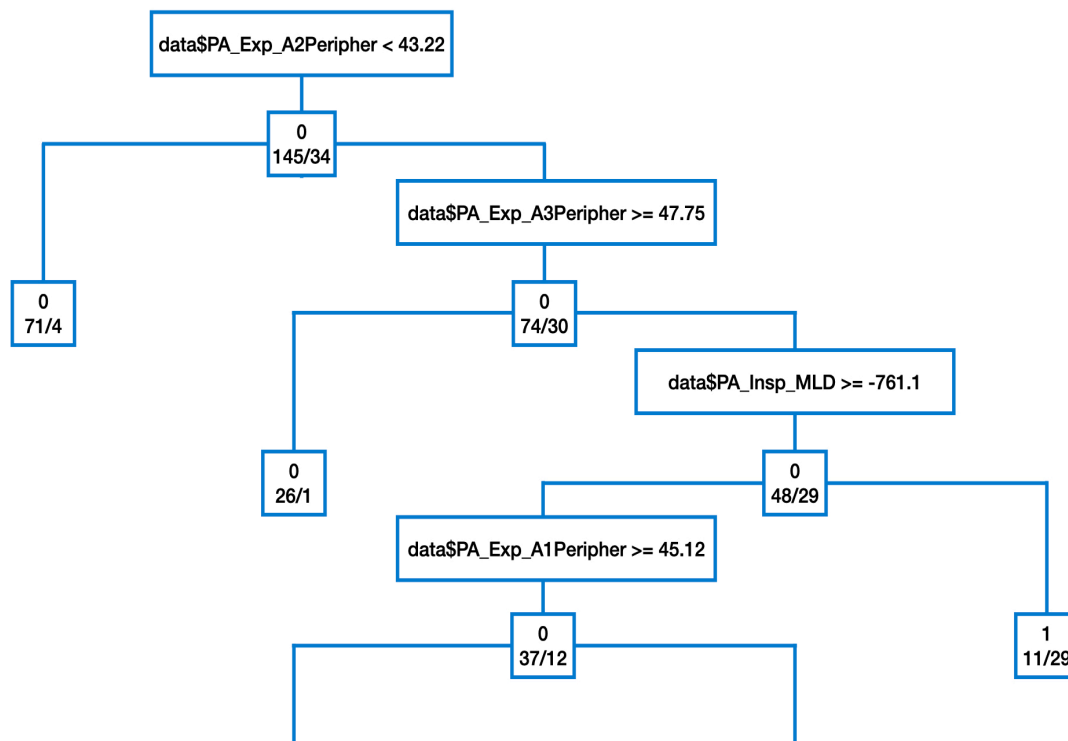


Abbildung 13. CART-Entscheidungsbaum der CT-Biomarker bei der Diagnostik der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen (unselektiv).

Abkürzungen: CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, CART: Classification and Regression Trees

3.2.6. Vorhersage des Bronchiolitis-obliterans-Syndroms innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (365 Tage)

Als nächster Schritt wurden die CT Parameter hinsichtlich der Leistungsfähigkeit in der Vorhersage des BOS innerhalb von 365 sowie auch innerhalb von 730 Tage nach der Untersuchung bewertet. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass mehrere Parameter hervorragende Eigenschaften besitzen um zukünftiges BOS ein oder zwei Jahre vorherzusagen. Für die Berechnung einer Vorhersage anderer Phänotypen war das zur Verfügung stehende Untersuchungsmaterial nicht ausreichend.

Es konnten 54 CTs für die Analyse herangezogen werden, 6 CTs wiesen den Endpunkt CLAD Stadium 1 - 4, Phänotyp BOS innerhalb von 365 Tagen nach Untersuchung auf, bei 48 CTs trat kein CLAD innerhalb des nächsten Jahres auf.

Der Abfall des Messwertes für die mittlere Lungendichte in Expiration (MLD^{Exp}) zeigte eine akzeptable Separation mit einem signifikanten AUC-Wert von 0,729. Somit ist die Variable geeignet das Auftreten des BOS innerhalb von einem Jahr nach der CT mit einer hohen Signifikanz ($p < 0,001$) vorherzusagen. Dabei lag die Sensitivität bei 100% und die Spezifität bei 47,9%.

In Abbildung 14 ist die ROC-Kurve gedreht im Spiegelbild abgebildet. Die diagnostische Qualität der Variable ist in den Tabellen in 28 und 29 vermittelt.

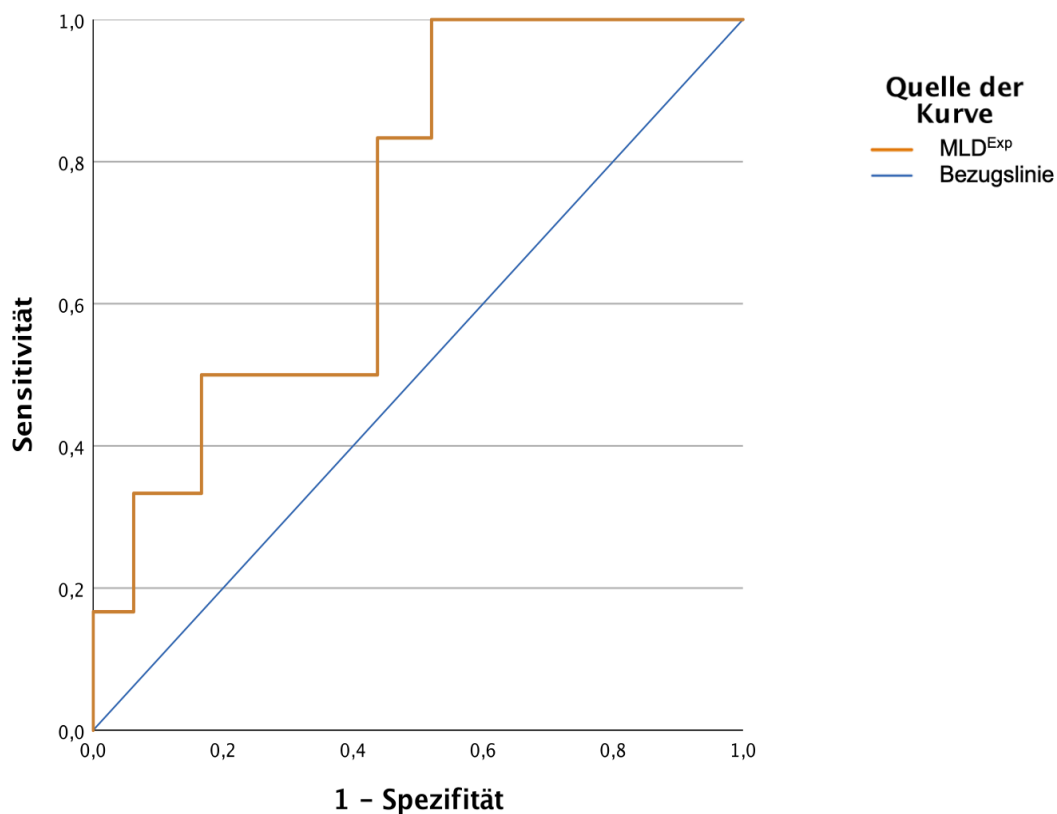


Abbildung 14. ROC-Kurve von der Variable MLD^{Exp} zur Vorhersage des BOS innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (365 Tage).

Abkürzungen: ROC: Receiver operating characteristic, Operationscharakteristik eines Beobachters / Grenzwertoptimierungskurve / Isosensitivitätskurve, BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom

Tabelle 28. Fläche unter der Kurve für die Variable MLD^{Exp} bei der Vorhersage des BOS innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (365 Tage).

Variable(n) für Testergebnis	Fläche unter der Kurve (AUC)	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
MLD ^{Exp}	0,729	0,094	0,069	0,545	0,914

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, a. Unter der nichtparametrischen Annahme; b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5.

Tabelle 29. Diagnostische Testgrößen für die Variable MLD^{Exp} bei der Vorhersage des BOS innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (365 Tage).

Variable(n) für Testergebnis	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
MLD^{Exp}	100	47,9	16,4	100

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, PPV: Positiver Prädiktiver Wert, NPV: Negativer Prädiktiver Wert.

Die Verläufe der ROC-Kurven von A1 bis A3 gemessen in den peripheren Bereichen der Lungen zeigen, dass diese eine unterschiedliche Aussagekraft bezüglich der Vorhersage des BOS innerhalb dem ersten Jahr nach CT haben (Abbildung 15). Die ROC-Kurve der Variable $A1^{periph}$ verläuft sehr steil und erreicht eine hervorragende Separation mit AUC-Wert von 0,903. Die Variable besitzt eine ausgezeichnete Sensitivität von 100% und angemessene Spezifität von 75% und kann mit einer hohen Signifikanz von $p=0,001$ bei der Vorhersage des BOS innerhalb von 365 Tage nach CT verwendet werden. Weiter rechts von $A1^{periph}$ positionieren sich die ROC-Kurven von $A2^{periph}$ und $A3^{periph}$, weshalb ihre AUC-Werte, Sensitivität und Spezifität niedriger sind im Vergleich zu A1. Allerdings sind diese mit AUC-Werten von jeweils 0,851 und 0,757 für die Vorhersage des BOS ebenfalls geeignet. Die Sensitivität der Variable $A2^{periph}$ lag bei 83% und die Spezifität bei 73%. Für die Variable $A3^{periph}$ ergab sich eine Sensitivität von 66,7% und Spezifität von 79,2%. Die beiden Parameter $A2^{periph}$ und $A3^{periph}$ zeigten ebenfalls eine hohe Signifikanz von jeweils $p= 0,005$ und $p=0,042$.

Die oben beschriebenen ROC-Kurven und Ergebnisse sind in Abbildung 15, sowie auch in den Tabellen 30 und 31 veranschaulicht.

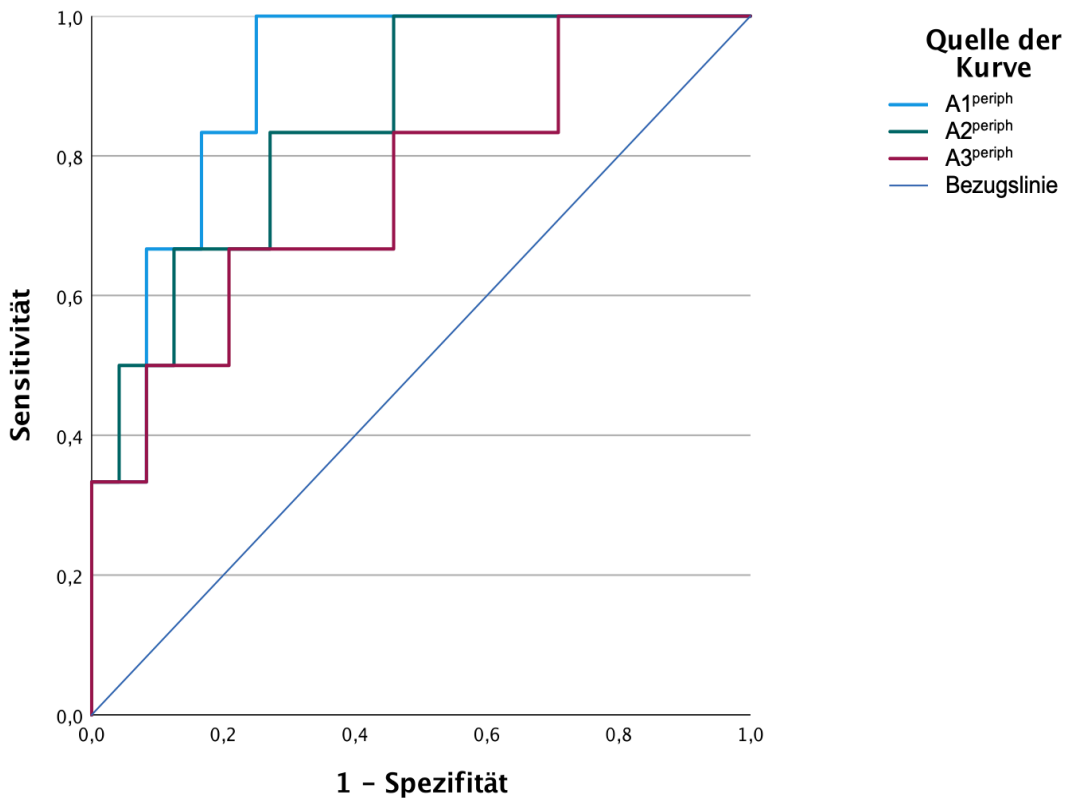


Abbildung 15. ROC-Kurven von den Variablen A1_{periph}, A2_{periph} und A3_{periph} zur Vorhersage des BOS innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (365 Tage).

Abkürzungen: ROC: Receiver operating characteristic, Operationscharakteristik eines Beobachters / Grenzwertoptimierungskurve / Isosensitivitätskurve, BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom

Tabelle 30. Fläche unter der Kurve für die Variablen A1_{periph}, A2_{periph} und A3_{periph} bei der Vorhersage des BOS innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (365 Tage).

Variable(n) für Testergebnis	Fläche unter der Kurve (AUC)	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
A1 _{periph}	0,903	0,048	0,001	0,809	0,996
A2 _{periph}	0,851	0,075	0,005	0,703	0,998
A3 _{periph}	0,757	0,112	0,042	0,538	0,976

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, a. Unter der nichtparametrischen Annahme; b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Tabelle 31. Diagnostische Testgrößen für die Variablen $A1^{periph}$, $A2^{periph}$ und $A3^{periph}$ bei der Vorhersage des BOS innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (365 Tage).

Variable(n) für Testergebnis	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
$A1^{periph}$	100	75	33	100
$A2^{periph}$	83	73	28	97
$A3^{periph}$	66,7	79,2	28,6	95

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, PPV: Positiver Prädiktiver Wert, NPV: Negativer Prädiktiver Wert.

Ein weiterer Parameter, der obwohl sehr nah an der Bezugslinie verläuft, eine akzeptable Separation mit AUC-Wert von 0,715 besitzt, ist PRM^{Emph} . Der Parameter kann mit einer hohen Spezifität 83,3%, und moderaten Sensitivität von 66,7% das Auftreten des BOS in dem ersten Jahr nach der CT vorhersagen ($p=0,088$).

In Abbildung 16 sowie auch in den Tabellen 32 und 33 ist die Verwendbarkeit von dem Parameter PRM^{Emph} in der Vorhersage des BOS innerhalb von 365 Tage nach der CT vermittelt. In der Abbildung 16 sind ebenfalls zwei weitere Parameter dargestellt, die auch sehr nah der Bezugslinie verlaufen aber keine akzeptable Separation (0,687 und 0,677) erreichen und somit auch keine Aussagekraft bei der Vorhersage des BOS besitzen.

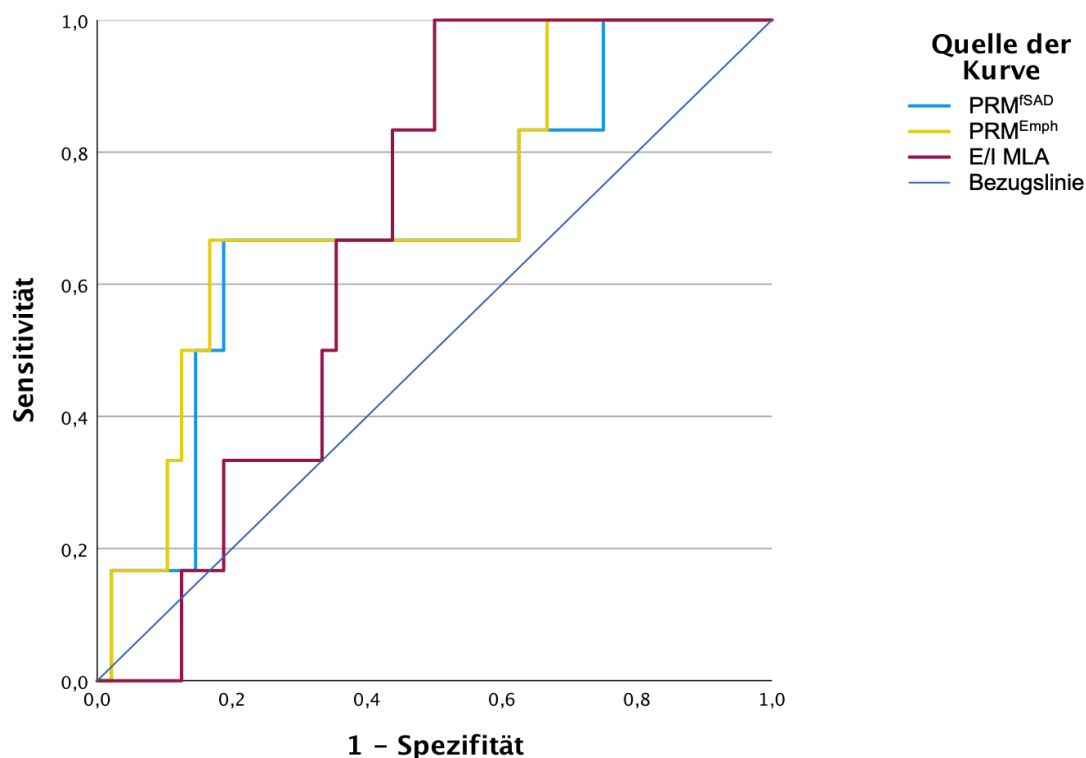


Abbildung 16. ROC-Kurven von den Variablen PRM^{fSAD}, PRM^{Emph} und E/I MLA zur Vorhersage des BOS innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (365 Tage).

Abkürzungen: ROC: Receiver operating characteristic, Operationscharakteristik eines Beobachters / Grenzwertoptimierungskurve / Isosensitivitätskurve, BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom

Tabelle 32. Fläche unter der Kurve für die Variablen PRM^{fSAD}, PRM^{Emph} und E/I MLA bei der Vorhersage des BOS innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (365 Tage).

Variable(n) für Testergebnis	Fläche unter der Kurve (AUC)	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
PRM ^{fSAD}	0,687	0,119	0,137	0,455	0,920
PRM ^{Emph}	0,715	0,114	0,088	0,493	0,938
E/I MLA	0,677	0,078	0,160	0,524	0,830

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, a. Unter der nichtparametrischen Annahme; b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Tabelle 33. Diagnostische Testgrößen für die Variable PRM^{Emph} bei der Vorhersage des BOS innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (365 Tage).

Variable(n) für Testergebnis	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
PRM ^{Emph}	66,7	83,3	33,3	95,2

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, PPV: Positiver Prädiktiver Wert, NPV: Negativer Prädiktiver Wert.

Zusammenfassend zeigten sich die Prozente der Lufteinschlüsse, gemessen in den peripheren Bereichen der Lunge, alle geeignet für die Vorhersage des BOS innerhalb von 365 Tage nach CT, allerdings mit unterschiedlicher Aussagekraft. Die höchste Signifikanz besitzt der Parameter A1^{periph} mit p=0,001 und die niedrigste der Parameter A3^{periph} mit p=0,042. Die Analyse der Prozente der Lufteinschlüsse, gemessen in dem zentralen Anteil der Lunge war mit unzureichender Diskriminierung nicht geeignet für die Vorhersage des BOS innerhalb des ersten Jahres nach der CT. Von den Parametern, gemessen durch die Technik des PRM zeigte sich nur die Variable PRM^{Emph} als geeignet für die Vorhersage des BOS innerhalb des ersten Jahres nach der CT. Bei der Analyse der restlichen Parameter der Gruppe (PRM^{Norm}, PRM^{fSAD}, PRM^{Emph periph}) ergab sich diesbezüglich keine Aussagekraft. Die Messung der Lungenvolumina, MLDS, RVC856, Wall%, Diff^{insp-Exp} sind ebenfalls mit unzureichender Diskriminierung in der Vorhersage des BOS innerhalb des ersten Jahres nach CT nicht verwendbar.

3.2.7. Vorhersage des Bronchiolitis-obliterans-Syndroms innerhalb von 2 Jahren nach Computertomographie (730 Tage)

Es konnten 49 CTs für die Analyse herangezogen werden, 9 CTs wiesen den Endpunkt CLAD Stadium 1 - 4, Phänotyp BOS innerhalb von 730 Tagen nach Untersuchung auf, bei 40 CTs trat kein CLAD innerhalb des nächsten Jahres auf.

Bei der Vorhersage des BOS innerhalb von 2 Jahren nach CT ergaben sich insgesamt 5 Parameter, die eine statistisch signifikante Vorhersagefähigkeit besitzen.

Die Prozente der Lufteinschlüsse A1, A2 und A3 mit AUC-Werten von jeweils 0,713, 0,774 und 0,783 liegen im akzeptablen Bereich in Anbetracht der Vorhersage des BOS innerhalb von 730 Tage. Es konnte errechnet werden, dass alle drei Parameter eine angemessene Sensitivität von 77,8% und eine mäßige Spezifität von 57,5% bis max.

70% aufweisen. Die Parameter A1 und A2 zeigen grenzwertige ($p=0,051$; $p=0,059$) und A3 eine niedrige Signifikanz ($p=0,142$) bei der Vorhersage des BOS innerhalb von 730 Tage nach der CT.

In der Abbildung 17 sind die ROC-Kurven der Variablen A1-A3 dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 34 zeigt die AUC-Werte und dazugehörigen 95% Konfidenzintervalle und Std.-Fehler dieser Parameter.

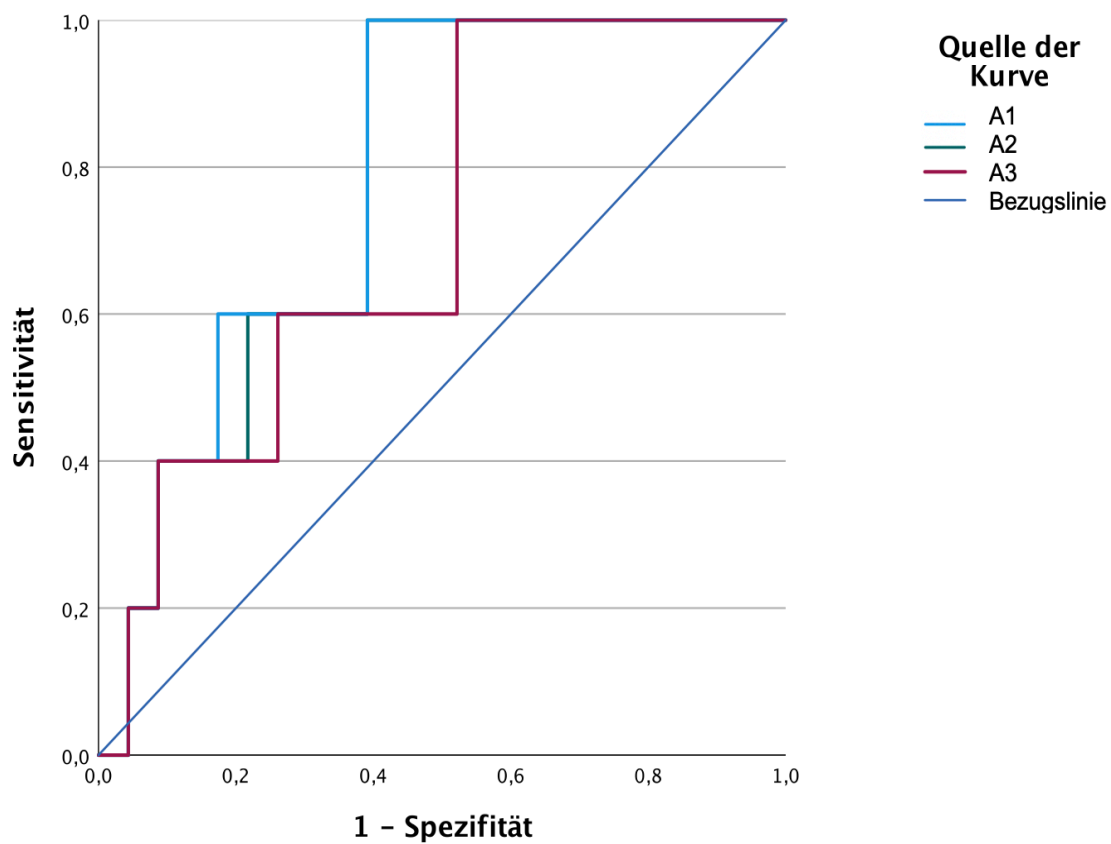


Abbildung 17. ROC-Kurven von den Variablen A1, A2 und A3 zur Vorhersage des BOS innerhalb von zwei Jahren nach Computertomographie (730 Tage).

Abkürzungen: ROC: Receiver operating characteristic, Operationscharakteristik eines Beobachters / Grenzwertoptimierungskurve / Isosensitivitätskurve, BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom

Tabelle 34. Fläche unter der Kurve für die Variablen A1, A2 und A3 bei der Vorhersage des BOS innerhalb von zwei Jahren nach Computertomographie (730 Tage).

Variable(n) für Testergebnis	Fläche unter der Kurve (AUC)	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
A1	0,783	0,094	0,051	0,599	0,967
A2	0,774	0,095	0,059	0,589	0,959
A3	0,713	0,114	0,142	0,489	0,937

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, a. Unter der nichtparametrischen Annahme; b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Tabelle 35. Diagnostische Testgrößen für die Variablen A1, A2 und A3 bei der Vorhersage des BOS innerhalb der ersten zwei Jahren nach Computertomographie (730 Tage).

Variable(n) für Testergebnis	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
A1	77,8	70	36,8	93,3
A2	77,8	67,5	35	93,3
A3	77,8	57,5	29,2	92

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, PPV: Positiver Prädiktiver Wert, NPV: Negativer Prädiktiver Wert.

Mit einer Fläche unter der Kurve von 0,739 zeigte die Variable E/I MLA einen statistisch signifikanten Zusammenhang und somit auch eine akzeptable Vorhersagefähigkeit von BOS innerhalb von zwei Jahren nach der CT ($p=0,099$). Es ergab sich für die Variable eine Sensitivität und NPV von 100%. Die ROC-Kurve von der Variable AWPi10 verläuft hingegen unterhalb der Bezugslinie und ergibt einen AUC-Wert von 0,287. Mit einer Sensitivität und negativer prädiktiven Wert von 40% ist die Vorhersagekraft von dem Parameter innerhalb von 2 Jahren nach CT nicht signifikant ($p=0,142$).

In Abbildung 18 sind die ROC-Kurven der Variablen E/I MLA und AWPi10 zur Klärung dessen Zusammenhang mit der Vorhersage des BOS innerhalb von zwei Jahren nach CT (730 Tage) dargestellt.

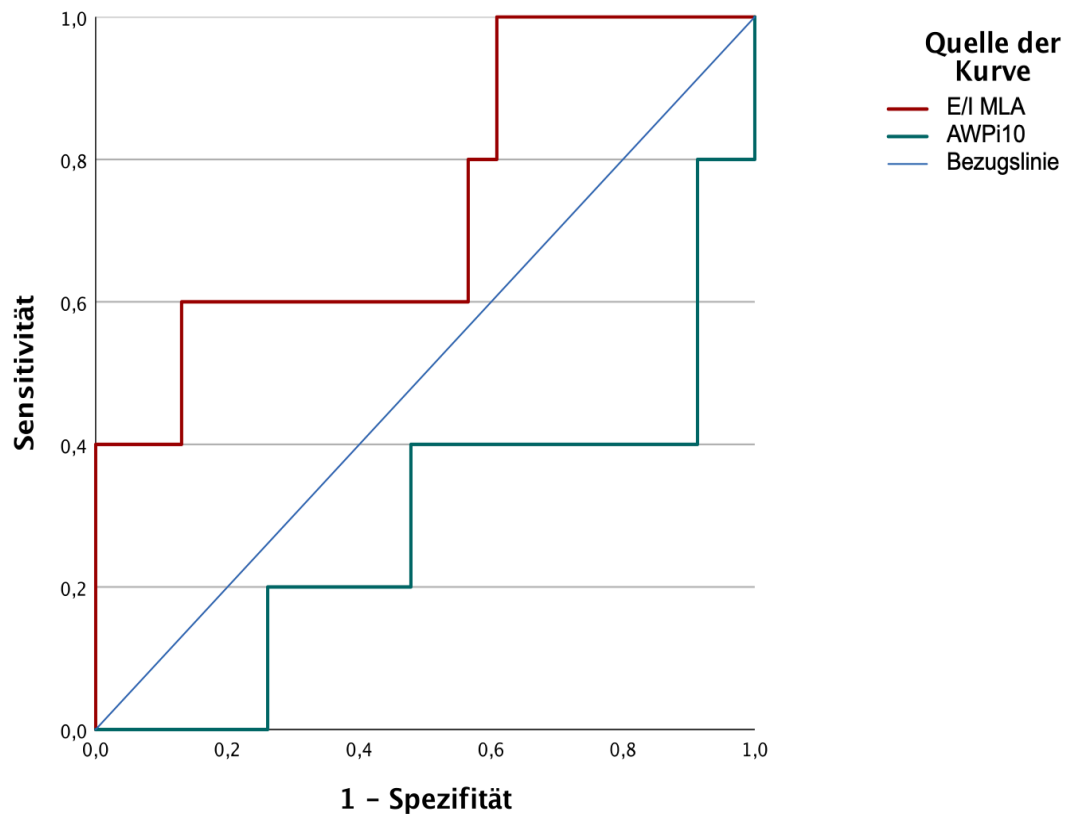


Abbildung 18. ROC-Kurven von den Variablen E/I MLA und AWPi10 zur Vorhersage des BOS innerhalb von zwei Jahre nach Computertomographie (730 Tage).

Abkürzungen: ROC: Receiver operating characteristic, Operationscharakteristik eines Beobachters / Grenzwertoptimierungskurve / Isosensitivitätskurve, BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom

Tabelle 36. Fläche unter der Kurve für die Variablen E/I MLA und AWPi10 bei der Vorhersage des BOS innerhalb von zwei Jahren nach Computertomographie (730 Tage).

Variable(n) für Testergebnis	Fläche unter der Kurve (AUC)	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
E/I MLA	0,739	0,132	0,099	0,48	0,998
AWPi10	0,287	0,14	0,142	0,012	0,562

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, a. Unter der nichtparametrischen Annahme; b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5.

Tabelle 37. Diagnostische Testgrößen für die Variable E/I MLA und AWPi10 bei der Vorhersage des BOS innerhalb der ersten zwei Jahren nach Computertomographie (730 Tage).

Variable(n) für Testergebnis	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
E/I MLA	100	42,5	28,1	100
AWPi10	40	8,7	8,7	40

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, PPV: Positiver Prädiktiver Wert, NPV: Negativer Prädiktiver Wert.

Zusammenfassend ergibt sich eine Wertigkeit für die Parameter A1-A3, sowie auch für E/I MLA bei der Vorhersage des BOS innerhalb von 2 Jahren nach der CT. Die Sensitivität und Spezifität der restlichen Parameter wie Lungenvolumina, das Verfahren des PRM sowie auch die Prozente der Lufteinschlüsse, gemessen in den peripheren Anteilen der Lunge zeigten sich hierfür unzureichend sensitiv und spezifisch.

3.2.8. Vorhersage der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen (unselektiv) innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (365 Tage)

In der Analyse bezogen auf die Vorhersage der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen innerhalb des ersten Jahres nach der Durchführung der CT zeigten sich die untersuchten Variablen als nicht geeignet.

In Abbildung 19 sind die ROC-Kurven der Variablen A1-A3^{periph}, da diese sich mit den AUC-Werten auszeichnen, die im Vergleich zu den anderen untersuchten Parametern am höchsten sind. Hier verlaufen die ROC-Kurven visuell parallel der Bezugslinie und weisen somit keine Diskriminierung auf. In Tabelle 38 wurden die Signifikanzen für die einzelnen Parameter zusammengefasst.

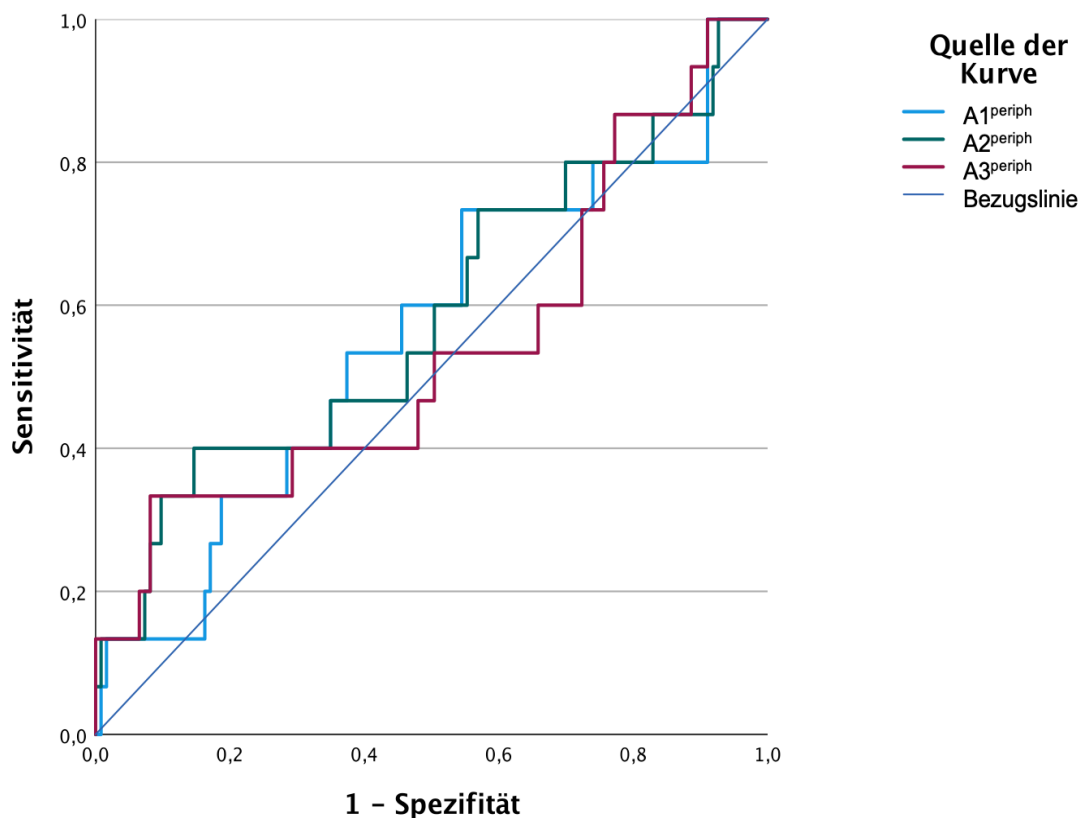


Abbildung 19. ROC-Kurven von den Variablen A1^{periph}, A2^{periph} und A3^{periph} zur Vorhersage der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen, innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (365 Tage).

Abkürzungen: ROC: Receiver operating characteristic, Operationscharakteristik eines Beobachters / Grenzwertoptimierungskurve / Isosensitivitätskurve, CLAD: chronische Transplantatdysfunktion.

Tabelle 38. Fläche unter der Kurve für die Variablen A1^{periph}, A2^{periph} und A3^{periph} bei der Vorhersage der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen innerhalb des ersten Jahres nach Computertomographie (730 Tage).

Variable(n) für Testergebnis	Fläche unter der Kurve (AUC)	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
A1 ^{periph}	0,562	0,083	0,433	0,400	0,724
A2 ^{periph}	0,585	0,086	0,281	0,416	0,755
A3 ^{periph}	0,538	0,089	0,634	0,364	0,711

Abkürzungen: CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, a. Unter der nichtparametrischen Annahme; b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.

3.2.9. Vorhersage der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen (unselektiv) innerhalb der ersten zwei Jahren nach Computertomographie (730 Tage)

Parameter mit statistischer Signifikanz in Bezug auf die Vorhersage der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen ergaben sich nicht. Auffallend in den ROC-Analysen sind die Variablen A1-A3, die etwa oberhalb der Bezugslinie verlaufen und zeigten mit AUC-Werten knapp unter 0,7 keine Signifikanz. Die dazugehörige ROC-Kurven sind in Abbildung 20 dargestellt. Die einzelnen AUC-Werte, sowie auch die St. Fehler und 95% Konfidenzintervalle sind in der Tabelle 39 abgebildet.

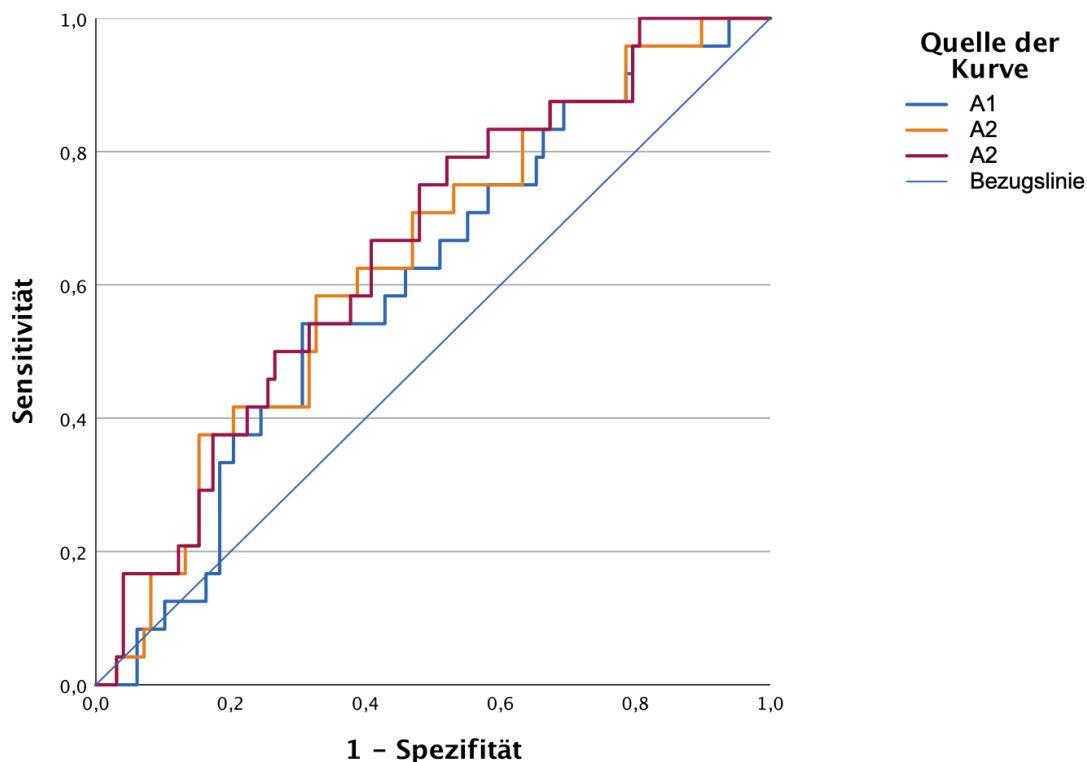


Abbildung 20. ROC-Kurven von den Variablen A1, A2 und A3 zur Vorhersage der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen, innerhalb der ersten zwei Jahren nach Computertomographie (730 Tage).

Abkürzungen: ROC: Receiver operating characteristic, Operationscharakteristik eines Beobachters / Grenzwertoptimierungskurve / Isosensitivitätskurve, CLAD: chronische Transplantatdysfunktion.

Tabelle 39. Fläche unter der Kurve für die Variablen A1, A2 und A3 bei der Vorhersage der CLAD ohne Unterteilung auf Unterformen innerhalb der ersten zwei Jahren nach Computertomographie (730 Tage).

Variable(n) für Testergebnis	Fläche unter der Kurve (AUC)	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
A1	0,602	0,061	0,122	0,483	0,721
A2	0,635	0,06	0,041	0,517	0,753
A3	0,653	0,059	0,02	0,538	0,768

Abkürzungen: CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, a. Unter der nichtparametrischen Annahme; b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

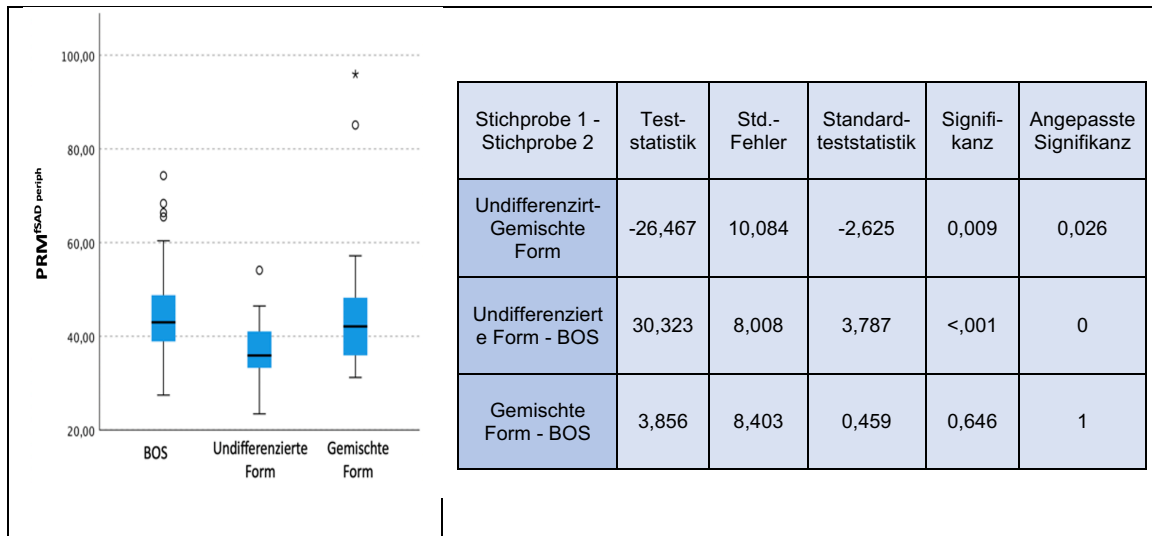
3.3. Gruppenvergleiche, Unterschiede der quantitativen CT-Variablen bei den verschiedenen CLAD-Phänotypen

Um herauszufinden, ob die softwaregestützt ermittelten CT-Parameter zur Unterscheidung der verschiedenen CLAD-Phänotypen geeignet sind, führten wir paarweise Vergleiche mittels nicht-parametrischer Tests durch.

3.3.1. PRM^{fSAD periph} bei der Unterscheidung der verschiedenen CLAD-Phänotypen

Es ergeben sich signifikante Unterschiede für PRM^{fSAD periph} beim paarweisen Vergleich der verschiedenen CLAD-Phänotypen. Der Messwert zeigte beim Phänotyp BOS signifikant höhere Werte als bei der undifferenzierten Form ($p < 0,001$). Zwischen undifferenzierter und gemischter Form zeigt sich ein knapp signifikanter Unterscheid ($p = 0,026$) mit höheren Werten bei der gemischten Form. PRM^{fSAD periph} war nicht geeignet um zwischen gemischter Form und BOS zu unterscheiden ($p=1$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 40 zusammengefasst und in Abbildung 40 graphisch dargestellt.

Abbildung und Tabelle 40. Paarweise Vergleiche des Messwerts PRM^{fSAD}_{periph} zwischen verschiedenen CLAD-Phänotypen.

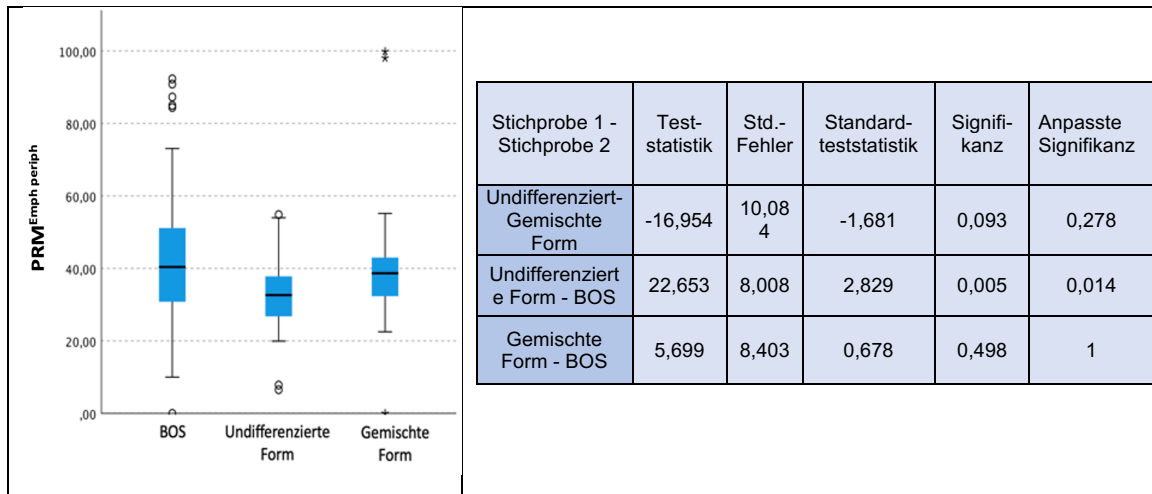


Boxplots zeigen den Median und Interquartilsabstand, die Whisker das Minimum und Maximum. Das Signifikanzniveau ist 0,05. Abkürzungen: CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom.

3.3.2. PRM^{Emph}_{periph} bei der Unterscheidung der verschiedenen CLAD-Phänotypen

In der Tabelle und Abbildung 41 sind die Ergebnisse von den paarweisen Vergleichen der verschiedenen CLAD-Phänotypen für PRM^{Emph}_{periph} sowie tabellarisch, als auch graphisch mittels Boxplots, dargestellt. Hier ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen undifferenzierter Form und BOS ($p=0,014$), wobei die Messwerte für PRM^{Emph}_{periph} beim Phänotyp BOS höher waren als bei der undifferenzierten Form. Zwischen undifferenzierter und gemischter Form, sowie auch zwischen gemischter Form und Phänotyp BOS ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Werte für PRM^{Emph}_{periph} . Daher können wir schlussfolgern, dass PRM^{fSAD}_{periph} nur zur Differenzierung zwischen undifferenzierter Form und Phänotyp BOS geeignet ist.

Abbildung und Tabelle 41. Paarweise Vergleiche des Messwerts $PRM^{Emph\ periph}$ zwischen verschiedenen CLAD-Phänotypen.

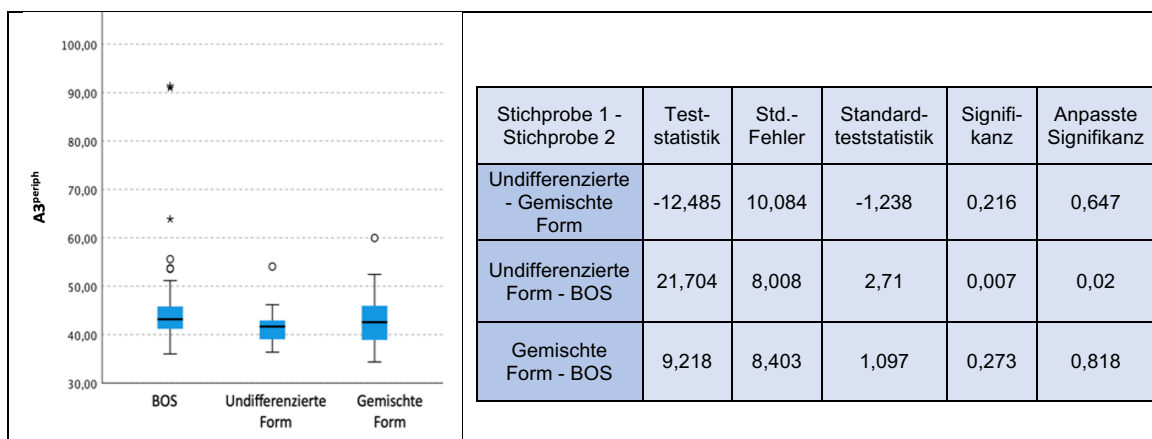


Boxplots zeigen den Median und Interquartilsabstand, die Whisker das Minimum und Maximum. Das Signifikanzniveau ist 0,05. Abkürzungen: CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom.

3.3.3. $A3^{periph}$ bei der Unterscheidung der verschiedenen CLAD-Phänotypen

Signifikante Unterschiede ergaben sich auch für $A3^{periph}$ beim Vergleich der verschiedenen CLAD-Phänotypen. Beim Phänotyp BOS zeigten sich signifikant höhere Werte für $A3^{periph}$ als bei undifferenzierter Form, sodass der Messwert für die Unterscheidung dieser zwei Phänotypen untereinander geeignet ist ($p=0,02$). Die Werte beim Vergleich von undifferenzierter und gemischter Form ($p = 1$) sowie auch von gemischter Form und Phänotyp BOS ($p = 1$) sind nicht signifikant unterschiedlich. Diese Ergebnisse wurden in Abbildung und Tabelle 42 gezeigt.

Abbildung und Tabelle 42. Paarweise Vergleiche des Messwerts $A3^{periph}$ zwischen verschiedenen CLAD-Phänotypen.

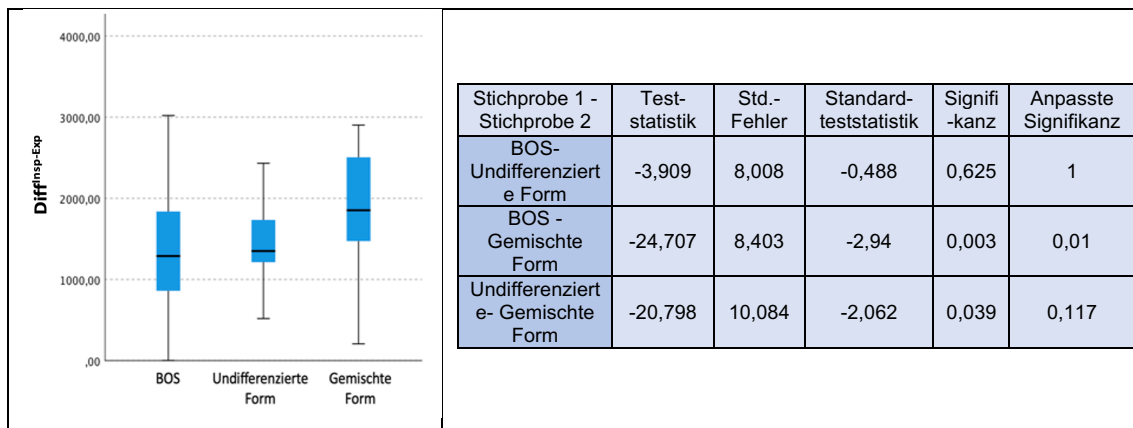


Boxplots zeigen den Median und Interquartilsabstand, die Whisker das Minimum und Maximum. Das Signifikanzniveau ist 0,05. Abkürzungen: CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom.

3.3.4. $\text{Diff}^{\text{Insp-Exp}}$ bei der Unterscheidung der verschiedenen CLAD-Phänotypen

Es zeigten sich signifikante Unterschiede auch für den Parameter $\text{Diff}^{\text{Insp-Exp}}$ beim Vergleich der CLAD-Phänotypen. Der Messwert ergab bei gemischter Form höhere Werte als bei dem Phänotyp BOS und somit erwies sich $\text{Diff}^{\text{Insp-Exp}}$ als geeignet um diese zwei CLAD-Phänotypen zu unterscheiden ($p=0,01$). Der Parameter war allerdings nicht geeignet um zwischen Phänotyp BOS und undifferenzierter Form ($p=1$), sowie auch zwischen undifferenzierter und gemischter Form ($p=0,117$) zu diskriminieren. Die Ergebnisse mit dazugehörigen Boxplots sind in Abbildung und Tabelle 43 dargestellt worden.

Abbildung und Tabelle 43. Paarweise Vergleiche des Messwerts $\text{Diff}^{\text{Insp-Exp}}$ zwischen verschiedenen CLAD-Phänotypen.



Boxplots zeigen den Median und Interquartilsabstand, die Whisker das Minimum und Maximum. Das Signifikanzniveau ist 0,05. Abkürzungen: CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom.

3.4. Korrelation quantitativer CT-Variablen mit der forcierten Einsekundenkapazität nach Lungentransplantation bei verschiedenen CLAD-Phänotypen

In den nachfolgenden Abschnitten werden Pearson-Korrelationen einzelner CT-Variablen mit dem FEV1% von Best bei BOS, undifferenzierter und gemischter Form von CLAD dargestellt. Korrelationen wurden graphisch mittels Streudiagrammen veranschaulicht. Aufgrund des Umfangs an untersuchten CT-Variablen, werden in diesem Abschnitt erneut nur signifikante Korrelationen angegeben.

3.4.1. Korrelation quantitativer CT-Variablen mit der forcierten Einsekundenkapazität nach Lungentransplantation bei BOS

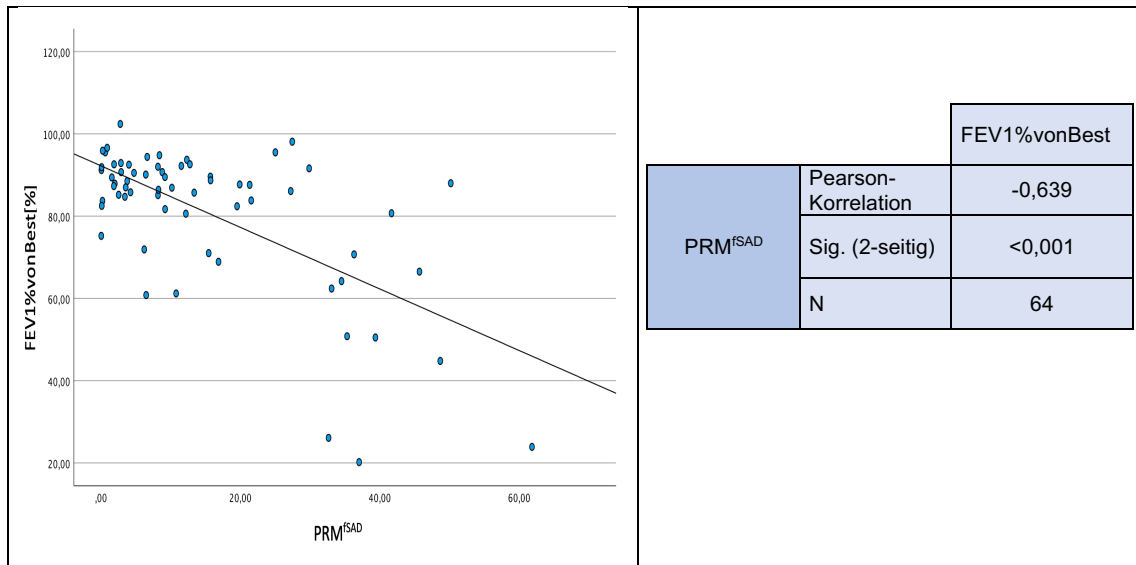


Abbildung 21. Streudiagramm der Variable PRM^{fSAD} mit FEV1 von Best% bei BOS.

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom; N: Anzahl der Patient*innen; Korrelation ist auf einem Niveau von 0,05 signifikant (zweiseitig).

Im Streudiagramm der Abbildung 22 ist der Zusammenhang zwischen der Variable MLD^{Exp} und dem FEV1% von Best veranschaulicht. Hier lässt sich ein signifikant positiver Zusammenhang ($p < 0,001$) der beiden Parameter finden. Bei einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,516$ wird hier aus einer mittleren Korrelation ausgegangen.

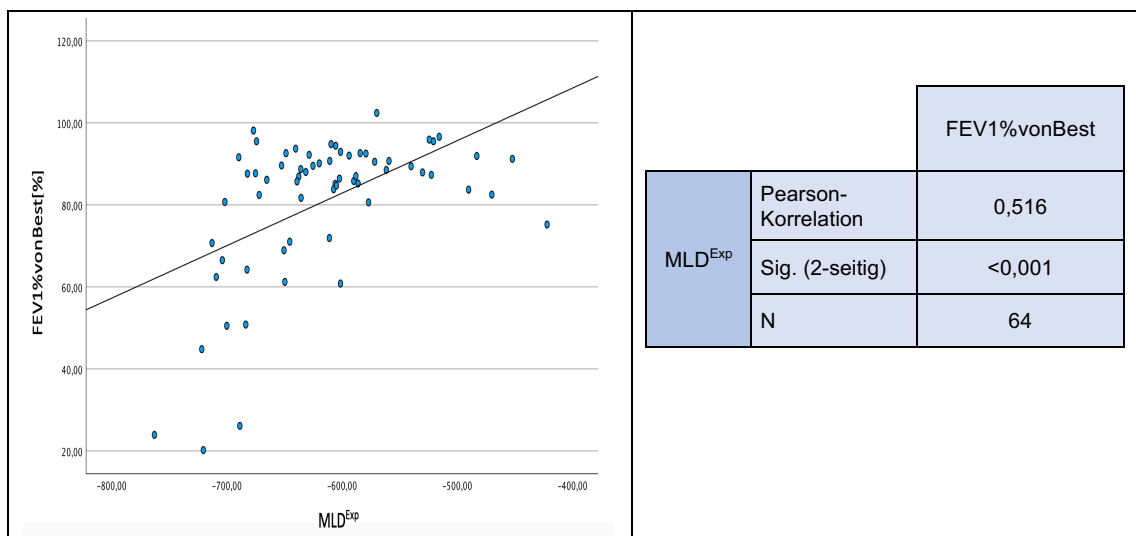


Abbildung 22. Streudiagramm der Variable MLD^{Exp} mit FEV1 von Best% bei BOS.

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom; N: Anzahl der Patient*innen; Korrelation ist auf einem Niveau von 0,05 signifikant (zweiseitig).

Für die Variable PRM^{Emph} lässt eine signifikante negative Korrelation mit FEV1% von Best aufzeigen ($p < 0,001$) mit einem Korrelationskoeffizienten $r = -0,584$, was einer mittleren Korrelation entspricht (Abb. 23).

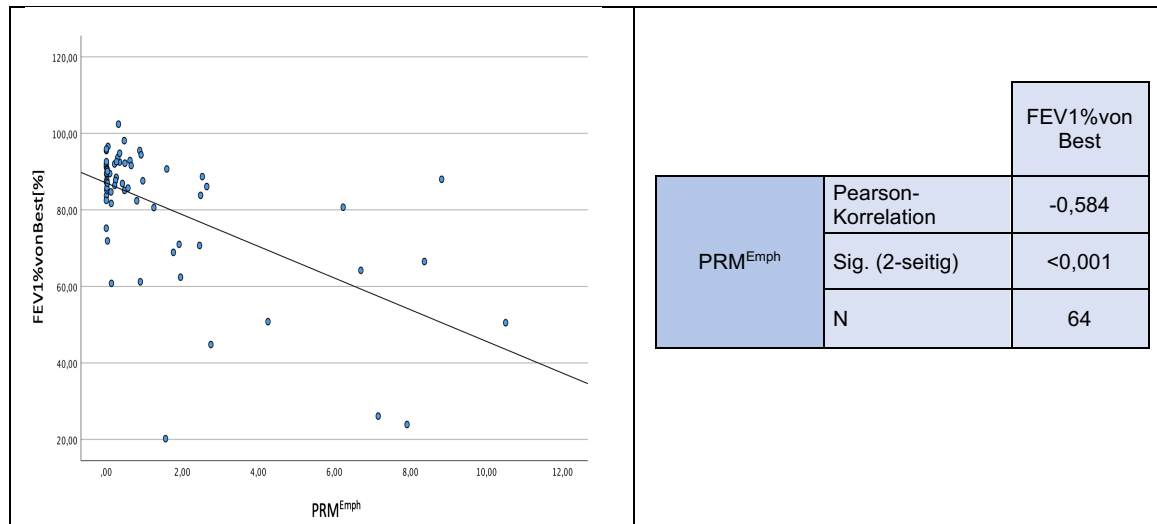


Abbildung 23. Streudiagramm der Variable PRM^{Emph} mit FEV1 von Best% bei BOS.

Abkürzungen: BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom; N: Anzahl der Patient*innen; Korrelation ist auf einem Niveau von 0,05 signifikant (zweiseitig).

3.4.2. Korrelation der quantitativen CT-Variablen mit den Lungenfunktionen nach Lungentransplantation bei der undifferenzierten Form der CLAD

Ähnlich wie bei der Diagnostik von BOS ergibt sich auch bei der Diagnostik der undifferenzierten Form von CLAD eine negative Korrelation zwischen der Variablen PRM^{Emph} und FEV1% von Best ($p = 0,002$). Allerdings mit einem Korrelationskoeffizienten $r = -0,611$ ist die Korrelation hier stärker (Abb. 24).

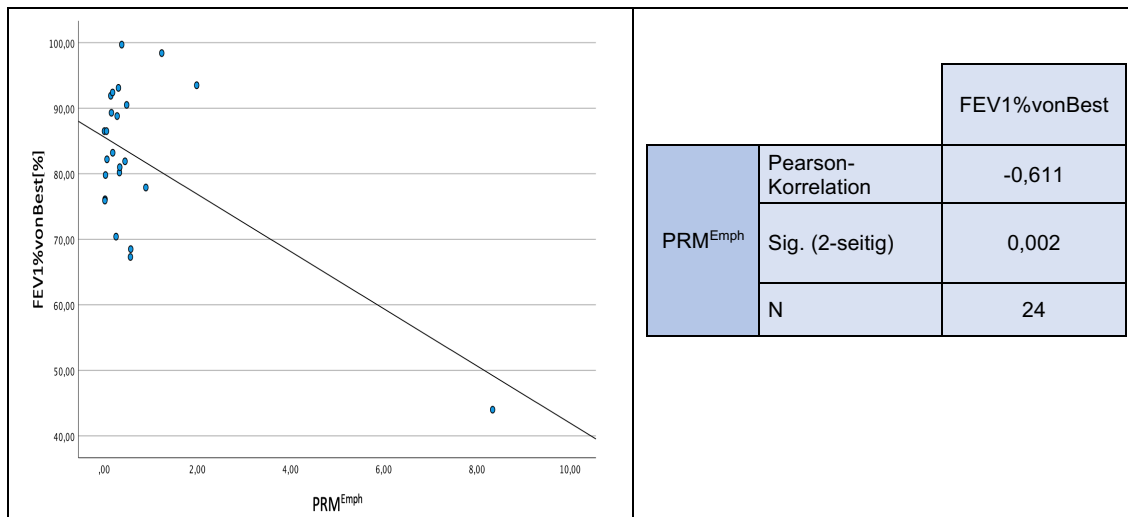


Abbildung 24. Streudiagramm der Variable PRM^{Emph} mit dem FEV1vonBest% bei undifferenzierter Form der CLAD.

Abkürzungen: CLAD: chronische Transplantatdysfunktion; N: Anzahl der Patient*innen; Korrelation ist auf einem Niveau von 0,05 signifikant (zweiseitig).

Bei der undifferenzierten Form von CLAD korrelierte die Variable AWPi10 negativ mit dem FEV1% von Best ($p = 0,002$). Zudem zeigte sich ein hoher Korrelationskoeffizient $r = -0,673$, sodass einen starken Zusammenhang zwischen den beiden Variablen besteht (Abb. 25).

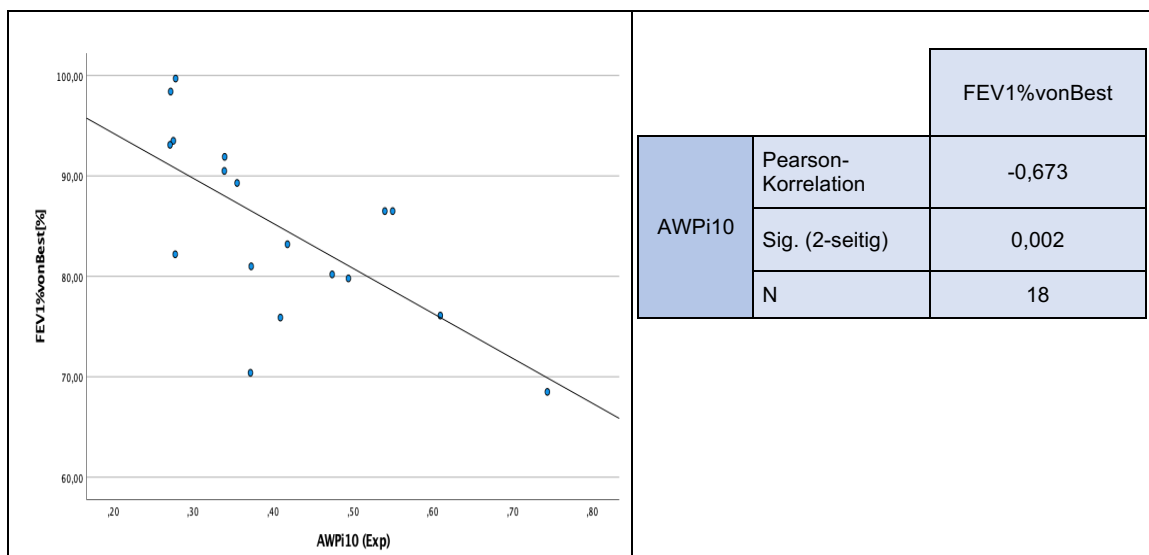


Abbildung 25. Streudiagramm der AWPi10 mit dem FEV1_{best}% bei undifferenzierter Form der CLAD.

Abkürzungen: CLAD: chronische Transplantatdysfunktion; N: Anzahl der Patient*innen; Korrelation ist auf einem Niveau von 0,05 signifikant (zweiseitig).

3.4.3. Korrelation der quantitativen CT-Variablen mit der forcierten Einsekundenkapazität Lungentransplantation bei der gemischten Form der CLAD

Bei der gemischten Form von CLAD korreliert die Variable MLDS signifikant mit dem FEV1% von Best ($p=0,028$). Im Streudiagramm erkennt man jedoch eine breite Streuung in den einzelnen Merkmalsausprägungen, was ein Zeichen der schwachen Korrelation ist. Dafür spricht auch der niedrigen Korrelationskoeffizient $r = -0,479$. (Abb. 26)

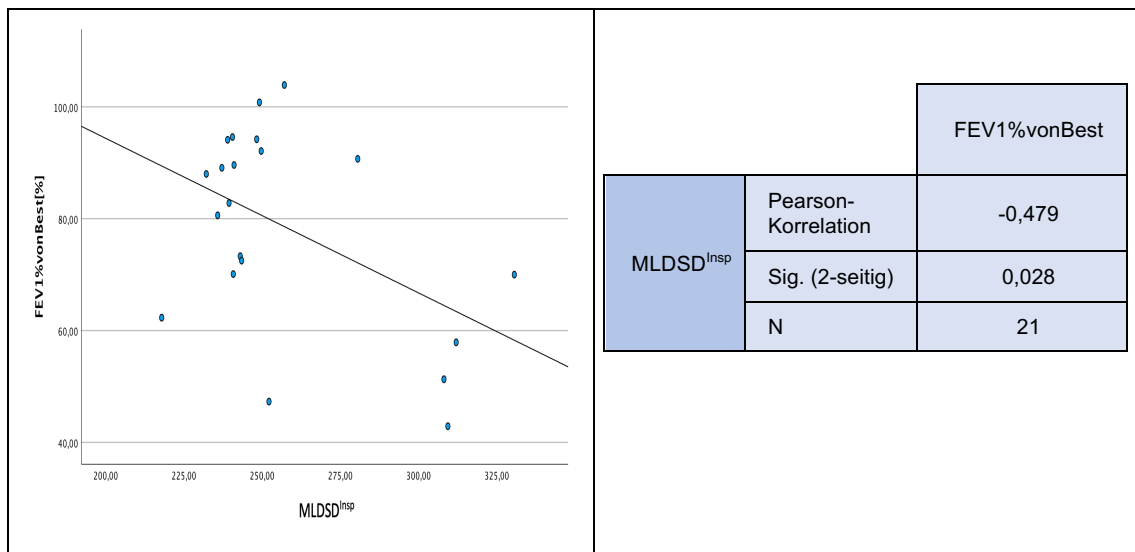


Abbildung 26. Streudiagramm der Variable MLDS^{Insp} mit dem FEV1 von Best% bei gemischter Form der CLAD.

Abkürzungen: CLAD: chronische Transplantatdysfunktion; N: Anzahl der Patient*innen; Korrelation ist auf einem Niveau von 0,05 signifikant (zweiseitig).

Eine ähnliche Verteilung der Merkmalsausprägungen lässt sich auch in der nachfolgenden Abbildung, die die Korrelation zwischen der Variablen A3^{periph} und FEV1% von Best darstellt, erkennen. Der niedrige Korrelationskoeffizient $r = -0,471$ entspricht einer negativen schwachen aber signifikanten ($p=0,031$) Korrelation (Abb.26).

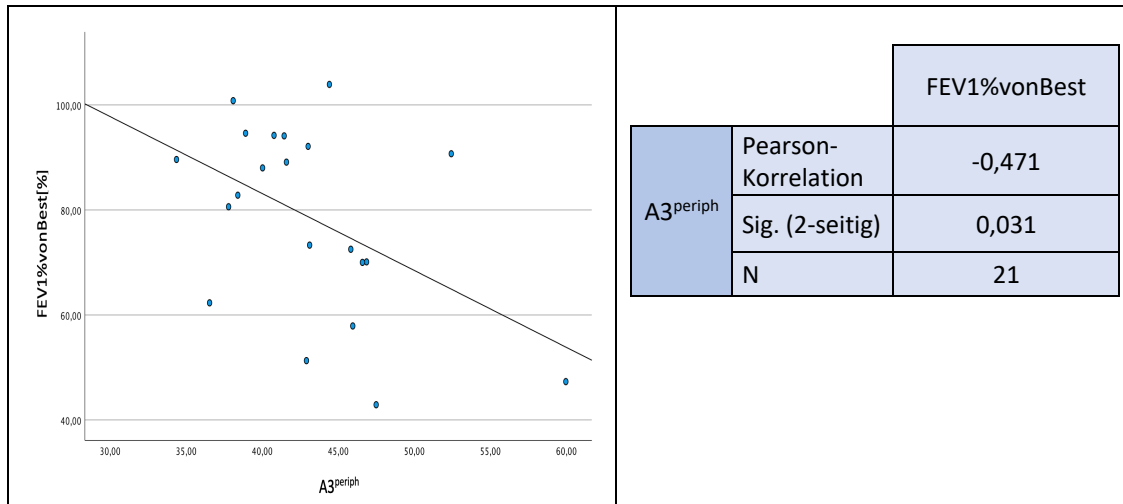


Abbildung 27. Streudiagramm der Variable A3^{periph} mit dem FEV1vonBest% bei gemischter Form der CLAD.

Abkürzungen: CLAD: chronische Transplantatdysfunktion; N: Anzahl der Patient*innen; Korrelation ist auf einem Niveau von 0,05 signifikant (zweiseitig).

4. Diskussion

4.1. Einführung

Die Lungentransplantation (LTX) hat sich zu einem etablierten Verfahren für Patient*innen im Endstadium einer Lungenerkrankung entwickelt. Durch diese Behandlungsmöglichkeit können Patient*innen mit schweren parenchymatösen oder vaskulären Lungenerkrankungen ohne andere Therapiealternative mit hinreichender Erfolgsaussicht behandelt werden (10, 11). Allerdings stellen die komplexe Vorbereitung, Durchführung der Transplantation und insbesondere die multiplen möglichen Komplikationen nach Transplantation, die Patient*innen und behandelnde Ärzt*innen vor große Herausforderungen. Für die frühzeitige Erkennung der postoperativen Komplikationen und Einleitung einer spezifischen Therapie kommt der Transplantationsnachsorge große Bedeutung zu (10, 116).

Eine wesentliche Ursache für die eingeschränkte Langzeitprognose der lungentransplantierten Patient*innen trotz optimaler Transplantationsnachsorge ist nach wie vor das Auftreten von chronischer Transplantatdysfunktion (CLAD) (5, 10, 11, 116). In Anbetracht dessen muss weiter nach besseren diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten bei CLAD gesucht werden. Das bessere Verständnis verschiedener Phänotypen der chronischen Abstoßung, die Weiterentwicklung deren Diagnostik, Vorhersage und Therapieoptionen sind für die Verbesserung des Langzeitergebnisses bei LTX von wesentlicher Bedeutung (115, 116).

Die vorliegende monozentrische, retrospektive Studie untersucht mehrere Aspekte der LTX hinsichtlich der Entwicklung der CLAD. Die Arbeit beinhaltet die Daten von lungentransplantierten Patient*innen, die im Zeitraum zwischen 14 März 2005 und 03 September 2019 transplantiert wurden. Eingeschlossen wurden insgesamt 79 Patient*innen mit und ohne Diagnose einer CLAD im Verlauf nach LTX. Die Daten der Computertomographien (CT) in der Studie wurden über einen Zeitraum von 8 Jahren (September 2012 bis Mai 2020) gesammelt. Wesentlich für die vorgelegten Analysen waren CTs in In- und Expiration. Insgesamt konnten 182 CTs im Rahmen der Studie mit dem computergestützten Programm YACTA ausgewertet werden.

Die Diagnose einer CLAD ist eine Ausschlussdiagnose und wird mit einem Abfall von $FEV1 \leq 80\%$ der patientenspezifischen Best-FEV1 definiert. Hierbei sollten andere Ursachen, die zu einem FEV1-Verlust führen können, ausgeschlossen sein (8). Nach

o.g. Definition und in Übereinstimmung mit dem Bericht der International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT) von 2019 wurden auch die Patient*innen in der Kohorte retrospektiv diagnostiziert. Die aktuell verfügbaren diagnostische Methoden, Vorhersage und therapeutischen Optionen sind weiterhin limitiert, so dass CLAD sich weiterhin als Herausforderung in der Nachsorge herausstellt.

Das Ziel dieser Studie war herauszufinden, ob softwaregestützt ermittelte CT-Parameter einen Beitrag zur Diagnose und Vorhersage von CLAD leisten können. Weiterhin sollte die Frage beantwortet werden, ob diese Methode für die Einteilung von CLAD in einen Phänotyp bzw. zur Differenzierung der verschiedenen CLAD-Phänotypen voneinander geeignet ist. Außerdem wurde untersucht inwieweit die softwaregestützt ermittelten CT-Parameter mit lungenfunktionellen Messwerten korrelieren, die zur Diagnose einer CLAD herangezogen werden. Im Folgenden wird auf diese Fragen genauer eingegangen.

4.2. Indikationsspektrum der Transplantation

Die mit Abstand häufigste Indikation zur LTX in dem untersuchten Patientenkollektiv von 79 Patient*innen waren die interstitiellen Lungenerkrankungen (49,5%, n=47), unterteilt in die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) (11,4%, n=9) und andere Fibrosen (48,1%, n=38). Die zweithäufigste Indikation mit 19% (n=15) war die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) mit oder ohne begleitendem Lungenemphysem, gefolgt von der cystischen Fibrose (CF) an dritter Stelle (17,7%, n=14). Die seltensten Indikationen waren die Lymphangioliomyomatose LAM und die pulmonale Hypertonie (PH) mit jeweils 1,3% (n=1) und 2,5% (n=2).

Verglichen mit den Daten der ISHLT (1990 - 2017), nach denen die COPD (31%) und die interstitiellen Lungenerkrankungen (30,3%) vergleichbar häufig vertreten sind (115), ist der Anteil der Patient*innen mit interstitiellen Lungenerkrankungen in dem untersuchten Studienkollektiv größer. Dieser Unterschied in der Indikationsverteilung ist zum einen durch die wesentlich höhere Patientenzahl und zum anderen durch den längeren Zeitabstand (1990 – 2017) des internationalen Registers im Vergleich zu dem untersuchten Studienkollektiv zu erklären (115). Vor allem nach der Einführung des Lungenallokations-Scores (LAS) 2011 hatte sich das Indikationsspektrum von der COPD weg hin zu den interstitiellen Lungenerkrankungen verschoben. Laut dem neusten Bericht von ISHLT von 2022 ist der Anteil der Patient*innen mit interstitiellen Lungenerkrankungen ebenfalls zunehmend (115).

Hinsichtlich der Transplantationsindikation ist allerdings das Studienkollektiv mit der Indikationsverteilung in Deutschland vergleichbar, da nach der Statistik der DSO die interstitiellen Lungenerkrankungen im Jahr 2021 die häufigste Indikationsgruppe zur LTX war (13).

4.3. Heterogenes Kollektiv

In Zusammenschau der Ergebnisse hinsichtlich Empfänger- und Spenderdaten, sowie auch hinsichtlich der präoperativen, intraoperativen und postoperativen Aspekte ergibt sich ein insgesamt heterogenes Patientenkollektiv. Eine Beeinträchtigung der Ergebnisse durch diese Unterschiede ist nicht auszuschließen. Die Anwendung zu enger Ein- und Ausschlusskriterien, hätte jedoch die Zahl der Untersuchungen bei insgesamt begrenzter Zahl lungentransplantierte Patient*innen deutlich reduziert. Um kleine statistische Unterschiede und Korrelationen zu erfassen ist eine ausreichende Patientenzahl unabdingbar.

4.4. Diagnostische Wertigkeit der softwaregestützt berechneten CT-Parameter in der Diagnose und Vorhersage der CLAD

Nach den Berichten der ISHLT von 2018 ist die CLAD mit 30% weiterhin die häufigste Todesursache nach dem 1. Postoperativen Jahr nach LTX (61, 116). Diese Zahlen und die bis dato wenigen Therapiemöglichkeiten der CLAD implizieren die Bedeutung der frühen Diagnosestellung und gezielter, Phänotyp-gerechter Behandlungsversuche (61). Vor diesem Hintergrund wurde in dieser Studie nach CT-Parameter gesucht, die über eine Aussagekraft bei der Diagnostik und Vorhersage von CLAD verfügen. Hierdurch könnten Risikopatient*innen früher identifiziert und eine gezielte Therapie eingeleitet werden, die wiederum die Prognose dieser Patient*innen zukünftig verbessern könnte.

Im Folgenden wird zuerst auf die einzelnen computergestützt-berechneten CT-Parameter eingegangen.

4.4.1. Mittlere Lungendichte (MLD)

In der vorliegenden Arbeit wies man eine diagnostische Aussagekraft der mittleren Lungendichte (MLD) gemessen sowohl in der Expiration als auch in der Inspiration nach. Der Abfall der mittleren Lungendichte in Expiration (MLD^{Exp}) kann mit hoher Sensitivität und Spezifität (87,5%, 80,4%) ein BOS diagnostizieren. Geeignet dafür ist auch die Messung der mittleren Dichte in Inspiration (MLD^{Insp}) allerdings mit angemessener Sensitivität und Spezifität (75%, 76,8%). Außerdem zeigte sich die Variable MLD^{Exp} dafür geeignet das Auftreten des BOS innerhalb von einem Jahr nach der CT mit einer Wahrscheinlichkeit von 100% vorherzusagen.

Die mittlere Lungendichte (MLD) und ihr Verhältnis in In- und Expiration (I/E MLA) wurden in einer Studie von Dettmer et al. bereits untersucht (103). Hierbei lässt sich eine Zunahme der MLD mit der Entwicklung von BOS zeigen. Wie auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich in der Studie von Dettmer et al. eine hohe Genauigkeit bei der Diagnosestellung von BOS (103). Ein relevanter Vorhersagewert der Diagnose konnte allerdings hier nicht nachgewiesen werden. Im Rahmen der angesprochenen Studie wurden insgesamt 122 Lungentransplantationspatient*innen mit und ohne BOS in Verhältnis 1:2 untersucht. Vor dem Auftreten von BOS zeigten die Patient*innen mit und ohne zukünftige Entwicklung von BOS keine signifikanten Unterschiede bezüglich des MLD Wertes, was in der vorliegenden Arbeit nun dargelegt werden konnte (103).

In der Studie von Horie et al. konnte festgestellt werden, dass eine Erhöhung der Lungendichte in der Routine-CT bei gleichzeitigem Abfall der $FEV1 \geq 10\%$ der Baseline, ein Prädiktor für die Entwicklung der CLAD ist und somit auch einen Vorhersagewert enthielt (104). Der Parameter MLD war in dieser Untersuchung nicht signifikant für die Prädiktion einer CLAD (ohne Unterteilung auf Phänotypen) in den nächsten 1 oder 2 Jahren. Möglicher Grund dafür ist, dass die Berechnung der individuellen Lungendichte in der Arbeit von Horie et al. unter Verwendung der quantitativen Dichte Metriken erfolgte, was einer anderen Messmethode entspricht (104). Relevant für die widersprüchlichen Ergebnisse könnte auch die Tatsache sein, dass die statistische Analyse ohne Unterteilung der CLAD auf Phänotypen erfolgte. Außerdem wurden hier die CTs berücksichtigt, die zum Zeitpunkt des Abfalls von $FEV1 \geq 10\%$ der Baseline durchgeführt wurden. Zusammenfassend sind die unterschiedlichen Ergebnisse in den beiden Studien a.e. durch die methodischen Unterschiede zu erklären (104).

4.4.2. E/I MLA (Expiratory to inspiratory ratio of mean lung attenuation)

Einer von den Parametern, der mit einer hohen Sensitivität aber geringen Spezifität (100%, 42,5%) eine Vorhersagefähigkeit des BOS innerhalb von zwei Jahren nach der CT in dieser Untersuchung gezeigt hat war E/I MLA (AUC 0,739). Untersucht im Rahmen der Vorhersage innerhalb von 365 Tage zeigte dieser Parameter allerdings nur eine knapp signifikante Separation (AUC 0,677) und somit ergab sich hier keine hohe Aussagekraft.

Der Parameter wurde in der Studie von Dettmer et al. zusammen mit MLD bereits untersucht (83, 103). Trotz guter diagnostischer Aussagekraft zeigte sich hier keinen relevanten Vorhersagewert. Die Gründe für diese abweichende Ergebnisse wurden bereits in 4.4.1 erläutert. Ansonsten wurde E/I MLA lediglich bei rauchenden Patient*innen oder solchen mit bereits bestehender COPD evaluiert (83, 84).

4.4.3. Standardabweichung der mittleren Lungendichte (MLDSD)

Die Standardabweichung der mittleren Lungendichte (MLDSD) gemessen in der Inspiration erwies sich mit einer hohen Spezifität und mäßiger Sensitivität (81,8%, 63,6%) geeignet für die Diagnostik von dem gemischten Phänotyp der CLAD. Weitere Studien, die die Anwendung von MLDSD für Diagnostik oder Vorhersage der CLAD liegen nicht vor. Bei der niedrigen Zahl der Patient*innen mit gemischtem CLAD-Phänotyp in dem Patientenkollektiv müssen weitere Untersuchungen folgen.

4.4.4. Lungenvolumen (LuVol) und Differenz zwischen inspiratorischen und expiratorischen Lungenvolumen ($\text{Diff}^{\text{Insp-Exp}}$)

Die Messung des Lungenvolumens in der untersuchten Kohorte durch das Programm YACTA ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von BOS. Der Parameter LuVol gemessen in Expirations-CT kann mit einer Sensitivität von 75% und Spezifität von 69,6% bei der Diagnostik des BOS hilfreich sein. Der Abfall der Variable $\text{Diff}^{\text{Insp-Exp}}$ zeigte sich hierfür noch besser geeignet mit einer Sensitivität und negativem prädiktiven Wert von 100%. Eine vergleichbare Studie, die den Zusammenhang von Lungenvolumen und dem Auftreten von CLAD untersucht hat, ist bisher noch nicht bekannt. Wichtig ist zu erwähnen, dass die Messung von Lungenvolumina mit verschiedenen Software Programmen sehr heterogene Werte liefert. Diese Schlussfolgerung stammt aus der Studie von Lim et al., wobei das Volumen

für jeden segmentierten anatomischen Lungenlappen und die gesamte Lunge durch unterschiedliche Programme berechnet und miteinander verglichen wurde (86).

4.4.5. Prozente des Air-Trappings A1, A2, A3 und A1^{periph}, A2^{periph}, A3^{periph}

In der vorliegenden Arbeit wurde eine hohe Aussagekraft der Parameter A1, A2 und A3 bei der Diagnostik des BOS nachgewiesen. Diese Aussage wurde mit einer Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 78,6% für A1, einer Sensitivität von 75% und Spezifität von 82,1% für den A2 und Werte von 100% und 71,4% für den A3 im Ergebnis teil dieser Arbeit belegt. Außerdem zeigte sich der Parameter A3 als der Einzige, der für die Diagnostik von CLAD ohne Unterteilung in Phänotypen geeignet ist.

Die Messung der Variablen A1-A3 in peripheren Lungenbereichen zeigte höhere Sensitivität und Spezifität (72,2% - 90,9%; 81,8% - 90,9%) in der Diagnostik der gemischten Form der CLAD. In der Diagnostik des BOS hingegen konnte diesbezüglich keine Signifikanz eruiert werden. In der Diagnostik des BOS wiederum zeigten die Variablen A1-A3 ohne periphere Zentrierung gute diagnostische Aussagekraft. Zudem waren diese Variablen gemessen in der Peripherie nicht nützlich bei der Diagnosestellung des BOS. Daher können wir schlussfolgern, dass A1-A3 besser geeignet sind für die Diagnostik des BOS und dessen Messung in der Peripherie als für die Diagnostik der gemischten Form der CLAD.

Hinsichtlich der Vorhersage des BOS innerhalb von einem Jahr nach CT lieferten die Variablen A1 bis A3, gemessen in den peripheren Bereichen der Lungen, signifikante Daten. Hierbei zeigten die Parameter zwar unterschiedliche aber insgesamt starke Eignung (AUC 0,903; 0,851; 0,757), zur Vorhersage des BOS auf.

Die Prozentsätze des Air-Trappings A1, A2 und A3 wurden im Jahr 2013 in der Arbeit von Goris et al. bei Patient*innen mit CF untersucht (121). Hierbei konnte bewiesen werden, dass die Messung der Variablen A1, A2 und A3 eine leichte CF von gesunden Patient*innen aus der Kontrollgruppe unterscheiden kann und somit die Methode für die Diagnostik des Krankheitsbildes geeignet ist (121). Eine vorherige Arbeit hinsichtlich der Diagnostik oder Vorhersage von BOS ist aktuell nicht veröffentlicht.

4.4.6. Parametric response mapping (PRM)

Die bildgebende Verarbeitungstechnik PRM mit den Parameter PRM^{Norm} , PRM^{fSAD} , PRM^{Emph} , sowie auch deren Messungen in den peripheren Lungenanteile, in den CTs von lungentransplantierten Patient*innen zeigte eine relevante diagnostische Qualität. Sowohl in der Diagnostik des BOS und der gemischten Form der CLAD, als auch bei der Vorhersage des BOS innerhalb des ersten Jahres nach CT zeigten die Parameter signifikante Aussagekraft. Mit Zunahme der Parameter PRM^{fSAD} , PRM^{Emph} und $PRM^{Norm\ periph}$ wurde die Diagnose BOS immer wahrscheinlicher und es zeigte sich eine signifikante Separation in den ROC-Analysen. Die Abnahme der Variable PRM^{Norm} hingegen kann die Diagnose BOS mit einer Wahrscheinlichkeit von 95,6% bestätigen. Mit einer ausgezeichneten Separation (AUC-Werte über 0,8) zeigten sich die Parameter $PRM^{fSAD\ periph}$ und $PRM^{Emph\ periph}$ auch für die Diagnosestellung von gemischter Form der CLAD geeignet. Außerdem kann die Variable PRM^{Emph} mit einer hohen Spezifität 83,3% und moderaten Sensitivität von 66,7% das Auftreten des BOS in dem 1 Jahr nach der CT vorhersagen.

Die Befunde der vorliegenden Studie stimmen überein mit den Ergebnissen von Verleden et al. (106). Die Gruppe hatte die PRM-Technik mit den o.g. Parametern bei 20 lungentransplantierten Patient*innen mit diagnostiziertem BOS und bei 20 gesunden Transplantatempfänger*innen evaluiert. Im Rahmen dieser retrospektiven Studie von Verleden et al. wurde der potentielle Wert der seriellen PRM-Messungen bei der Diagnose und Überwachung von Patient*innen mit BOS demonstriert (106). Die Patient*innen mit restriktiver Form von CLAD (TLC Abfall $\geq 10\%$) sind aus dieser Arbeit ausgeschlossen worden. Interessant war in dieser Studie die Feststellung, dass der Parameter PRM^{fSAD} in der CT zu Ende der Beobachtungszeit signifikant höher war im Vergleich zu dem Wert vor dem Auftreten des BOS. Der Parameter PRM^{Norm} sank vom Zeitpunkt vor dem Auftreten des BOS (3 Monate bis 1 Jahr vor BOS) zum Zeitpunkt der Diagnose des BOS, allerdings ohne weiteren Rückgang nach der Diagnose. Trotz relativ geringer Anzahl der Patient*innen in der Studie von Verleden et al. konnten diese Ergebnisse mit signifikanter Korrelation zwischen Anstieg des PRM^{fSAD} und Abfall der FEV1-Werte unterstützt werden. Außerdem trat der Anstieg von PRM^{fSAD} vor dem Abfall des FEV1-Wertes, sodass sich der Parameter auch für Vorhersage des BOS geeignet zeigte. Abschließend bestätigen die eigenen Daten die Ergebnisse von Verleden et al., dass die Bildverarbeitungstechnik PRM in der Diagnostik und Vorhersage des BOS verwendbar ist und kann diese zukünftig in der Praxis unterstützen (106).

In der Studie von Boes et al. wurde der Nutzen von PRM zur Überwachung des Krankheitsverlaufs bei Patient*innen mit COPD untersucht (107). Hier habe sich signifikanter Anstieg von PRM^{Emph} über einen Zeitraum von 1 Jahr ergeben (107). Hierdurch konnte gezeigt werden, dass die Methode die Möglichkeit den Krankheitsstatus und das Therapieansprechen zu überwachen bietet. (107). Studien bezüglich der Aussagekraft und Verwendbarkeit von dem Parameter PRM^{Emph} bei CLAD liegen aktuell nicht vor.

4.4.7. Relative Volumenänderung RVC856 (Relative Volume Change -856 to -950 (RVC 856-950))

In der vorliegenden Arbeit erwies sich der Parameter RVC856 als verwendbar mit einer niedrigen Sensitivität von 45,5% und hohen Spezifität 100% um die Diagnose der gemischten Form der CLAD zu stellen. Der Parameter wurde bisher bei COPD, die sich ebenfalls mit obstruktiver Ventilationsstörung charakterisiert, untersucht und publiziert (84, 85).

Hersch et al. zeigten ebenfalls, dass RVC 856 eben wie auch E/I MLA in Inspirations- und Expirations-CT als Marker für Erkrankungen der kleinen Atemwege dienen können (84). Matsuoka et al. haben eine signifikante Korrelation von RVC856 in In- und Expirations-CT mit dem Lungenfunktionsparameter FEV1 bei 36 COPD Patient*innen zeigen können, die den Schweregrad der Atemfunktionsstörung widerspiegeln (85). Somit stellte sich der Parameter geeignet für die Quantifizierung von Air-Trapping bei Patient*innen mit COPD heraus (85). Dies ist mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit bei CLAD bedingt vergleichbar, nachdem die gemischte Form der CLAD nicht unbedingt einer ähnlichen Pathophysiologie mit FEV1-Abfall, Dysfunktion der kleineren Atemwege und dem Auftreten von Air-Trapping folgen muss.

Allerdings hat die vorliegende Studie die Einschränkung der relativ geringen Patientenzahl. Um die Gültigkeit dieses Ergebnisses zur Diagnosestellung der gemischten Form der CLAD zu beweisen, sollte der Parameter auf eine größere Gruppe von Patient*innen angewendet werden. Ungeklärt bleibt bisher auch warum der Parameter in der hier untersuchten Kohorte einzig für Diagnostik der gemischten Form der CLAD verwertbar war. Laut bestehender Literatur korreliert der Parameter nicht nur mit FEV1 sondern auch mit FEF25-75% und RV/TLC, die nicht vollständig repräsentativ für die Obstruktion der kleineren Atemwege und Air-Trapping sind (85). Diese Tatsache deutet darauf hin, dass RVC856 nicht nur eine Einschränkung des Luftstroms

widerspiegelt, die durch eine Erkrankung der kleineren Atemwege verursacht wird, sondern auch andere pathophysiologische Bedingungen. Das zunehmende Verständnis der pathophysiologischen Grundlagen der gemischten Form der CLAD könnte zukünftig die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich Anwendbarkeit von RVC856 bei der Diagnostik der verschiedenen CLAD-Phänotypen erklären (85).

4.4.8. Standardisierte Atemwegswanddicke bei einem Innenumfang von 10mm (AWPi10)

Eine signifikante Aussagekraft des Parameters AWPi10 konnte in dieser Arbeit sowohl bei der Diagnostik der gemischten Form der CLAD als auch bei der Diagnostik der undifferenzierten Form der CLAD nachgewiesen werden. Bei der Diagnostik der gemischten Form der CLAD ergab sich eine perfekte Spezifität von 100% und mäßige Sensitivität von 63,3% und bei der Diagnostik der undifferenzierten Form eine perfekte Sensitivität von 100 % und mäßige Spezifität von 66,7%.

Der Parameter wurde bereits in mehreren Studien untersucht (109, 112, 113). Allerdings gab es bisher keine Arbeit hinsichtlich der Rolle dieser Technik bei lungentransplantierten Patient*innen. In einer Studie von Telenga et al. hat sich gezeigt, dass AWPi10 mit höherem Alter abnimmt, was möglicherweise auf strukturelle Veränderungen der Atemwege zurückzuführen ist (109). Darüber hinaus haben Raucher*innen höhere AWPi10 Werte, was durch Umbau oder Entzündung der Atemwege zu erklären ist. Diese sinken allerdings mit 0,002mm im Jahr bei gesunden Raucher*innen (109). Außerdem zeigte sich eine Assoziation der höheren AWPi10 Werte mit den niedrigen FEV₁, FEF_{25-75%}, FVC, FEV₁/FVC-Werte der Lungenfunktion (109). Die Studie von Miller et al. zeigte erhöhte AWPi10 Werte bei Patient*innen mit interstitiellen Lungenveränderungen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (112). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Anomalien der Atemwege eine Rolle bei der frühen Pathogenese der Lungenfibrose spielen oder mit dieser korreliert werden können (112). Zusammenfassend lässt sich Schlussfolgern, dass alle o.g. Krankheitsbilder mit anatomischen Veränderungen der Atemwege einhergehen und dies erklärt auch die Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse. So ist nachvollziehbar, dass der Parameter auch bei den Veränderungen der Atemwege im Rahmen der CLAD wertvoll sein kann.

4.4.9. Prozent der Bronchialwandfläche (wall area percentage Wall%)

Die Annahme, dass der Parameter Wall% über Aussagekraft bei der Diagnostik der CLAD verfügt, konnte in der vorliegenden Arbeit nur bei der undifferenzierten Form der CLAD bestätigt werden, wobei die Sensitivität und Spezifität in einem hohen Bereich lagen (75%, 86,7%). Die Befunde der hier vorliegenden Studie stimmen im Wesentlichen mit denen im Jahr 2014 von Dettmer et al. publizierten Ergebnisse überein (105). In o.g. Arbeit wurde der Parameter Wall% bei 25 Patient*innen mit BOS und 116 Patient*innen ohne BOS untersucht und miteinander verglichen. Von Bedeutung bei der Interpretation ist, dass diese Studie vor der Einleitung der neuen Definition für BOS durchgeführt worden ist (105). So kann angenommen werden, dass in der Untersuchungskohorte Patient*innen mit allen CLAD-Phänotypen eingeschlossen waren. Die Daten von Dettmer et al. zeigten, dass die Wall% in Inspiration bei Patient*innen mit BOS signifikant größer ist als bei Patient*innen ohne BOS (105). Die Wall%-Messungen waren allerdings signifikant vom Lungenvolumen abhängig, sodass die Verwendung von Wall% alleine zur Unterscheidung von Patient*innen mit und ohne BOS nicht möglich war. Wall% in Expiration hat keinen signifikanten Unterschied in der selben Arbeit von Dettmer et al. Gezeigt (105). Eine Korrelation mit dem Abfall des FEV1-Wertes zeigte sich in der Arbeit von Dettmer et al. ebenfalls nicht (105).

Weiterhin ungeklärt bleibt die Rolle von Wall% bei der Diagnostik der undifferenzierten Form der CLAD. In Anbetracht der geringen Anzahl von Patient*innen mit undifferenzierter Form der CLAD in der vorgestellten Arbeit und bestehender Literatur muss dieses Ergebnis in zukünftigen größeren Studien noch weiter untersucht werden.

4.5. Gruppenvergleiche

In Folge der Unterteilung der CLAD in BOS, RAS, undifferenzierte und gemischte Form besteht auch die Notwendigkeit die verschiedenen Phänotypen voneinander zu differenzieren und eine CLAD entsprechend einzuteilen. Phänotypen-spezifische Biomarker sind für die Praxis von großer Bedeutung um weitere mögliche diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Die aktuell verwendete Differentialdiagnostik der verschiedenen Phänotypen wurde in der Einleitung erläutert.

In der vorgestellten Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass einige softwaregestützten CT-Parameter zur Differenzierung der verschiedenen CLAD-Phänotypen herangezogen werden können. Diese Analyse erfolgte durch nicht parametrische Tests.

Beim Vergleich der softwaregestützten Parametern $PRM^{fSAD\ periph}$, $PRM^{Emph\ periph}$ und $A3^{periph}$ fielen signifikant unterschiedliche Werte zwischen undifferenzierter Form der CLAD und BOS auf, was darauf hindeutet, dass diese Parameter in der Lage sind, beiden Phänotypen zu differenzieren. Der Messwerte von alle 3 Parameter ($PRM^{fSAD\ periph}$, $PRM^{Emph\ periph}$ und $A3^{periph}$) zeigten beim Phänotyp BOS signifikant höhere Werte als bei der undifferenzierten Form. Für den Parameter $Diff^{Insp-Exp}$ hingegen ergaben sich signifikant unterschiedliche Werte beim Vergleich zwischen undifferenzierter und gemischter Form der CLAD, was auf eine Unterscheidungsfähigkeit hindeutet. Der Messwert ergab bei gemischter Form höhere Werte als bei dem Phänotyp BOS.

Die vorgelegten Ergebnisse sind für den klinischen Einsatz möglicherweise nützlich, zumal es bisher nur wenige publizierte Daten zur Differenzierung der verschiedenen CLAD-Phänotypen gibt. Verleden et al. sowie auch Bergastegiu et al. analysierten die Spülflüssigkeit von stabilen BOS und RAS Patient*innen auf verschiedene Zytokine als mögliche Phänotyp-spezifische Marker (8, 126). Statistisch signifikante Unterschiede in der Konzentration von verschiedenen Zytokinen fanden sich in den beiden Studien allerdings nicht (8, 126). Weitere Arbeiten, in deren Kontext die Differenzierung zwischen den verschiedenen CLAD-Phänotypen bei lungentransplantierten Patient*innen vorgenommen wurden, sind in der Literatur nicht zu finden.

Obwohl die hier vorgelegten Daten bezüglich der Differenzierung zwischen den CLAD-Phänotypen sehr ermutigend sind, müssen die Ergebnisse an einer größeren Kohorte bestätigt werden, gerade für die undifferenzierte und gemischte Form, welche viel seltener auftreten als das BOS.

4.6. Korrelation der quantitativen CT-Variablen mit den Lungenfunktionen nach Lungentransplantation bei verschiedenen CLAD-Phänotypen

4.6.1. Mittlere Lungendichte (MLD)

In der Korrelationsanalyse nach Pearson ergab sich für die Variable MLD^{Exp} in Bezug auf die FEV1 als % der postoperativen Bestwerte bei BOS Patient*innen eine starke Korrelation ($p < 0,001$, $r = 0,516$). Im Ergebnisteil der vorgelegten Arbeit wurde bereits gezeigt, dass dieser Parameter sowohl bei der Diagnostik als auch bei der Vorhersage des BOS verwendbar ist.

4.6.2. Standardabweichung der mittleren Lungendichte (MLDSD)

Die Annahme, dass $MLDSD^{Insp}$ für die Diagnostik der gemischten Form der CLAD geeignet ist konnte im Ergebnisteil dieser Arbeit bestätigt und gezeigt werden. Dieses Ergebnis konnte dann mit der signifikanten Korrelation zwischen den Parameter $MLDSD^{Insp}$ und FEV1% von Best ($p=0,028$) bei Patient*innen mit gemischter Form der CLAD bestätigt werden.

4.6.3. Prozente des Air-Trapplings

In der vorliegenden Arbeit wurde eine hohe diagnostische Aussagekraft der Parameter $A3^{periph}$ in der Diagnostik der CLAD ohne Unterteilung in Phänotypen nachgewiesen. In der Pearson Analyse korreliert der Parameter signifikant mit FEV1% von Best bei Patient*innen mit gemischter Form der CLAD. In der Studie von Goris et al. konnte keine Korrelation der Variablen A1, A2 und A3 mit Lungenfunktionsparametern, mit Ausnahme des Verhältnisses Residualvolumen (RV) zu totaler Lungenkapazität (TLC), nachgewiesen werden (121). Aufgrund des Unterschiedes von den untersuchten Krankheitsbildern, ist ein direkter Vergleich mit der vorliegenden Studie nicht zielführend.

4.6.4. PRM^{fSAD}

Bezüglich der diagnostischen Aussagekraft von PRM^{fSAD} stützt die vorgestellte Arbeit die vorhandene Literatur und bestätigte die Relevanz des Parameters bei der Diagnostik des BOS (106). Noch ein Argument für dieser Schlussfolgerung ist der Zusammenhang zwischen den Messwerten für PRM^{fSAD} und dem FEV1% von Best mit einem hohen Korrelationskoeffizient von -0,639. Diese Feststellung stimmt mit den Ergebnissen von Verleeden et al. überein (106). Er präsentierte ebenfalls einen umgekehrten Zusammenhang von FEV1 und PRM^{fSAD} bei BOS Patient*innen mit einem ähnlichen Korrelationskoeffizienten ($r = -0,64$; $p = 0,006$) (106).

4.6.5. PRM^{Emph}

Die diagnostische Aussagekraft von PRM^{Emph} in der Diagnostik und Vorhersage des BOS in dem untersuchten Patientenkollektiv wurde im Ergebnisteil gezeigt. Die Variable PRM^{Emph} korreliert zudem mit einem Koeffizienten von $r = -0,584$ ($p < 0,001$). Die

Ergebnisse der Korrelationsanalyse ergaben, dass die Variable PRM^{Emph} mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,584$ umgekehrt mit FEV1% von Best bei BOS Patient*innen korreliert ($p < 0,001$). Vergleichbare Untersuchungen wurden bislang nicht veröffentlicht.

4.6.6. Standardisierte Atemwegswanddicke bei einem Innenumfang von 10mm (AWPi10)

Die Messwerte für AWPi10 korrelieren umgekehrt mit dem FEV1% von Best bei undifferenzierter Form der CLAD. Somit scheint der AWPi10 bei steigender Einschränkung der Lungenfunktion zuzunehmen. Laut der vorliegenden Literatur ist der Parameter AWPi10 bei lungentransplantierten Patient*innen bisher noch nicht untersucht worden. Eine Korrelation der erhöhten Messwerte dieses Parameters mit niedrigeren FEV1 Werten unabhängig von Alter, Geschlecht, Größe und Raucherstatus ist bereits von Telenga et al. im Jahr 2017 veröffentlicht worden (109).

Zusammenfassend wurden in der bislang publizierten Literatur die Parameter MLD, E/MLA, PRM^{fSAD} , $PRM^{Norm\ periph}$, Wall% auf ihre diagnostische und prognostische Aussagekraft bei CLAD untersucht. In der hier vorgestellten Arbeit wurde die Aussagekraft von allen o.g. Parameter bestätigt. Darüber hinaus wurden die Parameter MLDS, LuVol, $Diff^{Insp-Exp}$, Prozente des Air-Tappings, PRM^{Emph} , RVC856, AWPi10 erstmals für ihre diagnostische und die Prozente der Air-Trapping sowie auch PRM^{Emph} für Ihre prognostische Wertigkeit evaluiert. Anhand von den Parametern $PRM^{fSAD\ periph}$, $PRM^{Emph\ periph}$, $A3^{periph}$ und $Diff^{Insp-Exp}$ konnten erstmals Marker beschrieben werden, die eine Differenzierung verschiedener CLAD-Phänotypen zulassen.

4.7. Limitationen der Arbeit

Die für diese Studie verwendeten CT-Untersuchungen wurden nach Standardprotokoll für LTX Patient*innen in Inspiration und Expiration durchgeführt. Grundsätzlich sollte hier berücksichtigt werden, dass je nach erfasster Inspirations- oder Expirationsphase eine Veränderung der Lungendichte möglich ist. Außerdem ist die Lungendichte abhängig vom Patientenalter (123).

Ein weiterer Nachteil ist das retrospektive Design, hierdurch waren nicht für alle Patienten*innen komplette Datensätze verfügbar. Des Weiteren unterliegen

retrospektive Daten statistischer Verzerrung. Ebenfalls nachteilig diesbezüglich ist, dass es sich um eine monozentrische Studie handelt.

Andere mögliche Einschränkungen sind die relativ geringe Anzahl der in diese Studie einbezogenen Patient*innen. Diese Tatsache erschwert die Analysen und erfordert weitere Studien mit größerer Patientenzahl.

PRM ist eine quantitative dichtebasierte CT-Technik, die Schwellenwerte für die Sortierung einzelner Voxel in spezifische Klassifikationen anwendet. Daher können verschiedene Quellen der Variabilität die Dichtemessungen, die PRM-Klassifizierungen bewirken, verändern (106).

5. Zusammenfassung

Die Lungentransplantation (LTX) hat sich in den letzten beiden Jahrzehnten zu einem etablierten Behandlungsverfahren für Patient*innen im Endstadium schwerer Lungenerkrankungen entwickelt. Dieses komplexe Behandlungsverfahren ist allerdings mit einem erhöhten perioperativen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden. Eine große Herausforderung in der Zeit nach erfolgter Transplantation ist das Auftreten einer chronischen Transplantatdysfunktion (CLAD). Die CLAD ist eine Ausschlussdiagnose und definiert sich durch anhaltende Abnahme des FEV1-Wertes von $\geq 20\%$ im Vergleich zu einem zuvor festgelegten patientenspezifischen Best-FEV1. Trotz optimaler Nachsorge und Therapie der Patient*innen sind die Langzeitüberlebensraten nach Transplantation weiterhin durch CLAD eingeschränkt. Diese häufige Komplikation betrifft etwa die Hälfte aller transplantierten Patient*innen innerhalb von 5 Jahren nach LTX. In Anbetracht dessen muss weiter nach besseren diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten bei CLAD gesucht werden. Das bessere Verständnis verschiedener Phänotypen von chronischer Abstoßung, die Weiterentwicklung deren Diagnostik, Vorhersage und Therapieoptionen sind für die Verbesserung des Langzeitergebnisses nach LTX von wesentlicher Bedeutung. Daher wurde in dieser Arbeit das Potential computergestützter Auswertung von CT Thorax Untersuchungen in In- und Expiration, mittels dem Programm YACTA, im Hinblick auf Vorhersage und Diagnose von CLAD und deren Unterformen untersucht. Das Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob die softwaregestützt- ermittelten CT-Variablen einen Beitrag zur Diagnose und Vorhersage von CLAD leisten können. Zu diesem Zweck wurden die Daten von insgesamt 79 Patient*innen aus einer klinischen Datenbank des Gießener Lungentransplantationszentrums verwendet. Die CT-Datensätze des Patientenkollektivs wurden mit YACTA nachbearbeitet. In der vorgelegten Studie wurden die mit YACTA berechneten Messwerte auf Ihren Nutzen für die Vorhersage und Diagnostik des CLAD nach LTX untersucht. In der vorliegenden Studie ergaben sich zum Teil hervorragende Eigenschaften der untersuchten Parameter bei der Vorhersage und Diagnostik des BOS. Die bereits in der Literatur publizierte diagnostische und prognostische Aussagekraft der Parameter MLD, E/I MLA, PRM^{fSAD} , $PRM^{Norm\ periph}$, Wall% konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Darüber hinaus wurden die Parameter MLDS, LuVol, $Diff^{Insp-Exp}$, Prozente des Air-Tappings, PRM^{Emph} , RVC856, AWPi10 erstmals für ihre diagnostische und die Prozente der Air-Trapping sowie auch PRM^{Emph} für ihre prognostische Wertigkeit evaluiert. Anhand von den Parametern $PRM^{fSAD\ periph}$, $PRM^{Emph\ periph}$, $A3^{periph}$ und $Diff^{Insp-Exp}$ konnten erstmals Marker beschrieben werden, die eine Differenzierung verschiedener CLAD-Phänotypen zulassen. Außerdem ergab sich eine

signifikante Korrelation zwischen den Parameter MLD^{Exp} , $MLDSD^{Insp}$, Prozente des Air-Trappings, PRM^{fSAD} , PRM^{Emph} , $AWPi10$ und den Best-FEV1% Werte der Patient*innen in dem untersuchten Studienkollektiv.

6. Summary

Over the last two decades, lung transplantation (LuTX) has become an established treatment procedure for patients in the final stages of severe lung disease. However, this complex treatment procedure is associated with an increased perioperative morbidity and mortality risk. A major challenge in the post-transplant period is the early diagnosis and treatment of chronic lung allograft dysfunction (CLAD). CLAD is a diagnosis of exclusion and is defined by a persistent drop of more than 20% from a previously established patient-specific best FEV1. Despite optimal aftercare and therapy for patients, long-term survival rates after transplantation continue to be limited by CLAD. This common complication affects approximately half of all transplanted patients within 5 years of LuTX. Considering this, the search for better diagnostic and therapeutic options of CLAD needs to continue. Better understanding of different phenotypes of chronic rejection, further development of diagnostic tools and therapeutic options are essential for improving long-term outcome after LuTX. Therefore, in this work, the potential of computer-based evaluation of CT chest examinations in inspiration and expiration using the program YACTA (Yet Another CT Analyzer) was examined with regard of the prediction and diagnosis of CLAD and its subtypes. The aim of this study was to find out whether software-based CT variables can have a predictive value and contribute to the diagnosis of CLAD. For this purpose, data from a total of 79 patients from a clinical database at the Giessen Lung Transplant Center were used. The CT data sets from the patient population were post-processed using YACTA. In this study the measured values, calculated with YACTA were examined for their usefulness in the prediction and diagnosis of CLAD after LuTX. Some of the examined parameters showed excellent properties in the prediction and diagnosis of BOS. The diagnostic and prognostic significance of the parameters MLD, E/I MLA, PRM^{fSAD} , $PRM^{Norm\ periph}$, Wall%, which have already been published in the literature, could be confirmed in the present work. In addition, the parameters MLDS, LuVol, $Diff^{Insp-Exp}$, percent of air trapping, PRM^{Emph} , RVC856, AWPi10 were evaluated for the first time for their diagnostic value and the percent of air trapping as well as PRM^{Emph} for their prognostic value. Using the parameters $PRM^{fSAD\ periph}$, $PRM^{Emph\ periph}$, $A3^{periph}$ and $Diff^{Insp-Exp}$, markers were described for the first time that allow different CLAD phenotypes to be differentiated. There was also a significant correlation between the parameters MLD^{Exp} , $MLDS^{Insp}$, percent of air trapping, PRM^{fSAD} , PRM^{Emph} , AWPi10 and the best FEV1% values of the patients in the study group.

7. Literaturverzeichnis und Quellen:

1. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, Walker GR Jr. Lung homotransplantation in man. *Jama*. 1963 Dec 21;186:1065-74. doi: 10.1001/jama.1963.63710120001010. PMID: 14061414.
2. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med*. 1982 Mar 11;306(10):557-64. doi: 10.1056/NEJM198203113061001. PMID: 6799824.
3. Reitz BA. The first successful combined heart-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Apr;141(4):867-9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.12.014. PMID: 21419898.
4. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, Khush KK, Meiser B, Potena L, Rossano JW, Toll AE, Singh TP, Sadavarte A, Zuckermann A, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. 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 Oct;38(10):1042-1055. doi: 10.1016/j.healun.2019.08.001. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31548030; PMCID: PMC6816340.
5. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, Egan T, Keshavjee S, Knoop C, Kotloff R, Martinez FJ, Nathan S, Palmer S, Patterson A, Singer L, Snell G, Studer S, Vachiery JL, Glanville AR; Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006 Jul;25(7):745-55. doi: 10.1016/j.healun.2006.03.011. PMID: 16818116.
6. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *Transplantation*. 1998 Oct 15;66(7):951-6. doi: 10.1097/00007890-199810150-00033. PMID: 9798716.

7. Benzimra M, Calligaro GL, Glanville AR. Acute rejection. *J Thorac Dis.* 2017 Dec;9(12):5440-5457. doi: 10.21037/jtd.2017.11.83. Erratum in: *J Thorac Dis.* 2018 Feb;10 (2):E165. PMID: 29312755; PMCID: PMC5757020.
8. Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, Fisher AJ, Calabrese F, Corris PA, Ensor CR, Gottlieb J, Hachem RR, Lama V, Martinu T, Neil DAH, Singer LG, Snell G, Vos R. 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 May;38(5):493-503. doi: 10.1016/j.healun.2019.03.009. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30962148.
9. Yusef RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Goldfarb SB, Levvey BJ, Lund LH, Meiser B, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014 Oct;33(10):1009-24. doi: 10.1016/j.healun.2014.08.004. Epub 2014 Aug 14. PMID: 25242125.
10. Hartert M, Senbaklavacin O, Gohrbandt B, Fischer BM, Buhl R, Vahld CF. Lung transplantation: a treatment option in end-stage lung disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Feb 14;111(7):107-16. doi: 10.3238/arztebl.2014.0107. PMID: 24622680; PMCID: PMC3957052.
11. *Klinische Pneumologie*, 1. Aufl. 2014 Georg Thieme Verlag KG
12. Gottlieb J, Smits J, Schramm R, Langer F, Buhl R, Witt C, Strueber M, Reichenspurner H. Lung Transplantation in Germany Since the Introduction of the Lung Allocation Score. *Dtsch Arztebl Int.* 2017 Mar 17;114(11):179-185. doi: 10.3238/arztebl.2017.0179. PMID: 28382903; PMCID: PMC5387849.
13. DSO, Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2021
14. Weigt SS, DerHovanessian A, Wallace WD, Lynch JP 3rd, Belperio JA. Bronchiolitis obliterans syndrome: the Achilles' heel of lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013 Jun;34(3):336-51. doi: 10.1055/s-0033-1348467. Epub 2013 Jul 2. PMID: 23821508; PMCID: PMC4768744.
15. Kulkarni HS, Cherikh WS, Chambers DC, Garcia VC, Hachem RR, Kreisel D, Puri V, Kozower BD, Byers DE, Witt CA, Alexander-Brett J, Aguilar PR, Tague LK, Furuya Y, Patterson GA, Trulock EP 3rd, Yusef RD. Bronchiolitis obliterans syndrome-free survival after lung transplantation: An International Society for Heart and Lung Transplantation Thoracic Transplant Registry analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2019 Jan;38(1):5-16. doi: 10.1016/j.healun.2018.09.016. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30391193; PMCID: PMC6431291.

16. Xia CQ, Campbell KA, Clare-Salzler MJ. Extracorporeal photopheresis-induced immune tolerance: a focus on modulation of antigen-presenting cells and induction of regulatory T cells by apoptotic cells. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009 Aug;14(4):338-43. doi: 10.1097/MOT.0b013e32832ce943. PMID: 19444106; PMCID: PMC2785117.
17. Morrell MR, Despotis GJ, Lublin DM, Patterson GA, Trulock EP, Hachem RR. The efficacy of photopheresis for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2010 Apr;29(4):424-31. doi: 10.1016/j.healun.2009.08.029. Epub 2009 Oct 22. PMID: 19853479.
18. Jaksch P, Scheed A, Keplinger M, Ernst MB, Dani T, Just U, Nahavandi H, Klepetko W, Knobler R. A prospective interventional study on the use of extracorporeal photopheresis in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012 Sep;31(9):950-7. doi: 10.1016/j.healun.2012.05.002. PMID: 22884382.
19. Bundesärztekammer: Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lungentransplantation (last accessed on 8 February 2017).
20. Corris PA. A personal view on the history of lung transplantation, *ISHLT Newsletter* Nov. 2011, Volume 3, Issue 6
21. Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, Davies RR, Xydas S, Takayama H, Ibrahimiyi A, Gelijns AC, Bacchetta MD, D'Ovidio F, Arcasoy S, Sonett JR. High lung allocation score is associated with increased morbidity and mortality following transplantation. *Chest.* 2010 Mar;137(3):651-7. doi: 10.1378/chest.09-0319. Epub 2009 Oct 9. PMID: 19820072; PMCID: PMC2832864.
22. Patterson GA, Cooper JD, Goldman B, Weisel RD, Pearson FG, Waters PF, Todd TR, Scully H, Goldberg M, Ginsberg RJ. Technique of successful clinical double-lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1988 Jun;45(6):626-33. doi: 10.1016/s0003-4975(10)64763-7. PMID: 3288141.
23. Joel D. Cooper, Robert J. Ginsberg et al. (1986) Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis, *N Engl J Med.* 314(18):1140-5
24. Davis RD Jr, Pasque MK. Pulmonary transplantation. *Ann Surg.* 1995 Jan;221(1):14-28. doi: 10.1097/00000658-199501000-00003. PMID: 7826157; PMCID: PMC1234491.
25. DeBaakey ME. Cyclosporin a: a new era in organ transplantation. *Compr Ther.* 1984 Feb;10(2):7-15. PMID: 6368108.
26. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, Lederer DJ, Mulligan MJ, Patterson GA, Singer LG, Snell GI, Verleden GM, Zamora MR, Glanville AR. A consensus document for the selection of lung transplant

- candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Jan;34(1):1-15. doi: 10.1016/j.healun.2014.06.014. Epub 2014 Jun 26. PMID: 25085497.
27. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *Transplantation*. 1998 Oct 15;66(7):951-6. doi: 10.1097/00007890-199810150-00033. PMID: 9798716.
 28. Wohlschlaeger J, Laenger F, Gottlieb J, Hager T, Seidel A, Jonigk D. Lungentransplantation : Histomorphologische Diagnostik und klinische Aspekte [Lung transplantation : Histomorphological diagnosis and clinical aspects]. *Pathologe*. 2019 May;40(3):281-291. German. doi: 10.1007/s00292-019-0598-z. PMID: 31076836.
 29. Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2009 Jan 15;6(1):79-93. doi: 10.1513/pats.200808-094GO. PMID: 19131533
 30. Eurotransplant International Foundation, Annual Report 2021
 31. Thabut G, Mal H. Outcomes after lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2017 Aug;9(8):2684-2691. doi: 10.21037/jtd.2017.07.85. PMID: 28932576; PMCID: PMC5594127.
 32. Lafferty KJ, Bootes A, Dart G, Talmage DW. Effect of organ culture on the survival of thyroid allografts in mice. *Transplantation*. 1976 Aug;22(2):138-49. doi: 10.1097/00007890-197608000-00009. PMID: 61634.
 33. Quantz MA, Bennett LE, Meyer DM, Novick RJ. Does human leukocyte antigen matching influence the outcome of lung transplantation? An analysis of 3,549 lung transplantations. *J Heart Lung Transplant*. 2000 May;19(5):473-9. doi: 10.1016/s1053-2498(00)00081-4. PMID: 10808155.
 34. De Vito Dabbs A, Hoffman LA, Iacono AT, Zullo TG, McCurry KR, Dauber JH. Are symptom reports useful for differentiating between acute rejection and pulmonary infection after lung transplantation? *Heart Lung*. 2004 Nov-Dec;33(6):372-80. doi: 10.1016/j.hrtlng.2004.05.001. PMID: 15597291.
 35. Arcasoy SM, Berry G, Marboe CC, Tazelaar HD, Zamora MR, Wolters HJ, Fang KC, Keshavjee S. Pathologic interpretation of transbronchial biopsy for acute rejection of lung allograft is highly variable. *Am J Transplant*. 2011 Feb;11(2):320-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03382.x. Epub 2011 Jan 10. PMID: 21219569.

36. Hasegawa T, Iacono AT, Yousem SA. The anatomic distribution of acute cellular rejection in the allograft lung. *Ann Thorac Surg.* 2000 May;69(5):1529-31. doi: 10.1016/s0003-4975(00)01226-1. PMID: 10881836.
37. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, Glanville A, Gould FK, Magro C, Marboe CC, McNeil KD, Reed EF, Reinsmoen NL, Scott JP, Studer SM, Tazelaar HD, Wallwork JL, Westall G, Zamora MR, Zeevi A, Yousem SA. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2007 Dec;26(12):1229-42. doi: 10.1016/j.healun.2007.10.017. PMID: 18096473.
38. McWilliams TJ, Williams TJ, Whitford HM, Snell GI. Surveillance bronchoscopy in lung transplant recipients: risk versus benefit. *J Heart Lung Transplant.* 2008 Nov;27(11):1203-9. doi: 10.1016/j.healun.2008.08.004. Epub 2008 Oct 1. PMID: 18971092.
39. Aboyoun CL, Tamm M, Chhajed PN, Hopkins P, Malouf MA, Rainer S, Glanville AR. Diagnostic value of follow-up transbronchial lung biopsy after lung rejection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Aug 1;164(3):460-3. doi: 10.1164/ajrccm.164.3.2011152. PMID: 11500350.
40. Reams BD, Musselwhite LW, Zaas DW, Steele MP, Garantziotis S, Eu PC, Snyder LD, Curl J, Lin SS, Davis RD, Palmer SM. Alemtuzumab in the treatment of refractory acute rejection and bronchiolitis obliterans syndrome after human lung transplantation. *Am J Transplant.* 2007 Dec;7(12):2802-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02000.x. Epub 2007 Oct 9. PMID: 17924993.
41. Benden C, Speich R, Hofbauer GF, Irani S, Eich-Wanger C, Russi EW, Weder W, Boehler A. Extracorporeal photopheresis after lung transplantation: a 10-year single-center experience. *Transplantation.* 2008 Dec 15;86(11):1625-7. doi: 10.1097/TP.0b013e31818bc024. PMID: 19077900.
42. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, Mallory GB, Snell GI, Yousem S. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant.* 2002 Mar;21(3):297-310. doi: 10.1016/s1053-2498(02)00398-4. PMID: 11897517.
43. Cooper JD, Billingham M, Egan T, Hertz MI, Higenbottam T, Lynch J, Mauer J, Paradis I, Patterson GA, Smith C, et al. 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 Sep-Oct;12(5):713-6. PMID: 8241207.
44. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, Corris PA, Aurora P, Wilson KC, Brozek J, Glanville AR; ISHLT/ATS/ERS BOS Task Force Committee; ISHLT/ATS/ERS

- BOS Task Force Committee. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J*. 2014 Dec;44(6):1479-503. doi: 10.1183/09031936.00107514. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25359357.
45. Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Lund LH, Rahmel AO, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Oct;32(10):965-78. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.007. PMID: 24054805.
46. Roden AC, Aisner DL, Allen TC, Aubry MC, Barrios RJ, Beasley MB, Cagle PT, Capelozzi VL, Dacic S, Ge Y, Hariri LP, Lantuejoul S, Miller RA, Mino-Kenudson M, Moreira AL, Raparia K, Rekhtman N, Sholl L, Smith ML, Tsao MS, Vivero M, Yatabe Y, Yi ES. Diagnosis of Acute Cellular Rejection and Antibody-Mediated Rejection on Lung Transplant Biopsies: A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med*. 2017 Mar;141(3):437-444. doi: 10.5858/arpa.2016-0459-SA. Epub 2016 Nov 7. PMID: 27819763.
47. D'Ovidio F, Mura M, Ridsdale R, Takahashi H, Waddell TK, Hutcheon M, Hadjiliadis D, Singer LG, Pierre A, Chaparro C, Gutierrez C, Miller L, Darling G, Liu M, Post M, Keshavjee S. The effect of reflux and bile acid aspiration on the lung allograft and its surfactant and innate immunity molecules SP-A and SP-D. *Am J Transplant*. 2006 Aug;6(8):1930-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01357.x. PMID: 16889547.
48. Safavi S, Robinson DR, Soresi S, Carby M, Smith JD. De novo donor HLA-specific antibodies predict development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Dec;33(12):1273-81. doi: 10.1016/j.healun.2014.07.012. Epub 2014 Jul 21. PMID: 25130554.
49. Verleden SE, Sacreas A, Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden GM. Advances in Understanding Bronchiolitis Obliterans After Lung Transplantation. *Chest*. 2016 Jul;150(1):219-25. doi: 10.1016/j.chest.2016.04.014. Epub 2016 May 20. PMID: 27212132.
50. Gauthier JM, Hachem RR, Kreisel D. Update on Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Curr Transplant Rep*. 2016 Sep;3(3):185-191. doi: 10.1007/s40472-016-0112-y. Epub 2016 Aug 2. PMID: 28090432; PMCID: PMC5233406.
51. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, Corris PA, Aurora P, Wilson KC, Brozek J, Glanville AR; ISHLT/ATS/ERS BOS Task Force Committee; ISHLT/ATS/ERS BOS Task Force Committee. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice

- guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J*. 2014 Dec;44(6):1479-503. doi: 10.1183/09031936.00107514. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25359357.
52. Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, Bellon H, Dubbeldam A, De Wever W, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Vanaudenaerde BM, Verleden GM, Benden C, Vos R. Predictors of survival in restrictive chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Sep;35(9):1078-84. doi: 10.1016/j.healun.2016.03.022. Epub 2016 Apr 16. PMID: 27212563
53. Greenland JR, Jones KD, Hays SR, Golden JA, Urisman A, Jewell NP, Caughey GH, Trivedi NN. Association of large-airway lymphocytic bronchitis with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 15;187(4):417-23. doi: 10.1164/rccm.201206-1025OC. Epub 2012 Dec 13. PMID: 23239157; PMCID: PMC3603592.
54. Vos R, Wuyts WA, Gheysens O, Goffin KE, Schaevers V, Verleden SE, Van Herck A, Sacreas A, Heigl T, McDonough JE, Yserbyt J, Godinas L, Dupont LJ, Neyrinck AP, Van Raemdonck DE, Verbeken EK, Vanaudenaerde BM, Verleden GM. Pirfenidone in restrictive allograft syndrome after lung transplantation: A case series. *Am J Transplant*. 2018 Dec;18(12):3045-3059. doi: 10.1111/ajt.15019. Epub 2018 Aug 17. PMID: 30019840.
55. Ruttens D, Verleden SE, Demeyer H, Van Raemdonck DE, Yserbyt J, Dupont LJ, Vanaudenaerde BM, Vos R, Verleden GM. Montelukast for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2018 Apr 6;13(4):e0193564. doi: 10.1371/journal.pone.0193564. PMID: 29624575; PMCID: PMC5889063.
56. Reams BD, Musselwhite LW, Zaas DW, Steele MP, Garantziotis S, Eu PC, Snyder LD, Curl J, Lin SS, Davis RD, Palmer SM. Alemtuzumab in the treatment of refractory acute rejection and bronchiolitis obliterans syndrome after human lung transplantation. *Am J Transplant*. 2007 Dec;7(12):2802-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02000.x. Epub 2007 Oct 9. PMID: 17924993.
57. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, De Vleeschouwer SI, Willems-Widyastuti A, Van Raemdonck DE, Schoonis A, Nawrot TS, Dupont LJ, Verleden GM. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. *Eur Respir J*. 2011 Jan;37(1):164-72. doi: 10.1183/09031936.00068310. Epub 2010 Jun 18. PMID: 20562124.
58. Ruttens D, Verleden SE, Vandermeulen E, Bellon H, Vanaudenaerde BM, Somers J, Schoonis A, Schaevers V, Van Raemdonck DE, Neyrinck A, Dupont LJ, Yserbyt J, Verleden GM, Vos R. Prophylactic Azithromycin Therapy After

- Lung Transplantation: Post hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant.* 2016 Jan;16(1):254-61. doi: 10.1111/ajt.13417. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26372728.
59. Verleden SE, Todd JL, Sato M, Palmer SM, Martinu T, Pavlisko EN, Vos R, Neyrinck A, Van Raemdonck D, Saito T, Oishi H, Keshavjee S, Greer M, Warnecke G, Gottlieb J, Haverich A. Impact of CLAD Phenotype on Survival After Lung Retransplantation: A Multicenter Study. *Am J Transplant.* 2015 Aug;15(8):2223-30. doi: 10.1111/ajt.13281. Epub 2015 Apr 30. PMID: 25940517; PMCID: PMC4943073.
 60. Verleden GM, Vos R, Vanaudenaerde B, Dupont L, Yserbyt J, Van Raemdonck D, Verleden S. Current views on chronic rejection after lung transplantation. *Transpl Int.* 2015 Oct;28(10):1131-9. doi: 10.1111/tri.12579. Epub 2015 Apr 23. PMID: 25857869.
 61. Glanville AR, Verleden GM, Todd JL, Benden C, Calabrese F, Gottlieb J, Hachem RR, Levine D, Meloni F, Palmer SM, Roman A, Sato M, Singer LG, Tokman S, Verleden SE, von der Thüsen J, Vos R, Snell G. Chronic lung allograft dysfunction: Definition and update of restrictive allograft syndrome-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant.* 2019 May;38(5):483-492. doi: 10.1016/j.healun.2019.03.008. Epub 2019 Apr 3. PMID: 31027539.
 62. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, Glanville A, Gould FK, Magro C, Marboe CC, McNeil KD, Reed EF, Reinsmoen NL, Scott JP, Studer SM, Tazelaar HD, Wallwork JL, Westall G, Zamora MR, Zeevi A, Yousem SA. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2007 Dec;26(12):1229-42. doi: 10.1016/j.healun.2007.10.017. PMID: 18096473.
 63. Yousem SA, Burke CM, Billingham ME. Pathologic pulmonary alterations in long-term human heart-lung transplantation. *Hum Pathol.* 1985 Sep;16(9):911-23. doi: 10.1016/s0046-8177(85)80130-1. PMID: 3928482.
 64. Crieë et al., Empfehlungen zur Gaskörperbodyplethysmographie (Bodyplethysmographie); Dustry Verlag 2009, by deutsche Atemwegsliga
 65. Herber S, Lill J, Heussel CP, Mayer E, Thelen M, Kauczor HU. Akute oder chronische Transplantat-Abstossung? - HRCT des Thorax bei Patienten nach Lungentransplantation [Acute or chronic transplant rejection - high resolution CT of the chest in lung transplant recipients]. *Rofo.* 2001 Sep;173(9):822-9. German. doi: 10.1055/s-2001-16982. PMID: 11582562.

66. Diederich S. Hochauflösende computertomographie der lunge: milchglas und seine differenzialdiagnosen [High resolution computed tomography of the lungs: ground glass opacity and its differential diagnosis]. *Radiologe*. 2010 Dec;50(12):1141-52. German. doi: 10.1007/s00117-010-2070-1. PMID: 20978735; PMCID: PMC7095998.
67. Bankier AA, Van Muylem A, Knoop C, Estenne M, Gevenois PA. Bronchiolitis obliterans syndrome in heart-lung transplant recipients: diagnosis with expiratory CT. *Radiology*. 2001 Feb;218(2):533-9. doi: 10.1148/radiology.218.2.r01fe09533. PMID: 11161175.
68. Hota P, Dass C, Kumaran M, Simpson S. High-Resolution CT Findings of Obstructive and Restrictive Phenotypes of Chronic Lung Allograft Dysfunction: More Than Just Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Jul;211(1):W13-W21. doi: 10.2214/AJR.17.19041. Epub 2018 May 24. PMID: 29792746.
69. Choi YW, Rossi SE, Palmer SM, DeLong D, Erasmus JJ, McAdams HP. Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients: correlation of computed tomography findings with bronchiolitis obliterans syndrome stage. *J Thorac Imaging*. 2003 Apr;18(2):72-9. doi: 10.1097/00005382-200304000-00003. PMID: 12700480.
70. Konen E, Gutierrez C, Chaparro C, Murray CP, Chung T, Crossin J, Hutcheon MA, Paul NS, Weisbrod GL. Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients: can thin-section CT findings predict disease before its clinical appearance? *Radiology*. 2004 May;231(2):467-73. doi: 10.1148/radiol.2312030563. PMID: 15128992.
71. DerHovanessian A, Todd JL, Zhang A, Li N, Mayalall A, Finlen Copeland CA, Shino M, Pavlisko EN, Wallace WD, Gregson A, Ross DJ, Saggarr R, Lynch JP 3rd, Belperio J, Snyder LD, Palmer SM, Weigt SS. Validation and Refinement of Chronic Lung Allograft Dysfunction Phenotypes in Bilateral and Single Lung Recipients. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 May;13(5):627-35. doi: 10.1513/AnnalsATS.201510-719OC. PMID: 27144793; PMCID: PMC5018895.
72. Hartert M, Senbaklavacin O, Gohrbandt B, Fischer BM, Buhl R, Vahld CF. Lung transplantation: a treatment option in end-stage lung disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Feb 14;111(7):107-16. doi: 10.3238/arztebl.2014.0107. PMID: 24622680; PMCID: PMC3957052.
73. Gottlieb J, Welte T, Höper MM, Strüber M, Niedermeyer J. Lungentransplantation. Möglichkeiten und Grenzen [Lung transplantation.

- Possibilities and limitations]. *Internist (Berl)*. 2004 Nov;45(11):1246-59. German. doi: 10.1007/s00108-004-1292-6. PMID: 15480521.
74. Knoop C, Haverich A, Fischer S. Immunosuppressive therapy after human lung transplantation. *Eur Respir J*. 2004 Jan;23(1):159-71. doi: 10.1183/09031936.03.00039203. PMID: 14738248.
75. Hartert M, Senbaklavacin O, Gohrbandt B, Fischer BM, Buhl R, Vahld CF. Lung transplantation: a treatment option in end-stage lung disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Feb 14;111(7):107-16. doi: 10.3238/arztebl.2014.0107. PMID: 24622680; PMCID: PMC3957052.
76. Bhorade S, Ahya VN, Baz MA, Valentine VG, Arcasoy SM, Love RB, Seethamraju H, Alex CG, Bag R, Deoliveira NC, Husain A, Vigneswaran WT, Charbeneau J, Krishnan JA, Durazo-Arvizu R, Norwick L, Garrity E. Comparison of sirolimus with azathioprine in a tacrolimus-based immunosuppressive regimen in lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 1;183(3):379-87. doi: 10.1164/rccm.201005-0775OC. Epub 2010 Sep 10. PMID: 20833822.
77. Gullestad L, Iversen M, Mortensen SA, Eiskjaer H, Riise GC, Mared L, Bjørtuft O, Ekmeahag B, Jansson K, Simonsen S, Gude E, Rundqvist B, Fagertun HE, Solbu D, Bergh CH. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial. *Transplantation*. 2010 Apr 15;89(7):864-72. doi: 10.1097/TP.0b013e3181cbac2d. PMID: 20061999.
78. Todd JL, Jain R, Pavlisko EN, Finlen Copeland CA, Reynolds JM, Snyder LD, Palmer SM. Impact of forced vital capacity loss on survival after the onset of chronic lung allograft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jan 15;189(2):159-66. doi: 10.1164/rccm.201306-1155OC. PMID: 24325429; PMCID: PMC3983891.
79. Verleden GM, Vos R, Verleden SE, De Wever W, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, Scheers H, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Vanaudenaerde BM. Survival determinants in lung transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Transplantation*. 2011 Sep 27;92(6):703-8. doi: 10.1097/TP.0b013e31822bf790. PMID: 21836537.
80. Thabut G, Mal H, Cerrina J, Darteville P, Dromer C, Velly JF, Stern M, Loirat P, Lesèche G, Bertocchi M, Mornex JF, Haloun A, Despins P, Pison C, Blin D, Reynaud-Gaubert M. Graft ischemic time and outcome of lung transplantation: a multicenter analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Apr 1;171(7):786-91. doi: 10.1164/rccm.200409-1248OC. Epub 2005 Jan 21. PMID: 15665320.

81. Yeung JC, Krueger T, Yasufuku K, de Perrot M, Pierre AF, Waddell TK, Singer LG, Keshavjee S, Cypel M. Outcomes after transplantation of lungs preserved for more than 12 h: a retrospective study. *Lancet Respir Med*. 2017 Feb;5(2):119-124. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30323-X. Epub 2016 Nov 18. PMID: 27866861.
82. Siegmund-Schultze N., Behandlung von Spenderlungen: Maschinenperfusion ermöglicht längere Ischämiezeit, *Dtsch. Arztebl*. 2016; 113(50): A-2324 / B-1909 / C-1885
83. Konietzke P, Wielpütz MO, Wagner WL, Wuennemann F, Kauczor HU, Heussel CP, Eichinger M, Eberhardt R, Gompelmann D, Weinheimer O. Quantitative CT detects progression in COPD patients with severe emphysema in a 3-month interval. *Eur Radiol*. 2020 May;30(5):2502-2512. doi: 10.1007/s00330-019-06577-y. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31965260.
84. Hersh CP, Washko GR, Estépar RS, Lutz S, Friedman PJ, Han MK, Hokanson JE, Judy PF, Lynch DA, Make BJ, Marchetti N, Newell JD Jr, Sciruba FC, Crapo JD, Silverman EK; COPDGene Investigators. Paired inspiratory-expiratory chest CT scans to assess for small airways disease in COPD. *Respir Res*. 2013 Apr 8;14(1):42. doi: 10.1186/1465-9921-14-42. PMID: 23566024; PMCID: PMC3627637.
85. Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K, Hoshino M, Watanabe N, Nakajima Y. Quantitative assessment of air trapping in chronic obstructive pulmonary disease using inspiratory and expiratory volumetric MDCT. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Mar;190(3):762-9. doi: 10.2214/AJR.07.2820. PMID: 18287450.
86. Lim HJ, Weinheimer O, Wielpütz MO, Dinkel J, Hielscher T, Gompelmann D, Kauczor HU, Heussel CP. Fully Automated Pulmonary Lobar Segmentation: Influence of Different Prototype Software Programs onto Quantitative Evaluation of Chronic Obstructive Lung Disease. *PLoS One*. 2016 Mar 30;11(3):e0151498. doi: 10.1371/journal.pone.0151498. PMID: 27029047; PMCID: PMC4814108.
87. Nemeč SF, Molinari F, Dufresne V, Gosset N, Silva M, Bankier AA. Comparison of four software packages for CT lung volumetry in healthy individuals. *Eur Radiol*. 2015 Jun;25(6):1588-97. doi: 10.1007/s00330-014-3557-3. Epub 2015 Jan 11. PMID: 25576226
88. Kauczor HU, Wielpütz MO, Jobst BJ, Weinheimer O, Gompelmann D, Herth FJF, Heussel CP. Computed Tomography Imaging for Novel Therapies of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Thorac Imaging*. 2019 May;34(3):202-213. doi: 10.1097/RTI.0000000000000378. PMID: 30550404.

89. Ley-Zaporozhan J, Giannakis A, Norajitra T, Weinheimer O, Kehler L, Dinkel J, Ganter C, Ley S, Van Lunteren C, Eichinger M, Heussel G, Kauczor HU, Maier-Hein KH, Kreuter M, Heussel CP. Fully Automated Segmentation of Pulmonary Fibrosis Using Different Software Tools. *Respiration*. 2021;100(7):580-587. doi: 10.1159/000515182. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33857945.
90. Bischoff A, Weinheimer O, Eichinger M, Stahl M, Sommerburg O, Kauczor HU, Mall MA, Wielpütz MO. Computertomographie der Lunge bei Mukoviszidose [Cystic fibrosis and computed tomography of the lungs]. *Radiologe*. 2020 Sep;60(9):791-801. German. doi: 10.1007/s00117-020-00713-2. PMID: 32621155.
91. Weinheimer O, Achenbach T, Heussel CP, Düber C, editors. Automatic Lung Segmentation in MDCT Images. Fourth International Workshop on Pulmonary Image Analysis 2011; 2011.
92. Criée CP, Baur X, Berdel D, Bösch D, Gappa M, Haidl P, Husemann K, Jörres RA, Kabitz HJ, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Merget R, Mitfessel H, Nowak D, Ochmann U, Schürmann W, Smith HJ, Sorichter S, Voshaar T, Worth H. Leitlinie zur Spirometrie. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie [Standardization of spirometry: 2015 update. Published by German Atemwegsliga, German Respiratory Society and German Society of Occupational and Environmental Medicine]. *Pneumologie*. 2015 Mar;69(3):147-64. German. doi: 10.1055/s-0034-1391345. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25750095.
93. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005 Aug;26(2):319-38. doi: 10.1183/09031936.05.00034805. PMID: 16055882.
94. Brooks RA, Di Chiro G. Principles of computer assisted tomography (CAT) in radiographic and radioisotopic imaging. *Phys Med Biol*. 1976 Sep;21(5):689-732. doi: 10.1088/0031-9155/21/5/001. PMID: 788005.
95. Riemer, Alex, Computertomographie für MTA/RT, Auflage 2017
96. Wegener OH (1996) Grundkurs Computertomographie. 2. Auflage. Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag.
97. Brüning R, Küttner A, Flohr T (2008) Mehrschicht-CT. Ein Leitfaden. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

98. Mikulik S (2012) Untersuchung der klinischen Bedeutung einer computerassistierten Diagnosesoftware zur Quantifizierung von Lungengerüstprozessen mittels Multislice-Spiral-CT und Korrelation mit der Lungenfunktionsdiagnostik. Dissertation. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.
99. Weinheimer, O., Achenbach, T., Duber, C.: Fully automated extraction of airways from ct scans based on self-adapting region growing. In Brown, M., de Bruijne, M., van Ginneken, B., Kiraly, A., Kuhnigk, J.M., Lorenz, C., McClelland, J., Mori, K., Reeves, A., Reinhardt, J., Reinhardt, J.M., eds.: Proceedings of the Second International Workshop on Pulmonary Image Analysis. (2009) 315–321
100. Bischoff A, Weinheimer O, Eichinger M, Stahl M, Sommerburg O, Kauczor HU, Mall MA, Wielpütz MO; Computertomographie der Lunge bei Mukoviszidose, Die Radiologie | Ausgabe 9/2020
101. Buschsieweke C (2006) Vergleich intelligenter Nachbearbeitungsalgorithmen zur Quantifizierung des Lungenemphysems in Mehrschicht – CT Datensätzen. Dissertation. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität.
102. Markstaller K, Arnold M, Döbrich M, Heitmann K, Karmrodt J, Weiler N, Uthmann T, Eberle B, Thelen M, Kauczor HU. Software zur automatischen Quantifizierung von Belüftungszuständen bei akutem Lungenversagen in dynamischen CT-Aufnahmen der Lunge1 [A software tool for automatic image-based ventilation analysis using dynamic chest CT-scanning in healthy and in ARDS lungs]. *Rofo*. 2001 Sep;173(9):830-5. German. doi: 10.1055/s-2001-16983. PMID: 11582563.
103. Dettmer S, Suhling H, Klingenberg I, Otten O, Kaireit T, Fuge J, Kuhnigk JM, Gottlieb J, Haverich A, Welte T, Wacker F, Vogel-Claussen J, Shin HO. Lobe-wise assessment of lung volume and density distribution in lung transplant patients and value for early detection of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur J Radiol*. 2018 Sep;106:137-144. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.07.016. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30150035.
104. Horie M, Levy L, Houbois C, Salazar P, Saito T, Pakkal M, O'Brien 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 Dec;103(12):2645-2653. doi: 10.1097/TP.0000000000002771. PMID: 31343572.
105. Dettmer S, Peters L, de Wall C, Schaefer-Prokop C, Schmidt M, Warnecke G, Gottlieb J, Wacker F, Shin HO. Bronchial wall measurements in patients after lung transplantation: evaluation of the diagnostic value for the diagnosis of

- bronchiolitis obliterans syndrome. *PLoS One*. 2014 Apr 8;9(4):e93783. doi: 10.1371/journal.pone.0093783. PMID: 24713820; PMCID: PMC3979715.
106. Verleden SE, Vos R, Vandermeulen E, Ruttens D, Bellon H, Heigl T, Van Raemdonck DE, Verleden GM, Lama V, Ross BD, Galbán CJ, Vanaudenaerde BM. Parametric Response Mapping of Bronchiolitis Obliterans Syndrome Progression After Lung Transplantation. *Am J Transplant*. 2016 Nov;16(11):3262-3269. doi: 10.1111/ajt.13945. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27367568; PMCID: PMC5083149.
107. Boes JL, Hoff BA, Bule M, Johnson TD, Rehemtulla A, Chamberlain R, Hoffman EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Han MK, Ross BD, Galbán CJ. Parametric response mapping monitors temporal changes on lung CT scans in the subpopulations and intermediate outcome measures in COPD Study (SPIROMICS). *Acad Radiol*. 2015 Feb;22(2):186-94. doi: 10.1016/j.acra.2014.08.015. Epub 2014 Nov 4. PMID: 25442794; PMCID: PMC4289437.
108. Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K, Hoshino M, Watanabe N, Nakajima Y. Quantitative assessment of air trapping in chronic obstructive pulmonary disease using inspiratory and expiratory volumetric MDCT. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Mar;190(3):762-9. doi: 10.2214/AJR.07.2820. PMID: 18287450.
109. Telenga ED, Oudkerk M, van Ooijen PM, Vliegenthart R, Ten Hacken NH, Postma DS, van den Berge M. Airway wall thickness on HRCT scans decreases with age and increases with smoking. *BMC Pulm Med*. 2017 Feb 1;17(1):27. doi: 10.1186/s12890-017-0363-0. PMID: 28143620; PMCID: PMC5286807.
110. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol*. 2010 Sep;5(9):1315-6. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ec173d. PMID: 20736804.
111. Park SH, Goo JM, Jo CH. Receiver operating characteristic (ROC) curve: practical review for radiologists. *Korean J Radiol*. 2004 Jan-Mar;5(1):11-8. doi: 10.3348/kjr.2004.5.1.11. PMID: 15064554; PMCID: PMC2698108.
112. Miller ER, Putman RK, Diaz AA, Xu H, San José Estépar R, Araki T, Nishino M, Poli de Frías S, Hida T, Ross J, Coxson H, Dupuis J, O'Connor GT, Silverman EK, Rosas IO, Hatabu H, Washko G, Hunninghake GM. Increased Airway Wall Thickness in Interstitial Lung Abnormalities and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2019 Apr;16(4):447-454. doi: 10.1513/AnnalsATS.201806-424OC. PMID: 30543456; PMCID: PMC6441702.

113. Grydeland TB, Dirksen A, Coxson HO, Eagan TM, Thorsen E, Pillai SG, Sharma S, Eide GE, Gulsvik A, Bakke PS. Quantitative computed tomography measures of emphysema and airway wall thickness are related to respiratory symptoms. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Feb 15;181(4):353-9. doi: 10.1164/rccm.200907-1008OC. Epub 2009 Nov 19. PMID: 19926869.
114. Perch M, Hayes D Jr, Cherikh WS, Zuckermann A, Harhay MO, Hsich E, Potena L, Sadavarte A, Lindblad K, Singh TP, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-ninth adult lung transplantation report-2022; focus on lung transplant recipients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant.* 2022 Oct;41(10):1335-1347. doi: 10.1016/j.healun.2022.08.007. Epub 2022 Aug 20. PMID: 36050206; PMCID: PMC10257980.
115. Perch M, Hayes D Jr, Cherikh WS, Zuckermann A, Harhay MO, Hsich E, Potena L, Sadavarte A, Lindblad K, Singh TP, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-ninth adult lung transplantation report-2022; focus on lung transplant recipients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant.* 2022 Oct;41(10):1335-1347. doi: 10.1016/j.healun.2022.08.007. Epub 2022 Aug 20. PMID: 36050206; PMCID: PMC10257980.
116. Bemiss B, Witt C. Chronic lung allograft dysfunction following lung transplantation: challenges and solutions. *Transplant Research and Risk Management.* 2014;6:87-97
117. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, Mallory GB, Snell GI, Yousem S. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant.* 2002 Mar;21(3):297-310. doi: 10.1016/s1053-2498(02)00398-4. PMID: 11897517.
118. Neurohr C, Huppmann P, Samweber B, Leuschner S, Zimmermann G, Leuchte H, Baumgartner R, Hatz R, Frey L, Ueberfuhr P, Bittmann I, Behr J; Munich Lung Transplant Group. Prognostic value of bronchoalveolar lavage neutrophilia in stable lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2009 May;28(5):468-74. doi: 10.1016/j.healun.2009.01.014. Epub 2009 Mar 14. PMID: 19416775.
119. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, Corris PA, Aurora P, Wilson KC, Brozek J, Glanville AR; ISHLT/ATS/ERS BOS Task Force Committee; ISHLT/ATS/ERS BOS Task Force Committee. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur*

- Respir J. 2014 Dec;44(6):1479-503. doi: 10.1183/09031936.00107514. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25359357.
120. Buschsieweke C (2006) Vergleich intelligenter Nachbearbeitungsalgorithmen zur Quantifizierung des Lungenemphysems in Mehrschicht – CT Datensätzen. Dissertation. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität
121. Goris ML, Zhu HJ, Blankenberg F, Chan F, Robinson TE. An automated approach to quantitative air trapping measurements in mild cystic fibrosis. *Chest*. 2003 May;123(5):1655-63. doi: 10.1378/chest.123.5.1655. PMID: 12740287.
122. Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, Campos SV, Christon LM, Cypel M, Dellgren G, Hartwig MG, Kapnadak SG, Kolaitis NA, Kotloff RM, Patterson CM, Shlobin OA, Smith PJ, Solé A, Solomon M, Weill D, Wijsenbeek MS, Willemse BWM, Arcasoy SM, Ramos KJ. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2021 Nov;40(11):1349-1379. doi: 10.1016/j.healun.2021.07.005. Epub 2021 Jul 24. PMID: 34419372; PMCID: PMC8979471.
123. Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Computertomographie; Gemäß Beschluss des Vorstandes der Bundesärztekammer vom 23. November 2007
124. Schisterman EF, Perkins NJ, Liu A, Bondell H. Optimal cut-point and its corresponding Youden Index to discriminate individuals using pooled blood samples. *Epidemiology*. 2005 Jan;16(1):73-81. doi: 10.1097/01.ede.0000147512.81966.ba. PMID: 15613948.
125. Spix C, Blettner M. Screening: part 19 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2012 May;109(21):385-90. doi: 10.3238/arztebl.2012.0385. Epub 2012 May 25. PMID: 22690254; PMCID: PMC3371632.
126. Berastegui C, Román J, Monforte V, Bravo C, López-Meseguer M, Montero MÁ, Culebras M, Gómez-Ollés S, Román A. Biomarkers of pulmonary rejection. *Transplant Proc*. 2013 Nov;45(9):3163-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.06.013. PMID: 24182778.
127. Miller KB, Roberts TF, Chan G, Schenkein DP, Lawrence D, Sprague K, Gorgun G, Relias V, Grodman H, Mahajan A, Foss FM. A novel reduced intensity regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation associated with a reduced incidence of graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2004 May;33(9):881-9. doi: 10.1038/sj.bmt.1704454. PMID: 14990986.

8. Danksagung

Ich danke an diese Stelle Herrn Prof. Dr. med. M. Hecker für die Möglichkeit eine Doktorarbeit zu erstellen, die Überlassung des interessanten Promotionsthemas, wissenschaftliche Betreuung und Unterstützung.

Ich möchte mich bei Herrn Dr. med. S. Kuhnert für die außergewöhnliche Betreuung, Unterstützung, Hilfestellung und die gute Zusammenarbeit bedanken. Dazu zählen auch die aufmunternden Worte, die einen entscheidenden Einfluss zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Weiterhin danke ich allen Ärzten und Krankenschwestern des Zentrums für Lungentransplantation an Uniklinikum Gießen für die gute Kooperation und umfassende Unterstützung.

Des Weiteren danke ich dem Institut für Radiologie für die Bereitstellung von den benötigten Daten für diese Arbeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Mutter für das große Vertrauen und fortwährende Unterstützung.

Ebenfalls sehr großer Dank an meinem Bruder, der mich jederzeit unterstützt und mir Rückhalt gibt.

Mein Schlusssdank gilt allen Lungentransplantierten Patient*innen unseres LTX-Zentrums, denn ohne Sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.