

Aus dem Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dennis Nowak

**Die kombinierte Diffusionskapazität der Lunge für NO und CO als möglicher
Prädiktor der chronischen Abstoßung (BOS) nach Lungentransplantation**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von
Anna Carola Winkler
aus
Starnberg
2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. rer. nat. Rudolf A. Jörres

Mitberichterstatter: PD Dr. Sebastian Michel

Prof. Dr. Hanno Leuchte

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. Holger Dressel

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 04.04.2019

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG.....	7
1.1 Grundlagen zur Lungentransplantation.....	7
1.1.1 Inzidenz, Prävalenz und Indikation der Lungentransplantation.....	7
1.1.2 Einseitige und zweiseitige Lungentransplantation.....	8
1.1.3 Daten zur LTX aus dem Klinikum der LMU, Standort Großhadern.....	9
1.1.4 Mortalität nach Lungentransplantation.....	10
1.2 Chronisches Transplantatversagen, CLAD, rCLAD, RAS und OB/BOS.....	12
1.2.1 Obliterative Bronchiolitis und Bronchiolitis obliterans-Syndrom.....	13
1.2.2 Chronisches Transplantatversagen CLAD, RAS und BOS.....	14
1.3 Monitoringmethoden nach LTX zur Detektion eines BOS.....	15
1.3.1 Lungenfunktionstests (Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie)	16
1.3.2 Bronchoskopie und transbronchiale Biopsie.....	16
1.3.3 Bronchoalveolare Lavage und induziertes Sputum.....	17
1.3.4 Computertomographie.....	18
1.3.5 Exhaliertes Stickstoffmonoxid (NO) und Kohlenmonoxid (CO).....	19
1.4 Potential der kombinierten NO-CO-Diffusionskapazität.....	22
1.4.1 Grundlagen zur Spirometrie.....	22
1.4.2 Grundlagen zur Ganzkörperplethysmographie.....	23
1.4.3 Grundlagen der kombinierten Diffusionsmessung.....	24
2 ZIEL UND FRAGESTELLUNG DER ARBEIT.....	27
3 MATERIAL UND METHODEN.....	28
3.1 Studiendesign.....	28
3.1.1 Einschlusskriterien.....	28
3.1.2 Ausschlusskriterien.....	29
3.1.3 Patientenakquise und Messung.....	29
3.1.4 Klinische Daten.....	29
3.2 Messungen und Messinstrumente.....	30
3.2.1 Kombinierte NO-CO-Diffusionsmessung.....	30
3.2.2 Messung des exhalierten NO.....	31
3.2.3 Messung des exhalierten CO.....	31
3.2.4 Messung der Lungenfunktion.....	32

3.3 Statistische Auswertung.....	32
4 ERGEBNISSE.....	34
4.1 Beschreibung der Patientengruppen.....	34
4.1.1 BOS-Stadien und Vorerkrankungen.....	34
4.1.2 Patientencharakteristika und BOS-Stadien.....	35
4.1.3 FeNO und exhalierter CO Ergebnisse, Ergebnisse der Laborparameter.....	36
4.1.4 Lungenfunktion und BOS-Stadien.....	38
4.1.5 Kombinierte NO-CO-Diffusionsmessung und BOS-Stadien.....	41
4.1.6 Patientencharakteristika und zusammengefasste (binäre) BOS-Stadien.....	43
4.2 Früherkennung von BOS.....	44
4.2.1 Lungenfunktion in der Früherkennung von BOS	44
4.2.2 Kombinierte NO-CO-Diffusionsmessung in der Früherkennung von BOS.....	45
4.2.3 Vergleich der Messgrößen in der Früherkennung von BOS.....	47
4.2.3.1 Früherkennung mittels Spirometrie.....	47
4.2.3.2 Früherkennung mittels Ganzkörperplethysmographie.....	48
4.2.3.3 Früherkennung mittels Ganzkörperplethysmographie und Spirometrie.....	48
4.2.3.4 Früherkennung durch kombinierte NO-CO-Diffusionskapazität.....	49
4.2.3.5 Früherkennung mittels der relevanten Lungenfunktionsparameter.....	51
4.3 Erkennung fortgeschrittener BOS-Stadien.....	52
4.3.1 Vergleich der Messgrößen zur Erkennung fortgeschrittener BOS-Stadien.....	52
4.3.1.1 Erkennung fortgeschrittener BOS-Stadien mittels Spirometrie.....	52
4.3.1.2 Erkennung fortgeschrittener BOS-Stadien mittels	
Ganzkörperplethysmographie.....	53
4.3.1.3 Erkennung fortgeschrittener BOS-Stadien mittels kombinierter NO-CO-Diffusionskapazität.....	54
4.3.1.4 Erkennung fortgeschrittener BOS-Stadien mittels aller	
Lungenfunktionsparameter und FeNO.....	55
4.3.1.5 Erkennung fortgeschrittener BOS-Stadien mittels FeNO, ITGV/TLC und RV/TLC	
versus Früherkennung mittels DLNO.....	56
4.4 Longitudinale Messung, Reproduzierbarkeit.....	60
4.4.1 Longitudinale Messung der kombinierten Diffusionskapazität.....	60
4.4.2 Longitudinale Messung von FeNO und exhaliertem CO.....	60

5 DISKUSSION.....	62
5.1 Ergebnis der Studie im klinischen Kontext.....	62
5.2 Analyse und Bewertung der Ergebnisse	63
5.2.1 Zusammensetzung und Größe des Patientenkollektivs.....	63
5.2.2 Konventionelle Lungenfunktionsparameter und ihr klinischer Stellenwert	64
5.2.3 Kombinierte Diffusionskapazität im Vergleich zu konventionellen Parametern.....	65
5.2.4 FeNO und exhaliertes CO.....	68
5.3 Limitationen und Schlussfolgerung.....	69
6 ZUSAMMENFASSUNG.....	71
7 LITERATURVERZEICHNIS.....	75
8 ANHANG	87
8.1 Abkürzungsverzeichnis.....	87
8.2 Tabellenverzeichnis.....	89
8.3 Abbildungsverzeichnis.....	91
8.4 Patientenbogen.....	92
8.5 Patienteninformation.....	93
8.6 Einverständniserklärung Patienten.....	97
8.7 Danksagung.....	98
8.8 Eidesstattliche Versicherung.....	99

1 EINLEITUNG

1.1 Grundlagen zur Lungentransplantation

1.1.1 Inzidenz, Prävalenz und Indikation der Lungentransplantation

Die ein- oder beidseitige Transplantation der Lunge ist oft die letzte Therapieoption für Patienten mit schwersten Lungenerkrankungen. 4122 Lungentransplantationen bei Erwachsenen registrierte die International Society for Heart and Lung Transplantation im Jahr 2015 (Chambers et al., 2017) weltweit, insgesamt werden seit der ersten Lungentransplantation beim Menschen im Jahr 1963 (Hardy et al., 1963) ca. 60.000 Lungentransplantationen verzeichnet. 1990 lag die Anzahl der jährlich transplantierten Lungen noch bei nur ca. 185 Transplantationen pro Jahr (Arcasoy, 2009). Seitdem ist ein kontinuierlicher Anstieg der Zahlen zu verzeichnen, die Anzahl an Lungentransplantationen lag 2010 bereits bei knapp n=3.500 und erreichte bis 2015 mit n=4122 ihr vorläufiges Maximum (Chambers et al., 2017). Die Transplantationen verteilten sich auf 170 Zentren weltweit, wobei 48 dieser Zentren mehr als 30 Lungentransplantationen pro Jahr durchführten und somit 66 % aller dieser Eingriffe auf sich vereinigten (Chambers et al., 2017). Hauptindikation für eine Transplantation ist mit Abstand die COPD ohne Alpha-1-Antitrypsinmangel mit 31 % aller Gesamttransplantationen, gefolgt vom weiten Feld der interstitiellen Lungenerkrankungen (ca. 30 %), welches die idiopathische interstitielle Pneumonie (IIP) sowie die nicht-IIP-interstitiellen Lungenerkrankungen umfasst. Die drittgrößte Gruppe machen Erkrankungen mit Bronchiektasen aus (18,4 %), wobei der größte Anteil auf die Cystische Fibrose entfällt (15,6%). Einen detaillierten Überblick über die Gesamtverteilung der Indikationen und gewählten Prozeduren aus den Daten des Jahresberichts der ISHLT 2017 gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Primäre Indikationen zur Lungentransplantation bei Erwachsenen, aufgeteilt nach Prozedur SLTX oder BLTX. In Klammern Prozentanteil an Gesamtprozeduren (registrierte Transplantationen weltweit: Januar 1995–Juni 2016 gemäß Chambers et al., 2017)

Diagnose	SLTX (n = 18207)	BLTX (n = 36046)	Total (n = 54253)
COPD	8063 (44.3)	11451 (31.8)	19514 (36.0)
ohne alpha-1-Antitrypsin-Mangel	7266 (39.9)	9539 (26.5)	16805 (31.0)
mit alpha-1-Antitrypsin-Mangel	797 (4.4)	1912 (5.3)	2709 (5.0)
ILD	7527 (41.3)	8915 (24.7)	16442 (30.3)
IIP	6449 (35.4)	6990 (19.4)	13439 (24.8)
ILD - keine IIP	1078 (5.9)	1925 (5.3)	3003 (5.5)
Bronchiektasie	285 (1.6)	9679 (26.9)	9964 (18.4)
Cystische Fibrose	218 (1.2)	8266 (22.9)	8484 (15.6)
Bronchiektasie - keine CF	67 (0.4)	1413 (3.9)	1480 (2.7)
PAH	223 (1.2)	2171 (6.0)	2394 (4.4)
IPAH	88 (0.5)	1481 (4.1)	1569 (2.9)
PH - nicht IPAH	135 (0.7)	690 (1.9)	825 (1.5)
Seltenere Diagnosen	1187 (6.5)	2561 (7.1)	3748 (6.9)
Sarkoidose	312 (1.7)	1026 (2.8)	1338 (2.5)
LAM -Tuberöse Sklerose	146 (0.8)	381 (1.1)	527 (1.0)
OB	73 (0.4)	395 (1.1)	468 (0.9)
Kollagenosen	140 (0.8)	282 (0.8)	422 (0.8)
Malignome	7 (0.0)	27 (0.1)	34 (0.1)
Andere	509 (2.8)	450 (1.2)	959 (1.8)
Retransplantation	922 (5.1)	1269 (3.5)	2191 (4.0)

CF, Cystische Fibrose; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; BLTX, Bilateral Lung Transplant; IIP, Idiopathische Interstitielle Pneumonie; ILD, Interstitielle Lungenerkrankung; IPAH, Idiopathische Pulmonal-Arterielle Hypertonie; LAM, Lymphangioleiomyomatose; OB, Obliterative Bronchiolitis; PAH, Pulmonal-Arterielle Hypertonie; PH, Pulmonale Hypertonie; SLTX, Single Lung Transplant

1.1.2 Einseitige und zweiseitige Lungentransplantation

Man unterscheidet die einseitige (SLTX) von der zwei- oder beidseitigen (BLTX) Lungentransplantation. Während die Zahl von einseitig transplantierten Lungen seit Mitte der neunziger Jahre etwa konstant blieb, erhöhte sich vor allem die Rate doppelseitiger Transplantationen, und der Anteil einseitiger Lungentransplantationen an der Gesamtzahl sank deutlich (Chambers et al., 2017). Die SLTX wird bei restriktiven, obstruktiven und seltener auch Gefäßerkrankungen der Lunge eingesetzt. Idiopathische Lungenfibrose, Sarkoidose, Sklerodermie, Medikamenteninduzierte Lungenfibrose und einige Pneumokoniosen sind die überwiegenden restriktiven Erkrankungsentitäten, die klassischerweise durch eine SLTX

therapiert werden. Die COPD mit oder ohne Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Bronchiolitis obliterans, Lymphangioleiomyomatose und das Eosinophile Granulom repräsentieren die vorwiegend obstruktiven Krankheitsbilder, die klassischerweise im Indikationsbereich der SLTX liegen. Bei Krankheitsbildern wie Cystischer Fibrose oder anderen mit Bronchiektasien einhergehenden Erkrankungen ist aufgrund der hohen Infektionsgefahr durch Sepsisherde der verbleibenden kranken Lungenseite eine einseitige Transplantation ungünstig. Hier kommt, soweit möglich, bevorzugt die BLTX zur Anwendung (Orens et al., 2006). Neuere Untersuchungen zeigen jedoch auch einen Vorteil der BLTX z.B. bei der idiopathischen Lungenfibrose, vor allem wenn diese mit einer ausgeprägten pulmonalen Hypertonie einhergeht (Rinaldi et al., 2008; Sandrini et al., 2009; Neurohr et al., 2010).

Eine andere Untersuchung an 3327 Patienten fand hingegen für die idiopathische Fibrose keinen eindeutigen Nutzen der BLTX. Nach SLTX zeigte sich eine bessere Prognose für das Kurzzeitüberleben bei schlechterem Langzeitüberleben, umgekehrt ein schlechteres Kurzzeit-überleben und besseres Langzeitüberleben nach BLTX (Thabut et al., 2009). Für die COPD allerdings beobachteten Thabut et al. (2008) einen signifikanten Überlebensvorteil nach BLTX, vor allem bei jüngeren Patienten unter 60 Jahren. Im Klinikum München fand sich ein deutlicher Überlebensvorteil nach BLTX versus SLTX, vor allem beim 5-Jahres-Überleben, jedoch ohne einen Einfluss der Erkrankung, die der Transplantation zugrunde lag (Schuba et al., 2018). Diese Ergebnisse spiegeln auch die eingangs genannten Zahlen zur vermehrten Zahl bilateraler Lungentransplantationen im Vergleich zur abnehmenden Zahl einseitiger Transplantationen wider.

1.1.3 Daten zur LTX aus dem Klinikum der LMU, Standort Großhadern

Im Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Standort Großhadern, wo die Untersuchungen der hier vorgelegten Arbeit erfolgten, wurden zwischen 1991 und 2008 insgesamt 367 Lungentransplantationen durchgeführt. Von Dezember 2011 bis Dezember 2016 wurden 294 Patienten transplantiert. Die folgenden Zahlen beziehen sich auf einen fünfjährigen Beobachtungszeitraum von Dezember 2011 bis Dezember 2016, der bezüglich der Einführung des Lung-Allograft-Allocation-Score 2011 in Deutschland gesondert untersucht wurde (Schuba et al., 2018). 48 % der transplantierten Patienten waren weiblich. Die zur Transplantation führenden Grunderkrankungen verteilten sich größtenteils auf interstitielle

Lungenerkrankungen (n=110), Cystische Fibrose (n=87) und COPD (n=72). 25 Patienten wurden aufgrund seltenerer Erkrankungen transplantiert. In den letzten 5 Jahren änderte sich das Indikationsspektrum zur Lungentransplantation. Interstitielle Lungenerkrankungen machten 2012 nur 27 % der Gesamtprozeduren aus, bis 2016 verdoppelte sich ihr Anteil auf 54 % und macht jetzt den führenden Prozentsatz aus. COPD-Patienten, die den größten Anteil auf der Warteliste zur Transplantation stellten, wurden im Gegensatz dazu deutlich weniger transplantiert: 29 % in 2012 im Vergleich zu nur noch 19 % in 2016. Auch der Anteil an Patienten mit Cystischer Fibrose verringerte sich von 33 % auf 21 % im gleichen Zeitraum. Insgesamt zeigte sich in Bezug auf das Überleben im Beobachtungszeitraum kein signifikanter Unterschied zwischen den zugrundeliegenden Diagnosen, welche zur Transplantation führten. Nach vier Jahren lebten 67 % der Patienten aus der Gruppe mit interstitiellen Lungenerkrankungen, 71 % der COPD-Patienten, 79 % der Patienten mit Cystischer Fibrose und 62 % der Gruppe mit anderen Diagnosen.

Ein statistisch signifikanter Unterschied fand sich jedoch beim Vergleich der Gruppen mit einseitiger versus zweiseitiger Lungentransplantation. Hier zeigte sich ein Überlebensvorteil nach zweiseitiger Transplantation (3 Jahre: 87 % vs. 80 %; 4 Jahre: 77 % vs. 59 %; 5 Jahre: 51 % vs. 15 %). Von den SLTX-Prozeduren erfolgten 40 % bei Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung und 30 % bei COPD-Patienten, wobei 57 % aller COPD-Patienten eine SLTX erhielten. Im Durchschnitt zeigten die Patienten mit SLTX ein signifikant höheres Alter im Vergleich zu den Patienten mit BLTX (Mittelwert und Standardabweichung: 59 ± 6 versus 46 ± 13 Jahre; alle Daten gemäß Schuba et al., 2018). Die Zahlen aus dem Klinikum Großhadern, einem Transplantationszentrum mit hoher Zahl an Eingriffen liegen konform mit dem internationalen Trend zur gesteigerten Rate an BLTX und den Verteilungen zur Indikation (siehe Tabelle 1, Chambers et al., 2017).

1.1.4 Mortalität nach Lungentransplantation

Für Patienten mit einer weit fortgeschrittenen Lungenerkrankung ist die Transplantation des Organs oft die einzige Überlebensmöglichkeit. Vor allem durch den Einsatz moderner Immunsuppressiva und standardisierter Nachsorgealgorithmen konnten eine deutlich verlängerte Überlebenszeit und bessere Lebensqualität nach Lungentransplantation erreicht werden; dies spiegelt sich in der großen Anzahl an Lungentransplantationen (Orens et al., 2006). Für

erwachsene Empfänger hat sich das Überleben von 1990 bis 2015 kontinuierlich verbessert und lag im Mittel bei ca. 6 Jahren nach Transplantation. Dennoch sind die Überlebensaussichten bei Lungentransplantation verglichen mit anderen Organtransplantationen immer noch vergleichsweise schlecht. Patienten, die das erste Jahr nach Transplantation überleben, haben momentan eine durchschnittliche Lebenserwartung von ca. 8 Jahren. Die Unterschiede im Überleben von einseitig versus zweiseitig Transplantierten weisen auf einen geringen Überlebensvorteil der zweiseitig Transplantierten hin. Nach fünf Jahren zeigte sich ein Überleben von 59 % der zweiseitig behandelten Patienten versus 48 % der einseitig behandelten Patienten (Chambers et al., 2017), doch hängt diese Tatsache auch mit der Grunderkrankung, dem Alter und dem klinischen Allgemeinzustand zusammen. Ein Alter über 65 Jahre sowie eine Idiopathische Pulmonal-Arterielle Hypertonie (IPAH) zeigten das schlechteste Outcome, während junge Patienten mit Cystischer Fibrose die mit Abstand beste Prognose aufwiesen (Chambers et al., 2017). Darüber hinaus zeigten Patienten nach Retransplantation eine schlechtere Prognose, hier lag das 5-Jahres-Überleben bei 40 %.

Hauptursache für Komplikationen nach Lungentransplantation sind Infektionen, Transplantatversagen, akute Abstoßungsreaktionen und chronische Abstoßungsreaktionen. Während der ersten 30 Tage nach Transplantation stellen Nicht-CMV-Infektionen und akutes Transplantatversagen das Hauptrisiko dar. Insgesamt führen diese beiden Gründe die Todesursachenstatistik auch für das gesamte erste Jahr nach Transplantation an. Nach dem ersten Jahr steigt der Anteil an Todesfällen durch das Bronchiolitis obliterans-Syndrom auf ca. 25-30 %. BOS bleibt im weiteren Verlauf der Hauptmortalitätsgrund, neben Infektionen und Transplantatversagen, welche sich bei ca. 20 % einpendeln. Eine detaillierte Übersicht zur Mortalität nach LTX gibt Tabelle 2 aus dem Jahresbericht der Internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation 2017 (Chambers et al., 2017).

Tabelle 2: Mortalität nach LTX gemäß Chambers et al., 2017

Bekannte Todesursachen erwachsener Lungentransplantatempfänger (Todesfälle: Januar 1990-Juni 2016)

	0–30 Tage (n = 3574)	31 Tage – 1 Jahr (n = 6367)	>1–3 Jahre (n = 6194)	>3–5 Jahre (n = 3656)	>5–10 Jahre (n = 4578)	>10 Jahre (n = 1837)
Todesursache						
OB/BOS	10 (0.3)	292 (4.6)	1633 (26.4)	1095 (30.0)	1146 (25.0)	407 (22.2)
Transplantatversagen	870 (24.3)	1039 (16.3)	1162 (18.8)	651 (17.8)	737 (16.1)	277 (15.1)
Akute Abstoßung	115 (3.2)	114 (1.8)	92 (1.5)	20 (0.5)	21 (0.5)	4 (0.2)
Infektion (CMV u. nicht-CMV)	685 (19.2)	2342 (36.8)	1345 (21.7)	664 (18.1)	791 (17.3)	304 (16.5)
Malignome: Nicht-Lymphome	5 (0.1)	193 (3.0)	514 (8.3)	430 (11.8)	676 (14.8)	258 (14.0)
Malignome: Lymphome	1 (0.0)	137 (2.2)	107 (1.7)	54 (1.5)	83 (1.8)	56 (3.0)
Kardiovaskulär	429 (12.0)	345 (5.4)	275 (4.4)	173 (4.7)	267 (5.8)	120 (6.5)
Technische Ursachen	414 (11.6)	226 (3.5)	55 (0.9)	17 (0.5)	33 (0.7)	13 (0.7)
Multiorganversagen	440 (12.3)	766 (12.0)	319 (5.2)	151 (4.1)	213 (4.7)	98 (5.3)
Andere	605 (16.9)	913 (14.3)	692 (11.2)	401 (11.0)	611 (13.3)	300 (16.3)

BOS Bronchiolitis obliterans Syndrom; CMV Cytomegalievirus; OB Obliterative Bronchiolitis. In Klammern Angabe in Prozent der Gesamt-Todesfälle nach LTX.

1.2 Chronisches Transplantatversagen, CLAD, rCLAD, RAS und OB/BOS

Während die akute Abstoßungsreaktion weiter die signifikanteste Komplikation mit hoher Mortalität bei den Frühkomplikationen bleibt, ist das chronische Transplantatversagen der die Langzeitprognose bestimmende Faktor. Die Entwicklung eines BOS betrifft jedes Jahr ca. 10 % aller Transplantierten und geht mit einer bis um das Dreifache gesteigerten Mortalitätsrate der Patienten je nach BOS-Stadium einher (Burton et al., 2007). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass wichtige Risikofaktoren für die spätere Entwicklung eines BOS die akute Abstoßung und die lymphozytische Bronchiolitis sind (Boehler et al., 1997; Al-Githmi et al., 2006; Glanville et al., 2008;). Das gleichzeitige Vorliegen einer lymphozytischen Bronchiolitis bei akuter Abstoßung hat einen weiteren signifikant negativen Einfluss auf das Überleben (Bando et al., 1995). Das Auftreten eines chronischen Transplantatversagens insgesamt (CLAD), welches OB, BOS rCLAD und RAS einschließt, bestimmt also in hohem Maße das Langzeitüberleben.

Aufgrund der sich teilweise überschneidenden Definitionskriterien der chronischen Abstoßungsreaktionen, der teils schwierigen Zuordnung und neuer Erkenntnisse über mögliche Unterformen und die zugrunde liegende Pathophysiologie haben sich einige Begriffe teilweise

nebeneinander etabliert. In dieser Arbeit wird im weiteren Verlauf auf die gut etablierte BOS-Klassifikation Bezug genommen, die anderen Begrifflichkeiten sollen aber im Folgenden abgegrenzt werden.

1.2.1 Obliterative Bronchiolitis und Bronchiolitis obliterans-Syndrom

Histopathologische Untersuchungen bei chronischem Transplantatversagen ergaben das Bild einer obliterierenden Bronchiolitis. Es zeigte sich eine chronische Entzündung, die als Antwort auf wiederholte Verletzungen epithelialer und subepithelialer Zellen zu einer Defektheilung mit überschießender Bindegewebsbildung und dem Verschluss von Bronchiolen führt (Burke et al., 1984; Glanville et al., 1987). Neuere Untersuchungen zur Pathophysiologie und zu Risikofaktoren der Entwicklung eines BOS zeigten patientenspezifische immunologische Phänomene wie bestimmte HLA-Antikörper bzw. "donor-specific-antigens" als ursächlich in der Pathogenese des BOS (Shah et al., 2008; Hachem 2011; Yousem et al., 2012; Safavi et al., 2014; Kauke et al., 2015).

Die Gewinnung des histologischen Materials mittels transbronchialer Biopsie im Vergleich zur operativen Entnahme zum Nachweis einer obliterierenden Bronchiolitis gelingt oft nicht in befriedigender Weise (Chamberlain et al., 1994). Da die chronische Abstoßungsreaktion der Lunge im Sinne eines BOS histologisch also oft nicht sicher zu bestimmen ist, wurden 1993 funktionelle Kriterien zur Definition eines BOS festgelegt, allen voran das forciert-exspiratorische Volumen in 1 Sekunde, FEV₁. So hat sich zum Screening die Spirometrie etabliert, und das Vorliegen eines BOS wurde als chronischer, persistierender Verlust (≥ 3 Wochen) des FEV₁ um 20 % eines Ausgangswertes nach Transplantation (nach klinischer Stabilisierung/Remission) definiert (Cooper et al., 1993).

In der Folge wurde eine Modifikation der Kriterien zur Stadieneinteilung des BOS publiziert, die neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie berücksichtigte und einen Abfall der maximalen-mittelexspiratorischen Flussrate (MMEF) um $> 25\%$ als Stadium BOS 0-p (potential BOS) definierte (Estenne et al., 2000; Raynaud-Gaubert et al., 2000; Estenne et al., 2002). Der MMEF-Wert bezeichnet dabei den maximalen mittelexspiratorischen Fluss (mittlere Atemstromstärke während der mittleren Hälfte der forcierten exspiratorischen Vitalkapazität, entsprechend dem FEF₂₅₋₇₅). Die jeweiligen Best-Werte berechnen sich aus dem Mittelwert der beiden höchsten FEV₁-Werte bzw. MMEF-Werte nach Transplantation, wobei die Erhebung mit

mindestens dreiwöchigem Abstand erfolgen muss (Estenne et al., 2002).

In der Modifikation aus dem Jahre 2002 wurde BOS definitionsgemäß als irreversibel bezeichnet, da die histologisch nachweisbare obliterierende Bronchiolitis prinzipiell irreversibel ist. Dass es beim BOS dennoch zu partiellen oder temporären Verbesserungen des FEV₁ kommen kann, wurde auch damals anerkannt und in den letzten Jahren in einigen Studien belegt (Lama et al., 2007; Finlen Copeland et al., 2010). Insbesondere gilt dies für frühe BOS-Stadien, in denen die Bronchiolitis noch nicht fibrosierend verläuft oder für das ARAD (=Azithromycin-Responsive Allograft Dysfunction), ein Syndrom, das manche Autoren auch als Azithromycin-responsive BOS beschreiben (Gerhardt et al., 2003; Verleden et al., 2004; Yates et al., 2007). Im Jahr 2014 erschien die letzte überarbeitete gemeinsame Leitlinie von ISHLT, ARS und ERS (Meyer et al., 2014).

Tabelle 3: BOS-Stadieneinteilung nach ISHLT 2002

BOS-Stadium	FEV ₁ in Prozent
Stadium 0	FEV ₁ > 90%
Stadium 0-p	FEV ₁ 90-81% und/oder MMEF <75%
Stadium 1	FEV ₁ 80-66%
Stadium 2	FEV ₁ 65-51%
Stadium 3	FEV ₁ <50%

Prozent (%) bezogen auf den Mittelwert der beiden besten Werte von FEV₁ und MMEF nach Lungentransplantation. MMEF, maximaler mittlerer endexspiratorischer Fluss=FEF₂₅₋₇₅.

1.2.2 Chronisches Transplantatversagen CLAD, RAS und BOS

Das englische Akronym CLAD für "Chronic Lung Allograft Dysfunction" wird seit ca. 2010 in der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur verwendet (Glanville, 2010). CLAD beschreibt einen Zustand, der sich vom akuten Transplantatversagen abgrenzen lässt und mit einer spirometrisch messbaren Einschränkung der Lungenfunktion einhergeht. Eine Verringerung des FEV₁ auf < 90 % des Ausgangswertes, die länger als 3 Wochen anhält, gilt definitionsgemäß als verdächtig für die Entwicklung eines CLAD. Angenommen wird eine CLAD bei einer Einschränkung des FEV₁ oder der forcierten Vitalkapazität (FVC) auf Werte ≤ 80 % über eine Dauer von ≥ 3 Wochen. CLAD beinhaltet also per definitionem BOS. Aussagen über die Ursache der Funktions-einschränkung und Reversibilität werden durch CLAD nicht gemacht, auch als Diagnose sollte

dieser eher deskriptive Terminus nicht verwendet werden (Verleden et al., 2014).

Mögliche Ursachen eines CLAD könnten u.a. transplantatbedingt sein (akute Abstoßung, primäres Transplantatversagen, Infektionen, Anastomosenstrikturen, Wiederauftreten der Grunderkrankung) sowie bei pleuralen Pathologien und Zwerchfelldysfunktionen auftreten. Liegt ein CLAD vor, für das keine spezifischen Ursachen identifiziert werden können, wird im zweiten Schritt unterschieden, ob primär eine Restriktion oder eine Obstruktion vorliegt. Bei persistierender Reduktion der FVC $\leq 80\%$ wird eine "restrictive CLAD" oder ein "Restrictive Allograft Syndrome" (=RAS) angenommen (Sato et al., 2011), bei persistierender Reduktion des FEV₁ ohne andere Ursachen eine "obstructive CLAD", entsprechend eines BOS. Verleden et al. (2014) weisen darauf hin, dass schon der Verdacht auf das Vorliegen einer CLAD, d.h. eine Reduktion von FEV₁ oder FVC um 10 % gegenüber dem Ausgangswerte ausschlaggebend für intensivierte weitere diagnostische Maßnahmen seien sollten (Ganzkörperplethysmographie, Bronchoskopie, bronchoalveolare Lavage, HRCT), um behandelbare mögliche Ursachen des CLAD frühzeitig zu detektieren.

Diese "suspected CLAD" wäre analog zum BOS-Stadium „0-p“ zu betrachten, das ebenfalls als Auslöser für intensivierte Untersuchungen eingeführt wurde (Verleden et al., 2014; Estenne et al., 2002). Eine persistierende CLAD (≥ 3 Wochen) mit obstruktiver Komponente (FEV₁ $\leq 80\%$ des Ausgangswertes) sollte demnach weiter als BOS bezeichnet werden, auch wenn die Zuordnung manchmal nur retrospektiv möglich ist und es in Einzelfällen zu Überschneidungen oder Schwierigkeiten der Klassifikation kommen kann. Inwieweit die zusätzlichen Einteilungen Standard werden, müssen weitere Untersuchungen zeigen. In der vorliegenden Arbeit wird im Folgenden sowie in der Auswertung der Daten alleine auf die Stadieneinteilung nach BOS Bezug genommen.

1.3 Monitoringmethoden nach LTX zur Detektion eines BOS

Aufgrund des immensen Aufwandes und Risikos einer Organtransplantation sind standardisierte Nachsorgeprogramme etabliert. Nach Lungentransplantation liegt neben der raschen Detektion und Behandlung von Infektionen der Atemwege, wie eingangs dargestellt, ein besonderes Augenmerk auf der frühzeitigen Diagnose eines BOS. In den folgenden Abschnitten wird ein Überblick über die heute verwendeten bereits etablierten oder experimentellen Ansätze zur Diagnostik des BOS gegeben.

1.3.1 Lungenfunktionstests (Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie)

Nach erfolgter Transplantation werden standardisiert Lungenfunktionsmessungen durchgeführt. Ein bleibender Abfall des FEV₁ auf weniger als 80 % der besten Ausgangsmessung definiert das Vorliegen eines BOS, sofern kein Infekt oder eine akute Abstoßungsreaktion vorliegen (Estenne et al., 2002). Die Messung des FEV₁ gilt als Goldstandard in der nicht-invasiven Nachsorge nach Lungentransplantation. Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie waren aufgrund ihrer relativ einfachen Durchführbarkeit Gegenstand verschiedener experimenteller und explorativer Untersuchungen. Einige Messgrößen über FEV₁ hinaus zeigten einen möglichen Mehrwert zur Detektion eines BOS oder anderer Risikofaktoren, die mit einer erhöhten Mortalität einhergehen. So ist die FVC mit der Entwicklung eines CLAD assoziiert und dient, wie von Verleden et al. (2014) vorgeschlagen, zur Definition eines restriktiven CLAD oder RAS. Belloli et al. (2015) konnten bei dauerhaft reduzierter FVC eine negative Assoziation mit dem Überleben bestätigen.

In der Arbeit von Kneidinger et al. (2016) wurde nachgewiesen, dass die Totale Lungenkapazität (TLC) und der Quotient aus TLC und Residualvolumen (RV) prädiktive Aussagen über die mögliche Entwicklung eines CLAD (darunter auch BOS) zulassen und zur Identifikation besonders gefährdeter Patienten herangezogen werden können. Eine Studie der Stanford-Universität ergab, dass ein Abfall des FEF₂₅₋₇₅ (forciert-exspiratorische Flussrate bei 25-75% in L/s) auf weniger als 70 % des Ausgangswertes ähnlich gut korreliert wie ein Abfall des FEV₁, jedoch bis zu 4 Monate früher auftritt (Reichenspurner et al., 1996). Experimentell konnte gezeigt werden, dass ein Methacholin-Provokationstest, der drei Monate nach Transplantation durchgeführt wurde, einen positiv-prädiktiven Wert von 72 % zur Früherkennung eines BOS hat (Stanbrook et al., 1999). Dennoch bleibt die Messung des FEV₁ bis dato der Goldstandard zur Detektion eines BOS. Die einfache Durchführbarkeit der Spirometrie macht sie auch im häuslichen Umfeld für den Patienten zur Selbstmessung praktikabel und erleichtert somit die frühe Detektion eines BOS. Allerdings konnte ein Überlebensvorteil im Vergleich zur standardisierten Nachsorge im Krankenhaus bisher nicht gezeigt werden (Robson et al., 2014).

1.3.2 Bronchoskopie und transbronchiale Biopsie

Bronchoskopisch gewonnene transbronchiale Biopsien sind zur Sicherung eines BOS oder zur Detektion möglicher anderer Ursachen einer chronischen Abstoßungsreaktion von Nutzen. Das

Risiko schwerer Komplikationen bei transbronchial gewonnenen Biopsaten ist insgesamt gering, und deren Entnahme gilt daher als Standardverfahren (Sandrini et al., 2009). Die Aussagekraft kann jedoch aufgrund der unregelmäßigen Verteilung einer Bronchiolitis obliterans in der Lunge sehr eingeschränkt sein (McWilliams et al., 2008). Demgemäß wird empfohlen, 8-10 Proben von unterschiedlichen Lappen zu entnehmen, wodurch in knapp der Hälfte der Fälle eine Sensitivitätssteigerung auf ca. 70 % erreicht werden kann (Slebos et al., 2002).

Für jeden Patienten muss eine Risiko-Nutzen-Abwägung individuell getroffen werden, da beginnende akute Abstossungen oder lymphozytäre Infiltrate derzeit mit ausreichender Sicherheit nur mittels transbronchialer Biopsie zu diagnostizieren sind (Sharples et al., 1995; Bandos et al., 2002). Prinzipiell würde eine chirurgische Biopsatentnahme präzise Ergebnisse liefern, wäre aber bei höherer Invasivität mit weiteren Risiken und Belastungen für den Patienten verbunden. Bei vermutetem BOS, d.h. einem Abfall des FEV₁, erfolgt daher üblicherweise eine Bronchoskopie, v.a. um andere Ursachen der Funktionsverschlechterung auszuschließen, sowie eine bronchoalveolare Lavage (BAL) zur weiteren Diagnostik. Bei fortbestehendem Verdacht auf BOS wird eine angepasste, verstärkte immunsuppressive Therapie eingeleitet (Meyer et al., 2014).

1.3.3 Bronchoalveolare Lavage und induziertes Sputum

Die Untersuchung der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) liefert wertvolle Hinweise auf das Vorliegen eines BOS. Die Zellzahl, insbesondere ein hoher Anteil bzw. Anstieg der Zahl neutrophiler Granulozyten (bei Abwesenheit eines akuten Infekts) gibt Hinweise auf eine immunologische Stimulation, die im Zusammenhang mit der Entwicklung eines BOS steht (DiGiovine et al., 1996; Zheng et al., 2005). Es konnte sogar gezeigt werden, dass eine Zunahme des Neutrophilen-Anteils mit einer Zunahme des BOS-Stadiums korreliert (Devouassoux et al., 2002). Neurohr et al. (2009) beobachteten lungentransplantierte Patienten über einen Zeitraum von drei Jahren und konnten zeigen, dass ein Anteil neutrophiler Zellen in der BAL von > 20 % mit der Entwicklung eines BOS innerhalb von ca. 8 Monaten einherging. Andere Studien bestätigen den Zusammenhang zwischen dem Anteil von neutrophilen Zellen und der Entwicklung eines BOS (Reynaud-Gaubert et al., 2000, 2002; Slebos et al., 2004).

Auch andere möglicherweise relevante Faktoren wie Chemokine und Zytokine wurden in Studien untersucht. Eine dominante Rolle zeigte sich hier für das pro-inflammatorische, mit der

Aktivierung und Zahl von Neutrophilen korrelierte Interleukin-8 (IL-8). In ihrer Übersichtsarbeit führten Kennedy et al. (2013) aus, dass in 18 von 20 Studien, die Interleukin-8 in der BAL analysierten, erhöhte Konzentrationen bei Patienten mit BOS zu finden waren. IL-8 dürfte zur Einwanderung neutrophiler Zellen in das Lungentransplantat beitragen. Ein Anstieg von IL-8 trat bis zu einem Jahr vor der klinischen Diagnose eines BOS auf (Scholma et al., 2000; Reynaud-Gaubert et al., 2002; Neurohr et al., 2009). Die Identifikation der Neutrophilenzahl und des IL-8 als Markern stellte einen weiteren Schritt zum Verständnis der Pathogenese von BOS und möglicherweise auch zur Früherkennung dar; allerdings ist die BALF nur invasiv zu gewinnen (Kennedy et al., 2014).

Induziertes Sputum, welches im Vergleich zur BAL nicht-invasiv zu gewinnen ist, wurde ebenfalls in einer Studie untersucht. Hier zeigten sich erhöhte Anteile neutrophiler und eosinophiler Granulozyten bei Patienten mit BOS, kongruent zur BALF (Mamessier et al., 2006). IL-8 ließ sich jedoch im induzierten Sputum des untersuchten Kollektivs (44 Patienten, davon 22 ohne BOS und 12 mit BOS) nicht zur Erkennung eines BOS verwenden, hier wären weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen und/oder anderen Markern interessant, da das induzierte Sputum eher die Verhältnisse in den zentralen Atemwege widerspiegelt.

1.3.4 Computertomographie

Computertomographisch kann sich eine Bronchiolitis obliterans in verschiedenen radiologischen Merkmalen abbilden. Als mögliche radiologische Hinweise auf ein BOS wurden die Mosaik-Betonung in der Inspiration (Mosaik-Perfusion), die Mosaik-Betonung in der Exspiration (air-trapping), Bronchiektasien, sowie noduläre Verdichtungen von zentrilobulären, sich aufzweigenden Strukturen, die einem Zweig mit Blüten ähneln, beschrieben. Diese Verdichtungen entsprechen exsudativen bronchiolären Erweiterungen ("Blütenbaumzeichen", "tree-in-bud-sign") (Austin et al., 1996). Eine Studie der Harvard Medical School konnte eine hohe Spezifität (89 %) und Sensitivität (83 %) bei der Detektion von BOS mittels Computertomografie erreichen, allerdings nur, wenn ca. ein Drittel der Lunge von Lufteinschlüssen betroffen waren, wobei mit zunehmendem BOS-Stadium auch die Lufteinschlüsse zunahmen (Bankier et al., 2001).

Bei einer Untersuchung zur Vorhersagefähigkeit des HRCT (High-resolution-CT) wurden 50 Patienten nach Lungentransplantation auf die oben genannten radiologischen BOS-Kriterien hin

untersucht. 9 der 50 Patienten entwickelten im weiteren Verlauf ein BOS nach offizieller Definition mit persistierendem Abfall des FEV₁ um > 20 %. Für keines der CT-Kriterien fand sich im untersuchten Patientenkollektiv eine ausreichende Sensitivität oder Spezifität zur Vorhersage eines BOS (Miller et al., 2001). Eine Studie aus Kanada mit 22 lungentransplantierten Patienten untersuchte HRCT-Merkmale, Ventilations-Perfusions-Szintigramme und den MMEF (maximaler mittlerer-exspiratorischer Fluss (=FEF₂₅₋₇₅), Abfall auf < 75 % des besten Wertes nach Transplantation) in Hinblick auf ihr Potential bei der Erkennung eines BOS.

Jedoch zeigte sich für keines der Verfahren ein Mehrwert im Vergleich zur FEV₁-Bestimmung (Cook et al., 2003). Zwar lassen sich bei BOS-Patienten im CT bzw. HRCT charakteristische Veränderungen nachweisen, ein Instrument zur Früherkennung ist das CT nach aktueller Studienlage jedoch nicht. Einen Mehrwert könnte das quantitative CT der Lunge bringen. Hier kann mit technisch anspruchsvollen Scans und komplexen Bildrechenmethoden eine sehr genaue Aussage über die Dichte des Lungengewebes an verschiedenen Stellen getroffen werden.

Für die COPD, insbesondere verschiedene Formen des Emphysems, liegen hier vielversprechende Ergebnisse vor (Hoffman et al., 2006; Stavngaard et al., 2006; Coxson et al., 2008). Bei lungentransplantierten Patienten konnte in einer Studie mithilfe der Messwerte des quantitativen CT eine enge Korrelation zu FEV₁ ausgemacht werden. Die Berechnungen des quantitativen CT erwiesen sich als deutlich aussagekräftiger als die herkömmlichen semi-quantitativen CT-Scores, und es ließen sich Vorhersagen zur FEV₁ mittels der berechneten Lungenvolumina ableiten (Mortani Barbosa et al., 2017), so dass hier ein Feld für weitere Forschung besteht.

1.3.5 Exhaliertes Stickstoffmonoxid (NO) und Kohlenmonoxid (CO)

Stickstoffmonoxid (NO) wird vor allem im oberen Atemtrakt durch die induzierbare NO-Synthase gebildet und steigt unter anderem bei entzündlichen Erkrankungen an, die mit Eosinophilie verbunden sind. Allergien, Asthma, Infekte und Nikotinkonsum beeinflussen die Höhe der NO-Konzentration in der Ausatemluft (Ricciardiolo et al., 2004; Olin et al., 2007; Dressel et al., 2008a). Messungen der Ausatemluft haben klar werden lassen, dass das ausgeatmete Stickstoffmonoxid primär aus den Bronchien stammt, da seine Konzentration mit zunehmender Ausatemgeschwindigkeit fällt und dies nur so zu erklären ist. Ein Anstieg ist also

primär mit einer bronchialen Entzündung assoziiert. Der Anteil von Stickstoffmonoxid in der Ausatemluft (FeNO) korreliert mit dem in den Atemwegen gebildeten NO. In der Lunge bewirkt NO eine Vaso- und Bronchodilatation und hat eine Funktion als Entzündungsmediator und Neurotransmitter (Cameli et al., 2015). Bei akuten und chronischen Infektionen der Atemwege ist der fraktionierte exhalierte Anteil des NO (FeNO) in der Ausatemluft erhöht (Kharitonov et al., 1995; de Gouw et al. 1998).

Es gibt mehrere Modelle, die den Transport des ausgeatmeten NO beschreiben, so das klassische Zwei-Kompartimenten-Modell (Tsoukis et al., 1998) und das verfeinerte Modell der axialen Diffusion (Condorelli et al., 2007). NO wird in beiden Modellen gemäß seiner alveolären Konzentration ($C_{alv}NO$) und dem maximalen NO-Fluss aus der Schleimhaut in das Lumen der Atemwege ($J'awNO$) aufgetrennt, jedoch hat sich für die klinisch Praxis nur die konventionelle Messung von FeNO bei einer standardisierten Ausatemrate durchgesetzt, die den Transport aus der Mukosa gut beschreibt. Dressel et al. (2008a) beobachteten als Mittelwert für gesunde Nichtraucher einen Wert von 17,5 ppb und fanden den Wert von Größe und Geschlecht abhängig. Olin et al. (2007) sowie Karrasch et al. (2011) zeigten, dass darüber hinaus die FeNO-Konzentration von gesunden Nichtrauchern vom Alter abhängt. Es fanden sich bei gesunden Probanden Höchstwerte im Bereich von 24-54 ppb.

FeNO wurde frühzeitig bei verschiedenen Krankheitsbildern, die mit chronisch-entzündlichen Veränderungen der Atemwege einhergehen, als aussagekräftiger Biomarker identifiziert, vor allem bei Asthma, teils auch der COPD (Kharitonov et al., 1994; Ferreira et al., 2001; Jones et al., 2001; Harkins et al., 2004). Das gilt auch für pädiatrische Asthmapatienten (Pinsky et al., 2016). Gemessen wurde auch bei Patienten mit Cystischer Fibrose (Balfour-Lynn et al., 1996; Grasemann et al., 1997) oder pulmonal-arterieller Hypertonie (Cremona et al., 1994; Riley et al., 1997; Ozkan et al., 2001). Seit circa 10 Jahren ist die FeNO-Messung bei Asthmapatienten als Monitoring-Methode etabliert und aufgrund der Entwicklung portabler Messgeräte leicht durchführbar (Alving et al., 2006; Dweik et al., 2011).

Ferner wurde FeNO auch bei Patienten nach Lungentransplantation untersucht. Bestätigt werden konnten, bei guter Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, erhöhte Werte bei akuten Abstoßungsreaktionen (Silkoff et al., 1998; Mora et al., 2000; Gashouta et al., 2014), Infektionen und lymphozytischer Bronchiolitis (Fisher et al., 1998; Antus et al., 2005). Bei Patienten nach Lungentransplantation, welche ein BOS entwickelten, wiesen mehrere Studien

erhöhte Werte in der Ausatemluft nach (Gabbay et al., 2000; Verleden et al., 2003). Insbesondere interessant scheinen Ergebnisse, welche erhöhte FeNO-Werte bei Patienten mit instabilem bzw. sich entwickelndem BOS zeigten, nicht jedoch bei stabilem BOS (Brugiére et al., 2005; Neurohr et al., 2011). Somit könnte FeNO ein hilfreicher Prädiktor zur Entwicklung eines BOS sein und einen Mehrwert zur Früherkennung liefern, jedoch scheinen weitere Untersuchungen zu Normwerten und die Messgrößen beeinflussenden Faktoren sinnvoll (Malinovschi et al., 2015).

Im Falle des Kohlenmonoxids (CO) in der Ausatemluft, welches im Körper beim Abbau von Hämoglobin entsteht, könnte ein Anstieg mit einer alveolären Entzündung assoziiert sein, da Kohlenmonoxid mittels des Enzyms Hämoxygenase in antioxidative Prozesse involviert ist. Die Konzentration von Kohlenmonoxid hängt nicht von der Ausatemrate ab, was ebenfalls auf einen primär alveolären Ursprung verweist. Allerdings müssen die Werte für die exogene Belastung korrigiert werden, was kaum möglich erscheint. Daher wird die Rolle als Entzündungsmarker kritisch diskutiert (Zhang et al., 2010), während ein Anstieg bei Rauchern als Marker der inhalativen Belastung unumstritten ist (Jarvis et al., 1980; Sato et al., 2003;).

Die Normwerte liegen für Nichtraucher unter 5 ppm, Raucher erreichen Werte von bis zu über 50 ppm, abhängig von der Stärke des Abusus. Deveci et al. (2004) konnten zur Unterscheidung zwischen Rauchern und Nichtrauchern einen CO-Wert von 6,5 ppm mit einer Spezifität von 83 % bei einer Sensitivität von 90 % ermitteln. Mittelwerte (\pm Standardabweichung) gesunder Raucher lagen bei $17,13 \pm 8,50$ ppm, diejenigen gesunder Nichtraucher bei $3,61 \pm 2,15$ ppm.

Für lungentransplantierte Patienten erfolgte bisher keine große, systematische Untersuchung der Werte des exhalierten CO. Cameli et al. (2015) ermittelten die CO-Werte von 27 lungentransplantierten Patienten und konnten keinen Unterschied im Vergleich zu den Werten einer gesunden Kontrollgruppe finden. Eine andere Studie mit 45 lungentransplantierten Patienten ergab jedoch, dass erhöhte exhalierte CO-Werte mit einem erhöhten Anteil an neutrophilen Zellen in der BALF korrelierten (Vos et al., 2009). Da das exhalierte CO eventuell einen Zusatznutzen als nicht-invasiver Marker haben könnte, wurde es in dieser Arbeit bei allen Patienten mitgemessen.

1.4 Potential der kombinierten NO-CO-Diffusionskapazität

Mit den oben beschriebenen Verfahren versucht man, die chronische Abstoßungsreaktion der Lunge möglichst frühzeitig zu erkennen. Am sichersten gelingt dies immer noch mittels der transbronchialen Biopsie, wobei dieses Verfahren, wie beschrieben, einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Abwägung unterzogen werden muss. Die Suche nach nicht-invasiven Verfahren, welche möglicherweise aussagekräftiger oder komplementär zum Goldstandard der FEV₁ sind, ist daher nach wie vor von Interesse. Eine Möglichkeit ist die kombinierte Messung der NO- und CO-Diffusionskapazität (Stanojevic et al., 2017; Zavorsky et al., 2017;).

Periphere strukturelle Störungen, wie sie bei BOS im Vordergrund stehen, sind mit der konventionellen Lungenfunktionsuntersuchung nur schwer zu erfassen. Hier könnte die kombinierte Messung der Aufnahme von NO und CO insofern aussagekräftig sein, als (a) periphere Strukturänderungen einen Einfluss auf den Gastransport haben sollten und (b) die kombinierte Messung eine direkte Differenzierung zwischen einer eigentlichen Transportstörung und einer Kapillarstörung erlaubt (Roughton et al., 1957, Borland et al., 1989). Dies ist wichtig, da die konventionelle CO-Diffusionskapazität ganz wesentlich vom Kapillarvolumen bzw. Hämoglobingehalt abhängt und daher eine Transportstörung oft nur unzureichend widerspiegelt.

Für verschiedene Krankheitsentitäten erfolgten bereits Studien zum Stellenwert der kombinierten NO-CO-Diffusionskapazität (siehe Kapitel 1.4.3), sie wurde jedoch bislang nicht bei Patienten nach Lungentransplantation eingesetzt, obgleich sie im Prinzip hierfür attraktiv, ja naheliegend ist. Aus diesen Gründen verfolgte die vorliegende Arbeit das Ziel, das Potential der kombinierten Messung der Aufnahmefähigkeit für CO und NO bei Patienten nach Lungentransplantation ohne oder mit BOS in verschiedenen Stadien zu prüfen.

1.4.1 Grundlagen zur Spirometrie

Unter Spirometrie versteht man die Messung von statischen und dynamischen Lungenvolumina sowie Atemflüssen am Mund. Sie kann kontinuierlich zur Messung des Ventilationsmusters oder mittels willkürlicher, maximaler Atmungsmanöver (forcierte Spirometrie) zur Bestimmung zeitlich definierter Volumina und Atemstromstärken erfolgen. Die Messungen erfolgen mit Strömungssensoren, zu denen der Pneumotachograph (z.B. nach Lilly oder Fleisch),

Ultraschallsensoren oder das Hitzdraht-Anemometer zählen, oder mit einer Turbine. Bei Strömungssensoren errechnet sich das Volumen numerisch mittels Integration der Strömung über die Zeit, während bei Volumensensoren die Strömung durch Differentiation des erfassten Volumens bestimmt wird (Criée et al., 2015).

Die Spirometrie ist eine einfache, allerdings stark mitarbeitsabhängige Technik zur Diagnose obstruktiver Ventilationsstörungen und Bestimmung von Lungenvolumina. Eine obstruktive Ventilationsstörung ist durch eine Verminderung des Tiffeneau-Index (FEV_1/FVC) auf Werte unterhalb des 5. Perzentils (entsprechend dem unteren Grenzwert, lower limit of normal, LLN) definiert. Eine verminderte Vitalkapazität (FVC) kann Ausdruck einer restriktiven Ventilationsstörung sein, die durch eine Verminderung der Totalen Lungenkapazität (TLC) auf Werte unterhalb des 5. Perzentils (LLN) definiert ist (Criée et al., 2015). Neue spirometrische Referenzwerte der Global Lung Initiative (GLI), erhoben an mehr als 74000 gesunden Probanden im Alter von 3 bis 95 Jahren, wurden 2012 publiziert (Quanjer et al., 2012). Diese aktuellen Referenzwerte wurden für FEV_1 und FVC in dieser Arbeit verwendet.

Die Messung der statischen und dynamischen Volumina mittels Spirometrie ist bei vielen Erkrankungen hilfreich, erfasst aber nur einen Teilaspekt der Ventilation, insbesondere sind Residualvolumen (RV) und TLC nicht zu bestimmen. Zudem sind keine Rückschlüsse auf den Gasaustausch möglich. Für weitergehende Fragestellungen, vor allem zur Differenzialdiagnose einer Lungenüberblähung, wird die Ganzkörperplethysmographie notwendig.

1.4.2 Grundlagen zur Ganzkörperplethysmographie

Bei der Ganzkörperplethysmographie ist die physikalische Grundlage das Boyle-Mariott'sche Gesetz. Danach kann von Druckänderungen auf relative Volumenänderungen geschlossen werden, und sogar auf absolute Volumenänderungen, wenn die absoluten Druckänderungen bekannt sind. Mit der Ganzkörperplethysmographie können z.B. RV und TLC sowie das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) bzw. die funktionelle Residualkapazität (FRC) sowie die Atemwegswiderstände bestimmt werden (Wanger et al., 2005; Criée et al. 2011). Darüber hinaus erfolgt die Messung der genannten Werte im Gegensatz zur Spirometrie nicht während forcierter Manöver, sondern in Ruheatmung.

In der Regel umfasst ein kompletter Messzyklus im Ganzkörperplethysmographen auch eine

nachfolgende Spirometrie, Aussagen zur Gasaustauschkapazität der Lunge können jedoch auch hier nicht getroffen werden. Diesem Zweck dient in der Routine die Bestimmung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (CO), während die kombinierte Messung der Diffusionskapazität für CO und Stickstoffmonoxid (NO) noch nicht generell verwendet wird. Die kombinierte NO-CO-Diffusionsmessung war Hauptgegenstand der hier vorgelegten Arbeit. Ihre Grundlagen werden im folgenden Kapitel behandelt.

1.4.3 Grundlagen der kombinierten Diffusionsmessung

Die Erfassung der Gasaustauschkapazität der Lunge spielt bei der Diagnostik und Verlaufs-kontrolle respiratorischer Erkrankungen eine wesentliche Rolle. Sie kann erfolgen mittels der Messung der Blutgase unter Belastung, alternativ durch Bestimmung der Gasaufnahmefähigkeit der Lunge mittels eingeatmeter Prüfgase. Hierbei ist die Messung der Diffusionskapazität mittels einmaliger Einatmung von CO (Einatemzugmethode, single breath-method, DLCO) besonders weit verbreitet.

Diese Methode ist standardisiert, gut reproduzierbar und unbedenklich in der Anwendung. Nach dem Modell von Roughton und Forster wird die Diffusionskapazität für CO von den folgenden Faktoren beeinflusst: (1) die Passage durch die alveolo-kapilläre Membran, (2) den Übertritt in Plasma und Erythrozyten, (3) die Affinität von CO zu Hämoglobin (Roughton & Forster, 1957). Einschränkungen der Diffusionskapazität für CO treten zum einen bei interstitiellen Lungenerkrankungen auf, zum anderen beim Lungenemphysem im Rahmen der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), bei dem die DLCO ein sensitives indirektes Maß für die Zerstörung des alveolären Raumes darstellt.

Allerdings erlaubt die Diffusionskapazitätsmessung für CO mit Hilfe einer einzigen zusammenfassenden Messgröße lediglich Aussagen bezüglich der Gesamtgröße der Diffusionskapazität. Eine Differenzierung, welche der drei oben genannten Komponenten vom Krankheitsprozess betroffen sind, ist nicht möglich. Somit besteht Bedarf an praktikablen und verlässlichen Messverfahren, die vor allem eine Differenzierung zwischen verändertem Membranfaktor und pulmonalem Blutfluss ermöglichen. Die früher vorgeschlagenen Methode, die DLCO bei verschiedenen Sauerstoffkonzentrationen zu messen und damit die Menge des für CO verfügbaren Hämoglobins zu variieren, hat sich des großen Aufwandes und der hohen Variabilität wegen nicht durchgesetzt.

Ein praktikables Verfahren hingegen stellt die zusätzliche Verwendung von Stickstoffmonoxid (NO) bei der Diffusionskapazitätstmessung dar (Borland & Higenbottam, 1989; van der Lee et al., 2006). Durch Vergleich der Diffusionskapazität für CO und NO kann nämlich eine Aussage darüber getroffen werden, welche der Lungenkomponenten vom Krankheitsgeschehen betroffen sind. Dies ist hauptsächlich darin begründet, dass die Affinität von NO für Hämoglobin um den Faktor 200-400 größer ist als diejenige von CO. Dies hat zur Folge, dass die beiden Gase unterschiedlich auf Limitationen des pulmonalen Blutflusses bzw. der Verweilzeit des Blutes in den Kapillaren reagieren. Das pulmonale Blutvolumen beeinflusst zwar stark die Aufnahme von CO, diejenige von NO aber aufgrund der enormen Affinität praktisch nicht (Guénard et al., 1987; Borland et al., 2010). Der Diffusionswiderstand im Sinne des Membranfaktors hingegen ist gleich, zumal beide Gase nahezu gleich schwer sind und in ähnlicher Weise diffundieren.

Als Konsequenz ergibt sich, dass die Diffusionskapazität für CO viel empfindlicher auf eine Veränderung des kapillaren Blutflusses bzw. -volumens reagiert als die Diffusionskapazität für NO (DLNO). Aus der Diskrepanz zwischen beiden bzw. ihrem Verhältnis lässt sich eine Aussage über die relativen Anteile von Membranfaktor und Blutvolumen ableiten (van der Lee et al., 2005). So erwartet man, zwischen einer verdickten alveolo-kapillären Membran und einem verminderten Blutfluss zu unterscheiden. Bei verdickter Membran wären sowohl DLCO als auch DLNO betroffen, jedoch DLNO relativ stärker. Bei vermindert durchbluteten Alveolen würde sich im Gegensatz dazu DLCO relativ stärker als DLNO vermindern (Hughes & van der Lee, 2013).

Der Einsatz der kombinierten NO-CO-Diffusionsmessung könnte neben der regulären FEV₁-Messung Hinweise zur Erkennung von Abstoßungsreaktionen im Sinne eines BOS liefern, denn bei einem BOS ist nicht nur eine obstruktive Komponente, sondern auch eine Transportstörung an der Alveolarmembran aufgrund chronisch-entzündlicher Veränderungen zu erwarten. Die kombinierte NO-CO-Diffusionsmessung wurde in einigen Studien bereits bei anderen Erkrankungen eingesetzt, so bei mikrovaskulären Erkrankungen der Lunge, wie z.B. pulmonal-arterieller Hypertonie (Borland et al., 1996; Farha et al., 2003; van der Lee et al., 2006), dem hepato-pulmonalen Syndrom bei fortgeschrittener Leberzirrhose (Degano et al., 2009), sowie bei Herzinsuffizienz (Magini et al., 2015).

Hierbei zeigte sich, dass eine kombinierte NO-CO-Diffusionsmessung tatsächlich zwischen den beiden Komponenten Parenchym und Durchblutung nicht-invasiv zu unterscheiden vermag. Bei

Untersuchungen von Patienten mit COPD bzw. starken Rauchern fand sich eine verminderte KNO (DLNO/VA) mit erhöhtem DLNO/DLCO-Quotienten, wobei hier KNO einen hohen negativ prädiktiven Wert bezüglich eines Emphysems hatte, das heißt ein normaler KNO-Wert schloss ein Emphysem (die Bestimmung erfolgte mittels CT) praktisch aus (van der Lee et al., 2009). Dressel et al. (2009) zeigten bei Patienten mit Cystischer Fibrose eine Reduktion von DLNO/DLCO, sowie, dass DLNO und DLCO morphologische Veränderungen der Lunge, die im CT nachweisbar sind, besser erkennen ließen als andere Lungenfunktionsmessgrößen.

Auch Patienten mit Adipositas, Nierenversagen oder Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation zeigten reduzierte Werte der Diffusionskapazität für NO und CO (Moinard & Guénard, 1993; Zavorsky et al., 2008; Barisione et al., 2014). Diese verschiedenen Pathologien wirken sich unterschiedlich auf die Alveolarmembran und die kapilläre Durchblutung in der Lunge aus, ferner gibt es immer mehr oder weniger stark von der Krankheit betroffene Areale. In jedem Fall sind weitere klinische Untersuchungen mittels standardisierter NO-CO-Diffusionsmessung sinnvoll, um den diagnostischen Wert von Veränderungen von DLNO und DLCO zu präzisieren (Zavorsky et al., 2017).

2 ZIEL UND FRAGESTELLUNG DER ARBEIT

Ziel der vorgelegten Arbeit war es, zu prüfen, ob die kombinierte Diffusionsmessung von CO und NO geeignet ist, bei lungentransplantierten Patienten frühzeitig und nicht-invasiv Hinweise auf die Entwicklung eines Bronchiolitis obliterans-Syndroms zu geben. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass es nach wie vor Bedarf an praktikablen Monitoring-Methoden nach Lungentransplantation gibt. Die Risiken für den Patienten und die hohen Komplikationsraten nach einer Organtransplantation erfordern eine bestmögliche Nachsorge.

Um die Bedeutung dieser Messmethode zu belegen, wurde bei Patienten nach BLTX bzw. SLTX im Rahmen ihrer regulären Nachsorgetermine zusätzlich zur üblichen Lungenfunktionsmessung eine kombinierte Diffusionsmessung durchgeführt. Folgende Hypothesen sollten überprüft werden:

- Die kombinierte Diffusionsmessung von NO und CO ist geeignet, um Störungen der Lungenfunktion nach Lungentransplantation nachzuweisen.
- Im Vergleich zu anderen Funktionsparametern, insbesondere FeNO und Lungenüberblähung, ist sie sensitiver in der Früherkennung von Veränderungen der Lunge.
- Frühe Veränderungen der Lunge, wie sie beim Bronchiolitis obliterans-Syndrom auftreten, äußern sich in Störungen der Gastransportfähigkeit und sind daher mittels der NO-Diffusionskapazität (DLNO) sensitiver zu erfassen als mittels der CO-Diffusionskapazität (DLCO), die in stärkerem Maße von der kapillären Blutversorgung abhängt.
- Späte Veränderungen betreffen auch die kapilläre Blutversorgung und äußern sich daher auch in der CO-Diffusionskapazität.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studiendesign

Die Studie wurde als Querschnittsuntersuchung im Rahmen von Routine-Kontrolluntersuchungen geplant. Da sich die Patienten zu diesem Zweck in der Klinik einfanden, lagen die Befunde einer Standard-Lungenfunktionsuntersuchung sowie einer Blutentnahme vor. Als Kernstück der Arbeit wurde die kombinierte Diffusionskapazität für NO und CO bestimmt. Darüber hinaus wurden das exhalierte NO (FeNO) sowie das exhalierte CO gemessen. Falls zwei Kontrolluntersuchungen in den Zeitraum der Studie fielen, wurden die Patienten zweimal untersucht.

Die Messung von FeNO erfolgte vor der Lungenfunktionsprüfung, diejenige des exhalierten CO danach und diejenige der NO-CO-Diffusionskapazität zuletzt, um eine Verzerrung der Werte des exhalierten CO durch die CO-Inhalation zu vermeiden. Ferner wurden Transplantationsdatum, BOS-Stadium, Vorerkrankung und weitere klinische Parameter erfasst (siehe Anhang, Kapitel 8.4, Patientenbogen).

Die Studie fand im Zeitraum von August 2007 bis Februar 2008 im Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin des Klinikums der Universität München (LMU) sowie der pneumologischen Ambulanz des Klinikums der Universität München, Standort Großhadern statt. Die Patientenrekrutierung erfolgte über die pneumologische Ambulanz der Medizinischen Klinik V im Klinikum Großhadern. Die Messungen wurden zunächst im Institut der Arbeitsmedizin, dann aus Praktikabilitätsgründen mit demselben Gerät am Standort Großhadern durchgeführt.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München für unbedenklich erklärt. Alle Teilnehmer unterzeichneten nach Aufklärung und dem Lesen der Patienteninformation eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie (siehe Anhang, Kapitel 8.6, Einverständniserklärung).

3.1.1 Einschlusskriterien

Haupteinschlusskriterium war die Tatsache, dass die Patienten sich in der Vergangenheit einer ein- oder beidseitigen Lungentransplantation in Großhadern unterzogen hatten und dass sie sich zu individuell festgelegten Kontrollterminen in der pneumologischen Ambulanz des

Klinikums vorstellten. Weitere Kriterien bestanden nicht.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien galten akute Infekte, starke körperliche Belastung oder Nahrungs- aufnahme unmittelbar vor den Messungen, sowie Nikotinkonsum am Tag der Messungen; dies war bei keinem der Patienten der Fall. Darüber hinaus wurden Patienten, die körperlich nicht in der Lage waren, mindestens zwei verwertbare, reproduzierbare Messergebnisse zu erzielen, ausgeschlossen; dies war bei drei Patienten der Fall.

3.1.3 Patientenakquise und Messung

Die Patienten wurden im Rahmen ihres Kontrolltermins in der Pneumologischen Ambulanz des Klinikums der Universität München, Standort Großhadern im Beisein des behandelnden Arztes angesprochen. Hier wurden ihnen die Messung sowie der etwaige Nutzen der Untersuchung erläutert. Die Patienten wurden daher direkt im Anschluss an ihren Kontrolltermin in das Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Innenstadt, zur Messung der Diffusionskapazität transferiert, oder es wurde ein separater Termin vereinbart. Nachdem sich dieses Vorgehen bei den ersten Patienten als wenig praktikabel erwiesen hatte, wurden alle folgenden Messungen in der pneumologischen Ambulanz des Klinikums Großhadern durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden die erforderlichen Messgeräte nach Großhadern verfrachtet. Jeder Patient erhielt ein Duplikat der Untersuchungsergebnisse.

3.1.4 Klinische Daten

Bei allen Patienten wurden folgende Parameter registriert (siehe Anhang, Kapitel 8.4):

- Größe, Gewicht, Geburtsdatum
- Vorerkrankung, welche zur Lungentransplantation führte
- Datum der Transplantation, Art der Transplantation (SLTX/BLTX)
- BOS-Stadium
- Allergien, Medikamenteneinnahme
- Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme
- akuter Atemwegsinfekt
- Raucher ja/nein.

3.2 Messungen und Messinstrumente

Die korrekte Durchführung aller Messungen wurde den Studienteilnehmern erklärt und bei Bedarf mehrfach vorgeführt. Während der Messung wurden die Patienten motiviert eine maximale Leistung zu erbringen; dies war wichtig, um trotz reduziertem klinischen Allgemeinzustand verwertbare Messergebnisse zu erzielen. Bei Fehlerhaftigkeit einer Messung, beispielsweise durch Husten, wurde das Manöver wiederholt, so dass für die weitere Analyse mindestens zwei plausible Messungen zur Verfügung standen. Bei der Diffusionsmessung wurde auf die korrekte Sitzhaltung der Patienten und auf die Unterbindung der Nasenatmung durch eine Nasenklemme geachtet.

3.2.1 Kombinierte NO-CO-Diffusionsmessung

Die Diffusionskapazitäten für NO und CO wurden mittels der kombinierten Single Breath-Methode gemessen. Verwendet wurde ein Gerät der Firma Viasys, Jaeger, Würzburg (Masterscreen PFT Pro 675071, CD Version JLAB 5.10.0.65). Das Vorgehen entsprach den Empfehlungen der American Thoracic Society zur Durchführung der CO-Diffusionsmessung von 2005, sowie dem Update von 2017 (American Thoracic Society 1995; MacIntyre et al., 2005; Graham et al., 2017a,b). Standardmäßig wurden je drei Messungen in einem Abstand von mindestens 5 Minuten durchgeführt, bei körperlichem Unvermögen wurde auf die dritte Messung verzichtet. Zur Auswertung wurde das Mittel valider Messungen verwendet.

Die Atemanhaltezeit wurde zu 8 s gewählt, da sich gezeigt hatte, dass DLCO und DLNO hierbei konstant und reproduzierbar bleiben (Dressel et al., 2008; Thomas et al., 2014; Graham et al., 2017a,b); möglicherweise auftretende minimale systematische Abweichungen von den Werten, die bei der inzwischen empfohlenen Atemanhaltezeit von 6 s erhalten werden, spielten für die vergleichende Auswertung keine Rolle. Das Testgas enthielt ein Gemisch aus 0,28 % CO, 600 mg/m³ NO und 9,5 % He. Die Volumenmessung des Gerätes wurde täglich mittels einer Eichpumpe kalibriert, und die Gasanalysatoren wurden vom Gerät intern bei jeder Messung überprüft.

Die Messung des alveolären Volumens (VA) folgte ebenfalls den zum Zeitpunkt der Messung gültigen Vorgaben sowie den aktuellen Empfehlungen der ERS (Graham et al., 2017b). Für die Messung der NO-Diffusionskapazität gab es zum Zeitpunkt der Untersuchung keine

verbindlichen Standards, sie erfolgte aber ebenfalls in Übereinstimmung mit den inzwischen publizierten technischen Empfehlungen eines standardisierten Vorgehens bei der NO-Diffusionsmessung mittels Single Breath-Methode (Zavorsky et al., 2017). Grundlage der Berechnung von DLNO und den abgeleiteten Parametern waren die Methoden von Roughton & Forster, Holland sowie Guénard (1957; 1969; 2016).

Für die DLCO gibt es inzwischen weitere Empfehlungen und neue Sollwerte seitens der Global Lung Initiative (GLI) der ERS (Stanojevic et al., 2017), und alle DLCO-Messwerte wurden entsprechend Hb-korrigiert. Alle Ergebnisse, welche mit DLCO oder KCO bezeichnet werden, entsprechen somit DLCOc bzw. KCOc. DLNO wird nach aktueller Empfehlung nicht Hb-korrigiert (van der Lee 2005; Borland et al., 2010; Borland et al., 2014; Zavorsky et al., 2017). Um die Vergleichbarkeit der Bewertungen von DLNO und DLCO zu gewährleisten, wurden für beide die Sollwerte nach Zavorsky et al. (2017) herangezogen, obwohl die Sollwerte für DLCO auf einem kleineren Kollektiv als demjenigen der GLI basieren. Die Sollwerte wurden mittels des Excel Sheet Calculator berechnet, der von obigen Autoren angegeben wurde.

3.2.2 Messung des exhalierten NO

Alle Patienten waren vor der Messung nüchtern (letzte Nahrungsaufnahme > 4 h). Die ersten 18 Patienten wurden mit einem stationären Chemielumineszenzanalysator (NOA 280, Sievers, Boulder, Colorado, USA) gemessen. Jeder Proband führte drei standardisierte Ausatemmanöver durch, deren Mittelwert für die Analyse verwendet wurde. Die Manöver erfolgten so, dass die Patienten maximal einatmeten und dann bei einer konstanten Flussrate von 50 ml/s ausatmeten. Die Flussrate wurde an einem Display dargestellt und diente Untersucher und Proband als Kontrolle.

Bei allen folgenden, in Großhadern gemessenen Patienten erfolgte die Messung von FeNO mit dem portablen Gerät Niox Mino (Aerocrine AB, Solna, Sweden). Die Messwerte dieses Gerätes sind mit denen des stationären Gerätes vergleichbar (Khalili et al., 2007; Kim et al., 2012). Die Kontrolle, ob ein ausreichend starker und konstanter Luftstrom erreicht wurde, erfolgte hier ebenfalls über ein optisches Signal sowie ein zusätzliches Tonsignal. Bei allen Messungen von FeNO wurden die ATS-Standards eingehalten (American Thoracic Society 2005).

3.2.3 Messung des exhalierten CO

Unmittelbar vor der kombinierten DLCO/DLNO-Bestimmung wurde die CO-Konzentration in der Ausatemluft gemessen. Die Patienten wurden aufgefordert, tief einzuatmen, die Luft anzuhalten und nach 10 Sekunden zügig in das Mundstück des Messgerätes auszuatmen (portables Gerät BreathCO, Vitalograph). Das Ergebnis ist in ppm angegeben.

3.2.4 Messung der Lungenfunktion

Die Lungenfunktion (Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie) wurde in aller Regel im Funktionslabor der pneumologischen Ambulanz Großhadern bestimmt. Die Messungen erfolgten am sitzenden Patienten mit Nasenklemme analog den Empfehlungen der American Thoracic Society (Miller et al., 2005; Wanger et al., 2005). Hierzu wurde ein Ganzkörperplethysmograph verwendet (Masterlab, Viasys, Jaeger, Würzburg). Folgende Messwerte wurden zur Beschreibung der Patienten herangezogen: FEV₁, VC, ITGV, RV, TLC, Raw, sRaw. Die Werte der Spirometrie wurden auf die aktuellen Sollwerte der GLI (Quanjer et al., 2012) bezogen, diejenigen der Ganzkörperplethysmographie auf die Referenzwerte der EGKS (Quanjer et al., 1993). Des Weiteren erfolgte eine Routinelaborkontrolle, wobei für jeden Patienten Hämoglobinwert, Natrium, Kalium, Kreatinin und CRP erfasst wurden.

3.3 Statistische Auswertung

Zur Beschreibung der Daten wurden Mittelwerte und Standardabweichung (SD) berechnet, ferner Minimum und Maximum. Die Werte verschiedener Gruppen wurden mithilfe von Kontingenztafeln, sowie unpaarigen t-Tests und einfachen Varianzanalysen (ANOVA) verglichen. Ferner wurden Korrelationskoeffizienten berechnet, um die Beziehung zwischen verschiedenen Variablen zu quantifizieren.

Der Vergleich verschiedener Messgrößen in Hinsicht auf ihren Wert in der Unterscheidung zwischen verschiedenen BOS-Gruppen erfolgte mittels linearer Diskriminanzanalysen. Zu diesem Zweck wurden die einzelnen BOS-Gruppen in verschiedener Weise zusammengefasst. Die erste Gruppierung zielte darauf ab, die Stadien, in denen BOS nicht gesichert war, von den Stadien zu unterscheiden, in denen BOS manifest war. Zum zweiten wurde eine Einteilung gewählt, in der die beiden höchsten BOS-Stadien gegen die anderen Stadien abgesetzt wurden.

Diese beiden Einteilungen waren dadurch motiviert, sowohl die Möglichkeit einer Früherkennung als auch die Möglichkeit einer Erkennung fortgeschrittenen Stadien zu prüfen. Eine Zusammenfassung in binäre Gruppen war notwendig, da die Fallzahlen der einzelnen BOS-Gruppen zum Teil sehr gering waren.

Die statistischen Analysen erfolgten mittels des Programms SPSS (Version 24.0.0.1, IBM) auf der Basis einer Datenbank, die in Excel (Microsoft Excel Version 2003) erstellt worden war. Als signifikant wurden Ergebnisse gewertet, bei denen der p-Wert kleiner als 0,05 war. In dieser explorativen Studie, die dazu diente, den möglichen Stellenwert der kombinierten NO-CO-Diffusionskapazität zu eruieren, wurden keine Korrekturen für eine Multiplizität der Testungen vorgenommen, stattdessen sind die p-Werte explizit angegeben.

4 ERGEBNISSE

4.1 Beschreibung der Patientengruppen

Insgesamt nahmen 64 Patienten an der Studie teil. Drei Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht, da es ihnen nicht möglich war, wenigstens zwei verwertbare Diffusionsmessungen zu erzielen. Demnach wurden 61 Patienten nach Lungentransplantation in die Auswertung eingeschlossen. Von diesen Patienten konnten acht Patienten im Verlauf zweimal gemessen werden. Alle nachfolgenden Ergebnisse beziehen sich auf die 61 Patienten nach ein- (SLTX, n=19) oder beidseitiger Transplantation (BLTX, n=42). Die Doppelmessungen werden unter Kapitel 4.4 gesondert betrachtet.

Von den 61 Patienten waren 29 Patienten männlichen Geschlechts, 32 weiblich. Das durchschnittliche Alter betrug $50,8 \pm 13,7$ Jahre. Unter den 29 Männern waren 19 zweiseitig transplantiert, und unter den 32 Frauen waren 23 zweiseitig transplantiert; die Anteile waren nicht signifikant verschieden voneinander. Ferner bestanden hinsichtlich Größe, Gewicht, BMI sowie der Zeit zwischen Transplantation und Messung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden LTX-Gruppen. Jedoch lag das Alter der zweiseitig Transplantierten ($45,8 \pm 13,0$ Jahre) signifikant ($p<0,001$) niedriger als das Alter der einseitig Transplantierten ($61,8 \pm 7,5$ Jahre).

4.1.1 BOS-Stadien und Vorerkrankungen

Die häufigsten Diagnosen der Patienten, welche zur Lungentransplantation führten, waren die idiopathische Lungenfibrose (n=22), die COPD mit Emphysem (n=16, davon 2 mit alpha-1-Antitrypsinmangel) und die Cystische Fibrose (n=11). Drei Patienten waren an Sarkoidose erkrankt. Die übrigen neun Patienten wurden zusammengefasst betrachtet, hier zeigte sich eine heterogene Gruppe an Diagnosen (Pulmonal Arterielle Hypertonie, Systemischer Lupus Erythematoses, Lymphangiomyoleiomatose, Silikose, exogen-allergische Alveolitis, Kartagener Syndrom bzw. primäre ciliare Dyskinesie, Bronchiektasien und Situs inversus).

In Bezug auf die fünf BOS-Stadien zeigte sich keine signifikante Häufung einer Erkrankung. Beim Alter wurde ein signifikanter ($p<0,05$) Unterschied bezüglich der Patienten mit Cystischer Fibrose deutlich (ANOVA, post hoc-Vergleiche nach Duncan). Hier lag das mittlere Alter bei

Transplantation mit $31,9 \pm 8,3$ Jahren deutlich unter dem Gesamtdurchschnitt von $50,8 \pm 13,7$ Jahren. Ein statistisch signifikanter ($p<0,05$) Unterschied zeigte sich auch bei FEV_1/VC . Dieser Quotient in Prozent vom Soll (GLI) lag bei Patienten mit COPD deutlich niedriger im Vergleich zu den anderen Erkrankungsgruppen ($75 \pm 12,7\%$ Soll versus $89,1 \pm 17,3\%$ Soll). Die Parameter der kombinierten Diffusionsmessung zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Grunderkrankungen vor Transplantation.

In der Gruppe der COPD-Patienten fand sich auch der höchste Anteil an einseitig transplantierten Patienten. Ansonsten zeigten sich keine Verteilungsunterschiede bezüglich BLTX und SLTX. Auch beim Vergleich der Vorerkrankungen zwischen den zusammengefassten BOS-Gruppen (siehe Kapitel 4.1.6) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

4.1.2 Patientencharakteristika und BOS-Stadien

Im Mittel lag die Transplantation zum Zeitpunkt der (ersten) Messung $4,3 \pm 3,7$ Jahre zurück. Von den 61 Patienten befanden sich 48 Patienten im Stadium BOS-0 ($n=19$) oder 0-p ($n=29$), somit lag klinisch zumindest kein sicherer Hinweis auf das Vorliegen eines BOS vor. 13 Patienten befanden sich in den Stadien BOS 1-3, somit war bei diesen Patienten ein manifestes BOS anzunehmen.

Alter und BMI zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen BOS-Gruppen (ANOVA). Der BMI lag bei 4 Patienten $\geq 30\text{ kg/m}^2$ (adipös), bei 11 Patienten $\leq 18,5\text{ kg/m}^2$ (Untergewicht). Die übrigen Patienten boten Normalgewicht. Erwartungsgemäß zeigte sich, dass ein manifestes BOS mit zunehmender Anzahl der Jahre nach Transplantation gehäuft auftrat, während die Stadien 0 und 0-p überwiegend bei Patienten jüngeren Transplantationsdatums vorlagen ($p=0,001$, ANOVA). Die Verteilung der BOS-Stadien in Bezug auf Alter und BMI ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Verteilung der BOS-Stadien in Bezug auf Alter und BMI

	BOS	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Alter (Jahre)	0	19	47,4	15,1	23,0	66,0
	0-p	29	50,8	12,6	25,0	73,0
	1	7	60,4	10,9	38,0	71,0
	2	3	46,7	21,6	24,0	67,0
	3	3	53,7	9,3	46,0	64,0
	Gesamt	61	50,8	13,7	23,0	73,0
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	0	19	22,3	3,9	16,1	30,7
	0-p	29	24,3	4,7	17,5	37,9
	1	7	22,9	3,9	17,1	26,6
	2	3	23,9	3,3	20,3	26,7
	3	3	21,5	7,6	16,0	30,2
	Gesamt	61	23,4	4,4	16,0	37,9

4.1.3 FeNO und exhalierter CO Ergebnisse, Ergebnisse der Laborparameter

Bei allen Patienten erfolgte am Tag der kombinierten Diffusionsmessung auch eine Blutentnahme. Hierbei wurden der Hb-Wert, Kreatinin, CRP, Natrium und Kalium bestimmt. Die Mittelwerte der Laborparameter zeigten zwischen den fünf BOS-Stadien keine statistisch signifikanten Unterschiede (ANOVA, Tabelle 5). Wenn man gemäß der Zielsetzung dieser Arbeit die BOS-Stadien in die beiden Gruppen 0 und 0-p versus 1-3 zusammenfasste ("BOS-binär-früh", Kapitel 4.1.6), zeigte sich für Kalium ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,033$, t-Test), während die übrigen Laborparameter keine Unterschiede aufwiesen.

Im Vergleich der beiden Gruppen 0, 0-p, 1 versus 2, 3 ("BOS-binär-spät", Kapitel 4.1.6 und 4.3.1) fanden sich keine Unterschiede. Die Analyse des exhalierteren CO ergab weder bei der Aufteilung in fünf Stadien noch bei derjenigen in zwei Gruppen gemäß "BOS-binär-früh" signifikante Unterschiede. Gleichermaßen galt für FeNO (Tabelle 6). Jedoch zeigte sich im Vergleich der beiden Gruppen 0, 0-p, 1 versus 2, 3 ("BOS-binär-spät", Kapitel 4.3.1) für FeNO ein signifikanter Unterschied ($p=0,013$).

Tabelle 5: Mittelwerte Labor

	BOS	N	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
Hb (g/dl)	0	19	11,9	1,3	0,430
	0-p	29	12,5	1,5	
	1	7	12,5	1,4	
	2	3	13,1	1,7	
	3	3	12,9	1,4	
	Gesamt	61	12,3	1,4	
Na (mmol/l)	0	19	140,6	2,6	0,870
	0-p	29	140,1	2,3	
	1	7	140,6	2,2	
	2	3	141,3	1,2	
	3	3	140,0	3,0	
	Gesamt	61	140,4	2,4	
K (mmol/l)	0	19	4,2	0,5	0,150
	0-p	29	4,5	0,6	
	1	7	4,0	0,3	
	2	3	4,0	0,5	
	3	3	4,1	0,2	
	Gesamt	61	4,3	0,5	
Krea (mg/dl)	0	19	1,7	0,9	0,850
	0-p	29	1,5	0,5	
	1	7	1,8	0,8	
	2	3	1,5	0,9	
	3	3	1,5	0,9	
	Gesamt	61	1,6	0,7	
CRP (mg/dl)	0	19	0,7	0,7	0,840
	0-p	29	0,7	1,4	
	1	7	0,3	0,3	
	2	3	0,7	0,5	
	3	3	0,3	0,2	
	Gesamt	61	0,6	1,1	

CRP, C-reaktives Protein; Hb, Hämoglobinwert; K, Kalium; Krea, Kreatinin; Na, Natrium

Tabelle 6: Mittelwerte FeNO und exhalierter CO

	BOS	N	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
FeNO (ppb)	0	19	22,4	10,3	0,850
	0-p	29	18,4	8,4	
	1	7	17,3	8,1	
	2	3	29,3	17,0	
	3	3	41,0	56,4	
	Gesamt	61	21,2	14,7	
CO (ppm)	0	19	2,7	1,9	0,700
	0-p	29	2,5	2,0	
	1	7	1,6	1,0	
	2	3	2,3	0,6	
	3	3	2,0	0,0	
	Gesamt	61	2,4	1,8	

Die Verteilung der Werte von FeNO in Bezug auf die einzelnen BOS-Stadien sowie die Werte des exhalierteren CO sind in Abbildung 1 aufgetragen. Man erkennt tendenziell für die höheren BOS-Stadien 2 und 3 niedrigere Werte für exhaliertes CO, sowie höhere Werte für FeNO.

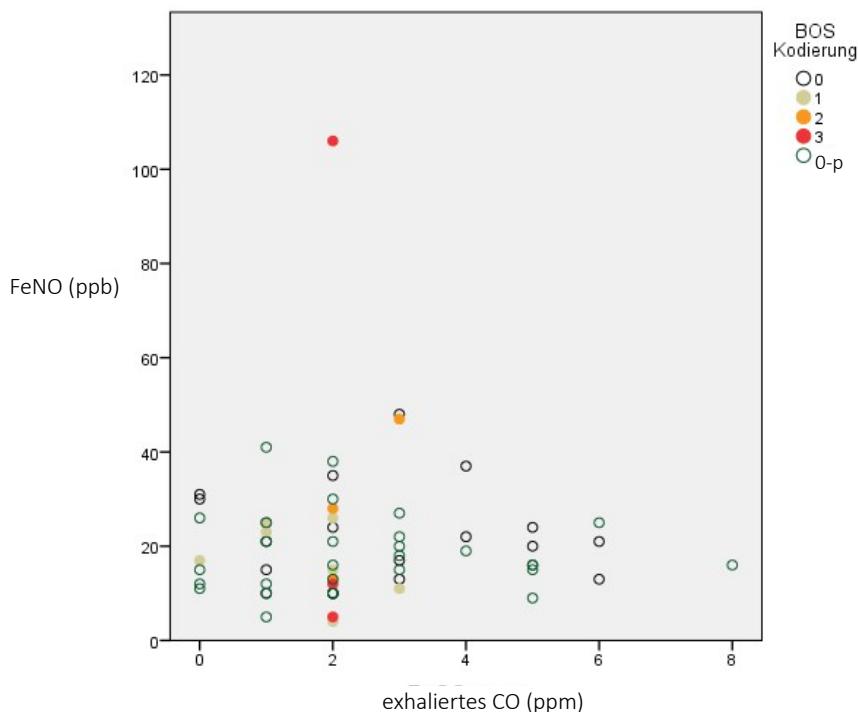


Abbildung 1: Verteilung der Werte für FeNO und exhaliertes CO

Hierbei sind allerdings die hohe Streuung und ein Extremwert zu berücksichtigen. Dieses Ergebnis ist vereinbar mit den Beobachtungen von Neurohr et al. (2011), die FeNO als Marker zur Risikostratifizierung bei späten bzw. instabilen BOS-Stadien aufzeigten.

4.1.4 Lungenfunktion und BOS-Stadien

Die Mittelwerte der Lungenfunktionsparameter einschließlich der kombinierten NO-CO-Diffusionsmessung über alle Patienten ($n=61$) sind in Tabelle 7 als Absolutwerte dargestellt. In den darauf folgenden Tabellen finden sich die Aufschlüsselungen nach Gruppen sowie die Werte in Prozent vom Soll. Die verwendeten Symbole sind im Abkürzungsverzeichnis definiert.

Tabelle 7: Lungenfunktionswerte der Patienten (Absolutwerte)

Lungenfunktionsparameter	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
RV (L)	61	0,47	2,16	1,09	0,36
FRC (L)	61	0,79	3,41	1,90	0,60
TLC (L)	61	2,24	6,60	4,07	1,02
VA (L)	61	2,15	6,41	3,92	1,01
DLCO (mmol/min/kPa)	61	2,56	9,09	5,28	1,65
KCO (mmol/min/kPa/L)	61	0,96	1,89	1,35	0,22
DLNO (mmol/min/kPa)	61	7,76	38,13	19,98	6,79
KNO (mmol/min/kPa/L)	61	3,25	6,79	5,05	0,84
DMCO (mmol/min/kPa)	61	1,32	6,48	3,39	1,15
DLNO/DLCO	61	2,37	4,67	3,78	0,47
VC (L)	61	1,33	5,39	3,05	0,92
TLC (L)	61	2,42	8,83	5,16	1,37
RV (L)	61	0,77	5,12	2,11	1,00
RV/TLC	61	0,21	0,71	0,40	0,12
FEV ₁ (L)	61	0,80	4,41	2,17	0,80
FEV ₁ /VC	61	0,43	0,94	0,72	0,14
Raw (kPa*s ⁻¹)	61	0,11	0,97	0,32	0,15
ITGV (L)	61	1,40	6,34	3,16	1,11
ITGV/TLC	61	0,37	0,85	0,61	0,10
Sraw (kPa*s)	61	0,27	4,91	1,20	0,83

DLCO, Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; DLNO, Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid; DMCO, Membranfaktor für Kohlenmonoxid (=Diffusionskapazität der alveolären Membran); FEV₁, forciert-exspiratorisches Volumen in einer Sekunde; FRC, funktionelle Residualkapazität; ITGV, intrathorakales Gasvolumen; Raw, Atemwegswiderstand; RV, Residualvolumen; Sraw, spezifischer Atemwegswiderstand; TLC, totale Lungenkapazität; VA, alveoläres Volumen; VC, Vitalkapazität.

In den Tabellen 8 und 9 sind einmal als Absolutwerte, einmal als Prozent vom Soll (Quanjer et al. 1993; Quanjer et al., 2012) die Messwerte der Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie in Abhängigkeit von den BOS-Stadien dargestellt. Ferner ist das Ergebnis eines statistischen Vergleichs der fünf BOS-Stadien (ANOVA) gezeigt; hierbei ist allerdings zu bedenken, dass die Fallzahlen teilweise sehr gering waren und damit der Vergleich nur mit Einschränkungen zu werten ist. Andererseits gehen die Ergebnisse sowie die von post hoc-Vergleichen gemäß Duncan (nicht gezeigt) mit denen konform, die anhand der zusammengefassten Gruppen (siehe Kapitel 4.1.6) gefunden wurden.

Tabelle 8: Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie (Absolutwerte)

	BOS	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	p-Wert
VC (L)	0	19	3,08	1,14	1,35	5,39	0,190
	0-p	29	3,22	0,80	1,83	5,34	
	1	7	2,59	0,43	2,06	3,33	
	2	3	3,22	0,85	2,37	4,06	
	3	3	2,09	0,79	1,33	2,91	
FVC (L)	0	11	3,37	1,20	1,66	5,39	0,156
	0-p	16	2,93	0,63	1,67	3,84	
	1	2	2,18	0,21	2,03	2,32	
	2	1	4,06	0,00	4,06	4,06	
	3	2	2,08	1,06	1,33	2,83	
TLC (L)	0	19	5,14	1,56	2,42	7,92	0,696
	0-p	29	5,23	1,30	2,71	8,83	
	1	7	4,53	1,15	2,99	6,09	
	2	3	5,79	1,50	4,40	7,38	
	3	3	5,43	1,61	3,57	6,41	
RV (L)	0	19	2,06	0,98	0,77	4,38	0,223
	0-p	29	2,01	1,03	0,89	5,12	
	1	7	1,94	0,87	0,93	3,29	
	2	3	2,58	0,67	2,03	3,32	
	3	3	3,34	1,07	2,24	4,38	
RV/TLC	0	19	0,40	0,13	0,22	0,71	0,019
	0-p	29	0,37	0,11	0,21	0,67	
	1	7	0,41	0,10	0,26	0,55	
	2	3	0,45	0,02	0,43	0,46	
	3	3	0,62	0,07	0,54	0,68	
FEV ₁ (L)	0	19	2,45	1,04	1,08	4,41	0,029
	0-p	29	2,22	0,64	1,06	3,75	
	1	7	1,86	0,38	1,44	2,62	
	2	3	1,89	0,30	1,56	2,16	
	3	3	0,99	0,28	0,80	1,31	
FEV ₁ /VC	0	19	80,61	11,41	49,00	94,00	<0,001
	0-p	29	69,93	12,57	43,49	88,00	
	1	7	75,15	13,20	59,00	93,00	
	2	3	60,00	6,56	53,00	66,00	
	3	3	49,37	9,26	43,00	60,00	
FEV ₁ /FVC	0	11	0,84	0,08	0,71	0,94	0,002
	0-p	16	0,70	0,12	0,49	0,88	
	1	2	0,79	0,14	0,69	0,88	
	2	1	0,53	0,00	0,53	0,53	
	3	2	0,53	0,10	0,46	0,60	
Raw (kPa*s ⁻¹)	0	19	0,27	0,11	0,15	0,53	<0,001
	0-p	29	0,31	0,10	0,17	0,53	
	1	7	0,27	0,09	0,11	0,37	
	2	3	0,39	0,11	0,27	0,48	
	3	3	0,80	0,19	0,60	0,97	
ITGV (L)	0	19	3,10	1,10	1,40	5,47	0,171
	0-p	29	3,12	1,06	1,67	6,34	
	1	7	2,65	0,90	1,87	4,02	
	2	3	4,17	1,54	3,27	5,95	
	3	3	4,13	1,28	2,86	5,42	
ITGV/TLC	0	19	0,61	0,11	0,37	0,82	0,018
	0-p	29	0,59	0,09	0,43	0,74	
	1	7	0,58	0,09	0,47	0,66	
	2	3	0,71	0,11	0,59	0,81	
	3	3	0,77	0,10	0,65	0,85	
Sraw (kPa*s)	0	19	0,99	0,65	0,43	2,81	<0,001
	0-p	29	1,12	0,52	0,52	2,34	
	1	7	0,84	0,36	0,27	1,45	
	2	3	1,85	1,06	1,00	3,04	
	3	3	3,56	1,17	2,80	4,91	

zu Tabelle 8: FEV₁, forcierter-exspiratorisches Volumen in einer Sekunde; FVC, forcierte Vitalkapazität; ITGV, intrathorakales Gasvolumen; Raw, Atemwegswiderstand; RV, Residualvolumen; Sraw, spezifischer Atemwegswiderstand; TLC, totale Lungenkapazität; VA, alveoläres Volumen; VC, Vitalkapazität.

Tabelle 9: Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie in Prozent vom Soll (GLI/EGKS)

	BOS	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	p-Wert
FEV ₁ (%Soll GLI)	0	19	73,1	20,3	42,2	106,6	0,004
	0-p	29	67,4	16,8	40,5	97,3	
	1	7	64,9	8,2	55,0	80,3	
	2	3	62,0	5,0	58,2	67,7	
	3	3	29,5	9,9	19,0	38,7	
VC (%Soll GLI)	0	19	74,7	18,0	41,7	100,9	0,045
	0-p	29	77,9	17,3	45,3	116,4	
	1	7	72,2	15,4	49,8	91,3	
	2	3	84,6	12,2	70,8	93,7	
	3	3	46,6	10,2	34,9	53,9	
FEV ₁ /VC (%Soll GLI)	0	19	97,9	15,3	58,2	114,8	0,002
	0-p	29	86,9	14,8	55,9	106,9	
	1	7	92,6	20,3	68,8	116,4	
	2	3	73,7	11,5	61,6	84,4	
	3	3	62,2	11,7	54,2	75,7	
TLC (%Soll EGKS)	0	19	88,4	21,8	49,4	131,3	0,576
	0-p	29	87,1	20,8	50,5	122,9	
	1	7	82,2	30,5	48,4	123,0	
	2	3	107,2	26,9	79,1	132,7	
	3	3	82,7	3,1	79,1	84,7	
ITGV (%Soll EGKS)	0	19	102,9	35,0	52,1	191,9	0,140
	0-p	29	100,1	31,7	45,8	174,1	
	1	7	89,8	39,3	51,5	144,7	
	2	3	146,4	52,5	112,0	206,8	
	3	3	124,3	15,4	115,0	142,1	
RV (%Soll EGKS)	0	19	108,8	49,1	42,6	246,6	0,233
	0-p	29	119,9	54,7	44,3	280,5	
	1	7	139,7	83,0	59,1	269,5	
	2	3	75,7	31,3	45,1	107,7	
	3	3	65,7	12,6	54,4	79,3	
RV/TLC (%Soll EGKS)	0	19	118,1	31,5	56,3	178,3	0,014
	0-p	29	107,9	33,1	56,6	174,9	
	1	7	106,9	27,0	70,5	142,2	
	2	3	131,9	29,8	110,5	165,9	
	3	3	175,0	24,4	154,1	201,9	

EGKS, Europäische Gesellschaft für Kohle und Stahl; FEV₁, forcierter-exspiratorisches Volumen in einer Sekunde; GLI, Global Lung Initiative; ITGV, intrathorakales Gasvolumen; RV, Residualvolumen; TLC, totale Lungenkapazität; VC, Vitalkapazität.

4.1.5 Kombinierte NO-CO-Diffusionsmessung und BOS-Stadien

Analog sind in den Tabellen 10 und 11 die Messwerte der kombinierten Diffusionskapazität sowie deren abgeleitete Parameter einmal als Absolutwerte, einmal als Prozent vom Soll (Zavorsky et al. 2017) in Abhängigkeit von den BOS-Gruppen dargestellt, sowie das Ergebnis eines statistischen Vergleichs der Gruppen (ANOVA). Auch hier gehen die Ergebnisse sowie die Ergebnisse von post hoc-Vergleichen (nicht gezeigt) mit denen konform, die anhand der zusammengefassten Gruppen (siehe unten) gefunden wurden.

Tabelle 10: Kombinierte NO-CO-Diffusionsmessung (Absolutwerte)

	BOS	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	p-Wert
DLCO (mmol/min/kPa)	0	19	5,30	1,86	2,56	8,74	0,017
	0-p	29	5,79	1,54	3,26	9,09	
	1	7	3,80	0,61	3,01	4,65	
	2	3	5,36	0,56	5,02	6,01	
	3	3	3,61	0,30	3,27	3,84	
KCO (mmol/min/kPa/L)	0	19	1,31	0,20	0,96	1,59	0,196
	0-p	29	1,41	0,21	1,03	1,89	
	1	7	1,21	0,13	1,06	1,43	
	2	3	1,37	0,39	1,08	1,81	
	3	3	1,25	0,26	1,00	1,52	
DLNO (mmol/min/kPa)	0	19	20,51	7,54	9,94	35,76	0,005
	0-p	29	22,05	6,12	12,76	38,13	
	1	7	14,05	3,01	9,11	17,40	
	2	3	19,65	0,54	19,13	20,20	
	3	3	10,84	2,70	7,76	12,77	
KNO (mmol/min/kPa/L)	0	19	5,08	0,88	3,25	6,55	0,002
	0-p	29	5,33	0,68	3,78	6,79	
	1	7	4,44	0,68	3,67	5,83	
	2	3	4,95	0,85	4,36	5,93	
	3	3	3,62	0,20	3,43	3,82	
DLNO/DLCO	0	19	3,88	0,46	2,87	4,67	0,026
	0-p	29	3,83	0,42	2,73	4,42	
	1	7	3,68	0,44	2,77	4,08	
	2	3	3,69	0,39	3,27	4,03	
	3	3	2,98	0,55	2,37	3,44	
DMCO (mmol/min/kPa)	0	19	3,62	0,77	1,99	4,70	0,002
	0-p	29	3,78	0,67	2,49	5,10	
	1	7	3,06	0,73	2,14	4,50	
	2	3	3,32	0,35	3,09	3,73	
	3	3	2,18	0,23	1,92	2,36	
DMCO/Vcap	0	19	0,08	0,03	0,03	0,16	0,242
	0-p	29	0,08	0,03	0,03	0,13	
	1	7	0,09	0,04	0,05	0,14	
	2	3	0,06	0,01	0,06	0,07	
	3	3	0,05	0,02	0,02	0,06	
VA (L)	0	19	4,01	1,22	2,15	6,41	0,107
	0-p	29	4,11	0,88	2,16	6,04	
	1	7	3,18	0,65	2,44	4,12	
	2	3	4,05	0,68	3,31	4,64	
	3	3	3,01	0,79	2,16	3,72	
Vcap (ml)	0	19	49,73	16,53	22,31	84,10	0,188
	0-p	29	54,50	16,56	28,06	88,03	
	1	7	38,16	8,20	26,00	48,99	
	2	3	53,77	11,30	44,63	66,40	
	3	3	59,22	33,11	36,85	97,25	

DLCO, Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; DLNO, Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid; DMCO, Membranfaktor für Kohlenmonoxid; FEV₁, forciert-exspiratorisches Volumen in einer Sekunde; KCO, Transferkoeffizient für Kohlenmonoxid (= Diffusionskapazität pro Volumeneinheit); KNO, Transferkoeffizient für Stickstoffmonoxid (= Diffusionskapazität pro Volumeneinheit) ; RV, Residualvolumen; VA, alveoläres Volumen; VC, Vitalkapazität; Vcap, kapilläres Volumen.

Tabelle 11: Kombinierte NO-CO-Diffusionsmessung (Werte in Prozent vom Soll)

	BOS	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	p-Wert
DLCO (%Soll)	0	19	52,0	13,8	32,4	81,6	0,018
	0-p	29	58,0	12,5	31,2	86,9	
	1	7	44,3	12,1	32,0	69,0	
	2	3	63,8	18,3	49,6	84,5	
	3	3	37,9	14,9	29,0	55,1	
KCO (%Soll)	0	19	75,8	13,2	56,3	105,5	0,439
	0-p	29	84,1	15,0	59,1	120,0	
	1	7	77,7	13,7	58,3	98,4	
	2	3	87,0	38,9	59,9	131,5	
	3	3	77,3	25,8	56,4	106,0	
DLNO (%Soll)	0	19	44,1	11,8	22,1	65,4	0,002
	0-p	29	47,9	11,0	24,6	74,4	
	1	7	35,3	10,2	18,4	50,0	
	2	3	48,8	7,1	42,1	56,3	
	3	3	22,8	2,2	20,8	25,2	
KNO (%Soll)	0	19	66,0	11,1	44,6	89,3	0,014
	0-p	29	70,5	9,1	53,1	91,8	
	1	7	62,9	12,4	50,0	86,1	
	2	3	65,7	19,2	50,8	87,4	
	3	3	48,4	4,2	43,6	51,6	
DMCO (%Soll)	0	19	34,0	10,6	12,8	53,3	0,004
	0-p	29	37,3	11,0	18,5	60,7	
	1	7	27,4	9,5	10,6	38,3	
	2	3	39,6	5,6	35,4	45,9	
	3	3	14,7	0,7	14,1	15,4	
VA (%Soll)	0	19	67,5	14,7	42,2	91,6	0,056
	0-p	29	67,4	14,1	38,2	99,1	
	1	7	55,7	16,7	39,4	76,9	
	2	3	71,2	13,0	56,2	78,8	
	3	3	46,5	6,4	39,1	50,2	
Vcap (%Soll)	0	19	69,2	18,9	35,3	99,0	0,290
	0-p	29	75,0	21,4	36,4	137,6	
	1	7	58,2	14,5	43,8	84,6	
	2	3	75,6	22,8	54,2	99,7	
	3	3	93,9	82,6	43,6	189,2	
Vcap/VA (%Soll)	0	19	106,7	25,6	59,9	155,1	0,031
	0-p	29	116,5	36,5	80,4	220,3	
	1	7	111,1	29,4	80,6	171,5	
	2	3	115,4	56,5	71,0	179,0	
	3	3	201,9	167,0	87,0	393,5	
DMCO/VA (%Soll)	0	19	52,8	13,1	28,1	80,7	0,044
	0-p	29	57,3	12,0	36,7	94,5	
	1	7	51,9	14,7	28,6	76,7	
	2	3	59,3	21,7	44,7	84,2	
	3	3	33,1	3,1	30,8	36,6	

DLCO, Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; DLNO, Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid; DMCO, Membranfaktor für Kohlenmonoxid; FEV₁, forciert-exspiratorisches Volumen in einer Sekunde; KCO, Transferkoeffizient für Kohlenmonoxid (= Diffusionskapazität pro Volumeneinheit); KNO, Transferkoeffizient für Stickstoffmonoxid (= Diffusionskapazität pro Volumeneinheit) ; RV, Residualvolumen; VA, alveoläres Volumen; VC, Vitalkapazität; Vcap, kapilläres Volumen.

4.1.6 Patientencharakteristika und zusammengefasste (binäre) BOS-Stadien

Zur weiteren statistischen Auswertung wurden die Patienten zunächst in zwei Gruppen eingeteilt, die einem gesicherten BOS entsprechend Stadium 1-3 (n=13) bzw. einem nicht

gesicherten BOS entsprechend Stadium 0 und 0-p (n=48) entsprachen. Diese Einteilung erfolgte unter dem Aspekt der Früherkennung. Diese beiden Gruppen werden im Folgenden als „BOS-binär-früh“ bezeichnet. Als zusätzliche Einteilung wurde eine Einteilung „BOS-binär-spät“ gewählt, in der die beiden Stadien 2 und 3 gegen die anderen Stadien abgesetzt wurden (siehe Kapitel 4.3.). Entsprechend dem Ergebnis der Vergleiche der einzelnen BOS-Gruppen fanden sich auch zwischen den binären Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Patientencharakteristika.

4.2 Früherkennung von BOS

4.2.1 Lungenfunktion in der Früherkennung von BOS

Um den Stellenwert der Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie bezüglich der Kategorie „BOS-binär-früh“ zu beschreiben, erfolgten zunächst unpaarige t-Tests. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede in FEV₁, RV/TLC, Raw und Sraw. Tabelle 12 listet die Ergebnisse der statistischen Vergleiche als Absolutwerte, Tabelle 13 die Werte in Prozent vom Soll. In den Tabellen bezeichnet "Kein-BOS" die BOS-Stadien 0 und 0-p, "BOS" die Stadien 1-3.

Tabelle 12: Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie in der Früherkennung von BOS (Absolutwerte)

		N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	p-Wert
FEV ₁ (L)	kein-BOS	48	2,31	0,82	1,06	4,41	0,009
	BOS	13	1,67	0,50	0,80	2,62	
	Gesamt	61	2,17	0,80	0,80	4,41	
VC (L)	kein-BOS	48	3,16	0,94	1,35	5,39	0,058
	BOS	13	2,62	0,69	1,33	4,06	
	Gesamt	61	3,05	0,92	1,33	5,39	
FEV ₁ /VC	kein-BOS	48	74,16	13,11	43,49	94,00	0,051
	BOS	13	65,71	15,35	43,00	93,00	
	Gesamt	61	72,36	13,92	43,00	94,00	
RV (L)	kein-BOS	48	2,03	1,00	0,77	5,12	0,227
	BOS	13	2,41	1,00	0,93	4,38	
	Gesamt	61	2,11	1,00	0,77	5,12	
TLC (L)	kein-BOS	48	5,19	1,39	2,42	8,83	0,715
	BOS	13	5,03	1,34	2,99	7,38	
	Gesamt	61	5,16	1,37	2,42	8,83	
RV/TLC	kein-BOS	48	0,38	0,12	0,21	0,71	0,027
	BOS	13	0,47	0,12	0,26	0,68	
	Gesamt	61	0,40	0,12	0,21	0,71	
Raw (kPa*s ⁻¹)	kein-BOS	48	0,30	0,10	0,15	0,53	0,007
	BOS	13	0,42	0,25	0,11	0,97	
	Gesamt	61	0,32	0,15	0,11	0,97	
Sraw (kPa*s)	kein-BOS	48	1,07	0,57	0,43	2,81	0,012
	BOS	13	1,70	1,33	0,27	4,91	
	Gesamt	61	1,20	0,83	0,27	4,91	
ITGV (L)	kein-BOS	48	3,11	1,06	1,40	6,34	0,511
	BOS	13	3,34	1,30	1,87	5,95	
	Gesamt	61	3,16	1,11	1,40	6,34	

Fortsetzung Tabelle 12: Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie in der Früherkennung von BOS (Absolutwerte)							
ITGV/TLC	kein-BOS	48	0,60	0,10	0,37	0,82	0,083
	BOS	13	0,65	0,12	0,47	0,85	
	Gesamt	61	0,61	0,10	0,37	0,85	
FEV ₁ , forciert-exspiratorisches Volumen in einer Sekunde; ITGV, intrathorakales Gasvolumen; Raw, Atemwegswiderstand; RV, Residualvolumen; Sraw, spezifischer Atemwegswiderstand; TLC, totale Lungenkapazität; VC, Vitalkapazität.							

Tabelle 13: Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie in der Früherkennung von BOS (Werte in Prozent vom Soll)							
		N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	p-Wert
FEV ₁ (%Soll)	kein-BOS	48	69,66	18,27	40,45	106,62	0,019
	BOS	13	56,06	16,88	19,03	80,34	
	Gesamt	61	66,76	18,71	19,03	106,62	
VC (%Soll)	kein-BOS	48	76,63	17,44	41,74	116,43	0,182
	BOS	13	69,15	18,80	34,89	93,66	
	Gesamt	61	75,04	17,85	34,89	116,43	
FEV ₁ /VC (%Soll)	kein-BOS	48	91,23	15,83	55,89	114,82	0,064
	BOS	13	81,24	20,79	54,24	116,40	
	Gesamt	61	89,10	17,31	54,24	116,40	
ITGV (%Soll)	kein-BOS	48	101,17	32,71	45,80	191,91	0,384
	BOS	13	110,82	43,46	51,54	206,83	
	Gesamt	61	103,23	35,10	45,80	206,83	
ITGV/TLC (%Soll)	kein-BOS	48	111,57	18,58	69,51	149,36	0,176
	BOS	13	120,17	25,18	86,63	164,74	
	Gesamt	61	113,40	20,24	69,51	164,74	
FEV ₁ , forciert-exspiratorisches Volumen in einer Sekunde; ITGV, intrathorakales Gasvolumen; TLC, totale Lungenkapazität; VC, Vitalkapazität.							

4.2.2 Kombinierte NO-CO-Diffusionsmessung in der Früherkennung von BOS

Analog erfolgten unpaarige t-Tests, um den Stellenwert der einzelnen Diffusionsparameter bezüglich der Kategorie „BOS-binär-früh“ zu beschreiben. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede in DLCO, DLNO, KNO, VA und dem abgeleiteten Parameter DMCO, mit geringfügigen Unterschieden bezüglich der Vergleiche von Absolutwerten oder Werten in Prozent vom Soll. KCO sowie die abgeleiteten Parameter Vcap sowie DMCO/VA ergaben in keinem Fall signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Tabelle 14 listet die Mittelwerte sowie die Ergebnisse der statistischen Vergleiche als Absolutwerte, Tabelle 15 die Werte in Prozent vom Soll.

Tabelle 14: Kombinierte NO-CO-Diffusionsmessung in der Früherkennung von BOS (Absolutwerte)							
		N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	p-Wert
DLCO (mmol/min/kPa)	kein BOS	48	5,60	1,67	2,56	9,09	0,003
	BOS	13	4,12	0,87	3,01	6,01	
	Gesamt	61	5,28	1,65	2,56	9,09	
KCO (mmol/min/kPa/L)	kein BOS	48	1,37	0,21	0,96	1,89	0,091
	BOS	13	1,26	0,22	1,00	1,81	
	Gesamt	61	1,35	0,22	0,96	1,89	
DLNO (mmol/min/kPa)	kein BOS	48	21,44	6,68	9,94	38,13	0,001
	BOS	13	14,60	3,99	7,76	20,20	
	Gesamt	61	19,98	6,79	7,76	38,13	

Fortsetzung Tabelle 14: Kombinierte NO-CO-Diffusionsmessung in der Früherkennung von BOS (Absolutwerte)							
KNO (mmol/min/kPa/L)	kein BOS	48	5,24	0,77	3,25	6,79	0,001
	BOS	13	4,37	0,77	3,43	5,93	
	Gesamt	61	5,05	0,84	3,25	6,79	
DLNO/DLCoc	kein BOS	48	3,85	0,43	2,73	4,67	0,022
	BOS	13	3,52	0,52	2,37	4,08	
	Gesamt	61	3,78	0,47	2,37	4,67	
DMCO (mmol/min/kPa)	kein BOS	48	3,72	0,71	1,99	5,10	0,001
	BOS	13	2,92	0,70	1,92	4,50	
	Gesamt	61	3,55	0,77	1,92	5,10	
DMCO/Vcap	kein BOS	48	0,08	0,03	0,03	0,16	0,458
	BOS	13	0,07	0,03	0,02	0,14	
	Gesamt	61	0,08	0,03	0,02	0,16	
VA (L)	kein BOS	48	4,07	1,02	2,15	6,41	0,019
	BOS	13	3,34	0,75	2,16	4,64	
	Gesamt	61	3,92	1,01	2,15	6,41	
Vcap (ml)	kein BOS	48	52,61	16,54	22,31	88,03	0,261
	BOS	13	46,62	18,22	26,00	97,25	
	Gesamt	61	51,34	16,93	22,31	97,25	

DLCO, Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; DLNO, Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid; DMCO, Membranfaktor für Kohlenmonoxid; FEV₁, forciert-exspiratorisches Volumen in einer Sekunde; KCOC, Transferkoeffizient für Kohlenmonoxid (= Diffusionskapazität pro Volumeneinheit); KNO, Transferkoeffizient für Stickstoffmonoxid (= Diffusionskapazität pro Volumeneinheit); RV, Residualvolumen; VA, alveoläres Volumen; VC, Vitalkapazität; Vcap, kapilläres Volumen.

Tabelle 15: Kombinierte NO-CO-Diffusionsmessung in der Früherkennung von BOS (Werte in Prozent vom Soll)							
		N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	p-Wert
DLCO (%Soll)	kein BOS	48	55,58	13,18	31,18	86,87	0,061
	BOS	13	47,30	16,21	29,04	84,53	
	Gesamt	61	53,81	14,16	29,04	86,87	
KCO (%Soll)	kein BOS	48	80,84	14,77	56,28	119,98	0,828
	BOS	13	79,72	21,76	56,36	131,51	
	Gesamt	61	80,60	16,30	56,28	131,51	
DLNO (%Soll)	kein BOS	48	46,38	11,33	22,12	74,39	0,004
	BOS	13	35,50	12,07	18,42	56,27	
	Gesamt	61	44,06	12,25	18,42	74,39	
KNO (%Soll)	kein BOS	48	68,72	10,08	44,57	91,80	0,016
	BOS	13	60,22	13,72	43,62	87,42	
	Gesamt	61	66,91	11,38	43,62	91,80	
DMCO (%Soll)	kein BOS	48	35,99	10,84	12,77	60,69	0,013
	BOS	13	27,26	11,32	10,56	45,94	
	Gesamt	61	34,13	11,43	10,56	60,69	
VA (%Soll)	kein BOS	48	67,41	14,19	38,22	99,12	0,028
	BOS	13	57,14	15,89	39,05	78,80	
	Gesamt	61	65,22	15,04	38,22	99,12	
Vcap ml (%Soll)	kein BOS	48	72,70	20,45	35,31	137,56	0,779
	BOS	13	70,45	39,50	43,60	189,21	
	Gesamt	61	72,22	25,31	35,31	189,21	
Vcap/VA (%Soll)	kein BOS	48	112,65	32,67	59,89	220,34	0,180
	BOS	13	133,02	84,60	70,96	393,46	
	Gesamt	61	116,99	48,36	59,89	393,46	
DMCO/VA (%Soll)	kein BOS	48	55,48	12,50	28,08	94,51	0,145
	BOS	13	49,25	16,83	28,57	84,22	
	Gesamt	61	54,16	13,63	28,08	94,51	

DLCO, Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; DLNO, Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid; DMCO, Membranfaktor für Kohlenmonoxid; FEV₁, forciert-exspiratorisches Volumen in einer Sekunde; KCOC, Transferkoeffizient für Kohlenmonoxid (= Diffusionskapazität pro Volumeneinheit); KNO, Transferkoeffizient für Stickstoffmonoxid (= Diffusionskapazität pro Volumeneinheit); RV, Residualvolumen; VA, alveoläres Volumen; VC, Vitalkapazität; Vcap, kapilläres Volumen.

4.2.3 Vergleich der Messgrößen in der Früherkennung von BOS

Die unter 4.2.1 und 4.2.2 aufgeführten Ergebnisse zeigten in einer Reihe von Messgrößen signifikante Unterschiede in Hinsicht auf die Kategorie „BOS-binär-früh“. Diese Beobachtungen legten die Frage nahe, wie der Stellenwert der einzelnen Messgrößen relativ zueinander einzuordnen war und ob durch eine Kombination von Messgrößen eine bessere Unterscheidung bzw. Erkennung möglich war. Zu diesem Zweck wurden in einem zweiten Schritt lineare Diskriminanzanalysen durchgeführt. Diese Analysen zielen darauf ab, sozusagen Trennlinien bzw. mehrdimensionale Trennebenen zu finden, die zwischen den Punktewolken, die den Gruppen entsprechen, optimal zu trennen. Ein solcher Ansatz ist naturgemäß dem Ansatz überlegen, anhand einer einzelnen Messgröße einen cut off-Wert zu definieren, falls mehrere informative Parameter vorliegen. In dieser Studie wurde insbesondere geprüft, ob und, wenn ja, welche Parameter der kombinierten NO-CO-Diffusionskapazität bei einer solchen Erkennung eine Rolle spielten.

4.2.3.1 Früherkennung mittels Spirometrie

Den stärksten Unterschied zwischen beiden Gruppen bei Betrachtung der Spirometrieparameter alleine, erbrachte FEV₁ absolut sowie in Prozent vom Soll. FEV₁ sollte insofern eine Rolle spielen, als seine Reduktion im Verlauf nach Lungentransplantation zur Stadieneinteilung des BOS verwendet wird. Entsprechend wird bei Abfall der FEV₁ auf unter 80 % des Ausgangswertes ein BOS-Stadium 1 angenommen (siehe Tabelle 3, Kapitel 1.2.1).

Wenn alle spirometrischen Parameter als Variablen der Diskriminanzanalyse initial dargeboten wurden, blieb nur FEV₁ in Prozent vom Soll als signifikante Größe übrig. Die entsprechende Klassifikationssicherheit lag bei 60,7 %; die Klassifikation ist in Tabelle 16 dargestellt. Hierbei ist zu sehen, dass sowohl die Spezifität als auch die Sensitivität niedrig lagen. Einschränkend ist zu bemerken, dass die Gruppen ungleich besetzt waren und daher sogar dieser niedrige Wert mit Vorsicht zu betrachten ist. In jedem Fall ist klar, dass die Klassifikation nahe an der Zufallswahrscheinlichkeit lag und daher in dem betrachteten Kollektiv von Patienten FEV₁ nicht zur Früherkennung geeignet schien, ungeachtet dessen, dass FEV₁ zur Definition der BOS-Gruppen eingesetzt wird. Dies gilt jedenfalls für die initialen Stadien, bei den späteren Stadien fand sich ein anderes Ergebnis (siehe Kapitel 4.3 bzw. 4.3.1.1 "BOS-binär-spät" Auswertung).

Tabelle 16: Klassifizierungsergebnisse Spirometrie, Früherkennung					
FEV ₁ (%Soll)			Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			kein BOS	BOS	
Original	Anzahl	kein BOS	29	19	48
		BOS	5	8	13
	%	kein BOS	60,4	39,6	100,0
		BOS	38,5	61,5	100,0

60,7 % der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

4.2.3.2 Früherkennung mittels Ganzkörperplethysmographie

Wurden die Parameter der Bodyplethysmografie für sich alleine untersucht, zeigte Raw die beste Diskriminierung und blieb als einziger Parameter übrig. Die Klassifizierungssicherheit lag bei 65,5 % (Tabelle 17), jedoch sind die selben Einschränkungen wie bei der Spirometrie zu beachten. Interessanterweise äußerte sich die Erkennung alleine in einer hohen Spezifität, während keine Sensitivität vorlag.

Tabelle 17: Klassifizierungsergebnisse Ganzkörperplethysmographie, Früherkennung					
Raw			Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			kein BOS	BOS	
Original	Anzahl	kein BOS	34	14	48
		BOS	7	6	13
	%	kein BOS	70,8	29,2	100,0
		BOS	53,8	46,2	100,0

65,5 % der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

4.2.3.3 Früherkennung mittels Ganzkörperplethysmographie und Spirometrie

Wenn der Diskrimanzanalyse gemeinsam die Parameter der Ganzkörperplethysmographie und Spirometrie angeboten wurden, zeigte sich kein Mehrwert durch diese Kombination. Der Raw war der Spirometrie überlegen und verblieb als einziger Parameter zur Unterscheidung zwischen den beiden Gruppen. Entsprechend waren die Klassifizierungsergebnisse wie unter 4.2.3.2 aufgeführt.

4.2.3.4 Früherkennung durch kombinierte NO-CO-Diffusionskapazität

Wurden in der Diskrimanzanalyse alle Parameter der kombinierten Diffusionsmessung als initiale Parameter gewählt und miteinander verglichen, verblieb DLNO in Prozent vom Soll als der einzige signifikante, diskriminierende Parameter. Die Klassifikationssicherheit lag bei 65,6 %

und war somit ähnlich derjenigen der Ganzkörperplethysmographie (siehe Kapitel 4.2.3.2), jedoch verteilte sich diese einigermaßen gleichmäßig auf Sensitivität und Spezifität (Tabelle 18).

Tabelle 18: Klassifizierungsergebnisse kombinierte Diffusionsmessung, Früherkennung					
DLNO (%Soll)			Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			kein BOS	BOS	
Original	Anzahl	kein BOS	31	17	48
		BOS	4	9	13
%		kein BOS	64,6	35,4	100,0
		BOS	30,8	69,2	100,0

65,6 % der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Bei der vorgenannten Diskriminanzanalyse wurden sowohl die direkt gemessenen als auch die abgeleiteten Parameter einbezogen. Da die Messung der kombinierten Diffusionskapazität die Quantifizierung von Membranfaktor und pulmonal-kapillärem Blutvolumen erlaubte, wurden die abgeleiteten, errechneten Parameter in einer weiteren Diskriminanzanalyse gesondert betrachtet. Hierbei verblieb nur der Membranfaktor DMCO in Prozent vom Soll, jedoch mit geringerer Erkennungssicherheit als die direkt gemessene DLNO in Prozent vom Soll (Klassifizierungssicherheit 60,7 %). Dieses Ergebnis ist insofern plausibel, als DMCO dem Wert von DMNO proportional ist und dieser im Wesentlichen von DLNO abhängt (Coffman et al., 2016; Martinot et al., 2017). Abbildung 2a und 2b verdeutlichen das Ergebnis und den Zusammenhang von DMCO und DLNO.

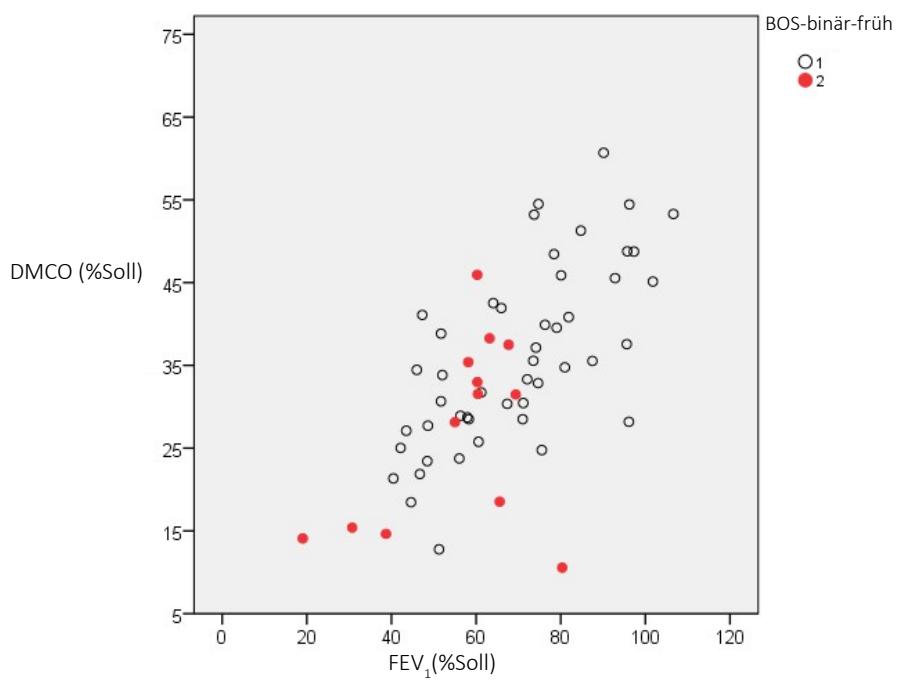


Abbildung 2a: DMCO (%Soll) und FEV1 (%Soll); 1=kein BOS, 2=BOS.

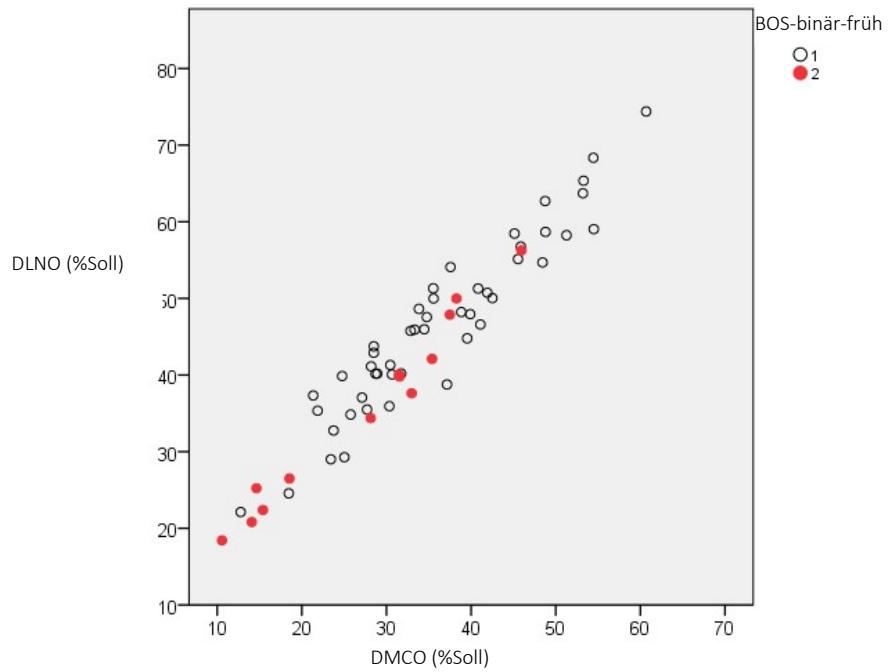


Abbildung 2b: Korrelation DMCO (%Soll) und DLNO (%Soll); 1=kein BOS, 2=BOS

4.2.3.5 Früherkennung mittels der relevanten Lungenfunktionsparameter

Die vorstehend beschriebenen Ergebnisse zeigten, dass sowohl mit Spirometrie als auch Ganzkörperplethysmographie als auch kombinierter Diffusionskapazität eine gewisse, wenn auch geringe Sicherheit bei der Früherkennung zu erreichen war. Es stellte sich nun die Frage, wie die gefundenen Messgrößen sich in dieser Hinsicht zueinander verhielten. Zum einen könnte sich ein Parameter als dominant und alleine informativ im Vergleich zu den anderen herausstellen, zum anderen könnten sich die Parameter in Hinsicht auf Spezifität und Sensitivität ergänzen. Zu diesem Zweck wurden aus Ganzkörperplethysmographie, Spirometrie und Diffusionsmessung die Parameter FEV₁ in Prozent vom Soll, Raw, DLNO in Prozent vom Soll und DMCO in Prozent vom Soll ausgewählt und der Diskriminanzanalyse als Ausgangsvariable angeboten. Hierbei verblieb DLNO in Prozent vom Soll als der einzige, dominante Parameter. Die entsprechende Klassifikationssicherheit von 65,6 % ist unter Kapitel 4.2.3.4, Tabelle 18 zu finden. Das Streudiagramm in Abbildung Nr. 3 verdeutlicht die Diskriminierungsfähigkeit von DLNO.

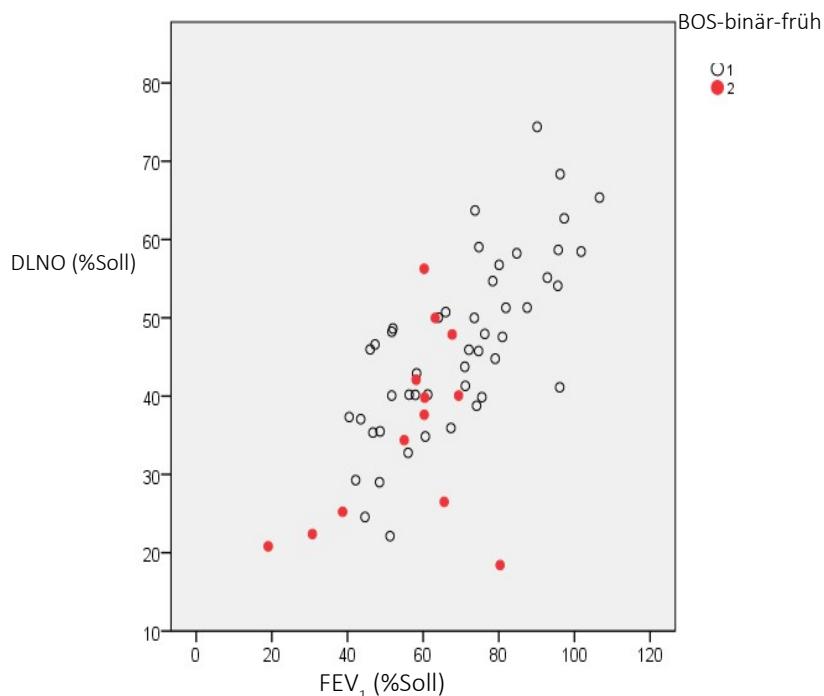


Abbildung 3: Die Diskriminierungsfähigkeit von DLNO (%Soll) in Bezug zu FEV₁ (%Soll) bei der Früherkennung von BOS (Definition siehe Text); 1=kein BOS, 2=BOS

4.3 Erkennung fortgeschrittener BOS-Stadien

4.3.1 Vergleich der Messgrößen zur Erkennung fortgeschrittener BOS-Stadien

Wie bereits unter Kapitel 4.1.6 beschrieben, erfolgte neben der Untersuchung der verschiedenen Messgrößen auf ihre Fähigkeit zur möglichen Früherkennung eines BOS auch die Analyse einer Abgrenzung der fortgeschrittenen BOS-Stadien (Stadium 2 und 3) von einem BOS-freien Verlauf bzw. den frühen Stadien (Stadien 0-1). Zu diesem Zweck wurden der ersten Gruppe die Patienten in den BOS-Stadien 0, 0-p und 1 (=BOS-Anfang), der zweiten Gruppe die Stadien 2 und 3 (=BOS-Fortgeschritten) zugeordnet. Die Einteilung erfolgte, um Parameter zu detektieren, die zwar nicht die sehr frühen Veränderungen erkennen, aber die fortgeschrittenen BOS-Stadien von den meist klinisch noch unauffälligen Anfangsstadien trennen. Diese zwei Gruppen werden im folgenden als "BOS-binär-spät" bezeichnet. Diese Einteilung führte allerdings zu einem deutlichen Ungleichgewicht der Gruppengrößen (BOS-Anfang, n=55; BOS-Fortgeschritten, n=6). Diese Tatsache muss in der Bewertung der folgenden Ergebnisse berücksichtigt werden.

Interessant ist, dass bei der Unterteilung gemäß "BOS-binär-spät" sich erstmals das exhalierte NO (FeNO) als zur Diskriminierung der fortgeschrittenen BOS-Stadien geeignete Variable erwies. In der Früherkennung eines BOS hatte sich FeNO im untersuchten Patientenkollektiv nicht als informativ dargestellt. Die Ergebnisse sind in Kapitel 4.3.1.4 beschrieben.

4.3.1.1 Erkennung fortgeschrittener BOS-Stadien mittels Spirometrie

In der gesonderten Analyse der Parameter der Spirometrie lieferten alle Parameter einen Beitrag zur Unterscheidung der beiden Gruppen. FEV₁ Prozent vom Soll und FEV₁/VC in Prozent vom Soll zeigten einzeln genommen die stärkste Diskriminierung, während FVC in Prozent vom Soll nicht signifikant war (FEV₁ p=0,003, FVC p=0,127, FEV₁/VC p=0,001). Dennoch enthielt die gefundene optimale Trennungsfunktion alle Parameter einschließlich FVC; dies ist ein Hinweis auf einen Overfit aufgrund der kleinen Fallzahl in einer der Gruppen. Entsprechend ist die Klassifizierungssicherheit von 82,0 % nur mit großem Vorbehalt zu interpretieren. Sie äußerte sich hauptsächlich in einer hohen Spezifität bei niedriger Sensitivität. Der hohe Wert spirometrischer Parameter ist insofern nicht überraschend, als diese in der Definition höherer BOS-Stadien eine Rolle spielen.

Tabelle 19: Klassifizierungsergebnisse, Spirometrie, BOS-binär-spät					
FEV ₁ , FVC, FEV ₁ /VC (jeweils in %Soll)			Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
Beobachtet	Anzahl	Beginn	Beginn	Fortgeschritten	
		Fortgeschritten	3	3	6
	%	Beginn	85,5	14,5	100,0
		Fortgeschritten	50,0	50,0	100,0
82,0 % der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.					

4.3.1.2 Erkennung fortgeschrittener BOS-Stadien mittels Ganzkörperplethysmographie

Wurden die Messgrößen der Ganzkörperplethysmographie miteinander verglichen, zeigten alle Parameter außer TLC in Prozent vom Soll einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Hierbei erwiesen sich Raw und sRaw als informativste Parameter (jeweils $p=<0,001$). Entsprechend verblieb in der Diskriminanzfunktion alleine sRaw als signifikanter Prädiktor. Um den Stellenwert der anderen Parameter untereinander bewerten zu können, wurden die Parameter der Ganzkörperplethysmographie ohne Berücksichtigung von Raw und sRaw analysiert. Hierbei verblieb der Quotient ITGV/TLC in Prozent vom Soll als der einzige diskriminierende Faktor im Vergleich zu den anderen Parametern.

Der Quotient RV/TLC, der sich in der Arbeit von Kneidinger et al. (2017) als wichtige Messgröße ergab (siehe auch Kapitel 4.3.1.5), war von geringerem Wert als ITGV/TLC, konnte aber im Mittelwertvergleich ebenfalls signifikant zwischen den Gruppen unterscheiden ($p=0,003$ versus $p=0,001$). Die Klassifizierungssicherheit von sRaw lag bei 88,5 % (Tabelle 20), die von ITGV/TLC in Prozent vom Soll bei 75,4 % (Tabelle 21). Die Spezifitäten lagen höher als die Sensitivitäten. Erneut sei betont, dass diese Ergebnisse in Anbetracht der extrem unterschiedlichen Gruppengrößen mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Tabelle 20: Klassifizierungsergebnisse, Ganzkörperplethysmographie, BOS-binär-spät					
sRaw			Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			Beginn	Fortgeschritten	
Original	Anzahl	Beginn	50	5	55
		Fortgeschritten	2	4	6
	%	Beginn	90,9	9,1	100,0
		Fortgeschritten	33,3	66,7	100,0
88,5 % der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.					

Tabelle 21: Klassifizierungsergebnisse Ganzkörperplethysmographie, BOS-binär-spät					
ITGV/TLC (%Soll)			Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			Beginn	Fortgeschritten	
Original	Anzahl	Beginn	42	13	55
		Fortgeschritten	2	4	6
	%	Beginn	76,4	23,6	100,0
		Fortgeschritten	33,3	66,7	100,0
75,4 % der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.					

4.3.1.3 Erkennung fortgeschrittener BOS-Stadien mittels kombinierter NO-CO-Diffusionskapazität

In der Analyse der Parameter der Diffusionsmessung zeigten nur KNO in Prozent vom Soll und Vcap/VA signifikante Unterschiede der Gruppenmittelwerte, ferner die Quotienten DLNO/DLCO sowie DMCO/Vcap, die verschiedentlich in der Literatur vorgeschlagen wurden (Zavorsky et al., 2017). Wenn dem Algorithmus, mit dem die optimale Diskriminanzfunktion gefunden wurde, alle Parameter mit Ausnahme der oben genannten beiden Quotienten angeboten wurden, resultierten neben KNO in Prozent vom Soll auch KCO in Prozent vom Soll sowie DMCO/VA in Prozent vom Soll als informative Parameter zur Unterscheidung der Gruppen. Diese Diskrepanz zu den Gruppenmittelwerten weist auf Probleme in der Verteilung der Daten hin, die vermutlich unter anderem der geringen Fallzahl in einer der Gruppen geschuldet und mit großem Vorbehalt zu betrachten sind.

Wenn zusätzlich die beiden oben genannten Quotienten angeboten wurden, wurde alleine DLNO/DLCO als relevant identifiziert, mit einer Klassifizierungssicherheit von 73,8 % (Tabelle 22); dieses Ergebnis ist statistisch vertrauenswürdiger. Zum Vergleich sei erwähnt, dass in der Früherkennung (siehe Kapitel 4.2.3.4) DLNO der einzige bedeutsame Parameter war und DMCO keine relevante Information trug. Die Tatsache, dass in der Späterkennung der Quotient sich als überlegen gegenüber DLNO herausstellte, ist mit Literaturdaten vereinbar, die bei einer Reihe fortgeschrittenener Krankheitsbilder mit pulmonal-kapillären Störungen den Quotienten als informativ identifizierten (Zavorsky et al., 2017).

DLNO/DLCO			Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			Beginn	Fortgeschritten	
Original	Anzahl	Beginn	41	14	55
		Fortgeschritten	2	4	6
	%	Beginn	74,5	25,5	100,0
		Fortgeschritten	33,3	66,7	100,0
73,8 % der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.					

4.3.1.4 Erkennung fortgeschrittener BOS-Stadien mittels aller Lungenfunktionsparameter und FeNO

In einer zusammenfassenden Analyse wurden alle erwähnten Messparameter sowie zusätzlich FeNO innerhalb einer Diskriminanzanalyse auf ihre Trennfähigkeit hin verglichen. Zwar war die Gesamtzahl aller Parameter sogar größer als die Fallzahl in einer der Gruppen, doch wurde final neben Sraw (siehe Kapitel 4.3.1.2) nur ein einziger weiterer Parameter als relevant identifiziert. Bei diesem Parameter handelte es sich um FeNO. Die Klassifizierungssicherheit beider Parameter zusammengenommen betrug 90,2 %. Entfernte man Sraw aus der Variablenliste, so waren ITGV/TLC in Prozent vom Soll, FEV₁/VC in Prozent vom Soll und FeNO die Hauptparameter, mit einer Klassifizierungssicherheit von 86,9 %. Wenn zusätzlich die spirometrischen Parameter ausgeschlossen wurden, verblieben ITGV/TLC in Prozent vom Soll und FeNO, mit einer Klassifizierungssicherheit von 78,7 %. Wenn zusätzlich ITGV/TLC ausgeschlossen wurde, verblieben RV/TLC in Prozent vom Soll und FeNO, mit einer

Klassifizierungssicherheit von 73,8 %.

Somit ist festzuhalten, dass auch bei schrittweiser Reduktion des Parameterangebotes neben FeNO niemals Parameter der Diffusionskapazität gewählt wurden, um die Erkennung fortgeschritten BOS-Stadien zu leisten. Dieses Ergebnis kontrastiert mit dem der Früherkennung, bei der DLNO der dominante Prädiktor war (siehe Kapitel 4.2.3.5). Somit erwiesen sich bei Früh- und Späterkennung unterschiedliche Parameter als informativ. Dies ist in den folgenden Grafiken verdeutlicht, in denen alle fünf BOS-Stadien einzeln dargestellt sind.

4.3.1.5 Erkennung fortgeschrittener BOS-Stadien mittels FeNO, ITGV/TLC und RV/TLC versus Früherkennung mittels DLNO

In den Abbildungen 4a-4f sind differenziert nach allen 5 BOS-Stadien verschiedene Lungenfunktionsparameter gegen DLNO in Prozent vom Soll aufgetragen, um ihren jeweiligen Wert in der Früh- und Späterkennung zu veranschaulichen. Die statistischen Ergebnisse sind in den vorangegangenen Kapiteln zu finden. Insbesondere zeigt sich noch einmal, dass DLNO zwischen den BOS-Stadien 0, 0-p und den anderen Stadien einschließlich Stadium 1 differenzierte, FeNO hingegen nicht (Abbildung 4a). Ferner erkennt man, dass bezüglich der Späterkennung die Daten von FeNO problematisch waren. Insgesamt wird klar, dass DLNO in Hinsicht auf die Früherkennung das am meisten konsistente und plausible Ergebnis zeigte.

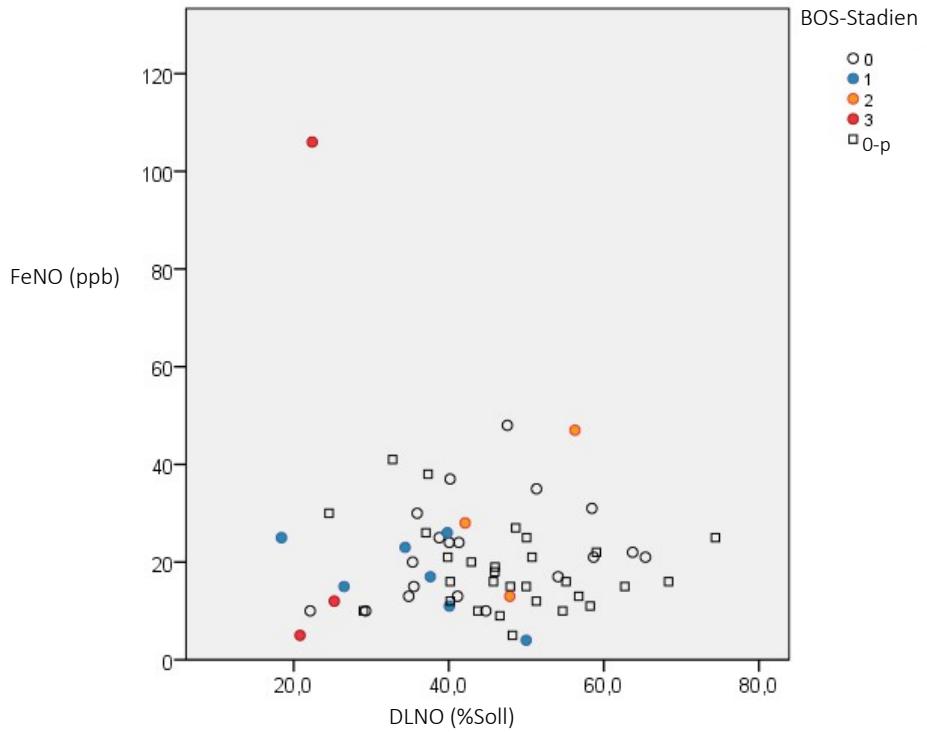


Abbildung 4a: DLNO (%Soll) und FeNO: DLNO differenziert zwischen den BOS-Stadien 0, 0-p und den anderen Stadien einschließlich Stadium 1. FeNO trägt hier nicht zur Erkennung bei.

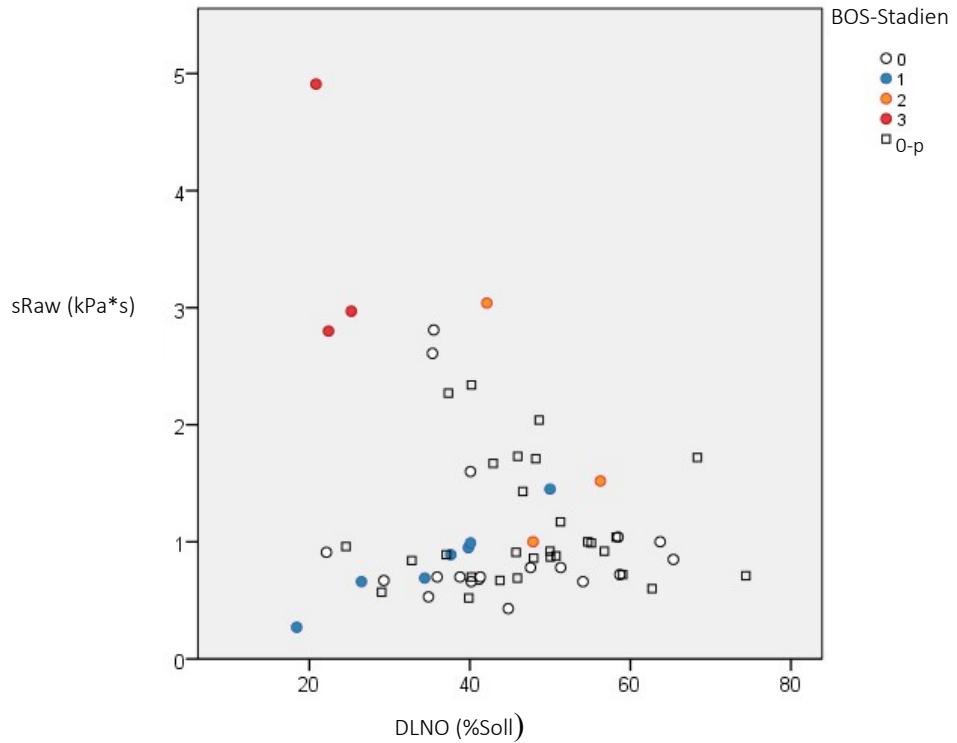


Abbildung 4b: DLNO (%Soll) und sRaw: Der sRaw differenziert die Stadien 2 und 3, aber nicht die Stadien 0-1, während DLNO es mit einer gewissen Sicherheit kann.

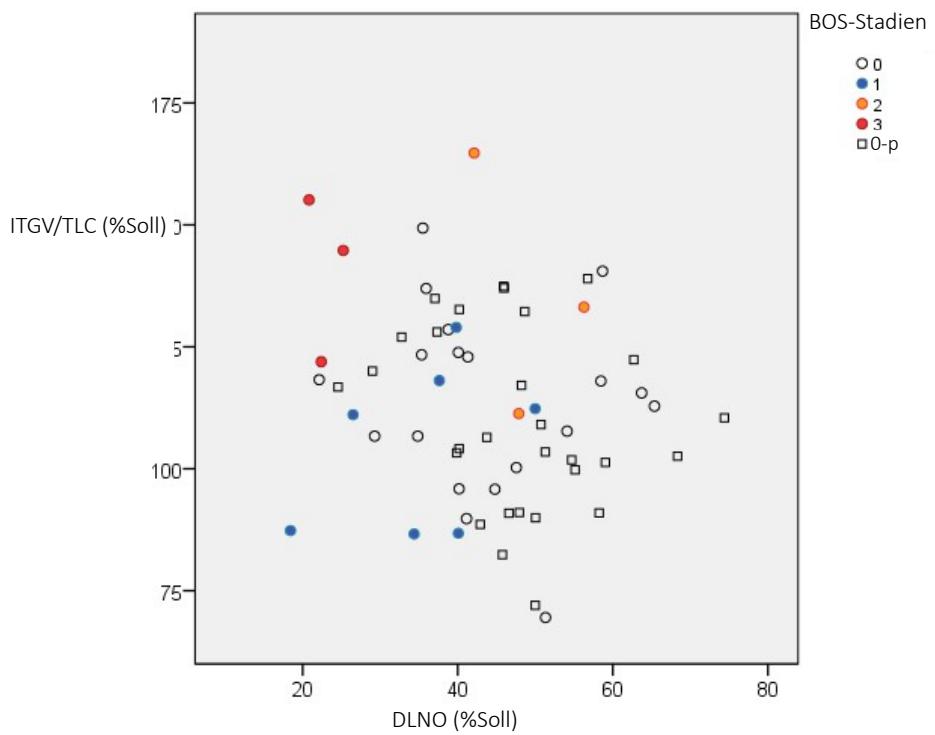


Abbildung 4c: DLNO (%Soll) und ITGV/TLC: ITGV/TLC differenziert die BOS-Stadien 2 und 3, kann aber nicht die frühen Stadien 0-1 differenzieren.

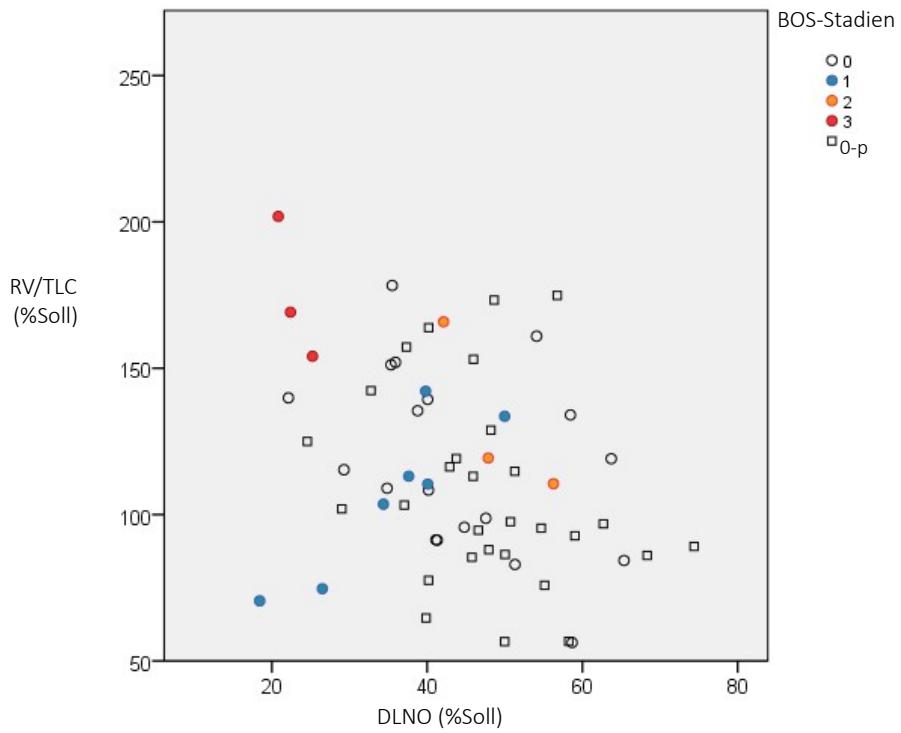


Abbildung 4d: DLNO (%Soll) und RV/TLC (%Soll): RV/TLC kann die BOS-Stadien 2 und 3 differenzieren.

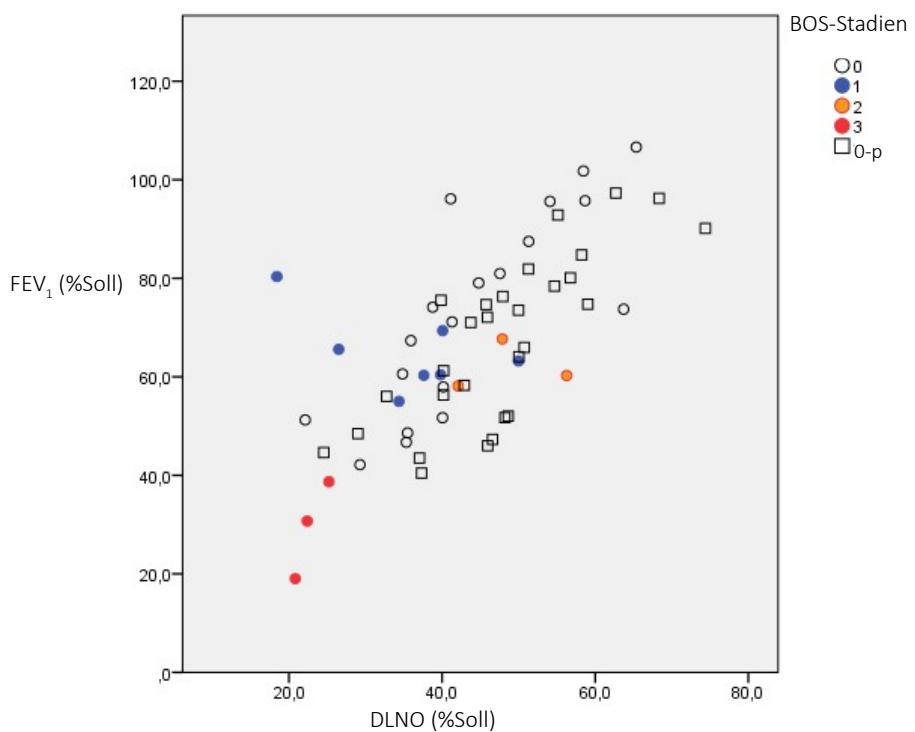


Abbildung 4e: FEV₁ (%Soll) und DLNO (%Soll): FEV₁ unterscheidet per definitionem zwischen den Stadien.

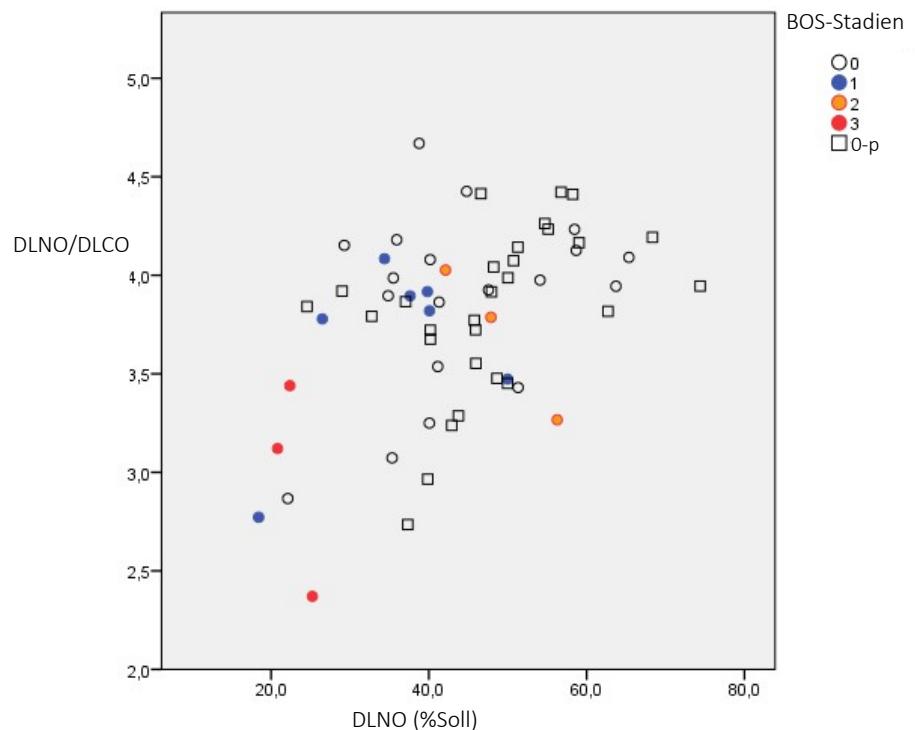


Abbildung 4f: DLNO/DLCO und DLNO (%Soll): Der Quotient verhält sich wie ITGV/TLC; er kann nur die fortgeschrittenen BOS-Stadien 2 und 3 differenzieren.

4.4 Longitudinale Messung, Reproduzierbarkeit

Während des Zeitraumes der Durchführung der Messmanöver stellten sich insgesamt 8 der 61 Patienten zweimal vor. Bei der zweiten Visite wurden die kompletten Messwerte der kombinierten Diffusionskapazität sowie das exhalierte NO und CO erneut erhoben. Die Ergebnisse dieser longitudinalen Messung werden im Folgenden dargestellt.

4.4.1 Longitudinale Messung der kombinierten Diffusionskapazität

Die Werte der kombinierten NO-CO-Diffusionsmessung zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Messungen. Es zeigte sich eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Im Mittel lagen die Messungen 99 Tage auseinander (Minimum 47 Tage, Maximum 139 Tage). Die Mittelwerte von DLCO und KCO sowie von DLNO und KNO für beide Messungen zeigt Tabelle 23. Innerhalb dieses Zeitraums traten keine signifikanten Änderungen auf.

Tabelle 23: Longitudinale Messung, Werte der kombinierten Diffusionsmessung

	Messung 1/2	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
DLCO (mmol/min/kPa)	1	4,75	1,40	0,94
	2	4,69	1,60	
KCO (mmol/min/kPa/L)	1	1,22	0,18	0,89
	2	1,20	0,21	
DLNO (mmol/min/kPa)	1	17,72	6,44	0,95
	2	17,95	6,67	
KNO (mmol/min/kPa/L)	1	4,50	1,00	0,87
	2	4,58	0,92	
FEV ₁ (L)	1	1,98	0,47	0,72
	2	1,90	0,41	

DLCO, Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; DLNO, Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid; FEV₁, forciert-exspiratorisches Volumen in einer Sekunde; KCO, Transferkoeffizient für Kohlenmonoxid (= Diffusionskapazität pro Volumeneinheit); KNO, Transferkoeffizient für Stickstoffmonoxid (= Diffusionskapazität pro Volumeneinheit);

4.4.2 Longitudinale Messung von FeNO und exhaliertem CO

Auch bei der wiederholten Messung von FeNO und exhaliertem CO zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Messungen (FeNO p=0,250, eCO p=0,251), Tabelle 24.

Tabelle 24: Longitudinale Messung: FeNO und exhalierter CO

	Messung 1/2	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
exhalierter CO (ppm)	1	2,75	2,30	0,25
	2	1,63	1,40	
FeNO (ppb)	1	29,75	31,75	0,25
	2	16,13	4,91	

5 DISKUSSION

5.1 Ergebnis der Studie im klinischen Kontext

Die vorliegende explorative Studie untersuchte einen möglichen Nutzen der kombinierten NO-CO-Diffusionsmessung zur Früherkennung eines Bronchiolitis obliterans-Syndroms bei 61 Patienten nach ein- oder beidseitiger Lungentransplantation. Es fand sich, dass dieses Verfahren unter allen geprüften Lungenfunktionsverfahren dasjenige war, welches die höchste Sicherheit in der Erkennung von Frühstadien des Syndroms bot. Bei der Erkennung später Stadien steuerte das Verfahren keine Information bei; in diesem Fall konnten wenigstens qualitativ die in der Literatur beschriebenen anderen Parameter als aussagekräftig bestätigt werden.

Dieses Ergebnis ist neu, da für Patienten nach Lungentransplantation bisher keine systematischen Untersuchungen der kombinierten NO-CO-Diffusionsmessung vorliegen. Zwar wurde die kombinierte NO-CO-Diffusionsmessung bereits für eine ganze Reihe verschiedener Krankheitsentitäten auf einen möglichen klinischen Nutzen geprüft, teilweise mit positiven Ergebnissen, jedoch findet ein flächendeckender Einsatz analog der konventionellen CO-Diffusionsmessung nicht statt. Dies mag an dem apparativen Aufwand liegen, der jedoch möglicherweise bei lungentransplantierten Patienten zu rechtfertigen ist.

Aufgrund der steigenden Zahl von Lungentransplantationen, verbesserten Nachsorgeverfahren und nebenwirkungsärmeren Immunsuppressiva besteht nämlich ein zunehmender Bedarf an praktikablen, vorzugsweise nicht-invasiven Verfahren zur frühen Detektion von Abstoßungsreaktionen. Die etablierten Verfahren der Lungenfunktionsmessung mittels Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie lassen Aussagen z.B. bezüglich des Überlebens zu (Kneidinger et al., 2017), ebenso die Messung des exhalierten NO im Verlauf (Neurohr et al., 2011). Die vorliegende Arbeit ergab keinen Nutzen dieser Verfahren bei der Früherkennung, im Gegensatz zur kombinierten NO-CO-Diffusionskapazität. Zu beachten ist hierbei, dass der Unterschied zwischen Früh- und Späterkennung über die jeweils verschiedene Einstufung des Stadiums BOS 1 erfolgte.

Die unterschiedliche Sensitivität verschiedener Messparameter legt nahe, dass sich eine Abstoßungsreaktion im Sinne der BOS-Stadien in den Messparametern nicht parallel wider-

spiegelt. Dies ist zum Einen pathophysiologisch interessant, zum Anderen unterstreicht es die Überlegung, bei einer effizienten Nachverfolgung der Patienten verschiedene Messverfahren einzusetzen und dabei möglicherweise den zusätzlichen apparativen Aufwand der kombinierten NO-CO-Diffusionskapazität nicht zu scheuen.

5.2 Analyse und Bewertung der Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Arbeit kritisch diskutiert und bewertet, sowohl im Kontext der Pathophysiologie als auch der klinischen Implikationen.

5.2.1 Zusammensetzung und Größe des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv war mit 61 Patienten nach Transplantation relativ klein, zeigte jedoch ein ausgewogenes Verhältnis von männlichen und weiblichen Patienten. Ferner entsprach das Verhältnis von SLTX- und BLTX-Patienten ($n=19$ versus 42) den internationalen Transplantzahlen zugunsten der BLTX (Chambers et al., 2017). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen SLTX- und BLTX-Patienten fand sich nur beim Alter, mit deutlich älteren Patienten im SLTX-Kollektiv. Dies entspricht den Daten der Gesamtheit der im Klinikum Großhadern transplantierten Patienten, sowie internationalen Zahlen (Schuba et al., 2018, Chambers et al., 2017) und ist der Tatsache geschuldet, dass SLTX überwiegend bei Emphysempatienten, BLTX hingegen bei Patienten mit Cystischer Fibrose eingesetzt wird, die deutlich jünger sind. In dieser Hinsicht kann das untersuchte, obgleich kleine, Patientenkollektiv als repräsentativ gelten.

Die fünf BOS-Stadien 0, 0-p, 1, 2 und 3 traten mit unterschiedlicher Häufigkeit auf, insbesondere fanden sich die fortgeschrittenen BOS-Stadien 2 und 3 im untersuchten Kollektiv in nur geringer Anzahl. Dies war, neben klinischen und pathophysiologischen Überlegungen, einer der Gründe, warum zur statistischen Auswertung die zwei Gruppen "BOS-binär-früh" und "BOS-binär-spät" gebildet wurden. Diese beiden Gruppen unterschieden sich dadurch, dass das Stadium BOS 1 unterschiedlich zugeordnet wurde. Bei der Gruppierung "BOS-binär-früh" wurde es mit den Stadien 2 und 3 zusammengefasst, bei der Gruppierung "BOS-binär-spät" mit den Stadien 0 und 0-p. Zusätzlich wurden zum Zweck der Beschreibung die fünf einzelnen BOS-Stadien analysiert. In der Frage der Früherkennung, die mittels kombinierter Diffusionskapazität in dieser Arbeit geprüft werden sollte, lag die Gruppengröße bei $n=48$ ("kein BOS") versus 13

("BOS") Patienten. Bei der Erkennung der fortgeschrittenen BOS-Stadien zeigte sich ein noch größeres Ungleichgewicht von n=55 Patienten ("Beginn"), welche mit 6 Patienten ("Fortgeschritten") verglichen wurden. Die statistische Auswertung war somit in zweierlei Hinsicht limitiert, und Ergebnisse der Klassifikationen müssen im Einzelfall kritisch geprüft werden.

Erstens weisen Gruppenvergleiche stark unterschiedlicher Fallzahlen bei unterschiedlicher Varianz nicht die maximale statistische Teststärke (Power) auf, zweitens sind die Klassifikationsergebnisse einer (schrittweisen Diskriminanzanalyse) durch die ungleiche Besetzung verzerrt. Ungeachtet der Tatsache, dass die Ergebnisse dieser Arbeit der Überprüfung in einer größeren, vorzugsweise multizentrischen Studie bedürfen, wurden diese statistischen Verfahren angewandt, um in einer explorativen Analyse erste Ergebnisse zum Stellenwert der kombinierten NO-CO-Diffusionskapazität zu gewinnen. Zu diesem Zweck wurden nicht nur die direkt gemessenen, sondern auch die abgeleiteten Parameter der Diffusionskapazität analysiert und mit einem breiten Spektrum anderer Lungenfunktionsparameter verglichen. Der explorative Charakter der Studie war auch der Grund, warum auf eine Korrektur der Multiplizität der Testungen verzichtet wurde.

5.2.2 Konventionelle Lungenfunktionsparameter und ihr klinischer Stellenwert

Die Lungenfunktionsparameter wurden standardisiert und gemäß offiziellen Empfehlungen erhoben. Da seit 2012 neue Sollwerte für FEV₁ und FVC durch die GLI (Global Lung Initiative) bestanden, wurden alle Absolutwerte auf die GLI-Werte bezogen. Bei den standardisierten Lungenfunktionsprüfungen lag für die Mehrzahl der Patienten die inspiratorisch gemessene VC vor, nicht die exspiratorische FVC. Da bei Gesunden keine Unterschiede zwischen VC und FVC zu erwarten sind, können die Sollwerte für FVC (Quanjer et al., 2012) auch für VC verwendet werden, solange es nur darum geht, Werte in Prozent vom Soll auszudrücken. Für die Bewertung von Abweichungen (LLN, lower limit of normal) gilt das nicht mehr notwendigerweise, doch wurden solche Bewertungen in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt. Aus diesem Grunde wurden auch die Tiffeneau-Werte (FEV₁/FVC) unter Verwendung der jeweils vorhandenen Werte von VC berechnet.

Wie zu erwarten, zeigte FEV₁ als Definitionsgrundlage der BOS-Stadien eine signifikante Unterscheidungsfähigkeit zwischen den einzelnen Stadien und naturgemäß auch bei der

Früherkennung eines BOS im Sinne von "BOS-binär-früh", da das BOS-Stadium 1 bereits eine Verschlechterung des FEV₁ erfordert. Ähnliches galt für "BOS-binär-spät". Auch für den Quotienten aus RV/TLC, Raw sowie sRaw zeigten sich signifikante Unterscheidungspotenziale bei der Früherkennung von BOS, sofern sie für sich alleine und nicht im Vergleich zur kombinierten NO-CO-Diffusionskapazität betrachtet wurden. Kneidinger et al. (2017) untersuchten bei 301 bilateral lungentransplantierten Patienten aus dem Klinikum Großhadern retrospektiv die statischen Lungenvolumina in Bezug auf ihre Fähigkeit, das Auftreten eines chronischen Transplantatversagens und das Überleben vorauszusagen. Eine besonders schlechte Prognose bestand bei Patienten mit großem RV/TLC-Quotienten, als Indikator von air-trapping bzw. Überblähung. Auch in der vorliegenden Arbeit war der Quotient RV/TLC bei Patienten mit BOS signifikant im Vergleich zu den BOS-freien Patienten (0 und 0-p) erhöht. Allerdings zeigte sich RV/TLC im Vergleich zur kombinierten NO-CO-Diffusionskapazität bei der Früherkennung eines BOS als unterlegen.

Analysierte man den Stellenwert von RV/TLC bei den fortgeschrittenen BOS-Stadien, konnten in dieser Arbeit trotz der kleinen Fallzahl (n=55 versus 6) die Ergebnisse von Kneidinger et al. (2017) bestätigt werden. In Übereinstimmung mit der Störung der Lungenfunktion, wie sie sich in RV/TLC zeigt, wiesen auch der Atemwegswiderstand Raw und der spezifische Atemwegswiderstand sRaw ein signifikantes Potential auf, späte BOS-Stadien zu erkennen. SRaw, Raw und ITGV hängen messtechnisch direkt miteinander zusammen, entsprechend zeigte auch das auf die TLC normierte ITGV, d.h. ITGV/TLC, eine zwar geringe, aber statistisch signifikante Diskriminierungsfähigkeit. Bei allen diesen Analysen und Vergleichen ist zu bedenken, dass sie nur orientierenden Charakter haben, da die Gruppengrößen klein bzw. inhomogen waren. Darüberhinaus zeigten sich alle konventionellen Lungenfunktionsparameter gegenüber der kombinierten NO-CO-Diffusionsmessung als unterlegen.

5.2.3 Kombinierte Diffusionskapazität im Vergleich zu konventionellen Parametern

Die Messung der NO-CO-Diffusionskapazität erfolgte vor der Veröffentlichung offizieller Empfehlungen zur Standardisierung. Daher folgten sie den Verfahrensweisen, wie sie in den Arbeiten von van der Lee et al. (2006) sowie Dressel et al. (2008) dokumentiert sind. Im Nachhinein zeigte sich, dass die Messungen auch mit aktuellen Empfehlungen zur Standardisierung der DLCO-Messung (Graham et al., 2017; Stanojevic et al., 2017) konform

waren. Dies galt auch für die neuesten Empfehlungen zur Messung von DLNO (Zavorsky et al., 2017). Alle Ergebnisse der DLCO- und DLNO-Messungen wurden auf die Sollwerte bezogen, die von Zavorsky et al. (2017) veröffentlicht wurden, obgleich die Sollwerte für DLCO auf einem kleineren Kollektiv als dem von Stanojevic et al. (2017) ausgewerteten beruhten. Auf diese Weise konnte jedoch die Vergleichbarkeit sichergestellt werden, die für den Zweck der gegenwärtigen Arbeit Vorrang hatte gegenüber der Tatsache, dass die Sollwerte von Stanojevic et al. (2017) eine weitere Verbreitung als andere Sollwerte der DLCO erringen werden.

Der von Zavorsky et al. (2017) angegebene Algorithmus und die darin enthaltenen numerischen Koeffizienten wurden auch zur Berechnung abgeleiteter Parameter der kombinierten NO-CO-Diffusionskapazität verwendet. Um alle Fehlerquellen auszuschließen, erfolgten die Berechnungen mithilfe des Excel-Sheets, das von den Autoren im Online-Supplement der Publikation zur Verfügung gestellt wurde. Die abgeleiteten Parameter umfassten im Wesentlichen den Membran-Diffusionsfaktor DMCO sowie das pulmonal-kapilläre Blutvolumen Vcap.

Alle abgeleiteten Parameter erwiesen sich gegenüber DLNO als statistisch unterlegen. Dies mag seine Ursache darin haben, dass erstens die bei der Berechnung verwendeten numerischen Faktoren mit Unsicherheit behaftet sind und zweitens bei der Kombination mehrerer direkt gemessener Größen sich die Fehler auch addieren können statt sich aufzuheben. Aus diesem Grunde kann die Streuung der abgeleiteten Parameter größer sein als diejenige der direkt gemessenen Parameter. Dies ist dann relevant, wenn bei der Unterscheidung zweier Gruppen sowohl die Größe des Gruppenunterschiedes als auch die Streuungen Eingang finden.

DLNO, in geringerem Maße auch die daraus abgeleitete DMCO, erwiesen sich als besonders informativ bei der Frage der Früherkennung eines BOS. Dies zeigte sich zunächst dann, wenn man die verschiedenen Parameter der Diffusionskapazität in einer schrittweisen Diskriminanzanalyse miteinander verglich; hierbei verblieb DLNO als primärer diskriminierender Parameter. Um seinen Stellenwert mit dem anderer Lungenfunktionsparameter zu vergleichen, die sich für die Früherkennung als informativ herausgestellt hatten (FEV_1 , Raw), erfolgten Diskriminanzanalysen mit einer Kombination der verschiedenen Messgrößen. In jedem Fall wurde DLNO in Prozent vom Soll als überlegene Messgröße ausgewählt, der die anderen Parameter keine relevante Information mehr hinzufügen konnten. Diese Beobachtung ist ein zentrales Ergebnis der vorliegenden Arbeit. Zwar lag die Klassifizierungssicherheit bei nicht mehr als 65,6 %, jedoch mit relativ ausgewogener Spezifität und Sensitivität. Die

Gruppengrößen waren nicht ausgewogen ($n=43$ versus 19 Patienten), allerdings erscheint das Ergebnis glaubwürdig. Es untermauert die der Arbeit zugrunde liegende Hypothese, dass die frühen Veränderungen eines BOS die alveolare Membrandurchlässigkeit beeinträchtigen und daher in einer verminderten Diffusionskapazität für NO resultieren, während die DLCO deutlich weniger sensitiv ist, da sie wesentlich von der Durchblutung der Lunge abhängt.

Interessanterweise verblieben KNO und DMCO als einzige signifikante Variablen in der Frage der Späterkennung eines BOS, wenn nur die Parameter der kombinierten NO-CO-Diffusionsmessung miteinander verglichen wurden. DLNO war hier von minderem Wert. Sobald aber die Werte aus Spirometrie, Ganzkörperplethysmographie, sowie FeNO mit den Parametern der kombinierten Diffusionsmessung verglichen wurden, verblieb FeNO als einzige Variable, die die fortgeschrittenen BOS-Stadien zu erkennen vermochte. Auch ITGV/TLC und RV/TLC boten ein gewisses Potential, aber kein Parameter der kombinierten Diffusionsmessung. Diese Beobachtungen sind allerdings, vor allem für FeNO, in Anbetracht der Streuung der Messwerte mit großer Vorsicht zu betrachten (siehe Abbildung 4a).

In jedem Fall verbleibt das Ergebnis, dass die konventionellen Lungenfunktionsparameter der kombinierten NO-CO-Diffusionskapazität mindestens gleichwertig, wenn nicht überlegen sind, sobald es um die Erkennung der späten BOS-Stadien geht. Ferner wurde die Vermutung, dass sich in späteren BOS-Stadien möglicherweise die kapilläre Durchblutung der Lunge vermindert und dies mit einem Abfall der DLCO einhergeht, in der vorgelegten Untersuchung nicht bestätigt. Es ist durchaus denkbar, dass eine mit BOS assoziierte Entzündung den gegenteiligen Effekt zeigt und daher DLCO gegenläufigen Einflüssen ausgesetzt ist. Dies steht in Übereinstimmung mit der Tatsache, dass bislang DLCO in der Nachsorge nach Lungentransplantation keine herausgehobene Rolle spielt.

Veränderungen der DLNO, wie sie für die Früherkennung von Wert waren, wurden bereits für eine Reihe anderer Erkrankungen wie COPD, Cystische Fibrose, Herzinsuffizienz, Leberzirrhose und Pulmonal Arterielle Hypertonie nachgewiesen (Übersicht bei Zavorsky et al., 2017, sowie in Kapitel 1.3.6), wobei sowohl Erhöhungen als auch Erniedrigungen auftraten. Verschiedentlich wurde der DLNO/DLCO-Quotient für eine Auswertung herangezogen; in der vorliegenden Arbeit stellte sich dieser Quotient für die Früherkennung als unterlegen gegenüber DLNO heraus, möglicherweise deshalb, weil die zusätzliche Variabilität durch die Messung von DLCO den Vorteil einer möglichen Normierung auf DLCO überwog. Im Gegensatz dazu war bei den

massiven Änderungen im Rahmen der Erkennung eines fortgeschrittenen BOS diese Normierung vorteilhaft und entsprechend der Quotient dem Parameter DLNO überlegen. Die komplexen Verhältnisse in der Lunge und die verwinkelte Beziehung zwischen Oberfläche und Volumen lassen nicht in jedem Einzelfall eine eindeutige Vermutung zu, in welche Richtung die DLNO bei einer Erkrankung verändert sein könnte. Im Falle des BOS steht jedoch eine Verminderung sehr viel eher als eine Erhöhung zu erwarten, und insofern entsprechen die Ergebnisse dieser Arbeit den Erwartungen. Vor allem bei den fortgeschrittenen Stadien ist es plausibel, eine massive Transportstörung zu erwarten, die sich primär in DLNO widerspiegeln sollte, weniger in DLCO.

Inwieweit sich die hier erhobenen Daten verallgemeinern lassen, muss in weiterführenden Studien geklärt werden. Falls eine Verminderung der DLNO schon vor einem messbaren Abfall von FEV₁ eintritt, wäre dies vermutlich relevant, um frühzeitig eine weitere Diagnostik und vor allem therapeutische Maßnahmen zur Verhinderung eines BOS einzuleiten. Betont werden muss noch, dass das vorliegende Ergebnis auf einer Einmalmessung von DLNO und dem Vergleich mit den Sollwerten beruhte, während die Definition der BOS-Stadien über eine Verlaufsmessung von FEV₁ erfolgt und als intra-individuelle Kontrolle einer Einmalmessung überlegen sein dürfte. In der vorliegenden Arbeit lagen Wiederholungsmessungen von DLNO nur bei 8 Patienten vor und waren nicht als Verlaufskontrolle konzipiert. Die Sensitivität von DLNO nimmt möglicherweise noch einmal zu, wenn die Messung als Verlaufskontrolle nach Transplantation erfolgt. Somit könnte die Kombination konventioneller Lungenfunktionsmessgrößen mit der NO-CO-Diffusionsmessung einen Fortschritt in der Nachsorge nach Lungentransplantation darstellen.

5.2.4 FeNO und exhaliertes CO

Neben Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie wird die Konzentration des ausgeatmeten Stickstoffmonoxids (FeNO) zum Monitoring nach Lungentransplantation herangezogen (Neurohr et al., 2011). Dieser Parameter wurde bei allen hier untersuchten Patienten gemessen und als möglicher nicht-invasiver Biomarker der Ausatemluft (siehe Kapitel 1.3.5) im Vergleich mit der kombinierten NO-CO-Diffusionsmessung analysiert. FeNO zeigte keine Unterscheidungsfähigkeit bei der Früherkennung eines BOS, war jedoch für die fortgeschrittenen Stadien allen Diffusionsparametern überlegen. Einschränkend ist zu sagen, dass die Werte sehr

stark streuten und das Ergebnis von einem Extremwert abhing. Neurohr et al. (2011) bestimmten bei einem Kollektiv von 166 lungentransplantierten Patienten das exhalierte NO und kamen zu dem Ergebnis, dass hohe FeNO-Werte vor allem bei Patienten mit hohen BOS-Stadien auftraten oder bei Patienten, die sich verschlechterten bzw. von BOS-freiem Überleben zu einem manifesten BOS übergingen. Entsprechend korrelierten erhöhte FeNO-Werte mit einem schlechteren Outcome. Ungeachtet dessen, dass in der vorliegenden Studie die Gruppengrößen der fortgeschrittenen BOS-Stadien sehr klein waren, stimmen die Ergebnisse im Prinzip mit denen von Neurohr et al. (2011) überein.

Das exhalierte CO, das seinen unzweifelhaften Nutzen im Monitoring der Abstinenz bei Rauchern hat und für diesen Zweck gut untersucht ist (siehe Kapitel 1.6.5), wird immer wieder als möglicher Entzündungsmarker diskutiert (Zhang et al., 2010). Im hier untersuchten Patientenkollektiv fand sich für das exhalierte CO in keiner der Gruppen ein statistischer Mehrwert zur Detektion eines BOS. Obwohl das exhalierte CO leicht messbar ist, hält sich die Zahl der Studien in Grenzen, und nur wenige Untersuchungen liegen vor, die einen möglichen Nutzen andeuteten. In einer kleinen Studie mit 17 lungentransplantierten Patienten fand sich für das exhalierte CO kein Unterschied im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (Cameli et al., 2015), während eine andere Untersuchung an 45 lungentransplantierten Patienten einen Zusammenhang mit einer erhöhten Zahl neutrophiler Granulozyten in der BAL (Voss et al., 2009) berichtete. Die Messung des exhalierten CO scheint zur Detektion eines BOS keinen zusätzlichen Nutzen zu haben, wie in der vorgelegten Arbeit bestätigt.

5.3 Limitationen und Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit wurde ein sehr breiter Satz von Parametern erhoben und vergleichend analysiert. Auf diese Weise ließ sich die mögliche klinische Bedeutung praktisch aller Parameter eruieren, die mit kommerziell verfügbaren, nicht invasiven Methoden derzeit erhoben werden können. Andererseits war verglichen mit der Zahl der Parameter die Fallzahl vor allem in den höheren BOS-Stadien gering. Diese Einschränkung wurde ein wenig dadurch relativiert, dass die Fragestellung der Arbeit auf die Früherkennung abzielte.

Die Gruppe BOS-0 umfasste 19 Patienten, die Gruppe 0-p 29 Patienten und die restlichen Gruppen insgesamt 13 Patienten. Zum Zweck der Früherkennung wurden die Gruppen BOS 0 und 0-p zusammengefasst. Unter den untersuchten Parametern fand sich keiner (mit

Ausnahme der definierenden Spirometrie), der einen Unterschied zwischen den Stadien BOS-0 und BOS-0-p zeigte, und es erscheint unwahrscheinlich, dass sich in Zukunft Parameter finden werden, die mit einer kleinen, möglicherweise zufallsbedingten Abnahme des FEV₁ korrelieren. Optimal für eine Früherkennung wäre es gewesen, wenn die Gruppe BOS-0-p in zwei Teilgruppen hätte getrennt werden können, von denen die eine mit BOS-0 zusammengefasst würde und die andere mit den höheren BOS-Stadien. Dies hätte auch statistisch in zwei ausgewogenen Gruppen resultiert. Derartige Informationen lagen jedoch nicht vor und entsprechen auch nicht etablierten Unterteilungen. Es wäre die Aufgabe künftiger prospektiver Untersuchungen, mittels engmaschiger longitudinaler Verfolgung die Sensitivität verschiedener Messgrößen direkt miteinander zu vergleichen und dabei die möglicherweise inhomogene Gruppe BOS-0-p weiter aufzuschlüsseln.

Umgekehrt werfen die Daten dieser Untersuchung die Frage auf, wie sinnvoll die Definition des BOS-0-p-Stadiums ist, da diese Patienten vor allem in den Parametern der Diffusionskapazität der Tendenz nach bessere Werte in Prozent vom Sollwert als die Patienten des Stadiums BOS-0 zeigten. Zugleich erschien die Gruppe BOS-0-p im untersuchten Patientenkollektiv nicht inhomogener als die Gruppe BOS-0, wie die ähnlichen Werte der Standardabweichungen anzeigen. Dies unterstreicht den Wert eines Monitorings über die Zeit unabhängig von der BOS-Klassifikation. Zugleich rechtfertigt es die Entscheidung, in der vorliegenden Arbeit die Gruppen BOS-0 und BOS-0-p zusammenzufassen.

Im Rahmen der Möglichkeiten einer Querschnittsanalyse geben die vorliegenden Daten einen starken Hinweis in die Richtung, die Diffusionskapazität für inhaliertes Stickstoffmonoxid (DLNO) als einen erfolgversprechenden Parameter in die Langzeitverfolgung von Patienten nach Lungentransplantation einzuführen. Dieser Parameter erwies sich nicht nur statistisch als allen anderen Parametern überlegen, sondern ist auch aus pathophysiologischer Hinsicht plausibel, um mit einem BOS einhergehende Änderungen zu erkennen. Selbstverständlich bedarf es weiterer Daten, um den zusätzlichen technischen Aufwand zu rechtfertigen; die Messung selbst ist nicht komplizierter als die einer konventionellen Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO), die gleichzeitig gemessen werden kann.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Bei Patienten mit schweren Lungenerkrankungen ist die Lungentransplantation die letzte therapeutische Option, und über die Jahrzehnte hat sich die Zahl der Transplantationen vervielfacht. Parallel dazu hat sich die mittlere Überlebensdauer vergrößert. Ungeachtet dessen ist die Prognose verglichen mit anderen Organtransplantationen schlecht. Das Langzeitüberleben wird in der Regel begrenzt durch das Auftreten eines chronischen Transplantatversagens (CLAD), das verschiedene Formen annehmen kann und insbesondere in Gestalt eines Bronchiolitis obliterans-Syndroms (BOS) auftritt. Hierbei werden mehrere Stadien unterschieden, angefangen bei BOS-0 (kein BOS) über BOS 0-p (Verdacht auf BOS) bis zu deutlich erkennbaren Veränderungen (BOS 1-3). Da beim Auftreten eines BOS therapeutische Interventionsmöglichkeiten bestehen, vor allem in den Anfangsstadien, ist eine Früherkennung klinisch relevant. Diese sollte vorzugsweise auf gut praktikablen, leicht wiederholbaren, nicht-invasiven Verfahren beruhen. Solche Verfahren umfassen vor allem die der Lungenfunktionsmessung.

Die Einteilung der BOS-Stadien beruht im wesentlichen auf dem individuellen Verlauf des forciert-exspiratorischen Volumens in einer Sekunde (FEV_1) nach Transplantation, nicht hingegen auf dem FEV_1 in Prozent vom Sollwert. Das FEV_1 stellt einen gut messbaren, aber relativ groben Parameter dar, der die Situation in der peripheren Lunge nur begrenzt widerspiegelt. Dies wirft die Frage auf, welche anderen Lungenfunktionsparameter ergänzend gemessen werden können oder sollten, um eine weiterführende Information zu erhalten. Zu diesen gehört die kombinierte Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid (NO) und Kohlenmonoxid (CO), welche die selektive Erkennung einer peripheren Gastransportstörung und ihre Differenzierung von einer kapillären Störung erlaubt. Dieses Verfahren wurde bereits bei einer Reihe von Lungenerkrankungen mit Erfolg eingesetzt, gehört jedoch derzeit noch nicht zur klinischen Routine.

In der vorliegenden Arbeit sollte geprüft werden, ob die kombinierte NO-CO-Diffusionskapazität (DLNO, DLCO) geeignet ist, das Auftreten eines BOS zu erkennen, selbst dann, wenn sie nur einmalig und nicht im Verlauf gemessen wird. Im Falle eines positiven Ergebnisses erschien es gerechtfertigt, die kombinierte NO-CO-Diffusionskapazität in einer größeren multizentrischen Studie auf ihren klinischen Wert zu prüfen.

Zu diesem Zweck wurden 61 Patienten nach Lungentransplantation untersucht, von denen sich 19/29/7/3/3 in den Stadien BOS 0/0-p/1/2/3 befanden. Bei 8 Patienten wurden die Messungen wiederholt (Abstand im Mittel 99, Minimum 47, Maximum 139 Tage). Zusätzlich zur kombinierten NO-CO-Diffusionskapazität wurden konventionelle Parameter der Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie erhoben, ferner Laborparameter sowie die Konzentrationen des ausgeatmeteten CO und des ausgeatmeten NO (FeNO). Neben den üblichen statistischen Gruppenvergleichen wurde die lineare Diskriminanzanalyse mit schrittweiser Selektion der Variablen verwendet, um diejenigen Parameter zu identifizieren, die am besten zwischen den Gruppen unterschieden.

Grund der Transplantation war eine idiopathische Lungenfibrose bei 22 Patienten, eine COPD mit Emphysem bei 16 Patienten (davon 2 mit alpha-1-Antitrypsinmangel) und eine Cystische Fibrose bei 11 Patienten. Drei Patienten waren an Sarkoidose erkrankt, die übrigen 9 Patienten boten eine heterogene Gruppe von Diagnosen wie systemischen Lupus erythematoses, Silikose oder exogen-allergische Alveolitis. 19 Patienten erhielten eine einseitige Lungentransplantation (SLTX), 42 Patienten wurden beidseitig transplantiert (BLTX). Zwischen diesen beiden Gruppen fand sich bezüglich Vorerkrankungen und physischer Charakteristika nur für das Alter ein statistisch signifikanter Unterschied, indem die BLTX-Patienten jünger waren.

Um einen möglichen Mehrwert der NO-CO-Diffusionskapazität zur Erkennung eines BOS zu detektieren, wurden die Patienten in verschiedene Gruppen von BOS-Stadien zusammengefasst. Zur Früherkennung ("BOS-binär-früh") wurden die Stadien 0 und 0-p als "Kein-BOS" definiert, die Stadien 1 bis 3 als "BOS". Zur Untersuchung der Frage, inwieweit die Diffusionsmessung zur Unterscheidung eines Anfangsstadiums von fortgeschrittenen Stadien geeignet ist, wurden die Stadien 0, 0-p und 1 als "BOS-Beginn" zusammengefasst und mit den Stadien 2 und 3 ("BOS-Fortgeschritten") verglichen; diese Einteilung wurde als "BOS-binär-spät" bezeichnet.

In der Früherkennung eines BOS ("BOS-binär-früh") zeigten sich in den Diskriminanzanalysen FEV₁ in Prozent vom Sollwert, der Atemwegswiderstand Raw, sowie DLNO in Prozent vom Sollwert als diejenigen Parameter der Spirometrie, Ganzkörperplethysmographie und kombinierten NO-CO-Diffusionskapazität, die jeweils am besten zwischen den beiden Gruppen unterschieden konnten. Wurden alle derart als relevant identifizierten Parameter mittels Diskriminanzanalyse daraufhin untersucht, welche Wertigkeit sie relativ zueinander aufwiesen,

verblieb alleine DLNO in Prozent vom Sollwert als relevante Unterscheidungsgröße, der alle anderen Parameter nachgeordnet waren. Somit enthielt DLNO die meiste Information in Hinsicht auf die Frage der Früherkennung, wie sie in dieser Arbeit definiert wurde. FeNO und das exhalierter CO waren bei der Früherkennung ohne Wert.

In der Erkennung fortgeschritten Stadien ("BOS-binär-spät") fiel das Ergebnis anders aus. Hier zeigten sich in der Spirometrie FEV₁ und die forcierte Vitalkapazität (FVC), jeweils in Prozent vom Sollwert, sowie der Tiffeneau-Wert (FEV₁/VC) in Prozent vom Soll als informativste Parameter. In der Ganzkörperplethysmographie waren der spezifische Atemwegswiderstand sRaw und der Quotient des intrathorakalen Gasvolumens zur totalen Lungenkapazität (ITGV/TLC) in Prozent vom Sollwert informativ, während in der kombinierten Diffusionsmessung der Quotient aus DLNO/DLCO als einzige relevante unterscheidende Variable verblieb. Wurden alle diese Parameter miteinander verglichen, um ihren relativen Wert zu bestimmen, verblieben FEV₁/VC und ITGV/TLC als informativ; die kombinierte Diffusionsmessung hatte keinen zusätzlichen Wert. Um den Vergleich mit Literaturdaten zu erlauben, wurde alternativ zu ITGV/TLC der entsprechende Quotient des Residualvolumens (RV/TLC) eingesetzt, der sich als ähnlich, wenn auch geringfügig weniger informativ erwies. Wurde zusätzlich zu den Lungenfunktionsgrößen FeNO bezüglich seines Wertes in der Erkennung fortgeschrittener BOS-Stadien ("BOS-binär-spät") untersucht, verblieb - mit statistischen Einschränkungen - diese Messgröße als einziger Faktor; das exhalierter CO hatte keinen Wert.

Somit zeigte sich, dass die Diffusionskapazität für NO allen anderen Lungenfunktionsmessgrößen in der Früherkennung eines BOS überlegen war. Zur Erkennung fortgeschrittener BOS-Stadien war das exhalierter, endogen erzeugte NO am ehesten relevant, wohingegen die kombinierte Diffusionskapazität keine wesentliche Information trug. Das Ergebnis für FeNO bestätigt im Prinzip vorherige Beobachtungen. Als Limitation der Studie müssen die inhomogenen Gruppengrößen bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden. So umfasste die Unterteilung "BOS-binär spät" nur 6 versus 55 Patienten, während in der Gruppierung "BOS-binär früh" das Verhältnis günstiger war, indem Daten von 13 versus 48 Patienten vorlagen.

Die kombinierte NO-CO-Diffusionskapazität, die im Mittelpunkt dieser Arbeit stand, wurde bei Patienten nach Lungentransplantation bisher nicht untersucht. Die zugrunde liegende Hypothese war, dass DLNO Veränderungen der Lungenperipherie anzeigen könnte, wie sie bei

frühen Stadien eines BOS zu erwarten sind, und anderen Lungenfunktionsgrößen in dieser Hinsicht überlegen sein könnte. Diese Hypothese wurde bestätigt. Dies ist bemerkenswert, da nur eine einzige Messung erfolgte, die in Prozent vom Sollwert ausgedrückt wurde, während sich die konventionelle Definition der BOS-Stadien auf den individuellen Verlauf spirometrischer Messgrößen bezieht und somit mehr Information ausschöpft. Entsprechend wäre mit einer Verlaufskontrolle von DLNO vermutlich eine noch größere Sensitivität verbunden, zur Beantwortung dieser Frage waren in der Untersuchung allerdings die zeitlichen Abstände der wiederholten Messungen, die bei einigen Patienten erfolgten, zu kurz.

Da die Beobachtungen auf einem relativ kleinen Kollektiv von 61 Patienten beruhen, die in einem einzigen Zentrum gemessen wurden, bedürfen sie naturgemäß größerer, multi-zentrischer Studien zu ihrer Überprüfung. Die Messung der NO-CO-Diffusionskapazität ist mit zusätzlichem technischen Aufwand verbunden, für den Patienten jedoch nicht mehr belastend als andere Lungenfunktionsuntersuchungen. Ferner wurden in den letzten Jahren Empfehlungen zur Durchführung der Messung publiziert, die ihre Etablierung erleichtern; die vorliegende Untersuchung befolgte alle diese Standards. Abhängig vom Ergebnis künftiger konfirmatorischer Studien wäre zu erwägen, die NO-CO-Diffusionsmessung als Routineuntersuchung bei Patienten nach Lungentransplantation einzuführen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen solche Studien nicht nur als sinnvoll, sondern als geboten erscheinen, wenn man die Bedeutung eines möglichst sensitiven und zugleich praktikablen Monitorings nach Lungentransplantation in Rechnung stellt.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Al-Githmi I, Batawil N, Shigemura N, Hsin M, Lee TW, He GW, Yim A (2006). Bronchiolitis obliterans following lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 30(6):846-851.
- Alving K, Janson C, Nordvall L (2006). Performance of a new handheld device for exhaled nitric oxide measurement in adults and children. *Respir Res* 7(1):67.
- American Thoracic Society (1995). Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique: 1995 update. *Am J Respir Crit Care Med* 152(6):2185–2198.
- American Thoracic Society and European Respiratory Society (2005). ATS ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 171(8):912–930.
- Antus B, Csiszer E, Czebe K, Horvath I (2005). Pulmonary infections increase exhaled nitric oxide in lung transplant recipients: a longitudinal study. *Clin Transpl* 19(3): 377–382.
- Arcasoy SM (2009). Editorial introduction: Current State of lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 14(5):463-465.
- Austin JH, Müller NL, Friedman PJ, Hansell DM, Naidich DP, Remy-Jardin M, Webb WR, Zerhouni EA (1996). Glossary of terms for CT of the Lungs: Recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology* 200(2):327-331.
- Balfour-Lynn IM, Laverty A, Dinwiddie R (1996). Reduced upper airway nitric oxide in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 75(4):319-322.
- Bando K, Paradis IL, Similo S, Konishi H, Komatsu K, Zullo TG, Yousem SA, Close JM, Zeevi A, Duquesnoy RJ, et al. (1995). Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation: an analysis of risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110(1):4-13.
- Bankier AA, Van Muylem A, Knoop C, Estenne M, Gevenois PA (2001). Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Heart-Lung Transplant Recipients: Diagnosis with Expiratory CT. *Radiology* 218(2):533-539.
- Barisione G, Bacigalupo A, Brusasco C, Scanarotti C, Penco S, Bassi AM, Lamparelli T, Garlaschi A, Pellegrino R, Brusasco V (2014). Mechanisms for reduced pulmonary diffusing capacity in haematopoietic stem-cell transplantation recipients. *Respir Physiol Neurobiol* 194:54-61.
- Belloli EA, Wang X, Murray S, Forrester G, Weyhing A, Lin J, Ojo T, Lama VN (2015). Longitudinal forced vital capacity monitoring as a prognostic adjunct after lung trans

plantation. Am J Respir Crit Care Med 192(2):209-218.

Boehler A, Chamberlain D, Kesten S, Slutsky AS, Liu M, Keshavjee S (1997). Lymphocytic airway infiltration as a precursor to fibrous obliteration in a rat model of bronchiolitis obliterans. Transplantation 64(2):311-317.

Borland C, Cox Y, Higenbottam T (1996). Reduction of pulmonary capillary blood volume in patients with severe unexplained pulmonary hypertension. Thorax 51(8):855-856.

Borland CD, Higenbottam TW (1989). A simultaneous single breath measurement of pulmonary diffusing capacity with nitric oxide and carbon monoxide. Eur Respir J 2(1):56-63.

Borland CD, Dunningham H, Bottrill F, Vuylsteke A, Yilmaz C, Dane DM, Hsia CC (2010). Significant blood resistance to nitric oxide transfer in the lung. J Appl Physiol 108(5):1052-1060.

Borland C, Bottrill F, Jones A, Sparkes C, Vuylsteke A (2014). The significant blood resistance to lung nitric oxide transfer lies within the red cell. J Appl Physiol 116(1):32-41.

Brugiére O, Thabut G, Mal H, Marceau A, Dauriat G, Marrash-Chahla R, Castier Y, Lesèche G, Colombat M, Fournier M (2005). Exhaled NO may predict the decline in lung function in bronchiolitis obliterans syndrome. Eur Respir J 25(5): 813-819.

Burke CM, Theodore J, Dawkins KD, Yousem SA, Blank N, Billingham ME, Van Kessel A, Jamieson SW, Oyer PE, Baldwin JC, et al. (1984). Post-transplant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart-lung transplantation. Chest 86(6):824-829.

Burton CM, Carlsen J, Mortensen J, Andersen CB, Milman N, Iversen M (2007). Long-term survival after lung transplantation depends on development and severity of bronchiolitis obliterans syndrome. J Heart Lung Transplant 26(7):681-686.

Cameli P, Bargagli E, Fossi A, Bennett D, Voltolini L, Refini RM, Gotti G, Rottoli P (2015). Exhaled nitric oxide and carbon monoxide in lung transplanted patients. Respiratory Medicine 109(9):1224-1229.

Chakinala MM, Ritter J, Gage BF, Lynch JP, Aloush A, Patterson GA, Trulock EP (2004). Yield of surveillance bronchoscopy for acute rejection and lymphocytic bronchitis/bronchiolitis after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 23(12):1396-1404.

Chamberlain D, Maurer J, Chaparro C, Idolor L (1994). Evaluation of transbronchial lung biopsy specimens in the diagnosis of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 13(6):963-971.

Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Khusch K, Levvey BJ, Lund LH, Meiser B, Rossano JW, Stehlik J, International Society for Heart and Lung Transplantation (2017). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-

fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017 Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 36(10):1047-1059.

Coffman KE, Taylor BJ, Carlson AR, Wentz RJ, Johnson BD (2016). Optimizing the calculation of DM,CO and VC via the single breath single oxygen tension DLCO/NO method. *Respir Physiol Neurobiol* 221: 19-29.

Condorelli P, Shin HW, Aledia AS, Silkoff PE, George SC (2007). A simple technique to characterize proximal and peripheral nitric oxide exchange using constant flow exhalations and an axial diffusion model. *J Appl Physiol* 102(1):417-425.

Cooper JD, Billingham M, Egan T, Hertz MI, Higenbottam T, Lynch J, Mauer J, Paradis I, Patterson GA, Smith C, et al. (1993). A working formulation for a standardization of nomenclature for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts: International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 12(5):713-716.

Cook RC, Fradet G, Müller NL, Worsely DF, Ostrow D, Levy RD (2003). Noninvasive investigations for the early detection of chronic airways dysfunction following lung transplantation. *Can Respir J* 10(2):76-83.

Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC (1993). Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity): Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 16:41-52.

Coxson HO (2008). Quantitative computed tomography assessment of airway wall dimensions: current status and potential applications for phenotyping chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thor Soc* 5(9):940-945.

Criée CP, Sorichter S, Smith HJ, Kardos P, Merget R, Heise D, Berdel D, Köhler D, Magnussen H, Marek W, Mitfessel H, Rasche K, Rolke M, Worth H, Jörres RA (2011). Working group for body plethysmography of the German Society for Pneumology and Respiratory Care. Body plethysmography-its principles and clinical use. *Respir Med* 105(7):959-971.

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 (2015). Standardization of spirometry: 2015 update. Published by German Atemwegsliga, German Respiratory Society and German Society of Occupational and Environmental Medicine. *Pneumologie* 69(3):147-164.

Cremona G, Higenbottam T, Borland C, Mist B (1994). Mixed expired nitric oxide in primary pulmonary hypertension in relation to lung diffusion capacity. *QJM: An International Journal of Medicine* 87(9):547-551.

Degano B, Mittaine M, Guénard H, Rami J, Garcia G, Kamar N, Bureau C, Péron JM, Rostaing L, Rivière D (2009). Nitric oxide and carbon monoxide lung transfer in patients with advanced liver cirrhosis. *J Appl Physiol* 107(1):139-143.

Deveci SE, Deveci F, Açık Y, Ozan AT (2004). The measurement of exhaled carbon monoxide in healthy smokers and non-smokers. *Respiratory Medicine* 98(6):551-556.

Devouassoux G, Drouet C, Pin I, Brambilla C, Brambilla E, Colle PE, Pison C, Grenoble Lung Transplant Group (2002). Alveolar neutrophilia is a predictor for the bronchiolitis obliterans syndrome, and increases with degree of severity. *Transpl Immunol* 10(4):303-310.

DiGiovine B, Lynch III JP, Martinez FJ, Flint A, Whyte RI, Inanition MD, Arenberg DA, Burdick MD, Glass MC, Wilke CA, Morris SB, Kunkel SL, Strieter RM (1996). Bronchoalveolar neutrophilia is associated with obliterative bronchiolitis after lung transplantation: role of IL-8. *J Immunol* 157(9):4194-4202.

Dressel H, Filser L, Fischer R, Marten K, Müller-Lisse U, de la Motte D, Nowak D, Huber RM, Jörres RA (2009). Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in relation to morphological changes as assessed by computed tomography in patients with cystic fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine* 9:30. doi:10.1186/1471-2466-9-30.

Dressel H, de la Motte D, Reichert J, Ochmann U, Petru R, Angerer P, Holz O, Nowak D, Jörres RA (2008a). Exhaled nitric oxide: Independent effects of atopy, smoking, respiratory tract infection, gender and height. *Respiratory Medicine* 102(7):962-969.

Dressel H, Filser L, Fischer R, de la Motte D, Steinhaeusser W, Huber RM, Nowak D, Jörres RA (2008b). Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide: dependence on breath-hold time. *Chest* 133(5):1149-1154.

Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, Olin AC, Plummer AL, Taylor DR American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications (2011). An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 184(5): 602-615.

Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, Mallory GB, Snell GI, Yousem S (2002). Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 21(3):297-310.

Estenne M, Van Muylem A, Knoo PC, Antoine M (2000). Detection of obliterative bronchiolitis by indexes of ventilation distribution. *Am J Respir Crit Care Med* 162(3):1047-1051.

Farha S, Laskowski D, George D, Park MM, Tang WH, Dweik RA, Erzurum SC (2013). Loss of alveolar membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume in pulmonary arterial hypertension. *Respir Res* 14(1):6. doi:10.1186/1465-9921-14-6.

Ferreira IM, Hazari MS, Gutierrez C, Zamel N, Chapman KR (2001). Exhaled nitric oxide and hydrogen peroxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: effects of inhaled beclomethasone. *Am J Respir Crit Care Med* 164(6):1012-1015.

- Finlen Copeland CA, Snyder LD, Zaas DW, Turbyfill WJ, Davis WA, Palmer SM (2010). Survival after bronchiolitis obliterans syndrome among bilateral lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 182(6):784-789.
- Fisher AJ, Gabbay E, Small T, Doig S, Dark JH, Corris PA (1998). Cross sectional study of exhaled nitric oxide levels following lung transplantation. *Thorax* 53(6):454-458.
- Gabbay E, Walters EH, Orsida B, Whitford H, Ward C, Kotsimbos TC, Snell GI, Williams TJ (2000). Post-lung transplant bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) is characterized by increased exhaled nitric oxide levels and epithelial inducible nitric oxide synthase. *Am J Respir Crit Care Med* 162(6): 2182-2187.
- Gashouta MA, Merlo CA, Pipeling MR, McDyer JF, Hayanga JW, Orenz JB, Girgis RE (2015). Serial monitoring of exhaled nitric oxide in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 34(4):557-562.
- Gerhardt SG, McDyer JF, Girgis RE, Conte JV, Yang SC, Orenz JB (2003). Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 168(1):121-125.
- Glanville AR, Baldwin JC, Burke CM, Theodore J, Robin ED (1987). Obliterative bronchiolitis after heart-lung transplantation: apparent arrest by augmented immunosuppression. *Ann Intern Med* 107(3):300-304.
- Glanville AR, Aboyoun CL, Havryk A, Plit M, Rainer S, Malouf MA (2008). Severity of lymphocytic bronchiolitis predicts long-term outcome after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 177(9):1033-1040.
- Glanville AR (2010). Bronchoscopic monitoring after lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 31(2):208-22.
- de Gouw HW, Grunberg K, Schot R, Kroes AC, Dick EC, Sterk PJ (1998). Relationship between exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness following experimental rhinovirus infection in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 11(1):126-132.
- Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, MacIntyre NR, Thompson BR, Wanger J (2017). Executive Summary: 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* doi.org/10.1183/13993003.E0016-2016.
- Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, MacIntyre NR, Thompson BR, Wanger J (2017). 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* doi.org/10.1183/13993003.00016-2016].
- Grasemann H, Ioannidis I, Tomkiewicz RP, de Groot H, Rubin BK, Ratjen F (1998). Nitric oxide metabolites in cystic fibrosis lung disease. *Arch Dis Child* 78(1):49-53.

Guénard H, Varene N, Vaida P (1987). Determination of lung capillary blood volume and membrane diffusing capacity in man by the measurements of NO and CO transfer. *Respir Physiol* 70(1):113-120.

Hachem RR. Antibodies to human leukocyte antigens in lung transplantation (2011). *Clin Transpl* 30:327-332.

Hachem RR. Lung allograft rejection: diagnosis and management (2009). *Curr Opin Organ Transplant* 14(5):477-482.

Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR (1963). Lung homotransplantation in man. *JAMA* 1963 186(12):1065-1074.

Harkins MS, Fiato KL, Iwamoto GK (2004). Exhaled nitric oxide predicts asthma exacerbation. *J Asthma* 41(4):471-476.

Hoffman EA, Simon BA, McLennan G (2006). State of the art. A structural and functional assessment of the lung via multidetector-row computed tomography: phenotyping chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 3(6):519-532.

Hughes JM, van der Lee J (2013). The TL_{NO}/TL_{CO} ratio in pulmonary function test interpretation. *Eur Respir J* 41(2):453-461.

Jarvis MJ, Russell MA, Saloojee Y (1980). Expired air carbon monoxide: a simple breath test of tobacco smoke intake. *Br Med J* 281(6238):484-485.

Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR, Taylor DR (2001). The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 164(5):738-743.

Karrasch S, Ernst K, Behr J, Heinrich J, Huber RM, Nowak D, Wichmann HE, Baumeister SE, Meisinger C, Ladwig KH, Holle R, Jörres RA, Schulz H, KORA Study Group (2011). Exhaled nitric oxide and influencing factors in a random population sample. *Respir Med* 105(5):713-718.

Kauke T, Kneidinger N, Martin B, Dick A, Schneider C, Schramm R, Meimarakis G, Preissler G, Eickelberg O, von Dossow V, Behr J, Hatz R, Neurohr C, Winter H (2015). Bronchiolitis obliterans syndrome due to donor-specific HLA-antibodies. *Tissue Antigens* 86(3):178-185.

Kennedy VE, Todd JL, Palmer SM (2013). Bronchoalveolar lavage as a tool to predict, diagnose and understand bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant* 13(3):552-561.

Khalili B, Boggs PB, Bahna SL (2007), Reliability of a new hand-held device for the measurement of exhaled nitric oxide. *Allergy*, 62: 1171-1174. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01475.

Kharitonov SA, Yates D, Barnes PJ (1995). Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. *Eur Respir J* 8(2):295-297.

Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ (1994). Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 343(8890):133-135.

Kim S, Moon J, Kwak HJ, Kim SJ, Park DW, Kim JW, Kim TH, Sohn JW, Shin DH, Park SS, Yoon HJ (2012), Comparison of two exhaled nitric oxide analyzers: The NIOX MINO hand-held electrochemical analyzer and the NOA280i stationary chemiluminescence analyzer. *Respirology*, 17: 830-834. doi:10.1111/j.1440-1843.2012.02163.

Lama VN, Murray S, Lonigro RJ, Toews GB, Chang A, Lau C, Flint A, Chan KM, Martinez FJ (2007). Course of FEV₁ after onset of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 175(11):1192-1198.

Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Wanger J (2005). Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 26(4):720-735.

Magini A, Apostolo A, Salvioni E, Italiano G, Veglia F, Agostoni P (2015). Alveolar-capillary membrane diffusion measurement by nitric oxide inhalation in heart failure. *Eur J Prev Cardiol* 22(2):206-212.

Malinovschi A, Ludviksdottir D, Tufvesson E, Rolla G, Bjermer L, Alving K, Diamant Z (2015). Application of nitric oxide measurements in clinical conditions beyond asthma. *European Clinical Respiratory Journal* doi:10.3402/ecrj.v2.28517.

Mamessier E, Milhe F, Badier M, Thomas P, Magnan A, Reynaud-Gaubert M (2006). Comparison of induced sputum and bronchoalveolar lavage in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 25(5):523-532.

Martinot JB, Guénard H, Dinh-Xuan AT, Gin H, Dromer C (2017). Nitrogen monoxide and carbon monoxide transfer interpretation: state of the art. *Clin Physiol Funct Imaging* 37(4):357-365.

McWilliams TJ, Williams TJ, Whitford HM, Snell GI (2008). Surveillance bronchoscopy in lung transplant recipients: risk versus benefit. *J Heart Lung Transplant* 27(11):1203-1209.

Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, Corris PA, Aurora P, Wilson KC, Brozek J, Glanville AR ISHLT/ATS/ERS BOS Task Force Committee (2014). An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J* 44(6):1479-1503.

Miller WT Jr, Kotloff RM, Blumenthal NP, Aronchick JM, Gefter WB, Miller WT (2001). Utility of high resolution computed tomography in predicting bronchiolitis obliterans syndrome following lung transplantation: preliminary findings. *J Thorac Imaging* 16(2):76-80.

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 (2005). Standardisation of spirometry.

Eur Respir J 26(2):319-338.

Moinard J, Guenard H (1993). Membrane diffusion of the lungs in patients with chronic renal failure. Eur Respir J 6(2):225-230.

Mora BN, Boasquevisque CH, Uy G, McCarthy TJ, Welch MJ, Boglione M, Patterson GA (2000). Exhaled nitric oxide correlates with experimental lung transplant rejection. Ann Thorac Surg 69(1):210-215.

Mortani Barbosa EJ Jr, Shou H, Simpsom S, Gee J, Tustison N, Lee JC (2018). Quantitative computed tomography metrics from the transplanted lung can predict forced expiratory volume in the first second after lung transplantation. J Thorac Imaging 33(2):112-123.

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 (2009). Prognostic value of bronchoalveolar lavage neutrophilia in stable lung transplant recipients. J Heart Lung Transplant 28(5):468-474.

Neurohr C, Huppmann P, Thum D, Leuschner W, von Wulffen W, Meis T, Leuchte H, Baumgartner R, Zimmermann G, Hatz R, Czerner S, Frey L, Ueberfuhr P, Bittmann I, Behr J, Munich Lung Transplant Group (2010). Potential functional and survival benefit of double over single lung transplantation for selected patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Transpl Int 23(9):887-896.

Neurohr C, Huppmann P, Leuschner S, von Wulffen W, Meis T, Leuchte H, Ihle F, Zimmermann G, Baezner C, Hatz R, Winter H, Frey L, Ueberfuhr P, Bittmann I, Behr J, Munich Lung Transplant Group (2011). Usefulness of exhaled nitric oxide to guide risk stratification for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. Am J Transpl 11(1):129-137.

Olin AC, Bake B, Torén K (2007). Fraction of Exhaled Nitric Oxide at 50 mL/s: Reference values for adult lifelong never-smokers. Chest 131(6):1852-1856.

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 (2006). 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 25(7):745-755.

Ozkan M, Dweik RA, Laskowski D, Arroliga AC, Erzurum SC (2001). High levels of nitric oxide in individuals with pulmonary hypertension receiving epoprostenol therapy. Lung 179(4):233-243.

Petsky HL, Kew KM, Chang AB (2016). Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 11. Art. No.: DOI: 10.1002/14651858.CD011439.pub2.

Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC (1993). Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl 16:5-40.

Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MS, Zheng J, Stocks J, ERS Global Lung Function Initiative (2012). Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-year age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J 40(6):1324-1343.

Reichensperner H, Grgis RE, Robbins RC, Yun KL, Nitschk M, Berry G, Morris RE, Theodore J, Reitz BA (1996). Stanford experience with obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. Ann Thorac Surg 62(5):1467-1472.

Reynaud-Gaubert M, Marin V, Thirion X, Farnarier C, Thomas P, Badier M, Bongrand P, Giudicelli R, Fuentes P (2002). Upregulation of chemokines in bronchoalveolar lavage fluid as a predictive marker of post-transplant airway obliteration. J Heart Lung Transplant 21(7):721-730.

Reynaud-Gaubert M, Thomas P, Badier M, Cau P, Giudicelli R, Fuentes P (2000). Early detection of airway involvement in obliterative bronchiolitis after lung transplantation. Functional and bronchoalveolar lavage cell findings. Am J Respir Crit Care Med 161(6):1924-1929.

Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G (2004). Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. Physiol Rev 84(3):731-765.

Riley MS, Porszasz J, Miranda J, Engelen MP, Brundage B, Wasserman K (1997). Exhaled nitric oxide during exercise in primary pulmonary hypertension and pulmonary fibrosis. Chest 111(1):44-50.

Rinaldi M, Sansone F, Boffini M, El Qarra S, Solidoro P, Cavallo N, Ruffini E, Baldi S (2008). Single versus double lung transplantation in pulmonary fibrosis: a debated topic. Transplant Proc 40(6):2010-2012.

Robson KS, West AJ (2014). Improving survival outcomes in lung transplant recipients through early detection of bronchiolitis obliterans: Daily home spirometry versus standard pulmonary function testing. Canadian Journal of Respiratory Therapy: CJRT = Revue Canadienne de la Thérapie Respiratoire: RCTR 50(1):17-22.

Roughton FJ, Forster RE (1957). Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. J Appl Physiol 11(2):290-302.

Safavi S, Robinson DR, Soresi S, Carby M, Smith JD (2014). De novo donor HLA-specific antibodies predict development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 33(12):1273-1281.

Sandrini A, Glanville A (2009). The controversial role of surveillance bronchoscopy after lung transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* 14(5):494-498.

Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, Roberts HC, Hwang DM, Haroon A, Wagnetz D, Chaparro C, Singer LG, Hutcheon MA, Keshavjee S (2011). Restrictive allograft syndrome (RAS): A novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 30(7):735-742.

Sato S, Nishimura K, Koyama H, Tsukino M, Oga T, Hajiro T, Mishima M (2003). Optimal cutoff level of breath carbon monoxide for assessing smoking status in patients with asthma and COPD. *Chest* 124(5):1749-1754.

Scholma J, Slebos DJ, Boezen HM, van den Berg JW, van der Bij W, de Boer WJ, Koëter GH, Timens W, Kauffman HF, Postma DS (2000). Eosinophilic granulocytes and interleukin-6 level in bronchoalveolar lavage fluid are associated with the development of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 162(6):2221-2225.

Schuba B, Scheklinski M, von Dossow V, Schneider C, Preissler G, Kneidinger N, Neurohr C, Michel S, Hagl C, Schramm R (2018). Five-year experience using the Lung Allocation Score: the Munich Lung Transplant Group. *Eur J Cardiothorac Surg* doi:10.1093/ejcts/ezy035.

Shah AS, Nwakanma L, Simpkins C, Williams J, Chang DC, Conte JV (2008). Pretransplant panel reactive antibodies in human lung transplantation: an analysis of over 10,000 patients. *Ann Thorac Surg* 85(6):1919-1924.

Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J (2002). Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant* 21(2):271-281.

Silkoff PE, Caramori M, Tremblay L, McClean P, Chaparro C, Kesten S, Hutcheon M, Slutsky AS, Zamel N, Keshavjee S (1998). Exhaled nitric oxide in human lung transplantation. A noninvasive marker of acute rejection. *Am J Respir Crit Care Med* 157(6):1822-1828.

Slebos DJ, Scholma J, Boezen HM, Koëter GH, van der Bij W, Postma DS, Kauffman HF (2002). Longitudinal profile of bronchoalveolar lavage cell characteristics in patients with a good outcome after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 165(4):501-507.

Slebos DJ, Postma DS, Koeter GH, Van Der Bij W, Boezen M, Kauffman HF (2004). Bronchoalveolar lavage fluid characteristics in acute and chronic lung transplant rejection. *J Heart Lung Transplant* 23(5):532-540.

Stanbrook MB, Kesten S (1999). Bronchial hyperreactivity after lung transplantation predicts early bronchiolitis obliterans. *Am J Respir Crit Care Med* 160(6):2034-2039.

Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, Thompson BR, Carter KW, Francis RW, Hall GL, Global Lung Function Initiative(GLI) TLCO working group (2017). Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur Respir J* 50(3): 1700010 DOI: 10.1183/13993003.00010-2017

Stavngaard T, Shaker SB, Dirksen A (2006). Quantitative assessment of emphysema distribution in smokers and patients with alpha1-antitrypsin deficiency. *Respir Med* 100(1):94-100.

TenVergert EM, Essink-Bot ML, Geertsma A, van Enckevort PJ, de Boer WJ, van der Bij W (1998). The effect of lung transplantation on health-related quality of life: a longitudinal study. *Chest* 113(2):358-364.

Thabut G, Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Brugièvre O, Fournier M, Mal H, Lesèche G, Porcher R (2008). Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet* 371(9614):744-751.

Thabut G, Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Dauriat G, Jebrak G, Fournier M, Lesèche G, Porcher R, Mal H (2009). Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 151(11):767-774.

Thomas A, Hanel B, Marott JL, Buchvald F, Mortensen J, Nielsen KG (2014). The single-breath diffusing capacity of CO and NO in healthy children of European descent. Montuschi P, ed. *PLoS ONE* 9(12):e113177. doi:10.1371/journal.pone.0113177.

Tsoukias NM, George SC (1998). A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. *Journal of Applied Physiology* 85(2): 653–666

van der Lee I, Zanen P, Biesma DH, van den Bosch JM (2005). The effect of red cell transfusion on nitric oxide diffusing capacity. *Respiration* 72(5): 512-516.

van der Lee I, Zanen, Grutters JC, Snijder RJ, van den Bosch JM (2006). Diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in patients with diffuse parenchymal lung disease and pulmonary arterial hypertension. *Chest* 129(2):378-383.

van der Lee I, Gietema HA, Zanen P, van Klaveren RJ, Prokop M, Lammers JW, van den Bosch JM (2009). Nitric oxide diffusing capacity versus spirometry in the early diagnosis of emphysema in smokers. *Respir Med* 103(12):1892-1897.

van Muylem A, Knoop C, Estenne M (2007). Early detection of chronic pulmonary allograft dysfunction by exhaled biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 175(7):731-736.

Verleden GM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Vanhaecke J Leuven Lung Transplant Group (2004a). Accuracy of exhaled nitric oxide measurements for the diagnosis of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 78(5):730-733.

Verleden GM, Dupont LJ (2004b). Azithromycin therapy for patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 77(9):1465-1467.

Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P (2014). A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 33(2):127-133.

- Vos R, Cordemans C, Vanaudenaerde BM, De Vleeschauwer SI, Schoonis A, Van Raemdonck DE, Dupont LJ, Verleden GM (2009). Exhaled carbon monoxide as a noninvasive marker of airway neutrophilia after lung transplantation. *Transplantation* 87(10):1579-1583.
- Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson D, Macintyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pellegrino R, Viegi G (2005). Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 26(3): 511-522.
- Yates B, Murphy DM, Forrest IA, Ward C, Rutherford RM, Fisher AJ, Lordan JL, Dark JH, Corris PA (2005). Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 172(6):772-775.
- Yousem SA, Zeevi A (2012). The histopathology of lung allograft dysfunction associated with the development of donor-specific HLA alloantibodies. *Am J Surg Pathol* 36(7):987-992.
- Yousem SA (1993). Lymphocytic bronchitis/bronchiolitis in lung allograft recipients. *Am J Surg Pathol* 17(5):491-496.
- Zavorsky GS, Hsia CC, Hughes JM, Borland CD, Guénard H, van der Lee I, Steenbruggen I, Naeije R, Cao J, Dinh-Xuan AT (2017). Standardisation and application of the single-breath determination of nitric oxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 49:1600962. doi: 10.1183/13993003.00962-2016.
- Zavorsky GS, Kim DJ, Sylvestre JL, Christou NV (2008). Alveolar-membrane diffusing capacity improves in the morbidly obese after bariatric surgery. *Obes Surg* 18(3):256-263.
- Zhang J, Yao X, Yu R, Bai J, Sun Y, Huang M, Adcock IM, Barnes PJ (2010). Exhaled carbon monoxide in asthmatics: a meta-analysis. *Respir Res* doi:10.1186/1465-9921-11-50.
- Zheng L, Orsida B, Whitford H, Levvey B, Ward C, Walters EH, Williams TJ, Snell GI (2005). Longitudinal comparisons of lymphocytes and subtypes between airway wall and bronchoalveolar lavage after human lung transplantation. *Transplantation* 80(2):185-192.

8 ANHANG

8.1 Abkürzungsverzeichnis

ATS	American Thoracic Society
BAL	Bronchoalveolare Lavage
BALF	Bronchoalveolare Lavage Flüssigkeit
BLTX	bilateral-lung-transplant, beidseitige Lungentransplantation
BMI	Body-Mass-Index (Körpergewicht in Kg/Körpergröße in m ²)
BOS	Bronchiolitis obliterans Syndrom
c	"corrected", hier Hb-korrigiert
C _{alv} NO	Anteil des alveolären Stickstoffmonoxids
CLAD	chronic lung allograft dysfunction; chronisches Transplantatversagen
CO	Kohlen(stoff)monoxid
CT	Computertomographie
DLCO	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
DLCOc	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid, Hb-korrigiert
DLNO	Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid
DMCO	Membranfaktor für CO, Diffusionskapazität der alveolären Membran
EGKS	Europäische Gemeinschaft für Kohle und Stahl
ERS	European Respiratory Society
FEF	forciert-exspiratorische Flussrate
FEF ₂₅₋₇₅	forciert-exspiratorische Flussrate, gemittelt zwischen 25 und 75%
FEV ₁	forciert-exspiratorisches Volumen in einer Sekunde, Einsekundenkapazität
FEV ₁ /FVC	Tiffeneau-Quotient
FRC	funktionelle Residualkapazität
FVC	forcierte Vitalkapazität
GLI	Global Lung Initiative
HRCT	high resolution CT, hochauflösende Computertomographie
IL-8	Interleukin 8
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
ITGV	intrathorakales Gasvolumen

J'awNO	large/central airway maximal nitric oxide flux
KCOc	Transferkoeffizient für Kohlenmonoxid, Hb-korrigiert
KNO	Transferkoeffizient für Stickstoffmonoxid
kPa	kilo Pascal
L	Liter
LLN	lower limit of normal, < 5. Perzentile
LTX	Lungentransplantation
MEF	mittlere exspiratorische Flussrate
min	Minute
MMEF	maximale mittlere-exspiratorische Flussrate
MMEF	maximaler mittlerer-endexspiratorischer Fluss
mmHg	millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
n	Anzahl
NO	Stickstoffmonoxid
OB	obliterative Bronchiolitis
Pa	Pascal
ppb	parts per billion
ppm	parts per million
RAS	restrictive allograft syndrome, restriktives Transplantat Syndrom
Raw	Atemwegswiderstand
rCLAD	restrictive chronic lung allograft dysfunction, restriktives chronisches Transplantatversagen
RV	Residualvolumen
s	Sekunde
SLTX	single-lung-transplant, einseitige Lungentransplantation
Sraw	spezifischer Atemwegswiderstand
STPD	standard pressure deviation
TLC	totale Lungenkapazität
VA	alveoläres Volumen
Vcap	kapilläres Volumen
VC	Vitalkapazität

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle Nr.	Titel/Inhalt	Seite
Tabelle 1	Primäre Indikationen zur Lungentransplantation bei Erwachsenen-aufgeteilt nach Prozedur SLTX/BLTX, in Klammern Prozentanteil an Gesamtprozeduren (registrierte Transplantationen weltweit: Januar 1995–Juni 2016 gemäß Chambers et al., 2017)	8
Tabelle 2	Mortalität nach LTX gemäß Chambers et al., 2017 Bekannte Todesursachen erwachsener Lungentransplantatempfänger (Todesfälle: Januar 1990–Juni 2016)	12
Tabelle 3	BOS-Stadieneinteilung nach ISHLT 2002	14
Tabelle 4	Verteilung der BOS-Stadien in Bezug auf Alter und BMI	36
Tabelle 5	Mittelwerte Labor	37
Tabelle 6	Mittelwerte FeNO und exhaliertes CO	37
Tabelle 7	Lungenfunktionswerte der Patienten (Absolutwerte)	39
Tabelle 8	Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie (Absolutwerte)	40
Tabelle 9	Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie in Prozent vom Soll (GLI/EGKS).	41
Tabelle 10	Kombinierte NO-CO-Diffusionsmessung (Absolutwerte).	42
Tabelle 11	Kombinierte NO-CO-Diffusionsmessung (Werte in Prozent vom Soll)	43
Tabelle 12	Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie in der Früherkennung von BOS (Absolutwerte)	44
Tabelle 13	Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie in der Früherkennung von BOS (Werte in Prozent vom Soll)	45
Tabelle 14	Kombinierte NO-CO-Diffusionsmessung in der Früherkennung von BOS (Absolutwerte)	45
Tabelle 15	Kombinierte NO-CO-Diffusionsmessung in der Früherkennung von BOS (Werte in Prozent vom Soll)	46
Tabelle 16	Klassifizierungsergebnisse Spirometrie, Früherkennung	48
Tabelle 17	Klassifizierungsergebnisse Ganzkörperplethysmografie, Früherkennung	48
Tabelle 18	Klassifizierungsergebnisse kombinierte Diffusionsmessung, Früherkennung	49
Tabelle 19	Klassifizierungsergebnisse Spirometrie, BOS-binär-spät	53
Tabelle 20	Klassifizierungsergebnisse Ganzkörperplethysmographie, BOS-binär-spät (sRaw)	54
Tabelle 21	Klassifizierungsergebnisse Ganzkörperplethysmographie, BOS-binär-spät (ITGV/TLC (%Soll))	54

Tabelle 22	Klassifizierungsergebnisse kombinierte Diffusionsmessung, BOS-binär-spät (DLNO/DLCO)	55
Tabelle 23	Longitudinale Messung: Werte der kombinierten Diffusionsmessung	60
Tabelle 24	Longitudinale Messung: Werte FeNO und exhalierteres CO	61

8.3 Abbildungsverzeichnis

Abb. Nr	Titel/Inhalt	Seite
Abbildung 1	Verteilung der Werte für FeNO und exhalierter CO	38
Abbildung 2a	DMCO (%Soll) und FEV ₁ (%Soll); 1=kein BOS, 2=BOS	50
Abbildung 2b	Korrelation DMCO (%Soll) und DLNO (%Soll); 1=kein BOS, 2=BOS	50
Abbildung 3	Die Diskriminierungsfähigkeit von DLNO (%Soll) in Bezug zu FEV ₁ bei der Früherkennung von BOS (Definition siehe Text); 1=kein BOS, 2=BOS	51
Abbildung 4a	DLNO (%Soll) und FeNO: DLNO differenziert zwischen den BOS-Stadien 0, 0-p und den anderen Stadien einschließlich Stadium 1. FeNO trägt hier nicht zur Erkennung bei.	57
Abbildung 4b	DLNO (%Soll) und sRaw: Der sRaw erkennt die Stadien 2 und 3, aber nicht die Stadien 0-1, während DLNO es mit einer gewissen Sicherheit kann.	57
Abbildung 4c	DLNO (%Soll) und ITGV/TLC: ITGV/TLC differenziert die BOS-Stadien 2 und 3, kann aber nicht die frühen Stadien 0-1 differenzieren.	58
Abbildung 4d	DLNO (%Soll) und RV/TLC (%Soll): RV/TLC kann die BOS-Stadien 2 und 3 erkennen.	58
Abbildung 4e	FEV ₁ (%Soll) und DLNO (%Soll): FEV ₁ unterscheidet per definitionem zwischen den Stadien.	59
Abbildung 4f	DLNO/DLCO und DLNO (%Soll): Der Quotient verhält sich wie ITGV/TLC; er kann nur die fortgeschrittenen BOS-Stadien 2 und 3 erkennen.	59

8.4 Patientenbogen

Patientenbogen			
Patientennummer(n):	Datum: _____		
Vermittelt durch: _____			
Name: _____			
Vorname: _____			
Straße: _____			
Wohnort: _____			
Tel.: _____			
Tel. mobil: _____			
Geburtsdatum: _____			
Größe: _____			
Gewicht: _____			
Diagnose: _____			
Allergien:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	
Allergische Konjunktivitis:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	
Allergische Rhinitis:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	
Husten	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	
Auswurf	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	
Kurzatmigkeit	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	
Belastungsdyspnoe	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	
Infekt i.d. letzten 4 Wochen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	
Wenn ja: in den letzten 3 Tagen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	
Rauchen in den letzten 4 Wochen: Ja <input type="checkbox"/> seit wann: _____			
	wie viel: _____		
	Pack years: _____		
	Wann zuletzt: _____		
	Ex <input type="checkbox"/> geraucht von bis: _____		
	Pack years: _____		
	nie <input type="checkbox"/>		
Nitratreich gegessen	vor > 2 Std. <input type="checkbox"/>	vor 1 -2 Std. <input type="checkbox"/>	vor < 1 Std. <input type="checkbox"/>
Körperliche Anstrengung in den letzten 2 Std.: Ja <input type="checkbox"/>			nein <input type="checkbox"/>
Medikamente:			
Erneuter Kontakt erwünscht?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	

8.5 Patienteninformation

Klinikum der Universität München

Medizinische Klinik – Innenstadt
Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke
Institut für Arbeits- und Umweltmedizin
Leiter: Prof. Dr. D. Nowak

Ludwig
Maximilians
Universität
München

Klinikum der Universität München • Institut für Arbeits- und Umweltmedizin • Ziemssenstraße 1 • D-80336 München

Patienten-Information

Titel der Untersuchung:

Messung der kombinierten Diffusionskapazität
für Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid
bei Patienten mit Atemwegs- und Lungenerkrankungen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

dieses Formular soll dazu dienen, Sie über die geplante Untersuchung aufzuklären und Ihr Einverständnis für eine Teilnahme zu erhalten. Sie wurden von Ihrem Arzt / Ihrer Ärztin als möglicherweise geeignete Patientin/geeigneter Patient für diese Untersuchung ausgewählt. Bevor Sie sich dafür entscheiden, an dieser Untersuchung teilzunehmen, lesen Sie bitte sorgfältig dieses Informationsblatt. Es beschreibt Einzelheiten der Untersuchung und was von Ihnen bei einer Teilnahme erwartet wird.

Für die Teilnahme befindet sich am Ende dieser Patienten-Information ein Formular für Ihr schriftliches Einverständnis, ohne das ein Einschluss in diese Studie nicht möglich ist.

Worum geht es in dieser Untersuchung?

Viele Menschen weisen die Symptome einer Atemwegs- oder Lungenerkrankung auf. Diese Erkrankungen sind durch Einschränkungen der Funktion der Atemwege gekennzeichnet. Oft kann die Lunge nicht mehr ausreichend Sauerstoff aus der eingeatmeten Luft aufnehmen. Dies kann zum einen in einer veränderten Beschaffenheit der Lunge begründet sein, so können zum Beispiel bestimmte Strukturen in der Lunge verdickt sein. Zum anderen kann die Durchblutung der Lunge krankhaft verändert sein.

In dieser Untersuchung möchten wir ein Verfahren anwenden, das dem behandelnden Arzt ermöglicht, den Ort und die Art des Krankheitsgeschehens in der Lunge genauer

zu bestimmen und so die Voraussetzungen für eine möglichst gezielte Therapie zu schaffen. Das Verfahren selbst nimmt nur wenig Zeit in Anspruch und kostet sie nur geringe Anstrengung. Bei den Messungen müssen Sie nur für einige Sekunden wiederholt in ein Mundstück ein- und ausatmen bzw. den Atem anhalten, ein direkter Eingriff an der Lunge findet nicht statt.

Sie wurden gefragt, ob Sie an dieser Studie teilnehmen möchten. Bevor Sie sich entscheiden, sollten Sie diese Patienten-Information ausführlich lesen und evtl. verbleibende Fragen mit Ihrem Arzt besprechen.

Was wird während der Untersuchung auf Sie zukommen?

Die Untersuchung umfasst nur Messungen, nicht jedoch die Gabe von Medikamenten oder andere Formen der Behandlung. Die Messungen erfolgen an einem Tag, je nach Diagnose innerhalb eines Zeitraumes von bis zu ca. 2 Stunden. Hierbei atmen Sie durch ein Mundstück ein, halten für bestimmte Zeiten die Luft an und atmen sodann schnell wieder aus. Dieses Atemmanöver erfolgt bei einer kurzen und einer langen Atemhaltezeit in jeweils bis zu dreimaliger Wiederholung, ferner bei verschiedenen Lungenvolumina oder vor und nach Einatmung des von Ihnen regelhaft inhalierten bronchialerweiternden Medikaments. Pausen sind jederzeit möglich. Die Einatemluft enthält eine geringe Menge von Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid. Durch Vergleich der eingeatmeten und ausgeatmeten Luft können wir entscheiden, ob eine Störung der Sauerstoffaufnahme vorliegt und wie viel davon auf eine Einschränkung des Blutflusses durch die Lunge entfällt.

Zum Vergleich atmen Sie ohne vorheriges Atemhalten in zwei verschiedene Messgeräte aus, in denen wir die von Ihrer eigenen Lunge erzeugten Mengen an Stickstoffmonoxid und Kohlenmonoxid bestimmen. Diese Werte geben uns unter anderem Informationen über eine mögliche Entzündung Ihrer Atemwege und Lunge. Ferner erfolgen in üblicher Weise eine Lungenfunktionsmessung sowie eine Blutabnahme aus dem Ohrläppchen, um die Blutgase zu bestimmen.

Wenn Sie sich dafür entscheiden, an dieser Studie teilzunehmen, wird zunächst anhand Ihrer Krankenakte geprüft, ob Sie für eine Teilnahme geeignet sind. Sofern Sie zur Teilnahme ausgewählt wurden, erfolgen die Messungen möglichst im Rahmen eines normalen Besuchs in der Klinik. Es fallen keine zusätzlichen Kosten an, da die Messungen von einem Doktoranden der Medizin durchgeführt werden.

Wer nimmt an dieser Untersuchung teil?

Teilnehmen können erwachsene Frauen und Männer mit und ohne (Kontrollgruppe) Atemwegs- und Lungenerkrankungen. Sie müssen Ihr Einverständnis zur Teilnahme schriftlich erklären.

Welche Vor- und Nachteile gibt es?

Aus der Studienteilnahme werden sich vermutlich keine unmittelbaren Vorteile für Sie ergeben. Wir hoffen allerdings, durch Ihre Teilnahme Erkenntnisse zu gewinnen, die in Zukunft die Diagnose und Therapie der Patienten verbessern können.

Bei den geplanten Untersuchungen handelt es sich um Routineverfahren, die nur eine kontrollierte Atmung an einem Mundstück sowie ein kurzzeitiges Luftanhalten beinhalten. Die Messungen sind völlig harmlos, und es sind keine klinisch bedeutsamen Komplikationen bekannt.

Für die Blutgasanalyse wird Ihr Ohrläppchen mit einer Salbe vorbehandelt, was ein brennendes Gefühl erzeugt. Danach erfolgt ein kurzer Stich in das Ohrläppchen und die Entnahme eines Blutstropfens.

Sollten Sie zu der Gruppe der Patienten mit einer Verengung der Atemwege gehören (Asthma, chronische Bronchitis, Mukoviszidose usw.) und medikamentös so gut eingestellt sein, dass Ihre Lungenfunktionswerte unter Einnahme der Medikamente normal sind, so ist es möglich, dass wir Sie darum bitten, Ihre Atemwegsmedikamente am Tage der Messung nicht einzunehmen bzw. die Einnahme auf einen Zeitpunkt nach der Untersuchung zu verschieben. Dies geschieht selbstverständlich ausschließlich mit Ihrer Einwilligung. Sollte die Atemwegsverengung daraufhin in einem Maße auftreten, welches Ihnen unangenehm erscheint, so ist die Medikamenteneinnahme natürlich jederzeit möglich. Im Falle, dass Sie ihre bronchialerweiternden Medikamente kurzzeitig absetzen, werden mit Ihrem Einverständnis die Messungen ein zweites Mal nach Inhalieren des von Ihnen eingenommenen bronchialerweiternden Medikaments durchgeführt, um die Auswirkungen auf die Messwerte zu analysieren.

Können Sie die Untersuchung abbrechen?

Die Teilnahme erfolgt auf freiwilliger Basis. Falls Sie nach dem Lesen dieses Informationsblattes und nach Gesprächen mit Ihrem Arzt / Ihrer Ärztin nicht an dieser Untersuchung teilnehmen möchten, bitten wir Sie, dies ohne Scheu zu sagen. Des Weiteren können Sie jederzeit Ihre Einwilligung zurückziehen, auch wenn Sie sich schon für eine Teilnahme ausgesprochen und die Einwilligungserklärung unterzeichnet haben, ohne dass dies irgendeinen Einfluss auf Ihre weitere, medizinisch notwendige Behandlung hat. Ebenso können Sie auf Entscheidung Ihres Arztes / Ihrer Ärztin hin zu jedem Zeitpunkt aus der Untersuchung genommen werden, ohne dass Ihre künftige medizinische Versorgung beeinträchtigt wird.

Wie vertraulich werden die ermittelten Daten behandelt?

Die im Rahmen dieser Untersuchung aufgezeichneten Krankheitsdaten sowie die Untersuchungsergebnisse werden anonymisiert für eine statistische Auswertung verwendet. Die Anonymisierung erfolgt derart, dass aus dem verwandten Kürzel nicht auf Ihre Person zurück geschlossen werden kann. Die korrekte Aufzeichnung dieser Daten ist wichtig für den damit verbundenen Zweck. Eine darüber hinaus gehende Offenlegung oder Übermittlung der Patientendaten findet nicht statt. Beim Umgang mit den Krankheitsdaten werden die Grundsätze des Datenschutzes beachtet.

Weitere Informationen

Vor Beginn der Untersuchung wurde diese von einer unabhängigen Ethikkommission begutachtet. Ethische Bedenken gegen die Durchführung bestehen nicht. Falls nach Ihrer Teilnahmeentscheidung die Untersuchung so verändert wird, dass Ihre Entscheidung, weiterhin teilzunehmen, beeinflusst werden könnte, wird Sie Ihr Arzt / Ihre Ärztin darüber informieren und prüfen, ob Sie weiterhin in der Untersuchung verbleiben möchten. Sollten Sie weitere Fragen zur Untersuchung oder zu Ihren Rechten als Patient / Patientin haben oder Unklarheiten bestehen, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt / Ihre behandelnde Ärztin.

Kontaktadresse

Name Ihres Arztes / Ihrer Ärztin: _____

Adresse, Telefon _____

Patienten-Nummer _____

8.6 Einverständniserklärung Patienten

Patienten-Einverständniserklärung

Pat.Nr:

Titel der Untersuchung:

Messung der kombinierten Diffusionskapazität
für Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid
bei Patienten mit Atemwegs- und Lungenerkrankungen

Mit meiner Unterschrift bestätige ich folgendes:

- Ich wurde vollständig über das Wesen und die Bedeutung der Untersuchung aufgeklärt.
- Ich habe die Patientenaufklärung gelesen und deren Inhalt verstanden.
- Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zur geplanten Untersuchung zu stellen.
- Ich bin bereit, an der vorgenannten Untersuchung teilzunehmen.
- Meine Teilnahme an dieser Untersuchung erfolgt freiwillig.
- Ich weiß, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann, ohne dass dies irgendeinen Einfluss auf meine weitere medizinische Behandlung hat. Ebenso kann mein behandelnder Arzt mich jederzeit aus der Untersuchung nehmen.

Datenschutzerklärung:

Die im Rahmen dieser Untersuchung aufgezeichneten Krankheitsdaten sowie die Untersuchungsergebnisse werden anonymisiert ausgewertet. Ich bin damit einverstanden, dass die notwendigen Krankheitsdaten aufgezeichnet werden. Beim Umgang mit den Krankheitsdaten werden die Grundsätze des Datenschutzes beachtet.

Dieser Kasten muss vom Patienten ausgefüllt werden:

Name des Patienten/der Patientin in Blockschrift: _____

Ort, Datum

Unterschrift des Patienten/der Patientin

8.7 Danksagung

Ich bedanke mich bei allen Mitarbeitern der pneumologischen Ambulanz des Klinikums Großhadern für ihre Hilfe bei der Rekrutierung der Patienten. Mein Dank gilt hier ausdrücklich Herrn Dr. med. Huppmann, Herrn Prof. Dr. med. Neurohr und Herrn Prof. Dr. med. Behr für die Einarbeitung in die Transplantationsmedizin, die Einsicht in die Transplantationsdaten des Klinikums Großhadern und die Möglichkeit, die Messungen am Standort Großhadern durchführen zu können.

Allen Mitarbeitern der pneumologischen Ambulanz des Klinikums Innenstadt danke ich für die Anleitung und Unterstützung bei der Durchführung der Messungen. Frau de la Motte, MTA, sowie Herr Prof. Dr. med. Holger Dressel standen mir mit Rat zur Seite.

Mein ganz besonderer, herzlicher Dank gilt meinem Betreuer Herrn PD Dr. rer. nat. Rudolf Jörres. Seine kontinuierliche Unterstützung und sein immer geduldiger Rat bei der Konzeption, Durchführung und Auswertung der Studie ermöglichen diese Arbeit.

Dem Direktor des Instituts für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Herrn Prof. Dr. med. Dennis Nowak, danke ich für die Überlassung des Themas.

8.8 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

"Die kombinierte Diffusionskapazität der Lunge für NO und CO als möglicher Prädiktor der chronischen Abstoßung (BOS) nach Lungentransplantation"

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 15.06.2018

Anna Carola Winkler