

Aus der
Abteilung für Thoraxchirurgie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. Rudolf A. Hatz

***Die Relevanz der quantitativen CT-Analyse bei der Diagnosestellung
der chronischen Transplantatdysfunktion nach
Lungentransplantation***

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Lukas Strakeljahn

aus
Bielefeld

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Teresa Kauke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Sebastian Michel
PD Dr. Paul Reidler

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Jan Michael Fertmann

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 02.05.2024

Inhaltsverzeichnis	
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Lungentransplantation	1
1.2 Die chronische Transplantatdysfunktion	3
1.2.1 Definition der chronischen Transplantatdysfunktion	3
1.2.2 Stadien der chronischen Transplantatdysfunktion	3
1.2.3 Phänotypen der chronischen Transplantatdysfunktion	4
1.2.4 Risikofaktoren einer chronischen Transplantatdysfunktion	5
1.2.5 Die Rolle der donor-spezifischen HLA-Antikörper	7
1.2.6 Diagnostik der chronischen Transplantatdysfunktion	10
1.2.7 Quantitative CT-Analyse	11
1.2.8 Therapie	12
2 Zielsetzung	13
3 Methoden und Material	14
3.1 Studiendesign	14
3.1.1 Follow-Up	14
3.1.2 Patientenkollektiv und Ausschlusskriterien	14
3.2 Erfasste Parameter	15
3.2.1 Stammdaten des Empfängers	15
3.2.2 Präoperative Daten des Organspenders	15
3.2.3 Perioperativer Verlauf	15
3.2.4 Immunologische Parameter	16
3.2.5 Lungenfunktionsdiagnostik	16
3.2.6 CT-Thorax	16
3.3 Definitionen	18
3.4 Statistische Methoden	20
4 Ergebnisse	21
4.1 Demographische Beschreibung des Patientenkollektives	21
4.2 Perioperativer Verlauf	24
4.3 Beobachtungszeitraum	25

4.4	Postoperative Outcome-Parameter	26
4.4.1	Postoperatives Überleben	26
4.4.2	Donor-spezifische HLA-Antikörper	26
4.4.3	Chronische Transplantatdysfunktion	28
4.5	Zusammenhänge zwischen postoperativem Überleben, dem Auftreten von DSA und der Entwicklung einer CLAD	30
4.5.1	Das Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom Auftreten der DSA	30
4.5.2	DSA als Risikofaktor für die Entwicklung einer CLAD	32
4.5.3	Das Überleben der Patienten mit der Diagnose CLAD	35
4.6	Quantitative CT-Analyse mittels der vollautomatischen YACTA-Software	37
4.6.1	Zeitpunkte der CT-Diagnostik	37
4.6.2	Unabhängigkeit der CT-Diagnostik vom Operationsverfahren	38
4.6.3	Patienten mit klinisch manifester CLAD in der CT-Diagnostik	39
4.6.4	Differenzierung zwischen den Phänotypen BOS und RAS	41
4.6.5	DSA positive Patienten in der CT-Diagnostik	45
4.6.6	Unterschiede der radiologischen Parameter im Hinblick auf das Gesamtüberleben	45
4.6.7	YACTA-Analyse vor der klinischen Manifestation der CLAD	47
5	Diskussion	49
5.1	Methoden	49
5.2	Ergebnisse	52
6	Zusammenfassung	61
	Literaturverzeichnis	63
	Wissenschaftliche Publikationen	69
	Anhang	70
	Danksagung	74
	Eidesstaatliche Versicherung	75

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Adult and Pediatric Lung Transplants: Number of Transplants by Year and Procedure Type. International Society for Heart and Lung Transplantation. JHLT. 2018 Oct; 37(10): 1155-1206.	1
Abbildung 2:	Altersverteilung des Patientenkollektives	22
Abbildung 3:	Zur Transplantation führende Diagnosen	23
Abbildung 4:	Durchgeführtes Operationsverfahren	24
Abbildung 5:	Zeitintervall zwischen Transplantation und erstmaligem Auftreten der DSA	27
Abbildung 6:	Inzidenz der DSA und deren Persistenz	27
Abbildung 7:	Inzidenz und Stadien der CLAD sowie die Inzidenz der einzelnen Phänotypen	28
Abbildung 8:	Zeitintervall zwischen Transplantation und CLAD-Diagnose der verschiedenen Phänotypen	30
Abbildung 9:	Überleben von Patienten mit und ohne DSA nach Kaplan-Meier	31
Abbildung 10:	Überleben von Patienten mit transienten DSA und persistenten DSA nach Kaplan-Meier	32
Abbildung 11:	Einfluss der DSA auf die Entwicklung einer CLAD	33
Abbildung 12:	CLAD-freies Überleben der DSA positiven und negativen Patienten nach Kaplan-Meier	33
Abbildung 13:	Einfluss der persistenten und transienten DSA auf die Entwicklung einer CLAD	34
Abbildung 14:	CLAD-freies Überleben der Patienten mit transienten und persistenten DSA nach Kaplan-Meier	35
Abbildung 15:	Überleben von Patienten mit und ohne CLAD sowie mit Verdacht auf CLAD nach Kaplan-Meier	36
Abbildung 16:	Überlebenszeit der unterschiedlichen Phänotypen nach der Diagnosestellung der CLAD	37
Abbildung 17:	Veränderung des Air Trappings von CT_Baseline zu CT_CLAD bzw. CT_final bei Patienten mit CLAD und der Kontrollgruppe	40
Abbildung 18:	Veränderungen der Lungenvolumina von CT_Baseline zu CT_CLAD bzw. CT_final von Patienten mit CLAD und der Kontrollgruppe	40
Abbildung 19:	Veränderungen im Parametric Response Mapping von CT_Baseline zu CT_CLAD bzw. CT_final von Patienten mit CLAD und der Kontrollgruppe	41
Abbildung 20:	Entwicklung des Patientenkollektives	42
Abbildung 21:	Veränderungen der Lungenvolumina von CT_Baseline zu CT_CLAD bzw. CT_final von Patienten mit BOS, RAS und der Kontrollgruppe	44
Abbildung 22:	Veränderung des Air Trappings von CT_Baseline zu CT_CLAD bzw. CT_final bei Patienten mit BOS, RAS und der Kontrollgruppe	44
Abbildung 23:	Veränderungen im Parametric Response Mapping von CT_Baseline zu CT_CLAD bzw. CT_final von Patienten mit BOS, RAS und der Kontrollgruppe	45
Abbildung 24:	Veränderung des Air Trappings und im Parametric Response Mapping von CT_Baseline zu CT_preCLAD bzw. CT_final bei Patienten mit CLAD und der Kontrollgruppe	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Vorstellung der verwendeten radiologischen Parameter der YACTA-Software	18
Tabelle 2:	Stadieneinteilung der CLAD	18
Tabelle 3:	Phänotypen der CLAD	19
Tabelle 4:	Demographische Daten des Patientenkollektives	21
Tabelle 5:	Der perioperative Verlauf	25
Tabelle 6:	Gesamtüberleben und 1- bis 5-Jahresüberleben des Patientenkollektives sowie der Gruppen DSA positiv, DSA negativ, persistente DSA und transiente DSA	26
Tabelle 7:	Veränderung der Parameter der YACTA-Analyse von CT_Baseline zu CT_CLAD bzw. CT_final von Patienten mit CLAD und der Kontrollgruppe	39
Tabelle 8:	Veränderung der Parameter der YACTA-Analyse von CT_Baseline zu CT_CLAD bzw. CT_final von Patienten mit den CLAD-Phänotypen BOS und RAS und der Kontrollgruppe	43
Tabelle 9:	Unterschiede in der YACTA-Analyse zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten	46
Tabelle 10:	Unterschiede der CTs 3-6 Monate vor der klinischen Manifestation der CLAD und der Kontrollgruppe	47
Tabelle 11:	Unterschiede in der YACTA-Analyse zwischen Patienten nach Doppel- (DLTx) und Singe-Lungentransplantation (SLTx)	70
Tabelle 12:	Unterschiede der YACTA-Analyse zum Zeitpunkt der CLAD-Diagnose zwischen Patienten mit und ohne CLAD sowie der Phänotypen BOS und RAS	71
Tabelle 13:	Unterschiede in der YACTA-Analyse zwischen Patienten mit und ohne DSA sowie Patienten mit persistenten und transienten DSA	72
Tabelle 14:	Vergleich der Parameter der YACTA-Analyse der CT_Baseline zwischen Patienten mit und ohne CLAD sowie zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten	73

Abkürzungsverzeichnis

AMR	Antikörper-vermittelte Abstoßung
AT1	leichtes Air Trapping
AT2	mittelschweres Air Trapping
AT3	schweres Air Trapping
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BOS	Bronchiolitis-obliterans-Syndrom
CF	cystische Fibrose
CLAD	chronische Transplantatdysfunktion
CMV	Zytomegalievirus
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT_Baseline	erste postoperativ durchgeführte CT
CT_CLAD	CT zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose der CLAD
CT_final	zuletzt durchgeführte CT
CT_preCLAD	CT 3-6 Monate vor der klinischen Manifestation der CLAD
DLTx	Doppellungentransplantation
DSA	donor-spezifische HLA-Antikörper
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EAA	exogene allergische Alveolitis
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
Exp_LungVolume	expiratorisches Lungenvolumen
Exp_MLD	expiratorische mittlere Lungendichte
FEV1	Forciertes Expiratorisches Volumen
FVC	funktionale Vitalkapazität
GER	gastroösophagealer Reflux
HLA	Humane Leukozytenantigene, Human Leukocyte Antigens
HRCT	High-Resolution-CT
ILD	interstitielle Lungenerkrankung
Insp_LungVolume	inspiratorisches Lungenvolumen
Insp_MLD	inspiratorische mittlere Lungendichte
IPF	idiopathische Lungenfibrose
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
LUFU	Lungenfunktionsdiagnostik
MDCT	feinschichtige Multidetektor-CT
MFI	mittlere Fluoreszenz-Intensität
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplexes (major histocompatibility complex)
non-DSA	nicht-donor-spezifische HLA-Antikörper
PGD	primäre Transplantatdysfunktion (primary graft dysfunction)
PHT	pulmonale Hypertonie
PRM	Parametric Response Mapping
PRM_Emph	Emphysem im PRM
PRM_fSAD	funktioneller Erkrankung der kleinen Atemwege im PRM
PRM_Normal	normales Lungenparenchym im PRM
PRM_PD	Erkrankung des Lungenparenchyms (parenchymal disease) im PRM
QDM	Quantitative density metrics
RAS	restriktives Allograft-Syndrom
SLTx	Single-Lungentransplantationen
TLC	totale Lungenkapazität
VC	Vitalkapazität
YACTA	yet another CT analyser

Zugunsten einer besseren Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit auf die Verwendung von genderspezifischer Sprache verzichtet. Sofern nicht anders kenntlich gemacht, bezieht sich die überwiegend verwendete maskuline Form auf weibliche, männliche und anderweitige Geschlechtsidentitäten.

1 Einleitung

1.1 Lungentransplantation

Die Lungentransplantation hat sich im Laufe der letzten drei Jahrzehnte als eine wichtige Therapieoption bei chronischer terminaler Lungenerkrankung etabliert. Durch die rechtzeitige Indikationsstellung und zum optimalen Zeitpunkt durchgeführte Transplantation kann eine Verbesserung des Überlebens und deutliche Steigerung der Lebensqualität der betroffenen Patienten erreicht werden. Weltweit werden jährlich mehr als 4000 Lungentransplantationen durchgeführt. Insbesondere die Anzahl der Doppellungentransplantationen ist nach wie vor stetig steigend (vgl. Abbildung 1). Nach Angaben der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) wurden bis zum 30. Juni 2017 weltweit insgesamt 67.260 Lungentransplantationen durchgeführt [1, 2]. Im Jahr 2018 wurden nach Bericht der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) in Deutschland 375 Lungentransplantationen durchgeführt, davon 103 am Klinikum der Universität München [3]. 517 Patienten befanden sich Ende 2018 in Deutschland auf der Warteliste für ein neues Organ [4].

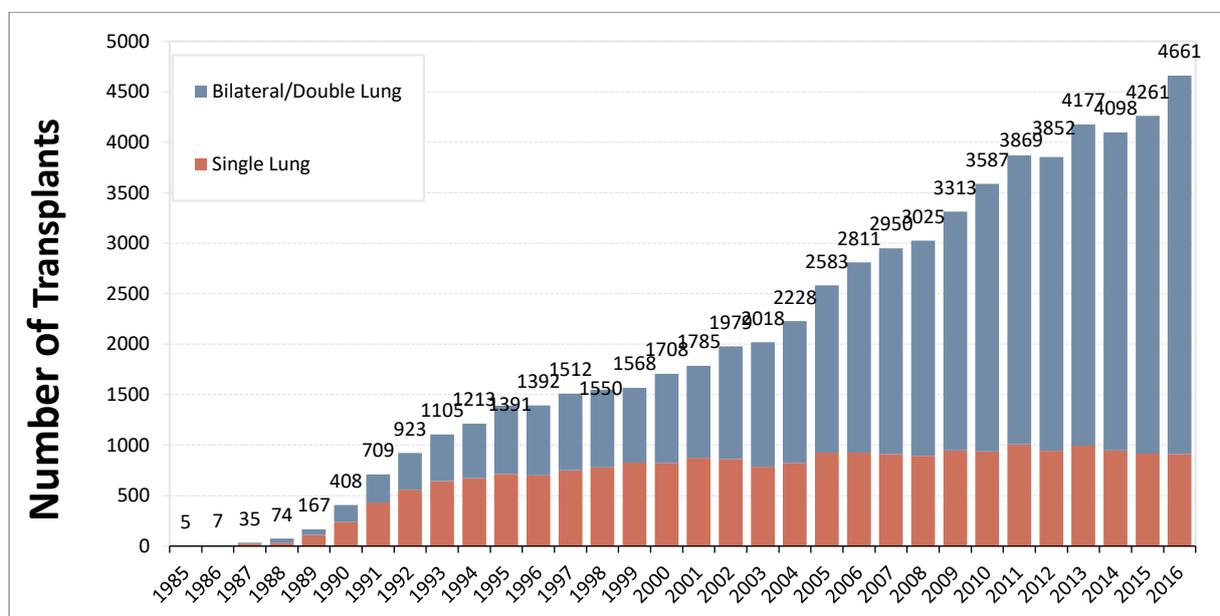


Abbildung 1: Adult and Pediatric Lung Transplants: Number of Transplants by Year and Procedure Type. International Society for Heart and Lung Transplantation. JHLT. 2018 Oct; 37(10): 1155-1206.

Die Indikation für eine Lungentransplantation stellen chronische terminale Erkrankungen der Lunge oder des Lungenkreislaufs dar. Konservative und chirurgische Therapiemöglichkeiten sollten zum Zeitpunkt der Transplantation vollständig ausgeschöpft sein. Nach den Kriterien

der ISHLT von 2014 sollte eine Lungentransplantation in Betracht gezogen werden, wenn für den Patienten das Risiko, ohne Transplantation an der zugrundeliegenden Erkrankung innerhalb von 2 Jahren zu versterben, mindestens 50% beträgt. Die Wahrscheinlichkeit, die ersten 90 Tage nach der Transplantation zu überleben, sollte mindestens 80% betragen. Außerdem sollte sich der Patient in ausreichend gutem Allgemeinzustand befinden, sodass bei vorausgesetzter adäquater Transplantatfunktion ein 5-Jahresüberleben von mindestens 80% angenommen werden kann [5].

Das durchschnittliche Überleben der etwa 55.000 zwischen Januar 1990 und Juni 2014 lungentransplantierten Patienten beträgt 5,8 Jahre mit einem 1-Jahresüberleben von 80% und einem 5-Jahresüberleben von 54% [6]. Im Vergleich zu Patienten mit Transplantationen von anderen soliden Organen ist vor allem das Langzeitüberleben von lungentransplantierten Patienten deutlich geringer. So überleben herztransplantierte Patienten im Durchschnitt 11,0 Jahre mit einem 1-Jahresüberleben von 82% und einem 5-Jahresüberleben von 69% [7]. Im Verlauf der letzten Jahre ist es bereits zu einer deutlichen Verbesserung des Outcomes lungentransplantierte Patienten gekommen. Patienten, die zwischen 1990 und 1998 lungentransplantiert wurden, überlebten im Durchschnitt 4,3 Jahre. Heutzutage kann für einen lungentransplantierten Patienten ein Überleben von durchschnittlich 6,5 Jahren angenommen werden. Das 5-Jahresüberleben stieg in diesem Zeitraum von etwa 45% auf fast 60% an. Das Überleben der Patienten variiert abhängig von der zur Transplantation führenden Indikationen teils erheblich. Mukoviszidose-Patienten überleben mit durchschnittlich 9,5 Jahren am längsten. Im Vergleich dazu ist das Überleben der Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit 5,9 Jahren im Durchschnitt deutlich geringer [1].

Im ersten Monat nach der Transplantation versterben die Patienten am häufigsten an akutem Transplantatversagen (24,5%), Infektionen (19,1%), Multiorganversagen (12,3%), kardiovaskulären Ereignissen (11,6%) oder an technischen Problemen im Rahmen der Operation (11,4%) [6]. Auch im restlichen ersten Jahr nach der Transplantation sind Infektionen (36,4%), akutes Transplantatversagen (16,5%) und Multiorganversagen (12,1%) die häufigsten Todesursachen. Das Langzeitüberleben ist hingegen vor allem durch das Auftreten der chronischen Transplantatdysfunktion (Chronic Lung Allograft Dysfunction; CLAD) beeinflusst.

1.2 Die chronische Transplantatdysfunktion

Die chronische Transplantatdysfunktion ist die häufigste Todesursache von lungentransplantierten Patienten, die das erste Jahr nach der Transplantation überlebt haben. Bei einer CLAD kommt es zu einer häufig langsam beginnenden, kontinuierlich fortschreitenden und irreversiblen Verschlechterung der Transplantatfunktion. Gut ein Viertel aller Todesfälle sind durch eine CLAD bedingt [1]. Insgesamt sind 5 Jahre nach der Transplantation bis zu 50% der Patienten von einer CLAD betroffen, nach 10 Jahren sind es 76% [6, 8].

1.2.1 Definition der chronischen Transplantatdysfunktion

Nach der neuen Richtlinie der ISHLT von 2019 ist eine CLAD definiert als ein persistenter FEV1-Verlust von $\geq 20\%$ des Baseline-Wertes in der Lungenfunktionsdiagnostik (LUFU). Der Baseline-Wert der FEV1 (Baseline-FEV1) ist der Mittelwert der 2 höchsten nach der Transplantation gemessenen FEV1-Werte mit einem Abstand von mindestens 3 Wochen zwischen den Untersuchungen [9]. Wenn mindestens 3 Wochen nach dem erstmaligen Auftreten der FEV1-Verlust bestätigt werden kann, kann nach Ausschluss anderer Gründe eines FEV1-Verlustes wie akuter Abstoßung, Infektionen, Malignome, chirurgischen oder mechanischen Ursachen die Diagnose einer CLAD gestellt werden [9-12]. Einige dieser Ursachen für eine akute Verschlechterung der Transplantatfunktion gelten allerdings auch als Risikofaktoren für eine CLAD (vgl. 1.2.4) und sollten besondere Beachtung finden. Bei einem persistenten FEV1-Verlust nach mindestens 3 Monaten gilt die Diagnose einer CLAD als gesichert [9].

1.2.2 Stadien der chronischen Transplantatdysfunktion

Nach Sicherung der Diagnose einer CLAD erfolgt die Einteilung in 4 Grade anhand der Ergebnisse der LUFU. Hierzu wird der jeweilige aktuelle FEV1-Wert in ein Verhältnis zum Baseline-FEV1 gesetzt. FEV1-Werte $>65\%$ - 80% des Baseline-FEV1 werden als CLAD 1 und FEV1-Werte $>50\%$ - 65% als CLAD 2 bezeichnet. Neu ist die 2019 durch die ISHLT eingeführte Aufteilung des vorherigen Grad 3 (FEV1-Werte $\leq 50\%$) in CLAD 3 mit FEV1-Werten $>35\%$ - 50% und CLAD 4 mit FEV1-Werten $\leq 35\%$ [9].

1.2.3 Phänotypen der chronischen Transplantatdysfunktion

Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS)

Der wichtigste und häufigste Subtyp der CLAD ist das Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS). Es sind etwa 70% aller Patienten mit einer CLAD betroffen [13]. Das BOS ist definiert durch den FEV1-Verlust von mindestens 20% gegenüber dem Baseline-FEV1 in Kombination mit weiteren Anzeichen einer Obstruktion in der Lungenfunktionsdiagnostik. Die ISHLT definiert die Obstruktion als eine Verringerung des Verhältnisses aus FEV1 und funktionaler Vitalkapazität (FVC) auf unter 0,7 (FEV1/FVC-Ratio <0,7). Es dürfen keine persistenten Verschattungen in der radiologischen Diagnostik nachweisbar sein [9, 14].

Analysen von explantierten Lungen mit BOS zeigten das typische histologische Bild einer Bronchiolitis obliterans. Aus bisher ungeklärter Ursache kommt es zu Inflammationen im Bereich der Bronchiolen mit vermehrtem subepitheliale Auftreten von fibrotischem Gewebe und einer daraus resultierende Obstruktion des Lumens der kleinen Atemwege [9, 15]. Histologisch imponiert häufig ein heterogenes Bild, es können Bereiche mit zellulären Infiltrationen der Submukosa, mit aktiver Fibroplasie und mit abgeschlossenem fibrotischem Umbau nebeneinander vorliegen [16].

Restriktives Allograft-Syndrom (RAS)

Der zweite wichtige Subtyp ist das restriktive Allograft-Syndrom (RAS) mit bis zu 30% aller Patienten mit einer CLAD [13]. Zusätzlich zum FEV1-Verlust ist das RAS definiert durch einen Abfall der totalen Lungkapazität (TLC) von mindestens 10% des Baseline-Wertes. Der Baseline-Wert der TLC (Baseline-TLC) orientiert sich am Baseline-FEV1 und errechnet sich aus den beiden TLC-Werten zum Zeitpunkt der beiden höchsten FEV1-Werten nach der Transplantation. Für einen Verdacht auf ein RAS müssen zusätzlich zum lungenfunktionellen Befund Verschattungen im Röntgen-Thorax oder einer Computertomographie (CT) des Thorax nachweisbar sein. Wenn sowohl TLC-Verlust als auch Verschattungen in der Bildgebung über 3 Monate bestehen bleiben, kann die Diagnose eines RAS bestätigt werden [9, 17].

Histologisch zeigt sich ein komplexes, uneinheitliches Bild. Häufig wird ein diffuser alveolärer Schaden bis hin zur Lungenfibrose mit oder ohne pleurale Beteiligung und eine pleuroparenchymale Fibroelastose beschrieben [9, 18-20]. Einige Studien berichten auch von

Bereichen mit akuter zellulärer Abstoßung, Bronchiolitis obliterans und nicht-spezifischer interstitieller Pneumonie [18, 19, 21].

Diese Definition für ein RAS gilt nur bei einer neu aufgetretenen CLAD. Wenn sich die restriktive Komponente der Lungenfunktionseinschränkung erst nach Etablierung der Diagnose BOS entwickelt (oder andersherum die obstruktive Komponente erst nach der Etablierung der Diagnose RAS), handelt es sich um den Phänotyp einer gemischten CLAD [17].

Der gemischte Phänotyp

Der gemischte Phänotyp der CLAD zeigt sowohl Anzeichen eines BOS als auch des RAS. Neben der obstruktiven Komponente mit einem FEV1/FVC-Ratio $<0,7$ sind auch die Kriterien für eine restriktive Ventilationsstörung mit einem TLC-Verlust $\geq 10\%$ sowie Verschattungen in der Bildgebung erfüllt. Der gemischte Phänotyp kann als Erstmanifestation des CLADs auftreten, meistens entwickelt er sich jedoch aus einem BOS oder einem RAS, das die jeweils andere obstruktive beziehungsweise restriktive Komponente entwickelt. Für die Definition eines gemischten Phänotyps ist es nicht zwingend notwendig, dass sowohl obstruktive als auch restriktive Ventilationsstörungen gleichzeitig vorliegen. Auch ein Übergang von BOS zu RAS oder anders herum im Verlauf des CLAD wird nach Definition der ISHLT als gemischter Phänotyp gewertet [9, 17].

Undefinierte Phänotypen

Treten Zeichen einer Obstruktion (FEV1/FVC-Ratio $<0,7$) in Kombination mit einer der 2 Merkmale entweder TLC-Verlust $\geq 10\%$ ohne Verschattungen in der Bildgebung oder kein TLC-Verlust $\geq 10\%$ in der LUFU aber mit Verschattungen in der Bildgebung auf, existiert zum heutigen Zeitpunkt keine Definition dieser Phänotypen. Diese Formen der CLAD, die keinem der 3 oben genannten Phänotypen zugeordnet werden können, werden unter „undefinierte Phänotypen“ zusammengefasst [9].

1.2.4 Risikofaktoren einer chronischen Transplantatdysfunktion

Die Vorhersage einer CLAD ist nach heutigem Stand nicht möglich. Verschiedene Studien konnten allerdings Risikofaktoren identifizieren, die durch einen additiven Effekt wiederholter minimaler Schädigungen des Epithels an der Entstehung einer CLAD beteiligt sind [22]. Die wichtigsten Risikofaktoren werden im Folgenden vorgestellt.

Akute zelluläre Abstoßung

Einer der wichtigsten Risikofaktoren scheint eine durchgemachte akute zelluläre Abstoßung zu sein. So zeigten Davis et al., dass bereits eine Episode einer akuten Abstoßung mit einem FEV1-Verlust $\geq 10\%$ im Vergleich zum vorherigen Wert mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine CLAD einher geht [23]. Auch die lymphozytäre Bronchiolitis als Grad B Ausprägungsform der akuten zellulären Abstoßung wurde als Risikofaktor für die Entwicklung eines BOS identifiziert [14].

Primäre Transplantatdysfunktion

Ein weiterer häufiger Risikofaktor ist die primäre Transplantatdysfunktion (primary graft dysfunction; PGD). Die PGD tritt innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Transplantation auf und ist definiert durch einen mit einem Lungenödem zu vereinbarem Befund im Röntgen-Thorax und ab Grad 2 mit einer Verringerung des Horowitz-Quotienten ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$) auf Werte < 300 mmHg [24]. Bis zu 80% aller Patienten sind von einer PGD betroffen [25, 26]. Das relative Risiko für eine CLAD steigt mit dem Grad der PGDs, allerdings haben bereits Patienten mit PGD Grad 1 ein relatives Risiko von 1,73 im Vergleich zu Patienten ohne PGD [26, 27].

Virale und bakterielle Infektionen

Infektion und Kolonialisierung mit viralen oder bakteriellen Erregern nach Transplantation von soliden Organen sind mit einer erhöhten Morbidität und reduziertem Transplantatüberleben assoziiert. Die Lunge scheint durch ihre unmittelbare Verbindung zur Umwelt besonders stark gefährdet zu sein [28]. Der Zytomegalievirus (CMV) ist mit einer Prävalenz von 20% der häufigste virale Erreger einer Transplantatinfektion und mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine CLAD und niedrigerem Überleben assoziiert. Da auch unter adäquater Therapie einer CMV-Pneumonitis das Risiko einer CLAD erhöht ist, erhält die Prävention der Erkrankung eine besondere Bedeutung [29]. Insbesondere Hochrisikopatienten (Donor CMV+/Empfänger CMV-) sollten nach Empfehlung internationaler Leitlinien eine antivirale Prophylaxe über 6-12 Monate erhalten [30].

Die meisten bakteriellen Infektionen treten innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation auf. Eine frühzeitige Diagnosestellung und Behandlung der Infektion ist für den Verlauf der Erkrankung der immunsupprimierten Patienten elementar [31]. Der häufigste bakterielle Erreger ist das gramnegative Bakterium *Pseudomonas aeruginosa*. Etwa

41% aller Patienten werden nach der Transplantation wenigstens einmalig positiv auf *Pseudomonas aeruginosa* getestet. Botha et al. konnten zeigen, dass eine Besiedlung mit diesen Bakterien mit einem signifikant erhöhten Risiko einher geht, innerhalb von 2 Jahren eine CLAD zu entwickeln (23,4% vs. 7,7%) [32]. Insbesondere eine persistente Besiedelung ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer CLAD assoziiert [33, 34]. Bei 80% aller CLAD-Patienten kann *Pseudomonas aeruginosa* in der bronchoalveolären Lavage (BAL) nachgewiesen werden [32].

Entgegen des bisherigen Kenntnisstandes [14, 35] konnte eine aktuelle internationale Studie keinen Zusammenhang zwischen einer Besiedlung mit *Aspergillus*-Spezies und der Entwicklung einer CLAD feststellen [36].

Gastroösophagealer Reflux

Patienten mit einer CLAD haben eine hohe Prävalenz von bis zu 50% für gastroösophagealen Reflux (GER). In der BAL konnten bei 70% aller Patienten mit CLAD Spuren von Galle als Zeichen einer Mikroaspiration von Mageninhalt im Rahmen eines GER nachgewiesen werden. Im Vergleich dazu war der Anteil bei Patienten ohne CLAD mit 31% deutlich geringer [37]. Allerdings konnte bisher kein klarer kausaler Zusammenhang zwischen GER und der Entwicklung einer CLAD nachgewiesen werden [27, 38]. Dennoch wird ein frühzeitiges Screening auf GER und konsequentes Therapieregime zur Sicherung der Transplantatfunktion empfohlen [38].

1.2.5 Die Rolle der donor-spezifischen HLA-Antikörper

Das HLA-System

Jeder Mensch besitzt ein individuelles Muster an Oberflächenmolekülen auf allen kernhaltigen Zellen seines Körpers. Diese Moleküle werden durch Gene des Haupthistokompatibilitätskomplexes (major histocompatibility complex; MHC) auf Chromosom 6 kodiert und werden als Humane Leukozytenantigene (HLA) bezeichnet. Es werden 2 HLA-Klassen unterschieden, die jeweils 3 verschiedene HLA-Proteine umfassen. Insgesamt finden sich also auf 2 Chromosomen 12 Allele pro Patient. Die HLA-Proteine HLA-A, HLA-B und HLA-C werden als HLA-Klasse-I zusammengefasst, die HLA-Proteine HLA-DR, HLA-DP und HLA-DQ als HLA-Klasse-II. Die MHC-Region ist der am stärksten heterogene Genkomplex des Menschen. Aktuell sind mehr als 18.000 verschiedenen HLA-Klasse-I-Allele

und mehr als 7.000 HLA-Klasse-II-Allele bekannt [39]. Moleküle der HLA-Klasse-I werden von allen kernhaltigen Zellen des Körpers exprimiert, Moleküle der HLA-Klasse-II kommen nur auf antigenpräsentierenden Zellen wie Monozyten, Makrophagen oder dendritischen Zellen vor.

Präformierte HLA-Antikörper

Vor einer geplanten Lungentransplantation werden neben einer HLA-Typisierung in regelmäßigen Abständen die Seren der Patienten auf präformierte HLA-Antikörper untersucht. Bei einem Organangebot wird das Ergebnis dieser Untersuchungen mit der HLA-Typisierung des Organspenders verglichen. Im Falle einer Immunisierung gegenüber der HLA-Allelen des Organspenders, kann dies eine Ablehnung des Organangebotes durch die zuständigen Ärzte zur Folge haben.

Die Rolle der präformierten HLA-Antikörper in Bezug auf die Transplantatfunktion und das Patientenüberleben ist nicht abschließend geklärt. Einigkeit besteht darin, dass das Auftreten von präformierten HLA-Antikörpern ein Risikofaktor für die Entwicklung von donor-spezifischen HLA-Antikörpern (DSA) ist [40, 41]. Die Wahrscheinlichkeiten eine Antikörper-vermittelte Abstoßung (AMR) zu entwickeln ist erhöht [42]. Einige Studien berichten von erhöhtem CLAD-Risiko und gesteigerter Mortalität [43-45]. In aktuellen Studien konnte allerdings kein Effekt auf die Entwicklung einer CLAD oder das Langzeitüberleben der Patienten nachgewiesen werden [40, 46].

Donor-spezifische HLA-Antikörper

Eine 100-prozentige Übereinstimmung der HLA-Allelkombinationen zwischen Spender und Empfänger ist praktisch nur bei Organen von eineiigen Zwillingen möglich. Erkennt das Immunsystem des Empfängers die HLA-Moleküle auf Zellen des Transplantats als nicht körpereigen, kann es zur Produktion von gegen das Transplantat gerichteten DSA kommen [47].

Die Inzidenz von DSA ist mit 10-64% der Patienten je nach Studie sehr unterschiedlich [40, 48-51]. In der Regel treten die DSA innerhalb der ersten Monate bis 2 Jahre nach der Transplantation auf [40, 48]. Das Auftreten von DSA ist durch verschiedene transplantatschädigende Mechanismen mit einer AMR assoziiert [47]. Für die definitive Diagnosestellung einer AMR ist nach Definition der ISHLT neben einer (sub-)klinischen

Transplantatdysfunktion und dem typischen histologischen Befund der Nachweis von zirkulierenden DSA notwendig [10].

Es kann zwischen persistenten und transienten DSA unterschieden werden. Eine einheitliche Definition existiert aktuell nicht. Verleden et al. definierten DSA als persistent, wenn der gleiche Antikörper in 2 aufeinander folgenden Messungen mit einem Mindestabstand von 3 Wochen nachweisbar ist [40, 47]. Andere Definitionen sind ein kontinuierlicher Nachweis über >6 Monate [49] oder multiple positive Testungen des Antikörpers [52]. Transiente DSA sind hingegen ohne spezifische Therapie nach einer initial positiven Testung in den Folgeuntersuchungen nicht mehr nachweisbar [40, 52].

Das Auftreten von DSA nach der Transplantation ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer CLAD und mit einem schlechteren Langzeitüberleben der betroffenen Patienten assoziiert [40, 49]. Sowohl persistente als auch transiente DSA gehen mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine CLAD einher [40, 48, 49, 53]. Ein Überlebensnachteil konnte bisher nur für Patienten mit persistenten DSA nachgewiesen werden. Patienten mit transienten DSA haben nach aktuellem Stand keinen Nachteil im Outcome gegenüber Patienten ohne DSA [40, 51, 54]. Dies könnte durch einen deutlich höheren Anteil an RAS bei Patienten mit persistenten DSA erklärt werden [40]. Insbesondere Antikörper gegen HLA-DQ scheinen einen besonders starken Einfluss auf die Entstehung einer CLAD zu haben und sind in den Seren von bis zu 76% aller Patienten mit DSA nachweisbar [40, 48].

Neben der üblicherweise durchgeführten serologischen Testung auf zirkulierende DSA (sDSA) könnte in Zukunft ein Nachweis von transplantatgebundenen DSA (gDSA) an Bedeutung gewinnen. Visentin et al. konnten zeigen, dass bei gleichzeitigem Auftreten von sDSA und bioptisch gesicherten gDSA das Risiko für ein Transplantatversagen am höchsten ist [55]. In einer anderen Studie um Sacreas et al. konnten einige DSA nur als gDSA in den Explantaten aus Retransplantation und Autopsien nachgewiesen werden, nicht aber als sDSA. Mögliche Erklärungen wären die Produktion von Antikörpern im lymphatischen Gewebe der Lunge oder eine unterschiedlich hohe Bindungsaffinität der DSA, sodass ein serologischer Nachweis nicht möglich ist [47].

Nicht-donor-spezifische HLA-Antikörper

Neu aufgetretene HLA-Antikörper, die nicht gegen das aktuelle Transplantat gerichtet sind, werden als nicht-donor-spezifische HLA-Antikörper (non-DSA) bezeichnet. Non-DSA treten mit einer Inzidenz von 10-30% nach einer Lungentransplantation auf [40, 54]. Bisher konnte kein Einfluss der non-DSA auf das postoperative Outcome der Patienten gezeigt werden [40].

1.2.6 Diagnostik der chronischen Transplantatdysfunktion

Die CLAD ist eine klinische Ausschlussdiagnose. Die Lungenfunktionsdiagnostik ist das wichtigste diagnostische Mittel und wird bei jedem Klinikaufenthalt durchgeführt. Wie schon oben beschrieben (vgl. 1.2.1), ist die CLAD durch einen über mindestens 3 Monate persistenten oder progredienten FEV1-Verlust definiert. Die neue Richtlinie der ISHLT empfiehlt bereits ab einem FEV1-Verlust $\geq 10\%$ eine Reihe von Untersuchungen zum Ausschluss anderer sogenannter non-CLAD-Ursachen, die ebenfalls mit einem FEV1-Verlust einhergehen können. Wichtige non-CLAD-Ursachen sind akute Infektionen, akute zelluläre Abstoßungen, akute AMR, Malignome, Medikamentennebenwirkungen (z.B. Methotrexat) und die erneute Manifestation der Grunderkrankung in Transplantat (z.B. Sarkoidose und Lymphangioliomyomatose). Neben mechanischen Faktoren wie Pleuraergüsse, Lungenödeme, Tracheal- und Bronchusstenosen und chirurgische Interventionen (z.B. Lobektomien) gehören auch patientenbezogene Ursachen wie Gewichtszunahme und physiologische Alterungsprozesse zu den non-CLAD-Ursachen [9]. Zur Differenzierung der Phänotypen der CLAD, werden in der LUFU neben dem FEV1-Wert die Parameter FVC und TLC erhoben (vgl. 1.2.3).

Bronchoskopie und BAL haben für die Diagnose einer CLAD eine untergeordnete Bedeutung. Eine histologische Sicherung der Diagnose aus entnommenen Biopsien ist selten möglich [16]. Allerdings ist eine Durchführung zum Ausschluss einiger behandelbarer non-CLAD-Ursachen (z.B. akute Abstoßungen, Infektionen, Atemwegsstenosen, Aspirationen im Rahmen eines GER) in der Regel sinnvoll [9].

Eine Computertomographie des Thorax ist für die Differenzierung der Phänotypen der CLAD (vgl. 1.2.3) notwendig. Diverse non-CLAD-Ursachen können ausgeschlossen werden. Die ISHLT empfiehlt unabhängig von klinischen Auffälligkeiten die Durchführung einer Baseline-CT in Inspirations- und Expirationssequenzen 6 Monate nach der Transplantation [9].

Typische CT-morphologische Zeichen eines BOS sind Air Trapping, Bronchiektasien, Bronchialwandverdickungen und zentrilobuläre noduläre Verdichtungen. Bei einem RAS treten in einem frühen Stadium Milchglastrübungen und Konsolidierungen auf. Fortgeschrittene Krankheitsstadien zeigen in der CT (sub-)pleurale Retikulationen und (apikal betonte) pleuroparenchymale Fibrose [56]. Eine rein radiologische Diagnosestellung einer CLAD zeigte bisher nur eine geringe Sensitivität [57]. Auch kann Anhand der CT-Auffälligkeiten zum Diagnosezeitpunkt der CLAD keine Prognose bezüglich Krankheitsverlauf oder Überleben getroffen werden [58]. Problematisch erscheint zusätzlich die hohe untersucherabhängige Variabilität sowie die erschwerte Quantifizierbarkeit der Befunde.

1.2.7 Quantitative CT-Analyse

Eine Möglichkeit zur Quantifizierung von CTs ist das sogenannte Parametric Response Mapping (PRM). Durch voxelweisen Vergleich (Voxel = kleinstes Volumen in einem dreidimensionalen Datensatz) von gepaarten Inspirations- und Expirationssequenzen werden normales Lungenparenchym (PRM_Normal), Bereiche mit funktioneller Erkrankung der kleinen Atemwege (functional small airway disease; PRM_fSAD), Bereiche mit Emphysem (PRM_Emph) und Bereiche mit Erkrankung des Lungenparenchyms (parenchymal disease; PRM_PD) identifiziert und quantifiziert. Studien konnten zeigen, dass Patienten mit BOS zum Diagnosezeitpunkt signifikant höhere PRM_fSAD-Werte aufwiesen als Patienten ohne BOS [59, 60]. Auch eine lungenfunktionell nicht mögliche Differenzierung zwischen BOS und Infektion war durch eine PRM-Analyse erfolgreich [60].

Eine weitere Möglichkeit zur Objektivierung und Quantifizierung von CTs ist die Quantitative density metrics (QDM). Sie errechnet sich über einen Algorithmus aus dem Histogramm der Lungendichten einer CT und gibt die Asymmetrie der Lungendichtewerte wieder [61, 62]. Hohe QDM zum Zeitpunkt der CLAD-Diagnose gehen mit einem signifikant reduzierten Überleben einher [62]. Horie et al. konnten unter Verwendung der QDM aus CTs zum Zeitpunkt eines FEV1-Verlustes von 10-19% des Baseline-FEV1 erstmalig eine Vorhersage über die Entwicklung einer CLAD treffen [61].

Die YACTA-Software (yet another CT analyser) wurde zur Vereinfachung der Auswertung von feinschichtigen Multidetektor-CTs (MDCT) entwickelt. Vollautomatisch erfolgt eine Segmentierung und Analyse der Atemwege und der Lungenlappen [63]. Verschiedene

radiologische Air Trapping-Parameter können quantitativ ausgegeben werden [64]. Bisher wurde die YACTA-Software hauptsächlich für quantitative Analysen von Asthma, COPD und idiopathischer Lungenfibrose eingesetzt [63-65].

Ziel dieser Studie ist es, eine Nutzung der YACTA-Software als diagnostisches Mittel zur Detektion einer CLAD zu erproben. Quantitative CT-Analysen könnten in Zukunft ein radiologischer Biomarker für die Vorhersage einer CLAD werden und frühzeitige Interventionen zur Verbesserung des Outcomes nach einer Lungentransplantation ermöglichen [61].

1.2.8 Therapie

Für die Therapie einer CLAD sind wenige Optionen mit nur geringer Effizienz bekannt. Der wahrscheinlich einzige therapeutische Ansatz bei einer höhergradigen CLAD ist die Retransplantation [9].

Die Empfehlungen der ISHLT zur Stabilisierung des FEV1-Wertes bei einem BOS umfassen einen Wechsel der immunsuppressiven Medikation von Cyclosporin A zu Tacrolimus und eine Azithromycin-Therapie über mindestens 12 Wochen. Auch eine chirurgische Anti-Reflux-Therapie bei gesicherter GER-Diagnose sollte diskutiert werden [14]. Für die Therapie eines RAS existieren aktuell noch keine Richtlinien. Auch aufgrund uneinheitlicher und unklarer Definitionen des RAS konnten bisherige klinische Studien keine Evidenz der untersuchten Interventionen zeigen [17].

Entscheidender als die Therapie ist deshalb aktuell die Prävention einer CLAD. Die frühzeitige Detektion von Risikofaktoren und deren Vermeidung oder Therapie ist elementar zur Verringerung des Risikos einer CLAD-Entwicklung [9]. Eine prophylaktische Azithromycin-Therapie führt zu einem verbesserten Langzeitüberleben der Patienten und einer signifikanten Reduktion der CLAD-Prävalenz [66]. Als weitere präventive Maßnahme geht eine unmittelbar nach der Transplantation gestartete immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus an Stelle von Cyclosporin A mit einem signifikant niedrigeren Risiko für ein BOS einher [67].

2 Zielsetzung

Das Langzeitüberleben nach einer Lungentransplantation wird im Vergleich zur Transplantation anderer solitärer Organe insbesondere durch die häufige Entwicklung einer chronischen Transplantatdysfunktion (CLAD) limitiert. Ziel dieser Arbeit war es, ein neues diagnostisches Mittel zur Verbesserung der Diagnosestellung der CLAD zu validieren. Die CLAD wird bisher klinisch durch eine persistente Verschlechterung der Lungenfunktion diagnostiziert. Methoden zur Früherkennung oder Prävention der Erkrankung konnten bisher nicht etabliert werden.

Mittels vollautomatischer CT-Software analysierten wir hochauflösende CTs (High-Resolution-CT; HRCT) von lungentransplantierten Patienten in gepaarten Inspirations- und Expirationssequenzen. Aus den daraus erhobenen radiologischen Parametern und den klinischen Daten der Patienten, insbesondere dem Verlauf der Lungenfunktion, den DSA sowie dem Überleben, ergaben sich folgende Fragestellungen:

1. Bestehen Unterschiede in der quantitativen CT-Analyse zum Zeitpunkt der Diagnose der CLAD und einer Kontrollgruppe?
2. Können Parameter identifiziert werden, die sich besonders für die Diagnosestellung einer CLAD zu eignen scheinen?
3. Welche Unterschiede bestehen zwischen obstruktivem und restriktivem Phänotyp der CLAD (BOS vs. RAS)?
4. Sind Zusammenhänge zwischen den DSA, dem Überleben und den Parametern der CT-Analyse feststellbar?
5. Bestehen Vorteile der radiologischen Diagnostik im Vergleich zur Lungenfunktionsdiagnostik? Ist eine zeitliche Latenz zwischen den Hinweisen auf eine CLAD in der CT und der klinischen Manifestation detektierbar?

3 Methoden und Material

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde als retrospektive single-center Analyse durchgeführt. Alle am Klinikum Großhadern der Universität München zwischen Oktober 2013 und September 2017 lungentransplantierten Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Es erfolgte die retrospektive Erfassung ihrer prä- und postoperativen Daten. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt.

3.1.1 Follow-Up

Postoperativ wurden in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Die Erfassung verschiedener klinischer und laborchemischer Parameter (vgl. 3.2) erfolgte nach einem, 3 und 6 Monaten nach der Transplantation, danach bis zum 36. Monat zunächst im 6 Monatsrhythmus. Ab dem 36. Monat fanden die Kontrollen jährlich, also nach 48 und 60 Monaten, statt. Für diese Arbeit wurden die Patientendaten bis zum 30.04.2019 erfasst, sodass ein Follow-Up von mindestens einem Jahr sicher gewährleistet war.

3.1.2 Patientenkollektiv und Ausschlusskriterien

Im oben genannten Zeitraum wurden bei 212 Patienten eine DLTx oder SLTx durchgeführt. 12 Patienten wurden aufgrund der folgenden Ausschlusskriterien nicht weiter berücksichtigt. Zu einem Ausschluss eines Patienten aus der Studie kam es in den meisten Fällen aufgrund eines frühzeitigen Versterbens. 10 der 12 ausgeschlossenen Patienten verstarben, bevor eine erstmalige postoperative Erhebung der entsprechenden zu erfassenden Parameter möglich war. Ein Patient wurde aufgrund eines Zentrumwechsels und in der Folge fehlender und auch nicht in Erfahrung zu bringender Untersuchungsergebnisse ausgeschlossen. Ein weiterer Ausschluss erfolgte, da ein Patient aufgrund einer akuten Komplikation bereits nach 35 Tagen re-transplantiert wurde und erneut eingeschlossen wurde. Es verblieben 200 Patienten in der Studie.

3.2 Erfasste Parameter

Die Datenerhebung erfolgte elektronisch unter Verwendung des klinischen Arbeitsplatzsystems des Klinikums der Universität München, des elektronischen Befundsystems (LAMP), der archivierten Patientenakten und der Labordatenbank des Labors für Immungenetik und molekulare Diagnostik. Die Daten der Organspender wurden der Datenbank von Eurotransplant entnommen.

3.2.1 Stammdaten des Empfängers

Folgende Stammdaten der Empfänger wurden registriert:

- Alter
- Geschlecht
- Größe
- Gewicht
- Diagnose
- Blutgruppe
- CMV-Status

3.2.2 Präoperative Daten des Organspenders

Von den Organspendern wurden folgende Daten aus der Datenbank von ET übernommen:

- Alter
- Geschlecht
- Größe
- Gewicht
- Todesursache
- Blutgruppe
- CMV-Status
- Horovitz-Quotient ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$)
- HLA-Typisierung

3.2.3 Perioperativer Verlauf

Im Rahmen der Operation und des unmittelbaren postoperativen Zeitraumes wurden folgende Parameter registriert:

- Ischämiezeit des Organs
- Operationsdauer
- Einsatz von extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO)
- Beatmungszeit
- Intensivliegezeit
- Korpuskuläre Blutprodukte (EKs und TKs)

3.2.4 Immunologische Parameter

Präoperativ wurden bei allen Patienten eine HLA-Typisierung sowie ein Bestätigungstest durchgeführt. Die eingesetzten labormedizinischen Verfahren waren die auf einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) basierenden HLA-Typisierungskits mit sequenz-spezifischen Primern (SSP) oder sequenz-spezifischen Oligonukleotiden (SSO). Verwendet wurden die HLA-Typisierungskits Olerup SSP der Firma CareDx (Brisbane, Australien) und LABType SSO der Firma One Lambda (Canoga Park, USA).

Die Patienten auf der Warteliste wurden regelmäßig im Abstand von 3 Monaten auf präformierte HLA-Antikörper der Klassen I und II getestet. Als Screeningtest wurde LABScreen Mixed der Firma One Lambda (Canoga Park, USA) verwendet. Bei auffälligem Screeningergebnis wurde zusätzlich eine Spezifizierung der Antikörper durchgeführt. Hierzu wurde der LUMINEX basierte Test LABScreen single antigen, ebenfalls der Firma One Lambda (Canoga Park, USA), verwendet. Als Grenzwert für den Nachweis eines Antikörpers wurde eine mittlere Fluoreszenz-Intensität (MFI) von über 1000 angenommen. Das postoperative Follow-up der HLA-Antikörper erfolgte zu den Terminen der Kontrolluntersuchungen (vgl. 3.1.1) ebenfalls zunächst mittels Screeningtest, bei auffälligem Ergebnis zusätzlich mittels Spezifizierungstest.

3.2.5 Lungenfunktionsdiagnostik

Bei jeder stationären oder ambulanten Aufnahme erfolgte eine lungenfunktionsdiagnostische Untersuchung mittels Spirometrie und Bodyplethysmographie. In der Studie berücksichtigte Parameter waren die forcierte Vitalkapazität (FVC), die totale Lungkapazität (TLC) und die expiratorische Einsekundenkapazität (FEV1).

3.2.6 CT-Thorax

Bei 111 Patienten lagen mindestens zwei HRCT-Thorax Untersuchungen in Inspirations- und Expirationssequenzen vor. Die Durchführung der CTs erfolgte unabhängig vom Studienprotokoll in Geräten der Firma Siemens Healthineers. Zur Rekonstruktion der Aufnahmen wurden die Kernel I50f, I70f und BI57d verwendet. Die Aufnahmen wurden mit einem Abstand zwischen den Schichten von 1 oder 3 mm rekonstruiert.

Durch Auswertungen der vollautomatischen YACTA-Software der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie der Universität Heidelberg (Version 2.8.5.36, programmiert von Oliver Weinheimer) wurde der Bronchialbaum und das Lungenparenchym analysiert. Zunächst wurde die Trachea identifiziert und der Bronchialbaum mittels grenzwertbasiertem Bereichswachstumsverfahren segmentiert. Für die folgenden Auswertungen wurde der Bronchialbaum von dem Lungenparenchym separiert, um eine Erkennung als Air Trapping oder Emphysem zu verhindern [68, 69].

Für die Analyse des Lungenparenchyms erfolgte die verformbare volumetrische Registrierung der Expirationsbilder in den korrespondierenden Inspirationsbildern [70]. So konnte trotz Volumenänderung jedem Voxel (= kleinstes Volumen in einem dreidimensionalen Datensatz) ein inspiratorischer und ein expiratorischer Dichtewert in Hounsfield units (HU) zugeordnet werden [60]. Im Parametric Response Mapping wurden normales Lungenparenchym (PRM_Normal), funktionelle Erkrankung der kleinen Atemwege (PRM_fSAD) und Emphysem (PRM_Emph) klassifiziert. Die Klassifizierung der einzelnen Voxel erfolgte anhand von Grenzwerten der inspiratorischen und expiratorischen Dichte [60]. Die Angaben erfolgten in Prozent.

Das Air Trapping wurde durch Grenzwerte definiert und in Prozent des gesamten Lungenparenchyms quantifiziert. Die Berechnung der Grenzwerte wurde von Goris et al. entwickelt. Für leichtes Air Trapping (AT1) wurde ein liberalerer Grenzwert und für schweres Air Trapping (AT3) ein entsprechender strengerer Grenzwert verwendet [71]. Die Bereiche mit AT3 waren in mittelschwerem Air Trapping (AT2) enthalten. AT1 enthielt ebenfalls AT2 und AT3.

Ein weiterer Air Trapping Parameter war das Verhältnis von mittlerer expiratorischer und inspiratorischer Lungendichte (E/I_MLA). Die expiratorische wurde durch die inspiratorische mittlere Lungendichte geteilt. Dieser Parameter nahm Werte zwischen 0 und 1 an. Je größer dieser Wert war, desto mehr Air Trapping bestand [64, 72].

Der relative Volumenunterschied im Intervall zwischen -856 und -950 HU (RVC856-950) wurde definiert als die Differenz zwischen expiratorischem und inspiratorischem relativen Lungenvolumen. Das relative Lungenvolumen war das Lungenvolumen mit einer Dichte zwischen -856 und -950 HU geteilt durch das totale Lungenvolumen mit Dichten > -950 HU

(ohne Emphysem). Dieser Parameter nahm Werte zwischen -1 und 0 an. Je größer (näher an 0) dieser Wert war, desto mehr Air Trapping bestand [64, 72].

Das Verhältnis von expiratorischem und inspiratorischem Lungenvolumen (E/I_LungVolume) nahm Werte zwischen 0 und 1 an.

Parameter	Einheit	Erläuterung
Insp_MLD	HU	Inspiratorische mittlere Lungendichte
Insp_LungVolume	ml	Inspiratorisches Lungenvolumen
Exp_MLD	HU	Expiratorische mittlere Lungendichte
Exp_LungVolume	ml	Expiratorisches Lungenvolumen
AT1	%	Leichtes Air Trapping
AT2	%	Mittelschweres Air Trapping
AT3	%	Schweres Air Trapping
PRM_Normal	%	normales Lungenparenchym im Parametric Response Mapping
PRM_fSAD	%	funktionelle Erkrankung der kleinen Atemwege im Parametric Response Mapping
PRM_Emph	%	Emphysem im Parametric Response Mapping
E/I_MLA		Verhältnis von mittlerer expiratorischer und inspiratorischer Lungendichte
RVC856-950		Relativer Volumenunterschied im Intervall zwischen -856 und -950 HU
E/I_LungVolume		Verhältnis von expiratorischem und inspiratorischem Lungenvolumen

Tabelle 1: Vorstellung der verwendeten radiologischen Parameter der YACTA-Software

3.3 Definitionen

CLAD

Nach Ausschluss anderer Ursachen eines FEV1-Verlustes war die CLAD definiert als ein irreversibler FEV1-Verlust von $\geq 20\%$ des Baseline-FEV1 über mindestens 3 Monaten. Der Baseline-FEV1 errechnete sich aus den beiden höchsten postoperativ gemessenen FEV1-Werten mit einem Mindestabstand von 3 Wochen. FEV1-Verluste, die noch keine 3 Monate bestanden, wurden als Verdacht auf eine CLAD bezeichnet. Die Stadieneinteilung in 4 Grade erfolgte anhand der in Tabelle 2 dargestellten Einteilung.

FEV1 / Baseline-FEV1	CLAD-Grad
>0,65 – 0,80	1
>0,50 – 0,65	2
>0,35 – 0,50	3
$\leq 0,35$	4

Tabelle 2: Stadieneinteilung der CLAD

BOS

Das BOS war definiert als eine CLAD mit einer obstruktiven Einschränkung der Lungenfunktion ohne restriktive Komponente. Diese obstruktive Einschränkung zeigte sich in einem FEV1/FVC-Ratio $<0,7$. Die TLC war im Verhältnis zur Baseline-TLC konstant und zeigte keinen Abfall um $\geq 10\%$. Die Baseline-TLC errechnete sich aus den beiden TLC-Werten zum Zeitpunkt der beiden für die Baseline-FEV1 verwendeten Werte.

RAS

Das RAS zeigte im Gegensatz zum BOS eine restriktive Lungenfunktionseinschränkung mit einem TLC-Verlust $\geq 10\%$ des Baseline-TLC. Der FEV1/FVC-Ratio war $\geq 0,7$.

Gemischter Phänotyp

Der gemischte Phänotyp hatte sowohl eine obstruktive als auch eine restriktive Lungenfunktionseinschränkung mit einem FEV1/FVC-Ratio $<0,7$ und einem TLC-Verlust $\geq 10\%$. Die einzelnen Einschränkungen konnten sich im Verlauf der CLAD entwickeln und mussten nicht beide bereits zum Krankheitsbeginn vorliegen.

Undefinierter Phänotyp

Als undefinierter Phänotyp wurden alle CLAD-Patienten zusammengefasst, die keiner der 3 anderen Phänotypen eindeutig zugeordnet werden konnten. Auch Patienten, die im Krankheitsverlauf zwischen BOS und RAS wechselten, wurden dieser Gruppe angerechnet.

Phänotyp	FEV1-Verlust	FEV1/FVC-Ratio	TLC-Verlust
BOS	$\geq 20\%$	$<0,7$	$<10\%$
RAS	$\geq 20\%$	$\geq 0,7$	$\geq 10\%$
Gemischter Phänotyp	$\geq 20\%$	$<0,7$	$\geq 10\%$
Undefinierter Phänotyp	$\geq 20\%$	$\geq 0,7$	$<10\%$

Tabelle 3: Phänotypen der CLAD

Persistente DSA

DSA wurden als persistente DSA definiert, wenn sie nach dem erstmaligen Nachweis durchgängig nachweisbar waren oder nach kurzzeitiger negativer Testung in der Folge wieder nachweisbar waren. Dies geschah unter der Annahme, dass die DSA zum Zeitpunkt des negativen Ergebnisses lediglich kurzfristig unterhalb der Nachweisgrenze mit einer MFI von 1000 waren.

Transiente DSA

DSA, die nach erstmaligem Nachweis innerhalb eines Jahres nicht mehr nachweisbar waren und auch in der Folge nicht wieder auftraten, wurden als transiente DSA definiert.

3.4 Statistische Methoden

Die Datenbank mit den klinischen Daten der Patienten wurde mit Microsoft Excel 2010 erstellt. Es erfolgte eine Anonymisierung der Patienten mittels Patienten-ID. Eine Identifizierung der Patienten war über eine separate Microsoft Excel Tabelle möglich.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics 20. Die Angabe von nominal und ordinal skalierten Variablen erfolgte als Anzahl (n) und in Prozent (%). Metrisch skalierte Variablen wurden als Mittelwerte mit Standardabweichung (SD) berichtet. Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen wurden als Mediane berichtet und graphisch mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Zur Korrelation zweier metrischer Variablen wurde eine Korrelation nach Pearson durchgeführt. Bei 2 nominal skalierten Variablen oder einer nominal und einer ordinal skalierten Variablen erfolgte die Testung mittels Chi-Quadrat-Test. Der Vergleich der Mittelwerte zweier Gruppen erfolgte mithilfe des T-Tests für unabhängige Stichproben, bei mehr als 2 Gruppen wurde eine ANOVA-Analyse durchgeführt. Getestet wurde auf dem üblichen Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Beschreibung des Patientenkollektives

	Minimal	Maximal	Durchschnittlich	
Alter in Jahren	18	67	52,4 ($\pm 11,6$)	
		Anzahl (n)	Prozent (%)	Durchschnittsalter
Geschlecht	männlich	104	52,0 %	54,0 ($\pm 10,2$)
	weiblich	96	48,0 %	50,6 ($\pm 13,2$)
Diagnose	IPF	61	30,5 %	56,6 ($\pm 7,4$)
	COPD	44	22,0 %	58,1 ($\pm 6,6$)
	EAA	25	12,5 %	51,6 ($\pm 9,6$)
	CF	23	11,5 %	30,3 ($\pm 7,1$)
	ILD	21	10,5 %	56,9 ($\pm 8,8$)
	Sarkoidose	8	4,0 %	50,8 ($\pm 7,6$)
	PHT	5	2,5 %	34,8 ($\pm 11,9$)
	CLAD	2	1,0 %	52,5 ($\pm 7,8$)
andere	11	5,5 %	54,3 ($\pm 9,4$)	
Operationsverfahren	SLTx	69	34,5 %	60,1 ($\pm 4,8$)
	DLTx	131	65,5 %	48,3 ($\pm 12,4$)

Tabelle 4: Demographische Daten des Patientenkollektives

(IPF: idiopathische Lungenfibrose, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, EAA: exogene allergische Alveolitis, CF: cystische Fibrose, ILD: interstitielle Lungenerkrankung, PHT: pulmonale Hypertonie, CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, SLTx: Singe-Lungentransplantation, DLTx: Doppellungentransplantation)

Alter und Geschlecht

Eingeschlossen wurden insgesamt 200 Patienten zwischen 18 und 67 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 52,4 Jahren. Die Altersverteilung ist Abbildung 2 zu entnehmen. 104 Patienten waren männlich (52%) und 96 weiblich (48%).

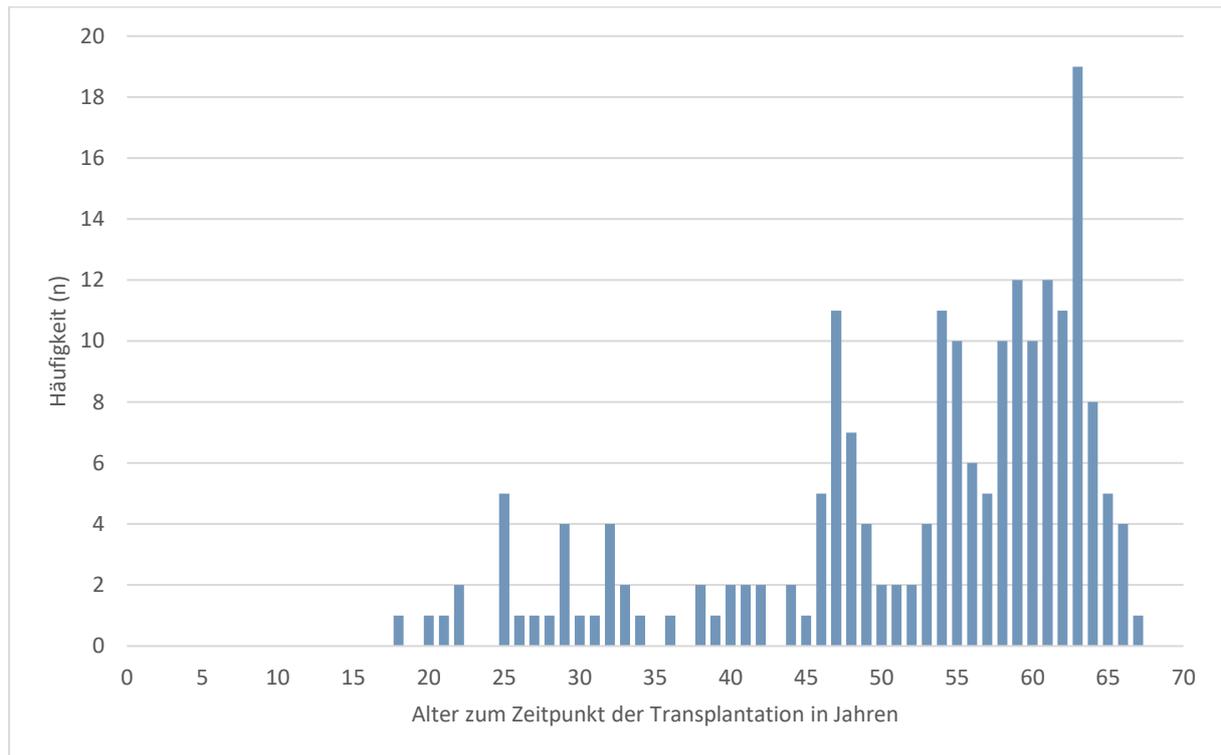


Abbildung 2: Altersverteilung des Patientenkollektives

Zur Transplantation führende Diagnose

Die häufigste zur Transplantation führende Diagnose war die idiopathische Lungenfibrose (IPF) mit 61 betroffenen Patienten (30,5%), gefolgt von der COPD mit 44 Patienten (22,0%). 2 Patienten (1,0%) wurden aufgrund einer CLAD retransplantiert.

Wie Tabelle 4 zu entnehmen ist, waren die Patienten mit der Diagnose cystischer Fibrose (CF) mit durchschnittlich 30,3 Jahren zum Zeitpunkt der Transplantation die jüngsten gefolgt von den Patienten mit der Diagnose pulmonaler Hypertonie (PHT) mit 34,8 Jahren. Am ältesten waren die Patienten mit COPD mit $58,1 \pm 6,6$ Jahren. Ebenfalls eher alt waren Patienten mit ILD ($56,9 \pm 8,8$ Jahre) und IPF ($56,6 \pm 7,4$ Jahre).

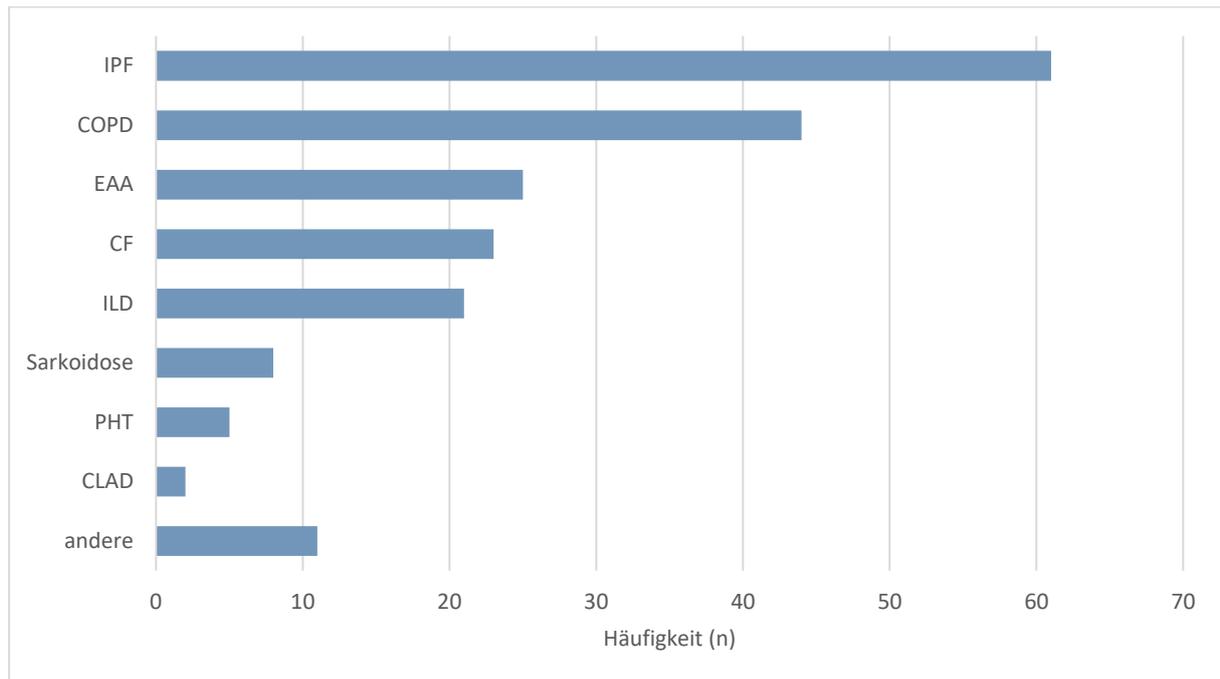


Abbildung 3: Zur Transplantation führende Diagnosen

(IPF: idiopathische Lungenfibrose, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, EAA: exogene allergische Alveolitis, CF: cystische Fibrose, ILD: interstitielle Lungenerkrankung, PHT: pulmonale Hypertonie, CLAD: chronische Transplantatdysfunktion)

Das Operationsverfahren

Abbildung 4 ist die Verteilung der angewandten Operationsverfahren zu entnehmen. 130 Patienten (65,0%) erhielten eine Doppellungentransplantation (DLTx). Eine Single-Lungentransplantationen (SLTx) erhielten insgesamt 69 Patienten (34,5%). Ein Patient (0,5%) erhielt zusätzlich zu einer DLTx eine Lebertransplantation. Dieser Patient wurde in den folgenden Untersuchungen der Gruppe DLTx zugerechnet. Das Durchschnittsalter der Patienten mit DLTx war mit 48,3 (\pm 12,4) Jahren signifikant niedriger als das Durchschnittsalter der Patienten mit SLTx mit 60,1 (\pm 4,8) Jahren ($p < 0,001$). Sämtliche CF- und PHT-Patienten erhielten eine DLTx. Deutlich seltener wurden im Vergleich COPD-Patienten (54,5%), IPF-Patienten (52,5%) und ILD-Patienten (52,4%) doppellungentransplantiert.

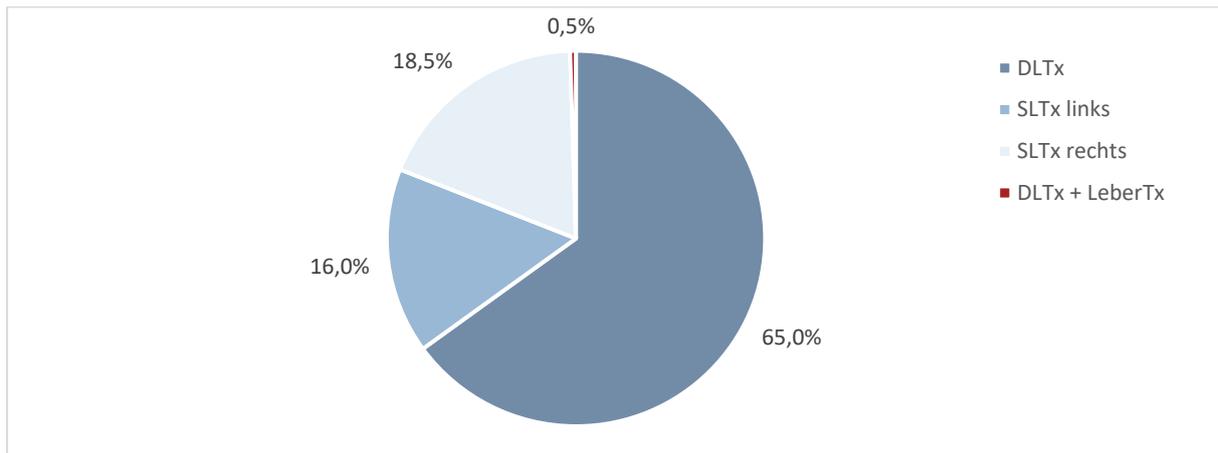


Abbildung 4: Durchgeführtes Operationsverfahren

(SLTx: Singe-Lungentransplantation, DLTx: Doppellungentransplantation, LeberTx: Lebertransplantation)

4.2 Perioperativer Verlauf

Ischämiezeit

Die Zeitspanne zwischen der Klemmzeit der Aorta ascendens bei der Explantation und der Freigabe des Blutstroms bei der Implantation wird als Ischämiezeit bezeichnet. Im Rahmen einer DLTx wurde die zuletzt freigegebene Seite in der Berechnung berücksichtigt. Ein signifikanter Unterschied ergab sich entsprechend für das Operationsverfahren (SLTx 472 Minuten und DLTx 558 Minuten; $p=0,001$). Die mittlere Ischämiezeit der verstorbenen unterschied sich nicht signifikant von der der überlebenden Patienten (vgl. Tabelle 5).

Beatmungszeit

Doppellungentransplantierte Patienten benötigten postoperativ eine signifikant längere invasive Beatmung als einzellungentransplantierte Patienten (18,0 Tage vs. 4,3 Tage; $p=0,001$). Außerdem ergab sich ein Trend für längere postoperative Beatmung für Patienten mit DSA (18,1 Tage vs. 10,4 Tage; $p=0,068$). Kein Unterschied war in der Beatmungsdauer der Patienten mit CLAD und ohne CLAD feststellbar. Ebenfalls bestand kein Einfluss der Beatmungszeit auf das Überleben der Patienten.

Blutprodukte

Für 137 Patienten lagen Daten für perioperativ verwendete korpuskuläre Blutprodukte vor. Bei Doppellungentransplantationen wurden signifikant mehr korpuskuläre Blutprodukte im perioperativen Verlauf benötigt. Patienten, die eine CLAD entwickelten, erhielten überraschenderweise perioperativ signifikant weniger Blutprodukte als Patienten ohne CLAD (5,8 vs. 13,7; $p=0,002$).

Extrakorporale Membranoxygenierung

Bei 98 von 190 Patienten war perioperativ die Anlage einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) notwendig. Dies war bei einer DLTx signifikant häufiger als bei einer SLTx der Fall (67,7% und 21,2%; $p < 0,001$). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten. Auch hatte die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie keinen Einfluss auf die Entstehung von DSA oder die Entwicklung einer CLAD.

			p-Wert
Ischämiezeit in Minuten (SD)	Keine CLAD (n=90)	548 (± 121)	0,002
	CLAD (n=27)	461 (± 132)	
	Überlebend (n=104)	528 (± 135)	0,972
	Verstorben (n=37)	529 (± 139)	
Postoperative Beatmungszeit in Tagen (SD)	Keine CLAD (n=125)	12,2 ($\pm 19,7$)	0,344
	CLAD (n=32)	8,8 ($\pm 12,1$)	
	Überlebend (n=138)	12,2 ($\pm 18,5$)	0,426
	Verstorben (n=49)	16,6 ($\pm 37,0$)	
Anzahl korpuskulärer Blutprodukte in n (SD)	Keine CLAD (n=92)	13,7 ($\pm 21,0$)	0,002
	CLAD (n=21)	5,8 ($\pm 5,4$)	
	Überlebend (n=96)	13,8 ($\pm 20,8$)	0,678
	Verstorben (n=41)	12,2 ($\pm 23,7$)	
Häufigkeit einer Extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) in % (n)	Keine CLAD (n=133)	54,1% (n=77)	0,373
	CLAD (n=30)	40,0% (n=12)	
	Überlebend (n=142)	54,2% (n=77)	0,138
	Verstorben (n=48)	43,8% (n=21)	

Tabelle 5: Der perioperative Verlauf

(CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, SD: Standardabweichung)

4.3 Beobachtungszeitraum

Der beobachtete Zeitraum erstreckte sich je nach Patienten zwischen 1,3 Monaten und 66,8 Monaten mit einer Standardabweichung von $\pm 17,3$ Monaten. Hierzu wurden zwischen 1 und 10 ($\pm 2,4$) postoperative Kontrolluntersuchungen erfasst. Es ergibt sich ein durchschnittliches Follow-Up von 34,7 Monaten und 6,4 Kontrolluntersuchungen pro Patienten. Der letzte in diese Auswertung einbezogene Patient wurde am 01.10.2017 transplantiert. Die postoperativen Kontrolluntersuchungen der Patienten wurden bis zum 30.04.2019 erfasst, sodass ein Follow-Up von mindestens einem Jahr sicher gewährleistet werden konnte.

4.4 Postoperative Outcome-Parameter

Die postoperative Nachsorge wurde mit regelmäßig durchgeführten Kontrolluntersuchungen sichergestellt. Hierzu erfolgte entweder die stationäre Aufnahme der Patienten für wenige Tage oder, wenn vertretbar, ein ambulanter Verbleib. Die erhobenen Outcome-Parameter sind im folgenden Abschnitt dargestellt und analysiert.

4.4.1 Postoperatives Überleben

Zum Ende des Beobachtungszeitraums lebten 147 der 200 (73,5%) eingeschlossenen Patienten. Zusätzlich zum Gesamtüberleben wurden noch das 1-5 Jahresüberleben bestimmt.

Zu allen 200 Patienten gab es ein Follow-Up von mindestens einem Jahr. Im ersten Jahr nach der Transplantation verstarben 20 Patienten, es ergab sich ein 1-Jahresüberleben von 90,0%. Bei 32 Patienten lagen zwischen Transplantation und Ende des Beobachtungszeitraumes mindestens 5 Jahren. Es ergab sich ein 5-Jahresüberleben von 62,5% (n=20). Die weiteren Überlebensquoten sind Tabelle 6 zu entnehmen.

	Überlebensrate	Überlebensraten von Patienten mit und ohne DSA			Überlebensraten von Patienten mit persistenten und transienten DSA		
		DSA positiv	DSA negativ	p-Wert	persistente DSA	transiente DSA	p-Wert
Gesamtüberleben (n=200)	73,5% (n=147)	70,7% (n=53)	75,2% (n=94)	p=0,294	58,8% (n=20)	80,5% (n=33)	p=0,036
1-Jahresüberleben (n=200)	90,0% (n=180)	88,0% (n=66)	91,2% (n=114)	p=0,309	76,5% (n=26)	97,6% (n=40)	p=0,006
2-Jahresüberleben (n=171)	78,9% (n=135)	74,6% (n=50)	81,7% (n=85)	p=0,178	64,5% (n=20)	83,3% (n=30)	p=0,069
3-Jahresüberleben (n=123)	74,8% (n=92)	74,0% (n=37)	75,3% (n=55)	p=0,514	64,0% (n=16)	84,0% (n=21)	p=0,098
4-Jahresüberleben (n=78)	69,2% (n=54)	69,0% (n=20)	69,4% (n=34)	p=0,582	46,7% (n=7)	92,9% (n=13)	p=0,009
5-Jahresüberleben (n=32)	62,5% (n=20)	46,2% (n=6)	73,7% (n=14)	p=0,114	28,6% (n=2)	66,7% (n=4)	p=0,209

Tabelle 6: Gesamtüberleben und 1- bis 5-Jahresüberleben des Patientenkollektives sowie der Gruppen DSA positiv, DSA negativ, persistente DSA und transiente DSA

(DSA: donor-spezifische HLA-Antikörper)

4.4.2 Donor-spezifische HLA-Antikörper

Von den insgesamt 200 Patienten entwickelten 75 der Patienten (37,5%) im beobachteten postoperativen Zeitraum wenigstens einmalig de-novo DSA. Präformierte DSA wurden im Folgenden nicht betrachtet. Im Durchschnitt traten die DSA nach $191,8 \pm 314,3$ Tagen auf mit einem Minimum von 11 Tagen und einem Maximum von 1696 Tagen. Der Median betrug

45 Tage. Die Zeitintervalle zwischen Transplantation und den erstmalig positiven Testergebnissen sind in Abbildung 5 dargestellt.

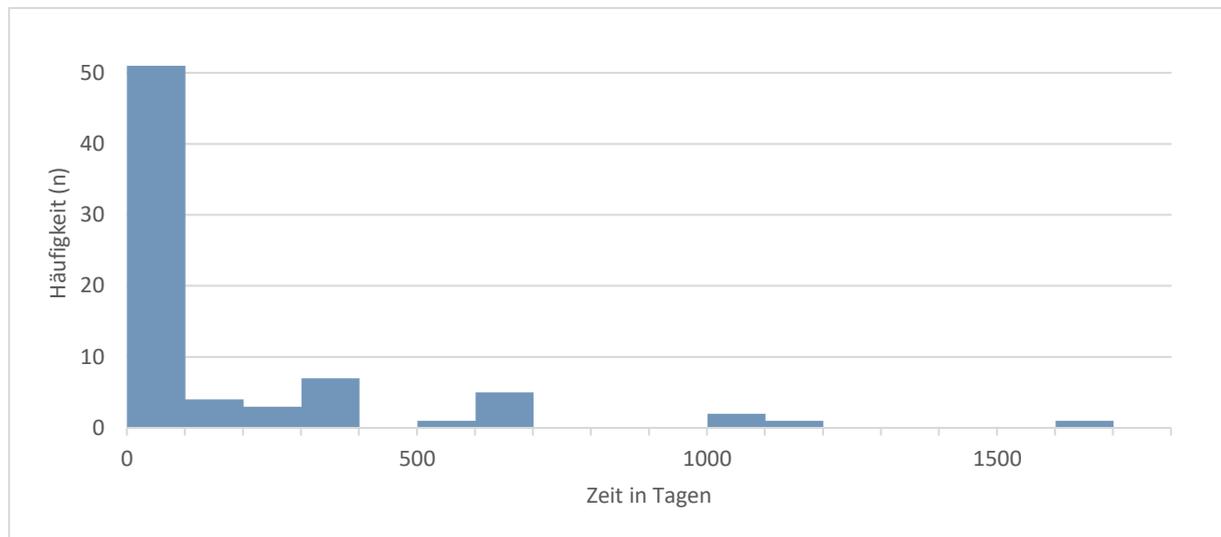


Abbildung 5: Zeitintervall zwischen Transplantation und erstmaligem Auftreten der DSA
(DSA: donor-spezifische HLA-Antikörper)

DSA Persistenz

Die DSA wurden in transiente und persistente Antikörper unterschieden. Als transient wurden alle DSA definiert, die innerhalb eines Jahres nach dem erstmaligen Auftreten nicht mehr nachgewiesen werden konnten. Alle anderen DSA galten als persistent (vgl. 3.3).

Wie in Abbildung 6 dargestellt, waren von den insgesamt 75 DSA positiven Patienten bei 41 Patienten (54,7%) die DSA innerhalb eines Jahres und in der Folge nicht mehr nachweisbar und wurden folglich als transient gewertet. Die DSA der übrigen 34 Patienten (45,3%) galten als persistente DSA.

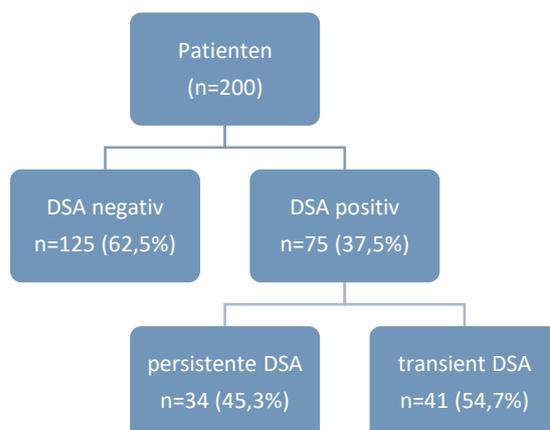


Abbildung 6: Inzidenz der DSA und deren Persistenz
(DSA: donor-spezifische HLA-Antikörper)

4.4.3 Chronische Transplantatdysfunktion

Im Rahmen der Kontrolluntersuchungen wurden Lungenfunktionsuntersuchungen durchgeführt. Für 184 Patienten der 200 Patienten lagen verwertbare LUFU-Daten vor. 32 Patienten (17,4%) entwickelten einen persistenten (mindestens 3 Wochen anhaltenden) FEV1-Verlust von mindestens 20% der Baseline-FEV1. Nach den Kriterien der ISHLT wurde somit die Diagnose CLAD gestellt (vgl. 1.2.1). Die Baseline-FEV1 berechnete sich als Mittelwert der beiden höchsten Einzelmessungen der FEV1 mit einem Mindestabstand von 3 Wochen. Bei 15 Patienten (8,2%) bestand zum Ende des Beobachtungszeitraumes in der LUFU der Verdacht auf eine CLAD. Diese Gruppe beinhaltet unter anderem 3 Patienten, bei denen andere mögliche Ursachen für einen FEV1-Verlust bestanden (Bronchialstenose n=2, kardiale Dekompensation n=1). Bei 12 Patienten konnte die CLAD aufgrund eines zu kurzen zeitlichen Verlaufs per Definition nicht als bestätigt angesehen werden. Die übrigen 137 Patienten (74,5%) zeigten stabile FEV1-Werte. Es wurde jeweils die Hälfte der 32 CLAD-Patienten single- und doppelungentransplantiert. Bei gesicherter Diagnose CLAD erfolgte die Einstufung in die CLAD-Grade anhand der zuletzt gemessenen FEV1-Werte.

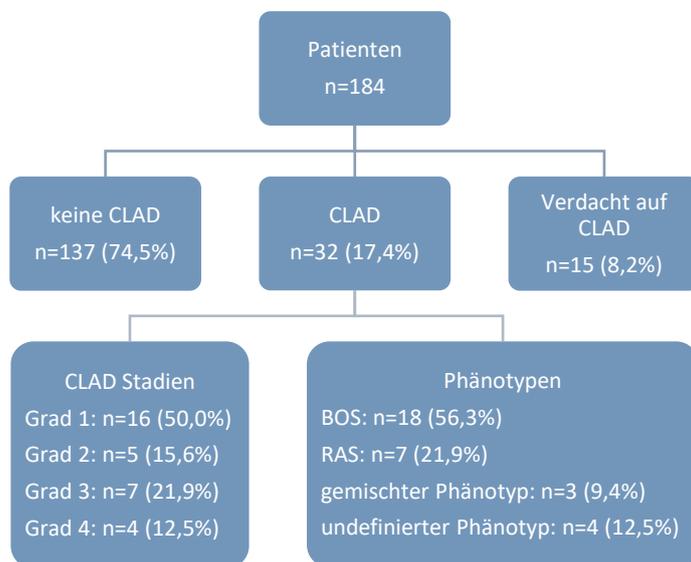


Abbildung 7: Inzidenz und Stadien der CLAD sowie die Inzidenz der einzelnen Phänotypen

(CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, RAS: restriktives Allograft-Syndrom)

Stadien der CLAD

Die Hälfte der 32 bestätigten CLAD-Patienten befand sich zum Ende des Beobachtungszeitraumes am Beginn der Erkrankung. Immerhin ein Drittel der CLAD-Patienten (34,4%, n=11) litten bereits unter einer schweren CLAD im Stadium 3 oder 4 mit

FEV1-Werten $\leq 50\%$ des Baseline-FEV1. Die Einteilung erfolgte wie in Tabelle 2 (vgl. 3.3) beschrieben nach Kriterien der ISHLT.

CLAD-Phänotypen

Nach gesicherter CLAD-Diagnose ordneten wir unsere 32 Patienten den 4 bekannten Phänotypen zu. Etwas mehr als die Hälfte erkrankte am bisher häufigsten Phänotyp BOS. Diesen Phänotyp definiert eine Obstruktion, die sich in einer Verringerung des Verhältnisses zwischen FEV1 und funktionaler Vitalkapazität (FVC) auf unter 0,7 zeigt. Das bedeutet, dass bei forcierter Ausatmung in einer Sekunde weniger als 70% des maximal möglichen Volumens (FVC) ausgeatmet werden können. Dem Phänotyp RAS ordneten wir 21,9% (n=7) unserer CLAD-Patienten zu. Dieser restriktive Erkrankungsverlauf zeigt sich in einem Verlust der Totalen Lungkapazität (TLC) von mindestens 10% des Baseline-Wertes. Der gemischte Phänotyp kombiniert die obstruktive und restriktive Lungenfunktionseinschränkung der Phänotypen BOS und RAS. Bei 4 Patienten war keine eindeutige Zuordnung möglich, sodass sie dem undefinierten Phänotyp zugeordnet wurden. Eine Übersicht über die Definitionen der Phänotypen findet sich in Tabelle 3 auf Seite 18.

Zeit von der Transplantation bis zur Diagnose CLAD

Die Diagnose CLAD wurde durchschnittlich 613 ± 416 Tage nach der Transplantation gestellt, der Median betrug 423,5 Tage. Das RAS trat mit durchschnittlich 858 ± 446 Tagen (Median 986 Tage) deutlich später auf als die anderen Phänotypen. Es lagen jedoch keine signifikanten Unterschiede vor.

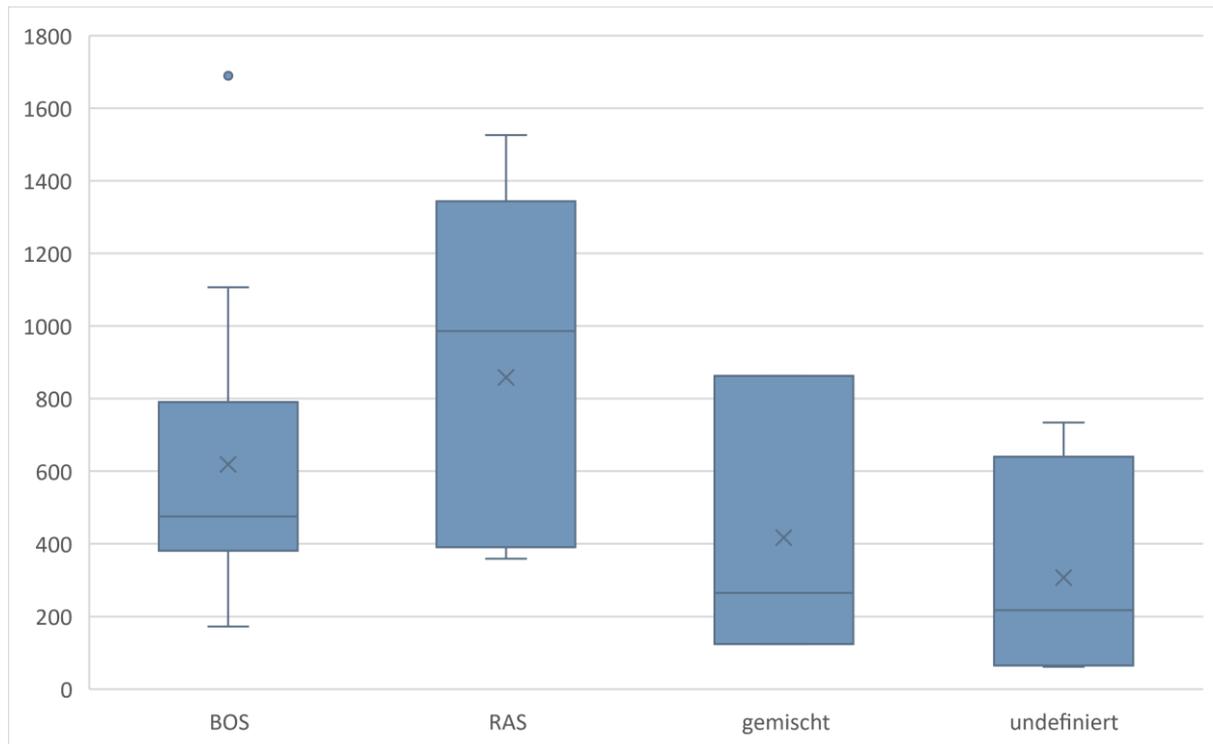


Abbildung 8: Zeitintervall zwischen Transplantation und CLAD-Diagnose der verschiedenen Phänotypen

Zeitangabe in Tagen (CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, RAS: restriktives Allograft-Syndrom)

4.5 Zusammenhänge zwischen postoperativem Überleben, dem Auftreten von DSA und der Entwicklung einer CLAD

4.5.1 Das Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom Auftreten der DSA

DSA positive und negative Patienten

Das Überleben der Patienten wurde in Abhängigkeit von der Entwicklung der DSA analysiert. Von insgesamt 75 DSA positiven Patienten überlebten bis zum Ende des beobachteten Zeitraumes 70,7% (n=53). Im Vergleich dazu überlebten 75,2% (n=94) der 125 DSA negativen Patienten (p=0,294).

DSA positive Patienten zeigten im 1-5 Jahresüberleben ein erhöhtes Risiko zu versterben. Es waren jedoch nur geringe Unterschiede ohne statistische Signifikanz feststellbar. Der größte Unterschied ergab sich im 5-Jaheresüberleben. 46,2% (n=6) der DSA positiven Patienten im Vergleich zu 73,7% (n=14) der DSA negativen Patienten überlebten die ersten 5 Jahre nach der Transplantation (p=0,114). Die weiteren Ergebnisse können Tabelle 6 auf Seite 26 entnommen werden.

Das geschätzte Überleben nach Kaplan-Meier der DSA negativen Patienten betrug 69,6% im Vergleich zu 56,8% der DSA positiven Patienten. Der Log-Rank-Test erbrachte keine

signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen ($p=0,467$). Das mediane Überleben konnte bei jeweils über 50% geschätztem Überleben nicht errechnet werden.

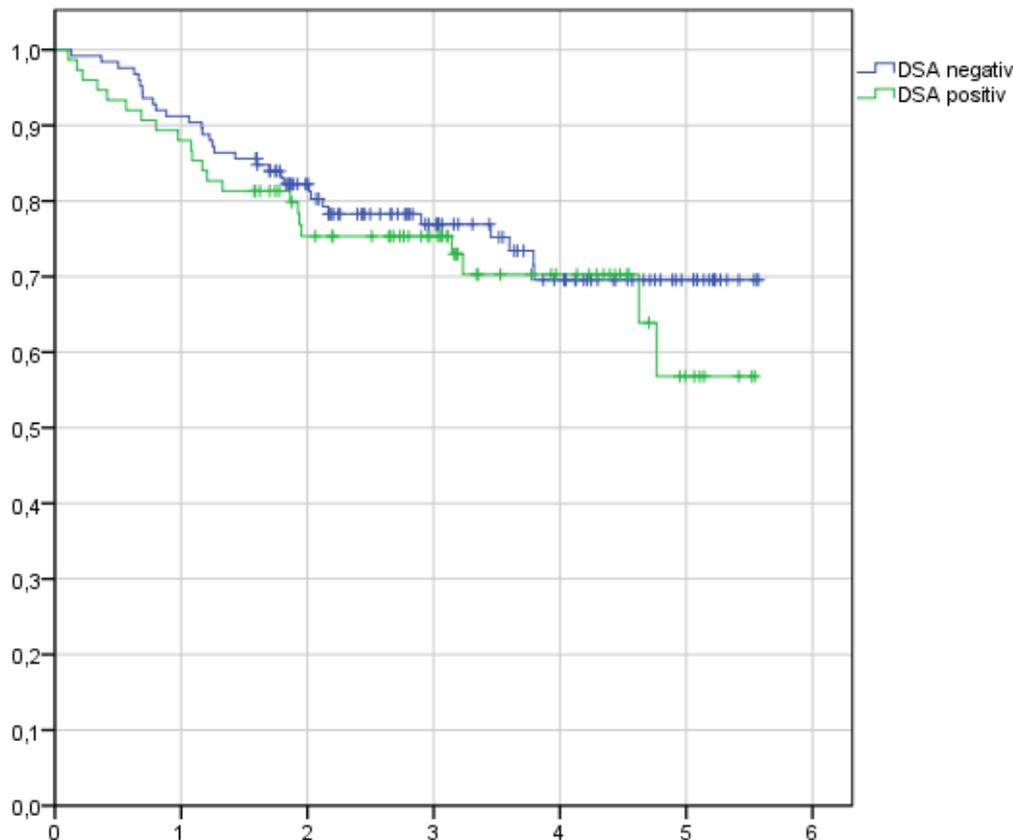


Abbildung 9: Überleben von Patienten mit und ohne DSA nach Kaplan-Meier

Zeitangabe in Jahren (x-Achse), Log-Rank-Test $p=0,467$, geschätztes Überleben ohne DSA: 69,6%, geschätztes Überleben mit DSA: 56,8% (DSA: donor-spezifische HLA-Antikörper)

Persistente und transiente DSA

Bei der genaueren Betrachtung der DSA positiven Patienten zeigten sich Überlebensvorteile auf der Seite der transienten DSA. Zum Ende der Beobachtungsperiode überlebten 80,5% der Patienten mit transienten DSA im Vergleich zu 58,8% der Patienten mit persistenten DSA ($p=0,036$). Auch im 1-Jahresüberlebens mit 97,6% der Patienten mit transienten DSA zu 76,5% der Patienten mit persistenten DSA ($p=0,006$) und im 4-Jahresüberlebens (92,9% und 46,7%; $p=0,009$) gingen persistente DSA mit einem signifikant erhöhten Risiko zu versterben einher (vgl. Tabelle 6). Patienten mit transienten DSA hatten außerdem ein reduziertes Risiko zu versterben verglichen mit der Kontrollgruppe der Patienten ohne DSA.

Auch hier führten wir eine Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier (vgl. Abbildung 10) durch. Die geschätzte Überlebensrate der Patienten mit transienten DSA lag mit 70,6% in etwa doppelt so hoch wie die Überlebensrate der Patienten mit persistenten DSA (36,3%). Der

Log-Rank-Test erbrachte einen signifikanten Überlebensvorteil der Patienten mit transienten DSA ($p=0,025$). Das mediane Überleben der Patienten mit persistenten DSA betrug 4,8 Jahre.

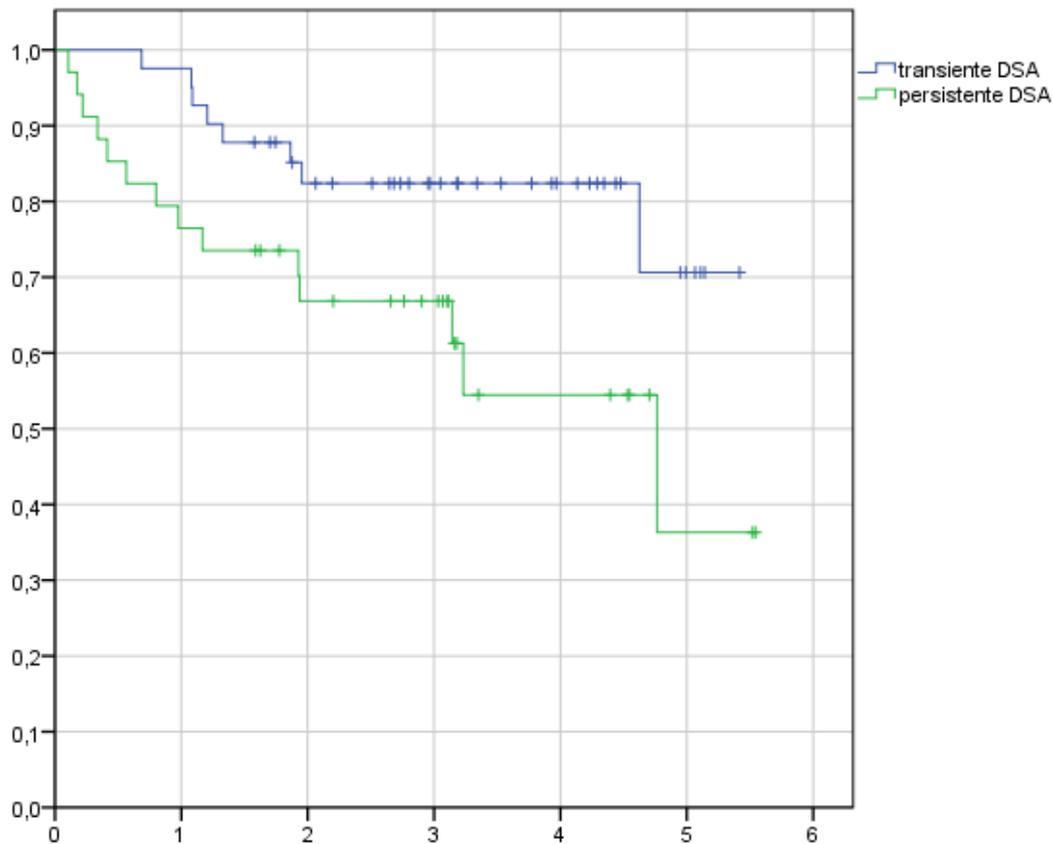


Abbildung 10: Überleben von Patienten mit transienten DSA und persistenten DSA nach Kaplan-Meier

Zeitangabe in Jahren (x-Achse), Log-Rank-Test $p=0,025$, geschätztes Überleben mit transienten DSA: 70,6%, geschätztes Überleben mit persistenten DSA: 36,3%, medianes Überleben persistente DSA: 4,8 Jahre (DSA: donor-spezifische HLA-Antikörper)

4.5.2 DSA als Risikofaktor für die Entwicklung einer CLAD

Für DSA positive Patienten ergab sich ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer CLAD. Von insgesamt 60 DSA positiven Patienten mit vorliegenden LUFU-Daten wurde bei 28,3% ($n=17$) die Diagnose CLAD gestellt und bestätigt. Im Vergleich dazu entwickelten von 109 DSA negativen Patienten nur 13,8% ($n=15$) im beobachteten Zeitraum eine CLAD ($p=0,019$).

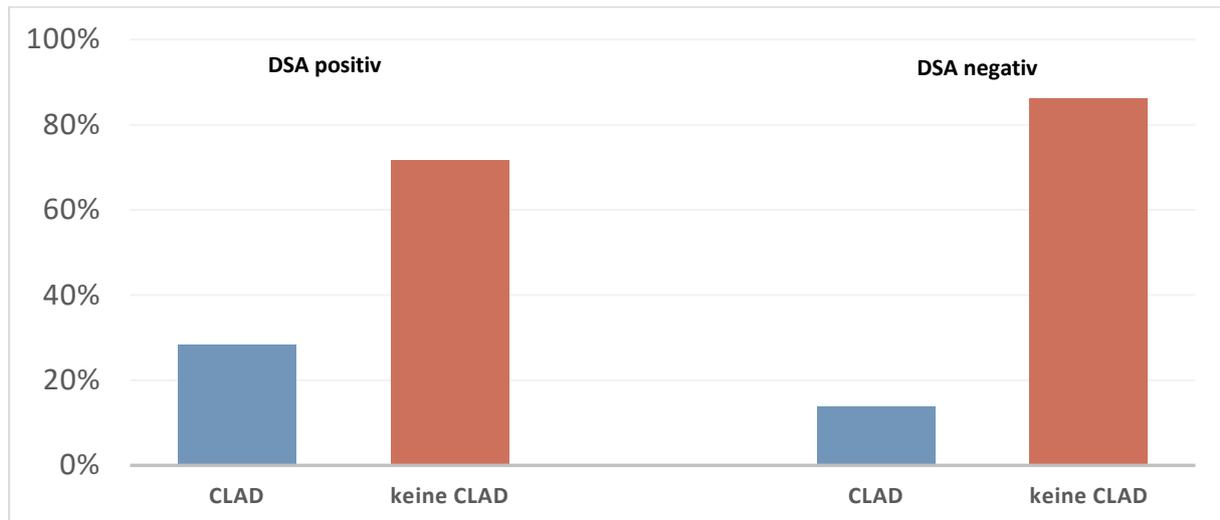


Abbildung 11: Einfluss der DSA auf die Entwicklung einer CLAD

$p=0,019$ (DSA: donor-spezifische HLA-Antikörper, CLAD: chronische Transplantatdysfunktion)

Die Überprüfung mittels Kaplan-Meier-Analyse erbrachte ähnliche Ergebnisse. DSA negative Patienten hatten zum Ende des Beobachtungszeitraumes mit einem CLAD-freien Überleben von 80,2% eine signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit an einer CLAD zu erkranken als Patienten mit DSA (geschätztes CLAD-freies Überleben 51,7%; $p=0,018$).

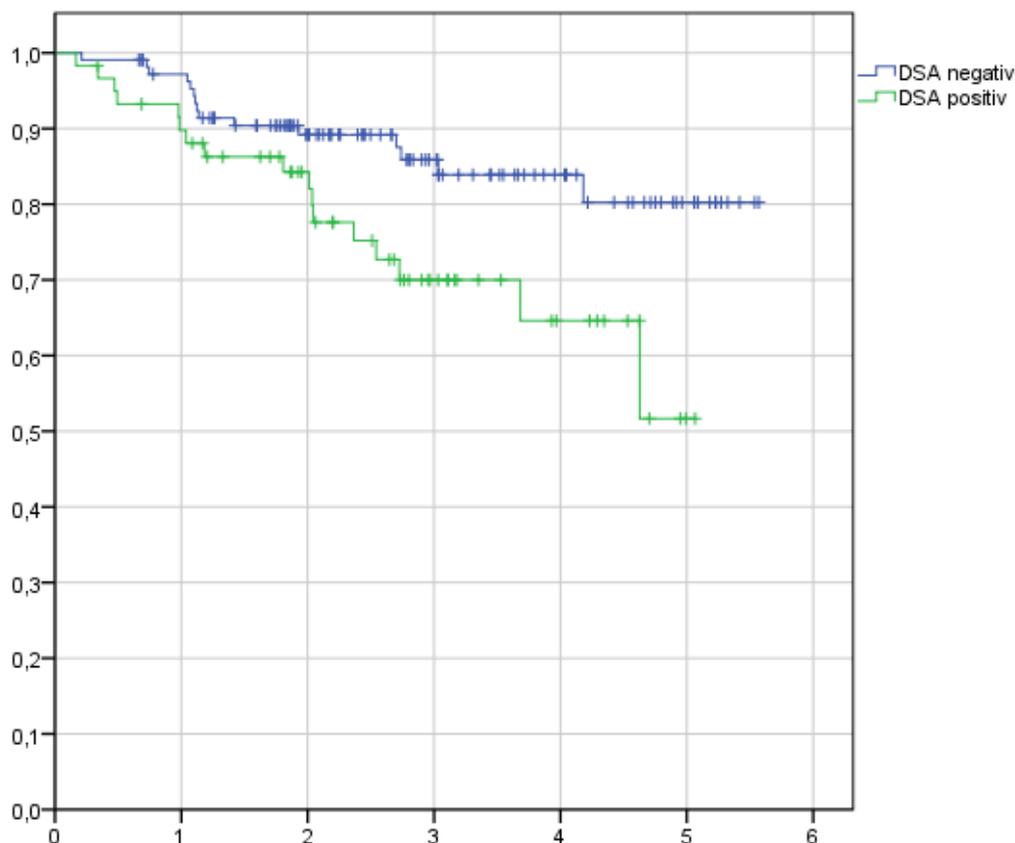


Abbildung 12: CLAD-freies Überleben der DSA positiven und negativen Patienten nach Kaplan-Meier

Zeitangabe in Jahren (x-Achse), Log-Rank-Test $p=0,018$, geschätztes CLAD-freies Überleben ohne DSA: 80,2%, geschätztes CLAD-freies Überleben mit DSA: 51,7% (DSA: donor-spezifische HLA-Antikörper, CLAD: chronische Transplantatdysfunktion)

Mit 38,5% (n=10) entwickelten Patienten mit persistenten DSA häufiger eine CLAD als Patienten mit transienten DSA (20,6% (n=7)). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,109$).

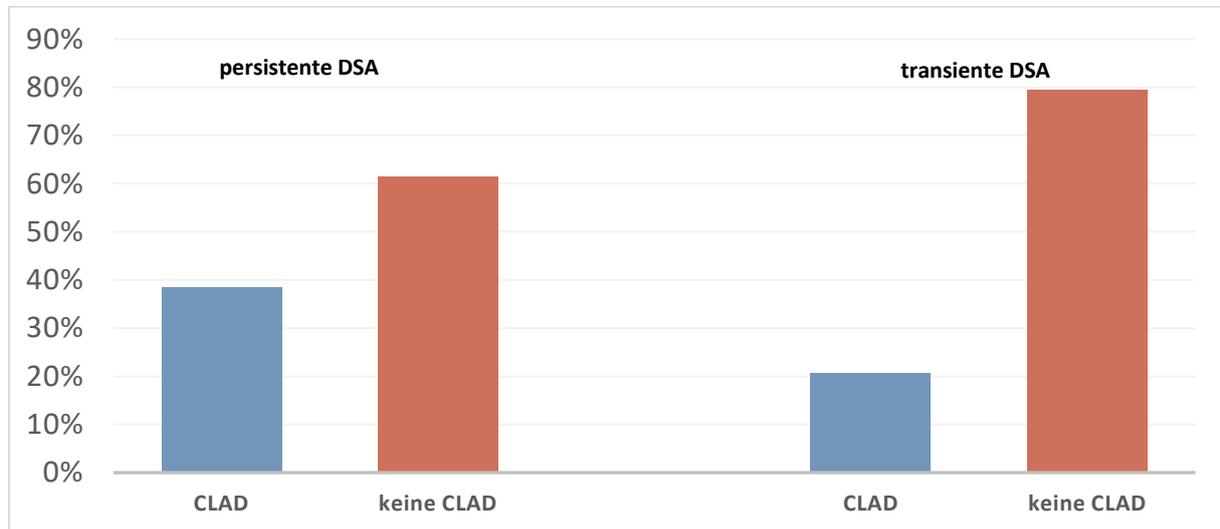


Abbildung 13: Einfluss der persistenten und transienten DSA auf die Entwicklung einer CLAD
 $p=0,109$ (DSA: donor-spezifische HLA-Antikörper, CLAD: chronische Transplantatdysfunktion)

Auch in der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich eine deutlich niedrigere Wahrscheinlichkeit für ein CLAD-freies Überleben für Patienten mit persistenten DSA, jedoch war auch dieses Ergebnis nicht signifikant.

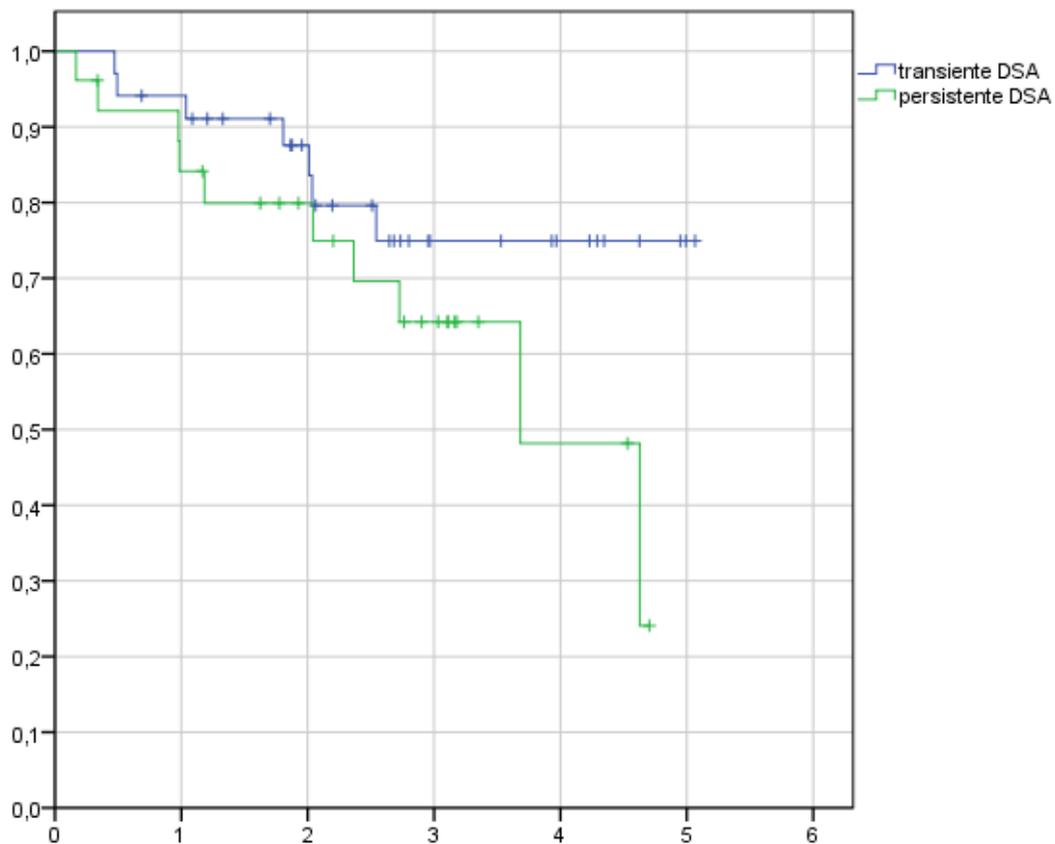


Abbildung 14: CLAD-freies Überleben der Patienten mit transienten und persistenten DSA nach Kaplan-Meier
 Zeitangabe in Jahren (x-Achse), Log-Rank-Test $p=0,148$, geschätztes CLAD-freies Überleben mit transienten DSA: 74,9%,
 geschätztes CLAD-freies Überleben mit persistenten DSA: 24,1%, medianes CLAD-freies Überleben mit persistenten DSA: 3,7
 Jahre (DSA: donor-spezifische HLA-Antikörper, CLAD: chronische Transplantatdysfunktion)

4.5.3 Das Überleben der Patienten mit der Diagnose CLAD

Patienten mit einer CLAD oder dem Verdacht auf eine CLAD hatten zum Ende des Beobachtungszeitraumes mit 57,2% eine deutlich geringere Überlebenschance als Patienten ohne CLAD mit 74,8%. Diese Unterschiede waren nicht signifikant.

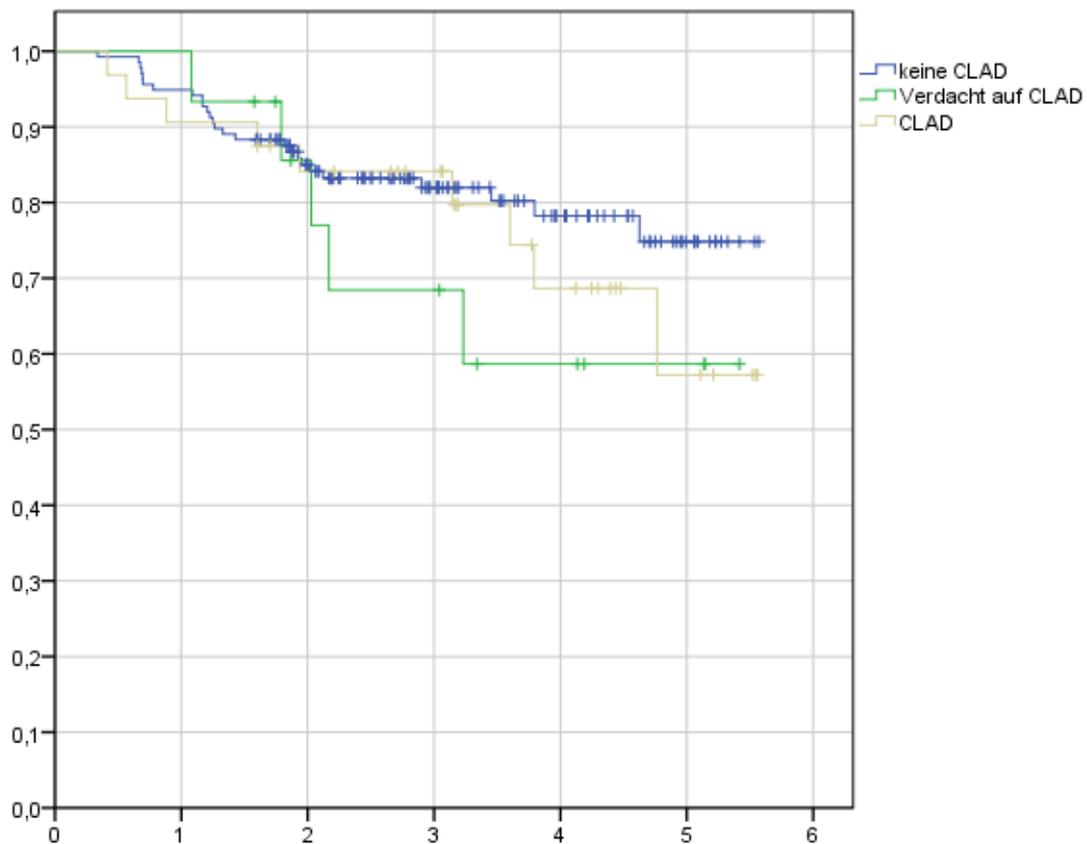


Abbildung 15: Überleben von Patienten mit und ohne CLAD sowie mit Verdacht auf CLAD nach Kaplan-Meier
 Zeitangabe in Jahren (x-Achse), Log-Rank-Test $p=0,452$, geschätztes Überleben ohne CLAD: 74,8%, geschätztes Überleben mit Verdacht auf CLAD: 58,7%, geschätztes Überleben mit CLAD: 57,2% (CLAD: chronische Transplantatdysfunktion)

Das durchschnittliche Überleben nach der Diagnosestellung der CLAD betrug 604 Tage mit einer Standardabweichung von 416 Tagen und einem medianen Überleben von 483 Tagen. Patienten mit dem Phänotyp BOS überlebten im Median mit 656,5 Tagen länger als die Patienten mit anderen Phänotypen (vgl. Abbildung 16). Patienten mit RAS hatten ein medianes Überleben von 414 Tagen. Signifikante Unterschiede zeigten sich nicht.

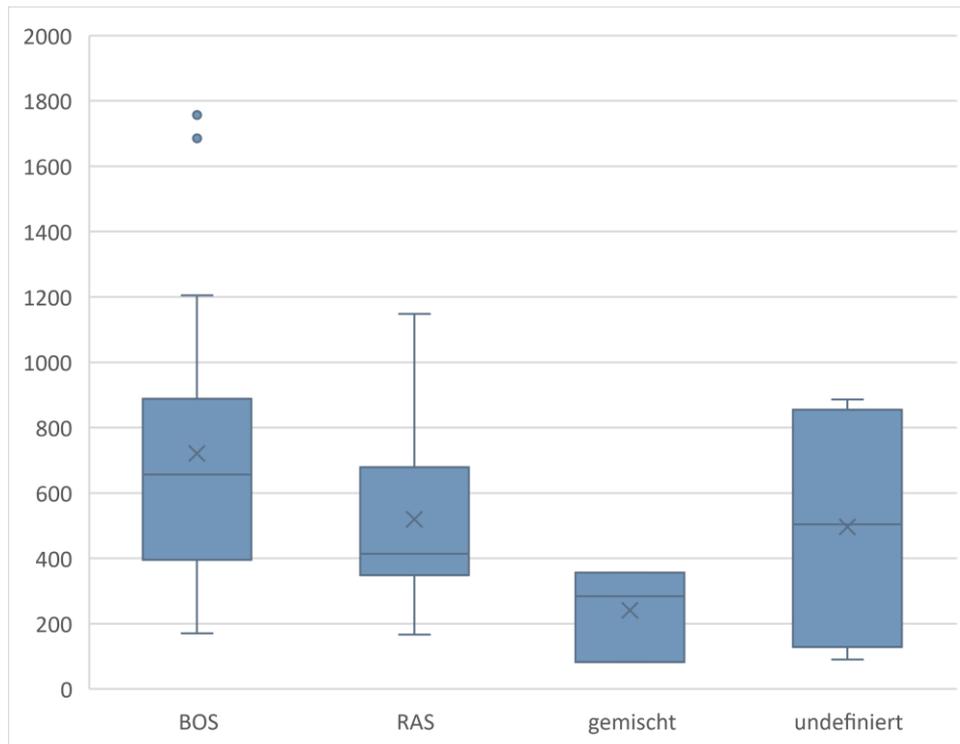


Abbildung 16: Überlebenszeit der unterschiedlichen Phänotypen nach der Diagnosestellung der CLAD

Zeitangabe in Tagen (CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, RAS: restriktives Allograft-Syndrom)

4.6 Quantitative CT-Analyse mittels der vollautomatischen YACTA-Software

4.6.1 Zeitpunkte der CT-Diagnostik

Bei 111 der 200 Patienten wurden postoperativ mindestens 2 HRCTs in gepaarten Inspirations- und Expirationsequenzen durchgeführt. Jeder Patient erhielt zwischen 2 und 10 CTs, im Durchschnitt waren es 3,9 ($\pm 1,7$). Die HRCTs wurden frühestens 4,3 Monaten und spätestens 45,1 Monaten nach der Transplantation erstellt, im Durchschnitt nach 17,4 ($\pm 9,0$) Monaten.

Bei Patienten mit CLAD wurde die CT zum Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens der CLAD in der LUFU (CT_CLAD) verwendet. Es wurde eine zeitliche Abweichung zwischen CT und LUFU bis zu ± 45 Tagen toleriert, im Durchschnitt lag sie bei 1,75 Tagen. Für 16 CLAD-Patienten lagen entsprechende vollständige Daten vor. 2 Patienten wurden aufgrund zu großer zeitlicher Abweichungen nicht berücksichtigt. Bei den Patienten ohne CLAD wurde jeweils die zuletzt durchgeführte CT (CT_final) in die Auswertung mit einbezogen. Für 81 Patienten ohne CLAD lagen im tolerierten Rahmen von 45 Tagen CT-Untersuchungen und LUFU mit einer mittleren Abweichung von 0,56 Tagen vor. Die CT_CLAD wurde durchschnittlich 716 (\pm

343) Tage und die CT_final durchschnittlich 471 (\pm 212) Tage nach der Transplantation durchgeführt.

Zusätzlich zur CT_CLAD und CT_final wurde für jeden Patienten die erste postoperativ durchgeführte CT als CT_Baseline in die Auswertung mit einbezogen. Die CT_Baseline wurde bei Patienten mit CLAD durchschnittlich 132 (\pm 75) Tage und bei Patienten ohne CLAD durchschnittlich 139 (\pm 61) Tage nach der Transplantation durchgeführt.

Bei insgesamt 32 Patienten lag eine Abweichung im Rekonstruktionskernel zwischen CT_Baseline und CT_CLAD bzw. CT_final vor, davon 7 CLAD-Patienten und 25 Patienten der Kontrollgruppe. Auch die Abstände zwischen den Schichten der Rekonstruktionen unterschieden sich bei 27 Patienten (5 CLAD-Patienten und 22 Patienten der Kontrollgruppe). Zur Erhöhung der Patientenzahlen wurde in den folgenden Untersuchungen auf einheitliche CT-Protokolle verzichtet.

4.6.2 Unabhängigkeit der CT-Diagnostik vom Operationsverfahren

Zum Ausschluss eines Einflusses des Operationsverfahrens bzw. der zur Transplantation führenden Grunderkrankung bei einer SLTx wurden die Patienten nach Single- und Doppellungentransplantation unterschieden. Zum Zeitpunkt der CT_final ergaben sich signifikante Unterschiede für diverse CT-morphologische Parameter zwischen den beiden Gruppen. Unter Berücksichtigung der jeweiligen CT_Baseline und der Betrachtung der Veränderung der einzelnen Parameter im zeitlichen Verlauf zeigten sich jedoch keine Unterschiede mehr (vgl. Tabelle 11 im Anhang).

Zusätzlich wurden die Patienten mit Diagnose CLAD nach durchgeführtem Operationsverfahren aufgeteilt. Der Vergleich von 8 CLAD-Patienten nach DLTx und 7 CLAD-Patienten nach SLTx zeigte keine nennenswerten Unterschiede.

4.6.3 Patienten mit klinisch manifester CLAD in der CT-Diagnostik

Zunächst wurden die Mittelwerte der einzelnen Parameter der YACTA-Analyse der CT_CLAD der CLAD-Patienten bzw. der CT_final der Kontrollgruppe verglichen. Patienten mit CLAD hatten signifikant höhere Anteile an schwerem Air Trapping (32,8% und 24,0%; $p=0,029$). Die weiteren Parameter unterschieden sich wenig voneinander und sind Tabelle 12 im Anhang zu entnehmen.

Auch im zeitlichen Verlauf hatten CLAD-Patienten deutlich höhere Anteile an Air Trapping. Es wurden Deltas als Differenz zwischen CT_CLAD bzw. CT_final und CT_Baseline für jeden Parameter berechnet und erneut die CLAD-Patienten mit der Kontrollgruppe verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

	Mittelwerte der Deltas (zwischen CT_CLAD bzw. CT_final und CT_Baseline)		
	keine CLAD (n=81)	CLAD (n=15)	p-Wert
Insp_MLD	-4,7 HU	-3,4 HU	0,889
Insp_LungVolume	118,9 ml	-45,2 ml	0,241
Exp_MLD	8,6 HU	-10,8 HU	0,174
Exp_LungVolume	-79,0 ml	38,7 ml	0,426
AT1	-3,1 %	5,4 %	0,004
AT2	-3,4 %	4,9 %	0,012
AT3	-1,4 %	3,7 %	0,044
PRM_Normal	1,1 %	-3,6 %	0,170
PRM_fSAD	-0,9 %	2,9 %	0,234
PRM_Emph	-0,2 %	0,7 %	0,197
E/I_MLA	-0,016	0,009	0,074
RVC856-950	-0,035	-0,005	0,494
E/I_LungVolume	-0,037	0,010	0,125

Tabelle 7: Veränderung der Parameter der YACTA-Analyse von CT_Baseline zu CT_CLAD bzw. CT_final von Patienten mit CLAD und der Kontrollgruppe

Mittelwerte der Deltas (Differenz zwischen CT_CLAD bzw. CT_final und CT_Baseline), Vergleich zwischen Patienten mit und ohne CLAD (CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, Insp_MLD: inspiratorische mittlere Lungendichte; Insp_LungVolume: inspiratorisches Lungenvolumen, Exp_MLD: expiratorische mittlere Lungendichte; Exp_LungVolume: expiratorisches Lungenvolumen, AT1: leichtes Air Trapping, AT2: mittelschweres Air Trapping, AT3: schweres Air Trapping, PRM: Parametric Response Mapping, PRM_Normal: normales Lungenparenchym, PRM_fSAD: funktionelle Erkrankung der kleinen Atemwege, PRM_Emph: Emphysem; E/I_MLA: Verhältnis von mittlerer expiratorischer und inspiratorischer Lungendichte, RVC856-950: relativer Volumenunterschied im Intervall zwischen -856 und -950 HU, E/I_LungVolume: Verhältnis von expiratorischem und inspiratorischem Lungenvolumen)

Die statistisch signifikanten Unterschiede konnten für das schwere Air Trapping bestätigt werden. Des Weiteren ergaben sich eine signifikante Zunahme an leichtem und mittelschwerem Air Trapping der CLAD-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe.

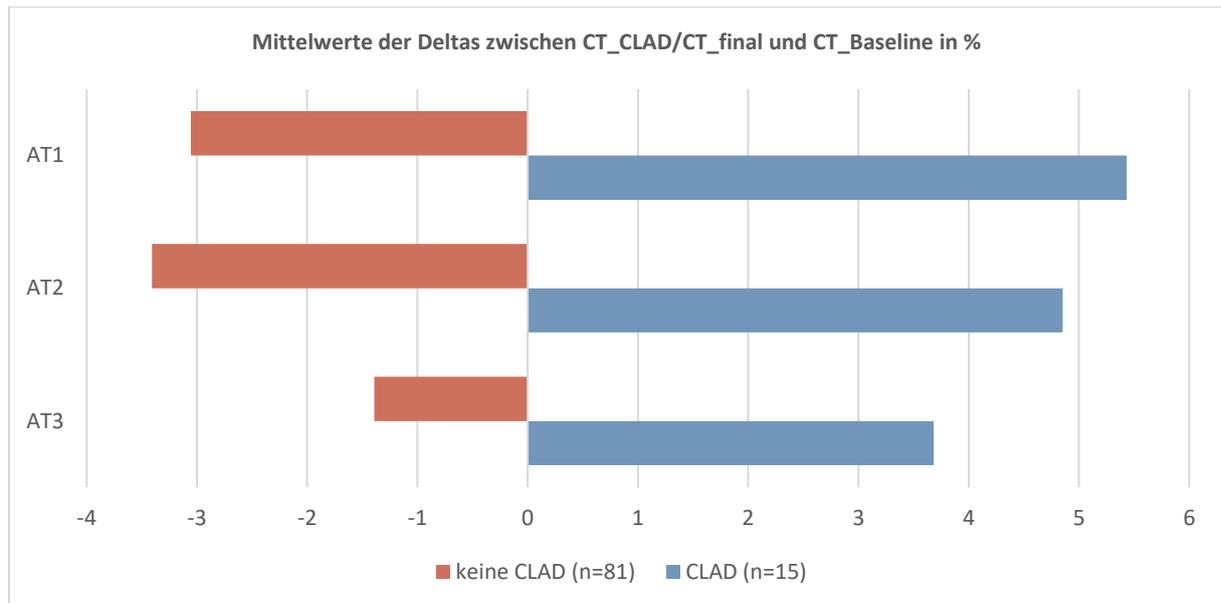


Abbildung 17: Veränderung des Air Trappings von CT_Baseline zu CT_CLAD bzw. CT_final bei Patienten mit CLAD und der Kontrollgruppe

Mittelwerte der Deltas (Differenz zwischen CT_CLAD bzw. CT_final und CT_Baseline), Angaben in Prozent (%), Vergleich zwischen Patienten mit und ohne CLAD (AT1: leichtes Air Trapping, AT2: mittelschweres Air Trapping, AT3: schweres Air Trapping, CLAD: chronische Transplantatdysfunktion)

CLAD-Patienten hatten im zeitlichen Verlauf durchschnittlich ein reduziertes inspiratorisches und ein erhöhtes expiratorisches Lungenvolumen. Die nur geringen Unterschiede zur Kontrollgruppe erklärten sich durch die Zusammenfassung der obstruktiven und restriktiven Phänotypen unter der Diagnose CLAD und waren nicht signifikant.

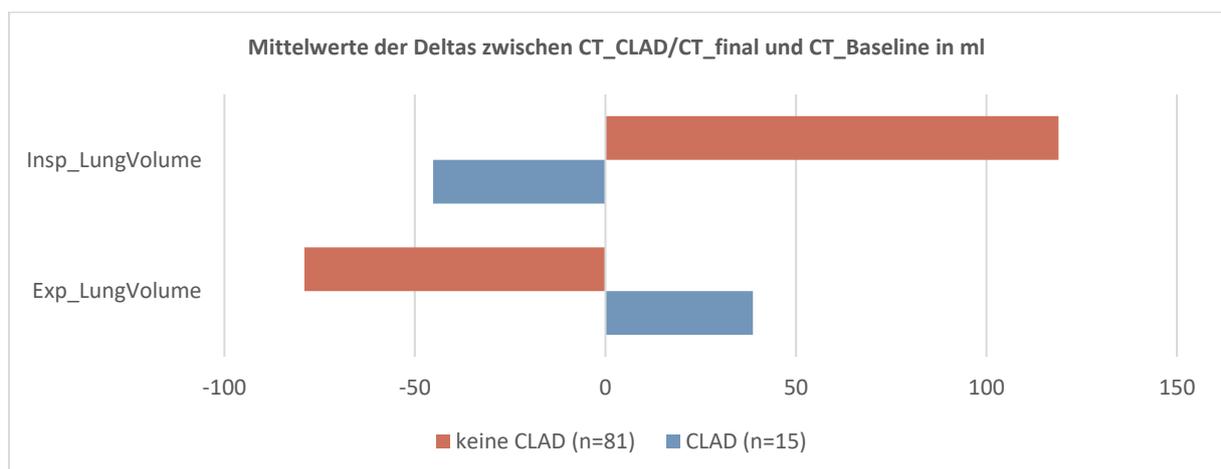


Abbildung 18: Veränderungen der Lungenvolumina von CT_Baseline zu CT_CLAD bzw. CT_final von Patienten mit CLAD und der Kontrollgruppe

Mittelwerte der Deltas (Differenz zwischen CT_CLAD bzw. CT_final und CT_Baseline), Angaben in Milliliter (ml), Vergleich zwischen Patienten mit und ohne CLAD (Insp_LungVolume: inspiratorisches Lungenvolumen, Exp_LungVolume: expiratorisches Lungenvolumen, CLAD: chronische Transplantatdysfunktion)

Im PRM zeigten die CTs der CLAD-Patienten eine deutliche Zunahme an funktioneller Erkrankung der kleinen Atemwege (PRM_fSAD) mit entsprechendem Abfall des Anteils an normalem Lungparenchym. Dies war ebenfalls nicht signifikant.

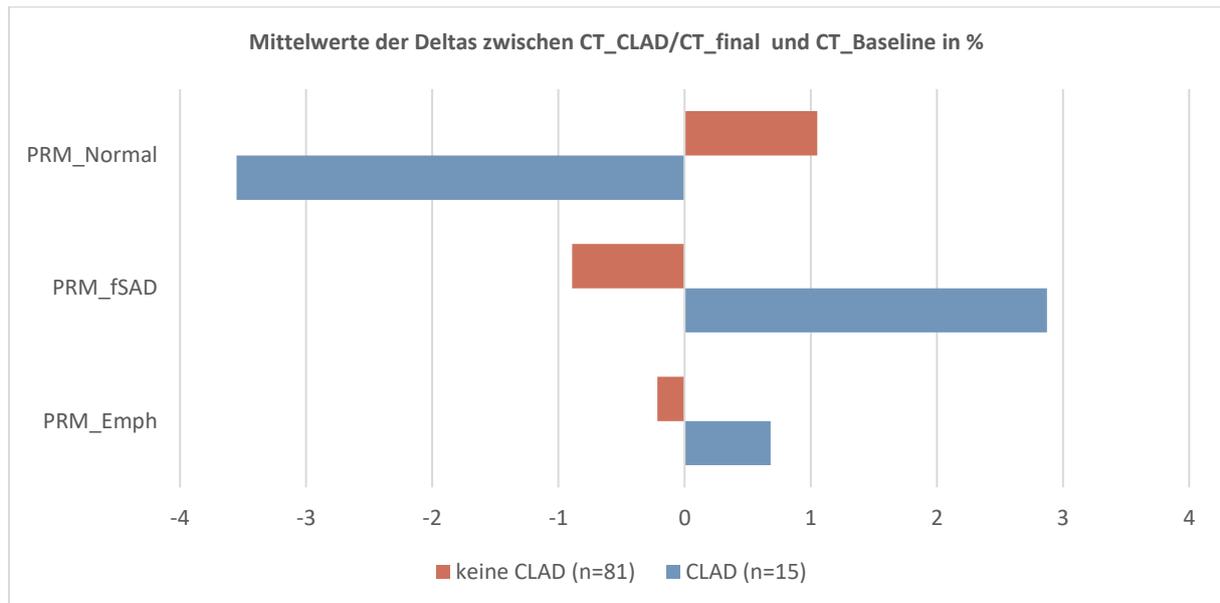


Abbildung 19: Veränderungen im Parametric Response Mapping von CT_Baseline zu CT_CLAD bzw. CT_final von Patienten mit CLAD und der Kontrollgruppe

Mittelwerte der Deltas (Differenz zwischen CT_CLAD bzw. CT_final und CT_Baseline), Angaben in Prozent (%), Vergleich zwischen Patienten mit und ohne CLAD (PRM: Parametric Response Mapping, PRM_Normal: normales Lungenparenchym, PRM_fSAD: funktionelle Erkrankung der kleinen Atemwege, PRM_Emph: Emphysem, CLAD: chronische Transplantatdysfunktion)

4.6.4 Differenzierung zwischen den Phänotypen BOS und RAS

Im Folgenden wurde die Gruppe der 16 Patienten mit der Diagnose CLAD in die verschiedenen Phänotypen der CLAD unterteilt und miteinander verglichen. Die 4 Subgruppen umfassten 8 Patienten mit der Diagnose BOS, 5 Patienten mit RAS, 1 Patient mit einem gemischten Phänotyp und 2 Patienten mit undefiniertem Phänotyp. Die beiden letzten Phänotypen wurden aufgrund zu geringer Fallzahlen (n=1 und n=2) nicht weiter berücksichtigt. Die Subgruppen BOS und RAS wurden untereinander und mit der Kontrollgruppe verglichen. Die Fallzahlen dieser beiden Subgruppen waren ebenfalls gering (BOS n=8; RAS n=5).

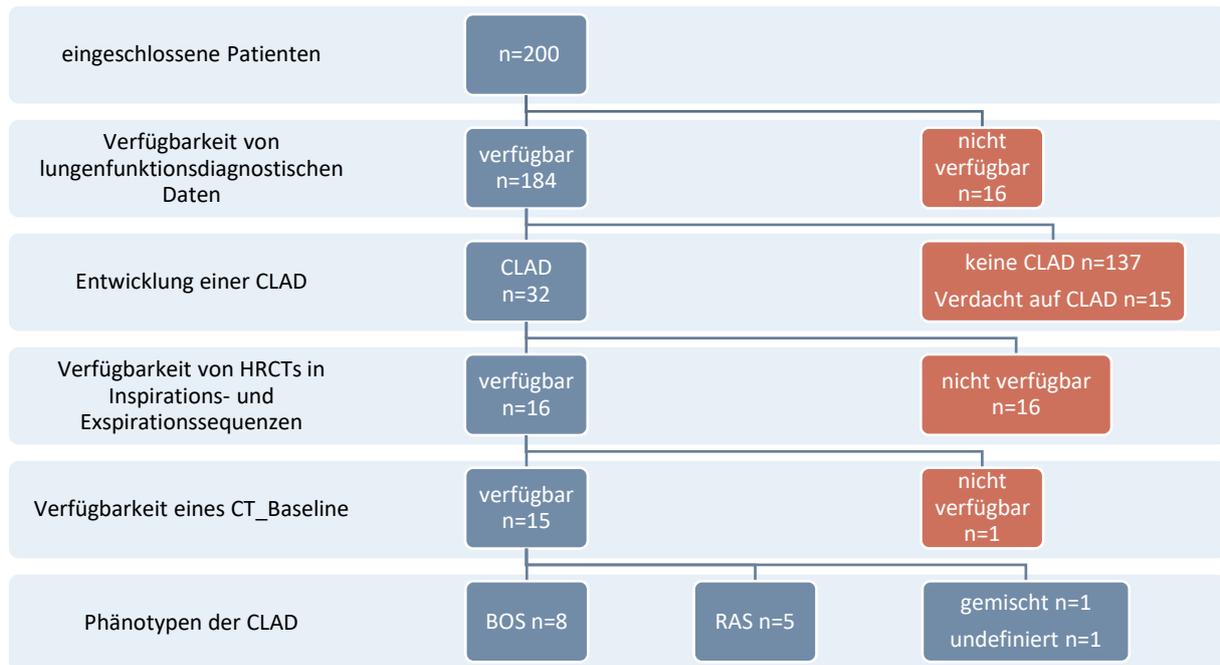


Abbildung 20: Entwicklung des Patientenkollektives

(CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, RAS: restriktives Allograft-Syndrom)

Zunächst verglichen wir die einzelnen Parameter der CT_CLAD zwischen den Subgruppen und der Kontrollgruppe. Das inspiratorische Lungenvolumen der RAS-Patienten war signifikant niedriger als das der BOS-Patienten (3695,5 ml und 5018,6 ml; $p=0,017$), ebenso das expiratorische Lungenvolumen (2211,1 ml und 3586,1 ml; $p=0,018$). Es ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede der Air Trapping Parameter (vgl. Tabelle 12 im Anhang).

Erneut wurden in einem zweiten Schritt die Veränderung der Parameter im zeitlichen Verlauf betrachtet und die Deltas als Differenz zwischen CT_CLAD bzw. CT_final und CT_Baseline berechnet (vgl. Tabelle 8).

	Mittelwerte der Deltas (zwischen CT_CLAD bzw. CT_final und CT_Baseline)			p-Werte		
	keine CLAD (n=81)	BOS (n=8)	RAS (n=5)	keine CLAD / BOS	keine CLAD / RAS	BOS / RAS
Insp_MLD	-4,7 HU	-12,6 HU	5,3 HU	0,536	0,520	0,406
Insp_LungVolume	118,9 ml	67,5 ml	-303,7 ml	0,777	0,054	0,381
Exp_MLD	8,6 HU	-28,5 HU	-0,5 HU	0,054	0,700	0,216
Exp_LungVolume	-79,0 ml	136,1 ml	-77,5 ml	0,285	0,995	0,433
AT1	-3,1 %	7,0 %	6,3 %	0,009	0,059	0,881
AT2	-3,4 %	7,2 %	4,8 %	0,015	0,132	0,692
AT3	-1,4 %	4,6 %	2,9 %	0,071	0,313	0,721
PRM_Normal	1,1 %	-5,3 %	-3,7 %	0,161	0,399	0,744
PRM_fsAD	-0,9 %	4,7 %	2,7 %	0,195	0,501	0,617
PRM_Emph	-0,2 %	0,8 %	0,9 %	0,300	0,337	0,953
E/I_MLA	-0,016	0,022	0,005	0,047	0,374	0,340
RVC856-950	-0,035	-0,029	0,033	0,928	0,336	0,585
E/I_LungVolume	-0,037	0,025	0,015	0,132	0,318	0,804

Tabelle 8: Veränderung der Parameter der YACTA-Analyse von CT_Baseline zu CT_CLAD bzw. CT_final von Patienten mit den CLAD-Phänotypen BOS und RAS und der Kontrollgruppe

Mittelwerte der Deltas (Differenz zwischen CT_CLAD bzw. CT_final und CT_Baseline), Vergleich zwischen Patienten mit BOS, RAS und ohne CLAD (CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, RAS: restriktives Allograft-Syndrom, Insp_MLD: inspiratorische mittlere Lungendichte; Insp_LungVolume: inspiratorisches Lungenvolumen, Exp_MLD: expiratorische mittlere Lungendichte; Exp_LungVolume: expiratorisches Lungenvolumen, AT1: leichtes Air Trapping, AT2: mittelschweres Air Trapping, AT3: schweres Air Trapping, PRM: Parametric Response Mapping, PRM_Normal: normales Lungenparenchym, PRM_fsAD: funktionelle Erkrankung der kleinen Atemwege, PRM_Emph: Emphysem; E/I_MLA: Verhältnis von mittlerer expiratorischer und inspiratorischer Lungendichte, RVC856-950: relativer Volumenunterschied im Intervall zwischen -856 und -950 HU, E/I_LungVolume: Verhältnis von expiratorischem und inspiratorischem Lungenvolumen)

Patienten mit BOS und RAS unterschieden sich vor allem mit Blick auf die Lungenvolumina (vgl. Abbildung 21). BOS-Patienten wiesen einen durchschnittlichen Zuwachs von 119 ml an inspiratorischem Lungenvolumen (Insp_LungVolume) auf und verhielten sich ähnlich wie Patienten ohne CLAD. Patienten mit RAS erlitten hingegen einen durchschnittlichen Verlust von 304 ml im Vergleich zum CT_Baseline. Umgekehrt verhielt es sich beim expiratorischen Lungenvolumen. Signifikante Unterschiede zeigten sich jedoch nicht.

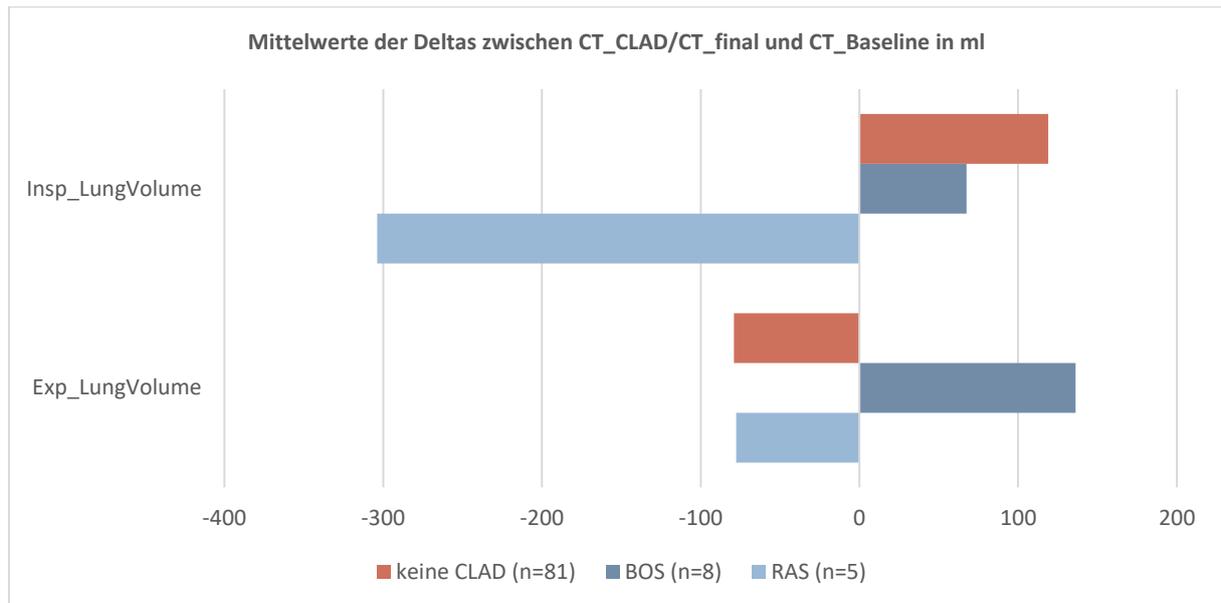


Abbildung 21: Veränderungen der Lungenvolumina von CT_Baseline zu CT_CLAD bzw. CT_final von Patienten mit BOS, RAS und der Kontrollgruppe

Mittelwerte der Deltas (Differenz zwischen CT_CLAD bzw. CT_final und CT_Baseline), Angaben in Millilitern (ml), Vergleich zwischen Patienten mit BOS, RAS und ohne CLAD (CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, RAS: restriktives Allograft-Syndrom, Insp_LungVolume: inspiratorisches Lungenvolumen, Exp_LungVolume: expiratorisches Lungenvolumen)

Unter Betrachtung der Air Trapping-Parameter sowie des PRM war keine Unterscheidung von BOS- und RAS-Patienten möglich. Auffällig war lediglich, dass sämtliche Parameter der BOS-Patienten einer etwas ausgeprägteren Veränderung unterlagen (vgl. Abbildung 22 und Abbildung 23).

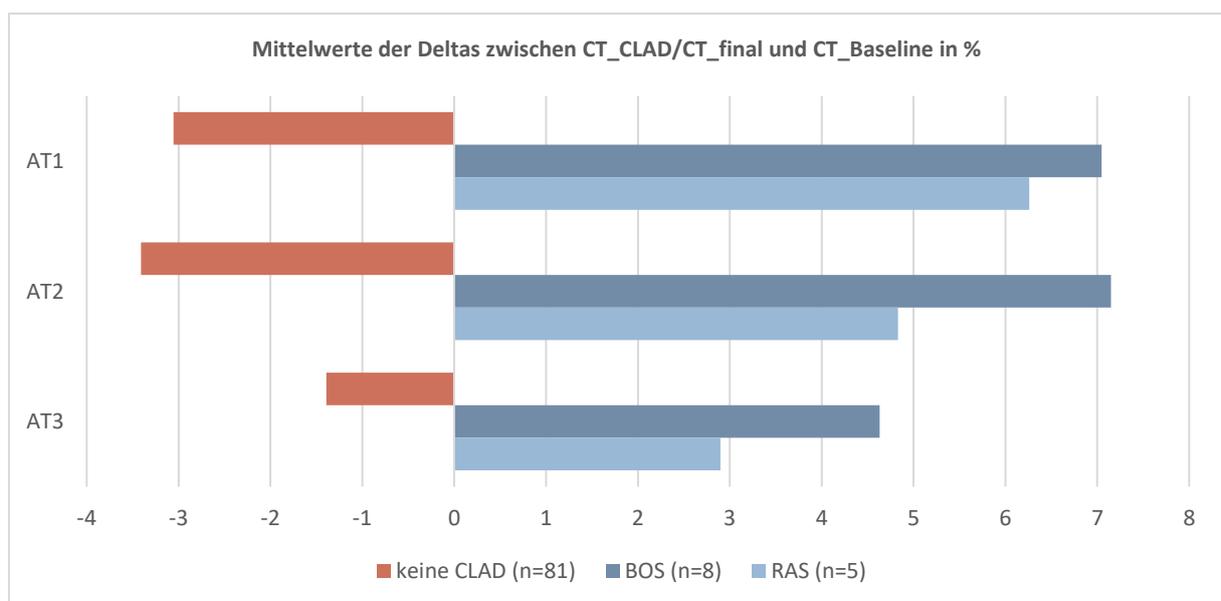


Abbildung 22: Veränderung des Air Trappings von CT_Baseline zu CT_CLAD bzw. CT_final bei Patienten mit BOS, RAS und der Kontrollgruppe

Mittelwerte der Deltas (Differenz zwischen CT_CLAD bzw. CT_final und CT_Baseline), Angaben in Prozent (%), Vergleich zwischen Patienten mit BOS, RAS und ohne CLAD (CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, RAS: restriktives Allograft-Syndrom, AT1: leichtes Air Trapping, AT2: mittelschweres Air Trapping, AT3: schweres Air Trapping)

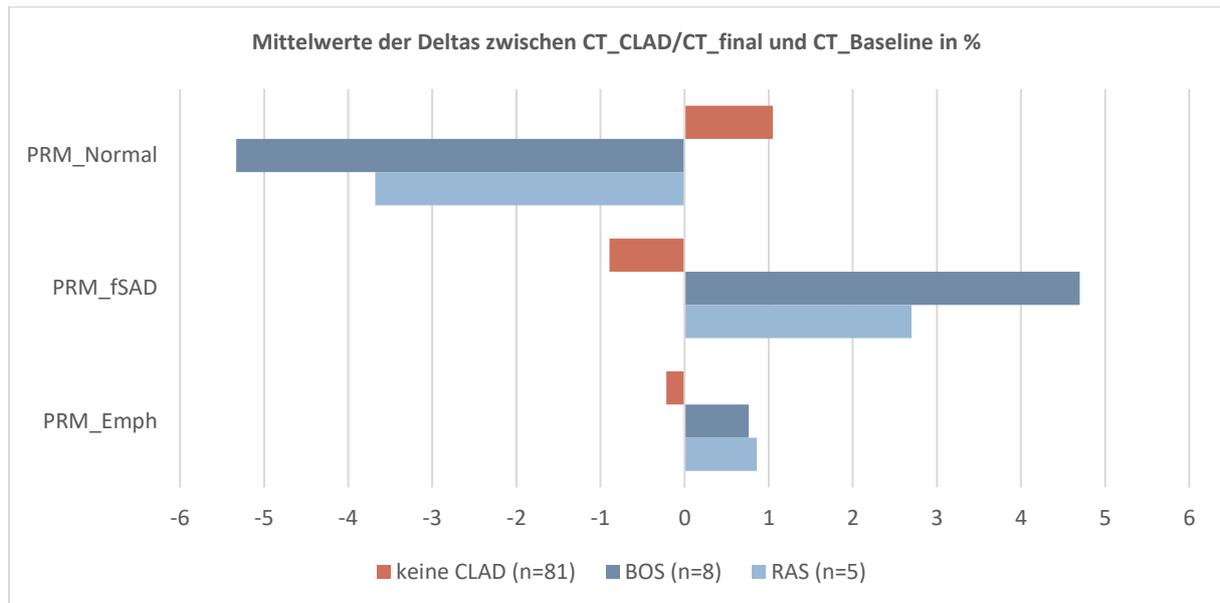


Abbildung 23: Veränderungen im Parametric Response Mapping von CT_Baseline zu CT_CLAD bzw. CT_final von Patienten mit BOS, RAS und der Kontrollgruppe

Mittelwerte der Deltas (Differenz zwischen CT_CLAD bzw. CT_final und CT_Baseline), Angaben in Prozent (%), Vergleich zwischen Patienten mit BOS, RAS und ohne CLAD (CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, RAS: restriktives Allograft-Syndrom, PRM: Parametric Response Mapping, PRM_Normal: normales Lungenparenchym, PRM_fSAD: funktionelle Erkrankung der kleinen Atemwege, PRM_Emph: Emphysem)

4.6.5 DSA positive Patienten in der CT-Diagnostik

Von den 111 Patienten mit radiologischen Daten entwickelten 40 im Beobachtungszeitraum DSA. Die radiologischen Parameter dieser Patienten verglichen wir mit denen der Kontrollgruppe ohne DSA. Es ergaben sich keine Unterschiede zwischen diesen beiden Patientengruppen. Auch der Vergleich von Patienten mit transienten DSA und Patienten mit persistenten DSA erbrachte keine relevanten Unterschiede der betrachteten Parameter der YACTA-Analyse.

Beim Vergleich der Deltas zwischen letzter CT (CT_final) und CT_Baseline ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne DSA. Die genauen Ergebnisse sind in Tabelle 13 im Anhang zusammengefasst.

4.6.6 Unterschiede der radiologischen Parameter im Hinblick auf das Gesamtüberleben

15 der Patienten mit postoperativen HRCTs in gepaarten Inspirations- und Expirationssequenzen verstarben bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. Die letzten CTs dieser Patienten wurden mit der Kontrollgruppe aller Überlebenden verglichen. Die Verstorbenen wiesen im Durchschnitt signifikant mehr leichtes, mittelschweres und schweres Air Trapping (AT1, AT2 und AT3) auf als die überlebenden Patienten. Auch der

relative Volumenunterschied zwischen expiratorischem und inspiratorischem relativen Lungenvolumen (RVC856-950) sprach für mehr Air Trapping der Verstorbenen (Verstorbene -0,27 und Überlebende -0,40; $p=0,015$). Der Wertebereich dieses Parameters liegt zwischen 0 und -1, wobei Werte näher an Null für mehr Air Trapping sprechen.

Beim Vergleich der Deltas zwischen letzter CT (CT_final) und CT_Baseline ergaben sich überraschenderweise keine größeren Unterschiede zwischen Verstorbenen und Überlebenden. Daraus folgte die Annahme, dass bereits initial hohe Ausgangswerte der Air Trapping-Parameter bestanden, die sich negativ auf das Überleben auswirkten. Der Vergleich der CT_Baseline erbrachte ähnliche Werte wie die CT_final, jedoch waren die Unterschiede weniger deutlich (vgl. Tabelle 14 im Anhang).

	Mittelwerte CT_final			Mittelwerte der Deltas (zwischen CT_final und CT_Baseline)		
	Überlebend (n=96)	Verstorben (n=15)	p-Wert	Überlebend (n=96)	Verstorben (n=15)	p-Wert
Insp_MLD	-805,1 HU	-765,8 HU	0,114	-6,6 HU	19,6 HU	0,155
Insp_LungVolume	4466,2 ml	3798,5 ml	0,060	117,8 ml	-215,6 ml	0,205
Exp_MLD	-706,5 HU	-687,7 HU	0,562	4,7 HU	23,9 HU	0,191
Exp_LungVolume	2881,5 ml	2769,9 ml	0,768	-80,3 ml	-75,8 ml	0,978
AT1	65,5 %	74,3 %	0,001	-1,4 %	1,2 %	0,426
AT2	49,1 %	60,6 %	0,001	-2,0 %	1,3 %	0,336
AT3	25,6 %	35,9 %	0,011	-0,9 %	2,0 %	0,281
PRM_Normal	78,5 %	75,3 %	0,578	1,0 %	0,7 %	0,946
PRM_fsAD	16,0 %	16,3 %	0,952	-0,9 %	-1,1 %	0,972
PRM_Emph	3,8 %	7,4 %	0,147	-0,1 %	0,4 %	0,415
E/I_MLA	0,88	0,89	0,387	-0,013	-0,011	0,891
RVC856-950	-0,40	-0,27	0,015	-0,038	0,023	0,191
E/I_LungVolume	0,65	0,71	0,111	-0,039	0,000	0,263

Tabelle 9: Unterschiede in der YACTA-Analyse zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten

Mittelwerte der einzelnen Parameter des CT_final (zuletzt durchgeführte CT) sowie der Deltas (Differenz zwischen CT_final und CT_Baseline). (Insp_MLD: inspiratorische mittlere Lungendichte; Insp_LungVolume: inspiratorisches Lungenvolumen, Exp_MLD: expiratorische mittlere Lungendichte; Exp_LungVolume: expiratorisches Lungenvolumen, AT1: leichtes Air Trapping, AT2: mittelschweres Air Trapping, AT3: schweres Air Trapping, PRM: Parametric Response Mapping, PRM_Normal: normales Lungenparenchym, PRM_fsAD: funktionelle Erkrankung der kleinen Atemwege, PRM_Emph: Emphysem; E/I_MLA: Verhältnis von mittlerer expiratorischer und inspiratorischer Lungendichte, RVC856-950: relativer Volumenunterschied im Intervall zwischen -856 und -950 HU, E/I_LungVolume: Verhältnis von expiratorischem und inspiratorischem Lungenvolumen)

4.6.7 YACTA-Analyse vor der klinischen Manifestation der CLAD

Die Parameter der YACTA-Analyse des CT_Baseline unterschieden sich nicht zwischen den Patienten ohne CLAD und denen, die im weiteren Verlauf eine CLAD entwickelten (vgl. Tabelle 14 im Anhang).

Von den 15 Patienten mit CLAD wurden die weiteren vorliegenden HRCTs ausgewertet. Wir definierten einen Zeitraum von 3 bis 6 Monate vor der klinischen Manifestation der CLAD. Für eine kleine Gruppe von 7 Patienten lag in diesem Zeitraum eine weitere HRCT vor (CT_preCLAD). Verglichen wurden diese Patienten mit den Patienten ohne CLAD.

Der größte Unterschied zeigte sich im Parameter schweres Air Trapping (AT3). Patienten mit CLAD hatten einen Anteil von 31,5% gegenüber 24,0% in der Kontrollgruppe. Ebenfalls erhöht war der Anteil an funktioneller Erkrankung der kleinen Atemwege (PRM_fSAD; CLAD 20,3% und keine CLAD 13,8%). Entsprechend verringert war der Anteil an normalem Lungparenchym (PRM_Normal). Diese Unterschiede waren nicht signifikant.

	Mittelwerte CT_preCLAD und CT_final			Mittelwerte der Deltas (zwischen CT_preCLAD/CT_final und CT_Baseline)		
	keine CLAD (n=81)	CLAD (n=7)	p-Wert	keine CLAD (n=81)	CLAD (n=5)	p-Wert
Insp_MLD	-800,6 HU	-803,6 HU	0,881	-4,7 HU	-4,5 HU	0,989
Insp_LungVolume	4446,3 ml	4643,8 ml	0,703	118,9 ml	213,9 ml	0,693
Exp_MLD	-694,9 HU	-716,1 HU	0,516	8,6 HU	-14,5 HU	0,386
Exp_LungVolume	2794,8 ml	3299,2 ml	0,479	-79,0 ml	192,8 ml	0,347
AT1	63,6 %	65,5 %	0,736	-3,1 %	2,6 %	0,300
AT2	47,0 %	50,7 %	0,582	-3,4 %	3,0 %	0,294
AT3	24,0 %	31,5 %	0,199	-1,4 %	2,6 %	0,400
PRM_Normal	81,2 %	70,4 %	0,169	1,1 %	-7,0 %	0,217
PRM_fSAD	13,8 %	20,3 %	0,247	-0,9 %	6,7 %	0,222
PRM_Emph	3,4 %	7,7 %	0,196	-0,2 %	0,0 %	0,852
E/I_MLA	0,867	0,888	0,453	-0,016	0,012	0,305
RVC856-950	-0,405	-0,304	0,198	-0,035	0,022	0,469
E/I_LungVolume	0,631	0,682	0,338	-0,037	0,006	0,466

Tabelle 10: Unterschiede der CTs 3-6 Monate vor der klinischen Manifestation der CLAD und der Kontrollgruppe

Mittelwerte der Parameter der CT_preCLAD (CT 3-6 Monate vor der klinischen Manifestation der CLAD) der CLAD-Patienten bzw. CT_final (zuletzt durchgeführte CT) der Kontrollgruppe sowie der Deltas (Differenz zwischen CT_preCLAD bzw. CT_final und CT_Baseline). (Insp_MLD: inspiratorische mittlere Lungendichte; Insp_LungVolume: inspiratorisches Lungenvolumen, Exp_MLD: expiratorische mittlere Lungendichte; Exp_LungVolume: expiratorisches Lungenvolumen, AT1: leichtes Air Trapping, AT2: mittelschweres Air Trapping, AT3: schweres Air Trapping, PRM: Parametric Response Mapping, PRM_Normal: normales Lungparenchym, PRM_fSAD: funktionelle Erkrankung der kleinen Atemwege, PRM_Emph: Emphysem; E/I_MLA: Verhältnis von mittlerer expiratorischer und inspiratorischer Lungendichte, RVC856-950: relativer Volumenunterschied im Intervall zwischen -856 und -950 HU, E/I_LungVolume: Verhältnis von expiratorischem und inspiratorischem Lungenvolumen, CLAD: chronische Transplantatdysfunktion)

Zuletzt wurde erneut die Veränderung der Parameter im zeitlichen Verlauf betrachtet und die Deltas als Differenz zwischen CT_preCLAD bzw. CT_final und CT_Baseline berechnet. Da bei 2 Patienten CT_preCLAD und CT_Baseline identisch waren, verringerte sich die CLAD-Gruppe auf 5 Patienten. Die Ergebnisse können somit bestenfalls als Ausblick verstanden werden.

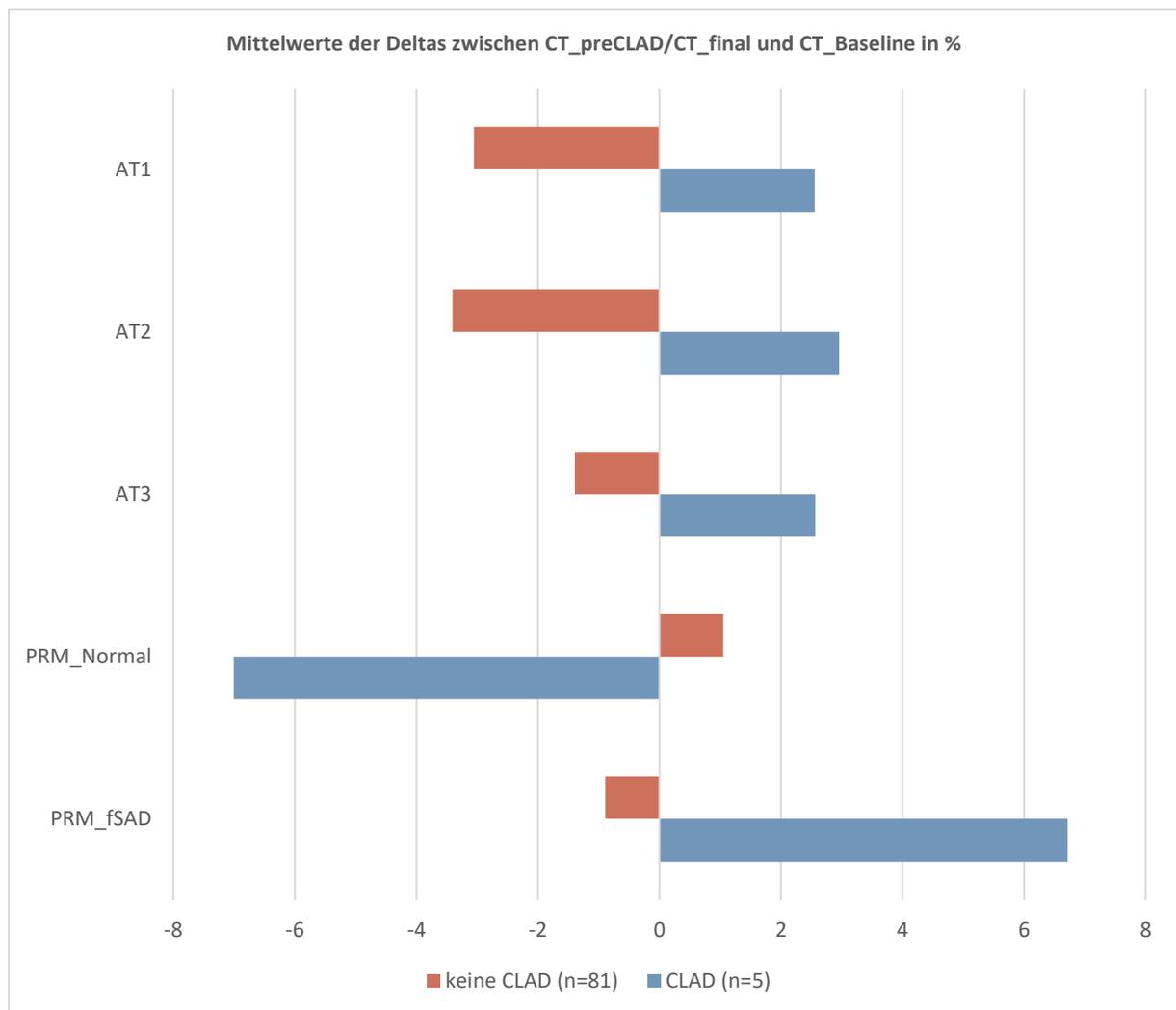


Abbildung 24: Veränderung des Air Trappings und im Parametric Response Mapping von CT_Baseline zu CT_preCLAD bzw. CT_final bei Patienten mit CLAD und der Kontrollgruppe

Mittelwerte der Deltas (Differenz zwischen CT_preCLAD bzw. CT_final und CT_Baseline), Angaben in Prozent (%), Vergleich zwischen Patienten mit und ohne CLAD (AT1: leichtes Air Trapping, AT2: mittelschweres Air Trapping, AT3: schweres Air Trapping, PRM: Parametric Response Mapping, PRM_Normal: normales Lungenparenchym, PRM_fSAD: funktionelle Erkrankung der kleinen Atemwege, CLAD: chronische Transplantatdysfunktion)

5 Diskussion

In dieser Arbeit wurde erstmals die vollautomatische YACTA-Software zur Quantifizierung von HRCTs des Thorax lungentransplantierter Patienten verwendet und ihr Nutzen bei der Diagnosestellung und Prädiktion der chronischen Transplantatdysfunktion (CLAD) evaluiert. Alle am Klinikum der Universität München zwischen Oktober 2013 und September 2017 lungentransplantierten Patienten wurden eingeschlossen und retrospektiv untersucht. Der Beobachtungszeitraum betrug durchschnittlich 34,7 Monate, mindestens jedoch 1 Jahr. Von den 200 Patienten entwickelten 32 im postoperativen Verlauf eine CLAD. Für 111 Patienten lagen mindestens 2 CTs in Inspirations- und Expirationssequenzen vor, 16 dieser Patienten litten an einer CLAD. Die Anteile an leichtem, mittlerem und schwerem Air Trapping stiegen von der CT_Baseline zur CT zum Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens der CLAD in der Lungenfunktionsdiagnostik bei CLAD-Patienten stärker an als in der Kontrollgruppe. Eine Differenzierung der obstruktiven und restriktiven Phänotypen der CLAD konnte durch die Volumetrie der YACTA-Software unterstützt werden. Auch bei der Betrachtung von CTs 3-6 Monate vor der Diagnosestellung der CLAD ergaben sich Hinweise auf beginnende Veränderungen. Diese CTs waren jedoch nur bei 5 Patienten verfügbar, sodass der Nutzen der YACTA-Software als prädiktives Instrument bei der Diagnosestellung der CLAD in folgenden Untersuchungen mit einem größeren Patientenkollektiv überprüft werden sollte.

5.1 Methoden

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive single-center Studie, die 200 Patienten umfasst. Primär wurden alle am Klinikum der Universität München lungentransplantierten Patienten eingeschlossen. Ziel der Studie war die Untersuchung des langfristigen klinischen Verlaufs der Patienten, sodass 12 Patienten aufgrund unzureichender Follow-Up-Daten ausgeschlossen wurden. 10 dieser Patienten verstarben im unmittelbaren postoperativen Verlauf. In der Literatur ist ein ähnliches Vorgehen bei der Analyse spezifischer Fragestellungen im postoperativen Setting nach einer Lungentransplantation beschrieben. Tikkanen et al. schlossen alle Patienten ohne postoperatives Antikörperscreening aus [48], Verleden et al. gingen noch weiter und schlossen alle Patienten mit einem Überleben von weniger als 6 Monaten aus [40]. Dennoch ist durch den

Ausschluss dieser Patienten zu erwarten, dass die Überlebensraten unserer Patienten überdurchschnittlich hoch sein werden.

Die Follow-Up-Untersuchungen wurden in definierten regelmäßigen Abständen durchgeführt. Diese Abstände haben sich bereits in vorherigen Studien bewährt und liefern eine engmaschige Überwachung der Patienten bei guter Vergleichbarkeit untereinander [40, 48, 54]. Lediglich die HRCTs des Thorax in Inspirations- und Expirationssequenzen wurden in weniger regelmäßigen Abständen durchgeführt. Dies ist darin begründet, dass die CTs noch nicht zum Standardprotokoll der postoperativen Kontrolluntersuchungen gehörten und die Auswertung dieser Untersuchungen erst retrospektiv im Verlauf der Studie begonnen wurde. Entsprechende CTs lagen für 111 Patienten vor. Bei Patienten mit CLAD wurde die CT verwendet, die zeitlich möglichst nah der erstmaligen klinischen Manifestation der CLAD lag. Toleriert wurde eine Abweichung von maximal 45 Tagen. Horie et al. tolerierten eine Abweichung von ± 4 Monaten [62], bei anderen Studien fanden sich diesbezüglich keine Zeitangabe [59, 60]. Bei Patienten ohne CLAD wurde jeweils die aktuelle CT in die Auswertung mit einbezogen. Eine Alternative hierzu wäre die zeitliche Abstimmung der Kontrollgruppe gewesen, wie in der Leuven-Gruppe geschehen [59]. Eine Verzerrung ist jedoch nicht zu erwarten, da 3-6 Monate nach der Transplantation stabile Werte in der CT sowie der Lungenfunktion angenommen werden können und eine relevante Verbesserung unwahrscheinlich erscheint [9]. Es ergab sich ein Kollektiv von 16 Patienten mit CLAD und 81 Patienten ohne CLAD. 11 Patienten mit klinischem Verdacht auf CLAD zum Zeitpunkt der CT wurden bei ausstehender Diagnosesicherung nicht berücksichtigt und könnten in folgenden Analysen wieder integriert werden. Als CT_Baseline wurde bei beiden Gruppen jeweils die erste postoperativ durchgeführte CT verwendet. Verleden et al. verwendeten als CT_Baseline ein CT 3-12 Monate vor der Diagnosestellung der CLAD [59], in anderen Kliniken waren die CTs routinemäßig Teil der Follow-Up-Untersuchungen [62]. Wünschenswert wäre die Erstellung eines standardisierten Protokolls zur Durchführung der CT, insbesondere die Aufnahme einer CT_Baseline zur besseren Vergleichbarkeit der Patienten. Die ISHLT empfiehlt diesbezüglich aktuell nur die Durchführung einer CT in Inspirations- und Expirationssequenzen zum Zeitpunkt des 6-Monats Follow-Up bei allen lungentransplantierten Patienten [9].

Um in der YACTA-Analyse eine optimale Vergleichbarkeit der CTs eines Patienten zu erreichen, sollten nach Möglichkeit die gleichen CT-Protokolle bei CT_Baseline und CT_CLAD bzw. CT_final verwendet werden. Es sollten ein identischer Rekonstruktionskernel und Abstand zwischen den Schichten sowie eine identische Schichtdicke vorliegen. Eine Abweichung lag in unserer Untersuchung im Rekonstruktionskernel bei insgesamt 32 Patienten (7 CLAD und 25 Kontrollgruppe) und im Abstand zwischen den Schichten bei 27 Patienten (5 CLAD und 22 Kontrollgruppe) vor. Daher musste in dieser ersten Auswertung der YACTA-Parameter auf einheitliche CT-Protokolle verzichtet werden, um die ohnehin schon kleine Testgruppe der CLAD-Patienten (n=16) nicht noch zusätzlich einzuschränken.

Die für die Detektion der donor-spezifischen Antikörper verwendeten LABScreen Mixed (Screeningtest) und LABScreen single anitgen (LUMINEX basierte Spezifizierung) gehören zum Standard der immunhistochemischen Diagnostik in der Transplantationsmedizin [47-50, 52, 53, 73]. Wie schon in unseren Untersuchungen zuvor wurden MFI-Werte von über 1000 als Grenzwert für ein positives Testergebnis angenommen [54]. Bisher wurde kein Konsens über einen eindeutigen Grenzwert der MFI gefunden [73]. Die üblicherweise verwendeten Grenzwerte variieren je nach Zentrum zwischen einer MFI von 500 und 2000 [40, 47, 48, 50, 52]. Auch eine einheitliche Definition für transienten und persistenten DSA existiert bisher nicht. Unsere Definition von persistenten DSA (durchgängige Nachweisbarkeit, vgl. 3.3) deckt sich größtenteils mit den in der Literatur verwendeten Definitionen. Wie in anderen Zentren mit DSA verfahren wird, die nach dem erstmaligen Nachweis nicht erneut getestet wurden (beispielsweise aufgrund von Versterben) oder bei ansonsten kontinuierlichem Nachweis einmalig negativ getestet wurden, bleibt unklar [40, 47, 49, 52]. Diese beiden Gruppen werden nach unserer Definition ebenfalls zu den persistenten DSA gezählt. Transiente DSA sind nach initialem Nachweis in der Folge ohne spezifische Therapie nicht mehr nachweisbar. Die gebräuchlichste Definition definiert die DSA als transient, wenn ein Clearing nach einmaliger positiver Testung vorlag [40, 52]. Dies war bei Islam et al. nach durchschnittlich 70 Tagen der Fall [52]. Im Rahmen unserer Studie traten einige Fälle auf, die mit diesen Definitionen von persistenten und transienten DSA nicht abgedeckt gewesen wären.

Wir definierten die DSA als transient, wenn sie innerhalb eines Jahres nach erstmaligem Auftreten ohne spezifische Therapie nicht mehr nachweisbar waren und auch in der Folge

nicht wieder auftraten. Ob eine Untergliederung der Gruppe der transienten DSA sinnvoll wäre (beispielsweise nach frühem oder spätem Clearing), ist Teil der aktuellen Diskussion.

5.2 Ergebnisse

In unserem Patientenkollektiv war die häufigste zur Transplantation führende Diagnose die idiopathische Lungenfibrose gefolgt von der COPD. Dies sind auch in der Literatur die häufigsten Indikationen. In den vergangenen Jahren zeigten sich die Transplantationen bedingt durch eine COPD rückläufig [74], was sich auch bereits in unseren Daten widerspiegelt. Auch die Anzahl der transplantierten Patienten mit cystischer Fibrose war in den vergangenen Jahren rückläufig, sodass der niedrige Anteil von 11,5% in unserem Kollektiv erklärbar ist. Dies ist am ehesten auf die verbesserten Behandlungsmöglichkeiten der Patienten in den letzten Jahren zurück zu führen [75, 76]. Unsere Rate an Re-transplantationen war mit 1% im Vergleich niedrig. Der Anteil an Single-Lungentransplantationen ist nach Angaben der ISHLT in den letzten Jahren auf ca. 20% gesunken [1]. Vor diesem Hintergrund erscheint der Anteil von 34,5% in unserem Kollektiv hoch, jedoch könnte dieser durch die in Deutschland herrschende Organknappheit bedingt sein.

Im perioperativen Verlauf konnten keine Unterschiede im Überleben in Abhängigkeit von der Ischämiezeit festgestellt werden. Auch ergab sich dadurch kein höheres Risiko für DSA. Dies stützt die Annahme, dass die Lungentransplantation weniger zeitkritisch ist als in der Vergangenheit angenommen. In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass ein Überschreiten der Ischämiezeit von 8 Stunden zu keinerlei Nachteilen führt [77]. Die Dauer der postoperativen invasiven Beatmung hatte in unserem Patientenkollektiv keinen Einfluss auf das Überleben und die Entstehung einer CLAD. Auch die Menge der verabreichten Blutprodukte stellte keinen Risikofaktor für das Überleben dar. Eine mögliche Erklärung für den statistischen Zusammenhang zwischen CLAD und kurzer Ischämiezeit sowie weniger verwendeten korpuskulären Blutprodukten wäre, dass der Anteil an single-lungentransplantierten Patienten in unserer CLAD-Kohorte mit 50% im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht war.

Postoperatives Überleben

Insgesamt ergab sich für unser Patientenkollektiv zum Ende des Beobachtungszeitraumes eine Überlebensrate von 73,5%. Der Aussagewert dieser Rate ist begrenzt, da zwar ein einheitlicher Endpunkt besteht, jedoch alle Patienten unterschiedliche Abstände von der Transplantation aufweisen. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die 1- bis 5-Jahresüberlebensraten bestimmt. Sowohl das 1-Jahresüberleben mit 90,0% als auch das 5-Jahresüberleben mit 62,5% entsprachen den in der Literatur beschriebenen Werten. Nach Angaben der ISHLT beträgt das 1-Jahresüberleben 85,0% und das 5-Jahresüberleben 59,0% für Patienten, die ab 2010 transplantiert wurden [78]. Zusätzlich gilt es zu beachten, dass in unserem Studienkollektiv Patienten, die den unmittelbaren postoperativen Verlauf nicht überlebt haben, ausgeschlossen wurden und somit die Überlebensraten etwas nach unten korrigiert werden müssten.

Donor-spezifische HLA-Antikörper

Bei etwas mehr als einem Drittel unserer Patienten konnten im beobachteten Zeitraum de-novo Donor-spezifische HLA-Antikörper nachgewiesen werden. Die Inzidenz von DSA unterscheidet sich in der Literatur mit 10-64% der Patienten teils enorm [40, 48-51]. Jedoch variieren sowohl die Häufigkeit des Screenings als auch die Grenzwerte der MFI. Zur Einteilung in transiente und persistente DSA musste unsere bisherige Definition überarbeitet werden, da einige Fälle von den bisherigen Definitionen nicht abgedeckt wurden. In früheren Auswertungen wurden DSA als transient angesehen, wenn sie nach einmaligem Nachweis in der Folge nicht mehr nachweisbar waren. Alle anderen DSA wurden als persistent gewertet [54]. Mit unseren oben genannten überarbeiteten Definitionen für persistente und transiente DSA konnten alle unsere Patienten eingeteilt werden. Es sind Konstellationen denkbar, die auch mit diesen Definitionen nicht abgedeckt wären. Eine international einheitliche Definition zum Beispiel durch die ISHLT wäre wünschenswert.

Frühere Auswertungen unseres Kollektives konnten einen Überlebensvorteil für Patienten mit transienten DSA gegenüber Patienten mit persistenten DSA zeigen [54, 73]. Dieser Überlebensvorteil scheint nicht nur in den ersten Jahren nach der Transplantation zu bestehen, sondern konnte durch diese Arbeit bis zum 5-Jahresüberleben bestätigt werden. Patienten mit transienten DSA hatten keinen Nachteil im Überleben gegenüber Patienten ohne DSA. Allerdings konnten wir für Patienten mit DSA ein mehr als doppelt so hohes Risiko

für die Entwicklung einer CLAD zeigen ($p=0,019$). Davon betroffen waren auch Patienten mit transienten DSA, jedoch in deutlich geringerem Ausmaß als die Patienten mit persistenten DSA.

Chronische Transplantatdysfunktion

Die CLAD ist der wahrscheinlich wichtigste Einflussfaktor auf das Langzeitüberleben von lungentransplantierten Patienten. Insgesamt lag die Inzidenz in unserem Kollektiv bei 17,4%, für Patienten mit einem Follow-Up von mindestens 5 Jahren bei 25,0%. Auch unter Berücksichtigung der Patienten mit Verdacht auf eine CLAD (15,0%) war die 5-Jahresinzidenz in unserem Kollektiv eher gering, möglicherweise bedingt durch die geringe Anzahl an Patienten mit entsprechend langem Beobachtungszeitraum ($n=32$). Yusen et al. berichten von einer 5-Jahresinzidenz von 41,5% [6], Benden et al. sogar von bis zu 50% [8]. Die Patienten mit CLAD (28,1%) verstarben häufiger als Patienten ohne CLAD (19,0%), wir konnten jedoch am ehesten aufgrund der kleinen Patientenzahl keine statistische Signifikanz nachweisen. Im Vergleich der Phänotypen der CLAD trat das RAS deutlich später als die anderen Phänotypen auf. Nach der Diagnosestellung der CLAD war das Überleben der Patienten mit RAS und gemischtem Phänotyp zusätzlich verringert, verglichen mit den Patienten mit BOS. Auch in der Literatur ist das Überleben der RAS-Patienten mit 1-2 Jahren im Mittel deutlich geringer als das der BOS-Patienten mit 3-5 Jahren [79-81]. Das Überleben der Patienten mit einem gemischten Phänotyp befindet sich mit durchschnittlich 3,2 Jahren dazwischen [81].

Die Diagnosestellung der CLAD erfolgt zum aktuellen Zeitpunkt weiterhin klinisch mittels Lungenfunktionsdiagnostik. Die Computertomographie des Thorax hat sich in den letzten Jahren jedoch als wichtiges ergänzendes Instrument zur Diagnosestellung und Charakterisierung der Phänotypen der CLAD erwiesen [82]. Ein Problem ist hierbei die aufwendige Auswertung und erschwerte Quantifizierbarkeit der Ergebnisse sowie eine gewisse Untersucherabhängigkeit auch bei in der thorakalen Bildgebung erfahrenen Radiologen. Die in unserer Studie verwendete YACTA-Software zur Analyse der CTs arbeitete vollautomatisch, die Ergebnisse waren entsprechend untersucherunabhängig. Sowohl in der Lungenfunktionsdiagnostik als auch bei der Durchführung von CTs in Inspirations- und Expirationssequenzen sind die Untersucher auf die Mitarbeit der Patienten angewiesen. Durch einen schlechten klinischen Zustand der Patienten wird die Durchführung von

Atemmanövern erschwert, insbesondere die Daten von schwer erkrankten Patienten haben somit eine reduzierte Aussagekraft. Die Untersuchbarkeit der Expirationssequenzen von maschinell beatmeten Patienten ist durch die Verwendung eines positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP) limitiert.

Quantitative CT-Analyse

Beim direkten Vergleich der Parameter der YACTA-Analyse zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der CLAD konnten geringe Unterschiede zwischen den Patienten mit CLAD und der Kontrollgruppe gezeigt werden. Patienten mit CLAD hatten signifikant höhere Anteile an schwerem Air Trapping, weitere Air Trapping-Parameter hatten die gleiche Tendenz. Unter der Annahme, dass jeder Patient individuelle Ausgangswerte besaß, wurde von jedem Patienten der zeitliche Verlauf der YACTA-Parameter bestimmt und die erste postoperativ durchgeführte CT als CT_Baseline in die weiteren Untersuchungen einbezogen. Dies erfolgte als Berechnung eines Deltas zwischen CT_Baseline und CT_CLAD bzw. CT_final. So zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Patienten mit CLAD und der Kontrollgruppe. Während sich der Anteil an Air Trapping (leicht, mittelschwer und schwer) in der Kontrollgruppe verringerte, zeigten alle 3 Parameter bei den Patienten mit CLAD einen signifikant steigenden Wert. Mehrere Studien konnten bereits an COPD- und Asthma-Patienten eine Korrelation von Air Trapping in der quantitativen CT-Analyse und Atemwegsobstruktion in der Lungenfunktionsdiagnostik zeigen [64, 72, 83]. Bei Hersh et al. korrelierten die Quotienten E/I_MLA und RVC856-950 mit der Lungenfunktion [72]. Diese beiden Indizes zeigten in unserem Kollektiv hingegen nur eine geringe Zunahme des Air Trappings der CLAD-Patienten. Im Parametric Response Mapping war bei Patienten mit CLAD der Anteil an gesundem Lungenparenchym im zeitlichen Verlauf abnehmend und der Anteil an funktioneller Erkrankung der kleinen Atemwege (PRM_fSAD) zunehmend. Umgekehrt verhielt es sich in der Kontrollgruppe. In anderen Studien konnte bereits ein Zusammenhang zwischen einem FEV1-Verlust und steigenden PRM_fSAD-Werten zum Zeitpunkt der CLAD-Diagnose gezeigt werden. So ging laut Belloli et al. ein isolierter FEV1-Verlust mit signifikant höheren fSAD-Werten (28% in der CLAD-Gruppe, 15% in der Kontrollgruppe; $p=0,005$) einher [84]. Verleden et al. konnten einen signifikanten Anstieg von fSAD von einem CT_Baseline (3-12 Monate vor CLAD-Beginn) zum CT_CLAD beobachten. In ihrem Kollektiv wurden jedoch nur BOS-Patienten berücksichtigt [59].

Wir konnten außerdem zeigen, dass durch die Berechnung der Deltas der Parameter single- und doppelungentransplantierte Patienten in einem Kollektiv untersucht werden konnten. Durch die Einbeziehung der CT_Baseline konnte der Einfluss der zur Transplantation führenden Grunderkrankung im nativen Lungenflügel der single-lungentransplantierten Patienten so weit reduziert werden, dass die Deltas der Parameter keine Unterschiede zwischen single- und doppelungentransplantierten Patienten zeigten. Eine Unterscheidung der Lungenflügel und der Lungenlappen ist technisch möglich [70] und könnte bei zukünftigen Untersuchungen erfolgen. Saito et al. berichten zudem von der Möglichkeit einer unilateralen CLAD nach einer Doppelungentransplantation [85]. Die FEV1-Verluste der betroffenen Lunge werden zunächst durch die nicht betroffene Lunge kompensiert, die Diagnosestellung der CLAD erfolgt verspätet. Die quantitative CT-Analyse bietet die Chance auf eine frühzeitige Diagnosestellung der CLAD dieser Patienten [85].

Das inspiratorische und expiratorische Lungenvolumen zeigte beim Vergleich zwischen CLAD-Patienten und der Kontrollgruppe nur geringe Unterschiede. Am ehesten war dies auf die großen Unterschiede im Pathomechanismus zwischen den CLAD-Phänotypen zurückzuführen (vgl. Abbildung 21). Der Phänotyp RAS führte als restriktive Lungenerkrankung insbesondere zu einem Verlust an inspiratorischem, aber auch expiratorischem Lungenvolumen. Der obstruktive Phänotyp BOS führte hingegen zu einem deutlichen Anstieg des expiratorischen Lungenvolumens. Durch die Zusammenfassung dieser Phänotypen unter der Diagnose CLAD glichen sich diese Veränderungen der Lungenvolumina aus, es waren keine Unterschiede zur Kontrollgruppe feststellbar.

Differenzierung der Phänotypen der CLAD

Peräkylä et al. konnten bereits zeigen, dass die Lungenvolumenbestimmung mittels CT als Alternative zur Lungenfunktionsdiagnostik zur Unterscheidung der CLAD-Phänotypen genutzt werden kann. RAS-Patienten hatten signifikant geringere Lungenvolumina im Vergleich zu BOS-Patienten. Während bei BOS-Patienten das Lungenvolumen im Vergleich zur CT_Baseline in Inspiration sogar um 2,2% stieg, sank es bei RAS-Patienten um 18,6% [86]. Auch Saito et al. bedienten sich der Lungenvolumenbestimmung mittels CT zur Unterscheidung von BOS und RAS-Patienten. Für RAS-Patienten definierten sie einen Grenzwert des inspiratorischen Lungenvolumens von $\leq 85\%$ der CT_Baseline [87]. Nicht immer wird die lungenfunktionsdiagnostische Messung der TLC vom Patienten toleriert,

nicht immer ist sie technisch möglich oder verfügbar [81]. In diesen Fällen stellt die Volumenbestimmung mittels CT eine sinnvolle Alternative zur Differenzierung der beiden wichtigsten Phänotypen der CLAD dar.

Die Air Trapping Parameter und die Parameter des PRM unterschieden sich in unserer Studie nur geringfügig zwischen den Phänotypen, insgesamt stiegen sie im Vergleich zum CT_Baseline bei den BOS-Patienten etwas stärker an. Belloli et al. zeigten, dass Patienten mit einem isolierten FEV1-Verlust (entsprechen unseren BOS-Patienten) signifikant höhere Werte an fSAD hatten. Bei Patienten mit kombiniertem FEV1- und FVC-Verlust (entsprechen unseren RAS-Patienten) waren die fSAD-Werte vergleichbar mit der Kontrollgruppe [84]. Die Annahme eines Zusammenhanges wäre in unserem Kollektiv zum aktuellen Zeitpunkt jedoch Spekulation.

Postoperative Outcome-Parameter in der YACTA-Analyse

Obwohl Patienten mit DSA ein mehr als doppelt so hohes Risiko für die Entwicklung einer CLAD hatten, konnten wir überraschenderweise weder zwischen Patienten mit und ohne DSA noch zwischen Patienten mit persistenten und transienten DSA Unterschiede in der YACTA-Analyse feststellen.

Zwischen Verstorbenen und Überlebenden bestanden deutliche Unterschiede in der YACTA-Analyse. Die Verstorbenen hatten in der zuletzt durchgeführten CT deutlich höhere Anteile aller drei Air Trapping-Parameter sowie dem Quotienten RVC856-950. Belloli et al. konnten bereits zeigen, dass hohe Werte an fSAD ($\geq 30\%$) im PRM ein signifikant erhöhtes Risiko für früheres Versterben darstellen [84]. Dieser Parameter unterschied sich in unserem Kollektiv jedoch nicht. Überraschenderweise waren die Unterschiede zwischen Verstorbenen und Überlebenden beim Vergleich der Deltas der Parameter jedoch nicht mehr feststellbar. Die Annahme, dass initial hohe Ausgangswerte der Air Trapping-Parameter sich negativ auf das Überleben auswirken, konnte mit Blick auf die CT_Baseline nicht bestätigt werden.

Ebenfalls konnten wir beim Vergleich der CT_Baseline von Patienten mit und ohne CLAD keine Unterschiede beobachten. Da es sich bei der CLAD um eine erworbene Erkrankung handelt, hätten größere Unterschiede der CT_Baseline eher für eine fehlerhafte Diagnosestellung der CLAD gesprochen. Vor der klinischen Manifestation einer CLAD durchgeführte CT-Untersuchungen waren in bisherigen Studien nur von begrenztem Nutzen.

So hatten typische CT-morphologische Zeichen eines BOS wie Bronchiektasien, Bronchialwandverdickungen und zentrilobuläre noduläre Verdichtungen nur eine geringe Sensitivität von unter 25% [57, 88].

Auffälligkeiten vor der Manifestation der CLAD

Wir definierten einen Zeitraum von 3-6 Monaten vor der Diagnosestellung der CLAD zur Erfassung von frühzeitigen Auffälligkeiten in der quantitativen CT-Analyse. Für eine kleine Patientengruppe (n=7) lagen in diesem Zeitraum entsprechende CTs vor. Der direkte Vergleich mit der Kontrollgruppe erbrachte zwar kleinere Unterschiede, interessanter war jedoch erneut der Vergleich der Veränderung zur CT_Baseline. Der Anstieg der Air Trapping-Parameter entsprach in etwa der Hälfte des Anstieges bis zum Zeitpunkt der Diagnose CLAD. Den stärksten Anstieg verzeichnete der Parameter funktionelle Erkrankung der kleinen Atemwege (PRM_fSAD) mit entsprechendem Abfall des Anteils an normalem Lungenparenchym. Diese Veränderungen waren deutlich ausgeprägter verglichen mit den CTs der CLAD-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose CLAD. Zu beachten ist hierbei die sehr kleine Kohorte von 5 Patienten. Dennoch zeigten sich vielversprechende Ergebnisse, deren Überprüfung in einem größeren Patientenkollektiv von Nutzen sein könnte.

Ein alternativer Zeitpunkt für die Durchführung von CTs vor dem Auftreten der CLAD ist ein FEV-1-Verlust von 10-19%, der in der Vergangenheit als CLAD-Stadium 0-p bezeichnet wurde. Zu diesem Zeitpunkt konnten Belloli et al. für hohe Werte von fSAD im PRM ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer CLAD und frühzeitiges Versterben zeigen [89]. Horie et al. zeigten, dass hohe Werte der Quantitative density metrics (QDM), errechnet durch einen Algorithmus aus den Histogrammen der Lungendichten, mit dem frühen Auftreten einer CLAD korrelieren [61]. Die ISHLT empfiehlt bei einem FEV1-Verlust von $\geq 10\%$ die Durchführung verschiedener Untersuchungen [9], vor dem Hintergrund der aktuellen Daten erscheint zusätzlich eine CT in Inspirations- und Expirationssequenzen sinnvoll.

Limitationen

Limitiert wurde diese Arbeit insbesondere durch den kurzen postoperativen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich weniger als 3 Jahren. Es gab bisher kein Standardprotokoll für die Durchführung von CTs im Rahmen der postoperativen Kontrolluntersuchungen, sodass nur von 111 Patienten CTs in Inspiration- und Expirationssequenzen zur retrospektiven Auswertung zur Verfügung standen. Diese

Kombination resultierte trotz 200 eingeschlossener Patienten in nur 16 CLAD-Patienten mit auswertbaren CT-Untersuchungen. In der Auswertung musste daher auf einheitliche Rekonstruktionskernel und Abstände zwischen den Schichten der CTs verzichtet werden, um das Kollektiv nicht zusätzlich auszudünnen. So konnte einige Parameter der YACTA-Software nicht ausgewertet werden, unter anderem eine automatisierte Segmentierung des Bronchialsystems war aufgrund der unterschiedlichen Abstände zwischen den Schichten und harten Rekonstruktionskernels nicht möglich. Auch auf eine multivariate Analyse der YACTA-Daten musste aufgrund dieser geringen Patientenzahl verzichtet werden, um ein „Overfitting“ zu verhindern.

Wir versuchten, den Einfluss der Grunderkrankung bei single-lungentransplantierten Patienten als Ursache für einen FEV1-Verlust in der CLAD-Diagnostik auszuschließen. In den YACTA-Analysen konnte ein Einfluss des Operationsverfahrens (Single- vs. Doppellungentransplantation) auf die Entwicklung einer CLAD ausgeschlossen werden. Eine kurze Ischämiezeit und eine geringere Anzahl transfundierter Blutprodukte der CLAD-Patienten können dennoch als Hinweis auf einen höheren Anteil an single-lungentransplantierten Patienten im Kollektiv der CLAD-Patienten gesehen werden. Wünschenswert wäre in zukünftigen Untersuchungen eine vollständige Separierung von single- und doppellungentransplantierten Patienten.

Ausblick

Der thorakalen CT-Diagnostik wird bei der Diagnosestellung der CLAD in der Zukunft eine zentrale Rolle zukommen. Die ISHLT empfiehlt bereits regelmäßige CTs bei den Kontrolluntersuchungen nach einer Lungentransplantation. Für die Differenzierung der Phänotypen ist die CT bereits Teil des Standards [9]. Wichtige Differenzialdiagnosen können ausgeschlossen werden. In unseren Ergebnissen hat sich die YACTA-Software als interessantes Diagnosemittel zur Bestätigung der Diagnose CLAD sowie der Differenzierung zwischen BOS und RAS erwiesen. Vollautomatisch und untersucherunabhängig konnten Air Trapping und die Lungenvolumina quantifiziert werden. Nicht nur unsere Ergebnisse legen nahe, dass eine Identifizierung von Patienten mit beginnender Entwicklung einer CLAD durch regelmäßige quantitative Auswertungen von CTs des Thorax möglich erscheint. Hier muss jedoch sorgsam zwischen Nutzen und Risiko für die Patienten abgewogen werden. Sinnvoll ist die Erstellung eines standardisierten Protokolls mit einheitlichen, klar definierten

Zeitpunkten zur Vermeidung von unnötiger Strahlenbelastung. Ein größeres Patientenkollektiv mit längerem postoperativen Beobachtungszeitraum zur Überprüfung unserer Ergebnisse ist notwendig. Es besteht die Möglichkeit, bereits bestehende CTs mittels YACTA-Software auszuwerten, sofern bestimmte technische Bedingungen erfüllt sind. Hierzu ist aktuell eine retrospektive Multicenter-Studie in Planung.

6 Zusammenfassung

Nach einer Lungentransplantation besteht im Vergleich zur Transplantation anderer solider Organe ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer chronischen Transplantatdysfunktion (CLAD) und ein reduziertes Langzeitüberleben. Lange Zeit existierte keine einheitliche Definition der CLAD und ihrer Unterformen. 2019 veröffentlichte der Lungenausschuss der ISHLT einen Konsensbericht zur einheitlichen Definition der CLAD. Die Diagnosestellung der CLAD erfolgt anhand der klinischen Parameter der Lungenfunktionsdiagnostik im zeitlichen Verlauf. Die Unterscheidung der Phänotypen der CLAD erfolgt anhand weiterführender Lungenfunktionsdiagnostik in Zusammenschau mit einer thorakalen Bildgebung. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es keine verlässlichen Prädiktoren, die das Auftreten einer CLAD vorhersagen können. Diese Arbeit dient der Erprobung einer vollautomatischen Computersoftware als diagnostisches Instrument bei der Quantifizierung von HRCTs des Thorax in gepaarten Inspirations- und Expirationssequenzen sowie deren Bedeutung bei der Diagnosestellung und Prädiktion einer CLAD.

Es wurden alle am Klinikum der Universität München zwischen Oktober 2013 und September 2017 lungentransplantierten Patienten retrospektiv untersucht. Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 200 Patienten, davon 104 Männer und 96 Frauen. Zum Zeitpunkt der Transplantation waren die Patienten durchschnittlich 52,4 Jahre alt. Etwa 2/3 der Patienten erhielten eine Doppellungentransplantation (n=131) und 1/3 eine Single-Lungentransplantation (n=69). Der Beobachtungszeitraum betrug mindestens 12 Monate, im Durchschnitt lag er bei 34,7 Monaten.

Das Gesamtüberleben der 200 Patienten betrug 73,5%, von 32 Patienten mit 5-Jahresüberlebensdaten überlebten 62,5%. Es entwickelten 37,5% (n=75) der Patienten gegen das Transplantat gerichtete donor-spezifische Antikörper (DSA). Davon waren 45,3% (n=34) persistent nachweisbar, 54,7% (n=41) waren transient und im Verlauf nicht mehr nachweisbar. Persistente DSA waren mit einer signifikant reduzierten Überlebenschance assoziiert. In der Lungenfunktionsdiagnostik (LUFU) zeigten 25,6% (n=47) der Patienten Zeichen einer CLAD, bei 17,4% (n=32) bestätigte sich die Diagnose im zeitlichen Verlauf. Das Risiko für eine CLAD war bei Patienten mit DSA

signifikant erhöht. Eine signifikant reduzierte Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte sich bei CLAD-Patienten jedoch nicht. Für 111 Patienten lagen mindestens 2 HRCTs des Thorax in gepaarten Inspirations- und Expirationssequenzen vor, die mittels YACTA-Software analysiert wurden. Während die Anteile an leichtem, mittlerem und schwerem Air Trapping von der CT_Baseline zur CT zum Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens der CLAD in der LUFU stiegen, verringerten sich diese Anteile bei Patienten ohne Hinweis auf eine CLAD (AT1: 5,4% vs. -3,1%; $p=0,004$; AT2: 4,9% vs. -3,4%; $p=0,012$; AT3: 3,7% vs. -1,4%; $p=0,044$). Sowohl das inspiratorische als auch das expiratorische Lungenvolumen der RAS-Patienten war verglichen mit den BOS-Patienten und der Kontrollgruppe signifikant verringert. BOS-Patienten hatten hingegen ein signifikant höheres expiratorisches Lungenvolumen als die Kontrollgruppe. CLAD-Patienten zeigten bereits 3-6 Monate vor der Diagnosestellung der CLAD einen Anstieg der Air Trapping-Parameter AT1, AT2 und AT3, der in etwa der Hälfte des Anstieges zum Zeitpunkt der Diagnose CLAD entsprach. Jedoch lagen diese CTs nur für eine kleine Stichprobe ($n=5$) vor, entsprechend waren die Unterschiede nicht signifikant.

Die YACTA-Software hat sich in unseren Untersuchungen als interessantes Diagnosemittel zur Bestätigung der Diagnose CLAD sowie der Differenzierung zwischen BOS und RAS erwiesen. Eine Identifizierung von Patienten mit beginnender Entwicklung einer CLAD scheint durch regelmäßige quantitative Auswertungen der CTs des Thorax im Bereich des Möglichen. Durch die geringe Fallzahl der CLAD-Patienten mit auswertbaren CT-Untersuchungen bedürfen die bisherigen Ergebnisse jedoch einer Überprüfung, beispielsweise in einer Multicenter-Studie mit längerem postoperativem Beobachtungszeitraum und standardisierten CT-Protokollen.

Literaturverzeichnis

1. Chambers, D.C., et al., *The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2018. **37**(10): p. 1169-1183.
2. Goldfarb, S.B., et al., *The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-first Pediatric Lung and HeartLung Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2018. **37**(10): p. 1196-1206.
3. (DSO), D.S.O., *Tätigkeitsbericht 2018 des Transplantationszentrums Universitätsklinikum München - Leistungsbereich Lunge*. 2019.
4. (DSO), D.S.O., *Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2018*. 2019: ISBN 978-3-943384-22-2.
5. Weill, D., et al., *A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2015. **34**(1): p. 1-15.
6. Yusen, R.D., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant*. J Heart Lung Transplant, 2016. **35**(10): p. 1170-1184.
7. Lund, L.H., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure*. J Heart Lung Transplant, 2015. **34**(10): p. 1244-54.
8. Benden, C., et al., *Therapy options for chronic lung allograft dysfunction-bronchiolitis obliterans syndrome following first-line immunosuppressive strategies: A systematic review*. J Heart Lung Transplant, 2017. **36**(9): p. 921-933.
9. Verleden, G.M., et al., *Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT*. J Heart Lung Transplant, 2019. **38**(5): p. 493-503.
10. Levine, D.J., et al., *Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2016. **35**(4): p. 397-406.
11. Verleden, G.M., et al., *A new classification system for chronic lung allograft dysfunction*. J Heart Lung Transplant, 2014. **33**(2): p. 127-33.
12. Glanville, A.R., *Bronchoscopic monitoring after lung transplantation*. Semin Respir Crit Care Med, 2010. **31**(2): p. 208-21.
13. Sato, M., et al., *Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction*. J Heart Lung Transplant, 2011. **30**(7): p. 735-42.
14. Meyer, K.C., et al., *An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome*. Eur Respir J, 2014. **44**(6): p. 1479-503.
15. Martinu, T., et al., *Pathologic correlates of bronchiolitis obliterans syndrome in pulmonary retransplant recipients*. Chest, 2006. **129**(4): p. 1016-23.

16. Estenne, M., et al., *Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria*. J Heart Lung Transplant, 2002. **21**(3): p. 297-310.
17. Glanville, A.R., et al., *Chronic lung allograft dysfunction: Definition and update of restrictive allograft syndrome-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT*. J Heart Lung Transplant, 2019. **38**(5): p. 483-492.
18. Ofek, E., et al., *Restrictive allograft syndrome post lung transplantation is characterized by pleuroparenchymal fibroelastosis*. Mod Pathol, 2013. **26**(3): p. 350-6.
19. von der Thusen, J.H., et al., *The histomorphological spectrum of restrictive chronic lung allograft dysfunction and implications for prognosis*. Mod Pathol, 2018. **31**(5): p. 780-790.
20. Sato, M., et al., *Revisiting the pathologic finding of diffuse alveolar damage after lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2012. **31**(4): p. 354-63.
21. Montero, M.A., et al., *Restrictive allograft syndrome and idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: do they really have the same histology?* Histopathology, 2017. **70**(7): p. 1107-1113.
22. Royer, P.J., et al., *Chronic Lung Allograft Dysfunction: A Systematic Review of Mechanisms*. Transplantation, 2016. **100**(9): p. 1803-14.
23. Davis, W.A., et al., *Spirometrically significant acute rejection increases the risk for BOS and death after lung transplantation*. Am J Transplant, 2012. **12**(3): p. 745-52.
24. Christie, J.D., et al., *Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2005. **24**(10): p. 1454-9.
25. Bharat, A., et al., *Immunological link between primary graft dysfunction and chronic lung allograft rejection*. Ann Thorac Surg, 2008. **86**(1): p. 189-95; discussion 196-7.
26. Daud, S.A., et al., *Impact of immediate primary lung allograft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **175**(5): p. 507-13.
27. King, B.J., et al., *Gastroesophageal reflux in bronchiolitis obliterans syndrome: a new perspective*. J Heart Lung Transplant, 2009. **28**(9): p. 870-5.
28. Martin-Gandul, C., et al., *The Impact of Infection on Chronic Allograft Dysfunction and Allograft Survival After Solid Organ Transplantation*. Am J Transplant, 2015. **15**(12): p. 3024-40.
29. Snyder, L.D., et al., *Cytomegalovirus pneumonitis is a risk for bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplantation*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. **181**(12): p. 1391-6.
30. Kotton, C.N., et al., *Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation*. Transplantation, 2013. **96**(4): p. 333-60.
31. Costa, J., L.J. Benvenuto, and J.R. Sonett, *Long-term outcomes and management of lung transplant recipients*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2017. **31**(2): p. 285-297.
32. Botha, P., et al., *Pseudomonas aeruginosa colonization of the allograft after lung transplantation and the risk of bronchiolitis obliterans syndrome*. Transplantation, 2008. **85**(5): p. 771-4.
33. Gottlieb, J., et al., *Impact of graft colonization with gram-negative bacteria after lung transplantation on the development of bronchiolitis obliterans syndrome in recipients with cystic fibrosis*. Respir Med, 2009. **103**(5): p. 743-9.

34. Vos, R., et al., *De novo or persistent pseudomonal airway colonization after lung transplantation: importance for bronchiolitis obliterans syndrome?* Transplantation, 2008. **86**(4): p. 624-5; author reply 635-6.
35. Weigt, S.S., et al., *Colonization with small conidia Aspergillus species is associated with bronchiolitis obliterans syndrome: a two-center validation study.* Am J Transplant, 2013. **13**(4): p. 919-927.
36. Law, N., et al., *Lack of association of Aspergillus colonization with the development of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients: An international cohort study.* J Heart Lung Transplant, 2019. **38**(9): p. 963-971.
37. Blondeau, K., et al., *Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic rejection.* Eur Respir J, 2008. **31**(4): p. 707-13.
38. Hathorn, K.E., W.W. Chan, and W.K. Lo, *Role of gastroesophageal reflux disease in lung transplantation.* World J Transplant, 2017. **7**(2): p. 103-116.
39. Robinson, J., et al., *The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases.* Nucleic Acids Res, 2015. **43**(Database issue): p. D423-31.
40. Verleden, S.E., et al., *Donor-specific and -nonspecific HLA antibodies and outcome post lung transplantation.* Eur Respir J, 2017. **50**(5).
41. Snyder, L.D., et al., *Implications for human leukocyte antigen antibodies after lung transplantation: a 10-year experience in 441 patients.* Chest, 2013. **144**(1): p. 226-233.
42. Kim, M., et al., *Impact of pretransplant anti-HLA antibodies on outcomes in lung transplant candidates.* Am J Respir Crit Care Med, 2014. **189**(10): p. 1234-9.
43. Brugiere, O., et al., *Lung transplantation in patients with pretransplantation donor-specific antibodies detected by Luminex assay.* Transplantation, 2013. **95**(5): p. 761-5.
44. Girnita, A.L., et al., *HLA-specific antibodies are associated with high-grade and persistent-recurrent lung allograft acute rejection.* J Heart Lung Transplant, 2004. **23**(10): p. 1135-41.
45. Hadjiliadis, D., et al., *Pre-transplant panel reactive antibody in lung transplant recipients is associated with significantly worse post-transplant survival in a multicenter study.* J Heart Lung Transplant, 2005. **24**(7 Suppl): p. S249-54.
46. Zazueta, O.E., et al., *The Presence of Pretransplant HLA Antibodies Does Not Impact the Development of Chronic Lung Allograft Dysfunction or CLAD-Related Death.* Transplantation, 2017. **101**(9): p. 2207-2212.
47. Sacreas, A., et al., *Intragraft donor-specific anti-HLA antibodies in phenotypes of chronic lung allograft dysfunction.* Eur Respir J, 2019.
48. Tikkanen, J.M., et al., *De Novo DQ Donor-Specific Antibodies Are Associated with Chronic Lung Allograft Dysfunction after Lung Transplantation.* Am J Respir Crit Care Med, 2016. **194**(5): p. 596-606.
49. Safavi, S., et al., *De novo donor HLA-specific antibodies predict development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation.* J Heart Lung Transplant, 2014. **33**(12): p. 1273-81.
50. Morrell, M.R., et al., *De novo donor-specific HLA antibodies are associated with early and high-grade bronchiolitis obliterans syndrome and death after lung transplantation.* J Heart Lung Transplant, 2014. **33**(12): p. 1288-94.
51. Sullivan, D., et al., *Evaluation of current strategies for surveillance and management of donor-specific antibodies: Single-center study.* Clin Transplant, 2018. **32**(7): p. e13285.

52. Islam, A.K., et al., *Early clearance vs persistence of de novo donor-specific antibodies following lung transplantation*. Clin Transplant, 2017. **31**(8).
53. Kauke, T., et al., *Bronchiolitis obliterans syndrome due to donor-specific HLA-antibodies*. Tissue Antigens, 2015. **86**(3): p. 178-85.
54. Schmitzer, M., et al., *Persistence of de novo donor specific HLA-Antibodies after lung transplantation: a potential marker of decreased patient survival*. HLA, 2018.
55. Visentin, J., et al., *Lung intragraft donor-specific antibodies as a risk factor for graft loss*. J Heart Lung Transplant, 2016. **35**(12): p. 1418-1426.
56. Hota, P., et al., *High-Resolution CT Findings of Obstructive and Restrictive Phenotypes of Chronic Lung Allograft Dysfunction: More Than Just Bronchiolitis Obliterans Syndrome*. AJR Am J Roentgenol, 2018. **211**(1): p. W13-W21.
57. Konen, E., et al., *Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients: can thin-section CT findings predict disease before its clinical appearance?* Radiology, 2004. **231**(2): p. 467-73.
58. Verleden, S.E., et al., *Functional and computed tomographic evolution and survival of restrictive allograft syndrome after lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2014. **33**(3): p. 270-7.
59. Verleden, S.E., et al., *Parametric Response Mapping of Bronchiolitis Obliterans Syndrome Progression After Lung Transplantation*. Am J Transplant, 2016. **16**(11): p. 3262-3269.
60. Galban, C.J., et al., *Parametric response mapping as an indicator of bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2014. **20**(10): p. 1592-8.
61. Horie, M., et al., *Lung Density Analysis Using Quantitative Chest CT for Early Prediction of Chronic Lung Allograft Dysfunction*. Transplantation, 2019.
62. Horie, M., et al., *Quantitative chest CT for subtyping chronic lung allograft dysfunction and its association with survival*. Clin Transplant, 2018. **32**(5): p. e13233.
63. Lim, H.J., et al., *Fully Automated Pulmonary Lobar Segmentation: Influence of Different Prototype Software Programs onto Quantitative Evaluation of Chronic Obstructive Lung Disease*. PLoS One, 2016. **11**(3): p. e0151498.
64. Konietzke, P., et al., *Quantitative CT detects changes in airway dimensions and air-trapping after bronchial thermoplasty for severe asthma*. Eur J Radiol, 2018. **107**: p. 33-38.
65. Colombi, D., et al., *Visual vs Fully Automatic Histogram-Based Assessment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Progression Using Sequential Multidetector Computed Tomography (MDCT)*. PLoS One, 2015. **10**(6): p. e0130653.
66. Ruttens, D., et al., *Prophylactic Azithromycin Therapy After Lung Transplantation: Post hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial*. Am J Transplant, 2016. **16**(1): p. 254-61.
67. Treede, H., et al., *Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2012. **31**(8): p. 797-804.
68. Zaporozhan, J., et al., *Paired inspiratory/expiratory volumetric thin-slice CT scan for emphysema analysis: comparison of different quantitative evaluations and pulmonary function test*. Chest, 2005. **128**(5): p. 3212-20.
69. Heussel, C.P., et al., *[Quantification of pulmonary emphysema in multislice-CT using different software tools]*. Rofo, 2006. **178**(10): p. 987-98.

70. Konietzke, P., et al., *Quantitative CT detects progression in COPD patients with severe emphysema in a 3-month interval*. Eur Radiol, 2020. **30**(5): p. 2502-2512.
71. Goris, M.L., et al., *An automated approach to quantitative air trapping measurements in mild cystic fibrosis*. Chest, 2003. **123**(5): p. 1655-63.
72. Hersh, C.P., et al., *Paired inspiratory-expiratory chest CT scans to assess for small airways disease in COPD*. Respir Res, 2013. **14**: p. 42.
73. Dick, A., A. Humpe, and T. Kauke, *Impact, Screening, and Therapy of HLA Antibodies in Patients before and after Lung Transplantation*. Transfus Med Hemother, 2019. **46**(5): p. 337-347.
74. Yusen, R.D., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure*. J Heart Lung Transplant, 2015. **34**(10): p. 1264-77.
75. Burgel, P.R., et al., *Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2021. **204**(1): p. 64-73.
76. Benden, C. and C. Schwarz, *CFTR Modulator Therapy and Its Impact on Lung Transplantation in Cystic Fibrosis*. Pulm Ther, 2021. **7**(2): p. 377-393.
77. Samantha, E.H., et al., *Lung transplantation using allografts with more than 8 hours of ischemic time: A single-institution experience*. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2021. **40**(11): p. 1463-1471.
78. Chambers, D.C., et al., *The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match*. J Heart Lung Transplant, 2019. **38**(10): p. 1042-1055.
79. Bos, S., et al., *Survival in adult lung transplantation: where are we in 2020?* Curr Opin Organ Transplant, 2020. **25**(3): p. 268-273.
80. Parulekar, A.D. and C.C. Kao, *Detection, classification, and management of rejection after lung transplantation*. J Thorac Dis, 2019. **11**(Suppl 14): p. S1732-S1739.
81. Van Herck, A., et al., *Validation of a post-transplant chronic lung allograft dysfunction classification system*. J Heart Lung Transplant, 2019. **38**(2): p. 166-173.
82. Brun, A.L., et al., *Lung Transplantation: CT Assessment of Chronic Lung Allograft Dysfunction (CLAD)*. Diagnostics (Basel), 2021. **11**(5).
83. Schroeder, J.D., et al., *Relationships between airflow obstruction and quantitative CT measurements of emphysema, air trapping, and airways in subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease*. AJR Am J Roentgenol, 2013. **201**(3): p. W460-70.
84. Belloli, E.A., et al., *Parametric Response Mapping as an Imaging Biomarker in Lung Transplant Recipients*. Am J Respir Crit Care Med, 2017. **195**(7): p. 942-952.
85. Saito, M., et al., *Unilateral Chronic Lung Allograft Dysfunction Assessed by Biphasic Computed Tomographic Volumetry in Bilateral Living-donor Lobar Lung Transplantation*. Transplant Direct, 2018. **4**(11): p. e398.
86. Perakyla, L.H., et al., *Chronic lung allograft dysfunction subtype analysis by computed tomography volumetry*. Clin Transplant, 2022. **36**(1): p. e14507.
87. Saito, T., et al., *Low-dose computed tomography volumetry for subtyping chronic lung allograft dysfunction*. J Heart Lung Transplant, 2016. **35**(1): p. 59-66.

88. Byrne, D., et al., *Chronic Lung Allograft Dysfunction: Review of CT and Pathologic Findings*. Radiol Cardiothorac Imaging, 2021. **3**(1): p. e200314.
89. Belloli, E.A., et al., *Radiographic Graft Surveillance in Lung Transplantation: Prognostic Role of Parametric Response Mapping*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2021. **204**(8): p. 967-976.

Wissenschaftliche Publikationen

Postervortrag

Strakeljahn, L.; Hermawan, J. R.; Schmitzer, M.; Kneidinger, N.; Preissler, G.; Schramm, R.; Dossow, V. von; Winter, H. und Kauke, T. (2017): The Persistence of Donor Specific Hla-Antibodies Has a Detrimental Impact on Patients' Survival after Lung Transplantation. In: Transplant international, Vol. 30: S. 23

Kongressvorträge

Hermawan, J.; Winter, H.; Strakeljahn, L.; Schmitzer, M.; Dick, A.; Kneidinger, N.; Schramm, R.; Dossow, V. von.; Schneider, C.; Preissler, G.; Hatz, R., Kauke, T. (2018). Influence of Antibodies against HLA DQA/DP to Chronic Lung Allograft Dysfunction. Zentralbl Chir. 143. 10.1055/s-0038-1668390.

Schmitzer, M.; Hermawan, J.; Strakeljahn, L.; Kneidinger, N.; Dick, A.; Schneider, C.; Michel, S.; Speck, E.; Winter, H.; Hatz, R.; Behr, J.; Kauke, T. (2019). Persistence of de novo DSA is associated with chronic lung allograft dysfunction and reduced survival after lung transplantation. Pneumologie. 73. 10.1055/s-0039-1677997.

Anhang

	Mittelwerte CT_final			Mittelwerte der Deltas (zwischen CT_final und CT_Baseline)		
	DLTx (n=72)	SLTx (n=37)	p-Wert	DLTx (n=71)	SLTx (n=37)	p-Wert
Insp_MLD	-800,0 HU	-799,5 HU	0,963	-1,7 HU	-4,0 HU	0,752
Insp_LungVolume	4361,5 ml	4406,2 ml	0,863	105,3 ml	-4,3 ml	0,343
Exp_MLD	-693,4 HU	-715,8 HU	0,159	9,3 HU	4,6 HU	0,658
Exp_LungVolume	2708,9 ml	3039,4 ml	0,174	-53,6 ml	-153,2 ml	0,411
AT1	61,6 %	73,9 %	<0,001	-1,6 %	0,0 %	0,421
AT2	44,4 %	60,1 %	<0,001	-2,1 %	-0,5 %	0,459
AT3	21,6 %	35,6 %	<0,001	-0,5 %	-0,5 %	0,998
PRM_Normal	84,0 %	70,4 %	0,004	0,7 %	2,3 %	0,579
PRM_fsAD	13,2 %	18,0 %	0,083	-0,7 %	-2,1 %	0,600
PRM_Emph	1,1 %	10,0 %	<0,001	0,0 %	-0,2 %	0,750
E/I_MLA	0,866	0,892	0,058	-0,014	-0,010	0,677
RVC856-950	-0,431	0,311	0,002	-0,025	-0,040	0,661
E/I_LungVolume	0,632	0,674	0,127	-0,031	-0,039	0,755

Tabelle 11: Unterschiede in der YACTA-Analyse zwischen Patienten nach Doppel- (DLTx) und Singe-Lungentransplantation (SLTx)

Mittelwerte der einzelnen Parameter der CT_final (zuletzt durchgeführte CT) sowie der Deltas (Differenz zwischen CT_final und CT_Baseline). (Insp_MLD: inspiratorische mittlere Lungendichte; Insp_LungVolume: inspiratorisches Lungenvolumen, Exp_MLD: expiratorische mittlere Lungendichte; Exp_LungVolume: expiratorisches Lungenvolumen, AT1: leichtes Air Trapping, AT2: mittelschweres Air Trapping, AT3: schweres Air Trapping, PRM: Parametric Response Mapping, PRM_Normal: normales Lungenparenchym, PRM_fsAD: funktionelle Erkrankung der kleinen Atemwege, PRM_Emph: Emphysem; E/I_MLA: Verhältnis von mittlerer expiratorischer und inspiratorischer Lungendichte, RVC856-950: relativer Volumenunterschied im Intervall zwischen -856 und -950 HU, E/I_LungVolume: Verhältnis von expiratorischem und inspiratorischem Lungenvolumen)

	Mittelwerte CT_CLAD bzw. CT_final				p-Werte			
	keine CLAD (n=81)	CLAD (n=16)	BOS (n=8)	RAS (n=5)	keine CLAD / CLAD	keine CLAD / BOS	keine CLAD / RAS	BOS / RAS
Insp_MLD	-800,6 HU	-800,0 HU	-822,7 HU	-788,9 HU	0,963	0,219	0,604	0,126
Insp_LungVolume	4446,3 ml	4323,0 ml	5018,6 ml	3695,5 ml	0,725	0,223	0,001	0,017
Exp_MLD	-694,9 HU	-717,1 HU	-754,1 HU	-666,8 HU	0,312	0,046	0,438	0,015
Exp_LungVolume	2794,8 ml	2992,4 ml	3586,1 ml	2211,1 ml	0,486	0,035	0,004	0,018
AT1	63,6 %	69,6 %	72,4 %	62,3 %	0,121	0,096	0,844	0,211
AT2	47,0 %	54,8 %	57,4 %	46,7 %	0,091	0,097	0,965	0,251
AT3	24,0 %	32,8 %	33,9 %	24,9 %	0,029	0,068	0,902	0,268
PRM_Normal	81,2 %	75,1 %	66,5 %	88,1 %	0,266	0,177	0,422	0,067
PRM_fSAD	13,8 %	15,9 %	22,2 %	8,8 %	0,576	0,104	0,426	0,058
PRM_Emph	3,4 %	7,5 %	9,6 %	1,3 %	0,237	0,240	0,542	0,126
E/I_MLA	0,867	0,895	0,915	0,846 %	0,126	0,058	0,516	0,043
RVC856-950	-0,405	-0,348	-0,359	-0,427	0,296	0,535	0,804	0,566
E/I_LungVolume	0,631	0,683	0,714	0,603	0,159	0,102	0,632	0,197

Tabelle 12: Unterschiede der YACTA-Analyse zum Zeitpunkt der CLAD-Diagnose zwischen Patienten mit und ohne CLAD sowie der Phänotypen BOS und RAS

Mittelwerte der einzelnen Parameter der CT_CLAD (CT zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose der CLAD) der CLAD-Patienten bzw. CT_final (zuletzt durchgeführte CT) der Kontrollgruppe sowie der Deltas (Differenz zwischen CT_final und CT_Baseline). (CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, BOS: Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, RAS: restriktives Allograft-Syndrom, Insp_MLD: inspiratorische mittlere Lungendichte; Insp_LungVolume: inspiratorisches Lungenvolumen, Exp_MLD: expiratorische mittlere Lungendichte; Exp_LungVolume: expiratorisches Lungenvolumen, AT1: leichtes Air Trapping, AT2: mittelschweres Air Trapping, AT3: schweres Air Trapping, PRM: Parametric Response Mapping, PRM_Normal: normales Lungenparenchym, PRM_fSAD: funktionelle Erkrankung der kleinen Atemwege, PRM_Emph: Emphysem; E/I_MLA: Verhältnis von mittlerer expiratorischer und inspiratorischer Lungendichte, RVC856-950: relativer Volumenunterschied im Intervall zwischen -856 und -950 HU, E/I_LungVolume: Verhältnis von expiratorischem und inspiratorischem Lungenvolumen).

	Mittelwerte der Deltas (zwischen CT_final und CT_Baseline)					
	keine DSA (n=71)	DSA (n=40)	p-Wert	persistente DSA (n=14)	transiente DSA (n=26)	p-Wert
Insp_MLD	-3,1 HU	-3,0 HU	0,993	-6,2 HU	-1,3 HU	0,753
Insp_LungVolume	81,9 ml	56,4 ml	0,822	-13,0 ml	93,7 ml	0,607
Exp_MLD	6,1 HU	9,3 HU	0,754	1,8 HU	13,4 HU	0,567
Exp_LungVolume	-60,7 ml	-113,5 ml	0,655	-144,7 ml	-96,7 ml	0,758
AT1	-1,8 %	0,4 %	0,323	2,0 %	-0,5 %	0,583
AT2	-2,2 %	-0,4 %	0,437	1,2 %	-1,2 %	0,587
AT3	-0,3 %	-0,8 %	0,790	0,2 %	-1,4 %	0,609
PRM_Normal	1,0 %	1,0 %	0,996	-0,4 %	1,7 %	0,670
PRM_fsAD	-0,9 %	-1,1 %	0,947	-0,5 %	-1,4 %	0,871
PRM_Emph	-0,1 %	0,1 %	0,713	0,5 %	-0,1 %	0,451
E/I_MLA	-0,011	-0,016	0,615	-0,008	-0,020	0,524
RVC856-950	-0,019	-0,048	0,392	-0,034	-0,055	0,739
E/I_LungVolume	-0,026	-0,047	0,388	-0,042	-0,050	0,855

Tabella 13: Unterschiede in der YACTA-Analyse zwischen Patienten mit und ohne DSA sowie Patienten mit persistenten und transienten DSA

Mittelwerte der Deltas (Differenz zwischen CT_final und CT_Baseline). (DSA: donor-spezifische HLA-Antikörper, Insp_MLD: inspiratorische mittlere Lungendichte; Insp_LungVolume: inspiratorisches Lungenvolumen, Exp_MLD: expiratorische mittlere Lungendichte; Exp_LungVolume: expiratorisches Lungenvolumen, AT1: leichtes Air Trapping, AT2: mittelschweres Air Trapping, AT3: schweres Air Trapping, PRM: Parametric Response Mapping, PRM_Normal: normales Lungenparenchym, PRM_fsAD: funktionelle Erkrankung der kleinen Atemwege, PRM_Emph: Emphysem; E/I_MLA: Verhältnis von mittlerer expiratorischer und inspiratorischer Lungendichte, RVC856-950: relativer Volumenunterschied im Intervall zwischen -856 und -950 HU, E/I_LungVolume: Verhältnis von expiratorischem und inspiratorischem Lungenvolumen).

	Mittelwerte CT_Baseline					
	keine CLAD (n=81)	CLAD (n=15)	p-Wert	Überlebende (n=96)	Verstorbene (n=15)	p-Wert
Insp_MLD	-795,9 HU	-796,8 HU	0,950	-798,3 HU	-788,1 HU	0,483
Insp_LungVolume	4327,3 ml	4365,4 ml	0,917	4339,2 ml	4015,8 ml	0,386
Exp_MLD	-703,6 HU	-706,9 HU	0,873	-709,3 HU	-711,7 HU	0,909
Exp_LungVolume	2873,8 ml	2956,1 ml	0,826	2926,7 ml	2814,3 ml	0,700
AT1	66,7 %	64,5 %	0,562	66,4 %	71,6 %	0,196
AT2	50,4 %	50,2 %	0,955	50,7 %	57,8 %	0,120
AT3	25,4 %	29,4 %	0,282	26,3 %	32,9 %	0,092
PRM_Normal	80,1 %	78,4 %	0,760	78,3 %	75,2 %	0,594
PRM_fsAD	14,7 %	13,2 %	0,694	16,2 %	16,8 %	0,903
PRM_Emph	3,7 %	6,9 %	0,331	3,8 %	6,9 %	0,357
E/I_MLA	0,882	0,887	0,801	0,888	0,902	0,418
RVC856-950	-0,370	-0,343	0,625	-0,365	-0,300	0,277
E/I_LungVolume	0,668	0,673	0,862	0,682	0,700	0,628

Tabelle 14: Vergleich der Parameter der YACTA-Analyse der CT_Baseline zwischen Patienten mit und ohne CLAD sowie zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten

Mittelwerte der einzelnen Parameter der CT_Baseline (erste postoperativ durchgeführte CT). (CLAD: chronische Transplantatdysfunktion, Insp_MLD: inspiratorische mittlere Lungendichte; Insp_LungVolume: inspiratorisches Lungenvolumen, Exp_MLD: expiratorische mittlere Lungendichte; Exp_LungVolume: expiratorisches Lungenvolumen, AT1: leichtes Air Trapping, AT2: mittelschweres Air Trapping, AT3: schweres Air Trapping, PRM: Parametric Response Mapping, PRM_Normal: normales Lungenparenchym, PRM_fsAD: funktionelle Erkrankung der kleinen Atemwege, PRM_Emph: Emphysem; E/I_MLA: Verhältnis von mittlerer expiratorischer und inspiratorischer Lungendichte, RVC856-950: relativer Volumenunterschied im Intervall zwischen -856 und -950 HU, E/I_LungVolume: Verhältnis von expiratorischem und inspiratorischem Lungenvolumen)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

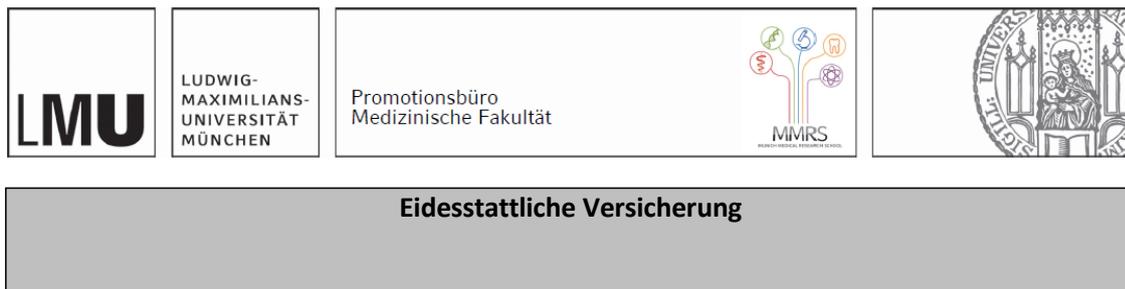
Mein Dank gilt zunächst Frau PD Dr. Teresa Kauke für die Überlassung dieses hochinteressanten Themas und die vollumfängliche Betreuung. Ihre freundschaftliche und fachlich hervorragende Unterstützung hat diese Dissertation erst ermöglicht. Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Dr. Jan Fertmann für die Betreuung meiner Dissertation.

Prof. Dr. Hauke Winter danke ich für die Unterstützung bei der Themenfindung sowie bei der Knüpfung von Kontakten in das Universitätsklinikum Heidelberg. Dr. Oliver Weinheimer und Prof. Dr. Claus Peter Heußel danke ich ganz herzlich für die Durchführung der quantitativen CT-Analysen.

Danke dem gesamten Team des Labors für Immungenetik sowie den Mitarbeitern des Transplantationszentrums der Universität München. Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung danke ich Dr. Julia Walter.

Zuletzt möchte ich mich ganz besonders bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mir während des gesamten Studiums zur Seite gestanden haben und mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt und stets ermutigt haben.

Eidesstaatliche Versicherung



Strakeljahn, Lukas

Name, Vorname

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

Die Relevanz der quantitativen CT-Analyse bei der Diagnosestellung der chronischen Transplantatdysfunktion 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.

Steinhagen, 03.05.2024

Ort, Datum

Lukas Strakeljahn

Unterschrift Doktorand