

Aus der Klinik für Pneumologie (Direktor: Prof. Dr. med. Tobias Welte)
Der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)

Vibration Response imaging (VRI) in lung transplant recipients

Dissertation zur Erlangung des
Doktorgrades der Medizin (Dr. med.)
an der Medizinischen Hochschule Hannover

vorgelegt von
Isabelle Bodmann
aus Hildesheim

Hannover 2010

Angenommen vom Senat
der Medizinischen Hochschule Hannover am 01.03.2016

Gedruckt mit der Genehmigung des Präsidenten
Professor Dr. med. Christopher Baum

Betreuer der Arbeit:
Prof. Dr. med. Tobias Welte

Referent:
PD Dr. med Hoen-oh Shin

Korreferent:
PD Dr. med. Gregor Warnecke

Tag der mündlichen Prüfung:
01.03.2016

Prüfungsausschussmitglieder:
Prof. Dr. med. Hermann Haller
Prof. Dr. med. vet. Klaus Otto
Prof. Dr. med. Martin Sauer

Die Abfassung einer Dissertation bedarf der Unterstützung und Mithilfe zahlreicher Personen, denen ich an dieser Stelle meinen besonderen Dank aussprechen möchte.

Herrn Prof. Dr. med. Tobias Welte, Direktor der Klinik für Pneumologie der Medizinischen Hochschule Hannover, danke ich dafür, dass diese Arbeit in seiner Klinik unter hervorragenden Bedingungen durchführen konnte.

Herrn Dr. med. Jens Gottlieb danke ich für die exzellente Betreuung während der Durchführung und Auswertung der Studie, der Abfassung der Publikation sowie für seine ständige Diskussionsbereitschaft.

Herrn Priv. Doz. Dr. rer. biol. hum. Stefan Ückert danke ich für die freundschaftliche Unterstützung bei der kritischen Revision der deutschen Zusammenfassung und bei der Einreichung.

Abschließend ein herzlicher Dank an meine Familie und Freunde, deren Unterstützung die Vorlage dieser Dissertation überhaupt möglich gemacht haben.

Inhaltsverzeichnis

Dissertation	4
Zusammenfassung	13
Schriftenverzeichnis	21
Lebenslauf	22
Erklärung nach § 2 Abs. 2 Nr. 6 und 7 PromO	25

Vibration response imaging (VRI) in lung transplant recipients

I. Bodmann, M. Dierich, T. Fuehner, A. Simon, T. Welte and J. Gottlieb

Ther Adv Respir Dis

(2009) 0(0) 1–9

DOI: 10.1177/
1753465809356293

© The Author(s), 2009.
Reprints and permissions:
[http://www.sagepub.co.uk/
journalsPermissions.nav](http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)

Abstract:

Background: In the first 6 months following lung transplantation, the most frequently occurring complications are infection, acute rejection and anastomotic dysfunction. The utility of vibration response imaging (VRI) lung images in assisting with the detection of these complications was evaluated.

Objectives: The study aimed to evaluate if VRI is a good, non-invasive method of detecting clinical problems in lung transplant (LTx) recipients during early follow-up.

Methods: Between 06/2006 and 03/2007 all LTx patients who received transplants during the preceding 6 months at the Hannover Medical School received baseline VRI at enrolment with subsequent reassessment in combination with standard follow-up at 1, 3 and 6 months thereafter. The resulting images were analysed by two blinded reviewers.

Results: Fifty-five lung transplant recipients were enrolled in the study, with 49 patients successfully completing follow-up. Device operability and patient participation occurred without significant problems. High numbers of abnormal scans were detected. According to the clinical diagnosis, 29 patients (59.2 %) were stable at all four visits. Twenty clinical problems occurred (e.g., infections, rejections, obstructions, unknown deterioration). Agreement with clinical interpretation of rejections and infections was poor. Central airway obstruction (CAO) was detected in 80% by both reviewers. Accuracy in detecting obstructions was 89%; positive predicted value and negative predicted value were 80% and 90%, respectively.

Conclusion: The VRI system is a non-invasive easy-to-use method with technical success and good image quality. The high number of abnormal scans makes interpretation following LTx difficult. VRI was unable to detect deterioration in graft function with the exception of ventilation disorders like central airway complications.

Keywords: central airway obstruction, lung transplantation, vibration response imaging

Introduction

Lung transplantation has become established as an appropriate procedure in end-stage lung diseases for patients lacking alternative therapeutic treatment options [Orens *et al.* 2006].

The main postoperative complications arising during the first 6 months include infection, rejection and central airway obstruction [Kotloff *et al.* 2004]. Despite improved surgical and medical strategies, airway stenosis remains one of the primary complications after lung transplantation [Murthy *et al.* 2007]. Approximately 20% of lung transplant recipients subsequently develop post-anastomotic airway stenosis.

Early recognition of such problems remains important and intense regular follow-up via chest X-ray, bronchoscopy, blood analysis (including virus antigen testing and pulmonary function testing (PFT)) is recommended [Dierich *et al.* 2009]. Commonly, an initial increase in lung function is observed before reaching a plateau at 3–6 months after transplantation. Thereafter minimal variation in the values tends to occur. A sudden decrease in FEV₁ by more than 10% or the development of fever, cough, sputum discoloration or dyspnoea demand immediate assessment within the transplant centre. A bronchoscopy with broncho-alveolar lavage (BAL) and transbronchial biopsy (TBB) is normally required to

Correspondence to:
Isabelle Bodmann
Hannover Medical School,
Department of Respiratory
Medicine, OE 6870,
Carl-Neuberg-Str. 1,
30625 Hannover,
Germany
[bodmann.isabelle@
mh-hannover.de](mailto:bodmann.isabelle@mh-hannover.de)

M. Dierich
T. Fuehner
T. Welte
J. Gottlieb
Department of Pulmonary
Medicine, Hannover
Medical School, Hannover,
Germany

A. Simon
Department of
Cardiothoracic,
Transplantation and
Vascular Surgery,
Hannover Medical School,
Hannover, Germany

establish a diagnosis [Gaspert *et al.* 2000]. Effective non-invasive surveillance of graft function could potentially offer significant advantages to both patients and clinicians.

Vibration response imaging (VRI) technology provides a radiation-free dynamic lung image by visualizing vibrational energy transmitted during a single respiratory cycle. Airflow within the lungs creates vibrations during respiration that spread throughout lung tissue. The nature of these vibrations is influenced by the structural properties of the lungs themselves, resulting in variations of space, time and frequency. As a result any alteration in lung structure, such as bronchial obstruction or parenchymal infiltration, will be reflected by a corresponding change in the vibration response [Maher *et al.* 2008]. Performing VRI is straightforward and, unlike pulmonary function testing, does not rely on patient effort. In comparison to conventional evaluation with bronchoscopy, X-ray or CT imaging, VRI could potentially offer a low-cost, low-risk alternative tool in identifying early post-operative complications. Previous VRI studies have demonstrated that this method was able to detect and quantify pleural effusions and central airway obstruction [Becker *et al.* 2009; Anantham *et al.* 2008].

In the current study, the authors evaluated the utility of VRI lung images in aiding detection of early postoperative complications after lung transplantation alongside standard care. It was expected that VRI change could be linked to the distinct disease states in the patient population observed.

Methods

Study design

A prospective, observational study was conducted within a single transplant centre; it was approved by the local ethics committee at the Hannover Medical School – Medizinische Hochschule Hannover (MHH). Patients were enrolled between 30.06.2006 and 16.10.2006 and followed for 6 months, with the last patient evaluation being concluded on 08.03.2007.

All patients undergoing single or double lung transplantation (SLTx, DLTx) within the preceding 6 months were included in the study. Exclusion criteria were intubation, pregnancy, chest wall deformation or spinal abnormalities

including severe scoliosis, hirsutism or skin lesions on the back that would interfere with sensor placement, the presence of a cardiac pacemaker or implantable defibrillator, or known colonization with multi-resistant bacteria such as MRSA.

Patient demographics are outlined in Table 1. The study was registered at ClinicalTrials.gov with protocol ID 4066 and registration number NCT00744822.

Procedures

Baseline VRI recordings were performed at study enrolment with subsequent reassessment at 1, 3, 6 months thereafter. Standard evaluation at each attendance consisted of pulmonary functions testing, blood gas analysis, chest X-ray, physical examination and blood tests. In patients requiring bronchoscopic assessment, VRI recordings were performed both before and 1 hour after bronchoscopy. Indications for bronchoscopy included evidence of infection, decrease in FEV₁, fresh chest X-ray abnormality or any other inexplicable deterioration of previous follow-up results. In the event of unscheduled emergency attendances, additional VRI recordings were routinely performed.

VRI recording procedure

The recordings were performed by two study nurses on seated patients using the VRI System (Deep Breeze Ltd., Or-Akiva, Israel). The nurses received individual training from the device manufacturer with regard to patient recording. The VRI System is a computer-based, non-invasive, radiation-free device that provides dynamic images from the lungs [Becker *et al.* 2009] and regional quantitative data by recording vibration during respiration [Dellinger *et al.* 2008, 2007]. Two arrays of sensors were placed on the back of the patient by a low vacuum method (Figure 1). Sensors are located on a standardized matrix which was used for all patients. Reference values and training according to standard operating procedures assured that the arrays were placed on the same position of each patient's back. According to recording training, the first sensor of matrices should be placed 4 cm below the scapula and 4 cm lateral of the spine, both matrices on an equal level.

Recordings were performed over a period of 12 seconds whilst the patient performed deep respiratory cycles at a rate of 15–20 breaths per

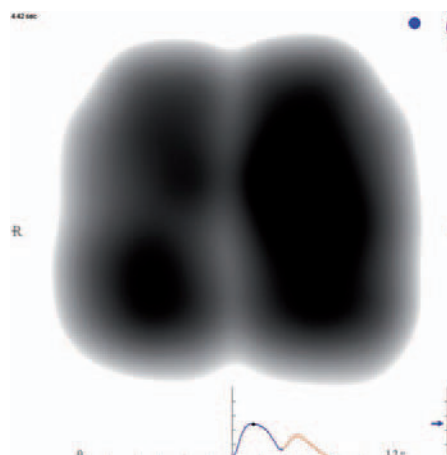
Table 1. Patient demographics.

Demographic	LTx-Pat. total (n = 49)
Gender (%)	
Female	22 (45)
Procedure (%)	
SLTx	4 (8)
DLTx	42 (86)
HLTx	3 (6)
Age, years median (min–max)	52 (18–67)
Height, cm mean \pm standard deviation	172 (\pm 9)
Best-FEV ₁ (% predicted) mean \pm standard deviation	84 (\pm 21)
Days after LTx at baseline visit median (min–max)	76 (26–212)
Underlying disease (%)	
Emphysema	13 (27)
Idiopathic pulmonary fibrosis	14 (29)
Pulmonary arterial hypertension/Eisenmenger	4 (8)
Cystic fibrosis	9 (18)
Other	9 (18)

SLTx, single lung transplantation; DLTx, double lung transplantation; HLTx, heart–lung transplantation; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s.

**Figure 1.** Vibration response imaging recording procedure with sensor placement according to standard operation procedures.

minute [Blanco *et al.* 2009]. The signal data was band-pass filtered (150–250 Hz) into an algorithm that processed the information received, generating quantitative data relating to the location of the detected sound vibrations. Each sensor had a pre-defined position that corresponded with a specific pixel grid pattern in the mapped image. Areas with high-intensity data, defined as areas of greater breath sound intensity, were illustrated by dark shades (black or shades of dark grey) [Yigla *et al.* 2008]. Frame by frame analysis of the images was conducted to determine the maximal energy frame (MEF) at inspiration, which best describes the full distribution of the vibration energy within the lung (Figure 2).

**Figure 2.** MEF shape in a vibration response imaging dynamic image (the x-axis in the graph shows the time of recording which is a 12-second breathing cycle and the y-axis represents the average vibration energy for all 40 sensors). The dot in the right corner marks the frame of peak inspiration.

Analysis of the VRI images

The best VRI recordings by visual judgement from each attendance were included in the final analysis by the two blinded reviewers. Reviewers received training in image interpretation from the device manufacturer. They had no knowledge of the results obtained from conventional assessment or the resultant clinical interpretation of the patient's condition. Clinical assessment was conducted by trained transplant physicians (e.g., obstruction, infection, rejection, unknown deterioration or rated as stable).

The expert reviewers evaluated each image according to dynamic image (significantly disturbed, slightly disturbed, no disturbance), MEF shape (poor, moderate, good), total image assessment (unchanged, deteriorated or improved compared with previous image), MEF amplification, augmentation or attenuation, abnormality location (right, left, both, none) and presence of new abnormality (right, left or bilateral). Background noise appeared to generate artefact, necessitating repeat recording. The study nurse was trained to identify such artefacts and undertake repeat recordings where necessary [Anantham *et al.* 2009]. For final analysis, only findings agreed by both reviewers were included.

VRI findings were compared to clinical data of the patients: lung function tests were interpreted as stable or declining ($FEV_1 < 10\%$ predicted in comparison to previous value), chest X-ray reports (atelectasis, effusion, infiltrates, congestion, pneumothorax, elevated diaphragm), bronchoscopy findings (stenosis, occlusion/mucus plug, secretion) and clinical interpretation (stable, infection, rejection, obstruction, unknown deterioration).

Acute rejection was defined as any reversible deteriorating graft function (FEV_1 improvement of more than 10% 14 days after steroid pulse therapy). Infections were defined as any new course of antimicrobial treatment except prophylactic medication. Airway central airway obstruction was defined as bronchial stenosis or plugging of central airways by secretion. An unknown deterioration was defined as a deterioration in FEV_1 with no evidence of a clinical problem such as infection, rejection or airway obstruction and no consecutive treatment.

Stable patients were defined as those with unchanged laboratory parameters (absence of infection), lack of FEV_1 decline $> 10\%$ compared to previous, normal or no new abnormal chest X-ray findings, unremarkable bronchoscopy and no evidence of clinical deterioration.

Statistical analysis

Analyses of data were performed with SPSS statistical software (version 16.0, SPSS Inc. Chicago, IL, USA) using chi-square tests. Data are given as means (\pm standard deviation) and time-dependent variables are expressed as median (minimum and maximum). All reported *p*-values are two-sided, unless otherwise stated.

The significance level was fixed at 0.05 for all analyses. To verify inter-reviewer agreement, additional kappa testing was conducted. For correlation with clinical judgement and image findings, accuracy, negative predictive value and positive predictive value were calculated. Accuracy was defined as (correct positive + correct negative)/(correct positive + wrong positive + correct negative + wrong negative).

Results

VRI recording procedure

A total of 55 lung transplant recipients were enrolled in the study with 49 patients completing the necessary follow-up. Patient evaluation and reasons for exclusion are outlined in Figure 3. Attachment of the VRI sensor arrays proved uncomplicated in 26 patients (53%). Patient participation and acceptance of the technique were excellent in all patients. Due to the development of cyclosporine-associated hirsutism in seven patients (14%), VRI recording proved difficult. Two patients (4%) had recording problems due to back deformities caused by osteoporosis and the study was stopped. In 14 patients (29%), VRI measurements were problematic due to small stature or cachexia ($n = 9$ cystic fibrosis (CF) recipients). The average recording time in subjects without significant technical issues was 6 ± 2 minutes. If recording problems arose due to hirsutism, back deformity or low weight, the average recording time increased to 13 ± 4 minutes. No subjects were excluded due to artefacts in the image and/or due to device malfunction. In the case of artefacts (e.g., disturbance, crackles and/or wheezes, shallow breathing, truncated breathing cycle), the operator repeated the procedure. Minor side-effects of the recording included skin erythema and mild localized swelling that spontaneously resolved after several minutes without intervention. No skin defects occurred.

A total of $n = 582$ VRI scans were performed (mean 3 per visit) In all, 536 VRI recordings (92%) were rated as good by the reviewers and 46 scans (8%) were excluded because of poor quality. The number of VRI analysed scans was 196. In all, 49 patients were measured on all four visits. Reviewer 1 identified 498 abnormalities (2.5 abnormalities per scan), while the second reviewer commented on 231 abnormalities (1.2 abnormalities per scan). Inter-reviewer correlation of abnormalities occurred in 185 of the

VRI images. The types of abnormality are listed in Table 2. The relationship between VRI abnormalities and conventional clinical interpretation is summarized in Table 3.

Twenty patient visits to the transplant centre showed clinical deterioration. In 11 (55%) of these 20 patients, VRI detected abnormal findings. In nine (45%) of these 20 patients, VRI showed improved or stable findings.

Of the 20 clinical problems, four were infections (20%), four were rejections (20%), five were

obstructions (25%) and in seven the reason for deterioration was unknown (35%). After completion of the study, two patients with unknown deterioration developed late stenosis. Early broncholitis obliterans syndrome (BOS) was diagnosed in one patient with a preceding unknown deterioration. The remaining patients with unknown deterioration remained stable at subsequent follow-up attendances.

Regarding the observed deterioration in VRI scanning seen in 20 patients, there was little or

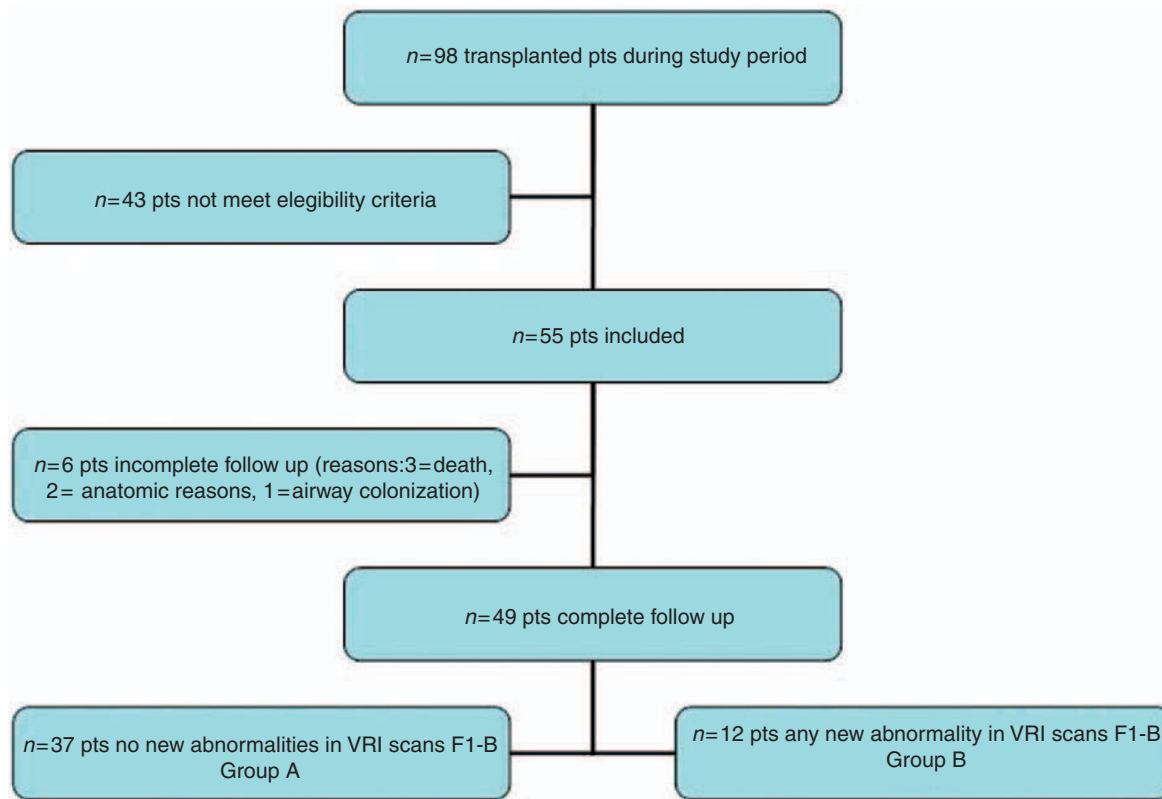


Figure 3. Flowchart.

Table 2. Interobserver variability of VRI abnormalities.

	Blinded reviewer 1	Blinded reviewer 2	Reviewer 1 and 2 agreement	Kappa
Dynamic disturbance	151	33	31	0.093
Poor MEF shape	142	48	46	0.199
Total image assessment worse	44	33	17	0.256
MEF amputation/augmentation	108	93	73	0.574
New abnormalities	42	19	11	0.119
Total number of abnormal findings	542	264	185	

VRI, vibration response imaging.

Table 3. Detection of abnormal/worsening of VRI (only both reviewers' agreement) of different transplant findings.

	Any total assessment worse (%), <i>n</i> = 24	Any total assessment stable or improved (%), <i>n</i> = 172	<i>p</i> -value
New chest X-ray finding	6 (25)	7 (4)	0.002
Deteriorating graft function (FEV ₁ < 10%)	6 (25)	9 (5)	<0.001
Stable patients	13 (54)	16 (9)	<0.001
Any clinical problem	11 (46)	9 (5)	<0.001
Infection	1 (4)	3 (2)	0.432
Rejection	2 (8)	2 (1)	0.020
Obstruction	4 (17)	1 (1)	<0.001
Unknown deterioration	4 (17)	3 (2)	<0.001

VRI, vibration response imaging.

no clinical correlation suggestive of infection or rejection (Table 3). Central airway obstruction (e.g., bronchus stenosis) was detected in 80% by VRI. In addition, VRI scanning proved significant in the detection of unknown deteriorations. Positive predictive value was 58%.

In total, 196 chest X-rays were performed; 85 of these (43.4%) were rated as abnormal with 13 of them representing new abnormalities. Twenty-three showed persistent effusions (27.1%), with three new effusions (3.5%), eight recurrent infiltrates (9.4%), three newly discovered infiltrates (3.5%), five elevated diaphragms (5.9%), four cases of atelectasis (4.7%), four cases of pulmonary congestion (4.7%) and one pneumothorax (1.2%).

According to clinical interpretation by the transplant physicians, 29 (59.2 %) patients were stable throughout all four visits, based on FEV₁, chest X-ray findings, clinical laboratory, physical examination and bronchoscopy results. A total of 29 bronchoscopies were performed in 19 patients (38.7%), nine of these for controlling airway healing in stable patients. Airway recanalization was performed on eight patients (16.3%) with central airway obstruction. Fifteen patients (30.6%) developed a decline in FEV₁ >10% predicted on presentation.

A kappa test was performed to further evaluate inter-observer consistency relating to total VRI image assessment (worse versus stable/improved). Agreement was 71%, kappa was 0.256 (95% confidence interval: 0.085–0.426).

Discussion

VRI recording in lung transplant recipients during the initial post-transplantation phase frequently demonstrates abnormal results. Inter-observer reliability in interpreting the images appears moderate. Clinical correlation between VRI abnormalities and new clinical events after lung transplantation was poor with the exception of central airway obstruction.

Performance of the VRI scanning, including the required breathing manoeuvre was achievable in all patients and resulted in no significant complications. Routine inclusion in clinical assessment would be feasible, given its ease of operation and low time consumption.

Consistency between the blinded reviewers was moderate concerning total image assessment (worse versus stable/improved). Agreement was further reduced in other VRI abnormalities. Possible explanations for these discrepancies may result from differences in experience of interpreting the generated images. A learning curve for interpretation was observed and appears comparable with similar learning curves established in other images techniques such as chest X-rays or CT. Becker *et al.* described an agreement of 95% between VRI image assessors and bronchoscopy findings for healthy volunteers. The high number of abnormal findings with differing abnormalities in one recording as shown in Table 2, could explain the low inter-observer agreement.

As with patients undergoing general thoracic surgery, lung transplant recipients frequently have

abnormal post-operative chest X-rays (e.g., persistent effusions or infiltrates) [Chughtai *et al.* 2006; Collins *et al.* 2002]. This could explain the difficulties in differentiating between new and persisting abnormalities on chest X-ray and VRI scans.

This study is the first with serial measurements to evaluate the utility of VRI scanning in lung transplant recipients. In the paper of Kramer *et al.* in which quantitative VRI findings were reported during follow-up of SLTx recipients, no serial measurements over time were performed, so stability of VRI scanning over time is not demonstrated, but the quantitative findings provide information regarding graft function that correlated with perfusion testing [Kramer *et al.* 2007]. Anantham *et al.* showed that VRI is able to detect pleural effusions in comparison to chest X-ray data. This study, however, also reported difficulties in distinguishing between pleural effusions and other abnormalities such as atelectasis, adhesions or lung tumours. Concerns remain that the diagnosis of other conditions using VRI may not be as straightforward as pleural effusions [Anantham *et al.* 2009]. Blanco *et al.* reported on the capability of VRI in detecting pneumothoraces compared to chest X-ray pre- and post-intervention. These results included healthy volunteers [Blanco *et al.* 2009; Yigla *et al.* 2008] and demonstrated a lower number of abnormal findings in both VRI images and clinical findings. Given that there was just a single pneumothorax in the study cohort, comparison on this aspect is impossible. Additionally, concerns have been raised about the ability of physicians to routinely differentiate between varying lung pathologies through VRI technology in a group of unselected patients [Blanco *et al.* 2009]. In keeping with previous results published by Jean [Jean *et al.* 2008] relating to SLTx recipients, a reduced image in the remaining non-transplanted lung was again observed in the current study.

The study results indicated that the detection of interstitial or parenchymal pathologies, such as infection and rejection, was poor, whereas identification of ventilation problems such as bronchial stenosis and unknown deteriorations achieved significance. The reliable detection and accurate location of bronchial stenosis have been previously reported. The accuracy of identifying the site of central airway obstruction between VRI and bronchoscopy was 80%

[Becker *et al.* 2009] compared to 89% in the current study. The authors' experience with the VRI device has shown that it can reliably detect ventilation abnormalities during follow-up and could play a role in determining clinical status. A precise definition of the deterioration, however, cannot be made without relying on further tests. Given these limitations, use of the device in lung transplant patients may currently be limited.

Regarding limitations within the current study, the major inherent limitation arises from its single-centre design. A multi-centre study involving a much larger cohort of lung transplant patients would undoubtedly strengthen the significance of all results obtained. A more specific limitation in the study stemmed from the inter-reviewer variability in VRI reporting, which could be accounted for by differing levels of expertise in the reviewers. Inter-reviewer agreement, which can only be rated as fair, makes exact analysis of the study results difficult and raises questions over the consistency of training received by the blinded reviewers. VRI is a new technique and lung transplant recipients are especially difficult to evaluate, so proper training is important if a standardized interpretation is to be achieved. Additionally, problems arise from the high frequency of abnormal scan results. Accurate image evaluation and indeed comparison with prior results to determine trends becomes more difficult and less reliable with the presence of increasing numbers of abnormalities. Automatic picture comparison software may be an attractive option to overcome these limitations in the future.

There were few complications with the use of the VRI arrays and the recording procedures. Patients with underlying conditions such as cystic fibrosis demonstrated recording difficulties due to their reduced nutritional status and short stature. A known adverse reaction of certain immunosuppressives is the development of hirsutism [Kugler *et al.* 2007]. Another long-term complication of post-transplant therapy is osteoporosis that often appears in transplant patients due to steroid therapy and may result in spine deformation [Dierich *et al.* 2009]. Attaching the arrays on the back of such patients proved very difficult and took more time than average. Almost half of the study patients suffered from these conditions and therefore had recording problems. The authors recommend the development of smaller arrays

for use in very thin and small patients. Recording difficulties have been reported in previous clinical studies with VRI [Anantham *et al.* 2009]. Anantham *et al.* highlighted further problems with array placement in cachectic patients due to scapular protrusion. The number of patients with recording problems was not reported, so a direct comparison with the current study results cannot be made.

In the phase prior to clinical manifestation of a bronchial stenosis, unstable bronchi (malacia) may occur [Murthy *et al.* 2007]. The considerable number of deteriorations of unknown cause associated with worsening VRI scans may be explained in part by subsequent development of bronchial pathologies. VRI appears to detect the development of these complications early. A study in long-term lung transplant recipients for verifying the VRI system as an additional early diagnostic method for later occurring pathologies (e.g., BOS) would also be merited in the future.

VRI is a non-invasive easy-to-use method with technical success and good image quality after lung transplantation. The high number of abnormal scans in LTx patients makes interpretation difficult. Recording proved to be difficult in almost half of the LTx recipients and was impossible in 5%. VRI detected abnormalities in only a little over half (55%) of the patients with clinical deterioration. There was little or no clinical correlation with infection or rejection in the patients with deteriorating VRI scanning. Central airway obstruction after LTx is detectable by non-invasive means using this device. The current VRI system cannot replace conventional follow-up incorporating pulmonary function tests, chest X-rays or more invasive tests in diagnostic work-up of lung transplant recipients. Further improvement in the technology and proper training in interpretation is crucial before the method may be implemented as a diagnostic tool.

Acknowledgements

The authors thank Ewa Piekarska for assistance in performing the recording procedures, Mandy Zühlsdorf for SPSS converting and creating figures and Mark Greer, all from the Department of Pulmonary Medicine, Hannover Medical School, for revising the English in this manuscript.

Conflict of interest statement

None declared.

References

- Anantham, D., Herth, F.J., Majid, A., Michaud, G. and Ernst, A. (2009) Vibration response imaging in the detection of pleural effusions: a feasibility study. *Respiration* 77: 166–172.
- Becker, H.D., Slawik, M., Miyazawa, T. and Gat, M. (2009) Vibration response imaging as a new tool for interventional-bronchoscopy outcome assessment: a prospective pilot study. *Respiration* 77: 179–194.
- Blanco, M., Mor, R., Fraticelli, A., Breen, D.P. and Dutau, H. (2009) Distribution of breath sound images in patients with pneumothoraces compared to healthy subjects. Diagnostic yield of vibration response imaging technology. *Respiration* 77: 173–178.
- Chughta, A., Cronin, P., Kelly, A.M. and Kazerooni, E.A. (2006) Lung transplantation imaging in the adult. *Semin Roentgenol* 41: 26–35.
- Collins, J. (2002) Imaging of the chest after lung transplantation. *J Thorac Imaging* 17: 102–112.
- Dellinger, R.P., Jean, S., Cinel, I., Tay, C., Rajanala, S., Glickman, Y.A. *et al.* (2007) Regional distribution of acoustic-based lung vibration as a function of mechanical ventilation mode. *Crit Care Med* 11: R26.
- Dellinger, R.P., Parrillo, J.E., Kushnir, A., Rossi, M. and Kushnir, I. (2008) Dynamic visualization of lung sounds with a vibration response device: a case series. *Respiration* 75: 60–72.
- Dierich, M., Fuehner, T., Welte, T., Simon, A. and Gottlieb, J. (2009) Lung transplantation. Indications, long-term results and special impact of follow-up care. *Internist (Berl.)* 50: 561–571.
- Gaspert, A., Boehler, A., Weder, W., Speich, R. and Vogt, P. (2000) Special problems after lung transplantation: walking a tightrope between infection and graft rejection. *Schweiz Med Wochenschr* 130: 944–951.
- Jean, S., Cinel, I., Gratz, I., Tay, C., Lotano, V., Deal, E. *et al.* (2008) Image-based monitoring of one-lung ventilation. *Eur J Anaesthesiol* 25: 995–1001.
- Kotloff, R.M. and Ahya, V.N. (2004) Medical complications of lung transplantation. *Eur Respir J* 23: 334–342.
- Kramer, M.R., Raviv, Y., Hardoff, R., Shteinmatz, A., Amital, A. and Sahirit, D. (2007) Regional breath sounds distribution analysis in single-lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 26: 1149–1154.
- Kugler, C., Fischer, S., Gottlieb, J., Tegtbur, U., Welte, T., Goerler, H. *et al.* (2007) Symptom



experience after lung transplantation: impact on quality of life and adherence. *Clin Transplant* 21: 590–596.

Maher, T.M., Gat, M., Allen, D., Devaraj, A., Wells, A.U. and Geddes, D.M. (2008) Reproducibility of dynamically represented acoustic lung images from healthy individuals. *Thorax* 63: 542–548.

Murthy, S.C., Blackstone, E.H., Gildea, T.R., Gonzalez-Stawinski, G.V., Feng, J., Budev, M. *et al.* (2007) Impact of anastomotic airway complications after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 84: 401–409, 409.e1–4.

Orens, J.B., Estenne, M., Arcasoy, S., Conte, J., Corris, P., Egan, J.J. *et al.* (2006) International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 25: 745–755.

Yigla, M., Gat, M., Meyer, J.J., Friedman, P.J., Maher, T.M. and Madison, J.M. (2008) Vibration response imaging technology in healthy subjects. *AJR Am J Roentgenol* 191: 845–852.

Visit SAGE journals online
<http://tar.sagepub.com>

SAGE JOURNALS
Online

Vibration Response Imaging (VRI) bei Patienten nach Lungentransplantation

Einleitung

Die Lungentransplantation hat sich als ein geeignetes Therapieverfahren für lungenkranke Patienten im Finalstadium, für die es keine weiteren therapeutischen Alternativen gibt, etabliert [Orens *et al.* 2006]. Die wichtigsten postoperativen Komplikationen, die während der ersten sechs Monate nach Lungen-TX auftreten, sind Infektionen, Abstoßungen und zentrale Atemwegsobstruktionen [Kotloff *et al.* 2004]. Trotz verbesserter chirurgischer und medizinischer Konzepte sind Stenosen der Atemwege nach wie vor die primären Komplikationen nach Lungentransplantation [Murthy *et al.* 2007]. Etwa 20% der Empfänger von Lungentransplantaten entwickeln post-anastomotische Atemwegsstenosen.

Das frühzeitige Erkennen dieser Komplikationen ist wesentlich und erfolgt durch ein regelmäßiges Follow-up mittels Röntgen-Thorax, Bronchoskopie, Lungenfunktionstests und Laborparameter einschließlich Virusantigen-Test [Dierich *et al.* 2009]. Üblicherweise wird nach einem anfänglichen Anstieg der Lungenfunktion drei bis sechs Monate nach der Transplantation ein Plateau beobachtet. Danach werden nur minimale Abweichungen der Werte registriert. Bei einem plötzlichen Abfall der FEV1 um mehr als 10% oder beim Auftreten von Fieber, Husten, verfärbtem Auswurf oder Dyspnoe sollte der Patient sofort im Transplantationszentrum zur weiteren Abklärung vorstellig werden. Eine Bronchoskopie mit BAL und TBB ist in der Regel erforderlich, um eine präzise Diagnose zu stellen [Gaspert *et al.* 2000]. Eine zuverlässige, nicht-invasive Überwachung der Organfunktion könnte daher sowohl für den Patienten als auch den Kliniker erhebliche Vorteile bieten.

Die *Vibration Response Imaging (VRI)* Technologie bietet eine nicht-radiologische Methode der dynamischen Bildgebung der Lunge durch Visualisierung der abgeleiteten Schwingungsenergie während eines vollständigen Atemzyklus. Die Luftströmung in der Lunge während der Atmung erzeugt Schwingungen, die sich über das gesamte Lungengewebe verbreiten. Die Eigenschaften dieser Schwingungen werden durch die strukturellen Eigenschaften der Lunge selbst beeinflusst, was zu Variationen der Schwingungsorte sowie der Dauer und Frequenz der Schwingungen führen kann. Somit wird jede Änderung in der Lungenstruktur, z.B. bronchiale Obstruktion oder Parenchym-Infiltration, durch eine entsprechende Änderung der Schwingungseigenschaften reflektiert [Maher *et al.* 2008]. Die Durchführung von VRI ist einfach und im Gegensatz zu den Lungenfunktionstests nicht von der Compliance des Patienten abhängig. Im Vergleich zu konventionellen Untersuchungsmethoden wie der Bronchoskopie, Röntgen-oder CT-Bildgebung könnte VRI also eine kostengünstige und risikoarme Alternative zur Feststellung früher postoperativer Komplikationen darstellen. Es konnte bereits gezeigt werden, dass diese Methode es ermöglicht, Pleuraergüsse und zentrale Obstruktion der Atemwege zu erkennen und quantitativ zu bestimmen [Anantham *et al.* 2007; Becker *et al.* 2009].

Ziel der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das klinische Potential der VRI-Methode zur Unterstützung der Erkennung von frühen postoperativen Komplikationen nach Lungen-TX zu untersuchen und mit der Standardbehandlung zu vergleichen. Es wurde von der Annahme ausgegangen, dass Veränderungen des VRI mit den individuell unterschiedlichen Krankheitsbildern, die in der Patientenpopulation beobachtet werden, korreliert werden können.

Material und Methoden

Patienten

Die prospektive Beobachtungsstudie wurde entsprechend den Vorschriften und Empfehlungen der lokalen Ethik-Kommission der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) im Transplantationsnachsorgezentrum des Zentrums Innere Medizin durchgeführt. Der Einschluss geeigneter Patienten erfolgte zwischen dem 30.06. und 16.10.2006. Der Beobachtungszeitraum betrug sechs Monate, der letzte Patient beendete die Studie am 08.03.2007. Eingeschlossen wurden solche Patienten, bei denen in den letzten sechs Monaten vor der Rekrutierung eine einseitige oder doppelseitige Lungentransplantation durchgeführt worden war, insgesamt wurden $n = 55$ Patienten in das Protokoll eingebracht. Ausschlusskriterien waren bestehende Intubation, Schwangerschaft, Verformungen der Wirbelsäule und Missbildungen einschließlich schwerer Skoliose, Deformationen der Brustwand, Hirsutismus oder Hautveränderungen auf dem Rücken, die das Platzieren der Sensoren beeinträchtigt hätten, das Vorhandensein eines Herzschrittmachers oder implantierter Defibrillatoren, außerdem bekannte Kolonisation mit multiresistenten Bakterien wie MRSA.

Die Studie wurde bei ClinicalTrials.gov unter der Protokoll-ID 4066 und Registriernummer NCT 00744822 registriert. Die demographischen Daten der Patienten sind in der **Tabelle 1** zusammengefasst.

Studiendesign

VRI-Registrierungen wurden unmittelbar nach Einschluss der Patienten in die Studie durchgeführt, weitere Messungen mit anschließender Bewertung erfolgten 1 Monat sowie 3 und 6 Monate nach der ersten Untersuchung. Die Standardevaluation schloss einen Lungenfunktionstest, eine Blutgasanalyse, einen Röntgen-Thorax, eine körperliche Untersuchung sowie Bluttests ein. Sofern bei Patienten eine Bronchoskopie durchgeführt werden musste, wurden die VRI-Registrierungen vor der Prozedur und eine Stunde nach der Bronchoskopie aufgezeichnet. Indikationen zur Bronchoskopie waren Anzeichen für eine Infektion, eine Verminderung der FEV1, neu aufgetretene Röntgen-Thorax Anomalien oder andere auffällige (pathologische) Veränderungen der bisherigen Follow up-Befunde. Im Falle einer außerplanmäßigen Patientenvisite wurden zusätzliche VRI-Registrierungen routinemäßig durchgeführt.

VRI Registrierungs-/ Bildgebungsverfahren

Die Registrierungen wurden von medizinischem Assistenzpersonal (jeweils zwei Study Nurses) an den sitzenden Patienten mit dem VRI™-System der Fa. Deep Breeze Ltd. (Or-Akiva, Israel) ausgeführt. Um eine korrekte Bedienung des Geräts zu gewährleisten, waren die Anwender zuvor vom Hersteller des Geräts in die Bedienung eingewiesen worden. Das VRI™-System ist eine Computer-basierte, nicht-invasive, strahlungsfreie Messtechnik, die für eine dynamische Bildgebung der Lunge geeignet ist [Becker *et al.* 2009]. Auf der

Grundlage der Messung der während der Atmung entstehenden Vibrationen ermöglicht die Technologie außerdem die Ableitung quantitativer Daten aus verschiedenen lokalen Bereichen der Lunge [Dellinger *et al.*, 2008, 2007]. Zwei Matrizen mit paarweise angeordneten Sensoren wurden durch eine Unterdruckmethode auf dem Rücken des Patienten platziert (**Abbildung 1**). Entsprechend der Standard Operation Procedure (SOP) des Herstellers sollen beide Matrizen in einer Ebene liegen, wobei der erste Sensor einer Matrize etwa 4 cm unterhalb des Schulterblatts und 4 cm seitlich der Wirbelsäule platziert sein soll.

Das Registrierungsintervall betrug 12 Sekunden, während der Patient tiefe Atemzyklen mit einer durchschnittlichen Frequenz von 15-20 Atemzügen pro Minute durchführte [Blanco *et al.* 2009]. Das Signal wurde über einen Bandpass (Breite 150 Hz - 250 Hz) gefiltert und aus den Daten mit einem mathematischen Algorithmus quantitative (visuelle) Informationen über die Lage der detektierten Schallwellen generiert. Da die Position jedes Sensors definiert ist, entspricht das Muster der Pixeldarstellung konkreten Positionen und physiologischen Zuständen: Flächen, die hohe Intensität repräsentieren, definiert als Gebiete mit großer Atemschallintensität, stellen sich dunkel (schwarz oder dunkelgrau) dar [Yigla *et al.* 2008]. Der *Maximal Energy Frame* (MEF), welcher die Verteilung der gesamten Schwingungsenergie in der Lunge beschreibt, wurde durch separate Analyse definierter Einzelbildteile bestimmt (**Abbildung 2**). Sofern die Registrierung von Artefakten, verursacht durch Frequenzrauschen, Keuchen, flache Atmung oder unvollständige Atemzyklen, überlagert und die Beurteilung damit erschwert war, wurde eine weitere Messung durchgeführt.

Analyse der VRI Bilder

Für die Auswertung wurden die nach Meinung unabhängiger Gutachter besten VRI-Aufnahmen jeder Visite verwendet. Die Gutachter hatten keine Kenntnis der Ergebnisse der konventionellen Beurteilung des klinischen Zustands der Patienten. Die klinische Bewertung der Patienten und ihres Zustands (z.B. stabil, Obstruktion, Infektion, Abstoßung, Verschlechterung) erfolgte während der jeweiligen Visiten durch Fachärzte des Transplantationszentrums. Die fachkundigen Gutachter bewerteten jedes Einzelbild nach folgenden Kriterien: dynamischer Bildaufbau (erheblich gestört/beeinträchtigt, geringfügige Beeinträchtigung, keine Beeinträchtigung), Form der MEF (schlecht, mittel, gut), allgemeine Bildbewertung (total image assessment) (unverändert, verschlechtert oder verbessert im Vergleich mit dem letzten dokumentierten Bild), Verstärkung, Zunahme oder Verminderung des MEF, Lokalisation einer Anomalie (rechts, links, beide Seiten, keine Anomalie), Lokalisation neuer Anomalien (rechts, links, bilateral). Es wurden nur solche Registrierungen in der Auswertung berücksichtigt, die von beiden Gutachtern übereinstimmend bewertet worden waren.

VRI-Bildgebung wurden mit den während der Visiten erfolgten Beurteilungen des klinischen Zustands der Patienten, die durch Lungenfunktionstestung (stabil, verschlechtert, FEV1 < 10% vom Sollwert im Vergleich zum letzten dokumentierten Wert), Befunde Röntgen-Thorax (Atelektase, Erguss, Infiltrat, Stauung, Pneumothorax, Hochstand des Zwerchfells), ggf. Ergebnisse der Bronchoskopie (Stenose, Okklusion/Schleim- Sekretbildung) sowie einer Interpretation allgemeiner Parameter (stabil, Infektion, Abstoßung, Obstruktion, nicht-kausale Verschlechterung des Zustands) erfolgte, verglichen.

Als akute Abstoßung wurde jede Beeinträchtigung der Funktion des transplantierten Organs definiert. Diese Reaktion wurde als reversibel klassifiziert, sofern sich der FEV1 nach 14-tägiger Steroid-Puls-Therapie um mehr als 10% verbesserte. Die Notwendigkeit einer antimikrobiellen (antibiotischen) Behandlung wurde als Infektion gewertet, dieses galt allerdings nicht für die prophylaktische Gabe von Antibiotika. Bronchialstenosen oder eine Verlegung der Atemwege durch Sekret galten als zentrale Obstruktion. Eine nicht-kausale Verschlechterung war als Alteration der FEV1 definiert, ohne dass diesem ein klinisches Problem wie eine Infektion, Abstoßung oder Obstruktion der Atemwege zugeordnet werden konnte. Patienten mit normwertigen Laborwerten (keine Infektion), keinen Zeichen einer Verminderung der FEV1 (definiert > 10% im Vergleich zum letzten dokumentierten Befund), normalem Röntgen-Thorax und unauffälligem Bronchoskopie-Befund sowie ohne Hinweise auf eine nicht-kausale Verschlechterung des klinischen Zustands galten als stabil.

Statistische Analyse

Die Analyse der Daten erfolgte mit dem zweiseitigen Chi-Quadrat-Test der Statistik-Software SPSS (Version 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Alle Daten sind als Mittelwerte (\pm der Standardabweichung), alle zeitabhängigen Variablen als Medianwerte (Minimum und Maximum) angegeben. Ein *Probability value* (p) von > 0.05 wurde als statistisch signifikant akzeptiert. Um evtl. Varianzen in den von den Gutachtern gegebenen Beurteilungen zu berücksichtigen, wurde außerdem ein Kappa-Test durchgeführt. Für die Korrelation der klinischen Beurteilung und den VRI-(Bild)Befunden wurden die Präzision (der negativ prädiktive Wert und der positiv prädiktive Wert) berechnet. Diese war als positiv + negativ/positiv + falsch positiv + negativ + falsch negativ definiert.

Ergebnisse

VRI-Registrierung/Bildgebung

Von den 55 rekrutierten Patienten beendeten 49 das Protokoll einschließlich aller Visiten. Bei zwei Patienten (4%) war die Durchführung von VRI-Registrierungen aufgrund von Missbildungen im Bereich des Rückens, die durch Osteoporose verursacht worden waren, nicht möglich. Bei 26 Patienten (53%) war das Befestigen der VRI Sensor-Matrizen ohne Probleme möglich. Bei 7 Patienten (14%) mit einem Cyclosporin-assoziierten Hirsutismus und 14 Patienten (29%) von kleiner Statur oder mit ausgeprägter Kachexie (n = 9 CF Empfänger) erwies sich die Durchführung der VRI-Registrierung als schwierig. Die Ergebnisse der Evaluierung der Kriterien für den Ausschluss aus der Studie sind in **Abbildung 3** dargestellt. Die durchschnittliche Registrierungsdauer betrug 6 ± 2 min., im Fall von Patienten mit anatomischen Deformationen, Hirsutismus oder geringem Gewicht waren längere Messintervalle (13 ± 4 min.) notwendig. Während der Aufzeichnungen entwickelten sich zum Teil Hautrötungen und leichte lokale Schwellungen, die sich jedoch nach Beendigung des Messprotokolls spontan zurückbildeten.

Insgesamt wurden n = 582 VRI-Registrierungen durchgeführt, 536 (92%) von den Prüfern als adäquat bewertet, lediglich 46 Messungen (8%) bleiben aufgrund schlechter Qualität der Messungen unberücksichtigt. Die Gesamtzahl der analysierten VRI-Registrierungen betrug n = 196. Neunundvierzig (49) Patienten wurden anlässlich jeder der insgesamt vier Visiten gemessen. Prüfer #1 identifizierte 498 Anomalien (2,5 Anomalien/Registrierung), der zweite Prüfer 231 (1,2 Anomalien/Registrierung). Die Anomalien sind in der **Tabelle 2** bezeichnet, die Korrelation zwischen den mittels VRI und konventioneller klinischer Bewertung identifizierten Anomalien ist in der **Tabelle 3** dargestellt.

Bei 20 Patienten ergab sich eine Verschlechterung des klinischen Zustands. Elf (11) Patienten (55%) wurden durch das VRI als anormal klassifiziert, neun Patienten (45%) wurde der Befund „Verbesserung“ oder „stabil“ zugewiesen. Von diesen 20 Patienten mit klinischer Verschlechterung wurden 4 Infektionen (20%), 4 Abstoßungen (20%), 5 Obstruktionen (25%) und 7 nicht-kausale Verschlechterungen (35%) von den Ärzten des Transplantationszentrums diagnostiziert. In zwei (2) dieser 7 Patienten mit nicht-kausaler Verschlechterung wurden später Stenosen, in einem Patienten ein früher BOS diagnostiziert. Die übrigen Patienten, deren Zustand sich verschlechtert hatte, blieben bei weiteren Follow-up Besuchen stabil. Im Fall von weiteren 20 Patienten konnte die VRI-Diagnose „Verschlechterung“ nicht durch klinische Hinweise auf Infektionen oder Abstoßung bestätigt werden (siehe Tabelle 3). Zentrale Atemwegsobstruktionen (z.B. Bronchusstenose) wurden in 80% vom VRI erkannt. Darüber hinaus erwies sich die VRI-Technik als zuverlässig in der Erkennung von nicht-kausalen Verschlechterungen des Zustands der Patienten. Der positive prädiktive Wert betrug 58%. Der Kappa-Test ergab hinsichtlich der Übereinstimmung der beiden Prüfer bei der Bewertung der VRI-Bildgebung (Zustand verschlechtert vs. stabil/ Zustand verbessert) einen Wert von 71%.

Im Rahmen der Studie wurden 196 Thorax-Röntgenuntersuchungen durchgeführt. Fünfundachtzig (85) Thorax-Röntgen Befunde (43,4%) wurden als anormal bewertet, 13 dieser Untersuchungen ergaben neu aufgetretene Anomalien. Dreiundzwanzig Aufnahmen (23) zeigten persistierende Ergüsse (27,1%), 3 Aufnahmen neue Ergüsse (3,5%), 8 Aufnahmen rezidivierende Infiltrate (9,4%), 3 Aufnahmen neu entdeckte Infiltrate (3,5%), außerdem wurden 5 Zwerchfellhochstände (5,9%), 4 Fälle von Atelektase (4,7%), 4 Lungenstauungen (4,7%) und ein Pneumothorax (1,2%) dokumentiert. Die von Fachärzten des Transplantationszentrums anlässlich der Visiten durchgeführte konventionelle klinische Beurteilung auf der Grundlage von körperlicher Untersuchung, FEV1, Röntgen-Thorax-Befunden, klinischem Labor und Bronchoskopie klassifizierte 29 Patienten (59,2%) als „stabil“. In einer Gruppe von 19 Patienten (38,7%) wurden insgesamt 29 Bronchoskopien durchgeführt, 9 dieser Prozeduren dienten der Kontrolle des Verlaufs der Heilung der Atemwege. Bei 8 Patienten (16,3%) mit einer zentralen Obstruktion der Atemwege war die Durchführung einer Rekanalisierung der Atemwege angezeigt. Fünfzehn Patienten (30,6%) entwickelten einen Abfall der FEV1 > 10% vom Sollwert bei der Vorstellung im Transplantationszentrum.

Diskussion

VRI-Bildgebung der Lunge liefert bei Transplantat-Empfängern in der ersten Phase nach der Transplantation häufig anormale Ergebnisse. Der Grad der Übereinstimmung der Prüfer bei der Interpretation der Bilder Zustand verschlechtert vs. stabil/Zustand verbessert war lediglich moderat bis gering. Die Korrelation zwischen den durch das VRI identifizierten Anomalien und klinischen Ereignissen während des *Follow up* war lediglich im Fall zentraler Obstruktionen der Atemwege zufriedenstellend. In diesem Zusammenhang spielt wahrscheinlich die Erfahrung der jeweiligen Prüfer mit der Interpretation der Bilder eine Rolle. Die Entwicklung dieser Kompetenz folgt einer Lernkurve, wie sie auch für andere bildgebende Verfahren wie Röntgen-Thorax oder CT beschrieben ist. Becker *et al.* (2009) beschrieben eine Übereinstimmung von 95% zwischen der durch Prüfer erfolgten Beurteilung von VRI-Aufnahmen und den Ergebnissen von Bronchoskopien bei gesunden Probanden. Die hohe Zahl der in **Tabelle 2** dargestellten verschiedenen anormalen Befunde in einer VRI-Registrierung, die zudem verschiedenen Störungen zugewiesen wurden, bestätigen die insgesamt geringe Inter-Beobachter Übereinstimmung.

Wie viele andere Patienten nach thoraxchirurgischen Eingriffen, präsentieren auch die Empfänger von Lungentransplantaten in Röntgen-Thorax Untersuchungen häufig abnorme postoperative Befunde (z.B. persistierende Ergüsse oder Infiltrate) [Chunghtai *et al.* 2006; Collins *et al.* 2002]. Dies könnte die Schwierigkeiten bei der Unterscheidung zwischen neuen und anhaltenden/bestehenden Veränderungen bei Röntgen-Thorax Befunden-und VRI-Scans erklären.

Die hier beschriebene Studie ist die erste, die serielle Messungen zur Bewertung der Zuverlässigkeit des VRI-Verfahrens in einer Gruppe von Patienten nach Lungen-TX durchgeführt hat. Kramer *et al.* (2007) beschreiben die Ergebnisse von VRI-Registrierungen während des Follow-up in einer Gruppe von Patienten nach Transplantation eines Lungenflügels. Die durch die Messungen erhaltenen Informationen zur Funktion des Transplantats korrelieren mit den Ergebnissen von Perfusionstests. Da jedoch keine seriellen Messungen über die Zeit durchgeführt wurden, lässt die Arbeit keine Beurteilung der Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der VRI-Methode zu [Kramer *et al.* 2007]. Anantham *et al.* (2009) zeigten, dass das VRI-System in der Lage ist, Pleura-Ergüsse zu identifizieren, die sich auch im Röntgen-Thorax darstellen, eine Diskriminierung zwischen Pleura-Ergüssen und anderen Anomalien wie Atelektase, Adhäsionen oder Lungentumoren allerdings nur mit Einschränkungen möglich ist. Die Frage, inwieweit VRI die Erkennung anderer Befunde ermöglicht, ist somit weiterhin Gegenstand der Diskussion [Anantham *et al.* 2009]. Blanco *et al.* (2009) verglichen die Effektivität des VRI in der pre- und postinterventionellen Befundung des Pneumothorax mit dem Standardverfahren Röntgen-Thorax. Sie berichten von einer geringen Zahl anormaler Ergebnisse, die mit der VRI-Technik dargestellt werden konnten [Blanco *et al.* 2009; Yigla *et al.* 2008]. Da es in dem Patienten-Kollektiv, das im Rahmen der vorliegenden Dissertation untersucht wurde, nur einen einzigen Fall eines Pneumothorax gab, ist ein direkter Vergleich mit den Daten von Blanco *et al.* nicht möglich. Hinsichtlich der VRI-Technik stellt sich die grundsätzliche Frage nach der Fähigkeit des ärztlichen Fachpersonals bei der Anwendung des Verfahrens bei nicht-selektionierten Patienten routinemäßig zwischen verschiedenen Lungenerkrankungen zu unterscheiden [Blanco *et al.* 2009; Jean *et al.* 2008].

Die Ergebnisse zeigen, dass die Identifikation von Erkrankungen des Interstitiums oder Parenchyms, z.B. infolge von Infektionen und Abstoßungen, mit dem VRI nur eingeschränkt möglich war, die Technik jedoch Beeinträchtigungen der Funktion, die unklarer Genese waren, sowie Bronchialstenosen und die dadurch verursachte Limitierung der Ventilation zuverlässig detektierte (89% Übereinstimmung im direkten Vergleich mit den Ergebnissen von Bronchoskopien). Das entspricht den präsentierten Daten, deren Vergleich der Befundung zentraler Obstruktionen der Atemwege mittels Bronchoskopie oder VRI eine Übereinstimmung von 80% ergab [Becker *et al.* 2009]. Es ist somit festzustellen, dass VRI zuverlässig Beeinträchtigungen der Ventilationsfunktion anzeigt und im Rahmen des routinemäßigen Follow-up der Patienten eine Bedeutung bei der Bewertung des klinischen Zustandes haben kann. Eine präzise Definition der einer Verschlechterung des klinischen Zustands zugrunde liegenden Kausalität(en) ist jedoch ohne zusätzliche Testungen nicht möglich, weshalb eine routinemäßige Nutzung des Geräts bei lungentransplantierten Patienten zunächst nicht angezeigt ist.

Eine wesentliche Limitierung des Protokolls, das im Rahmen der Studie Anwendung fand, ist das *Single Center Design*. Eine größere Kohorte lungentransplantierten Patienten einschließende Multicenter Studie könnte einige Ergebnisse eventuell hervorheben. Eine spezifischere Einschränkung ergibt sich aus der starken Variabilität der VRI-Auswertungen, die wahrscheinlich durch die unterschiedliche Expertise und Erfahrung der Begutachter bedingt ist. Der geringe Grad der Übereinstimmung der Begutachter führt zu der Frage, inwieweit diese über die gleiche Erfahrungskompetenz verfügen, und macht eine genaue Analyse der Daten aus der Studie daher schwierig. Da VRI eine neue Technik ist und gerade lungentransplantierte Patienten besonders schwer zu bewerten sind, sind Erfahrung und ein angemessenes Training Voraussetzungen für eine standardisierte Interpretation. Auch aus der hohen Zahl anomaler Ergebnisse ergeben sich Probleme für die Auswertung der Aufzeichnungen. Mit einer wachsenden Zahl von anormalen Bildbefunden wird die Auswertung der Bilder, der Vergleich mit früheren Ergebnissen und die Bewertung der möglichen klinischen Entwicklung, weniger zuverlässig. Ein Computer-Programm zur Bewertung und zum Vergleich der Aufnahmen könnte eine attraktive Option sein, um diese Defizite zu überwinden.

Es gab einige grundsätzliche Probleme bei der Anwendung der VRI-Technik. Bei Patienten mit einer Grunderkrankung wie Mukoviszidose war die Bildgebung aufgrund des reduzierten Ernährungszustands und der geringen Körpergröße der Probanden nur schwer durchführbar. Eine bekannte Nebenwirkung bestimmter Immunsuppressiva ist die Entwicklung von Hirsutismus [Kugler *et al.* 2007]. Ein weiterer Aspekt, der die Bildgebung erheblich erschweren kann, ist eine nach der Transplantation unter der Therapie mit Steroiden auftretende Osteoporose und daraus resultierende Verformungen der Wirbelsäule, die Konsequenzen für das Platzieren der Sensor-Matrizen auf dem Rücken der Patienten hat [Dierich *et al.* 2009]. Fast die Hälfte aller Patienten, die an der Studie teilnahmen, zeigten diese Komplikation. Wir empfehlen daher die Entwicklung kleinerer Array-Matrizen, die für die Anwendung an sehr dünnen und/oder kleinen Patienten geeignet sind. Von Problemen bei der Durchführung der VRI-Registrierung wurde bereits von anderen Autoren berichtet. Anantham *et al.* (2009) beschreiben ebenfalls Schwierigkeiten bei der korrekten Platzierung der Matrizen bei kachektischen Patienten mit einer Scapula-Protrusion; machen in ihrer Arbeit allerdings keine Angaben zur Anzahl dieser Patienten [Anantham *et al.* 2009].

In der Phase vor der klinischen Manifestation einer Bronchialstenose, kann ein Zustand instabiler Bronchien (Malacia) auftreten [Murthy *et al.* 2007]. Die beträchtliche Zahl nicht-kausaler Verschlechterungen des klinischen Zustands verbunden mit einer entsprechenden Änderung der VRI-Registrierung kann teilweise durch die Entwicklung bronchialer Erkrankungen erklärt werden. Das VRI-System kann die Entwicklung dieser Komplikationen frühzeitig detektieren. Eine Langzeit-Studie in einem Kollektiv von LTx-Empfängern könnte das VRI-System als eine zusätzliche Methode der frühzeitigen Erkennung sogenannter *late onset* Erkrankungen (z.B. BOS) etablieren.

Das VRI-System ist eine nicht-invasive, einfach anzuwendende Methode, die eine gute Bildqualität bietet. Die hohe Zahl der abnormen Ergebnisse in LTx -Patienten erschwert jedoch die Interpretation der Aufzeichnungen. Bei fast der Hälfte der Patienten war die Prozedur schwer durchführbar, im Fall von 5% der Patienten unmöglich. VRI erkannte Anomalien in etwas mehr als der Hälfte (55%) der Patienten mit einer klinischen Verschlechterung, die auch durch andere diagnostische Tests objektivierbar war. Während zentrale Obstruktionen der Atemwege nach Lungentransplantation mit dem VRI-Verfahren zuverlässig nachgewiesen werden konnten, ergab sich nur eine geringe oder keine Korrelation der Ergebnisse der VRI-Registrierung mit den klinischen Zuständen Infektion oder Abstoßung. Die VRI-Registrierungen einschließlich der vom Patienten zu leistenden Atemmanöver sind in der Klinik grundsätzlich durchführbar. Daher wäre die Integration der Technik in die diagnostische Routine der Pneumologie aufgrund der einfachen Bedienung und des geringen Zeitaufwandes durchaus möglich. Dennoch ist festzustellen, dass das VRI-System derzeit keine Alternative zum konventionellen *Follow-up* bietet, das Lungenfunktionstests, Röntgen-Thorax-Aufnahmen oder invasive Tests einschließt. Voraussetzung für eine Anwendung der Methode als diagnostische Maßnahme in der klinischen Routine sind eine Verbesserung der Technologie und eine Standardisierung der Interpretation der Aufzeichnungen.

Schriftenverzeichnis

- Anantham D, Herth FJ, Majid A, et al.: Vibration response imaging in the detection of pleural effusions: a feasibility study. *Respiration* 77:166-172, 2009
- Becker HD, Slawik M, Miyazawa T, Gat M: Vibration response imaging as a new tool for interventional-bronchoscopy outcome assessment: a prospective pilot study. *Respiration* 77:179-194, 2009
- Blanco M, Mor R, Fraticelli A, et al.: Distribution of breath sound images in patients with pneumothoraces compared to healthy subjects. Diagnostic yield of vibration response imaging technology. *Respiration* 77:173-178, 2009
- Chughtai A, Cronin P, Kelly AM, Kazerooni EA: Lung transplantation imaging in the adult. *Semin.Roentgenol* 4:26-35, 2006
- Collins J: Imaging of the chest after lung transplantation. *J.Thorac.Imaging* 17:102-112, 2002
- Dellinger RP, Jean S, Cinel I, et al : Regional distribution of acoustic-based lung vibration as a function of mechanical ventilation mode. *Crit.Care Med.* 11:R26, 2007
- Dellinger RP, Parrillo JE, Kushnir A, et al.: Dynamic visualization of lung sounds with a vibration response device: a case series. *Respiration* 75:60-72, 2008
- Dierich M, Fuehner T, Welte T, et al.: Lung transplantation. Indications, long-term results and special impact of follow-up care. *Internist* 50:561-71, 2009
- Gaspert A, Boehler A, Weder W, et al.: Special problems after lung transplantation: walking a tightrope between infection and graft rejection. *Schweiz.Med.Wochenschr* 130: 944-951, 2000
- Jean S, Cinel I, Gratz I, et al.: Image-based monitoring of one-lung ventilation. *Eur.J.Anaesthesiol.* 25: 995-1001, 2008
- Kotloff RM, Ahya VN: Medical complications of lung transplantation. *Eur.Respir.J.* 23: 334-342, 2004
- Kramer MR, Raviv Y, Hardoff R, et al.: Regional Breath Sounds Distribution Analysis in Single-lung Transplant Recipients. *J Heart Lung Transplant.* 26: 1149-54, 2007
- Kugler C, Fischer S, Gottlieb J, et al.: Symptom experience after lung transplantation: impact on quality of life and adherence. *Clin.Transplant.* 21: 590-596, 2007
- Maher TM, Gat M, Allen D, et al.: Reproducibility of dynamically represented acoustic lung images from healthy individuals. *Thorax* 63: 542-548, 2008
- Murthy SC, Blackstone EH, Gildea TR, et al.: Impact of anastomotic airway complications after lung transplantation. *Ann.Thorac.Surg.* 84:401-9, 409.e1-4, 2007
- Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al.: International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J.Heart Lung Transplant.* 25:745-755, 2006
- Yigla M, Gat M, Meyer JJ, et al.: Vibration response imaging technology in healthy subjects. *AJR Am.J.Roentgenol.* 191: 845-852, 2008

Isabelle Monique Désirée Bodmann

Adolf-Ey Straße 13a 30519 Hannover | Mobil +49 (0)171 6270268 | isabelle.bodmann@gmx.net

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

geboren 03. Mai 1985 in Hildesheim
Familienstand ledig

Schulbildung

1991-1995 Grundschule Bonnerstraße, Hannover
1995-1997 Orientierungsstufe Geschwister Jacobs-Schule, Hannover
1997-2004 Elsa-Brändström-Gymnasium, Hannover
24.6. 2004 Abitur, Note 2,1

Berufliche Tätigkeit

Seit 1.1.2016 Assistenzärztin in der Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover (Direktor: Prof. Dr. Tobias Welte)
2004 - 2015 Durchführung Klinischer Studien als Study Nurse in der Klinik für Pneumologie, Medizinischen Hochschule Hannover (Direktor: Prof. Dr. Tobias Welte)

Studium

WS 2009/2010 -2015 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover
Seit Juli 2011 Physikumsäquivalenz / 1. Ärztliche Prüfung
Oktober 2014 Schriftliches Staatsexamen / 2. Ärztliche Prüfung
November 2015 Mündliches Staatsexamen / 3. Ärztliche Prüfung

Isabelle Monique Désirée Bodmann

Adolf-Ey Straße 13a 30519 Hannover I Mobil +49 (0)171 6270268 I isabelle.bodmann@gmx.net

Berufliche Weiterbildung

Nov. 2005 – Mai 2006 Teilnahme am Kurs „Ausbildung zur Study Nurse“ des Arbeitskreises Study Nurse der AGAH e.V.

Doktorarbeit

Bodmann I, Dierich M, Fuehner T, Simon A, Welte T, Gottlieb J, “Vibration response imaging (VRI) in lung transplant recipients”, Therapeutic Advances in Respiratory Disease, 2010 Feb;4(1):3-11. Epub 2009 Dec 30.

Weitere Publikationen

Bodmann I und Ueckert S, „Neue Optionen der Pharmakotherapie sexueller Funktionsstörungen der Frau“, topgyn.info, April/Mai 2009, S.10-12

Sengpiel J, Fuehner T, Kugler C, Avsar M, *Bodmann I*, Boemke A, Simon, AR, Welte T, Gottlieb J, “Telehealth technology use for home spirometry after lung transplantation – a randomized controlled trial”, Progress in Transplantation, 2010 Dec;20(4):310-7.

Praktische Erfahrungen

März 2012-April 2012 Famulatur in der Onkologischen Praxis Dres. Mao, Zander, Hannover

Juli 2012 Famulatur in der MHH, Hautklinik Linden, Dermatochirurgie, Leiter Prof. Dr. A. Kapp

Juli 2012 Famulatur im KRH Klinikum Siloah, Hannover Medizinische Klinik II, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Leiter Prof. Dr. A. Franke

Isabelle Monique Désirée Bodmann

Adolf-Ey Straße 13a 30519 Hannover I Mobil +49 (0)171 6270268 I isabelle.bodmann@gmx.net

- September 2012 Famulatur in der Onkologischen Praxis Dres. Mao, Zander, Hannover
- März 2012-April 2012 Famulatur in der hausärztlich internistischen Praxis Damerow/Knuhr, Hannover
- Juli 2013 Famulatur in der MHH, Interdisziplinäre Internistische Intensivstation 14a, Leiter Prof. Dr. T. Welte
- Juli 2013 Famulatur im DRK – Krankenhaus Clementinenhaus, Hannover, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Leiter Dr. A. Kuthe
- September 2013 Famulatur in der hausärztlich internistischen Praxis Damerow/Knuhr, Hannover
- Nov.2014-Feb. 2015 1. Tertial des Praktisches Jahres; Wahlfach in der Klinik für Dermatologie, MHH, Leiter Prof. Dr. A. Kapp
- März 2015 –Juni 2015 2. Tertial des Praktischen Jahres; Innere Medizin in der Klinik für Pneumologie, MHH, Leiter Prof. Dr. T. Welte
- Juli 2015-Oktober 2015 3. Tertial des Praktischen Jahres; Chirurgie (Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie sowie Unfallchirurgie) im Zentrum Chirurgie der MHH, Leiter Prof. Dr. J. Klempenauer; Prof. Dr. C. Krettek

Sonstige Kenntnisse

Gute Computerkenntnisse in Microsoft Office und SPSS
Englisch fließend in Wort und Schrift
Sehr gute Französisch- und Spanischkenntnisse
Grundkenntnisse in Türkisch

Interessen

Musik, Theater, Kunst, Literatur, Sport

Hannover, den 14.03.2016

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Hochschule Hannover zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

Vibrations response imaging (VRI) in lung transplant recipients

In der Klinik für Pneumologie im Zentrum Innere Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover unter Betreuung von Prof. Dr. med. Tobias Welte ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsverfahren ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich hab diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe.

Ergebnisse der Dissertation wurden in folgendem Publikationsorgan „*Therapeutic Advances in Respiratory Disease*“ veröffentlicht.

Hannover, den _____

(Unterschrift)