

AUS DER ABTEILUNG FÜR THORAXCHIRURGIE
Prof. Dr. Hans-Stefan Hofmann

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Retrospektive Analyse von Computertomographiebefunden bei Patienten mit geplantem, kathetergestütztem, perkutanem Aortenklappenersatz

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Till Marvin Markowiak

2019

AUS DER ABTEILUNG FÜR THORAXCHIRURGIE
Prof. Dr. Hans-Stefan Hofmann

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Retrospektive Analyse von Computertomographiebefunden bei Patienten mit
geplantem, kathetergestütztem, perkutanem Aortenklappenersatz

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Till Marvin Markowiak

2019

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Hans-Stefan Hofmann

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Okka Hamer

Tag der mündlichen Prüfung:

29.04.2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	- 1 -
1.1 Der pulmonale Rundherd (RH)	- 2 -
1.2 Das Bronchialkarzinom	- 6 -
1.2.1 Ätiologie	- 6 -
1.2.2 Epidemiologie	- 7 -
1.2.3 Diagnostik und Klassifikation	- 7 -
1.2.4 Möglichkeiten eines Screenings	- 12 -
1.3 Metastasen	- 14 -
1.4 Gutartige Tumoren der Lunge und deren Bedeutung	- 15 -
1.5 Ziele und Fragestellung	- 17 -
2. Methoden und Material	- 18 -
2.1 Studiendesign	- 18 -
2.2 Fakten zur durchgeführten Computertomographie	- 19 -
2.3 Datenerhebung und Patienteneinteilung	- 20 -
2.4 Statistische Auswertung	- 22 -
3. Ergebnisse	- 24 -
3.1 Patientenzahl und Beobachtungszeitraum	- 24 -
3.2 Zusammensetzung des Patientenkollektives	- 25 -
3.2.1 Klinische Parameter	- 25 -
3.2.2 Inzidenz pathologischer, thorakaler Zufallsbefunde	- 26 -
3.3 Auswertung pulmonale RH	- 29 -
3.3.1 Vergleich klinischer und radiologischer Parameter	- 29 -
3.3.2 Einfluss von pulmonalen RH auf die Überlebensrate	- 31 -

II

3.3.3 Beschreibung der pulmonalen RH im CT-Befund	- 33 -
3.3.4 Einfluss eines pulmonalen RH auf Diagnostik und Therapie	- 35 -
3.4 Auswertung Lymphadenopathie (LA)	- 37 -
3.4.1 Beschreibung thorakaler LA im CT-Befund	- 37 -
3.4.2 Vergleich klinischer und radiologischer Parameter	- 38 -
3.4.3 Einfluss von thorakalen LA auf die Überlebensrate	- 40 -
3.5 Auswertung Pleuraergüsse	- 42 -
3.6 Auswertung Lungenemphyseme	- 43 -
4. Diskussion	- 44 -
5. Zusammenfassung	- 52 -
5.1 Limitationen der Studie	- 53 -
6. Anhang	- 54 -
7. Literaturverzeichnis	- 55 -
8. Abbildungsverzeichnis	- 61 -
9. Tabellenverzeichnis	- 62 -
10. Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AV	Arteriovenös
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
IQR	Interquartilsabstand
LA	Lymphadenopathie
LDCT	Low-Dose-Computertomographie
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NSCLC	non small cell lung cancer
Pat.	Patienten
PHT	Pulmonaler Hypertonus
RH	Rundherd
s.	siehe
SCLC	small cell lung cancer
Tab.	Tabelle
TAVI	kathetergestützter perkutaner Aortenklappenersatz (transcatheter aortic valve implantation)
u.	und
UICC	Union internationale contre le cancer
UKR	Universitätsklinikum Regensburg
v.a.	Verdacht auf
VATS	Video Assisted Thoracoscopic Surgery
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

Bereits seit einigen Jahren stellt die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI= transcatheter aortic valve implantation) bei Aortenklappenstenosen eine Alternative zur konventionell offenen, chirurgischen Implantation dar (1). Momentan wird dieses Verfahren insbesondere bei älteren Patienten mit kardiopulmonalen Begleiterkrankungen eingesetzt, deren Zustand eine chirurgische Klappenimplantation nicht zulässt. Somit handelt es sich hierbei um eine Risikopopulation, bei der neben der kardialen Erkrankung häufig auch pulmonale Komorbiditäten vorhanden sein können (2).

Die Indikation für die TAVI ist dabei eine Einzelfallentscheidung, jedoch können nach aktueller Leitlinie (Stand 2017) Risikomodelle wie beispielsweise der STS-Score als Orientierung für die behandelnden Ärzte dienen (3, 4). Für die Berechnung dieser Scores werden nicht nur kardiale Risikofaktoren, sondern beispielsweise auch das Alter, Diabetes und pulmonale Komorbiditäten berücksichtigt (5). Durch diese Auswahlkriterien steigt jedoch nicht nur die Gefahr von Komplikationen bei einem herzchirurgischen Eingriff, sondern auch das individuelle Risiko des Patienten für maligne Erkrankungen.

Für die TAVI-Methode ist die Durchführung einer Computertomographie (CT) mit Kontrastmittelgabe zur präoperativen Planung erforderlich. Aufgrund des angesprochenen Risikoprofils der Patienten werden Ärzte bei diesen Aufnahmen oft mit Zufallsbefunden in den Planungs-CT's konfrontiert. Zu den häufigen Zufallsbefunden im thorakalen Bereich zählen dabei pulmonale Rundherde (RH), Lymphadenopathien (LA), Pleuraergüsse und interstitielle Lungenerkrankungen. Die Bewertung solcher Befunde, insbesondere die von möglichen malignen Erkrankungen stellt eine Herausforderung im klinischen Alltag dar.

Ziel dieser retrospektiven Analyse einer Risikopopulation höheren Alters mit entsprechenden Begleiterkrankungen ist die Evaluation pathologischer thorakaler Befunde, welche im präoperativen TAVI-CT als Zufallsbefund diagnostiziert wurden und deren Auswirkungen auf die weitere Diagnostik, Therapie und Prognose der Patienten.

1.1 Der pulmonale Rundherd (RH)

Der pulmonale RH ist ein häufiger Befund in der thorakalen Bildgebung. Definiert wird er als eine vollständig von Lungengewebe umgebene Läsion mit einem maximalen Durchmesser von 3cm. Frühere Studien zeigten, dass die Inzidenz pulmonaler RH als Zufallsbefund in CT-Studien in einer Population je nach verwendeten Kriterien zwischen 4,6-23,4% betragen kann (s. Tab. 1). Berücksichtigt man auch sehr kleine Herde (<5mm) in den Statistiken, sind pulmonale RH beispielsweise nach van Klaveren et al. bei Rauchern über 50 Jahren sogar in ca. 50% aller Fälle anzutreffen (6).

Tab. 1: Inzidenz pulmonaler RH

Autor	Teilnehmer (n)	Alter Ø	Population	Kriterien RH	Auftreten RH (%)
Schmidt et al. 2016 (7)	484	82	TAVI-Planung	Durchmesser ≥5mm	18
Hussien et al. 2016 (8)	209	70	TAVI-Planung	-	31
Stachon et al. 2015 (9)	374	80	TAVI-Planung	-	4,6
Gómez-Sáez et al. 2014 (10)	2427	66	Keine Risiko- gruppe	Durchmesser 3-30mm	17
National Lung Screening Trial 2011 (11)	53,454	60	55-74J. mit >30 pack- years	Nicht kalzifi- zierend, Durchmesser >4mm	27,9
van Klaveren et al. 2009 (6)	7557	59	Raucher 50-75 J.	Durchmesser solider RH >4,6mm o. nicht-solider RH >8mm	20,8
van Klaveren et al. 2009(6)	7557	59	Raucher 50-75 J.	Nicht kalzifi- zierend	50,5

Die Problematik des zufällig gefundenen RH in der Lunge liegt in der Bewertung seiner Relevanz für den Patienten. Die Dignität eines solchen Befundes ist häufig entscheidend für die Prognose des Patienten. Viele RH können benigner Genese sein. Dazu zählen Infektionen (Tuberkulose, Aspergillom, Abszess), benigne Neoplasien (Hämangiom, Lipom), Autoimmunerkrankungen (M. Wegener, Sarkoidose), subpleurale Lymphknoten oder AV-Missbildungen, um nur eine Auswahl zu nennen. Auch wenn allein auf Grundlage der Bildgebung niemals mit Sicherheit die Dignität eines Tumors bestimmt werden kann, existieren radiologische Charakteristika, die für einen benignen Prozess in der Lunge sprechen. Dies sind eine glatte Abgrenzung des RH gegenüber dem umliegenden Lungengewebe, eine Dichte im Bereich von Fett (v.a. Hämangiom, Lipom) oder Wasser (v.a. Zyste), zu- und abführende Gefäße (v.a. AV-Missbildung) oder benigne Kalzifizierungsmuster. Zu diesen Mustern gehört das zentrale, diffuse, geschichtete und das popcornartige Muster (12).

Es kommen allerdings auch maligne Erkrankungen in Frage. Indizien im CT-Bild für das Lungenkarzinom, eine Lungenmetastase und das Karzinoid können unregelmäßige Randbegrenzungen mit radiären Ausläufern (sogenannte Spiculae), oder wiederum maligne Kalzifizierungsmuster sein, zu welchen exzentrisch gelegene oder „getüpfelte“ Verkalkungen zählen. Bei nicht verkalkten Herden spricht eine solide Erscheinungsform in der Bildgebung für einen benignen Prozess, eine „milchglasartige“ eher für einen malignen (13, 14).

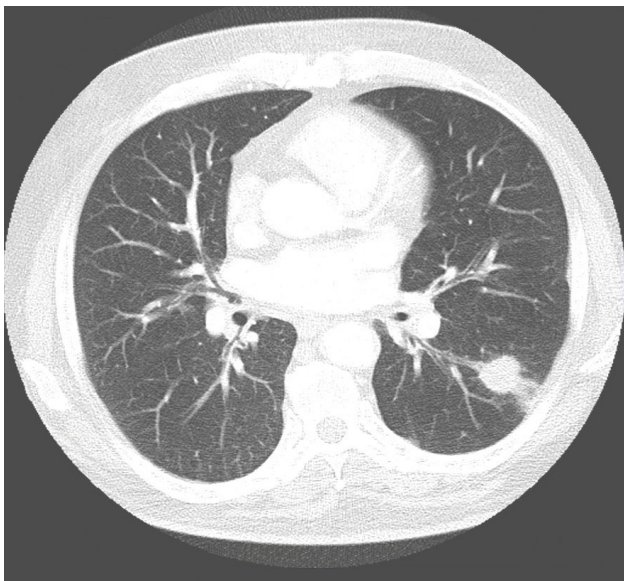


Abb. 1: Beispiel eines pulmonalen RH bei einem TAVI-Patienten

Auch Größe und Wachstumsrate des RH korrelieren mit dem Krebsrisiko. Zur Abschätzung dieser Werte können sowohl Durchmesser als auch Volumen bestimmt werden. Bei RH mit einem Durchmesser $<5\text{mm}$ geht man von einer sehr geringen Malignitätswahrscheinlichkeit ($<1\%$) aus. Liegt er im Bereich zwischen $5\text{-}10\text{mm}$ beträgt die Wahrscheinlichkeit ca. 5% , bei $\text{RH} >10\text{mm}$ liegt sie bereits bei $10\text{-}20\%$. Bei Befunden, die eine Größe von über 3cm aufweisen und somit per Definition eine Raumforderung darstellen, kann sogar von einer Malignitätswahrscheinlichkeit von $80\text{-}90\%$ ausgegangen werden (15, 16).

Neben der Größe kann auch die Wachstumsrate ein wichtiger Hinweis sein. Die typische Verdopplungsrate für maligne Tumoren liegt bei $20\text{-}400$ Tagen. Bei solide erscheinenden RH gilt: kürzere Verdopplungsraten deuten eher auf eine infektiöse Ursache hin, langsamere sind ein Indiz für einen benignen Prozess. Bei nicht soliden RH können gering ausdifferenzierte Adenokarzinome ebenfalls langsame Wachstumsraten aufweisen. Aus diesem Grund geht man bei einer Größenstabilität solider RH nach 2 Jahren und bei nicht soliden RH nach 3 Jahren von einer benignen Raumforderung aus (17).

Bei der Beurteilung eines pulmonalen RH ist es das Ziel, eine bösartige Erkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit auszuschließen, ohne den Patienten unnötigen, invasiven Verfahren zu unterziehen. Die Fleischner Society veröffentlichte dafür im Jahr 2005 eine Leitlinie für den Umgang mit zufällig diagnostizierten, isolierten RH in der Lunge, welche sich an dem Durchmesser und dem individuellen Risiko des Patienten für Krebserkrankungen orientiert. Zur Beurteilung dieses Risikos können Kriterien wie das Alter (>65 Jahre), Tabakkonsum, ein Malignom in der Vergangenheit oder die oben angesprochenen radiologischen Charakteristika des RH herangezogen werden (18). Bei Befunden $>8\text{mm}$ sollte eine radiologische Verlaufskontrolle sowie Biopsie und eine PET-CT durchgeführt werden. Bei $\text{RH} <8\text{mm}$ sollte lediglich eine Verlaufskontrolle erfolgen. Bei ausbleibender Größenprogredienz über zwei Jahre ist keine weitere Diagnostik indiziert.

Auch die 2011 erschienene „S3 Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ entspricht weitestgehend diesem Vorgehen und empfiehlt bei solitären $\text{RH} <8\text{mm}$ oder nicht malignomverdächtigen, größeren Befunden Kontroll-CT's im Abstand von 3, 6, 12 und 24 Monaten. Erst bei festgestellter Größenprogredienz ist eine pathologische Abklärung indiziert. Der Algorithmus zur Diagnostik bei isolierten pulmonalen RH dieser Leitlinie ist in Abbildung 2 dargestellt. Bei

malignomverdächtigen Herden mit einem Durchmesser >8-10mm empfiehlt die deutsche Leitlinie eine chirurgische Abklärung, soweit der Zustand des Patienten dies zulässt (16). Auch Op den Winkel et al. beschreiben in ihrer Arbeit die operative Resektion als das Standardverfahren zur kombinierten Diagnostik und Therapie eines isolierten RH ab 1cm. Bei mehreren Herden mit Verdacht auf eine multiple Lungenfilialisierung sollte jedoch lediglich eine Biopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt werden (19). Ist eine Operation nicht möglich, sieht die S3 Leitlinie des Lungenkarzinoms eine Abklärung mittels FDG-PET/CT-Untersuchung vor (16).

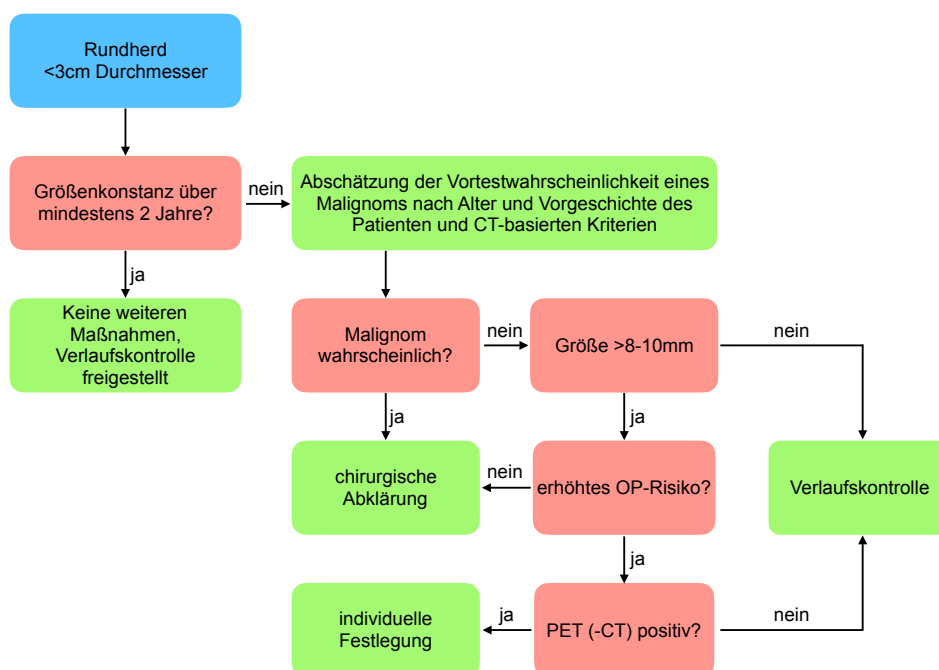


Abb. 2: Algorithmus zur Diagnostik des isolierten Lungenrundherdes (16)

Das Auftreten mehrerer RH in der Lunge kann dem Bild einer metastasierenden Erkrankung entsprechen. Da jedoch auch benigne Vorgänge, wie eine Silikose oder Tuberkulose solche Erscheinungen in der CT-Aufnahme hervorrufen können, sollte auch in solchen Fällen jeder RH einzeln auf Hinweise zu seiner Dignität überprüft werden (13).

Bei solitären RH in der Lunge stehen neben der chirurgischen Intervention auch andere Therapieverfahren zur Verfügung. So kann beispielsweise mittels Radiofrequenzablation oder stereotaktischer Bestrahlungsverfahren in >90% der Fälle eine Kontrolle des Tumorwachstums erzielt werden (19). Eine Abklärung der Histologie des RH ist mit diesem Verfahren jedoch nicht möglich.

1.2 Das Bronchialkarzinom

1.2.1 Ätiologie

Das Bronchialkarzinom beschreibt eine maligne Neoplasie, die von Zellen der unteren Luftwege ausgeht. Die Ursachen sind nicht abschließend geklärt, jedoch sind einige Faktoren bekannt, die das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken signifikant erhöhen.

Den wichtigsten Faktor für die Ausbildung eines Bronchialkarzinoms stellt nach wie vor das Rauchen dar. Man geht davon aus, dass ca. 90% aller Bronchialkarzinome auf die Inhalation von Tabakrauch zurückzuführen sind. Da sowohl Dauer als auch konsumierte Menge eine Rolle spielen, wird der Konsum in pack-years angegeben (konsumierte Packungen pro Tag x Jahre). Auch das sogenannte Passivrauchen hat einen messbaren Einfluss. Das relative Risiko für Nichtraucher, die mit Rauchern in einem Haushalt leben, beträgt einer großen Metaanalyse zu Folge je nach Exposition zwischen 1,14 und 5,2. Davon abgesehen steigern auch andere karzinogene Noxen das Risiko zur Ausbildung eines Bronchialkarzinoms. Umweltbelastungen, die auf der Emission polyzyklischer Kohlenwasserstoffe beruhen sind ebenso zu berücksichtigen, wie die Exposition von Asbest, Radon, Nickel, Chrom, Silicium oder ionisierende Strahlung, welche in manchen Berufsgruppen vermehrt anzutreffen sind (20, 21).

Mittlerweile sind auch mehrere genetische Faktoren für das Bronchialkarzinom bekannt. Das Risiko für Personen, deren Verwandte 1. Grades an Lungenkrebs erkrankten ist Ooi et al. zufolge circa um den Faktor 2,4 gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht (22). Zu den identifizierten Genen, die Einfluss auf die Ausbildung eines Lungenkarzinoms haben, zählen die für den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR), den nicotinergeren Acetylcholinrezeptor und die für das Tumorsuppressor-Protein p53 codierenden Sequenzen. Für Menschen, die Träger einer Variation im für p53 codierenden Gen sind und zusätzlich rauchen, konnte ein 3-fach erhöhtes Risiko zur Ausbildung von Lungenkrebs im Vergleich zu Trägern, die nicht rauchen nachgewiesen werden (20, 23).

Patientenpopulationen, die bereits an einer nicht-malignen Vorerkrankung der Lunge wie COPD, einer Lungenfibrose oder Tuberkulose leiden, sind ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Lungenkrebs assoziiert (24). Weitere Risikofaktoren sind verminderte sportliche Aktivität und der Konsum von mehr als 30g Alkohol pro Tag (20).

1.2.2 Epidemiologie

Lungenkrebs stellt eine häufige maligne Erkrankung in westlichen Industrieländern dar. Im vom Robert-Koch-Institut herausgegebenen „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ wurden Daten von Lungenkrebspatienten bis zum Jahr 2013 analysiert. Nach diesem Bericht erkrankten im Jahr 2013 deutschlandweit 53.500 Menschen an einem Bronchialkarzinom, was einer Inzidenz von 66,4 pro 100.000 Einwohnern entspricht. Insgesamt 45.000 Patienten mit Bronchialkarzinom starben 2013, wobei ca. 30.000 von diesen Personen männlichen Geschlechts waren. Zusammen mit der 5-Jahres Überlebensrate von nur 16% bei Männern und 21% bei Frauen ist Lungenkrebs in Deutschland die häufigste Krebstodesursache bei Männern und die dritthäufigste bei Frauen nach dem Mamma- und Kolonkarzinom. Während die Inzidenz des Bronchialkarzinoms bei Männern im Zeitraum von 2003 bis 2013 rückläufig war, stieg sie bei Frauen um 3,1% an. Diese Entwicklung ist dem Robert-Koch-Institut zufolge vor allem auf geschlechtsspezifische Trends beim Rauchverhalten zurückzuführen (25).

1.2.3 Diagnostik und Klassifikation

Bei Patienten, welche anamnestisch den Verdacht auf ein Bronchialkarzinom zeigen, sollte nach aktueller Leitlinienempfehlung initial ein Röntgenbild der Thoraxorgane als Übersichtsaufnahme angefertigt werden. Zeigen sich dort pathologische Befunde, wird die Durchführung einer Computertomographie des Thorax und eine Bronchoskopie empfohlen. Die Bildgebung sollte dabei stets vor einer Bronchoskopie erfolgen, da sie die Genauigkeit der Untersuchung durch Kenntnis der Position des Tumors verbessern kann. Zur Diagnosesicherung sollte eine Probengewinnung mit anschließender histologischer Beurteilung angestrebt werden. Das Verfahren zur Probengewinnung richtet sich dabei nach der anatomischen Lage des Tumors. Bei zentralen Tumoren kann die Biopsie bereits im Rahmen der Bronchoskopie durchgeführt werden. Bei peripheren Lagen kann eine transthorakale Nadelaspiration unter Navigation mit bildgebenden Verfahren (Ultraschall, CT, MRT) durchgeführt werden. Eine chirurgische Probengewinnung soll nur erfolgen, falls vorherige, nicht-invasive Verfahren nicht erfolgreich waren oder nicht durchgeführt werden konnten. Für den Fall, dass keines dieser Verfahren durchgeführt werden kann oder nicht ausreichend Gewebe liefert, kann eine

Zytologie oder Sputumdiagnostik zur Diagnosesicherung herangezogen werden. Zur Diagnose eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms sind bei passender Klinik eine Zytologie oder Sputum als Probe ausreichend, bei allen anderen Konstellationen sollte eine Biopsie entnommen werden (16).

Anhand von Biopsie und Zytologie erfolgt das Typing und Grading des Karzinoms. Tumoren in der Lunge werden nach aktuell gültiger WHO-Klassifikation in kleinzellige (SCLC = small cell lung cancer) und nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC = non small cell lung cancer) unterteilt. NSCLC machen mit einem Anteil von 83% den Großteil der Bronchialkarzinome aus. Die Unterscheidung von SCLC und NSCLC beruht nicht allein auf der histologischen Morphologie der Zellen, sondern auch auf Unterschieden im Metastasierungsverhalten und Ansprache auf Therapie (26). Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome können weiter in Plattenepithel-, Adeno- und Großzellkarzinome klassifiziert werden.

Neben diesen vier Klassen existieren noch die selteneren adenosquamösen und sarkomatoiden Karzinome, karzinoide Tumoren, das Bronchialdrüsenkarzinom und die präinvasiven Läsionen (27).

Tab. 2: Klassifikation von malignen Tumoren in der Lunge nach WHO (27)

Präinvasive Läsion, Subtypen
Plattenepithelkarzinom, Subtypen
Kleinzelliges Karzinom
Adenokarzinom, Subtypen
Großzelliges Karzinom, Subtypen
Adenosquamöses Karzinom
Sarkomatoides Karzinom, Subtypen
Karzinoider Tumor, Typisch und Atypisch
Karzinom der Bronchialdrüsen, Subtypen

Beim anschließenden Staging werden Primärtumor, Lymphknoten und eventuell vorhandene Metastasen evaluiert. Anhand dieser drei Faktoren werden die Patienten in die klinischen Stadien 0-IV eingeteilt, die der Abschätzung des Ausmaßes der Erkrankung dienen und erheblichen Einfluss auf die Therapieplanung, Therapieziele und Prognose des Patienten haben. Das Staging eines Bronchialkarzinoms erfolgte bis Ende 2016 nach der seit 2010 geltenden 7. Fassung der UICC-TNM-Klassifikation. Für ein vollständiges Staging können neben der körperlichen Untersuchung und Bildgebung auch endoskopische Verfahren sowie chirurgische Exploration notwendig sein. Für die Beurteilung des Primärtumors (T-Status) stellt die kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung die wichtigste Untersuchung dar. Bei unklarem Befall des Mediastinums oder apikaler Lungenareale kann jedoch auch das MRT oder gegebenenfalls die Sonographie eingesetzt werden. Auch eine chirurgische Exploration ist möglich, sofern keine Kontraindikation zur Resektion besteht (16).

Tab. 3: Primärtumor (T-Status), UICC TNM 7. Auflage (28)

TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden, oder Tumornachweis durch maligne Zellen in Sputum oder bronchialen Spülungen ohne Nachweis durch Bildgebung oder Bronchoskopie
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus in der Bronchoskopie frei T1a: Tumor ≤ 2 cm T1b: Tumor > 2 cm und ≤ 3 cm
T2	Tumor > 3 cm und ≤ 7 cm oder: <ul style="list-style-type: none">- Tumor im Hauptbronchus ≥ 2cm distal der Carina- Pleurainfiltration- Atelektase oder obstruktive Entzündung, die bis zum Hilus reicht, aber nicht die ganze Lunge betrifft T2a: Tumor > 3 cm und ≤ 5 cm T2b: Tumor > 5 cm und ≤ 7 cm

T3	<p>Tumor >7cm oder Infiltration von:</p> <ul style="list-style-type: none">- Brustwand- Zwerchfell- Nervus phrenicus- Mediastinaler Pleura- Parietalem Perikard <p>oder:</p> <ul style="list-style-type: none">- Tumor im Hauptbronchus ≤ 2cm distal, aber ohne Befall der Carina- Atelektase oder obstruktive Entzündung der gesamten Lunge- Separate Rundherde im gleichen Lungenlappen
T4	<p>Tumor jeder Größe mit Infiltration von:</p> <ul style="list-style-type: none">- Mediastinum- Herz- Großen Gefäßen- Trachea- Nervus laryngeus recurrens- Ösophagus- Wirbelkörper <p>oder separater Rundherd in einem anderen, ipsilateralen Lungenlappen</p>

Um den Befall von Lymphknoten (N-Status) zu bewerten, sollte bei kurativen Ansätzen vor Behandlung des Primärtumors eine FDG-PET-/CT durchgeführt werden. Fällt in dieser oder in vorher durchgeführten, bildgebenden Verfahren (CT, MRT) eine Vergrößerung >1cm in der kurzen Achse in den mediastinalen Lymphknoten auf, wird nach aktuellen Leitlinien eine sonographisch gesteuerte Nadelbiopsie zur Bestätigung empfohlen (16).

Tab. 4: Lymphknoten (N-Status), UICC TNM 7. Auflage (28)

NX	Regionale Lymphknoten können nicht bewertet werden
N0	Keine Metastasierung über regionale Lymphknoten
N1	Metastasierung ipsilateral in peribronchiale, hiläre oder intrapulmonale Lymphknoten
N2	Metastasierung ipsilateral in mediastinale Lymphknoten oder Lymphknoten unterhalb der Carina
N3	Metastasierung kontralateral in mediastinale oder hiläre Lymphknoten oder Metastasierung in supraclavikuläre Lymphknoten (ipsi- und kontralateral)

Patienten mit nachgewiesenen Fernmetastasen werden unabhängig von T- und N-Status dem klinischen Stadium IV zugeordnet. Dieser Sachverhalt beruht auf der Tatsache, dass die Prognose für einen Patienten nach erfolgter Fernmetastasierung deutlich schlechter ausfällt als für Patienten ohne Fernmetastasen. Aus diesem Grund sollte bei prinzipiell kurativen Ansätzen immer der Ausschluss von intra- und extrathorakalen Metastasen erfolgen. Falls keine Kontraindikationen bestehen sind die Ganzkörper-FDG-PET-/CT und eine MRT-Untersuchung des Schädels zum Ausschluss einer kranialen Metastasierung die Methoden der Wahl (16).

Pleura- und Perikardergüsse können ebenfalls als Hinweise auf eine Metastasierung dienen (s. Tab. 5), da diese beim Bronchialkarzinom häufig mit einem Tumor assoziiert sind. Falls die Flüssigkeit jedoch beim punktieren nicht blutig erscheint, in der Mikroskopie keine Anzeichen für Malignität nachweisbar sind und der Erguss nach klinischer Einschätzung einer anderen Ursache zugeordnet werden kann, sollte der Patient als M0 klassifiziert werden (28).

Tab. 5: Fernmetastasierung (M-Status), UICC TNM 7. Auflage (28)

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
	M1a: separater Rundherd in kontralateralem Lungenlappen oder maligner Pleura- oder Perikarderguss
	M1b: Fernmetastasen

1.2.4 Möglichkeiten eines Screenings

Bei einer Krankheit, die bis zu 25% aller Karzinome ausmacht und eine sehr schlechte Prognose besitzt, wünscht man sich selbstverständlich eine Möglichkeit zur Früherkennung (25). Das Ziel ist dabei, die Karzinome in einem Stadium zu diagnostizieren, in dem sie noch resektabel sind und der Patient gegebenenfalls kurativ behandelt werden kann. In den meisten Fällen wird die Diagnose eines Bronchialkarzinoms erst gestellt, nachdem der Patient wegen aufgetretener Symptome einen Arzt konsultiert. Anzeichen für intrathorakales Tumorwachstum wie Husten, Dyspnoe oder Hämoptysen sind bei Diagnosestellung in 40% aller Fälle anzutreffen. Bei fast einem Drittel sind auch Symptome eines extrathorakalen Befalls wie allgemeines Schwächegefühl und Gewichtsverlust vorhanden. Ein symptomatisch gewordener Lungenkrebs entspricht häufig bereits einem fortgeschrittenen Stadium mit geringen Chancen auf Heilung (24). Schon seit vielen Jahren beschäftigt man sich mit der Frage, ob ein Screening von Risikogruppen für das Bronchialkarzinom, wie es bereits für z.B. das Kolon- oder Prostatakarzinom durchgeführt wird, sinnvoll wäre (25). Aber auch die Risiken eines Screenings, wie beispielsweise eine erhöhte Strahlenbelastung, der Einsatz von möglicherweise unnötigen, invasiven Eingriffen oder die Verunsicherung des Patienten durch falsch positiven Ergebnisse müssen sorgfältig gegen den Nutzen abgewogen werden (29).

Eine entscheidende Frage stellt sich in der Methode, durch welche das Screening erfolgen sollte. Zu diesem Thema wurden schon einige groß angelegte Studien durchgeführt. In den 1970er und 1980er Jahren konnte bereits gezeigt werden, dass als Screening durchgeführte Röntgen-Thorax-Aufnahmen und Sputum-Zytologien die durch das Bronchialkarzinom verursachte Mortalität nicht nachweislich senken konnten (30).

Eine andere Screeningmöglichkeit stellt die Low-Dose-Computertomographie (LDCT) dar. Diese Untersuchung setzt den Patienten einer vergleichsweise geringen Strahlendosis von ca. 1,5 mSv aus und stellt den Fokus jüngerer Studien dar. Das „National Lung Screening Trial“ (NLST) in den USA mit über 53.000 Teilnehmern konnte zeigen, dass ein Screening mittels LDCT bei Patienten im Alter von 55 – 75 Jahren mit mindestens 30 pack-years die Lungenkrebs-assoziierte Mortalität um 20% gegenüber einem Screening mittels konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahmen senken kann. Interessant an dieser Studie ist auch, dass die Bronchialkarzinome in der LDCT-Gruppe

in niedrigeren Stadien diagnostiziert werden konnten als in der Gruppe, die ein Röntgenbild erhielt. In der CT-Gruppe wurden etwa 63% der diagnostizierten Bronchialkarzinome in Stadium 1 eingeordnet, 29,8% in Stadium 3 oder 4 (vgl. Röntgen-Thorax: 47,6% Stadium 1; 43,2% Stadium 3 und 4). Obwohl nur bei 2,4% aller positiv untersuchten Patienten (nicht-kalzifizierender, pulmonaler RH >4mm) ein Bronchialkarzinom histologisch gesichert wurde, führte die nachweisliche Reduktion der Mortalität dazu, dass ein Low-Dose-CT-Screening in den USA von der „American Cancer Society“ für Patienten entsprechend der Kriterien des NLST empfohlen wird (30, 31). Für das Jahr 2017 werden die Ergebnisse der europäischen Studie „European randomized lung cancer screening“ (EUCT) erwartet, welche die Daten sieben einzelner, randomisierter Studien zusammenfasst und dadurch eine Anzahl von ca. 37.000 Teilnehmern erreichen soll. Durch diese Arbeit soll neben dem Einfluss eines Screenings auf die Mortalität auch die Frage nach dem optimalen Screeningintervall, der Zielpopulation und dem Umgang mit verdächtigen RH geklärt werden. Erste Ergebnisse der italienischen Studien DANTE und MILD sowie der dänischen DLCST konnten zwar ebenfalls zeigen, dass die Bronchialkarzinome in früheren Stadien als in der Kontrollgruppe diagnostiziert wurden, aber eine signifikante Reduktion der Mortalität war nicht nachzuweisen (32, 33). In deutschen Leitlinien wird zurzeit kein Verfahren zur Früherkennung eines Bronchialkarzinoms empfohlen (16). Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie sowie die Deutsche Röntgengesellschaft empfehlen eine Früherkennung von Lungenkrebs nur im Einzelfall nach vorheriger, ausführlicher Aufklärung (34).

1.3 Metastasen

Eine Metastase stellt die häufigste Ursache für Tumoren in der Lunge dar. Bei durchschnittlich 25-30% aller Patienten mit extrapulmonalem Tumor treten im Verlauf der Erkrankung Lungenmetastasen auf (35). Findet sich bei Patienten mit maligner Vorgeschichte ein solitärer, pulmonaler RH im CT, handelte es sich sogar in 76,7-81,2% aller Fälle um eine Metastase (36, 37).

Es ist bereits bekannt, dass der Entstehungsort einer Metastase von der Herkunft der Tumorzelle sowie von den Wachstumsbedingungen und Zirkulationsmustern im Zielorgan beeinflusst wird (38). Der Großteil aller Metastasen siedelt sich in der Lunge über hämatogene oder lymphogene Embolisation an. Bei der hämatogenen Streuung erreicht der Primärtumor Anschluss an das venöse System. Dadurch können Tumorzellen über die Bronchial- oder Pulmonalarterien in das ausgedehnte Kapillarnetz der Lunge embolisieren und sich dort nach Durchtritt durch die Gefäßwand ansiedeln. Die dadurch entstandenen Filiae sind häufig peripher im Bereich der terminalen Arteriolen angesiedelt. Bei der lymphogenen Streuung gelangen maligne Tumorzellen in regionale Lymphknoten und proliferieren dort. Dies beginnt oft hilär und breitet sich dann mit oder gegen den Lymphstrom in benachbarte Lymphknoten aus. Klinisch stellt sich dies oftmals als Lymphangiosis carcinomatosa dar. Häufig laufen auch beide Ausbreitungswege kombiniert ab. So ist beispielsweise bei lymphogener Streuung über den Ductus thoracicus sekundär auch eine hämatogene Metastasierung möglich (39).

Die Lunge stellt ein Zielorgan für beinahe alle Tumorentitäten dar. Bei den Primärtumoren handelt es sich häufig um Sarkome, Kolorektal-, Mamma-, und Nierenkarzinome, maligne Melanome sowie Tumoren der Keimzellen oder des Kopf-/Hals-Bereiches. Das Streuverhalten der Primärtumore hat dabei einen großen Einfluss auf die Prognose des Patienten. Während Sarkome, Nierenkarzinome und Tumore des Kopf-/Hals-Bereiches bevorzugt solitär in die Lunge metastasieren und somit tendenziell für eine Resektion in Frage kommen, streuen Mamma- und Kolorektalkarzinome sowie maligne Melanome in multiple Organe und bedürfen dadurch anderer therapeutischer, häufig systemischer Herangehensweisen (35).

1.4 Gutartige Tumoren der Lunge und deren Bedeutung

Betrachtet man bereits durchgeführte Studien, kann je nach gewähltem Patientenkollektiv in 50-80% aller zufällig entdeckten, pulmonalen RH oder Raumforderungen von einer benignen Ursache ausgegangen werden (40, 41). Neben entzündlich bedingten Gewebsvermehrungen in der Lunge kommen differentialdiagnostisch auch benigne Tumoren in Frage. In Tabelle 6 sind die benignen Tumoren der Lunge nach WHO-Klassifikation aufgelistet.

Insgesamt stellen sie einen vergleichsweise seltenen Befund dar. Ihr Anteil an allen Lungentumoren wird in der Literatur bei 2-4% angegeben (42). Den häufigsten benignen Tumor stellt das Hamartom dar, gefolgt von Fibrom und Adenom (43, 44).

Tab. 6: Gutartige Tumoren der Lunge nach WHO-Klassifikation (27)

Epitheliale Tumoren	- Papillom - Adenom
Mesenchymale Tumoren	- Hamartom - Chondrom - Hämangiom - Lymphangiom - Lipom - Fibrom - Leiomyom - Neurofibrom

Benigne Lungentumoren verlaufen in den meisten Fällen ohne Symptome, weshalb sie häufig einen Zufallsbefund darstellen. Zentral liegende Herde können eine obstruktive Wirkung auf die Atemwege ausüben. Dies kann im weiteren Verlauf zu Husten, poststenotischen Atelektasen und Bronchiektasen sowie Retentionspneumonien führen. In seltenen Fällen können Hämoptysen und bei einer pleuralen Beteiligung Hämato- und Pneumothoraces auftreten (45).

Eine sichere Differenzierung von benignen und malignen Lungentumoren ist rein anhand bildgebender Verfahren wie CT, PET-CT und Ultraschall nicht möglich (s. Kap.

1.1). Aus diesem Grund sollte auch bei RH mit benignen, radiologischen Charakteristika >10mm von einem potentiell malignen Geschehen ausgegangen und eine histologische Gewebeanalyse angestrebt werden (16, 42).

1.5 Ziele und Fragestellung

Bei TAVI-Patienten kann man aufgrund des Alters, der Nebenerkrankungen und Lebensgewohnheiten von einer Risikogruppe für pathologische Zufallsbefunde im Planungs-CT sprechen. So wird in Studien über Inzidenzen pulmonaler RH von 4,6-31% berichtet (7-9).

In dieser retrospektiven Arbeit soll die Inzidenz pathologischer Zufallsbefunde im Thorax-CT mit besonderem Augenmerk auf pulmonale RH bei TAVI-Patienten des Uniklinikums Regensburg (UKR) untersucht werden (primärer Endpunkt).

Die Bewertung der klinischen Relevanz solcher Befunde stellt wie bereits angesprochen auch in der modernen Medizin eine Herausforderung für die behandelnden Ärzte dar. Auch die Frage, ob bestimmte thorakale Zufallsbefunde möglicherweise eine Kontraindikation für eine TAVI darstellen gilt es zu klären. Aus diesem Grund sind die Erfassung der morphologischen Veränderungen der pulmonalen RH, deren Auswirkung auf weiterführende Diagnostik, Therapie und Behandlung, die Morbidität eines Bronchialkarzinoms sowie der Einfluss eines thorakalen Zufallsbefundes auf die 1-Jahres Überlebensrate von TAVI-Patienten die sekundären Endpunkte dieser Arbeit.

2. Methoden und Material

2.1 Studiendesign

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurden retrospektiv alle Patienten analysiert, die im Zeitraum von März 2011 bis einschließlich April 2016 einen Aortenklappenersatz im TAVI-Verfahren am Zentrum für interventionelle Aortenklappentherapie des UKR erhalten haben (Einschlusskriterium). Als Grundlage der Studie dienten die radiologischen Befunde der CT's mit Kontrastmittel, die im Rahmen der TAVI-Planung standardmäßig präoperativ durchgeführt wurden. Ein Teil der Patienten erhielt seine Voruntersuchungen inklusive CT in einer externen Klinik, die den Patienten nachfolgend zum interventionellen Aortenklappenersatz an das UKR überwies. Zu diesen zählten das Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, das Klinikum St. Marien Amberg, das Klinikum St. Elisabeth Straubing und das Klinikum Weiden. Die Befunde wurden von Ärzten des Institutes für Röntgendiagnostik der jeweiligen Klinik verfasst.

Die Patienten, bei denen ein präoperatives CT nicht durchführbar war (beispielsweise aufgrund von Niereninsuffizienz, Hyperthyreose oder einer Notfallindikation) oder die Lunge im Befund nicht beschrieben wurde, wurden nicht in dieser Studie berücksichtigt (Ausschlusskriterium).

Als pathologischer Befund wurde die Beschreibung von pulmonalen RH, pulmonalen Raumforderungen >3cm, thorakalen LA (Kurzachsendurchmesser >10mm), Pleuraergüssen und Lungenemphysemen in der Beurteilung des CT definiert (46).

Die Nachbeobachtungsdauer der Patienten, welche pulmonale RH oder pulmonale Raumforderungen aufwiesen, betrug mindestens 12 Monate ab CT-Aufnahme. Waren die Daten einzelner Patienten aufgrund der retrospektiven Vorgehensweise nicht erfassbar, so werden diese Fälle in den betreffenden Kapiteln gesondert aufgeführt.

2.2 Fakten zur durchgeführten Computertomographie

Alle Patienten erhielten, vorausgesetzt es bestanden keine Kontraindikationen, präoperativ ein Flash-CT mit Kontrastmittel. Die Voruntersuchungen wurden in fünf verschiedenen Kliniken durchgeführt. Aus diesem Grund unterschieden sich teilweise auch die angewendeten Protokolle der CT-Aufnahmen. Da diese Unterschiede jedoch nur gering ausgeprägt waren, wurde die Detektion pulmonaler RH nicht beeinflusst. In allen CT-Aufnahmen war die Lunge vollständig abgebildet. Ein Großteil der Patienten (83,3%) erhielt sein CT am UKR, weshalb auf dieses Protokoll im Folgenden näher eingegangen wird. Im Anhang befindet sich eine ausführliche Tabelle mit Parametern der CT-Untersuchungen aller beteiligten Kliniken (Tab. 15).

Die Patienten, deren Voruntersuchung am UKR durchgeführt wurde, erhielten ihr CT mit einem Dual-Source-CT-Scanner (SOMATOM Definition® Flash, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland). Vor der Aufnahme wurde eine intravenöse Injektion von 80ml Kontrastmittel (Accupaque 350, GE, Healthcare Buchler, Braunschweig, Deutschland) mit einer Flussrate von 3-5ml/s durchgeführt, gefolgt von einer Injektion von 50ml NaCl. Die Aufnahmen in der arteriellen Phase erfolgten EKG-gesteuert während der systolischen Phase mit einem Pitch von 3,2 und einer Schichtdicke von 0,75mm. Gestartet wurde die Aufnahme mit Bolus-Tracking (CARE Bolus, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland) ab einem Schwellenwert von 100HU in der Aorta ascendens. Die Untersuchung wurde kranio-kaudal durchgeführt und umfasste die gesamte Aorta einschließlich der Becken- und Leistenarterien. Die automatische Röhrenstrom- und Spannungsmodulation des Herstellers wurde mit Referenzwerten von 320mAs und 100kV aktiviert (CareDOSE 4D und Care kV, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland). Die Bilddaten wurden mit unterschiedlichen Schichtdicken von 0,75 bis 5,0mm und einem Inkrement von 0,6 bis 5mm rekonstruiert.

2.3 Datenerhebung und Patienteneinteilung

Die initiale Datenerhebung erfolgte über eine Datenbank aller TAVI-Patienten der Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax-, und herznahe Gefäßchirurgie des UKR. Anhand dieser Datenbank wurden die Patienten zunächst nach festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien sondiert. Im Anschluss wurden unter Berücksichtigung der radiologischen Befunde der präoperativen CT-Aufnahme und der Krankenakte folgende, personenspezifische Daten erhoben:

- Geschlecht
- Größe
- Gewicht
- Datum der initialen CT-Aufnahme
- Alter zum Zeitpunkt der initialen CT-Aufnahme
- Datum der Aortenklappenimplantation
- Anzahl pulmonaler RH bzw. Raumforderungen in der CT-Aufnahme
- Charakteristika des pulmonalen RH/der pulmonalen Raumforderung, falls vorhanden:
 - o Dichte
 - o Kontur
 - o Lage
- Einschätzung der Dignität durch den Radiologen
- Vorkommen eines Pleuraergusses in der CT-Aufnahme
- Vorkommen einer thorakalen LA in der CT-Aufnahme (Kurzachsendurchmesser >10mm)
- Kurzachsendurchmesser pathologisch vergrößerter Lymphknoten
- Vorkommen eines Lungenemphysems in der CT-Aufnahme
- Pulmonaler Hypertonus (PHT)
- Maligne Erkrankungen in der Vorgeschichte
- Tabakkonsum, aktuell sowie ehemalig
- Durchgeführte Folgediagnostik bezüglich des Zufallsbefundes
- EuroSCORE
- Vorbestehende Diagnose einer COPD
- Gestellte Diagnosen bezüglich des RH

Hinsichtlich der UICC-TNM-Klassifikation wird in dieser Arbeit noch die 7. Auflage zitiert, da die Daten in dieser Studie im Zeitraum vor der Einführung der 8. Auflage am 01.01.2017 erhoben wurden.

Über die ambulante Wiedervorstellung im Rahmen der TAVI-Nachsorge oder über Kontakt zum Hausarzt wurde bei Patienten mit pulmonalem RH bzw. pulmonaler Raumforderung nachfolgend das Überleben im Zeitraum von mindestens 12 Monaten ermittelt.

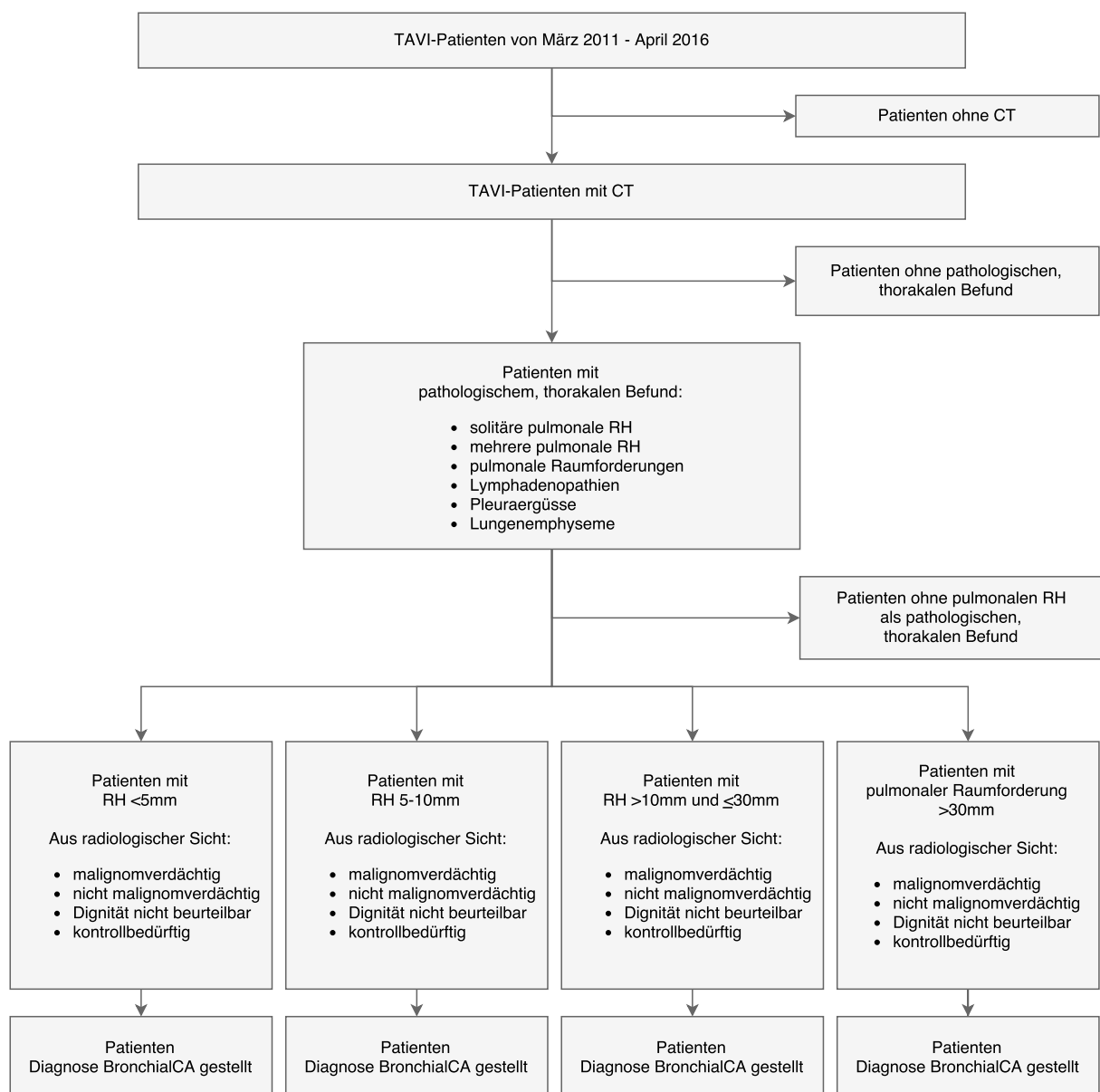


Abb. 3: Einteilung der Patienten

Wie in Abbildung 3 dargestellt wurden zunächst alle TAVI-Patienten des festgelegten Zeitraumes von März 2011 bis einschließlich April 2016 ermittelt. Anschließend wurden Patienten ohne verwertbares CT von der Studie ausgeschlossen. Nach Durchsicht der radiologischen Befunde des Planungs-CT's wurden die Patienten mit pulmonalen RH, pulmonalen Raumforderungen, LA, Pleuraergüssen und Lungenemphysemen in die Gruppe mit pathologischen, thorakalen Befunden eingeteilt. Alle Patienten ohne diese Befunde wurden der Gruppe ohne pathologischen, thorakalen Befund zugewiesen.

Die Patienten mit einem pulmonalen RH bzw. einer pulmonalen Raumforderung wurden anschließend abhängig vom Durchmesser des Befundes in vier Gruppen aufgeteilt. Die Gruppen umfassten jeweils die Patienten mit RH <5mm, RH 5-10mm, RH >10mm und ≤30mm sowie Raumforderungen >30mm.

Bei diesen vier Gruppen wurde daraufhin während des Nachbeobachtungszeitraumes von mindestens 12 Monaten nach CT analysiert, ob ein Bronchialkarzinom diagnostiziert wurde. Dies geschah ebenfalls über die ambulante TAVI-Nachsorge oder über den Hausarzt der Patienten.

2.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden zunächst tabellarisch mit dem Programm Excel, Version 15.0 (Microsoft Corporation, Redmond, USA), gesammelt. Zur Pseudonymisierung wurde jedem Patienten eine Nummer zugeteilt. Die statistische Auswertung wurde im Anschluss an die Erhebung mit IBM SPSS Statistics, Version 24 (IBM Corporation, Armonk, USA), durchgeführt.

Die demographischen Daten wurden als Zahlen und Prozentsätze zusammengefasst. Auf Normalverteilung wurde mit Hilfe des Shapiro-Wilks-Tests geprüft. Im Anschluss wurde der t-Test für Gruppenvergleiche von normalverteilten Variablen und der Mann-Whitney-U-Test für Gruppenvergleiche von nicht-normalverteilten Daten verwendet. Der Chi-Quadrat-Test wurde für Gruppenvergleiche von kategorialen Variablen verwendet. Betrug dabei eine erwartete Häufigkeit <5 wurde der Exakte Test nach Fisher durchgeführt.

Für die Überlebenszeitanalysen wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Zur Identifizierung unabhängiger Risikofaktoren wurde eine vorwärts bedingte, multivariate Cox Regression durchgeführt. Hierbei wurden Variablen mit einem p-Wert <0,05 im

Likelihood-Quotienten-Test berücksichtigt. Der Einfluss einer Variable auf das Überleben wurde mittels Log-Rank-Test untersucht. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenzahl und Beobachtungszeitraum

Den festgelegten Einschlusskriterien entsprachen insgesamt 1002 Patienten. Nach Ausschluss der Patienten ohne durchgeführtes CT (Ausschlusskriterium) verblieben 976 Fälle, in denen die radiologischen Befunde untersucht wurden.

Von den analysierten CT-Befunden stammten:

- 813 aus dem UKR (83,3%)
- 64 aus dem Klinikum Weiden (6,6%)
- 50 aus dem Klinikum Barmherzige Brüder Regensburg (5,1%)
- 34 aus dem Klinikum St. Marien Amberg (3,5%)
- 15 aus dem Klinikum St. Elisabeth Straubing (1,5%)

Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich von März 2011 bis Mai 2017 und betrug bis auf zwei Fälle, bei denen kein Kontakt zu den Patienten oder deren Hausärzten nach der TAVI-Implantation hergestellt werden konnte, mindestens ein Jahr bis maximal 5,5 Jahre. Der Medianwert der Nachbeobachtungsdauer lag bei 643 Tagen.

3.2 Zusammensetzung des Patientenkollektives

3.2.1 Klinische Parameter

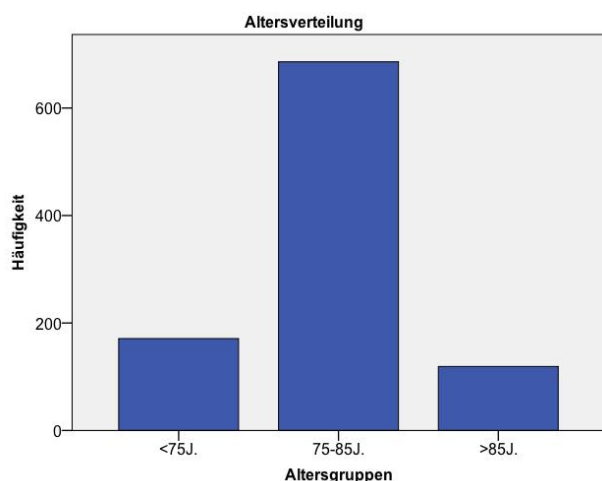


Abb. 4: Altersverteilung

Die absoluten Häufigkeiten der Altersgruppen der Patienten sind in Abbildung 4 dargestellt. Zum Zeitpunkt der CT-Aufnahme waren 17,5% der TAVI-Patienten <75 Jahre alt. Mit 70,3% lag der Großteil der Patienten in der Altersgruppe zwischen 75 und 85 Jahren. 12,2% waren >85 Jahre alt. Das mediane Alter lag bei 79 Jahren (IQR 7 Jahre). In der Gruppe waren 48,1% der Patienten männlich und 51,9% weiblich. Diese und weitere klinische Werte sind ebenfalls in Tabelle 7 aufgeführt.

Tab. 7: Klinische Parameter der Patienten

Patientenkollektiv (n=976)		
Alter, Median [Jahre]	79,0	IQR 7
Weiblich, n (%)	507 (51,9%)	
Rauchervergangenheit, n (%)	285 (29,4%)	
BMI, Median	26,9	IQR 6,1
NYHA Score, Median	3,0	IQR 0
EuroSCORE, Median	14,8	IQR 13,9
PHT, n (%)	546 (55,9%)	
COPD, n (%)	128 (13,1%)	

3.2.2 Inzidenz pathologischer, thorakaler Zufallsbefunde

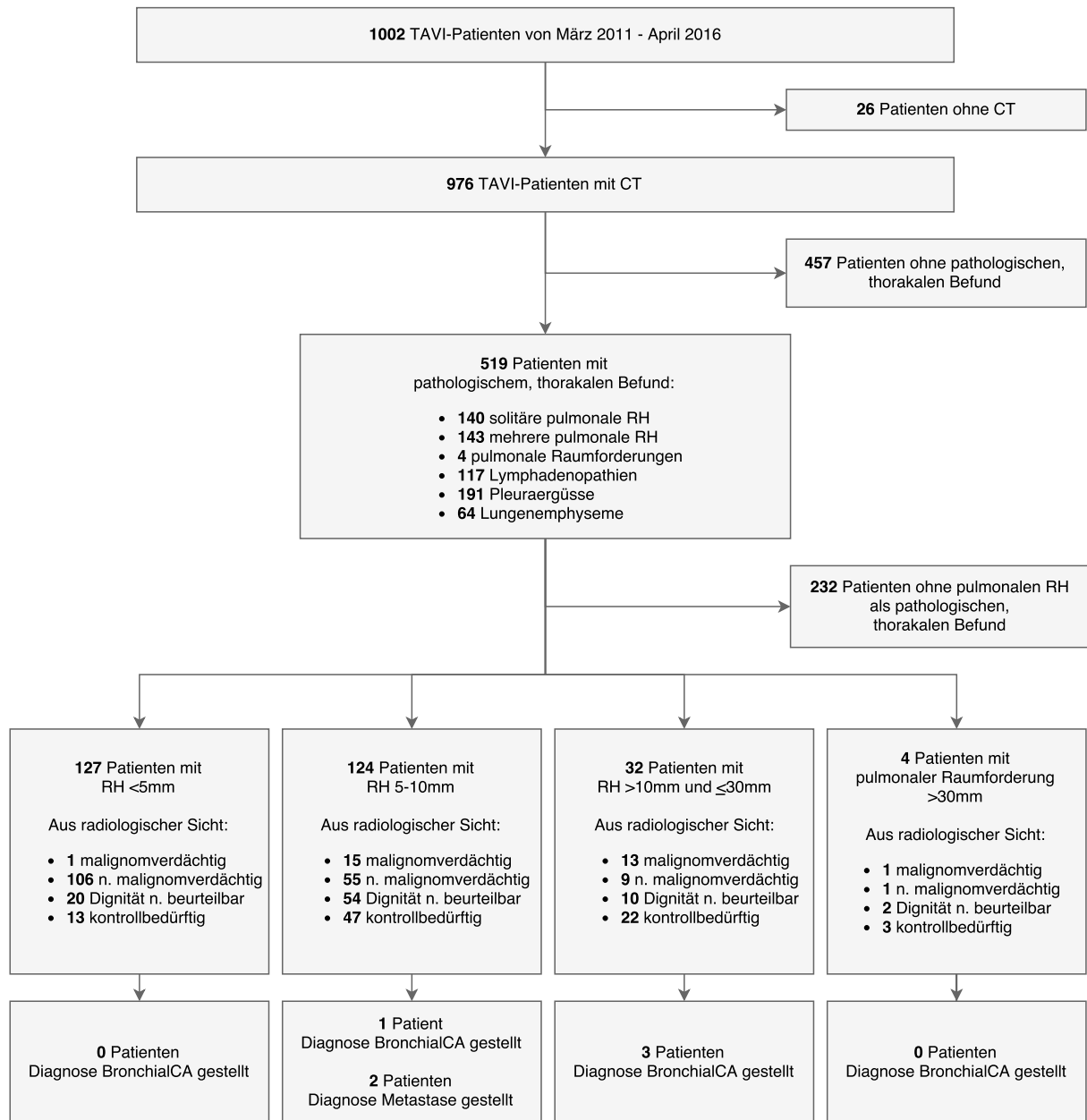


Abb. 5: Zusammensetzung des Patientenkollektives

Die Zusammensetzung des Patientenkollektives ist in Abbildung 5 demonstriert. Die dazugehörigen Inzidenzen sind in Tabelle 8 zu finden.

Von den 976 Patienten mit verwertbarem CT wiesen 519 (53,2%) pathologische Befunde im Thorax auf, davon zeigte sich in 140 Fällen (27%) ein solitärer RH und in 143 Fällen (27,6%) mehrere RH in der Lunge. Bei vier Patienten (0,4%) wiesen die Herde einen Durchmesser >30mm auf und stellten somit definitionsgemäß eine pulmonale Raumforderung dar (46). Weiterhin fand sich bei 117 Patienten (12%) eine thorakale

LA, 43 von diesen in Kombination mit einem pulmonalen RH. Es zeigten sich 191 Patienten (19,6%) mit Pleuraerguss und 64 (6,6%) mit Lungenemphysem.

Aus der Gruppe der Patienten mit pulmonalen RH wiesen 127 Patienten (13%) einen Herd $<5\text{mm}$ auf. In nur einem Fall (0,8%) wurde der Herd im radiologischen Befund als malignomverdächtig beschrieben, in 106 Fällen (83,5%) als tendenziell benigne. Bei 20 Patienten (15,8%) mit RH war die Dignität des Befundes anhand der CT-Aufnahme nicht beurteilbar. Bei 13 Patienten (10,2%) empfahl der Radiologe in seinem Befund eine Kontrolle des Herdes, bei sieben weiteren nur bei entsprechendem Risikoprofil. Ein Bronchialkarzinom wurde während des Nachbeobachtungszeitraumes bei keinem der Patienten mit einem RH $<5\text{mm}$ diagnostiziert.

Insgesamt 124 Patienten (12,7%) wiesen RH mit einem Durchmesser zwischen 5-10mm auf. Von diesen wurden 15 (11,8%) als malignomverdächtig und 55 (44,4%) als nicht malignomverdächtig eingestuft. In 54 Fällen (43,5%) war die Dignität des RH nicht beurteilbar. Bei 47 Patienten (37,9%) wurde eine Kontrolle aus radiologischer Sicht empfohlen, in weiteren 18 (14,5%) nur bei entsprechendem Risikoprofil. Ein Patient (0,8%) entwickelte im Verlauf ein Bronchialkarzinom. In zwei Fällen (1,6%) wurde eine Lungenmetastase diagnostiziert.

Pulmonale RH $>10\text{mm}$ und $\leq 30\text{mm}$ wurden bei 32 Patienten (3,3%) beschrieben. Von diesen wurden 13 (40,6%) als malignomverdächtig und neun (28,1%) als nicht malignomverdächtig angesehen. In 10 Fällen (31,3%) war die Dignität des Befundes nicht beurteilbar. Bei 22 Patienten (68,8%) wurde durch den Radiologen eine Kontrolle des RH empfohlen, bei zwei (6,3%) wiederum nur bei entsprechendem Risikoprofil. Drei Patienten (9,4%) aus dieser Gruppe erhielten während des Nachbeobachtungszeitraumes die Diagnose Bronchialkarzinom.

In vier Fällen (0,4%) wurden pulmonale Raumforderungen $>30\text{mm}$ beschrieben. Die Raumforderung eines Patienten (25%) wurde als nicht malignomverdächtig beschrieben und zwei (50%) waren nicht beurteilbar. Drei Herde (75%) waren nach Empfehlung des Radiologen kontrollbedürftig. Ein Patient, dessen Raumforderung in der CT-Aufnahme als hochgradig verdächtig auf ein Bronchialkarzinom beschrieben wurde lehnte weitere Diagnostik diesbezüglich ab. In dieser Gruppe wurde bei keinem der Patienten die histologische Diagnose eines Bronchialkarzinoms gestellt.

Tab. 8: Inzidenz pathologischer, thorakaler Zufallsbefunde

Patientenkollektiv (n=976)	
Thorakale Zufallsbefunde, n (%)	519 (53,2%)
RH, n (%)	283 (29%)
<5mm	127 (13%)
5-10mm	124 (12,7%)
>10mm u. ≤30mm	32 (3,3%)
Raumforderungen >30mm, n (%)	4 (0,4%)
LA, n (%)	117 (12%)
Pleuraergüsse, n (%)	191 (19,6%)
Lungenemphyseme, n (%)	64 (6,6%)

3.3 Auswertung pulmonale RH

3.3.1 Vergleich klinischer und radiologischer Parameter

In Anlehnung an ähnliche, bereits durchgeführte Studien (s. Tab. 1) wurden sehr kleine RH zur besseren Vergleichbarkeit als unspezifisch gewertet und Patienten mit RH <5mm deshalb bei der Berechnung der Signifikanzniveaus der Gruppe ohne pulmonalen RH zugeteilt.

Beim Vergleich der beiden Gruppen (RH \geq 5mm vs. keine RH oder RH <5mm) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich Alter, Geschlecht, BMI, EuroSCORE, PHT, COPD, LA und Lungenemphysemen (s. Tab. 9).

Der p-Wert von 0,007 lässt wie erwartet die Aussage zu, dass das Risiko für einen zufällig gefundenen, pulmonalen RH in diesem Patientenkollektiv bei Patienten mit positiver Raucheranamnese stark signifikant erhöht ist.

Patienten ohne pulmonalen RH wiesen einen statistisch ebenfalls sehr signifikant höheren Anteil an Pleuraergüssen auf. Diese Tatsache lässt sich möglicherweise durch den im Median 1,4 Punkte höheren EuroSCORE bei Patienten der Gruppe ohne RH erklären. Diese Patienten zeigten demnach vermutlich mehr kardial bedingte Pleuraergüsse als die Patienten der Gruppe mit pulmonalen RH.

Tab. 9: Vergleich klinischer und radiologischer Parameter bei RH

	RH \geq 5mm (n=160)	Kein RH o. RH <5mm (n=816)	p-Werte
Klinische Parameter			
Alter, Median [Jahre]	78,0; IQR 7	79,0; IQR 7	0,12
Weiblich, n (%)	75 (46,9%)	432 (52,9%)	0,16
Rauchervergangenheit, n (%)	61 (38,1%)	224 (27,5%)	0,007
BMI, Median	26,9; IQR 5,5	26,8; IQR 14,4	0,82
EuroSCORE, Median	13,5; IQR 11,8	14,9; IQR 14,4	0,09
PHT, n (%)	79 (49,4%)	467 (57,2%)	0,07
COPD, n (%)	28 (17,6%)	100 (12,3%)	0,07
Radiologische Parameter			
RH, n (%)	160 (100%)	127 (15,6%)	
<5mm	0 (0%)	127 (15,6%)	
5-10mm	124 (77,5%)	0 (0%)	
>10mm u. \leq 30mm	32 (20%)	0 (0%)	
Raumforderungen >30mm, n (%)	4 (2,5%)	0 (0%)	
LA, n (%)	26 (16,3%)	91 (11,2%)	0,07
Pleuraergüsse, n (%)	19 (11,9%)	172 (21,1%)	0,007
Lungenemphyseme, n (%)	8 (5%)	56 (7%)	0,38

3.3.2 Einfluss von pulmonalen RH auf die Überlebensrate

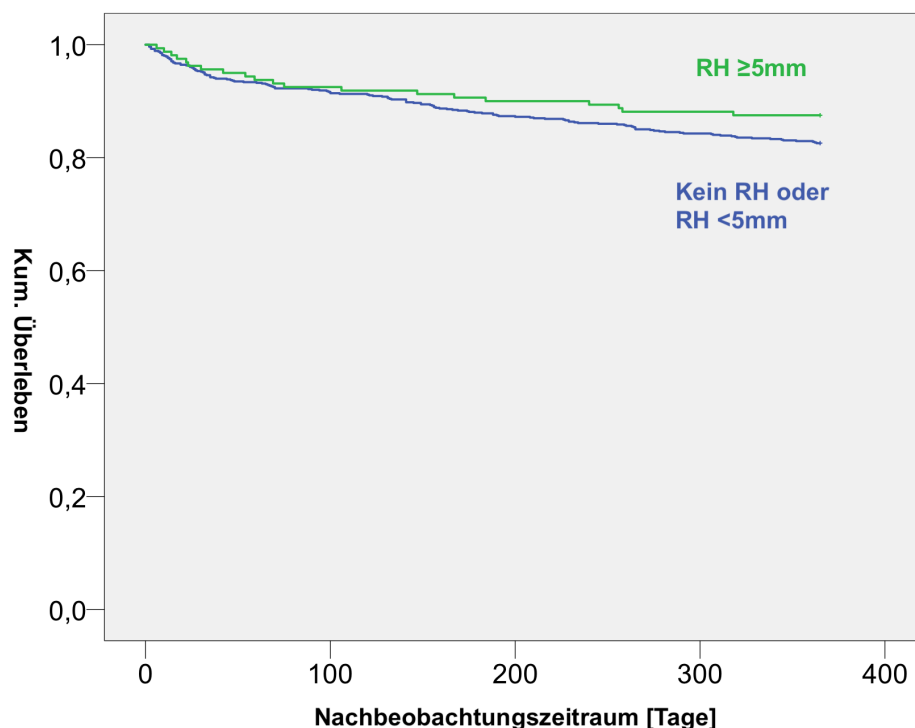


Abb. 6: Kaplan-Meier Überlebenskurve RH und Raumforderungen $\geq 5\text{mm}$

Abhängig vom Auftreten pulmonaler RH und Raumforderungen wurden 974 Patienten auf das 1-Jahres-Überleben untersucht. In der Gruppe mit pulmonalem RH $\geq 5\text{mm}$ haben 87,5% der Patienten das 1. Jahr nach TAVI überlebt. Bei der Gruppe ohne RH oder RH $< 5\text{mm}$ waren nach einem Jahr 82,6% der Patienten am Leben. Mit einem im Log-Rank-Test ermittelten p-Wert von 0,14 ist der Unterschied im 1-Jahres-Überleben beider Gruppen allerdings nicht als statistisch signifikant zu werten.

Da der Nachbeobachtungszeitraum bei vielen Patienten deutlich länger als ein Jahr ausfiel, lassen sich auch längerfristige Überlebenswahrscheinlichkeiten ermitteln. Die 4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit RH $\geq 5\text{mm}$ betrug 68,2%, die von Patienten ohne RH oder RH $< 5\text{mm}$ hingegen 61%. Auch dieser Unterschied stellt sich im statistischen Vergleich als nicht signifikant dar ($p=0,1$).

In dieser Statistik wurden auch kalzifizierende und somit tendenziell benigne Rundherde miteingefasst. Wertet man kalzifizierende Herde unabhängig ihrer Größe als negativen Befund, ergeben sich die in Tabelle 10 dargestellten Werte. Signifikante Unterschiede im Überleben konnten nicht festgestellt werden.

Tab. 10: Überlebensraten/-wahrscheinlichkeiten bei nicht-kalzifizierenden RH unter Veränderung der Größenkriterien

		Nicht-kalzifizie- render RH ≥5mm		Nicht-kalzifizie- render RH >10mm		Nicht-kalzifizie- render RH >30mm	
		Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
1 Jahr (n=974)	Überlebensrate, n (%)	116 (85,3%)	696 (83,1%)	29 (90,6%)	783 (83,1%)	3 (75,0%)	809 (83,4%)
	p-Wert	0,54		0,27		0,71	
2 Jahre	Überlebenswahr- scheinlichkeit, %	80%	74,7%	81,1%	75,2%	37,5%	75,6%
	p-Wert	0,31		0,35		0,24	
3 Jahre	Überlebenswahr- scheinlichkeit, %	72,7%	66,6%	63,9%	67,6%	37,5%	67,5%
	p-Wert	0,28		0,57		0,32	
4 Jahre	Überlebenswahr- scheinlichkeit, %	68,4%	61,2%	63,9%	62,2%	37,5%	60,7%
	p-Wert	0,24		0,5		0,38	

3.3.3 Beschreibung der pulmonalen RH im CT-Befund

Insgesamt 160 radiologische Befunde mit pulmonalem RH $\geq 5\text{mm}$ und Raumforderungen wurden auf das durch den Radiologen beschriebene Erscheinungsbild und die Lokalisation hin untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt.

Es zeigt sich, dass ein Großteil aller Herde glatt vom umgebenden Lungengewebe abgrenzbar war (51,9%). Befunde mit unregelmäßigen Randbegrenzungen machten einen Anteil von 28,1% aus. Betrachtet man die nach Durchmesser eingeteilten Gruppen wird deutlich, dass der Anteil an Befunden mit unregelmäßigem Rand mit zunehmender Größe des Herdes ansteigt.

Die meisten Befunde wurden, abgesehen von unspezifischen oder solchen ohne Angabe, als kalzifizierend beschrieben und entsprachen somit einem benignen Erscheinungsbild. In 8,1% aller Befunde zeigte sich eine milchglasartige Struktur.

Tab. 11: Erscheinungsbild und Lokalisation der RH und Raumforderungen

	Alle RH ≥5mm (n=160)	5-10mm (n=124)	>10mm u. ≤30mm (n=32)	>30mm (n=4)
Kontur, n (%)				
– glatt	83 (51,9%)	71 (57,3%)	11 (34,4%)	1 (25%)
– unregelmäßig	45 (28,1%)	28 (22,6%)	15 (46,9%)	2 (50%)
– keine Angabe	32 (20%)	25 (20,2%)	6 (18,8%)	1 (25%)
Erscheinung, n (%)				
– Kalzifizierend	24 (15%)	20 (16,1%)	4 (12,5%)	0 (0%)
– Solide	1 (0,6%)	1 (0,8%)	0 (0%)	0 (0%)
– Subsolide	6 (3,8%)	6 (4,8%)	0 (0%)	0 (0%)
– Teilweise solide	5 (3,1%)	1 (0,8%)	4 (12,5%)	0 (0%)
– Lobuliert	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (3,1%)	0 (0%)
– Milchglas	13 (8,1%)	7 (5,6%)	6 (18,8%)	0 (0%)
– Unspezifisch	48 (30%)	47 (37,9%)	0 (%)	1 (25%)
– Mischbild	14 (8,8%)	11 (8,9%)	3 (9,4%)	0 (0%)
– Zystisch	2 (1,3%)	0 (0%)	2 (6,3%)	0 (0%)
– Keine Angabe	46 (28,8%)	31 (25%)	12 (37,5%)	3 (75%)
Malignomsuspekt, n (%)	29 (18,1%)	15 (12,1%)	13 (40,6%)	1 (25%)
Lokalisation, n (%)				
– Oberlappen	39 (24,4%)	30 (24,2%)	8 (25%)	1 (25%)
– Mittellappen	5 (3,1%)	5 (4%)	12 (37,5%)	0 (0%)
– Unterlappen	56 (35%)	43 (34,7%)	0 (0%)	1 (25%)
– Interlob	3 (1,9%)	3 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)
– Lingula	1 (0,6%)	1 (0,8%)	0 (0%)	0 (0%)
– Mehrere	56 (35%)	42 (33,9%)	12 (37,5%)	2 (50%)
Körperseite, n (%)				
– Links	37 (23,1%)	28 (22,6%)	9 (28,1%)	0 (0%)
– Rechts	73 (45,6%)	59 (47,6%)	11 (34,4%)	3 (75%)
– Beidseits	50 (31,3%)	37(29,8%)	12 (37,5%)	1 (25%)

3.3.4 Einfluss eines pulmonalen RH auf Diagnostik und Therapie

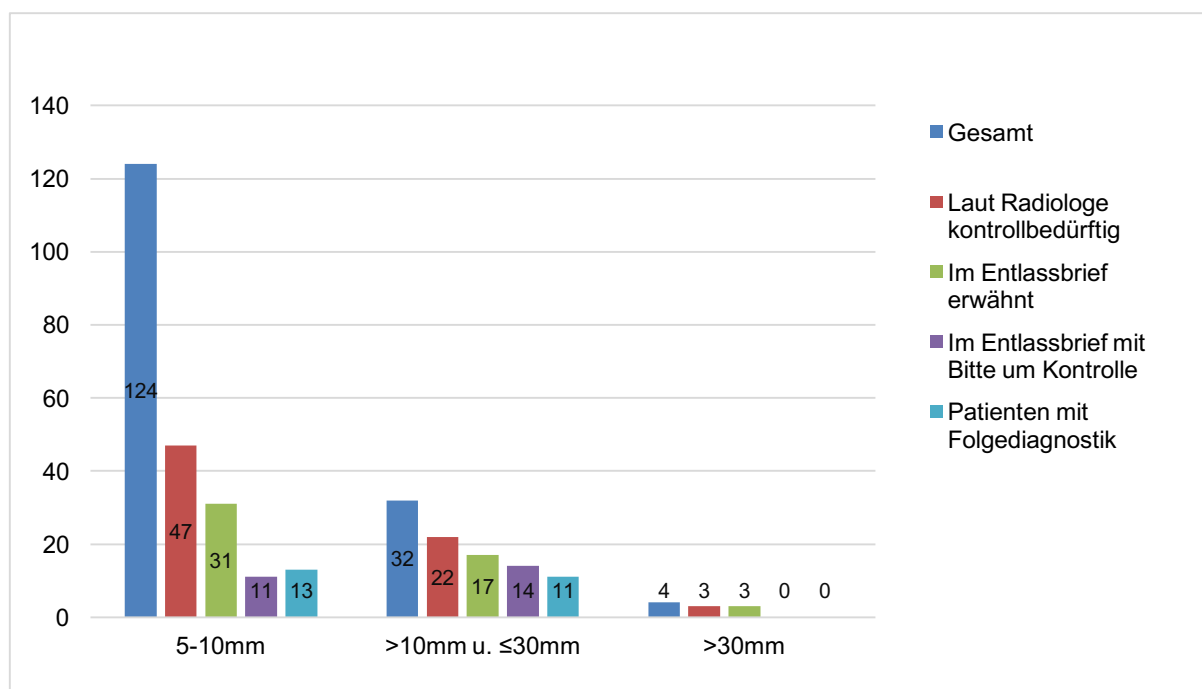


Abb. 7: Dokumentation und Folgediagnostik bei Herdbefunden ≥ 5 mm

In Abbildung 7 ist die Dokumentation der Befunde sowie der Anteil an Patienten dargestellt, die eine Folgediagnostik bezüglich des pulmonalen Herdes erhielten. Insgesamt wurde bei 24 Patienten (17%) eine weitere Abklärung der Herdbefunde ≥ 5 mm veranlasst. In vier Fällen konnte dadurch die histologisch gesicherte Diagnose eines Bronchialkarzinoms und in zwei weiteren die einer Metastase gestellt werden (s. Abb. 5). Bei der durchgeführten Diagnostik handelte es sich um CT's, PET-CT's, Bronchoskopien und VATS.

In der Gruppe mit Rundherden von 5-10mm Durchmesser wurde bei 14 von 124 Patienten eine Folgediagnostik durchgeführt (11,3%), wobei zu beachten ist, dass sieben Patienten vor weiterer Diagnostik verstarben und drei Patienten weiterführende Untersuchungen ablehnten. In 10,5% aller Fälle wurde ein CT zur Verlaufskontrolle angefertigt, eine Größenprogression war in zwei Fällen (15,4% aller CT-Verlaufskontrollen) zu beobachten. Weiterführend wurden zwei PET-CT's und eine Bronchoskopie durchgeführt. Bei drei Patienten konnten die Befunde mit Voraufnahmen verglichen werden. Bei den Patienten mit RH >10 mm und ≤ 30 mm erhielten 11 von 32 eine weiterführende Diagnostik (34,3%). In dieser Gruppe verstarb ein Patient vor weiterer Diagnostik und ein weiterer wünschte keine Abklärung der Befunde. In 18,8% der Fälle wurde ein CT

zur Verlaufskontrolle angefertigt. Des Weiteren wurden vier PET-CT's und zwei Bronchoskopien durchgeführt. Bei zwei Patienten waren Voraufnahmen vorhanden.

Die vier Patienten mit Raumforderungen >30mm erhielten keine Folgediagnostik ihrer Befunde. Ein Patient lehnte eine weiterführende Diagnostik der Raumforderung ab und ein Patient besaß Voraufnahmen, welche zum Vergleich herangezogen werden konnten.

Die Zeit zwischen CT-Aufnahme und Aortenklappenimplantation betrug in der Gruppe ohne RH in der Lunge im Median 8 Tage. In der Gruppe mit RH und Raumforderungen lag der Median mit 6,5 Tagen sogar leicht darunter. Anhand des mittels Mann-Whitney-U-Tests ermittelten p-Wertes von 0,59 ist dieser Unterschied aber als nicht statistisch signifikant zu betrachten.

Aufgrund dieser Daten ist nicht davon auszugehen, dass ein zufällig diagnostizierter pulmonaler RH oder eine Raumforderung die operative Behandlung der Aortenklappenstenose signifikant verzögert hat.

3.4 Auswertung Lymphadenopathie (LA)

3.4.1 Beschreibung thorakaler LA im CT-Befund

Ein Kurzachsendurchmesser >10mm einer oder mehrerer Lymphknoten im CT wurde bei 117 Patienten ermittelt. Im Mittelwert betrug der Kurzachsendurchmesser 12,4mm (SD \pm 3mm). Bei drei Patienten war kein Kurzachsendurchmesser ermittelbar.

Mit einem Anteil von 68,4% lag der Großteil der pathologisch vergrößerten Lymphknoten im Mediastinum, 15,4% fanden sich hilär. Bei 17,1% aller LA zeigten sich sowohl hilär als auch mediastinal pathologisch vergrößerte Lymphknoten.

Tab. 12: Kurzachsendurchmesser und Lokalisation thorakaler LA

Kurzachsendurchmesser [mm], Mittelwert	12,4; SD \pm 3
Lokalisation, n (%)	
– Hilär	18 (15,4%)
– Mediastinal	80 (68,4%)
– Mehrere	20 (17,1%)
Körperseite, n (%)	
– Links	0 (0%)
– Rechts	31 (26,5%)
– Mittig	72 (61,5%)
– Beidseits	15 (12,8%)

3.4.2 Vergleich klinischer und radiologischer Parameter

Bei 117 (12%) der 976 Patienten zeigte sich eine thorakale LA im CT. Für den statistischen Vergleich wurden anhand dieses Kriteriums zwei Gruppen gebildet (Patienten mit thorakaler LA vs. Patienten ohne thorakale LA). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorkommen einer LA und dem Geschlecht sowie dem Vorkommen von Pleuraergüssen. Pleuraergüsse treten dabei hoch signifikant häufiger bei Patienten mit LA als bei Patienten ohne LA auf. Die entsprechenden p-Werte sind in Tabelle 13 dargestellt.

Die Parameter Alter, Rauchvergangenheit, BMI, EuroSCORE, PHT, COPD sowie das Vorkommen von RH und Emphysemen stehen in keinem statistisch messbaren Zusammenhang mit dem Auftreten einer LA.

Patienten mit thorakaler LA im CT zeigten einen statistisch signifikant höheren Anteil an pulmonalen RH von 5-10mm Größe. Bei Herden anderer Größe war kein Unterschied nachweisbar.

Tab. 13: Vergleich klinischer und radiologischer Parameter bei LA

	LA (n=117)	Keine LA (n=859)	p-Werte
Klinische Parameter			
Alter, Median [Jahre]	79,0; IQR 8	79,0; IQR 7	0,27
Weiblich, n (%)	46 (39,3%)	461 (53,7%)	0,004
Rauchervergangenheit, n (%)	43 (36,8%)	242 (28,2%)	0,06
BMI, Median	26,8; IQR 7	26,9; IQR 5,9	0,40
EuroSCORE, Median	16,6; IQR 17,3	14,7; IQR 13,7	0,15
PHT, n (%)	76 (65%)	470 (54,7%)	0,04
COPD, n (%)	16 (13,7%)	112 (13%)	0,85
Radiologische Parameter			
RH, n (%)	43 (36,8%)	244 (28,4%)	0,06
<5mm	17 (14,5%)	110 (12,8%)	0,60
5-10mm	22 (18,8%)	102 (11,9%)	0,035
>10mm u. ≤30mm	4 (3,4%)	28 (3,3%)	0,93
Raumforderungen >30mm, n (%)	0 (0%)	4 (0,5%)	0,46
LA, n (%)	117 (100%)	0 (0%)	
Pleuraergüsse, n (%)	38 (32,5%)	153 (17,8%)	0,000
Lungenemphyseme, n (%)	7 (6%)	57 (6,6%)	0,79

3.4.3 Einfluss von thorakalen LA auf die Überlebensrate

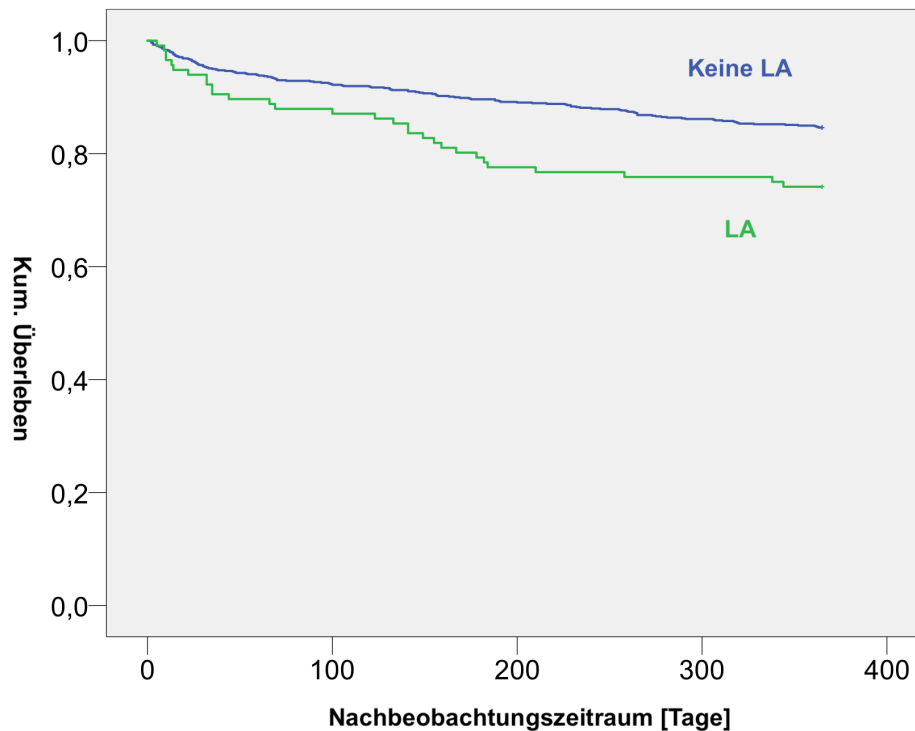


Abb. 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve LA

Abhängig vom Auftreten einer LA im Planungs-CT wurden 974 Patienten auf das 1-Jahres-Überleben hin untersucht. TAVI-Patienten mit einer zufällig diagnostizierten, thorakalen LA besitzen eine deutlich schlechtere 1-Jahres-Überlebensrate ($p=0,003$). Nach einem Jahr waren noch 74,1% der Patienten mit thorakaler LA am Leben. Bei den Patienten ohne diesen Befund lebten noch 84,6% und damit 10,5% mehr. Zur Identifizierung von Risikofaktoren wurde eine multivariate Cox Regression durchgeführt. Hierbei wurden die Variablen LA, RH >5mm, PE, Geschlecht und Rauchervergangenheit berücksichtigt. Die Hazard Ratio beim Auftreten einer LA im CT beträgt 1,64 (95% Konfidenzintervall 1,09-2,45) über einen Zeitraum von einem Jahr.

Der Nachbeobachtungszeitraum fiel bei dem Großteil der Patienten deutlich länger als ein Jahr aus. Aus diesem Grund sind in Tabelle 14 die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 2, 3 und 4 Jahren von Patienten mit und ohne thorakale LA dargestellt. Auch hier bestätigen sich die hoch signifikanten Unterschiede im Überleben beider Gruppen.

Tab. 14: Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten mit und ohne thorakale LA

	Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit thorakaler LA, %	Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten ohne thorakale LA, %	Hazard Ratio	p-Wert
2 Jahre	58,9%	77,4%	1,82; 95% CI 1,29-2,58	0,000
3 Jahre	50,6%	69,5%	1,74; 95% CI 1,24-2,42	0,000
4 Jahre	50,6%	63,3%	1,66; 95% CI 1,19-2,31	0,001

Betrachtet man lediglich Patienten mit pulmonalem RH ≥ 5 mm, stellt eine thorakale LA keinen statistisch signifikanten Faktor für das Überleben dar (Patienten mit pulmonalem RH ≥ 5 mm und thorakaler LA vs. Patienten mit pulmonalem RH ≥ 5 mm ohne thorakale LA; $p=0,28$).

3.5 Auswertung Pleuraergüsse

Bei 191 Patienten (19,6%) zeigte sich ein uni- oder bilateraler Pleuraerguss. Im Vergleich beider Gruppen (Patienten mit Pleuraerguss vs. Patienten ohne Pleuraerguss) zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Parameter Alter, Rauchervergangenheit, COPD und der Rate an Lungenemphysemen.

Der Anteil an Frauen lag in der Gruppe der Patienten mit Pleuraerguss statistisch signifikant niedriger. Signifikant erhöht hingegen zeigte sich der mediane EuroSCORE sowie der Anteil an Lymphadenopathien bei Patienten mit Pleuraerguss. Auch die Parameter BMI, NYHA-Stadium, PHT und das Auftreten von RH \geq 5mm oder Raumforderungen lassen in den verglichenen Gruppen signifikante Unterschiede erkennen.

Tab. 15: Vergleich klinischer und radiologischer Parameter bei Pleuraergüssen

	Pleuraergüsse (n=191)	Keine Pleuraergüsse (n=785)	p-Werte
Klinische Parameter			
Alter, Median [Jahre]	80; IQR 8	79; IQR 7	0,19
Weiblich, n (%)	79 (41,4%)	428 (55,2%)	0,001
Rauchervergangenheit, n (%)	51 (26,7%)	234 (29,8%)	0,4
BMI, Median	25,7; IQR 5,1	27,1; IQR 5,9	0,004
EuroSCORE, Median	20,9; IQR 20,9	13,5; IQR 12,3	0,000
NYHA-Stadium	3; IQR 0	3; IQR 0	0,002
PHT, n (%)	126 (66%)	420 (53,5%)	0,002
COPD, n (%)	28 (14,7%)	100 (12,7%)	0,48
Radiologische Parameter			
RH \geq 5mm o. Raumforderung, n (%)	19 (9,9%)	141 (17,9%)	0,007
LA, n (%)	38 (19,9%)	79 (10%)	0,000
Lungenemphyseme, n (%)	17 (8,9%)	47 (6%)	0,15

3.6 Auswertung Lungenemphyseme

Bei 64 Patienten (6,6%) wurde ein Lungenemphysem identifiziert. Im Vergleich beider Gruppen (Patienten mit Lungenemphysem vs. Patienten ohne Lungenemphysem) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich Alter, EuroSCORE, PHT, sowie dem Anteil von RH \geq 5mm oder Raumforderungen, Lymphadenopathien und Pleuraergüssen festgestellt werden.

Der Anteil weiblicher Patienten lag in der Gruppe der Patienten mit Lungenemphysem signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe. Im Gegensatz dazu zeigte sich der Anteil von aktuellen oder ehemaligen Rauchern sowie der an COPD erkrankten Patienten signifikant erhöht. Der mediane BMI lag bei Patienten ohne Lungenemphysem signifikant höher.

Tab. 16: Vergleich klinischer und radiologischer Parameter bei Lungenemphysemen

	Lungenemphyseme (n=64)	Keine Lungen- emphyseme (n=912)	p-Werte
Klinische Parameter			
Alter, Median [Jahre]	80,5; IQR 6	79; IQR 7	0,05
Weiblich, n (%)	21 (32,9%)	468 (51,3%)	0,002
Rauchervergangenheit, n (%)	27 (42,2%)	258 (28,3%)	0,018
BMI, Median	25,3; IQR 4,5	27,0; IQR 6,0	0,003
EuroSCORE, Median	15,6; IQR 12,7	14,8; IQR 14,0	0,43
PHT, n (%)	33 (51,6%)	513 (56,2%)	0,47
COPD, n (%)	15 (23,4%)	113 (12,4%)	0,011
Radiologische Parameter			
RH \geq 5mm o. Raumforderung, n (%)	8 (12,5%)	152 (16,7%)	0,38
LA, n (%)	7 (10,9%)	110 (12,1%)	0,79
Pleuraergüsse, n (%)	17 (26,6%)	174 (19,1%)	0,15

4. Diskussion

Patienten, die einen Aortenklappenersatz im TAVI-Verfahren erhalten, sind aufgrund des Alters, der Nebenerkrankungen und Lebensgewohnheiten eine Risikogruppe für thorakale Zufallsbefunde in der Bildgebung.

Durch die PARTNER1-Studie ist mittlerweile bekannt, dass TAVI-Patienten eine 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 32,2% besitzen. In 35,8-59,2% aller Todesfälle verstarben die Patienten dabei an einer nicht-kardialen Ursache (47, 48). Komorbiditäten spielen also eine entscheidende Rolle im Hinblick auf das Überleben dieses Kollektives.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, wie häufig in der präoperativen CT-Diagnostik thorakale Pathologien auftreten und ob Befunde identifiziert werden können, die Einfluss auf den Behandlungsverlauf oder eventuell sogar das Überleben der Patienten ausüben.

Zu diesem Zweck wurden retrospektiv die radiologischen Befunde von 976 Patienten analysiert, die im Zeitraum von März 2011 bis April 2016 einen Aortenklappenersatz im TAVI-Verfahren am UKR erhielten. Somit betrug die Zeitspanne zwischen dem ersten ausgewerteten CT-Befund und dem letzten fünf Jahre und zwei Monate. Der Nachbeobachtungszeitraum endete ein Jahr nach der letzten CT-Aufnahme im Mai 2017 und lag im Median bei 643 Tagen.

Das mediane Alter betrug 79 Jahre und die Geschlechterverteilung zeigte sich mit 51,9% Frauen und 48,1% Männern annähernd ausgeglichen. Ca. 29,4% aller Patienten gaben bei der stationären Aufnahme an, regelmäßig Tabak zu konsumieren oder konsumiert zu haben. Mit einem Anteil von 53,2% wurden bei mehr als der Hälfte aller Teilnehmer der Studie pathologische, thorakale Befunde durch den Radiologen beschrieben.

Den häufigsten Zufallsbefund stellten dabei pulmonale RH und Raumforderungen dar. Die Ursachen für diesen Befund in der CT-Aufnahme sind vielfältig und reichen von entzündlich bis neoplastisch. Je nach gewähltem Patientenkollektiv können sie bei einem Anteil von bis zu 50,5% auftreten (6).

In der hier durchgeführten Studie wurden bei 29,4% aller Patienten pulmonale RH oder Raumforderungen aufgefunden. Wertet man RH <5mm als unspezifisch, so waren

18,3% der Patienten betroffen. Damit liegt die Inzidenz pulmonaler RH und Raumforderungen ähnlich hoch wie in bereits durchgeführten Studien mit vergleichbaren Patientenkollektiven. Der Konsum von Tabak zeigte sich erwartungsgemäß als statistisch sehr signifikanter Faktor für das Auftreten dieser Befunde.

Bei einem so großen Anteil an zufällig aufgefundenen pulmonalen RH und Raumforderungen werden die behandelnden Ärzte dementsprechend häufig mit der Frage konfrontiert, welche der Befunde relevant für den Patienten sind und somit einer weiterführenden Abklärung bedürfen. Es ist unklar, ob mit der Diagnostik und den möglichen therapeutischen Konsequenzen bezüglich eines Bronchialkarzinoms noch ein Vorteil für den Patienten erzielt werden kann.

Das Erscheinungsbild und die Konfiguration des Herdes in der CT-Aufnahme können in vielen Fällen wichtige Hinweise auf die Dignität des Befundes liefern. Die am häufigsten verwendete Beschreibung eines pulmonalen RH war, abgesehen von unspezifischen Erscheinungsbildern, die kalzifizierende mit 15%. Weiterhin zeigten mit 51,9% mehr als die Hälfte aller Patienten mit einem RH einen glatt abgrenzbaren Rand der Läsion. Beide Charakteristika, besonders in Kombination, sprechen tendenziell für einen benignen Prozess.

Auch die Größe des Befundes ist eine wichtige Information zur Abschätzung des Malignitätsrisikos (15, 16). In der hier durchgeführten Arbeit besaßen 44,3% aller pulmonalen RH einen Durchmesser <5mm und 43,2% einen von 5-10mm. Mit einem Gesamtanteil von 87,5% machten somit Herde bis 10mm Durchmesser einen Großteil aller Herdbefunde aus. Die Inzidenz der Läsionen sank mit der Größe ihres Durchmessers, sodass RH >10mm und ≤30mm einen Anteil von 11,1% und RH >30mm von 1,4% ausmachten.

Zur Bewertung können neben der Konfiguration und der Größe der Läsion in der CT-Aufnahme auch die Anamnese des Patienten, wie z.B. dessen Rauchstatus herangezogen werden. In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie wird jedoch bei zufällig aufgefundenen RH, unabhängig von dessen Konfiguration oder der Risikoanamnese, mindestens eine radiologische Verlaufskontrolle empfohlen (16).

Unter Berücksichtigung von Patienten die vor einer möglichen Diagnostik verstarben oder diese nicht wünschten, erhielten in dieser Studie insgesamt nur 16,8% aller Patienten mit pulmonalen RH ≥5mm und Raumforderungen eine weiterführende Abklärung oder Verlaufskontrolle ihres Befundes. Bei insgesamt vier Patienten wurde die Diagnose eines Bronchialkarzinoms gestellt, bei zwei weiteren die einer pulmonalen

Metastase. Aufgrund der geringen Nachverfolgung lässt sich anhand dieser Studie nicht ermitteln, wie viele Befunde tatsächlich einem malignen Befund entsprachen.

Bei 83,2% der Patienten wurde keine weitere Abklärung durchgeführt. Diese niedrige Nachverfolgungsrate pulmonaler Läsionen kann einerseits bedeuten, dass diese Befunde häufig in der Vielzahl der Diagnosen eines multimorbiden TAVI-Patienten untergehen. Allerdings kann sie auch auf Unsicherheiten bezüglich des Umgangs mit einem solchen Befund bei TAVI-Patienten hinweisen.

Jeder zufällig aufgefundene, pulmonale RH birgt prinzipiell die Gefahr, eine maligne Erkrankung darzustellen. Allerdings bietet ein solcher Zufallsbefund auch die Möglichkeit, ein Bronchialkarzinom zu diagnostizieren bevor der Patient Symptome zeigt. Dies entspräche einem niedrigeren Tumorstadium mit höheren Chancen auf eine kurative Behandlung (24).

Aus diesem Grund stellt die Gestaltung eines Screenings auf Lungenkrebs eine zentrale Frage thoraxchirurgischer und pneumologischer Forschung dar. Bei der NLST konnte erstmalig gezeigt werden, dass ein Screening auf das Bronchialkarzinom bei Rauchern mit >30 pack-years zwischen 55 und 74 Jahren eine Reduktion der Lungenkrebs-assoziierten Mortalität von 20% nach sich zog. Durch die Studie wurde bewiesen, dass eine Früherkennung eines Bronchialkarzinoms die Prognose für diese Patienten verbessern kann (11).

Allerdings ist unklar, ob dieser Grundsatz auch bei TAVI-Patienten gültig ist. Beide Kollektive unterscheiden sich in wesentlichen Punkten. Beispielsweise gilt es zu beachten, dass das Patientenalter in der hier durchgeführten Studie mit 79 Jahren deutlich höher lag als in der NLST-Studie mit einem maximalen Alter der Teilnehmer von 74 Jahren (Mittelwert 61,4 Jahre) (49). Allein aufgrund des Alters muss bei TAVI-Patienten von einer höheren Mortalität ausgegangen werden. In dieser Arbeit wurden die Patienten mindestens 12 Monate ab der CT-Untersuchung nachverfolgt. Dabei wurde eine 1-Jahres-Mortalität von 16,6% ermittelt. In der Literatur wird allerdings auch über Werte von bis zu 23,7% berichtet (50).

Zusätzlich wird ein Aortenklappenersatz im TAVI-Verfahren nach aktuellen Leitlinien für Patienten empfohlen, deren Operationsrisiko aufgrund von Vorerkrankungen oder vermindertem Allgemeinzustand für eine chirurgische Klappenimplantation zu hoch ist (51). Auch diese Vorauswahl ist ein wichtiger Faktor, der das Überleben der TAVI-Patienten negativ beeinflusst.

Wie in der vorliegenden Arbeit dargestellt, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben von Patienten mit pulmonalen RH zu Patienten ohne RH. Das 1-Jahres-Überleben von Patienten mit pulmonalem RH $\geq 5\text{mm}$ war mit 87,5% sogar geringfügig höher als bei Patienten ohne pulmonalen RH oder RH $< 5\text{mm}$ mit 82,6%. Jedoch ist dieses Ergebnis mit einem p-Wert von 0,14 als nicht statistisch signifikant zu werten. Möglicherweise beruhen diese Unterschiede auf den höheren EuroSCORE-Werten bei Patienten der Gruppe ohne RH (s. Tab. 9).

In der NLST galt das Testergebnis als positiv, wenn im CT ein nicht-kalzifizierender Rundherd $> 4\text{mm}$ diagnostiziert wurde. Mit diesen Kriterien liegt der positive prädiktive Wert des NLST-Screenings bei 2,4%. Wendet man die Kriterien der NLST auf die TAVI-Patienten unserer Studie an, entspräche dies einem positiven prädiktiven Wert von 3% und somit einer ähnlichen Rate richtig positiver Testergebnisse. Jedoch stellte auch unter Anwendung dieser Kriterien das Auftreten eines nicht kalzifizierenden pulmonalen RH bzw. einer Raumforderung keinen signifikanten, prognostischen Faktor für das Überleben der Patienten dar (Patienten mit pulmonalen RH $\geq 5\text{mm}$ ohne kalzifizierende RH vs. Patienten ohne pulmonalen RH, RH $< 5\text{mm}$ oder kalzifizierende RH; $p=0,24$). Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu der Studie von van Kesteren et al., welche das Auftreten von thorakalen, potentiell-malignen Zufallsbefunden in der Bildgebung als unabhängigen Risikofaktor für die Gesamtmortalität von TAVI-Patienten identifizieren konnte (52).

Berücksichtigt man den medianen EuroSCORE von 14,8 sowie das mediane NYHA-Stadium von 3 ($\text{SD} \pm 0,47$) wird deutlich, dass die Patienten kardial erheblich eingeschränkt sind. Zusätzlich konnte bisher kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines pulmonalen RH und dem Überleben bei TAVI-Patienten nachgewiesen werden. Diese zwei Faktoren führen zu der Konsequenz, dass die Therapie der Aortenklappenstenose den primären Fokus der Behandlung darstellen sollte. Es liegt kein Hinweis vor, dass das Auftreten eines solchen Befundes eine Kontraindikation für den Eingriff darstellt. Zusätzlich erscheint es anhand dieser Ergebnisse nicht sinnvoll, den Eingriff durch eine Abklärung des RH zu verzögern. Bei der Analyse der Zeitspanne zwischen der CT-Aufnahme und der Aortenklappenimplantation zeigte sich bei Regensburger TAVI-Patienten allerdings auch kein Unterschied diesbezüglich.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit und der Literaturrecherche lässt sich schlussfolgern, dass zufällig aufgefundene, pulmonale RH von TAVI-Patienten möglicherweise

ein weniger aggressives, diagnostisches Vorgehen als bei anderen Patientenkollektiven erfordern. Die Entscheidung, ob im Anschluss an die TAVI noch eine weiterführende Abklärung bezüglich des pulmonalen RH erfolgt, sollte durch einen Pulmologen und in Absprache mit dem Patienten sowie dessen Allgemeinzustand gefällt werden.

Bei einer weiteren Pathologie des Thorax, die in dieser Arbeit untersucht wurde, handelte es sich um thorakale LA. Mit einer Inzidenz von 12% traten sie in dieser Arbeit in einer vergleichbaren Häufigkeit wie in der Studie Hussien et al. (10%), jedoch deutlich geringer als bei Schmidt et al. (27,8%) auf (7, 8). In dieser Arbeit war eine thorakale LA bei männlichen Patienten signifikant häufiger anzutreffen.

Der Großteil aller LA war dabei mit 68,4% im Mediastinum lokalisiert. Ca. 15,4% aller Patienten zeigten eine einseitige, hiläre LA von denen alle am rechten Hilus lagen. Weitere 17,1% zeigten eine LA hilär und mediastinal.

Differentialdiagnostisch müssen sowohl idiopathische als auch neoplastische und entzündliche Erkrankungen als Ursache dieses Befundes berücksichtigt werden. Thorakale LA durch exogene Noxen sind vergleichsweise selten, aber ebenfalls möglich. Bei einer einseitigen LA sind meist entzündliche Erkrankungen der Grund, während beidseitige Lymphknotenvergrößerungen am häufigsten idiopathischer Genese sind (53). Sowohl maligne als auch benigne Ursachen einer thorakalen LA können einen Einfluss auf das Überleben des Patienten haben. In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass die 4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten ohne thorakale LA statistisch signifikant höher lag als bei Patienten mit diesem Befund im Planungs-CT. Bei Patienten ohne thorakale LA betrug die Wahrscheinlichkeit 4 Jahre zu überleben 63,3%. Bei denen mit LA lag sie mit 50,6% deutlich niedriger ($p=0,001$). Insgesamt lag die Hazard Ratio dieses Befundes im Zeitraum von 4 Jahren bei 1,66 (95% CI 1,19-2,31).

Außerdem konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen thorakalen LA und Pleuraergüssen nachgewiesen werden ($p=0,000$). Das Auftreten dieser beiden Pathologien in Kombination kann auf eine Entzündung hinweisen. Jedoch ist aufgrund der Auswahl des Patientenkollektives ein großer Anteil der Pleuraergüsse als die Folge kardialer Dekompensation zu werten. Das vermehrte Auftreten von Ergüssen bei Patienten mit thorakaler LA ist sicherlich auch ein möglicher Erklärungsansatz für deren verminderte Überlebenswahrscheinlichkeit.

Weiter existieren zwei maligne Ursachen einer thorakalen LA, die am wahrscheinlichsten das Überleben dieser Patienten beeinflusst haben. Zum einen ist dies der Lymphknotenbefall eines thorakalen Tumors, der sich neben der LA im Planungs-CT darstellen sollte. Somit entspricht das Vorgehen, vorausgesetzt der Tumor befindet sich in der Lunge, den Überlegungen eines pulmonalen RH unter Beachtung der Lymphknoten beim Staging. Die andere wichtige Ursache einer thorakalen LA stellt das maligne Lymphom dar. Die relative 5-Jahres Überlebensrate bei Hodgkin-Lymphomen beträgt 85,2-86,2%, die der Non-Hodgkin-Lymphome liegt bei 66,2-69,2% (25).

Betrachtet man lediglich Patienten mit pulmonalen RH ≥ 5 mm, so stellte eine thorakale LA in unserer Studie keinen nachweisbaren Faktor für das Überleben dar ($p=0,28$).

In Anbetracht der Datenlage dieser Arbeit sollten die behandelnden Ärzte bei Patienten mit thorakaler LA im Planungs-CT nach erfolgter TAVI eine weiterführende Diagnostik erwägen. Da zum Ausschluss eines malignen Lymphoms eine histologische Begutachtung des Lymphknotens erfolgen muss, könnte diese beispielsweise in Form einer Nadelbiopsie mittels endobronchialen Ultraschall (EBUS) durchgeführt werden (54).

Einen weiteren Schwerpunkt dieser Arbeit stellt die Analyse von Pleuraergüssen bei TAVI-Patienten dar. Mit 19,6% zeigte beinahe jeder fünfte Patient einen Pleuraerguss im Planungs-CT. Eine Bewertung dieses Befundes gestaltet sich bei einem kardial erkrankten Patienten hohen Alters als schwierig. Grundsätzlich stellt sich bei einem Pleuraerguss die Frage, ob es sich bei der angesammelten Flüssigkeit um ein Transsudat oder Exsudat handelt. Beide Arten von Pleuraergüssen haben unterschiedliche Ursachen und bedürfen somit auch einer grundlegend anderen Therapie. Transsudative Pleuraergüsse sind meist die Folge von Lungenembolien oder dekompensierten Linksherzinsuffizienzen. Die führende Ursache exsudativer Pleuraergüsse stellen maligne Erkrankungen dar. Ihr Anteil an allen exsudativen Pleuraergüssen wird in der Literatur bei 42-77% angegeben (55, 56).

Eine sichere Trennung dieser beiden Gruppen ist jedoch allein anhand einer CT-Aufnahme nicht möglich, sondern erfordert eine Punktion. Aufgrund der Auswahl des Patientenkollektives dieser Arbeit stellen dekompensierte Linksherzinsuffizienzen jedoch wahrscheinlich die häufigste Genese von Pleuraergüssen in dieser Studie dar. Auch der berechnete Median des NYHA-Stadiums (3,0; IQR 0) der Patienten legt diese Vermutung nahe. Eine weitere Abklärung dieser Pleuraergüsse ist im Allgemeinen nicht

notwendig, da die Verbesserung der kardialen Situation bereits die Indikation für das CT und den geplanten Eingriff darstellt. Zusätzlich wird bei Patienten mit bilateralen Pleuraergüssen, welche Hinweise auf eine transsudative Flüssigkeitsansammlung zeigen - was bei TAVI-Patienten der Fall ist - in der Literatur keine Punktion empfohlen (57).

Bei malignen Pleuraergüssen sammelt sich Flüssigkeit aufgrund eines thorakalen Tumors im Pleuraspalt. Dieser Tumor sollte sich allerdings neben dem Pleuraerguss als thorakale Raumforderung im Planungs-CT darstellen. Betrachtet man die Analyse der pulmonalen RH dieser Arbeit, zeigt sich allerdings, dass Patienten mit pulmonalem RH sogar seltener Pleuraergüsse aufwiesen als Patienten ohne diesen Befund. Dies ist vermutlich die Folge einer besseren kardialen Situation der Gruppe, wie der niedrigere EuroSCORE zeigt. Man kann aus diesem Sachverhalt schließen, dass die festgestellten Pleuraergüsse bei TAVI-Patienten mehr von dem kardialen Status beeinflusst werden als von dem Auftreten pulmonaler RH und Raumforderungen.

Bei der letzten analysierten, thorakalen Pathologie dieser Arbeit handelte es sich um Lungenemphyseme. Im gesamten Kollektiv trat dieser Befund mit einer Inzidenz von 6,6% auf. Diese recht hohe Rate relativiert sich unter der Tatsache, dass chronische Lungenerkrankungen zur Berechnung des EuroSCORE herangezogen werden und damit ein Auswahlkriterium für einen Aortenklappenersatz im TAVI-Verfahren darstellen. Lungenemphyseme sind ein häufiger Befund bei COPD-Patienten, die einen Anteil von 13,1% des Patientenkollektives ausmachten (s. Tab. 7) (58).

Die statistische Analyse der Inzidenzen von pulmonalen RH, Emphysemen und COPD ist insofern von Interesse, da bekannt ist, dass sowohl eine COPD wie auch das Lungenemphysem nicht nur aufgrund ihrer Verbindung zum Tabakkonsum, sondern eigenständig einen Risikofaktor zur Ausbildung von Lungenkrebs darstellen (59-61). Die Berechnung der statistischen Abhängigkeit zwischen der Diagnose von Lungenemphysem und COPD mit der eines Bronchialkarzinoms erscheint aufgrund der geringen Fallzahlen von Bronchialkarzinomen in diesem Kollektiv wenig sinnvoll. Betrachtet man die statistische Auswertung von Patienten mit und ohne pulmonalen RH hinsichtlich einer COPD und eines im CT aufgefundenen Lungenemphysems, ist kein statistisch signifikanter Zusammenhang erkennbar. Allerdings lässt der ermittelte p-Wert von 0,07 - auch wenn er die festgelegten Kriterien statistischer Signifikanz verfehlt -

vermuten, dass eine diagnostizierte COPD wohl einen Einfluss auf das Auftreten pulmonaler RH ausübt.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass nicht alle thorakalen Zufallsbefunde eine Relevanz hinsichtlich Überleben oder Behandlungsverlauf der TAVI-Patienten gezeigt haben. Während aktuelle Studien die Anwesenheit potentiell-maligner, thorakaler Zufallsbefunde als unabhängigen Risikofaktor für das Langzeitüberleben nach TAVI identifizieren konnten, beeinflusste das Auftreten pulmonaler RH und Raumforderungen im Planungs-CT in unserer Studie das Überleben nicht (52). Mit 16,8% wurde nur ein geringer Anteil aller Herdbefunde den Leitlinien entsprechend nachverfolgt. Auch wenn diese Rate retrospektiv betrachtet niedrig ist, sollte bei TAVI-Patienten bedacht werden, dass die Konsequenzen weiterführender Diagnostik bezüglich eines solchen Befundes vermutlich geringer ausgeprägt sind als in anderen Patientenkollektiven.

Bei Patienten mit thorakalen LA hingegen stellt sich die Sachlage etwas anders dar. In dieser Arbeit lag die 4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit LA insgesamt 12,7% niedriger als bei denen, die diesen Befund nicht zeigten. Das Sterberisiko in diesem Zeitraum war damit für Patienten mit thorakaler LA um 66% gegenüber Patienten ohne thorakale LA erhöht. Männliche Patienten waren dabei häufiger betroffen als die weiblichen. Anscheinend spielt die thorakale LA für TAVI-Patienten hinsichtlich des Überlebens eine größere Rolle als pulmonale RH. Beim Auftreten dieses Befundes sollte demnach postoperativ eine weiterführende Abklärung erwogen werden, beispielsweise mittels einer Nadelbiopsie. Insbesondere wenn zusätzlich zur LA ein malignitätsverdächtiger pulmonaler RH >5-10mm diagnostiziert wird.

In der CT-Aufnahme detektierte Pleuraergüsse stellen einen schwierig zu bewertenden Befund dar. Aufgrund der schlechten kardialen Situation der Patienten, die sich auch in den hier analysierten Scores zeigt, ist jedoch ein Großteil dieser Pleuraergüsse als Resultat kardialer Dekompensation zu betrachten. Ein messbarer Zusammenhang von Pleuraergüssen und pulmonalen Herdbefunden, der auf maligne Pleuraergüsse hinweisen könnte, war nicht erkennbar. Auch im Hinblick auf COPD oder Lungenemphyseme war kein statistisch signifikanter Zusammenhang zum Auftreten pulmonaler RH oder Raumforderungen messbar.

5. Zusammenfassung

CT-Aufnahmen vor einem kathetergestütztem, perkutanem Aortenklappenersatz (TAVI) bieten die Möglichkeit eines Screenings auf maligne Erkrankungen des Thorax in einem Hochrisikokollektiv für kardiopulmonale Erkrankungen.

Zur Bestimmung der Inzidenz thorakaler Zufallsbefunde und deren potentiellen Einflusses auf die Überlebensrate der Patienten wurden retrospektiv 976 radiologische Befunde von kontrastmittelverstärkten, präoperativen CT-Aufnahmen auf das Auftreten von pulmonalen RH, thorakalen LA sowie Pleuraergüssen hin untersucht. Weiterführend wurden während eines Nachbeobachtungszeitraumes von mindestens einem Jahr gestellte Diagnosen bezüglich des Befundes sowie das Überleben der Patienten ermittelt.

Das mediane Alter betrug 79 Jahre und 51,9% der Patienten waren weiblichen Geschlechts (n=507). Bei 53,2% (n=519) der Patienten zeigte sich mindestens einer der festgelegten Befunde im CT. Ein pulmonaler RH ≥ 5 mm trat in 16,4% (n=160) der Fälle auf. Bei vier dieser Patienten wurde während des Nachbeobachtungszeitraumes ein Bronchialkarzinom diagnostiziert, bei zwei weiteren eine Lungenmetastase. Des Weiteren zeigten 12% (n=117) der Patienten eine thorakale LA, 19,6% (n=191) Pleuraergüsse und 6,6% (n=64) ein Lungenemphysem.

Obwohl pulmonale RH in der Bildgebung ein Hinweis auf eine maligne Erkrankung darstellen können, wurde kein Zusammenhang bezüglich deren Auftreten und dem Überleben der Patienten festgestellt. Eine mögliche Ursache dafür könnte das hohe Durchschnittsalter des Patientenkollektives sein. Es ist zu beachten, dass nur 16,8% aller pulmonalen RH diagnostisch weiterverfolgt wurden. Auch wenn ihr Auftreten in dieser Arbeit keinen signifikanten Effekt auf die Mortalität zeigen konnte, sollte auch bei diesen Risikopatienten eine interdisziplinäre Beurteilung des Befundes erfolgen. Weitere Diagnostik sollte jedoch aufgrund der Komorbiditäten zurückhaltender als bei anderen Patientengruppen eingesetzt werden.

Eine thorakale LA konnte als signifikanter Faktor hinsichtlich des 4-Jahres-Überlebens der Patienten identifiziert werden ($p=0,001$; Hazard-ratio 1,66). Eine Überprüfung, ob TAVI-Patienten von einer weiterführenden Abklärung dieser Befunde profitieren steht noch aus und könnte die Grundlage für weitere Studien darstellen.

5.1 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie weist eine Anzahl limitierender Faktoren auf, die bei der Interpretation bedacht werden müssen.

Zunächst ist die retrospektive Vorgehensweise bei der Datenerhebung zu nennen. Dies führte unter anderem dazu, dass lediglich die Inzidenz gestellter Diagnosen bezüglich eines pathologischen, thorakalen Zufallsbefundes ermittelt werden konnte. Dadurch war es zwar möglich die Nachverfolgungsrate radiologischer Befunde zu bestimmen, die Anzahl gestellter Diagnosen entspricht jedoch vermutlich nur näherungsweise der tatsächlichen Inzidenz vorhandener oder während des Nachbeobachtungszeitraumes ausgebildeter Bronchiakarzinome.

Zusätzlich ist der Nachbeobachtungszeitraum mit einer Minstdauer von einem Jahr recht kurz um die Auswirkungen potentiell maligner Erkrankungen auf das Überleben der Patienten zu untersuchen. Da dieser Zeitraum mit einem Median von 643 Tagen jedoch in den meisten Fällen deutlich länger ausfiel, lassen sich auch Überlebenswahrscheinlichkeiten über den Zeitraum eines Jahres hinaus bestimmen, wenn auch mit geringeren Fallzahlen.

Ein weiterer Punkt ist durch die CT-Aufnahmen an insgesamt fünf verschiedenen Klinikstandorten mit teilweise unterschiedlichen TAVI-Protokollen gegeben. Die angewendeten Protokolle nehmen jedoch mehr Einfluss auf die Aufnahmequalität des Herzens als die des restlichen Thorax. Dadurch sollte der Einfluss dieses Faktors auf die hier untersuchten Befunde gering sein.

6. Anhang

Tab. 15: TAVI-Protokolle der teilnehmenden Kliniken

	UKR	Barmherzige Brüder Regensburg	Klinikum Weiden	Klinik St. Marien Am- berg	Klinikum St. Elisabeth Straubing
Scanner-Modell	Siemens Somatom Definition Flash	Siemens Somatom Definition Flash	Siemens Somatom Definition AS plus	Siemens Somatom Definition Flash	Toshiba Aquilion Prime
EKG-getriggert	Ja, Diastole über der Klappe	nein	Ja, bei 35% in der Systole	Ja, bei 60% in der Di- astole	Ja, bei 40% in der Systole
Kontrastmittel, Konzentration	Accupaque® 350mg/ml,	Ultravist®, 300mg/ml,	Imeron®, 350 mg/ml,	Ultragraf, 370mg/ml,	Imeron®, 350mg/ml,
Volumen,	80ml,	80ml,	70ml,	110ml	80ml,
Flussrate	4-5ml/s	5ml/s	3ml/s	3,5ml/s	4ml/s
Schichtdicke	1mm	3mm	Herz: 0,6mm Abdomen: 1mm	3mm	1mm
Inkrement	0,7mm	3mm	Herz: 0,3mm Abdomen: 0,7mm	0,6mm	0,8mm
Röhrenspannung	100kV CareDose®	120kV CareDose®	100kV CareDose®	100kV CareDose®	100kV
Röhrenstrom	320 mAs	150mAs	160mAs	Röhrenstrom nach Dosisautomatik	Röhrenstrom nach Dosisautomatik
Start	Bolus Tracking, ROI in Aorta, Schwellenwert 100HU	Bolus Tracking, ROI in Aorta, Schwellenwert 150HU	Test-Bolus mit 15ml Kontrastmittel	Bolus Tracking, ROI in Aorta, Schwellenwert 100HU	Bolus Tracking, ROI in Aorta, Schwellenwert 180HU

7. Literaturverzeichnis

1. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-98.
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2438-88.
3. Otto CM, Kumbhani DJ, Alexander KP, Calhoon JH, Desai MY, Kaul S, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Management of Adults With Aortic Stenosis: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(10):1313-46.
4. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(1 Suppl):S23-42.
5. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(4):734-44; discussion 44-5.
6. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med*. 2009;361(23):2221-9.
7. Schmidt LH, Vietmeier B, Kaleschke G, Schulke C, Gorlich D, Schliemann C, et al. Thoracic Malignancies and Pulmonary Nodules in Patients under Evaluation for Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): Incidence, Follow Up and Possible Impact on Treatment Decision. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155398.
8. Hussien AF, Jeudy J, Kligerman SJ, White CS. Thoracic Incidental Findings in Preoperative Computed Tomography Evaluation for Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI). *J Thorac Imaging*. 2016;31(3):183-8.
9. Stachon P, Kaier K, Milde S, Pache G, Sorg S, Siepe M, et al. Two-year survival of patients screened for transcatheter aortic valve replacement with potentially malignant incidental findings in initial body computed tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(7):731-7.

10. Gomez-Saez N, Gonzalez-Alvarez I, Vilar J, Hernandez-Aguado I, Domingo ML, Lorente MF, et al. Prevalence and variables associated with solitary pulmonary nodules in a routine clinic-based population: a cross-sectional study. *Eur Radiol.* 2014;24(9):2174-82.
11. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395-409.
12. Khan AN, Al-Jahdali HH, Irion KL, Arabi M, Koteyar SS. Solitary pulmonary nodule: A diagnostic algorithm in the light of current imaging technique. *Avicenna J Med.* 2011;1(2):39-51.
13. Stoelben E, Koryllos A, Gossmann A. [The small lung nodule: dealing with a frequent radiological finding]. *Zentralbl Chir.* 2013;138 Suppl 1:S6-10.
14. Winer-Muram HT. The solitary pulmonary nodule. *Radiology.* 2006;239(1):34-49.
15. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology.* 2005;237(2):395-400.
16. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer: interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. *Pneumologie.* 2011;65(1):39-59.
17. Chan EY, Gaur P, Ge Y, Kopas L, Santacruz JF, Gupta N, et al. Management of the Solitary Pulmonary Nodule. *Arch Pathol Lab Med.* 2016.
18. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e93S-120S.
19. Op den Winkel J, Eichhorn F, Rieken S, Dienemann H. [Local treatment of solitary intrapulmonary, malignant nodules]. *Radiologe.* 2017.
20. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(5):584-94.
21. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med.* 2011;32(4):605-44.

22. Ooi WL, Elston RC, Chen VW, Bailey-Wilson JE, Rothschild H. Increased familial risk for lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1986;76(2):217-22.
23. Ames BN, Gold LS, Willett WC. The causes and prevention of cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(12):5258-65.
24. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2007;75(1):56-63.
25. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. published on edoc: 2016-11-29T13:38:00Z
access: 2016-12-12T17:12:03Z: Robert Koch-Institut; 2016.
26. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society; 2016.
27. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-60.
28. Sobin LH, Gospodarowicz MKMK, Wittekind CC, Cancer IUa. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. 2009 ed. England: Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell, 2010.; 2010.
29. McCunney RJ, Li J. Radiation Risks in Lung Cancer Screening Programs. *Chest.* 2014;145(3):618-24.
30. Midthun DE, Jett JR. Screening for lung cancer: the US studies. *J Surg Oncol.* 2013;108(5):275-9.
31. Wender R, Fontham ET, Barrera E, Jr., Colditz GA, Church TR, Ettinger DS, et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(2):107-17.
32. Heuvelmans MA, Vliegenthart R, Oudkerk M. Contributions of the European trials (European randomized screening group) in computed tomography lung cancer screening. *J Thorac Imaging.* 2015;30(2):101-7.
33. Field JK, van Klaveren R, Pedersen JH, Pastorino U, Paci E, Becker N, et al. European randomized lung cancer screening trials: Post NLST. *J Surg Oncol.* 2013;108(5):280-6.
34. Vogelmeier C, Worth H, Pfeifer M, Karg O, Reck M, Schutte W, et al. [Joint statement of the German Respiratory Society and the German Roentgenological

Society on the early detection of lung cancer by low-dose CT]. *Pneumologie*. 2011;65(1):5-6.

35. Davidson RS, Nwogu CE, Brentjens MJ, Anderson TM. The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. *Surg Oncol*. 2001;10(1-2):35-42.

36. Ludwig C, Cerinza J, Passlick B, Stoelben E. Comparison of the number of pre-, intra- and postoperative lung metastases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(3):470-2.

37. Cerfolio RJ, Bryant AS, McCarty TP, Minnich DJ. A prospective study to determine the incidence of non-imaged malignant pulmonary nodules in patients who undergo metastasectomy by thoracotomy with lung palpation. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(6):1696-700; discussion 700-1.

38. Irmisch A, Huelsken J. Metastasis: New insights into organ-specific extravasation and metastatic niches. *Exp Cell Res*. 2013;319(11):1604-10.

39. Dail DH. Metastases to and from the Lung. In: Tomashefski JF, Cagle PT, Farver CF, Fraire AE, editors. *Dail and Hammar's Pulmonary Pathology: Volume II: Neoplastic Lung Disease*. New York, NY: Springer New York; 2008. p. 735-66.

40. Lillington GA. Management of solitary pulmonary nodules. *Dis Mon*. 1991;37(5):271-318.

41. Greenberg AK, Lu F, Goldberg JD, Eylers E, Tsay JC, Yie TA, et al. CT scan screening for lung cancer: risk factors for nodules and malignancy in a high-risk urban cohort. *PLoS One*. 2012;7(7):e39403.

42. Matthys H, Seeger W. *Klinische Pneumologie*. 4., überarb. und aktualisierte Aufl. ed. Heidelberg: Springer; 2008. XV, 754 S. : XV, S. p.

43. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med*. 2003;348(25):2535-42.

44. Arasteh K, Baenkler H. *Innere Medizin*. 3., überarb. Aufl. ed. Stuttgart: Thieme; 2013. 1516 S. : S. p.

45. Hirner A, Weise K. *Chirurgie*. 2., überarb. Aufl. ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2008. 963 S. p.

46. Wormanns D, Hamer OW. [Glossary of Terms for Thoracic Imaging--German Version of the Fleischner Society Recommendations]. *Rofo*. 2015;187(8):638-61.

47. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve

replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2477-84.

48. Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Osten M, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1864-75.

49. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Clapp JD, Clingan KL, et al. Baseline characteristics of participants in the randomized national lung screening trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(23):1771-9.

50. Holmes DR, Jr., Brennan JM, Rumsfeld JS, Dai D, O'Brien SM, Vemulapalli S, et al. Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *JAMA*. 2015;313(10):1019-28.

51. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(4):S1-44.

52. van Kesteren F, Wiegerinck EMA, van Mourik MS, Vis MM, Koch KT, Piek JJ, et al. Impact of Potentially Malignant Incidental Findings by Computed Tomographic Angiography on Long-Term Survival After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2017;120(6):994-1001.

53. Gatzemeier U. Hiläre und mediastinale Lymphome. *Dtsch Arztebl Int*. 1989;86(45):3390.

54. Engert A, Horning S. Hodgkin lymphoma : a comprehensive update on diagnostics and clinics. Berlin: Springer; 2011.

55. Marel M, Zrustova M, Stasny B, Light RW. The incidence of pleural effusion in a well-defined region. Epidemiologic study in central Bohemia. *Chest*. 1993;104(5):1486-9.

56. Valdes L, Alvarez D, Valle JM, Pose A, San Jose E. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. *Chest*. 1996;109(1):158-62.

57. Hooper C, Lee YC, Maskell N, Group BTSPG. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65 Suppl 2:ii4-17.

58. Vogelmeier C, Buhl R, Criege CP, Gillissen A, Kardos P, Kohler D, et al. [Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin]. *Pneumologie*. 2007;61(5):e1-40.
59. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med*. 1986;105(4):503-7.
60. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med*. 1987;106(4):512-8.
61. Hohberger LA, Schroeder DR, Bartholmai BJ, Yang P, Wendt CH, Bitterman PB, et al. Correlation of regional emphysema and lung cancer: a lung tissue research consortium-based study. *J Thorac Oncol*. 2014;9(5):639-45.

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Beispiel eines pulmonalen RH bei einem TAVI-Patienten	- 3 -
Abb. 2: Algorithmus zur Diagnostik des isolierten Lungenrundherdes (15)	- 5 -
Abb. 3: Einteilung der Patienten	- 21 -
Abb. 4: Altersverteilung	- 25 -
Abb. 5: Zusammensetzung des Patientenkollektives	- 26 -
Abb. 6: Kaplan-Meier Überlebenskurve RH und Raumforderungen $\geq 5\text{mm}$	- 31 -
Abb. 7: Dokumentation und Folgediagnostik bei Herdbefunden $\geq 5\text{mm}$	- 35 -
Abb. 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve LA	- 40 -

9. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Inzidenz pulmonaler RH	- 2 -
Tab. 2: Klassifikation von malignen Tumoren in der Lunge nach WHO (27)	- 8 -
Tab. 3: Primärtumor (T-Status), UICC TNM 7. Auflage (28)	- 9 -
Tab. 4: Lymphknoten (N-Status), UICC TNM 7. Auflage (28)	- 11 -
Tab. 5: Fernmetastasierung (M-Status), UICC TNM 7. Auflage (28)	- 11 -
Tab. 6: Gutartige Tumoren der Lunge nach WHO-Klassifikation (27)	- 15 -
Tab. 7: Klinische Parameter der Patienten	- 25 -
Tab. 8: Inzidenz pathologischer, thorakaler Zufallsbefunde	- 28 -
Tab. 9: Vergleich klinischer und radiologischer Parameter bei RH	- 30 -
Tab. 10: Überlebensraten/-wahrscheinlichkeiten bei nicht-kalzifizierenden RH unter Veränderung der Größenkriterien	- 32 -
Tab. 11: Erscheinungsbild und Lokalisation der RH und Raumforderungen	- 34 -
Tab. 12: Kurzachsendurchmesser und Lokalisation thorakaler LA	- 37 -
Tab. 13: Vergleich klinischer und radiologischer Parameter bei LA	- 39 -
Tab. 14: Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten mit und ohne thorakale LA	- 41 -
Tab. 15: Vergleich klinischer und radiologischer Parameter bei Pleuraergüssen	- 42 -
Tab. 16: Vergleich klinischer und radiologischer Parameter bei Lungenemphysemen	- 43 -
Tab. 15: TAVI-Protokolle der teilnehmenden Kliniken	- 54 -

10. Danksagung

Zunächst gilt mein herzlicher Dank Herrn Prof. Dr. Hofmann für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas sowie die optimale Betreuung als Doktorvater. Seine Vorschläge und Korrekturen haben stets neue Blickwinkel auf das Thema eröffnet.

Besonders möchte ich mich bei PD Dr. Ried für die ausgezeichnete Betreuung bedanken. Sein offenes Ohr für alle Fragen, seine Ratschläge und seine motivierende Art haben maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen.

Des Weiteren bedanke ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Hilker sowie Herrn Dr. Holzamer für die Bereitstellung der Patientendaten, sowie bei Frau Prof. Dr. Hamer für Ihre Hilfe bei der Beschreibung des Regensburger TAVI-Protokolls.

Nicht zuletzt geht mein Dank auch an meine Familie und meine Freunde, ohne die weder das Studium noch diese Arbeit möglich gewesen wäre.