

Aus dem Institut für Pathologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Pulmonale venookklusive Erkrankung nach allogener hämatopoetischer  
Stammzelltransplantation

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Christopher Ray Alverson  
aus Darmstadt

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med Philipp Drees

Tag der Promotion: 02.10.2025

Nachnutzungslizenz: CC-BY-4.0

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	V
Abbildungsverzeichnis .....	VI
Tabellenverzeichnis .....	VII
1 Einleitung / Ziel der Dissertation.....	1
2 Literaturübersicht.....	3
2.1 alloHSCT .....	3
2.2 Akute versus chronische GVHD.....	4
2.2.1 Prophylaxe.....	5
2.3 Nicht neoplastische Lungenveränderung nach alloHSCT.....	5
2.3.1 Bronchiolitis-Obliterans-Syndrom .....	7
2.3.1.1 Symptome.....	7
2.3.1.2 Pathophysiologie .....	8
2.3.1.3 Diagnostik.....	9
2.3.1.4 Therapie.....	10
2.3.1.5 Prognose .....	11
2.3.2 Kryptogen Organisierende Pneumonie .....	12
2.3.2.1 Symptome.....	12
2.3.2.2 Pathophysiologie .....	12
2.3.2.3 Diagnostik .....	13
2.3.2.4 Therapie.....	15
2.3.2.5 Prognose .....	15
2.4 pVOD.....	17
2.4.1 Historie und Definition .....	17
2.4.2 Epidemiologie .....	17
2.4.3 Pathophysiologie .....	18
2.4.4 Toxische Ätiologie .....	20
2.4.5 Non-Toxische Ätiologie.....	21
2.4.6 Symptome .....	22
2.4.7 Diagnostik.....	23
2.4.8 Prognose und Therapieoptionen .....	29
3 Material und Methoden.....	33
3.1 Patientenkollektiv.....	33
3.2 Materialien/ Histologie .....	35
3.3 Methoden.....	35
3.3.1 Ethikvotum.....	39
3.3.2 Statistik .....	39
4 Ergebnisse .....	42
4.1 Auswertungsergebnisse der Lungenschnitte .....	42

4.2	Auswertungsergebnisse lungenfremder Schnitte .....	50
4.3	Klinische Korrelationen.....	50
5	Diskussion .....	53
6	Zusammenfassung .....	58
7	Literaturverzeichnis .....	59
8	Danksagung .....	64
9	Tabellarischer Lebenslauf .....	65

## Abkürzungsverzeichnis

aGVHD .....	Akute Graft-Versus-Host Erkrankung
alloHSCT .....	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
AML .....	Akute myeloische Leukämie
ARDS.....	Acute Respiratory Distress Syndrome
BAL.....	Bronchoalveoläre Lavage
BOS .....	Bronchiolitis-Obliterans-Syndrom
cGMP.....	Zyklisches Guanosinmonophosphat
cGVHD .....	Chronische Graft-Versus-Host Erkrankung
CMPE .....	Chronische myeloproliferative Erkrankung
COP .....	Kryptogen organisierende Pneumonie
CT.....	Computertomographie
DLCO.....	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
EVG .....	Elastica-van-Gieson
FEF .....	Forcierter expiratorischer Fluss
FEV1.....	Forcierte Einsekundenkapazität
FVC .....	Forcierte Vitalkapazität
GVHD .....	Graft-Versus-Host Erkrankung
HE.....	Hämatoxylin-Eosin
HLA.....	Human Leukocyte Antigen
IPS.....	Idiopathic Pneumonia Syndrome
MDS.....	Myelodysplastisches Syndrom
NSIP .....	Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie
PAH .....	Pulmonalarterielle Hypertonie
PAP .....	Pulmonalarteriendruck
PCH .....	Pulmonale kapilläre Hämangiomatose
PNH .....	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
pVOD.....	Pulmonale venookklusive Erkrankung
SOS .....	Sinusoidal Obstruction Syndrome
TLC.....	Totale Lungkapazität

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Schematische Darstellung pulmonaler Gefäßläsionen bei pVOD

Abbildung 2: Röntgenbild des Thorax bei pVOD

Abbildung 3: Computertomographisches Bild des Thorax bei pVOD

Abbildung 4: Diagramm zur Wedgedruckmessung bei pVOD

Abbildung 5: Erweiterte pulmonal lobuläre Septen

Abbildung 6: Auswertungsmethode der Lungenpräparate

Abbildung 7: Histologie von Venen / Venolen in unterschiedlichen Stadien der pVOD

Abbildung 8: Histologie von Zentralvenen in unterschiedlichen Stadien des SOS

Abbildung 9: Histologie einer akuten Pneumonie

Abbildung 10: Histologie einer DIP

Abbildung 11: Histologie eines Lungenemphysems

Abbildung 12: Histologie einer ARDS

Abbildung 13: Histologie einer NSIP

Abbildung 14: Histologie einer organisierenden Pneumonie

Abbildung 15: Histologie eines BOS

Abbildung 16: Histologie eines COP Herdes

Abbildung 17: Boxcharts zu Korrelationsanalysen

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Differenzialdiagnostik zwischen BOS und COP

Tabelle 2: Unterschiede zwischen primärer Pulmonaler Hypertonie und pVOD

Tabelle 3: Patientencharakteristika des Patientenkollektivs

Tabelle 4: Lungenhistologie des Patientenkollektivs

## 1 Einleitung / Ziel der Dissertation

Eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSCT) ist bei verschiedenen, ansonsten unheilbaren neoplastischer und nicht-neoplastischer Erkrankungen eine potenziell kurative Therapieoption (Carreras E, 2019: 82, Bazinet and Popradi, 2019). Bei Patienten, die eine alloHSCT erhalten haben, sind die Organe, welche eine Barrierefunktion oder immunologische Kontrollfunktion aufweisen, besonders von den toxischen Therapieregimen und einer allo-Immunreaktion, vermittelt durch immunkompetenten Spenderzellen, betroffen.

Betroffene Organe sind besonders Magen, Darm, Haut, Leber und nicht zuletzt die Lunge. Diese weist nach alloHSCT ein Spektrum an akuten und chronischen Reaktionen auf. Hierunter fallen das Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), die desquamative interstitielle Pneumonie (DIP), chronisch mesenchymale Proliferationen inklusive der eher spezifischen Entität des Bronchiolitis-obliterans-Syndroms (BOS), sowie auch andere interstitielle Lungenerkrankungen, wie die organisierende Pneumonie, die gewöhnliche interstitielle Pneumonie (UIP) und die nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP). Zudem können Endothel- und Gefäßschädigung mit folgenden Veränderungen der Gefäßwandschichten auftreten. (Gazourian et al., 2017: 4, Vythoukas et al., 2023: 1, Meignin et al., 2018: 832-842, Dandoy et al., 2013: 1546, 1549)

Die vorliegende Arbeit fokussiert sich auf die Schädigung der Lungengefäße, die u.a. durch einen immunologischen Prozess hervorgerufen wird, bei dem Venen und Venolen ganz oder partiell okkludieren, was pulmonale venookklusive Erkrankung (pVOD) genannt wird. Diese Erkrankung hat, wenn sie symptomatisch wird, eine schlechte Prognose (Vande Vusse and Madtes, 2017: 233-248).

Formal betrachtet ist die pVOD eine Untergruppe der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH), die auch bei anderen immunologischen Erkrankungen und bei genetischer Prädisposition vorkommt. Das klinische Bild ist mit Dyspnoe, Abgeschlagenheit und pulmonalarterieller Hypertension unspezifisch. Die Diagnosestellung ist aufwendig, da eine diagnostische Rechtsherzkatheteruntersuchung mit Messung des pulmonalarteriellen Widerstandes notwendig ist, deren Ergebnis jedoch mitunter keine zielfüh-

rende Information liefert. Eine sichere Diagnose kann mittels einer Lungenbiopsie gestellt werden, was jedoch ebenfalls aufwendig ist und bei Patienten nach alloHSCT risikoreich sein kann (Bunte et al., 2008: 677-686, Mandel et al., 2000: 1964-1973, Vande Vusse and Madtes, 2017: 233-248). Die Prävalenz der pVOD nach alloHSCT ist deshalb nicht genau bekannt (Gazourian et al., 2017: 1767-1772).

Ziel dieser Studie ist es, die Prävalenz und Verteilung der pVOD in einem Obduktionskollektiv zu ermitteln und diese Ergebnisse mit den übrigen Befunden in der Lunge, Therapiedaten und dem klinischen Verlauf in Bezug zu setzen. Zudem werden pVOD Ergebnisse auf Grund von möglichen gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismen und ähnlichem histologischem Bild verglichen und eine Korrelationsanalyse zur SOS der Leber durchgeführt. (Gunther et al., 2019: 1159-1175, Shulman et al., 1994: 1171-1181)

Teile der Arbeit wurden bereits unter „Veno-occlusive disease of the lung after allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: An autopsy study“ veröffentlicht. (Kreft et al., 2022)

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 alloHSCT

Die alloHSCT ist eine potenziell kurative Therapieoption bei neoplastischen Erkrankungen wie der akuten myeloischen Leukämie (AML), der akuten lymphatischen Leukämie, myeloproliferativen Neoplasien, chronisch lymphatischen Leukämie, dem myelodysplastischen Syndrom (MDS) sowie malignen Lymphomen, aber auch nicht neoplastischen Erkrankungen, wie der Sichelzellanämie und auch der Thalassämie (Carreras E, 2019: 82, Bazinet and Popradi, 2019).

Zur Gewinnung des Transplantates stehen unterschiedliche Prozeduren zur Verfügung. Das häufigste Verfahren ist die Gewinnung von Stammzellen aus dem peripheren Blut des Spenders. Dabei werden mittels Leukopherese, nach der Gabe von Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktoren, die Stammzellen aus dem peripheren Blut separiert oder es wird eine Stammzellgewinnung mittels Knochenmarkspunktion durchgeführt. Etwa 20% der Spenden werden nach diesem Verfahren gewonnen (Herold, 2022: 100-101, Carreras E, 2019: 109-113).

Hierbei werden hämatopoetische Stammzellen unter Lokalanästhesie direkt aus dem Knochenmark gewonnen. Dabei sind die Spina iliaca posterior superior, selten das Sternum und bei Kindern die Tibia mögliche Punktionsorte. Hierbei kann es zu Nachblutungen, Infektionen und Gewebeverletzungen kommen (Hollstein, 2021). Seltener werden Stammzellen auch aus Nabelschnurblut gewonnen, was klinisch bisher kaum Bedeutung erlangt hat.

Bevor die Infusion der Spenderstammzellen durchgeführt wird, wird der Patient mit intensiver Chemotherapie und gegebenenfalls mittels Radiotherapie mit zwölf Gray Ganzkörperbestrahlung konditioniert. Therapeutisches Ziel ist die Eliminierung möglichst vieler neoplastischer Zellen und der patienteneigenen Blutbildung. Anschließend werden dem Empfänger intravenös die gespendeten Zellen verabreicht, welche sich in den Knochenmarksräumen ansiedeln und dort proliferieren.

Die Konditionierungstherapie führt beim Patienten zu einer Gewebsschädigung. Hierbei wird zwischen Früh- und Spättoxizitäten unterschieden. In der Frühphase kann es unter anderem zu Mukositis, Diarrhoen, Übelkeit und Emesis, einer hämorrhagischen

Zystitis, Kardiomyopathien und einem SOS kommen. Zur Spättoxizität werden gonadale Insuffizienzen, Fibrosen, insbesondere auch Lungenfibrosen, Wachstumsstörungen und Sekundärneoplasien gezählt.

Aufgrund der durch die Konditionierungstherapie induzierte Immunsuppression und folgender Leukopenie stehen die Patienten unter einer erhöhten Infektions- und Sepsisgefahr, die durch verschiedene Faktoren wie einliegende Fremdkörper, Pneumonie und Unterbrechung der gastrointestinalen Barriere verstärkt wird. Zudem kommt es sekundär und oftmals auch noch verzögert zu viralen Infektionen oder auch Pilzinfektionen. Die Patienten erhalten deshalb gewöhnlich in den ersten drei Wochen, in der für das Knochenmark aplastischen Phase der Stammzelltransplantation, eine Infektprophylaxe. (Christopeit et al., 2021: 322, Herold, 2022: 101, Vande Vusse and Madtes, 2017: 233)

## **2.2 Akute versus chronische GVHD**

Die Graft-Versus-Host Erkrankung (GVHD) zählt zu den gravierendsten Komplikationen, die nach einer HSCT auftreten können, und ist eine Reaktion von immunkompetenten Zellen auf Zellstrukturen des Wirtes. Hierbei wird zwischen einer akuten und chronischen GVHD unterschieden. (Toubai et al., 2008: 101-103)

Allgemein entwickeln 30-50% der Patienten eine klinisch auffällige akute GVHD (aGVHD). Hiervon sind 15% der Fälle als schwerwiegend einzustufen. Hauptrisikofaktor für das Entwickeln einer chronischen GVHD (cGVHD) ist die zuvor entwickelte akute Form. (Carreras E, 2019)

Klassischerweise tritt eine aGVHD meist innerhalb der ersten 100 Tage nach HSCT auf und wird durch alloreaktive T-Lymphozyten des Donors gegen nichtübereinstimmende polymorphe histokompatible Antigene des Empfängers ausgelöst. Wohingegen die chronische Form nach 100 Tagen eintritt und einige Charakteristiken einer Autoimmunerkrankung zeigt. Hierbei kann sie entweder eine neu auftretende Erkrankung oder eine Folgeerscheinung der akuten Form darstellen. Die akute wie auch die chronische Form haben definierende klinische Symptome und es kann zu übergreifenden Erscheinungsbilder kommen. Diese können entweder vor oder nach der 100-Tage-Markte auftreten. Symptombilder können jedoch überlappen, sodass es zu einer

Late-Onset aGVHD kommen kann oder bei einem Mischbild von akuten und chronischen Symptomen ein Overlap-Syndrom diagnostiziert wird (Toubai et al., 2008). Das Entwickeln einer cGVHD ist nach der Gabe von Growth-Factor mobilisierten hämatopoetischen Stammzellen aus dem peripheren Blut bei alloHSCT erhöht. Dabei ist die Histopathologie ein wertvoller Bestandteil der Diagnostik, sowohl was die Festlegung der Diagnose, als auch die Abgrenzung gegenüber differentialdiagnostisch anderen klinischen Erscheinungsbildern, wie Infektionen oder toxische Schädigung, angeht. (Shulman et al., 2015: 2-4). Die mikroskopische Diagnostik benötigt dabei immer eine Korrelation mit dem klinischen Verlauf, ggf. sind auch Verlaufsbiospien indiziert (Shulman et al., 2015, Carreras E, 2019: 334)

### **2.2.1 Prophylaxe**

Die Prophylaxe der chronischen Form besteht maßgeblich in der Eindämmung der Entstehung einer akuten Form, da diese den Hauptrisikofaktor darstellt. Goldstandard ist hierbei die seit 1986 eingesetzte Kombination aus Cyclosporin A und Methotrexat, welche später im angloamerikanischen Raum auf die Kombination Tacrolimus mit Methotrexat umgestellt wurde.

In beiden Regimen kommt es zur Aktivierungshemmung der nuklearen Faktoren aktivierter T Zellen, welche Transkriptionsfaktoren darstellen. Dadurch wird die Transkription von Interleukin 2 und unmittelbar die Aktivierung von Effektor-T-Zellen gehemmt und eine Reduzierung der antiinflammatorisch regulierenden T-Zellkonzentration erreicht.

Kann die Entwicklung einer GVHD nicht mit den genannten Maßnahmen verhindert werden, so stellte eine Steroidgabe die Therapie der Wahl dar. (Carreras E, 2019: 177-181)

### **2.3 Nicht neoplastische Lungenveränderung nach alloHSCT**

Diffuse, nicht-infektbedingte Lungenschädigungen und Parenchymveränderungen der Lunge stellen nach der alloHSCT aufgrund der Variation der Formen und eines breiten Spektrums von möglichen Erkrankungen häufig eine Herausforderung in der Handhabung betroffener Fälle dar, welche eine interdisziplinäre Zusammenarbeit beinhaltet. (Peros-Golubicic et al., 2007: V, Carreras E, 2019: 393)

Lungenschädigungen sind gefürchtete Komplikationen nach alloH SCT und tragen sowohl in der unmittelbaren Posttransplantationszeit als im weiteren Verlauf auch noch nach Jahren maßgebend zur Morbidität und Mortalität bei. Insgesamt kommt es bei 25-50% der Patienten zu pulmonalen Veränderungen. Historisch betrachtet waren die Hälfte der Veränderungen infektiöser Genese, welche durch Verbesserung der antiinfektiöser Therapie reduziert werden konnten. Aufgrund dessen entstehen aktuell die Mehrzahl der pulmonalen Veränderungen aus nicht-infektiöser Genese.

Bei nicht-infektiösen Erkrankungen der Lunge wird zwischen immun- und nicht-immungetriggerten Mechanismen unterschieden. Diese Entitäten können insgesamt für bis zur Hälfte an Mortalitätsfällen verantwortlich sein. Ist ein Infekt der unteren Atemwege bei Symptombild einer Pneumonie oder Nachweis von weitgreifendem alveolärem Schaden ausgeschlossen, so spricht man von einem idiopathischen Pneumonie-Syndrom. Die American Thoracic Society erweiterte die Formulierung 2011 nach einer Studienarbeit mit „idiopathic syndrome of pneumopathy after HSCT“, unter der Prämisse eines Ausschlusses einer infektiösen, kardialen und renalen Genese sowie einer iatrogenen Hyperhydratation. Hierbei hat die korrekte Diagnostik eine therapieentscheidende Konsequenz (Panoskaltsis-Mortari et al., 2011: 1262-1263). Das Syndrom besteht aus drei Untergruppen, die das pulmonale Parenchym, die vaskulären Endothelien und die Atemwege betreffen. (Carreras E, 2019: 393-399, Tanaka et al., 2016: 953-954)

Zu den parenchymatösen Erkrankungen werden die Komplikationen akute interstitielle Pneumonitis, ARDS, BCNU (Camustin) Pneumonitis, Post-Radiatio-Pneumonitis, delayed pulmonary toxicity syndrome, Post-HSCT lympho-proliferative Erkrankung, eosinophile Pneumonie und die alveoläre Proteinose gezählt.

Zu den das vaskuläre Endothel betreffenden Komplikationen werden das peri-engraftment respiratory distress syndrome (PERDS), das Kapillarlecksyndrom (CLS), die diffus alveoläre Hämorrhagie, die pVOD, die transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI), pulmonale zytolytische Thromben, die PAH und pulmonale Thromboembolien gewertet.

Zu den Atemwegsepithelkomplikation zählen die kryptogen organisierende Pneumonie (COP) und das Bronchiolitis-Obliterans-Syndrom (BOS).

Eine Vielzahl der gelisteten Erkrankungen werden unter dem Sammelbegriff Idiopathic-Pneumonia-Syndrom (IPS) geführt. Risikofaktoren zum Entwickeln einer IPS sind eine intensive Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung, eine aGVHD, ein fortgeschrittenes Patientenalter des Empfängers und die Vorerkrankung einer akuten Leukämie oder eines myelodysplastischen Syndroms. Wobei vermehrt vom Begriff der idiopathischen Genese Abstand genommen wird und von einem komplexen zytotoxischen Prozess gegen Strukturen der Lunge ausgegangen wird, bei denen lymphoide und myeloide Zellreihen eine wichtige Rolle spielen.

Historisch erkrankten im Schnitt 8,2% der alloHSCT Patienten in den ersten 120 Tagen an einer IPS. Nach vermehrtem Einsatz von nicht myeloablativer Konditionierung fielen die Fallzahlen im selben Zeitfenster auf 2,2%. Post transplantationsinflammatorische Prozesse sprechen in der Regel gut auf eine Kortikosteroidtherapie an. Jedoch spricht IPS nur unzureichend auf Standardtherapeutika an und es kann sich ein rapide einsetzendes respiratorisches Versagen mit letalem Ausgang entwickeln. (Panoskaltis-Mortari et al., 2011)

Im Folgenden werden spezifische Komplikationen, welche in unterschiedlichem Ausmaß in unserer Auswertung vorzufinden waren, näher erläutert.

### **2.3.1 Bronchiolitis-Obliterans-Syndrom**

Das Bronchiolitis-Obliterans-Syndrom (BOS) wird auch unter dem Begriff obliterative Bronchiolitis (OB) geführt. Zwischen 2-30% aller alloHSCT transplantierten Patienten entwickeln im Zeitfenster zwischen 2,5 Monaten und zehn Jahren ein BOS. Die Inzidenz ist zwischen dem 7.-15. Monat nach der Transplantation am höchsten. (Panoskaltis-Mortari et al., 2011) Sie wird als klassische Pathologie einer chronischen pulmonalen GVHD gewertet und ähnelt dem histopathologischen Bild einer Abstoßungsreaktion nach Lungentransplantation (Shulman et al., 2015: 9, Glanville et al., 2022: 1). Das Syndrom wird als post-Lungentransplantation oder HSCT definiert, bei welchem eine zelluläre Bronchiolitis oder eine konstriktive Bronchiolitis obliterans vorkommen können. (Yeung et al., 2019: 219)

#### **2.3.1.1 Symptome**

Bei der zellulären Bronchiolitis kann es zu einem klinischen Erscheinungsbild, welches einem viralen Infekt mit unproduktivem Husten, Niesen, Schnupfen, Dyspnoe, Thoraxeinziehung, Rasselgeräuschen, Giemen und bei ausgeprägter Form zur Zyanose,

ähnelt, kommen. Zudem kann ein chronisches Erkrankungsbild, wie beispielsweise eine kollagenöse erkrankungsassoziierte Bronchiolitis, eintreten.

Wenn eine obliterative Form vorliegt, sind Husten und Dyspnoe die hauptvorherrschenden Symptome mit begleitendem Knistern in der Auskultation. Einige Patienten entwickeln Fieber. (William D. Travis, 2002: 362)

Manche Patienten präsentieren sich jedoch asymptomatisch und werden erst in der Lungenfunktionsuntersuchung erkannt. (Carreras E, 2019: 397)

### **2.3.1.2 Pathophysiologie**

Der Begriff Bronchiolitis kann unterschiedliche Bedeutungen in verschiedenen Fachbereichen der Medizin haben. In der pathologischen Diagnostik muss eine Pathologie der Bronchiolen oder alveolären duktaalen Areale per Lichtmikroskopie erkannt werden. Kommt es zu sekundären Erscheinungen, wie Fibrosierungen oder organisierende Pneumonien, dann sind diese meist fokale Befunde in der distalen Lunge.

Die Pathogenese ist mit der cGVHD an anderen Organen gleichzusetzen und als pulmonale Beteiligung zu werten. Hierbei sind Toleranzmechanismen des Immunsystems eingeschränkt. Folgend kommt es zu Interaktionen zwischen alloreaktiven und dysregulierten T- und B-Zellen und Populationen des angeborenen Immunsystems. Darunter Makrophagen, dendritische Zellen (DCs) und Neutrophile, die in der Initiierung und Ausbreitung profibrotischer Prozesse gipfeln.

Pulmonal kann der Prozess durch respiratorische Begleitinfektionen, virale Infektionen oder durch gastroösophagealen Reflux getriggert und aggraviert werden. Eingeschränkte Lungenfunktion vor oder nach HSCT, Myoablative Konditionierungsregime mittels busulfanhaltigen Therapien, positiver CMV Status, pulmonale Vorerkrankungen, weiblicher Spender und GVHD in der Vorgeschichte stellen Risikofaktoren dar. Risikominimierend ist eine Antithymozytenglobulingabe, da sie das Risiko einer cGVHD einschließlich einer BOS minimieren. (Glanville et al., 2022: 2-3, Carreras E, 2019: 331, 397, Cooke et al., 2017: 212)

Beim BOS, worunter auch die zelluläre Bronchiolitis fällt, kommt es zur Lymphozyteninfiltration ins bronchiale Epithelgewebe. Dabei kann es klassischerweise zu einer intraluminalen Polypenbildung aus fibroblastischen Gewebe kommen. Sie ist mit einer

weiter distal gelegenen COP assoziiert. Des Weiteren kommt es zur Bronchodilatation, Epithel-verschmälerung, -nekrosen und -dissolution. (Glanville et al., 2022: 4)

Bei der obliterativen Form kommt es zur Vernarbung der Submukosa, einer konzentrischen Einengung des Lumens, einer Vernarbung der Adventitia, chronischer Inflammation mit distaler Mukusansammlung und Schaumzellaggregaten. (Shulman et al., 2015: 9) Zudem hypertrophiert die bronchiale glatte Muskulatur. Der Prozess führt zu einem irreversiblen Umbau der Bronchiole mit luminaler Obliteration. Eine inkomplette lumenale Einengung ist dabei häufiger als ein kompletter Verschluss. (William D. Travis, 2002: 351-358)

### **2.3.1.3 Diagnostik**

Bei Verdacht eines BOS oder bei Routineuntersuchungen asymptomatischer Patienten kann die Spirometrie und die Bestimmung der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1) und des forcierten expiratorischen Flusses (FEF), sowie deren Vergleich mit früheren Befunden, für die Diagnose genutzt werden. Hierbei lässt sich durch Ermittlung eine Reduktion von 10-19% des FEV1 oder eine Reduktion des FEF 25-75 von >25% bei mehr als 85% der Fälle eine Diagnose stellen. Die unspezifischen Symptome können ein Grund von verspäteter Diagnose des BOS bedeuten. (Glanville et al., 2022: 3)

Differenzialdiagnostisch sollten Infektionen (mittels bronchoalveolärer Lavage) und chronische Aspiration ausgeschlossen werden, da diese oftmals ein ähnliches klinisches Erscheinungsbild zeigen. (Shulman et al., 2015: 9)

Laut National Institute of Health stellen ein passendes Symptombild oder ein passender Lungenfunktionsuntersuchungsbefund (siehe oben), eine GVHD in anderen Organsystemen und obstruktive Veränderung mit Überblähung (Residualvolumen >120%) Indikationen für eine Bildgebung mittels Computertomographie (CT) oder konventionellem Röntgenbild dar. Hierbei wird die mögliche präsentierende Klinik des Patienten als progrediente Dyspnoe mit unproduktivem Husten und sukzessivem Abbau des Allgemeinzustandes beschrieben.

Das CT ist aufgrund höherer Sensitivität und Spezifität zu bevorzugen und zeigt im Vergleich zum konventionellen Röntgenbild eine bessere Detektion von Veränderungen des Parenchyms und der Luftwege. Ein primäres Röntgenbild und bei auffälligem

Befund nachgefolgtem CT erscheint optimal. (Glanville et al., 2022: 5, Carreras E, 2019: 397)

Beim konventionellen Röntgen Thorax zeigt sich ein physiologisches Bild, teilweise jedoch mit Überblähung. Im High Resolution CT kommen klassischerweise uni- oder bilaterale Konsolidationen zur Darstellung. Bei 60% der Fälle sind sie von peribronchialer oder subpleuraler Ausprägung. Es kommen jedoch auch zentrilobuläre noduläre oder retikuläre Ausprägungsmuster vor. (William D. Travis, 2002: 368) Das Bild einer konstriktiven Bronchiolitis mit Überblähung der Lunge nach Expiration, Mosaikdarstellung des Lungenparenchyms, Bronchiektasien und bronchiale Wandverdickungen ist diagnostisch. (Carreras E, 2019: 398) CT-morphologisch lässt sich mittels parametric-response-mapping Volumen, Luftwege, Emphysem und parenchymale Erkrankungen als relative Lungenvolumina quantifizieren. Hierbei lässt sich, auch in Gegenwart einer begleitenden Infektion, eine BOS erkennen.

Wenn die oben genannten Diagnostika eine BOS diagnostizieren lassen, der Patient jedoch keine passende Symptomatik einer cGVHD anderer Organsysteme und keine vorbestehende Diagnose einer cGVHD hat, ist eine offene Biopsie der Lunge mittels Thorakotomie, videoassistierter thorakoskopische Chirurgie oder transbronchialen Zugang (Goldstandard) laut U.S. National Institute of Health durchzuführen. (Carreras E, 2019: 398, Yeung et al., 2019: 222)

#### **2.3.1.4 Therapie**

Zum aktuellen Zeitpunkt ist die Therapie weitgehend empirisch, da standardisierte Therapierichtlinien fehlen. (Glanville et al., 2022: 1, 10)

Da respiratorische Begleitinfektionen und gastroösophagealer Reflux die Symptome der BOS aggravieren können, sind diese als supportive Therapieansätze zu werten. Hierbei wird ein antiinfektive Prophylaxe, Atemgymnastik, intravenöse Antikörpergabe bei Hypogammaglobulinämie und die Behandlung des Refluxes empfohlen.

Prednisolon, welches als Standardtherapeutikum bei cGVHD eingesetzt wird, zeigt ein nur vorübergehendes und häufig unzureichendes Ansprechen. Hierbei werden auch gravierende unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Kauf genommen (Bergeron et al., 2015: 1243). Weitere Immunsuppressiva wie Azathiopron, Ciclosporin A, Antithymozytenglobulin und Photophorese zeigen wenig Wirkung auf BOS. (Carreras E, 2019: 398)

Eine Therapie mittels Etanercept wies bei nur etwa 30% der Patienten ein ausreichendes Ansprechen vor. Im Gesamten zeigte die Therapie eine gute Toleranz ohne Bakteriämie oder Virämie, welche bei den anderen Therapien vorkommt. (Yanik et al., 2012)

Ein besseres Wirkspektrum weisen jedoch inhalative Therapien mittels Budesonid und Formoterol auf und führten bei 60% der Patienten zu einer signifikanten Verbesserung des FEV1. (Bergeron et al., 2015)

Ein mögliches Sistieren der pulmonalen Verschlechterung bei neu diagnostiziertem BOS ließ sich mittels einer Kombinationstherapie aus inhalativen Fluticason, Azithromycin und Montelukast nachweisen. Zudem können hierbei systemische Kortikosteroidtherapien reduziert werden und somit zur erhöhten Lebensqualität beitragen. (Williams et al., 2016)

Ultimativ kann jedoch bei Patienten, welche über einige Jahre eine kontrollierte BOS, jedoch unter der Symptomatik einer fortgeschrittenen respiratorischen Insuffizienz leiden, eine Lungentransplantation indiziert sein (Carreras E, 2019: 398).

#### **2.3.1.5 Prognose**

Die BOS ist mit einer signifikanten Mortalität bei Patienten, die in den ersten Jahren post-Transplantation diagnostiziert wurden, assoziiert. Die Mortalitätsrate liegt zwischen 25 und 50% (Yeung et al., 2019: 218). Zudem führt die eingeschränkte Lungenfunktion zu einer verminderten Lebensqualität. Sie gilt als nicht-reversible Erkrankung (Bergeron et al., 2015: 1243). Die zelluläre Bronchiolitis ist im Vergleich zur obliterativen Form mit einem besseren Überlebensrate assoziiert (Glanville et al., 2022).

Zudem können extrapulmonale GVHD assoziierte Veränderungen wie Inflammation und Faszienklierisierung der thorakalen Muskulatur die allgemeine respiratorische Funktion beeinträchtigen. (Glanville et al., 2022: 1)

### **2.3.2 Kryptogen Organisierende Pneumonie**

Die kryptogen organisierende Pneumonie (COP) wurde ehemals unter den Begriff der Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia (BOOP) geführt, da man sie mit einem Granulationspfropf in Bronchiolenverband (Bronchiolitis obliterans) assoziiert. Im Vergleich zum BOS zeigt die COP eine geringere Inzidenz. Die COP tritt im Median drei Monate nach alloHSCT auf. (Panoskaltis-Mortari et al., 2011: 1265, Churg, 2013: 25) Sie geht mit der akuten, sowie auch einer chronischen GVHD einher und ist mit einer chronischen interstitiellen Inflammation assoziiert. (Shulman et al., 2015: 9) Sie betrifft Männer sowie Frauen gleich häufig, wobei die Patienten meist ein Alter von 50-60 Jahren aufweisen. Sie ist eine klinisch-pathologische Entität, bei der es meist zu wenigen Wochen anhaltenden pulmonalen Infiltraten mit begleitendem Fieber kommt, welche therapierefraktär zu Antibiotikatherapie sind. (Peros-Golubicic et al., 2007: 57)

#### **2.3.2.1 Symptome**

Die Symptomatik, mit denen die Patienten sich vorstellen, imponieren meist nur wenige Wochen bis weniger als zwei Monate. Sie imponieren mit Abgeschlagenheit, Schwitzen, unproduktivem Husten, leichter Luftnot und möglichem Gewichtsverlust sowie Hinweisen auf einen oberen Atemwegsinfekt. Meist sind die Symptome leichter Ausprägung, jedoch gibt es auch Fälle, bei denen ausgeprägtes respiratorisches Versagen zum Versterben der Patienten führt. Gehäuft werden die Patienten jedoch mit einer anderen symptomatischeren Erkrankung vorstellig, welche zu einer COP geführt hat. (Churg, 2013: 25, Peros-Golubicic et al., 2007: 57)

#### **2.3.2.2 Pathophysiologie**

Die COP wird definiert durch Granulationsgewebe, welches pfropfartig intraluminal distale Luftwege mit fleckenförmigem Ausprägungsmuster ausfüllt und sich bis in die alveolären Duktale und Sakkuli ausdehnen. (Shulman et al., 2015: 9)

Die Pathogenese der COP ist nicht vollständig geklärt. Sie ist mit diversen Primärerkrankungen assoziiert. Darunter kann sie postinfektiös (Bakterien, Pilze und Viren), bei Bindegewebserkrankungen vom rheumatologischen Typ, toxischer, obstruktiver-, hämorrhagischer-, tumoröser-, medikamentöser-, idiopathischer Genese, nach Knochenmarks-, Lungen- und Lebertransplantation, nach Strahlentherapie und Folgeerscheinung weiterer Erkrankungen sein. Sie ist das Resultat einer nicht spezifischen Reaktion auf alveolärer Schädigung mit folgender Proteinansammlung aus dem Plasma,

welches Koagulationsfaktoren beinhaltet und im Verlauf einen Prozess der intraalveolären Organisation durchläuft.

Primär kommt es zur akuten Schädigung des alveolären Epithelgewebes mit begleitender Nekrose und Denudierung der darunterliegenden Basalmembran. Daraufhin kommt es zur Ansammlung fibrinoider inflammatorischer Herde in den Alveolen, welche reich an Koagulationsfaktoren sind. Folgend kommt es durch die Spaltbildung der Basalmembran zur Migration von interstitiellen Fibroblasten. Diese proliferieren, setzen sich an den schon vorliegenden Fibrinsträngen ab und durchlaufen daraufhin eine phänotypische Modulierung zu Myofibroblasten, welche sich zu inflammatorischen Fibrinpfropfen organisieren. Diese bestehen aus einer lockeren Gewebematrix, welche reich an Fibronectin und Kollagen des Typ III ist. Im Verlauf kommt es zur konzentrischen Schichtung von Myofibroblasten und Bindegewebe und zunehmender Fibrosierung, welche die oben genannte Pfropfe und den Beginn einer Organisation darstellen. (Churg, 2013, Peros-Golubicic et al., 2007: 57, William D. Travis, 2002: 371)

### **2.3.2.3 Diagnostik**

Die Diagnose wird mittels einer Zusammenschau von präsentierender Klinik, pathologischen Befunden, radiologisch bildgebenden Befunden des Thorax und Laborbefunden interdisziplinär gestellt. Sind bekannte Ätiologien und Grundleiden ausgeschlossen, lässt sich die Diagnose einer COP stellen.

Laborchemisch zeigt sich eine Neutrophilie, eine erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, die über 100 mm in der ersten Stunde reichen kann, und eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins. Wird eine BAL mittels zytologischer Analyse evaluiert, zeigt sich ein moderater Anstieg der neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, zudem auch der Lymphozyten und vereinzelt Schaumzellen. Der CD4/CD8 Index ist erniedrigt.

In der Lungenfunktionsuntersuchung kommt es zum Bild einer wenig ausgeprägten restriktiven Lungenfunktionsstörung ohne Obstruktionsmuster. Zudem sind eine Hypoxämie und eine verminderte Kohlenmonoxidkapazität typische Befunde, mit denen sich die betroffenen Patienten präsentieren.

In der Röntgendarstellung des Thorax zeigen sich typischerweise bilaterale, basale, periphere Darstellungen von fleckförmigen Infiltraten mit alveolärem Ausprägungsmuster. In manchen Fällen lässt sich eine Migration besagter Infiltrate darstellen. Wenn die COP diffus ausgebreitet ist, dann sind die Infiltrate meist verteilt und weisen ein gemischtes Bild von alveolären und auch retikulären Ausprägungsmustern auf. (Peros-Golubicic et al., 2007: 57)

Im High Resolution CT des Thorax zeigen sich meist bilaterale Konsolidierungen, welche zu 60-80% peribronchiale oder subpleurale Ausprägungsmuster vorweisen. Subpleurale Manifestationen sind häufig auch mit einer eosinophilen Pneumonie assoziiert, wohingegen peribronchiale Konsolidierungen klassischerweise der COP zugeordnet werden und durch ihr perilobuläres räumliches Verteilungsmuster, welches sich entlang der peripheren sekundären Lobuli, angrenzend an den interlobulären Septen ausbreitet, ein polygonales Muster darstellen. Zudem stellen sich bei der Mehrzahl der Patienten Milchglasinfiltrate dar, welche jedoch in Bezug der Konsolidierung zu werten sind und nicht den ausschlaggebenden Befund darstellen. (Churg, 2013: 25)

Makroskopisch imponieren gräuliche Lungenanteile, welche meist kontinuierlicher und in manchen Fällen nodulärer Ausprägung sind. Mitunter finden sich im Lungenparenchym auch ausgesparte Lobuli.

Um ein geeignetes Lungenparenchympräparat zur histologischen Auswertung zu erlangen, ist eine videoassistierte Thorakotomie empfohlen. In manchen Fällen kann auch eine transbronchiale Biopsie ausreichend sein. (Peros-Golubicic et al., 2007: 59) Mikroskopisch lassen sich granuläre Polypen in den Bronchien und alveolären Dukten, welche vom darunterliegenden Lungenparenchym getrennt sind, darstellen. Des Weiteren zeigen sich interstitielle Infiltrate von Rundzellen.

Wenn die mikroskopischen Präparate an der Grenze zur COP-Läsion erfolgten, kann dies irreführend sein, da die COP immer mit einer chronischen interstitiellen Inflammation einhergeht, welche sich oftmals entlang des COP Nodus über die Grenze hinaus ausbreitet und mit einer nicht spezifischen interstitiellen Pneumonie verwechselt werden kann. Hier sollten die radiologisch ermittelten bildgebenden Befunde und die klinische Symptomatik zu Rate gezogen werden, da sie eine definitive Unterscheidung gewährleisten können. (Churg, 2013: 26, 28, 33)

In manchen Fällen können die granulären Polypen entweder Fibrin einlagern oder im gesamten sich fibrinös umwandeln. Trotz der Tatsache, dass sie unter dem Begriff akute fibrinöse organisierende Pneumonie fällt, ist sie als Entität der COP zuzuordnen. (Churg, 2013: 28-29)

Durch verbesserte Therapien und Diagnostika hat sich die Anzahl an benötigten Biopsien verringern können. (Yeung et al., 2019: 222)

#### **2.3.2.4 Therapie**

Die COP ist mittels Kortikosteroidtherapie behandelbar und zum aktuellen Zeitpunkt die Therapie der Wahl. Hierbei gibt es abweichende Therapieschemata mittels hochdosierten, beziehungsweise niedrigdosierten Therapien. Darunter zeigt sich bei 65% bis 85% der Fälle ein kompletter Rückgang der zuvor dargestellten Lungeninfiltrate. (Peros-Golubicic et al., 2007: 59, Panoskaltzis-Mortari et al., 2011).

#### **2.3.2.5 Prognose**

Die COP hat im Vergleich zur BOS eine bessere Prognose, sowie auch ein besseres klinisches Erscheinungsbild, und sollte von diesem abgegrenzt werden. (Shulman et al., 2015: 9) Die idiopathische Form hat eine 70-90 prozentige Langzeitüberlebensrate, aber im Vergleich zu nicht COP-Erkrankten weisen die Patienten eine erhöhte Sterblichkeit vor. Meist versterben sie jedoch an einer Begleiterkrankung. Tritt die COP im Rahmen einer Sekundärerkrankung auf, hat diese im Gesamten eine niedrigere Rate an Therapieansprechen.

Jeder zweite Patient bildet ein Rezidiv der COP aus, wenn die begonnene Kortikosteroidtherapie abgesetzt wird, dass sich bei Wiederaufnahme der Therapie zurückbildet.

Ist die COP medikamentöser Genese, kann sie einen reversiblen Verlauf einnehmen und ein Ansprechen auf Kortikosteroidtherapie zeigen. (Churg, 2013: 31, 37, Peros-Golubicic et al., 2007: 59, King and Lee, 2022: 1066)

**Tabelle 1** Differenzialdiagnostik zwischen BOS und COP

<b>Erste Symptome</b>	<b>BOS:</b> >Tag + 100 HSCT <b>COP:</b> meist in den ersten 100 Tagen
<b>Inzidenz</b>	<b>BOS:</b> 3-11% allo-HSCT (35% wenn cGVHD) <b>COP:</b> bis zu 10% bei nicht verwandtem Spender HSCT
<b>Klinischer Kontext</b>	<b>BOS:</b> allo-HSCT mit cGVHD <b>COP:</b> auto- oder allo-HSCT. Annähernd immer vorheriger respiratorischer Infekt
<b>Symptome, Zeichen</b>	<b>BOS:</b> asymptomatisch oder zunehmend dyspnoeisch, trockener Husten, Giemen. Kein Fieber, normwertige Blutergebnisse <b>COP:</b> Fieber, trockener Husten, Leukozytose, CRP-Elevation
<b>Ätiologie</b>	<b>BOS:</b> cGVHD <b>COP:</b> Idiopathisch? Ausgelöst durch Infekte oder Medikamente?
<b>Pulmonale Auskultation</b>	<b>BOS:</b> Giemen, Hypoventilation <b>COP:</b> Knistern, Rasselgeräusche
<b>Lungenfunktionsuntersuchung</b>	<b>BOS:</b> Obstruktives Muster: FEV1/FVC <70%, FEV1<75%, DLCO reduziert <b>COP:</b> Restriktives Muster: FEV1/FVC >80%, TLC <80%, DLCO reduziert
<b>Röntgen Thorax</b>	<b>BOS:</b> Physiologisch oder Airtrapping <b>COP:</b> Alveoläres oder interstitielles Muster
<b>CT Thorax</b>	<b>BOS:</b> Bronchialwandverdickung, Bronchiektasien, Airtrapping bei Expiration <b>COP:</b> Uni- oder bilaterale flächige Verschattungen, Milchglas- oder noduläre Infiltrate
<b>BAL</b>	<b>BOS:</b> Neutrophilie <b>COP:</b> Lymphozytose, reduzierte CD4/CD8 Ratio
<b>Diagnose</b>	<b>BOS:</b> Klinische Manifestation + Lungenfunktionsuntersuchung + Radiologische Bildgebung <b>COP:</b> Benötigt eine Lungenbiopsie
<b>Ansprechen auf Steroide</b>	<b>BOS:</b> Limitiert <b>COP:</b> Ansprechen >80%
<b>Prognose</b>	<b>BOS:</b> <20% relative Überlebensrate nach fünf Jahren, wenn kein Ansprechen auf Steroide <b>COP:</b> Potenziell reversibel

(Carreras E, 2019: 399)

## **2.4 pVOD**

### **2.4.1 Historie und Definition**

Die venenokklusiven Erkrankungen gelten als einer der gravierendsten Komplikationen nach hämatopoetischen Stammzelltransplantation wobei die hepatische Form (SOS) häufiger als die pulmonale Form (pVOD) diagnostiziert wird (Bunte et al., 2008: 1).

Die pVOD wurde erstmalig 1934 von J. Hora beschrieben, der bei einem 48-jährigen nicht-vorerkrankten Bäcker die Erkrankung feststellte, welcher unter progressiver Dyspnoe, Zyanose und Ödemen litt und nach einem Jahr an Rechtsherzdekompensation verstarb. Erst in den 1960er-Jahren etablierte sich der Begriff der „pVOD“, wobei jedoch auch Synonyme wie obstruktive Erkrankung der pulmonalen Venen, pulmonale venöse Sklerose und venöse Form der primären pulmonalen Hypertension geläufig sind (Kroegel and Costabel, 2014: 601). Zur gleichen Zeit wurde die pVOD als spezifische Entität im Formenkreis des pulmonalen Hypertonus gewertet (Eyries et al., 2014: 1, Mandel et al., 2000: 1964).

Die pVOD gilt seither als eine seltene Untergruppe der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH), die laut bisherigem Kenntnisstand meist idiopathischer Genese ist und etwa zehn Prozent der idiopathischen PAH Fälle ausmacht. Zudem wird sie als komplizierende Komponente bei immunologischen Erkrankungen (rheumatische Erkrankungen, Bindegewebserkrankung, HIV-Infektionen, Sarkoidose) sowie nach Knochenmarkstransplantationen gewertet (Montani et al., 2009, William D. Travis, 2002: 779). Sie ist mit der pulmonalen kapillären Hämangiomatose (PCH) assoziiert und hat eine schlechtere Prognose (Montani et al., 2016: 1).

2014 konnte Eyries et al. erstmalig eine genetische Ätiologie bei Mutation des EIF2AK4 Gens für ein Teil der Patienten nachweisen (Eyries et al., 2014: 1).

### **2.4.2 Epidemiologie**

Zum heutigen Zeitpunkt gibt es keine zuverlässigen Daten zur Inzidenz der pVOD, da davon ausgegangen wird, dass eine hohe Anzahl an Fällen fälschlicherweise als idiopathische PAH klassifiziert wurden. Jedoch haben bis zu zehn Prozent der mit idiopathischen PAH diagnostizierten Patienten Kriterien, die einer pVOD entsprechen (passende CT Bildgebung, okkulte alveoläre Hämorrhagie, erniedrigter DLCO) (Eyries et

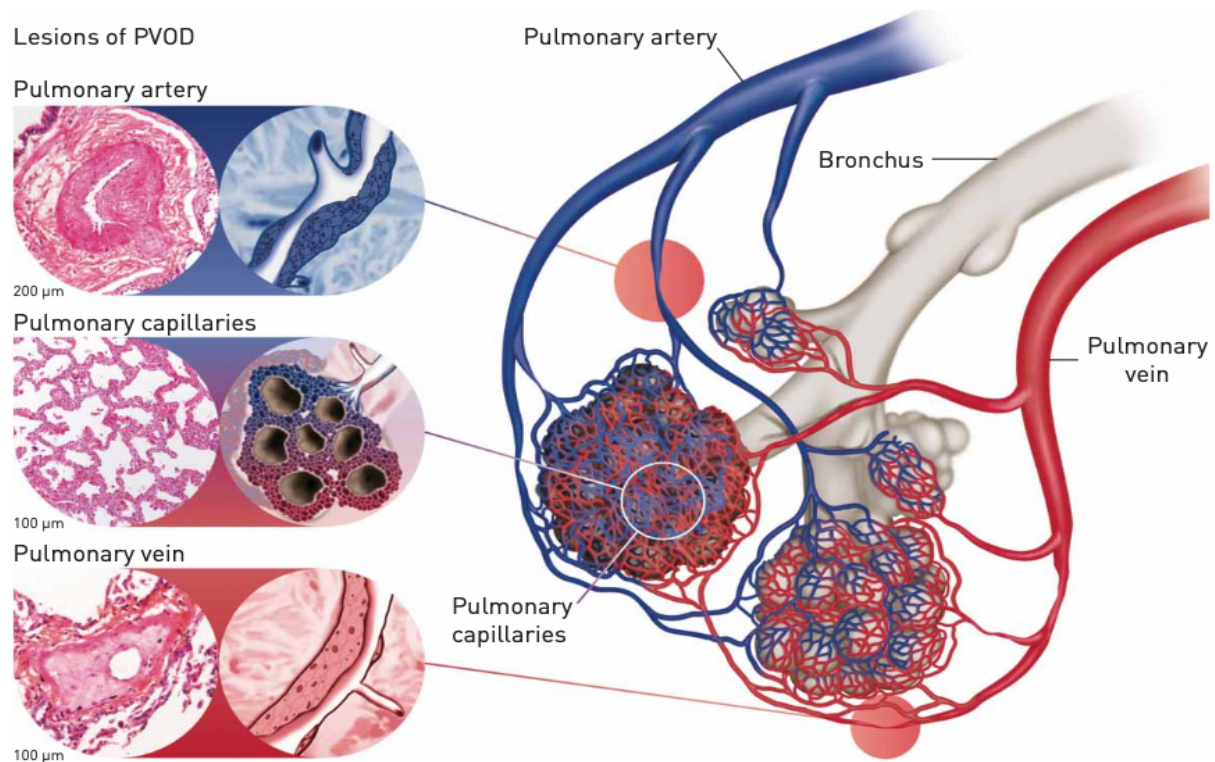
al., 2014: 1). Zudem können Fallzahlen auf Grund von mildereren Fällen unter spontaner Remission durch Auflösung der venösen Obstruktion verzerrt und unterrepräsentiert sein (Montani et al., 2016: 678).

Die pVOD betrifft alle Altersgruppen, wobei der jüngste Fall in einem Alter von neun Tagen diagnostiziert wurde und der älteste Fall im Alter von 68 Jahren. Die Mehrheit der erfassten Fälle wurden in der Altersgruppe von unter 50 Jahren diagnostiziert. In der Studie von Bunte et. al. wurden Patienten nach HSCT ausgewertet. Dabei war bei den an pVOD erkrankten Probanden im Patientenkollektiv der Kinder das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Probanden annähernd gleich verteilt. Wohingegen im Erwachsenenkollektiv die männlichen Probanden doppelt so häufig gegenüber den weiblichen Probanden betroffen waren. Im Kontext einer HSCT trat die pVOD meist nach Wochen bis Monate nach der Transplantation, bei einer kleinen Anzahl jedoch schon nach Tagen, auf (Bunte et al., 2008: 1-2).

### **2.4.3 Pathophysiologie**

Zum Pathomechanismus der pVOD gibt es das Konzept von stattgehabten Gefäßwandläsionen der kleinen postkapillären Venen und Venolen, besonders im Bereich der Intima, welche sich zu fibrotischer Umstrukturierung und Okklusionen fortentwickeln und die prädominante Läsion darstellen. Diese können multifaktorieller Genese sein. Hierunter werden immunologische, infektiöse, genetische, toxische, strahlentoxische und Koagulopathien als verursachende Komponente gewertet. Meist ist die Genese jedoch unklar.

Mit der PAH teilt die pVOD die Gemeinsamkeit einer Aktivierung des Thrombozyten assoziierte Growth Faktor und Serotonin induzierte Hyperplasie der glatten Muskulatur. Spezifisch zur pVOD wird jedoch die endotheliale Aktivitätsreduktion der Nitrit-Oxid-Oxidase gewertet (Kroegel and Costabel, 2014: 601, Peros-Golubicic et al., 2007: 155, Gunther et al., 2019: 1166, 1169).



**Abbildung 1** Darstellung von Läsionen in allen drei Kompartimenten der Mikrozirkulation mit Schwerpunkt auf pulmonalvenöser Beteiligung mit septaler Fibrosierung. Die Kapillaren sind durch eine ungebremste Vermehrung der Endothelzellen charakterisiert und die Arterien ähneln dem Bild eines pulmonal arteriellen Hypertonus mit Intimafibrose und medialer Hypertrophie. (Montani et al., 2016: 1521)

Zu Beginn bildet sich ein lockeres, ödematöses intraluminales Gewebe, welches sich sukzessive zu dichterem, sklerotisch-fibrotischem Bindegewebe umbaut. Bei Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu zirkulären progredienten Okklusionen bis hin zur Obliteration der Venen und Venolen. Häufig geht der Vorgang mit einer Dilatation der Lymphbahnen einher (Kroegel and Costabel, 2014: 601). Sekundär können die Läsionen verkalken, welche durch schwärzliche Krusten in unmittelbarer Umgebung kleinerer Venen darstellbar sind.

Seitens der Arterien kommt es bei 50% der Patienten zu einer muskulären Hypertrophie und zu alveolären Hämorrhagien. (Peros-Golubicic et al., 2007: 155) Durch die postkapillaren Okklusionen und Obstruktionen kommt es in den Lungenarterien zu erhöhtem Druck und die Patienten neigen zu Lungenödemen und Pleuraergüssen (Kroegel and Costabel, 2014: 602). Die vorgeschalteten alveolären Kapillaren sind aufgrund der nachgeschalteten Obstruktionen dilatiert und vergrößert und können ähnliche Läsionen wie bei einer PAH mit Hämangiomatose entwickeln (Montani et al., 2016:

2). Patienten zeigen Hämosiderin in Typ 2 Pneumozyten, im Interstitium und erhöhte prozentuale Zellzahlen von hämosiderinbeladenen Makrophagen als Zeichen von vorausgegangenen Blutungen (Rabiller et al., 2006: 1-5).

#### **2.4.4 Toxische Ätiologie**

Ranchoux et al. führten, nachdem diverse Fallstudien eine Assoziation zwischen der vorherigen Gabe von Chemotherapeutika und der Entwicklung vieler SOS Fälle gezeigt haben, eine Studie an Patienten des französischen Netzwerks für pulmonale Hypertonie durch. Dabei wiesen sie nach, dass die Medikamentengruppe der alkylierenden Chemotherapeutika die Substanzgruppe darstellt, welche am ehesten eine pVOD verursachen kann. Analog sind bekannte auslösende Substanzen einer sekundären pVOD: Cyclophosphamid, Bleomycin, Vincristin, Cisplatin, Kräuterpräparate und Anorektika. Hierbei wird von einer prothrombogenen Aktivierung seitens des Endothels infolge von inflammatorischen Prozessen, welche sowohl nach besagter Chemotherapeutikagabe sowie auch nach Radiotherapie auftreten können, ausgegangen. Zudem fallen bei transplant-assoziiertes Endothelschädigung vasodilatative Mediatoren, primär Stickstoffmonoxid und Prostaglandin I<sub>2</sub>, signifikant ab. Daraufhin kommt es zu einer ungehinderten Vasokonstriktion und wenn fortbestehend, zu einer vaskulären Fibrose. Wobei nicht sicher geklärt ist, ob die endotheliale Dysfunktion der rein initiierende Faktor darstellt oder dieser kontinuierlich zum Krankheitsprozess beiträgt. (Peros-Golubicic et al., 2007: 155, Bunte et al., 2008: 681-682, Montani et al., 2016: 5).

Die pVOD steht ebenfalls in Assoziation mit organischen Lösemittelexpositionen, allen voran den Trichlorethylenen. Zudem erhöht der kumulative Tabakkonsum in Kombination mit der Exposition von Trichlorethylen die Wahrscheinlichkeit eine pVOD zu entwickeln. (Montani et al., 2016: 1522-1523, Gunther et al., 2019: 1169)

Nach der HSCT stellt die VOD eine der gravierendsten Folgekomplikationen dar. Dabei ist bisher unklar, ob die Prätransplantationskonditionierung mittels Cyclophosphamid oder die Ganzkörperbestrahlung die ausschlaggebende Komponente in der Pathogenese der pVOD darstellt. Cyclophosphamid stellt einen bekannten Risikofaktor bezüglich der pVOD in nicht knochenmarkstransplantierten Patienten dar und verursacht weitere pulmonale Komplikationen wie interstitielle Pneumonien, Fibrosen oder

COP. Andererseits ist die Ganzkörperbestrahlung mit einer Pneumonitis, parenchymalen Hämorrhagien, Pleuraergüssen und pulmonal-vaskulären Erkrankungen assoziiert und hat einen aktivierenden Effekt auf das vaskuläre Endothelium. (Bunte et al., 2008: 678)

Erwähnenswert ist, dass trotz erfolgter zunächst kurativer Lungentransplantation manche Patienten pVOD-Rezidive erleiden. Auch wenn diese zunächst im Rahmen einer toxischen Genese gewertet wurden. Möglicherweise besitzen aus dem Knochenmark entspringende Immunzellen oder unbekannte Interaktionen der eingesetzten Immunsuppressiva eine Schlüsselrolle in der Rezidiventstehung nach Lungentransplantation. (Bunte et al., 2008: 683)

#### **2.4.5 Non-Toxische Ätiologie**

Studien wiesen im Jahr 2014 erstmalig eine genetische Ätiologie nach, wobei das EIF2AK4 (Eukaryotic Translation-Initiation-Factor 2 Alpha Kinase 4) das ausschlaggebende Gen darstellt. Hierbei kann es durch homozygote- oder compound heterozygote Mutation zu einem Funktionsverlust des Gens kommen, welches Kinasen der Familie der nonderepressible 2 (GCN2) kodiert und maßgeblich in der Reaktion auf oxidativen Stress, Inflammation, das Überleben der Zelle und Angiogenese beteiligt ist. Dieselbe Mutation wurde im Krankheitsbild der pulmonalen kapillären Hämangiomatose nachgewiesen, sodass die Hypothese einer gemeinsamen Grunderkrankung mit unterschiedlicher Manifestation besteht.

Die Rolle von GCN2 im Gefäßbett der Lunge ist aktuell unbekannt, jedoch besteht der Verdacht, dass es durch eine loss-of-function Mutation zu einer gesteigerten Inflammationsreaktion und zu oxidativem Stress kommt, welcher dementsprechend zu erhöhter Vulnerabilität führt. Dies scheint eine zentrale Rolle in der Pathogenese einer pVOD darzustellen. (Eyries et al., 2014: 1, Montani et al., 2016: 1523-1524, Gunther et al., 2019: 1166)

In Spanien wurden vermehrt Fälle von pVOD bei Großfamilien mit Sinti und Roma-Hintergrund gefunden, welche eine Mutation beider Allele des EIF2AK4 Gens aufwiesen. Des Weiteren wurden auch pädiatrische Fälle mit besagter Mutation nachgewiesen, wobei der jüngste hereditäre Fall im Alter von elf Jahren diagnostiziert wurde.

Besteht eine hereditäre Form, erkranken die Patienten im Schnitt früher als nicht-Träger des mutierten Allels, welche bis hin zu einer unmittelbaren Manifestation der Erkrankung nach Geburt führen kann. Erwähnenswert ist dabei, dass in der Studie von dem Französischen-Pulmonalen-Hypertonus Netzwerk die nicht hereditären Fälle den Nachweis von Risikofaktoren aufwiesen, wohingegen in den hereditären Fällen keinerlei Risikofaktoren nachzuweisen waren. Der Altersunterschied lag bei Diagnosestellung bei hereditärer Genese im Mittelwert bei 25 Jahren und bei nicht-hereditärer Genese bei 60 Jahren (Montani et al., 2016: 1521, Gunther et al., 2019: 1169, Montani et al., 2017).

Bezüglich möglicher Assoziation mit autoimmuner Bindegewebserkrankung fehlen bis dato aussagekräftige Studien. Einzelne Case Reports und klein ausgelegte Studien liegen von Patienten mit pVOD und Sarkoidose, Hashimoto Thyreoditis und Langerhanscher Granulomatose vor. Jedoch zeigten in einer klein ausgelegten Studie an Patienten mit systemischer Sklerose und präkapillärer pulmonalen Hypertonie zwei von drei Patienten Anzeichen einer pVOD in der High Resolution CT Bildgebung des Thorax, welche eine Assoziation einer autoimmunen Bindegewebserkrankung und signifikanter venöser Beteiligung rückschließen lässt. Hierbei besteht die These einer immunassoziierten Verletzung der Pulmonalvenen mit folgendem T-Zell assoziiertem Umbau der Gefäße (Montani et al., 2016: 1523, Gunther et al., 2012, Gunther et al., 2019: 1166)

#### **2.4.6 Symptome**

Die postkapilläre Obstruktion führt zu progressiver Dyspnoe und in ausgeprägten Fällen zu rechtventrikulärem Herzversagen. Zunächst präsentieren sie sich zum Zeitpunkt der Diagnosefindung mit Belastungsdyspnoe und Abgeschlagenheit mit begleitenden präkollaptischen Ereignissen. Nur wenige präsentieren sich initial schon mit Orthopnoe. (Peros-Golubicic et al., 2007: 155)

Zudem kann es zum Symptombild des aggravierten Rechtsherzversagens, mit Ödembildung der Extremitäten und abdominellem Schmerz im rechten oberen Quadranten durch venösen Rückstau in die Lebervenen kommen. Es kann zu Trommelschlägelfingerbildung, allgemeiner Schwäche, paroxysmaler nächtlicher Dyspnoe, thorakalen Schmerzen und Hämoptysen bis hin zu Synkopen kommen (Montani et al., 2016: 678).

Die pVOD weist auf mehreren Ebenen eine ähnliche klinische Präsentation zur PAH auf. Der Männer-zu-Frauen-Quotient ist zu Lasten der Männer erhöht, im höheren Maße mit Tabakkonsum assoziiert, zeigt einen niedrigeren arteriellen Sauerstoffpartialdruck, niedrigere Tiefstwerte der Sauerstoffsättigung im Gehstest und eine niedrigere Kohlenstoffmonoxid-Diffusionskapazität (Montani et al., 2009).

#### **2.4.7 Diagnostik**

Eine annähernd oder totale Okklusion der präseptalen Venolen wird meist als Voraussetzung zur Diagnose einer pVOD angesehen (Montani et al., 2016: 2). Die Erkennung einer alveolären okkulten Hämorrhagie kann ein möglicher diagnostischer Hinweis auf eine pVOD sein, ist aber als unspezifisch zu werten (Rabiller et al., 2006: 1). Zudem können in der körperlichen Untersuchung beidseitige basale Rasselgeräusche auskultierbar sein (William D. Travis, 2002: 779).

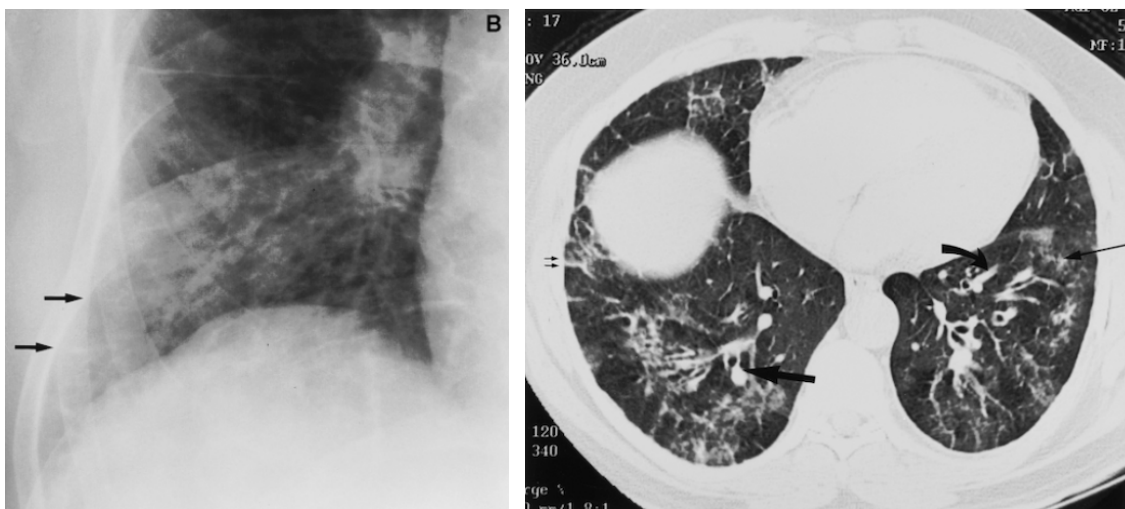
Das französische Netzwerk für pulmonale Hypertonie bietet Patienten mit vermuteter oder schon diagnostizierter pVOD eine genetische Diagnostik bezüglich einer Mutation des EIF2AK4 Gens an (Montani et al., 2016: 5).

Die frühzeitige Erkennung der pulmonal venösen Okklusion stellt eine Herausforderung im klinischen Alltag dar, da die Zusammenschau der Symptome mit radiologischer und kardio-hämodynamischer Diagnostik ein unspezifisches Bild darstellt. Die Abgrenzung zur Herzinsuffizienz und dem primären pulmonalen Hypertonus ist häufig schwierig (Bunte et al., 2008: 2, William D. Travis, 2002: 779). Da die Prävalenz der pVOD niedrig ist und viele Symptome mit dem idiopathischen pulmonalen Hypertonus übereinstimmen, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass die pVOD im Gesamten unterdiagnostiziert ist (Kroegel and Costabel, 2014: 602). Von Symptombeginn bis hin zur Diagnose einer pVOD verstreichen laut einer Studie von Lantuejoul et al. durchschnittlich 49 Monate (Montani et al., 2016: 678).

In bildgebenden Untersuchungen der Lunge lassen sich interstitielle Infiltrate mit einzeln auftretenden Kerley-B-Linien darstellen, welche auf ein Lungenödem hinweisen. Bilaterale Infiltrate mit diffusen Verschattungen können dem Bild eines Acute-Respiratory-Distress-Syndroms (ARDS) ähneln. Zudem bilden sich gelegentlich verbreiterte Darstellungen der Pulmonalarterien im Rahmen der PAH ab, sowie auch eine Verbreiterung der Lymphbahnen. Typischerweise lassen sich rechtsseitige Begleit-

pleuraergüsse beschreiben. Zur Abgrenzung einer Linksherzinsuffizienz und eines Mitralklappenitiums ist das linke Atrium nicht vergrößert und es lässt sich keine Umverteilung des Blutflusses in die oberen Lungenlappen darstellen. (William D. Travis, 2002: 779, Montani et al., 2016: 678)

Die CT Diagnostik ermöglicht ein Darstellen von diffusen oder fleckenförmigen Milchglasinfiltraten. Zudem weisen subpleurale Verdickungen der Septen mit unscharf begrenzten, diffus verteilten zentrilobulären Lymphknoten, in Zusammenhang eines PAH, auf eine pVOD hin (Kroegel and Costabel, 2014: 602). Die Kombination des CTs mit einer Angiographie kann zum Ausschluss einer chronisch pulmonalen Thromboembolie vonnöten sein und eine verzögerte Perfusion der Lunge darstellen, wohingegen eine Ventilations-Perfusions-Szintigraphie zu Fehldiagnose dessen führen kann, da die Mehrzahl der Befunde normwertige Perfusions- und Ventilationsverhältnisse zeigt. Kleinere Defekte konnten in gleichen Maßen bei PAH und pVOD Patienten nachgewiesen werden. Dementsprechend ist die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie nicht zielführend in der Diagnosefindung. (Montani et al., 2016: 680)



**Abbildung 2 und 3** Links: Rechter Hemithorax mit Darstellung von verdickten Septallinien im rechten Unterlappen. Rechts: CT-Thorax mit Darstellung der Lungenbasis beidseits. Der verdoppelte Pfeil weist auf verdickte Septallinien, der einfache Pfeil auf fleckförmige Milchglasinfiltrate, der breite Pfeil auf verbreiterte Arterien und der gebogene Pfeil auf normwertige Pulmonalvenen. (Mandel et al., 2000: 2000, 1969)

Auch die Bronchoskopie kann zum Ausschluss weiterer Differentialdiagnosen durchgeführt werden und weist bei einer vorliegenden pVOD ein hyperämisches Kapillarnetz

der Submukosa auf. Die Hyperämie der Lunge beschränkt sich auf die distalen, segmentalen und lobären Abschnitte des Bronchialsystems und lässt sich mittels Darstellung von Gefäßerweiterungen in Form von länglichen hellroten Streifen diagnostizieren. Dies ist am ehesten aufgrund dessen, dass die weiter proximalen Abschnitte einen venösen Abfluss über die nicht okkludierten bronchialen Venen erfahren. Bronchioalveoläre Lavagen zeigen gelegentlich Zeichen einer chronischen alveolären Hämorrhagie. (Mandel et al., 2000: 1969)

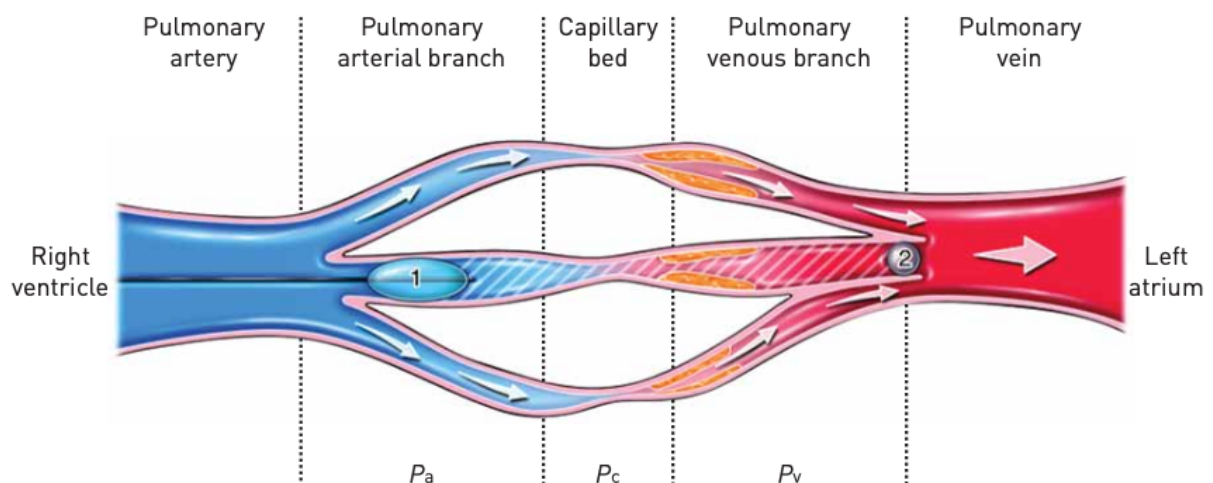
Aufgrund der pulmonalen Hypertonie stellt die transbronchiale Biopsie des Lungenparenchyms ein erhöhtes Blutungsrisiko dar und ist weitgehend kontraindiziert.

Echokardiographisch zeigt sich im Rahmen des pulmonalen Hypertonus eine Druckbelastung des rechten Herzens mit Rechtsverschiebung der Herzachse und Vergrößerung des rechten Ventrikels unter der Prämisse, dass kompensatorische Myokardveränderungen auf dem Boden des PAH stattgefunden haben. Hierbei liegt zeitgleich eine physiologische linksventrikuläre Funktion vor. Ein Ausschluss einer pathologischen Veränderung der Mitralklappe, wie beispielsweise einer Stenose mit vorgeschalteter Hypertension (weltweit führender Risikofaktor der linksherzassoziierten pulmonalen Hypertonie), muss in diesem Zuge als mögliche Genese der PAH erfolgen. (Montani et al., 2016: 678, Maron et al., 2024: 2) Klassischerweise zeigt sich eine verkürzte rechtsventrikuläre Akzelerationszeit und möglichem beschleunigtem Pulmonalregurgitationsjet. Messbare Diagnosekriterien einer PAH mittels Echokardiographie sind eine Trikuspidalregurgitationsgeschwindigkeit von  $>3,4\text{m/s}$  mit begleitendem pulmonal arteriellem Druck von  $>50\text{mmHg}$ .

Sonographisch kann nebenbefundlich eine Hepatomegalie auf Grund des Lebervenenrückstaus dargestellt werden (Montani et al., 2016: 678).

Zur Bestätigung der Diagnose ist eine Rechtsherzkatheteruntersuchung als sicheres Diagnostikum notwendig. Hierbei kann auch der Schweregrad bei Vorliegen eines PAH eingestuft werden und entsprechende angemessene Therapien sowie ein Therapiemonitoring vorgenommen werden. Pathognomonisch ist ein mittels Pulmonalkatheter gemessener physiologischer oder niedriger pulmonalarterieller Wedge-Druck (distal des dilatierten Ballons gemessener Druck an Katheterspitze des Pulmonalkatheters, welcher in der Arteria pulmonalis einliegt. Dieser stellt annähernd den linksatrialen Druck und folgend den linksventrikulären enddiastolischen Druck dar (Abbildung

4)), da die großen Pulmonalvenen die ausschlaggebenden Faktoren des Flusswiderstandes darstellen und die nachgeschalteten, mehrheitlich obstruierten Venen und Venolen, nicht maßgeblich den Wedge-Druck beeinflussen, wohingegen der intrakapilläre Druck erhöht ist. Im Gegenzug schließt ein erhöhter Wedge-Druck die pVOD nicht aus, ist aber häufiger mit einer fortgeschrittenen Mitralklappenstenose, Linksherzinsuffizienz oder Pulmonalvenenstenose assoziiert (Bunte et al., 2008: 4, Böck, 2021).



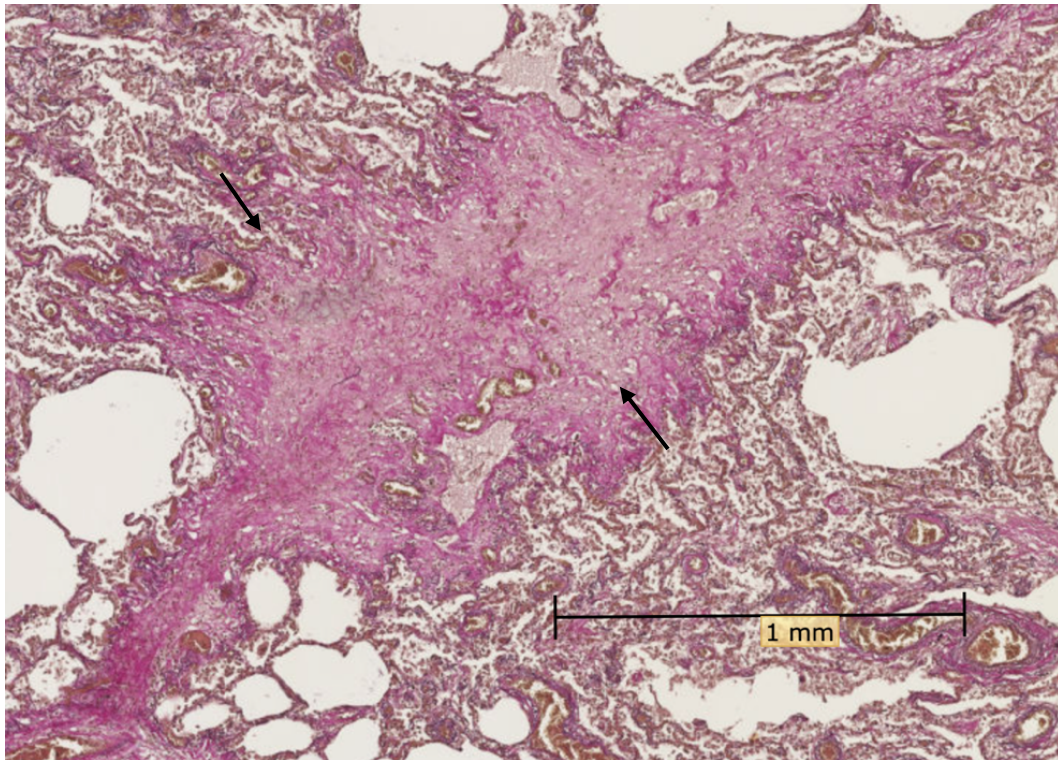
**Abbildung 4** Erklärendes Diagramm zum normwertigen kapillären Wedgedruck (Ppcw) bei der Rechtsherzkatheteruntersuchung bei an pVOD erkrankten Patienten. Da primär die kleinen Pulmonalvenen betroffen sind, ist folgend in der Region Pv und Pc, sowie auch in der kapillären Region von Pa der Druck erhöht. Ballon 1 in dem Pulmonalarterienast repräsentiert den Druck in einer Pulmonalvene gleichen Durchmessers (Schematisch als Ballon 2 dargestellt). Hier ist der Durchmesser des Gefäßes größer als die vorgeschalteten betroffenen Areale und somit wird der erhöhte Druck in dazwischenliegenden kleineren Gefäßen nicht miterfasst. (Montani et al., 2009: 193)

Zielführend zur klinischen Diagnose einer pVOD ist das Vorliegen einer Triade eines fortgeschrittenen PAH, eines bildgebend gesicherten Lungenödems und eines normalen bis niedrigen Wedge-Drucks. Jedoch weisen nicht alle betroffenen Patienten diese Symptomkombination auf, die Symptome können sich variabel präsentieren. Die Diagnose ist mittels offener bioptischer oder postmortaler nekrotischer Gewebeentnahme erueierbar (Kroegel and Costabel, 2014: 603), wobei die klinische und radiologische Diagnostik, bei nicht möglicher operativer offener Lungenbiopsie, als am meisten zuverlässig einzustufen ist (Bunte et al., 2008: 4). Um eine fundierte Diagnose

mittels nichtinvasiver Untersuchungen zu stellen, ist eine Inbetrachtziehung der Sauerstoffparameter, der niedrigen Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität und charakteristische Zeichen mittels High-Resolution CT des Thorax notwendig (Montani et al., 2016: 1). Nicht alle an PVOD erkrankten Patienten weisen die oben beschriebene Triade auf und werden fälschlicherweise unter der Diagnosen Herzinsuffizienz oder chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie geführt. Zudem können mögliche parenchymale Differenzialdiagnosen wie Sarkoidose, Pneumokoniosen oder zystische Fibrosen im Raum stehen und indizieren eine Lungenbiopsie zur definitiven Diagnosefindung. Hierbei ist jedoch im Rahmen der pulmonalarteriellen Hypertension mit einem erhöhten Blutungsrisiko zu rechnen. (Mandel et al., 2000: 1969-1970, Siddiqui and Charoenpong, 2025)

Kommt es zu einer histologischen Auswertung, lassen sich Obstruktionen des Lumens der Venolen und kleinen Venen der Lunge durch Intimaverbreiterung darstellen. Initial hat die Intimaverbreiterung meist einen lockeren und ödematösen, in späteren Stadien fibrosierten Charakter. Die venöse Media kann hypertrophieren und eine zweigeschichtete elastische Lamina entwickeln (Arterialisierung). Oftmals findet eine Rekanalisation der fibrosierten Intima statt, bei der es zur intravaskulären Septenbildung kommt. Bei jedem zweiten Fall kommt es zur ähnlichen Entwicklung von loser Fibrosebildung der pulmonalen Arterien und hypertensiver sowie thrombotischer Veränderungen des arteriellen Systems mit möglicher folgender Lumenobliteration, sowie Rekanalisation mit Septenbildung. Die interlobären Septen sind charakteristisch fibrotisch verdickt darstellbar (Abbildung 5). Es kann zu fokalen interstitiellen Fibrosebildungen und Lungenstauungszeichen kommen.

Die Literatur bezüglich histologischen Auswertungsergebnissen stammt annähernd ausschließlich von Obduktionen. Im klinischen Setting wäre eine offen chirurgische Biopsie notwendig, die jedoch einen Hochrisiko-Eingriff darstellt (William D. Travis, 2002: 779, 781, Montani et al., 2016: 680, Mandel et al., 2000: 1964, Montani et al., 2009: 189).



**Abbildung 5** Durch interstitielle Ödembildung und Fibrosierung erweiterte pulmonal lobuläre Septen (EVG Färbung)

**Tabelle 2** Unterschiede zwischen primärer Pulmonaler Hypertonie und pVOD

Eigenschaften	Primäre Pulmonale Hypertonie	pVOD
Alter	Erwachsene	Kinder, junge Erwachsene
Geschlecht	Häufig bei Frauen	Häufig bei Männern
Röntgen Thorax	Prominente Pulmonalarterien	Vergrößerte Pulmonalarterien, Kerley-B Linien, Hiläre Adenopathie
CT	Keine zentrilobuläre Knoten oder septale Verdickung	Zentrilobuläre Knoten, septale Linien, Adenopathie
Vasodilatoren	Können hilfreich sein	Können Lungenödem verursachen
Prognose	Medianes Überleben 30 Monate	Meisten Patienten versterben innerhalb zwei Jahren nach Diagnose

Lungentransplantation	Effektiv	Effektiv
-----------------------	----------	----------

Nach (Peros-Golubicic et al., 2007: 158)

### 2.4.8 Prognose und Therapieoptionen

Die pVOD ist durch eine allgemein schlechte Prognose charakterisiert, bei der es unter spezifischer PAH Therapie zu einem schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Lungenödem kommen kann. Sie ist, wenn keine Lungentransplantation erfolgt, mit einer Mortalitätsrate von annähernd 100% bei symptomatischen Patienten in den ersten zwei Jahren beschrieben. Jedoch lässt sich aufgrund unterschiedlicher Überlebensdauer der Patienten auf einen heterogenen klinischen Verlauf schließen.

Ein differenzierter therapeutischer Ansatz kann jedoch für einige Patienten profitabel sein. Eine Lungentransplantation ist für geeignete Patienten die Therapie der Wahl, da weitere evidenzbasierte Therapien bis dato nicht vorliegen. Aufgrund einer niedrigen Fallzahl an Patienten, welche unter einer pVOD leiden sind prospektive Studien rar, sodass eine Vielzahl an Therapieoptionen von der Behandlung der PAH und der inflammatorischen Erkrankungen im Rahmen einer Transplantation stammen (Montani et al., 2009, Montani et al., 2016: 678, 683, Balko et al., 2017: 207, Bunte et al., 2008: 683).

Bei der Behandlung des PAH werden allgemeine Therapiemaßnahmen empfohlen. Hierunter fällt eine Schwangerschaftsvermeidung, da diese im Rahmen der Schwangerschaft und der folgenden Geburt ein erhöhtes Risiko für den Patienten darstellt. Außerdem wird eine Infektionsprophylaxe mittels Pneumokokken- und Influenzaimpfungen empfohlen. Des Weiteren sind ein moderates Training und die Meidung von körperlicher Überlastung benefiziell. Besteht eine OP-Indikation, ist eine Epiduralanästhesie gegenüber der Vollnarkose zu bevorzugen.

Begleitende Lungenerkrankungen sind im Therapieschema mit einzubeziehen, da beispielsweise obstruktive und restriktive Lungenerkrankungen eine PAH aggravieren können und konsequent behandelt werden sollten. Mitunter auch die Therapie von PAH induzierenden thromboembolische pulmonal-arterielle Ereignisse.

Häufig kommt es bei einer pVOD zu einem thrombotischen Verschluss der pulmonalen Venen und der zugehörigen Mikrozirkulation. Aufgrund dessen wurde der Einsatz einer

systemisch antikoagulatorischen Therapie, auch im Rahmen der nachweislich geringgradigen Mortalitätsenkung in der PAH Therapie diskutiert und erprobt. Nach randomisierten kontrollierten Studien konnte jedoch keine Therapieempfehlung ausgesprochen werden, zudem ist diese bei Hämoptysen, welche im Rahmen einer okkulten pulmonalen Hämorrhagie häufig bei pVOD auftritt, kontraindiziert. (Bunte et al., 2008: 682, 683, Montani et al., 2016: 1528)

Neben den allgemeinen Maßnahmen sind symptomatische Therapien in Betracht zu ziehen. Hierunter fällt die Langzeitsauerstofftherapie, welche im klinischen Setting begonnen werden sollte. Die Sauerstoffinsufflation beugt bei hypoxischen Patienten eine Aggravierung der pulmonalen Hypertonie vor, indem sie die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion verhindert (Siddiqui and Charoenpong, 2025). Indikation für eine Sauerstofftherapie ist ein trotz konsequenter Behandlung der Grunderkrankung in drei arteriellen Blutgasanalysen gemessener Sauerstoffpartialdruck von unter 55mmHg. Bei Cor pulmonale oder begleitender COPD stellt sich die Indikation bei einem arteriell gemessenen Sauerstoffpartialdruck von unter 60mmHg. Bei Sauerstoffinsufflation sollte mindestens eine Anhebung des Sauerstoffpartialdrucks auf höher als 60mmHg gewährleistet sein, unter Therapie keine bedrohlichen Kohlenstoffdioxidakkumulationen zeigen und 16 von 24 Stunden am Tag unter Behandlung stehen. Zudem kann es zu einer Indikationsstellung einer diuretischen oder inotropen Therapie kommen. Letzgenannte sollte jedoch nur in Zusammenarbeit mit einem Pulmonalen-Hypertonus-Spezialisten erfolgen.

Zur symptomatischen Therapie werden medikamentöse Maßnahmen der pulmonalarteriellen Drucksenkung gewertet. Hierbei ist eine Kombinationstherapie im Rahmen der regulären Therapie des PAH Goldstandard. Bei veno-okklusiver Genese der PAH wird jedoch eine Monotherapie empfohlen. Hierbei zeigen hochdosierte Therapien mittels Kalziumantagonisten ausschließlich bei fünf Prozent der Patienten eine effektive Senkung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks.

Einen besseren Evidenzgrad zeigen die nachfolgenden Medikamentengruppen. Hierunter fallen die Prostazyklin-Analoga, welche je nach Präparat entweder parenteral oder inhalativ verabreicht werden können. Oral steht Selexipag als Prostazyklin-IP-Rezeptor-Agonist zur Verfügung. Des Weiteren können Endothelin-Rezeptorantagonisten, welche die Wirkung des vasokonstruktiv wirkenden Endothelins antagonisieren.

Daneben kommen Phosphodiesterase-5-Inhibitoren zum Einsatz, welche die vasodilatative Wirkung des Stickstoffmonoxids verlängern. Überdies steht als Zulassung zur PAH Therapie Riociguat als Guanylatcyclase-Stimulator zur Verfügung, welche eine erhöhte Bildung von cGMP stimuliert und gefäßerweiternde Resultate zeigt. Wie zuvor beschrieben besteht jedoch die akute Gefahr eines Lungenödems (50-75% der Fälle). Aus diesem Grund sollte eine etwaige gefäßdilatierende Therapie in erfahrenen pulmonalen Gefäßzentren und mit Vorsicht erfolgen. (Montani et al., 2016: 1529)

Häufig kommt es trotz normwertiger Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und Komplementfaktorspiegel bei einer mutmaßlichen Inflammation und Fibrosierung zum Einsatz einer immunsuppressiven Therapie mittels Kortikosteroiden, Cyclophosphamid und Azathioprin. Dies ist zwar in einer Vielzahl an Case Reports repräsentiert, dessen Vorteilhaftigkeit ist bis dato als Therapieoption nicht klar definiert und zudem mit potenziellem Schaden verbunden. Ein Therapieversuch kann jedoch fallabhängig in Erwägung gezogen werden und sinnvoll sein (Mandel et al., 2000: 1970).

Vascular endothelial growth factor kann im Rahmen einer endothelialen Schädigung als mögliches Ziel zur erweiterten Therapie erwogen werden, da er maßgeblich an der endothelialen Umstrukturierung teilnimmt. Inwiefern der Platelet-derived growth factor eine therapeutische Rolle in der pVOD spielt, wird als weiteres mögliches therapeutisches Ziel diskutiert.

Bei nicht durch konservative Maßnahmen fñhrbare Symptomaten kñnnen operative MaÙnahmen wie ein atrialer Rechts-Links-Shunt zur Entlastung des rechten Herzens oder eine Extracorporale Membranoxygenierungstherapie zur ÜberbrückungsmaÙnahme bis zu einer Lungentransplantation in Erwägung gezogen werden (Quezada-Loaiza et al., 2018: 1501). Bei Patienten unter dem Alter von 50-55 Jahren ist eine Herz-Lungen- oder Lungen-transplantation als einzige kurative therapeutische MaÙnahme empfohlen, um eine langfristige Überlebensrate zu gewährleisten. Diese wird weltweit meist mittels bilateraler Lungentransplantation durchgeführt und hat ähnliche Überlebensraten wie nach einer idiopathischen PAH indizierten Lungentransplantation. (Montani et al., 2016: 1530-1531)

Eine Lungentransplantation ist jedoch in circa einem Viertel der Fälle nicht durchführbar, da viele der Patienten im Vorfeld versterben (22,6% der pVOD Fälle im Vergleich

zu 11% der idiopathischen PAH Fälle), zudem wiesen vereinzelte transplantierte Patienten Rezidive einer pVOD auf, welchen den Therapieerfolg schmälerte und die Behandlungsoption scheinbar weniger zuverlässig erscheinen lässt. Eine akute pulmonale Dysfunktion im Rahmen einer nicht-infektiösen Folgekomplikation nach alloHSCT stellt eine häufige limitierende Erschwernis dar, welche den breiten Einsatz einer erfolgreichen Transplantation des Weiteren limitiert. (Panoskaltsis-Mortari et al., 2011: 1262)

Kommt es zu einer Lungentransplantation, zeigen die Patienten einen klinisch besseren Verlauf im Vergleich zur Transplantation nach idiopathischer PAH. Hierbei haben sie kürzeren Raten an Beatmungszeiten oder niedrigere Raten an Dialysepflichtigkeit. Das Langzeitüberleben erreicht jedoch nach 3-5 Jahren das selbe Niveau. Aufgrund der hohen Mortalitätsrate während der Wartezeit ist es essenziell, den Patienten frühzeitig eine Diagnosefindung zukommen zu lassen und folgend auf die Warteliste zu nehmen (Herold, 2022, Bunte et al., 2008: 683, Montani et al., 2016: 1530, Rabiller et al., 2006: 110, Vande Vusse and Madtes, 2017: 242, Sainathan et al., 2024).

Es besteht die Hoffnung, mit nun bekanntem EIF2AK4 als hereditär pVOD auslösendes Gen weitere Einsicht ins molekulare Krankheitsbild und folgend mittels Tiermodelle Therapieregime auch für den Menschen etablieren zu können (Montani et al., 2016: 1531).

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

In dieser Arbeit wurde ein Kollektiv von Obduktionen aus dem Institut der Pathologie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität in der Zeit zwischen 2000 und 2019 eingeschlossen. Dabei wurden alle Patienten selektiert, die in der dritten Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten hatten.

Insgesamt bestand das Kollektiv aus 79 Patienten. Darunter beschränkte sich ein Obduktionsfall auf das Abdomen. Unter den restlichen 78 Fällen beschränkten sich zwei Obduktionen auf den Thorax. Von diesen 78 Patienten waren 21 weiblich und 57 männlich. Dabei betrug der Median an Lebensjahren zum Zeitpunkt des Todes 55 Jahre. Der jüngste Patient war 21 Jahre und der älteste Patient 74 Jahre alt. Der Median, welche die Patienten nach allogener Stammzelltransplantation überlebten, betrug 111 Tage, wobei die Zeitspanne zwischen minimal zwei und maximal 2939 Tagen lag. Im Kollektiv hatten als Grunderkrankung 42 der Verstorbenen eine AML, sechs ein MDS, elf eine chronische myeloproliferative Erkrankung (CMPE), 13 ein Lymphom, fünf ein Myelom und einer eine paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). In der Obduktion wurde bei 61 Verstorbenen eine Infektion, bei drei ein Herzversagen (zwei mit Rechtsherzversagen, eine kardiale Dekompensation), bei drei eine Blutung, bei drei ein Leberversagen, bei zwei ein Tumorrezidiv, bei zwei ein ARDS, bei je einem eine posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung und ein Urothelkarzinom als Ursache des Todes ermittelt. Die klinischen Daten der Fälle wurden gesammelt und kritisch ausgewertet. Charakteristiken sind in Tabelle 1 gelistet.

Zu Lebzeiten erfolgte die Nachsorge der Patienten nach alloHSCT mittels klinikkonformer Leitlinie. Diese führte die dritte Medizinische Klinik der Universitätsmedizin Mainz durch.

**Tabelle 3** Patientencharakteristika des Patientenkollektivs

<b><u>Parameter</u></b>	<b><u>Zahlenwert</u></b>
<b>Männlich / Weiblich</b>	57 / 21
<b>Alter (Jahre)</b>	
Median	55
Range	21 – 74
<b>Überleben nach alloHSCT (Tage)</b>	
Median	111
Range	2 – 2939
<b>Grunderkrankung</b>	
AML	42
MDS	6
CMPE	11
Lymphom	13
Myelom	5
PNH	1
<b>Konditionierungsregime</b>	
Antithymocytenoglobulin	41
Fludarabin	41
Melphalan	34
Cyclophosphamid	28
Radiatio	23
Alemtuzumab	20
Fludarabin	19
Busulphan	16
Carmustin	9
Amsacrin	7
Cytosinarabinosid	6
Thiotepa	3
Treoosulfan	3
Cytarabine	1
Idorubicin	1

Etoposid	1
<b>Spendertyp</b>	
Geschwister HLA identisch	3
Nicht verwandt HLA identisch	52
Nicht verwandt HLA different	22
Unbekannt	1
<b>Lungenparaffinblöcke/Patient</b>	
Median	5
Range	2 – 10
<b>Leberzentralvenen / Patient</b>	
Median	85.5
Range	33 – 232

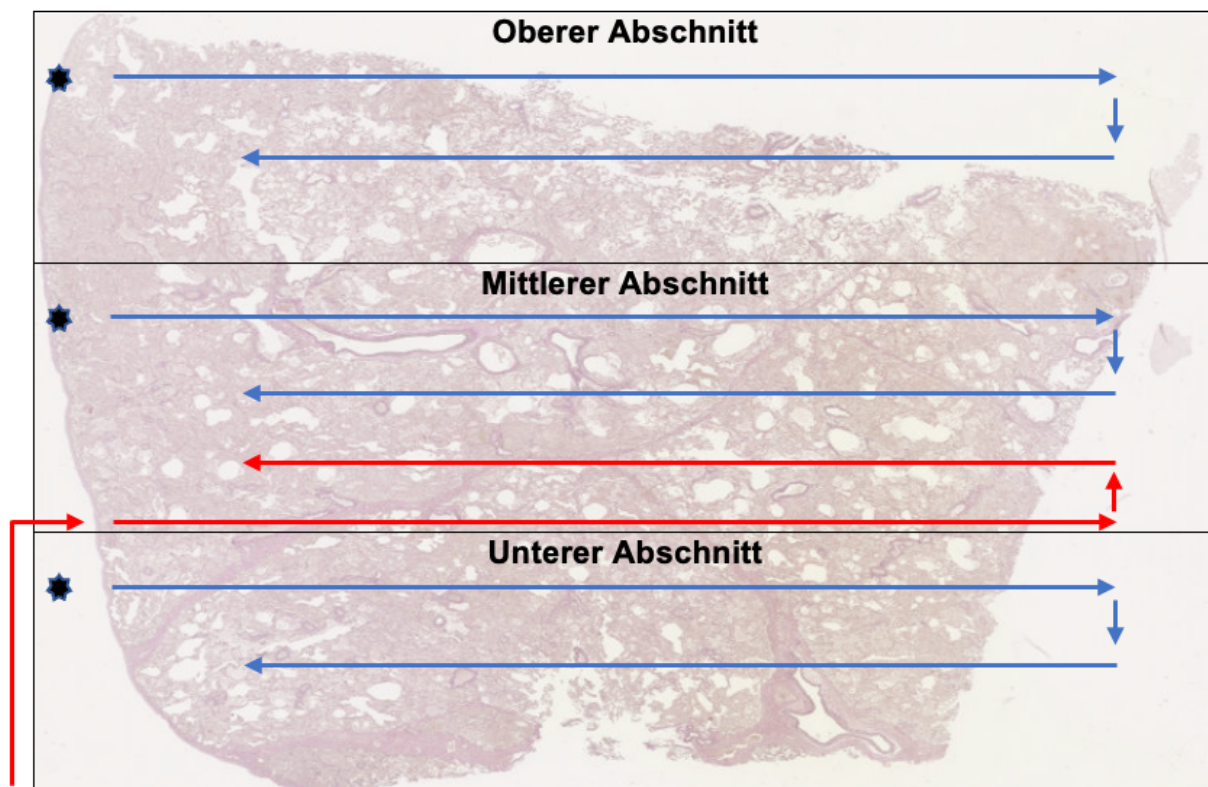
### 3.2 Materialien/ Histologie

Die histologischen Präparate wurden im Rahmen der Obduktion gewonnen. Das Gewebe wurde in gepuffertem Formalin fixiert und daraufhin in Paraffinblöcke eingebettet. Der Median der Präparate belief sich auf fünf pro ausgewertete Person. Hierbei war nicht in jedem Fall die genaue Zuteilung eines Schnittes zu einem bestimmten Lungenlappen oder Segment rekonstruierbar, da das Institut der Pathologie über die Zeitspanne kein einheitliches System der Beschriftungen hatte. Für die vorliegende Auswertung wurden von allen verfügbaren Paraffinblöcken neue Schnittpräparate angefertigt, die eine Gewebefläche zwischen 200 bis 300mm<sup>2</sup> aufwiesen.

### 3.3 Methoden

Für jedes histologische Lungenpräparat wurde eine Hämotoxylin-Eosin- (HE), sowie auch eine Elastika-van-Gieson (EVG) Färbung durchgeführt. Die gefärbten Objektträger wurden mit einem NanoZoomer 2.0 HT bei 20 facher Vergrößerung eingescannt und auf ein digitales Medium transferiert und mittels Nano Zoomer Digital Pathologie (Hamamatsu Photonics K.K. NDP.serve 3.1.66, 2016) ausgewertet. Diese Bilddateien wurden am Bildschirm manuell analysiert. Eine Bildanalysesoftware wurde nicht verwendet.

Bei jedem Präparat in der EVG Färbung wurden 100 Venen analysiert. Das Fenster zur Auswertung wurde im Rahmen der Randomisierung in einen oberen, mittleren und unteren Abschnitt gegliedert und bestimmte den Ort des Beginns einer Auswertung, um die Auswertung möglichst repräsentativ zu gestalten. Hierbei wurde in fortlaufender Abfolge jeweils im oberen, im mittleren oder im unteren Abschnitt begonnen (Abbildung 6). Dabei war der Startpunkt auf der linken Seite des histologischen Präparates und es wurde in einer Reihenfolge von links nach rechts und von oben nach unten ausgewertet. Waren noch keine 100 Venen auf dem Präparat ausgezählt worden und der untere Rand des Präparates erreicht, wurde am Startpunkt beginnend oberhalb von links nach rechts und nach oben wandernd ausgewertet. Venen wurden als solche gewertet, wenn sie sich mit einer durchgehenden Tunica Elastika auf dem Schnitt darstellten. Stand die Tunica Elastika in Verbindung zu einer weiteren venösen Struktur, wurde sie als eine einzelne Vene oder Venole gewertet. Die Auszählung eines Schnittpräparates war nach 100 erfassten Venen abgeschlossen.

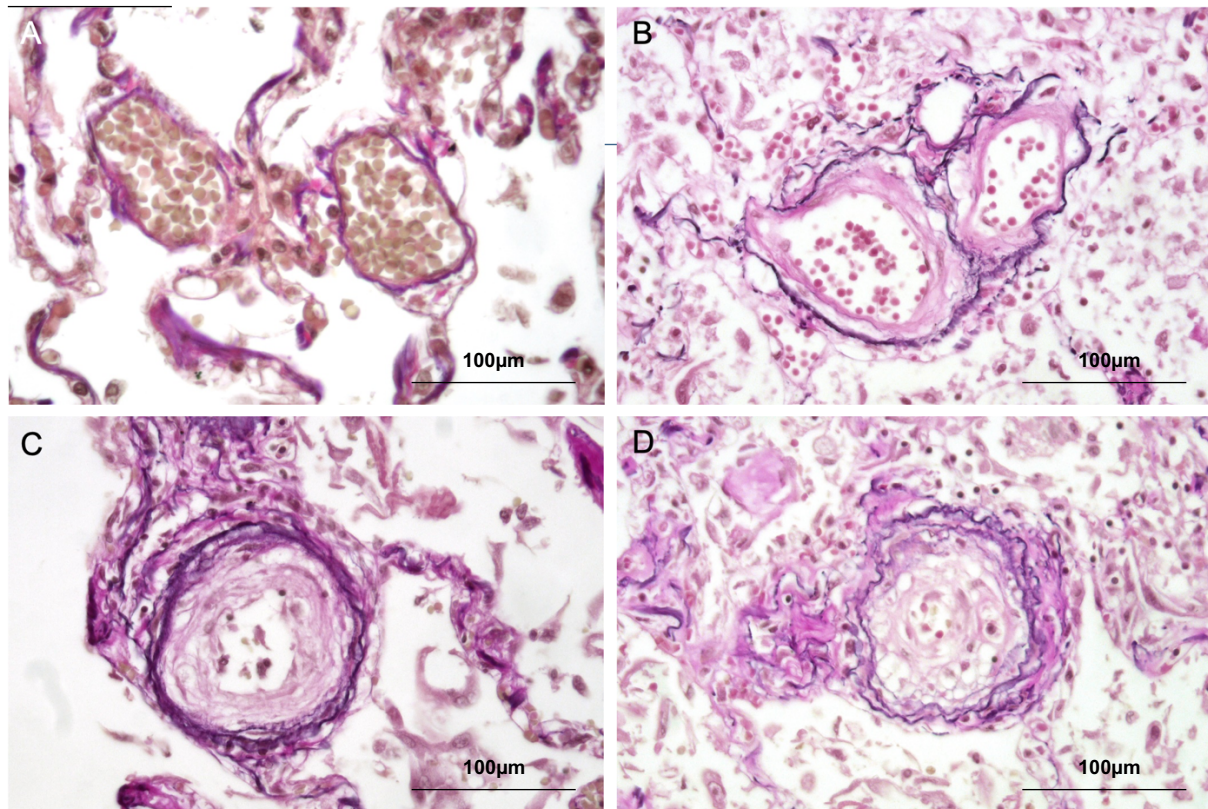


**Abbildung 6** Die Sterne stellen jeweils den Beginn der Auswertung dar. Die blauen Pfeile die jeweiligen Auswertungsverläufe. Der rote Pfeil, wenn keine 100 Venen am unteren Rand des Präparates ausgewertet wurden und der Auswertungsverlauf am unteren Rand des mittleren Abschnittes fortgeführt wurde.

Hierbei wurden die Venen anhand ihres Okklusionsgrades in vier Kategorien eingeteilt: keine Okklusion, Okklusion von 1-33%, von 34-66% oder von 67-100% (Abbildung 7).

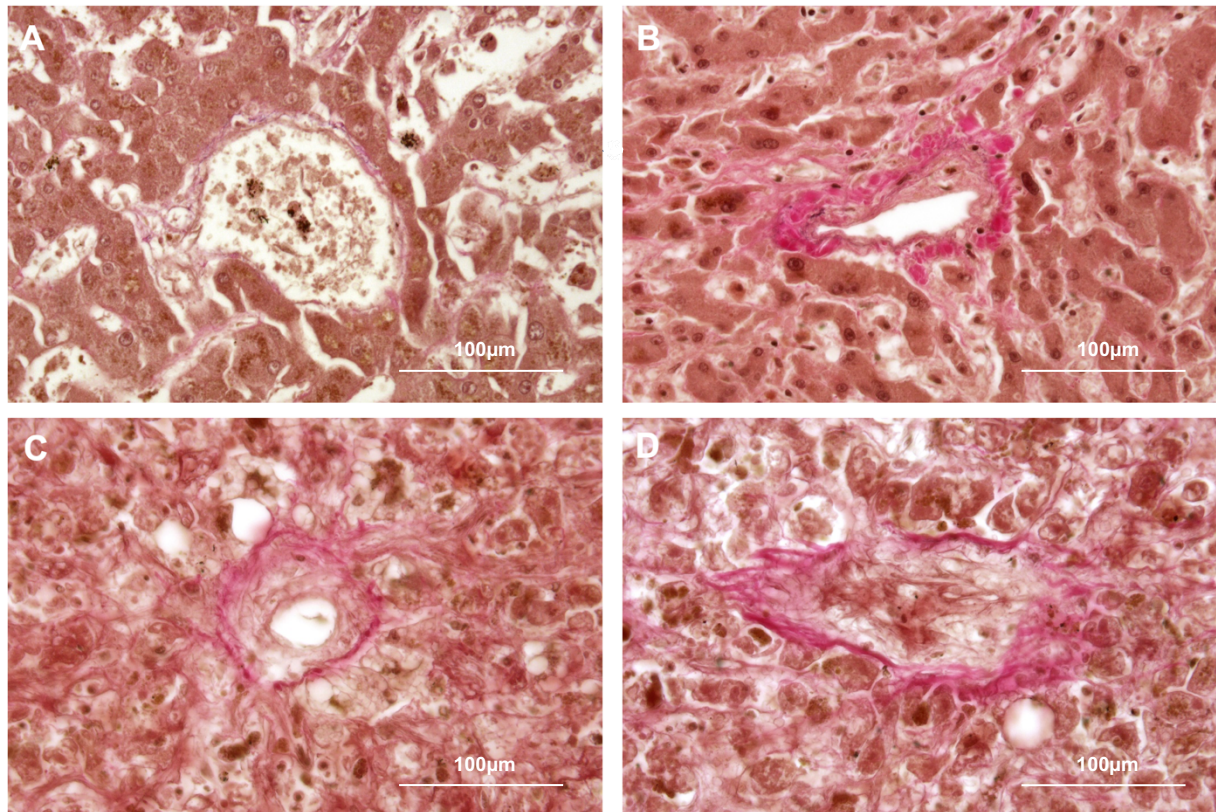
Autolyse war in den pulmonalen Paraffinpräparaten, im Gegensatz zu den Präparaten der parenchymatösen Organen, nicht ausgeprägt und hat die Analyse nicht beeinträchtigt.

Als Kontrollgruppe dienten 12 Obduktionen von Patienten ohne Knochenmarkstransplantation, darunter acht männliche und vier weibliche Patienten mit einem Altersmedian von 53 Jahren (Range 36-71 Jahren). Unter ihnen verstarben zwei an Lymphomen, zwei an einem Karzinom, weitere zwei an einer zentral arteriellen Lungenembolie und die restlichen an Herzversagen. Von jedem dieser Patienten wurde jeweils 5 Lungengewebspräparate gemäß dem oben genannten Schema aufgearbeitet und untersucht.



**Abbildung 7** Histologie von Lungenvenen bei pVOD (Trichrome Stain) A: Normwertige kleine Lungenvene mit einem offenen Lumen, dünner Wand und einer elastischen Lamina. B: Intimaverdickung und Fibrosierung der Vene (<33% Lumenokklusion). C: pVOD mit Verschmälerung des Lumens um 34-66% aufgrund von fibrotischer Intimaverdickung (moderate pVOD). D: pVOD mit mehr als 66% mit annähernd vollständigem Lumenverschluss, loser Fibrosierung der Intima mit eingewanderten inflammatorischen Zellen (fortgeschrittene pVOD). (Kreft et al., 2022: 3)

Für die Auswertungen von SOS wurden HE und Silberfärbungen nach Gomori genutzt. Analysiert wurde dabei ein Objektträger pro Patient, wobei hierbei dieselben oben genannten Kategorisierungen der pVOD verwendet wurden und alle im Schnittpräparat vorhandene Zentralvenen ausgewertet wurden (Abbildung 8). Die Anzahl an Zentralvenen pro Leber-Paraffinschnitt belief sich auf einen Median von 85,5. Die kleinste Anzahl betrug 33 und die größte Anzahl 232. In den meisten Fällen waren Autolyse und präfinale Gewebereaktion eine einschränkende Komponente der Evaluation etwaiger zusätzlicher Leberpathologien, jedoch waren die Lebersinusoide dabei in der Regel ausreichend präserviert. Ausschließlich ein Fall wurde aufgrund von Autolyse und zwei Fälle aufgrund von Zirrhose ausgeschlossen.



**Abbildung 8:** Histologie von hepatischen Zentralvenen bei SOS (Trichrome Stain). A: Normale Zentralvene mit dünner Wand. B: Geringe exzentrische Fibrosierung mit teilweiser Verschmälerung des Lumens <33%. C: Moderate fibrotische Obstruktion der Zentralvene 34-66%. D: Fortgeschrittene Obstruktion der Zentralvene mit mehr als 66% Obstruktion (in der Darstellung vollständig obstruiert). (Kreft et al., 2022: 3)

Zusätzliche Organe wie das Herz, die Nieren, das zentrale Nervensystem, das lymphatische Gewebe, das Pankreas, die Nebennieren, das Weichteilgewebe und das Knochenmark wurden zur Beurteilung von Veränderungen der Venen und Venolen untersucht, es wurde jedoch keine morphometrische Auswertung vorgenommen.

### 3.3.1 Ethikvotum

Ein Ethikvotum liegt vor und wurde für die retrograde Auswertung für die bereits vorliegenden Obduktionspräparate und klinischen Patientendaten von der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz am 08.05.2019 mit der Auftragsnummer 2019-14302 genehmigt.

### 3.3.2 Statistik

Zur statistischen analytischen Auswertung der pVOD und SOS wurden die Kategorien keine, geringgradige Lumenokklusion von 1-33%, moderate bis fortgeschrittene pVOD

33-100% Lumenokklusion und fortgeschrittene pVOD mit größer 67% Okklusion genutzt. Für die Lunge wurden jeweils die Mediane der unterschiedlichen Präparate verwendet.

Die Variation der okkludierten Gefäße innerhalb der verschiedenen Lungenproben jedes ausgewerteten Patienten und zur Bewertung der Intra-Observer-Reproduzierbarkeit der Quantifizierung von pVOD und SOS wurden Fleiss-Kappa- und Cohen's-Kappa-Werte mit linearer Wichtung für die verschiedenen Kategorien mithilfe der AgreeStat-Software (2015.6.2, Advanced Analytics, LLC, Gaithersburg, MD, USA) berechnet.

Zur Validierung des Verfahrens wurden vierzehn ausgewählte Schnitte doppelt ausgewertet und die Daten verglichen. Nach statistischer Auswertung der Intrarater-Reliabilität wurde ein linear gewichteter Cohen's Kappa Koeffizient von 0,55 in der pVOD Gruppe 1-33% und somit, gemäß der Fleiss Kappa benchmark scale (Gwet, 2012), eine intermediäre bis gute Übereinstimmung für die Erkennung vaskulärer Veränderung erreicht. Hierbei lag das 95% Konfidenzintervall bei 0,33 bis 0,76 mit einem Standardfehler von 0,1. In der Gruppe 34-66% wurde ein linear gewichteter Cohen's Kappa Koeffizient von 0,84 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,7 bis 0,98 mit einem Standardfehler von 0,06 ermittelt, welches als annähernd perfekte Übereinstimmung zu werten ist. Der linear gewichtete Cohen's Kappa Koeffizient in der Gruppe 67-100% lag bei 0,73, welches eine substanzielle Übereinstimmung widerspiegelt. Hier lag das 95% Konfidenzintervall bei 0,55 bis 0,91 mit einem Standardfehler von 0,08. (Sun, 2011: 145, 146) Der Cohen's Kappa lag bei 0,83 (exzellent) für die Erkennung von einer pVOD größer als 33% und 0,73 (gut) für eine pVOD unabhängig vom Okklusionsgrad größer als 67%.

Zur Validierung der Leberauswertung wurden nach selbem Schema wie bei der Lunge 14 Schnitte der mit SOS erkrankten Fälle zweifach ausgewertet. Nach statistischer Auswertung der Intrarater-Reliabilität wurde ein linear gewichteter Cohen's Kappa Koeffizienz von 0,76 und somit ein als gut einzustufende Übereinstimmung für die Erkennung erreicht. Ein für die mäßig bis fortgeschrittene Okklusion von 33-100% wurde ein linear gewichteter Cohen's Kappa Koeffizienz von 0,65 ermittelt, welches als intermediär bis gute Übereinstimmung zu werten ist. Der linear gewichtete Cohen's Kappa

Koeffizient für die fortgeschrittene Okklusion von größer 67% lag bei 0,88, welches eine exzellente Übereinstimmung widerspiegelt.(Sun, 2011: 145, 146)

Zur Gegenüberstellung der klinischen Daten mit pVOD wurde die R Software Version 4.1.1 (2021-08-10) genutzt (Team, 2019). Die quantitativen Variablen wurden mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Normalitätstests auf Normalverteilung geprüft. Alle quantitativen Variablen wiesen eine nicht-normale Verteilung auf. Daher wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test angewandt, um zwei unabhängige Gruppen zu vergleichen, wobei die zugrundeliegenden Daten eine abhängige SkalenvARIABLE und eine erklärende Gruppierungsvariable umfassten.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Auswertungsergebnisse der Lungenschnitte

Aus dem Patientenkollektiv wurden insgesamt 430 Lungenparaffinschnitte ausgewertet und mit 60 Schnitten aus der Kontrollgruppe verglichen. In jeder der vorliegenden Gewebeproben der Patienten, die eine Knochenmarkstransplantation erhalten hatten, waren eine geringgradige Lumenokklusion der pulmonalen Venen oder Venolen mit einem Median von 66% an betroffenen Gefäßen nachzuweisen. Die Range lag zwischen 24-86% (Abbildung 7 B). Dabei stellte sich die Okklusion meist konzentrischer Ausprägung dar, ungleich derer nach thrombotischer Vaskulopathie. In der Kontrollgruppe war der Befund ebenfalls vorhanden, jedoch im Gesamten mit einem Median von 12% und einer Range von 4-20% im Vergleich weniger häufig.

Stärker ausgeprägte Fälle wiesen eine hypertrophe Tunica media auf und die externe Lamina elastica war zweigeteilt (Abbildung 7 C+D).

Moderate bis fortgeschrittene Befunde ließen sich ausschließlich bei Patienten, welche eine alloHSCT erhalten hatten, und hier in insgesamt 74 (95%) der Fälle nachweisen. In den meisten dieser Fälle waren jedoch nur wenige Venen und Venolen mit einem Median von 6% der betroffenen Gefäße und einer Range von 1-56,5% betroffen. Lungengewebsnekrosen waren bei keinem Patienten nachweisbar.

Eine 34-66% Okklusion wurde in 383 Schnitten mit einem Median von 6% und einer Range 1-36%, sowie von 66%-100% in 259 Schnitten mit einem Median von 2,5% und einer Range von 1-46% gefunden.

Bezüglich aller individuellen Patienten betrug der prozentuale Mittelwert aller an pVOD betroffenen pulmonalen Venen oder Venolen 76% mit einer Range von 29-99%. Eine pVOD von 33-100% wurde in 74 (95%) Fällen mit einem Median von 6% betroffener Venen mit einer Range von 1-56,5% und darunter eine pVOD von 67-100% in 45 (58%) Patienten mit einem Median von 2% betroffener Venen und einer Range von 0,5-24,5%, ermittelt. Bei den individuellen Patienten bestand eine erhebliche Heterogenität im Prozentsatz der von pVOD betroffenen Gefäße in den verschiedenen Lungelappen. Hierbei lag der Fleiss' Kappa bei 0,36 (mäßig) in der Kategorie aller betroffenen Venen; 0,40 (mäßig) in der Kategorie 33-100% Lumenokklusion und 0,38 (mäßig) in der Kategorie 67-100% Lumenokklusion.

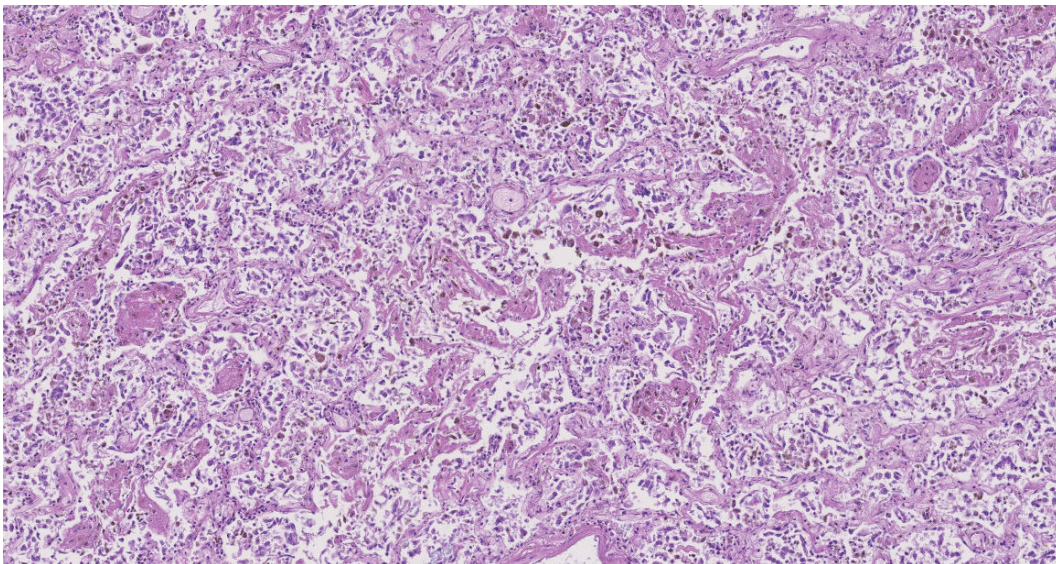
**Tabelle 4:** Lungenhistologie des Patientenkollektivs

<b>Verherrschendes histologisches Muster</b>	<b>Patienten (Anzahl)</b>	<b>pVOD 0-100% Okklusion (Prozent)</b>	<b>pVOD 33-100% Okklusion (Prozent)</b>	<b>pVOD 67-100% Okklusion (Prozent)</b>	<b>BOS Herde (Patientenanzahl)</b>
Organisierende Pneumoniemuster	5	76% (29-98%)	22% (2-56.5%)	2% (0-24.5%)	1
Nicht-spezifische interstitielle Pneumoniemuster	5	82% (48-94%)	9% (6-18%)	2 (1-5.5%)	2
Desquamative interstitielle Pneumoniemuster	12	86% (42-99%)	9% (0-30%)	1,5% (0-12%)	1
Acute Respiratory Distress Syndrome	3	71% (62-95.5%)	4% (0-13.5%)	0% (0-4%)	1
Akute Pneumonien	24	81% (49-98%)	5% (1-42%)	1 (0-19.5%)	3
Physiologische Lungen	22	71.75% (49-99%)	4% (0-37%)	0.25% (0-15%)	2
Emphyseme	7	67% (49-93%)	3% (2.5-13.5%)	0% (0-4.5%)	2

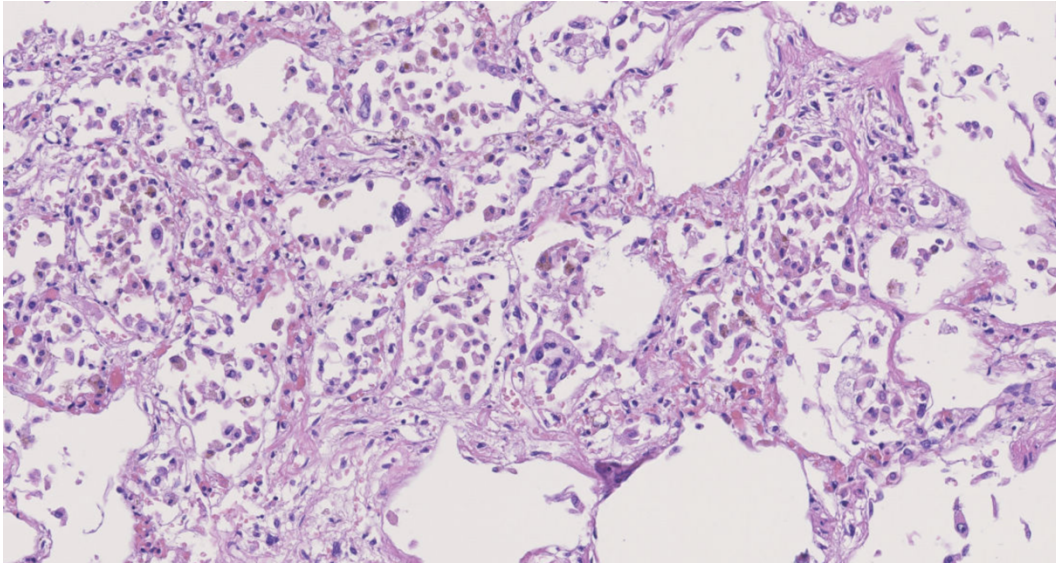
Neun Patienten des Kollektivs hatten eine Abschätzung des pulmonalarteriellen Druckes mittels Echokardiographie, wovon zwei Patienten einen erhöhten Druck aufwiesen. Ein Fall hatte ein systolischen Pulmonalarteriendruck (PAP) von 42mmHg korrespondierend mit 12.4% an moderat bis fortgeschrittener Gefäßokklusion, der andere Fall hatte einen systolischen PAP von 40mmHg und 19,5% der Lungengefäße mit moderater bis fortgeschrittener pVOD. Die verbleibenden sieben Patienten ohne erhöhten

systolischen PAP hatten eine moderate bis fortgeschrittene pVOD mit einem Mittel von 9,4% (Range 3 -16,3%) der Gefäße.

Die Mehrzahl der untersuchten Lungenproben zeigten entzündliche Veränderungen des Parenchyms, wobei die akute Pneumonie am häufigsten vertreten war (Abbildung 9) und meist zum Tod des Patienten führte. 22 Patienten wiesen im Patientenkollektiv einen physiologischen Befund in der histologischen Auswertung auf. Am dritthäufigsten war die desquamative interstitielle Pneumonie (Abbildung 10) mit zwölf Fällen. Daneben wiesen sieben Patienten ein substanzielles Lungenemphysem (Abbildung 11) auf. In jeweils fünf Fällen fand sich der Befund einer organisierenden Pneumonie (Abbildung 12) und einer nicht-spezifischen interstitiellen Pneumonie (NSIP).



**Abbildung 9** Histologische Darstellung einer akuten Pneumonie, mit Vermehrung von Entzündungszellen, insbesondere Granulozyten in den Alveolen (HE Färbung in 5 facher Vergrößerung)

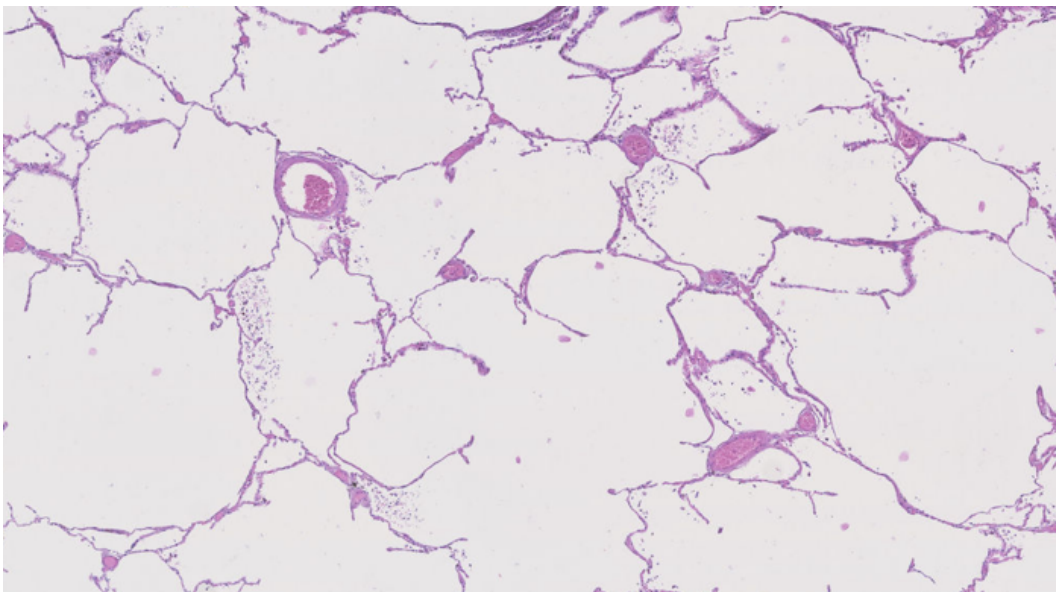


**Abbildung 10** Histologische Darstellung einer desquamativen interstitiellen Pneumonie mit Darstellung von abgeschilferten alveoläre Deckzellen in den Alveolen (HE Färbung in 10-facher Vergrößerung)

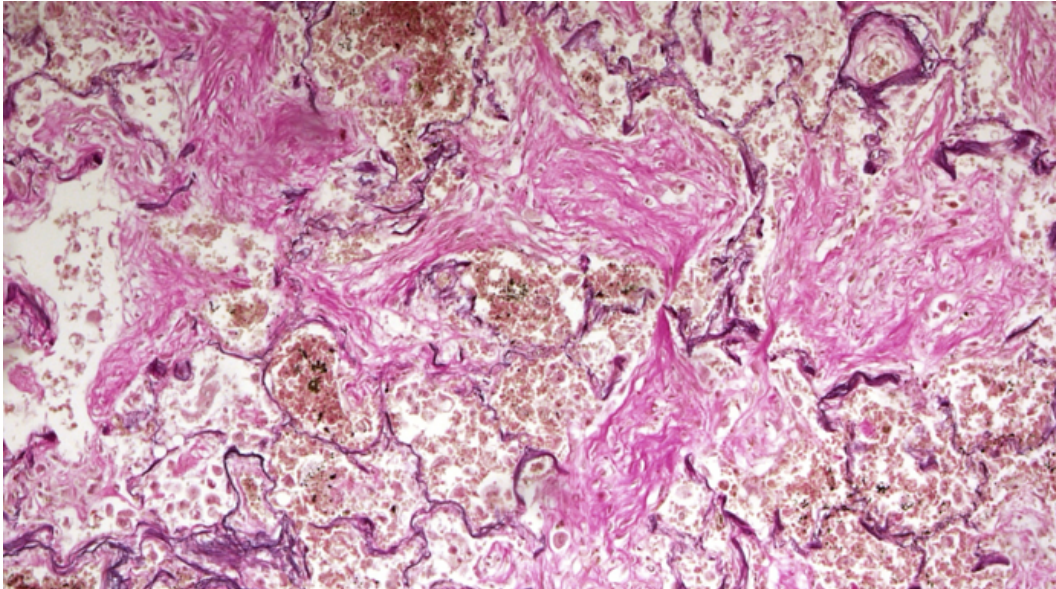
Eine akute Lungen GVHD war in der klinischen Evaluation der dritten Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz bei keinem der Patienten beschrieben, wohingegen eine cGVHD der Lunge bei fünf Patienten beschrieben wurde und bei einem Patienten ein entsprechender Verdacht bestand. Von den fünf klinischen Lungen cGVHD Fällen zeigten zwei Fälle in unserer histologischen Auswertung das Bild einer ARDS mit mäßig bis fortgeschrittener pVOD, einer der zwei hatte eine geringgradige zentrale COP. Die restlichen drei Fälle zeigten zwei das Bild einer floriden Pneumonie und einer eines Lungenemphysems. Die Auswertung der pVOD zeigte keine bis geringgradige Lumenokklusionen. Bei keinen der drei Fälle konnte eine COP oder BOS nachgewiesen werden. Der klinische Verdachtsfall zeigte das Bild einer DIP mit einer ubiquitären COP und mäßig bis fortgeschrittener pVOD.

Bei 26 Patienten lag eine CT-Bildgebung des Thorax vor, zwei von den Bildgebungen zeigten das Bild einer Lungen GVHD und von diesen wurde einer mit cGVHD der Lunge diagnostiziert. Ein weiterer wurde im CT mit fraglicher Lungen GVHD als Diagnose befundet. Von den bildmorphologisch als Lungen GVHD gewerteten Befunden zeigte unsere histologische Auswertung bei beiden eine floride Pneumonie ohne COP oder BOS und bei der pVOD-Auswertung keine bis geringgradige Lumenokklusion. Der Verdachtsfall zeigte das histologische Bild einer physiologischen Lunge ohne BOS oder COP mit geringgradiger und mäßiger venöser Lumenokklusionen.

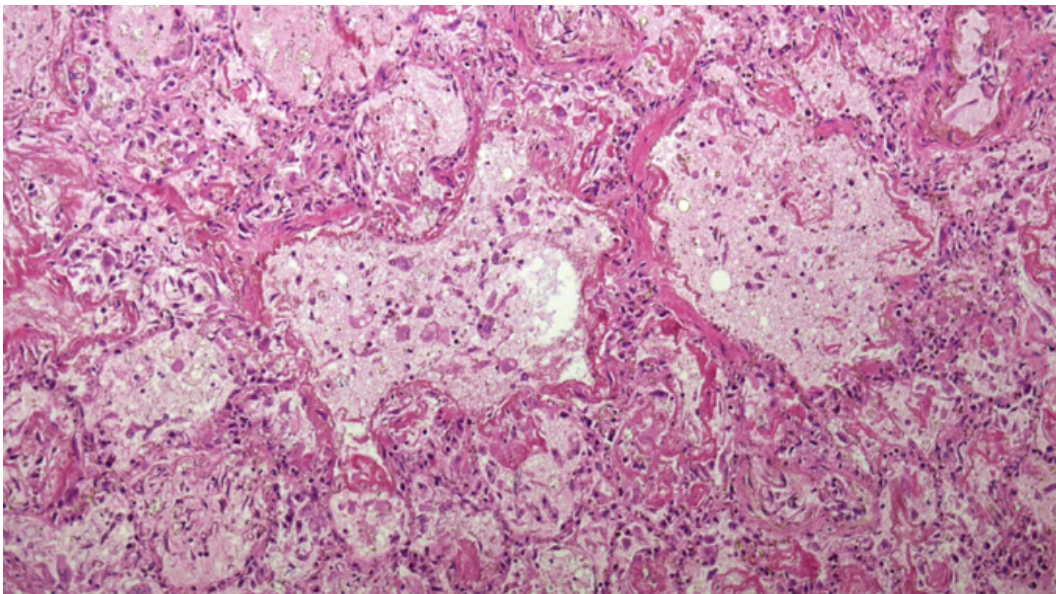
Drei Patienten des Kollektivs erhielten 26, 21 bzw. 63 Tage vor ihrem Versterben eine Lungenbiopsie. Ein Befund (Biopsie 26 Tage vor Versterben) wurde mit fortgeschrittener Intimafibrose und Hypertrophie der segmentalen Arterien im Sinne einer Vaskulopathie als mäßig ausgeprägte cGVHD befundet (nebenbefundlich Anzeichen einer ARDS). Im Rahmen der postmortalen Auswertung dieser Forschungsarbeit konnten eine COP, BOS, pVOD und NSIP dargestellt werden. Ein zweiter Fall (Biopsie 21 Tage vor Versterben) erhielt die Punktion mit Fragestellung einer möglichen GVHD bei klinisch neu aufgetretenen Infiltraten. Hier konnte eine cGVHD mit Bild einer unspezifischen Vaskulitis und lymphozytärer Bronchitis nicht nachgewiesen oder sicher ausgeschlossen werden. In unserer Auswertung zeigte sich das Bild einer ARDS (Abbildung 13) und NSIP (Abbildung 14) mit primär keiner bis geringgradiger venöser Lumenokklusion. Der dritte Fall konnte bei unzureichendem Probematerial nicht ausgewertet werden.



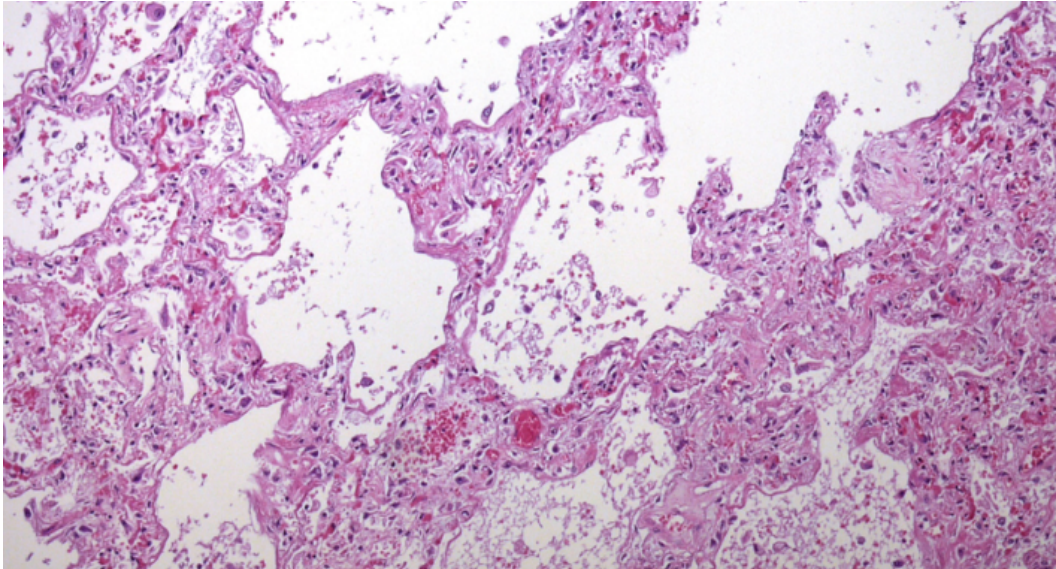
**Abbildung 11** Histologische Darstellung eines Lungenemphysems mit erweiterten Lufträumen bei schmalen Alveolarsepten (HE Färbung in 2,5 facher Vergrößerung)



**Abbildung 12** Histologische Darstellung einer organisierenden Pneumonie mit Fibroblastenproliferaten in den Alveolarräumen, die Alveolarsepten sind erhalten, jedoch verbreitert und entzündlich überlagert (EVG Färbung in 10 facher Vergrößerung)



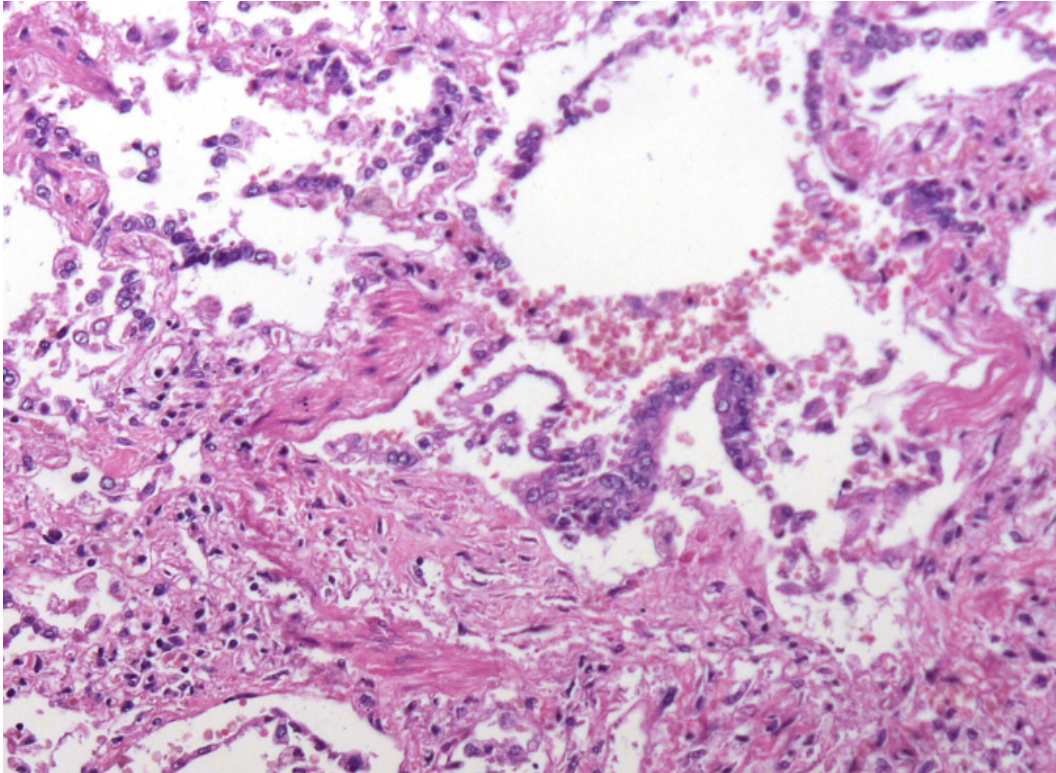
**Abbildung 13** Histologische Darstellung eines Acute Respiratory Distress Syndroms mit intraalveolärem Ödem und hyalinen Membranen an den Alveolarsepten (HE Färbung in 10 facher Vergrößerung)



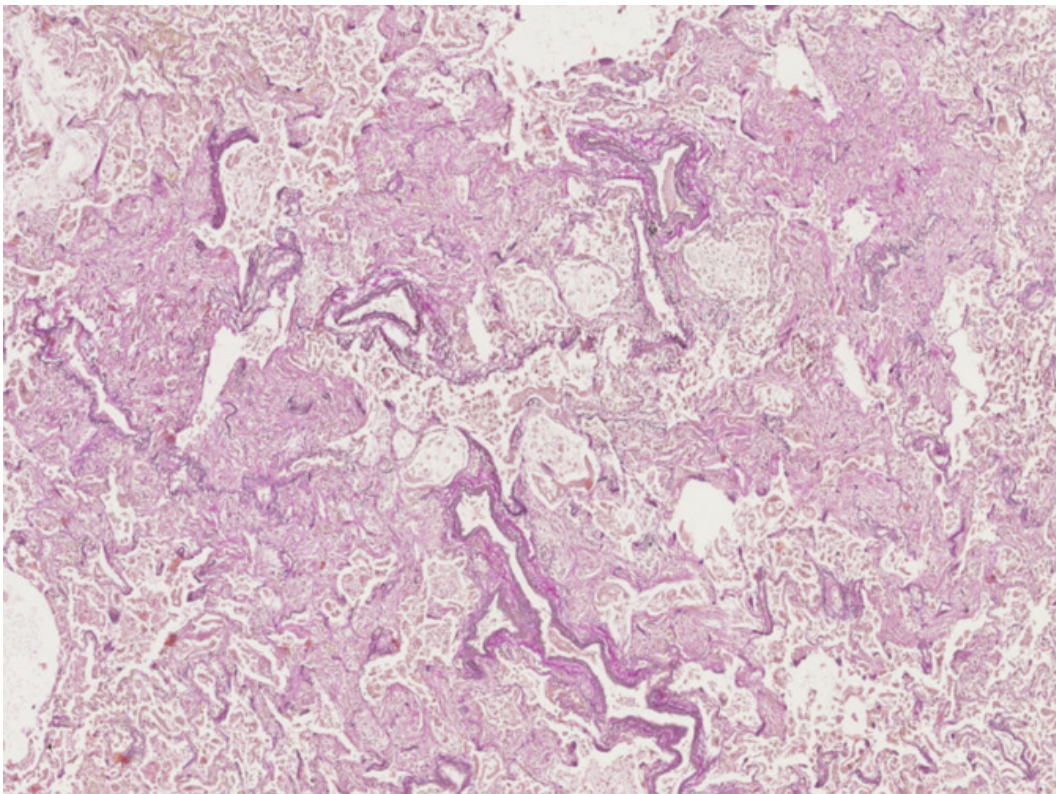
**Abbildung 14** Histologische Darstellung einer NSIP mit verbreiterten Alveolarsepten und darin lymphozytären Entzündungszellinfiltrat (HE Färbung in 10 facher Vergrößerung)

Im Patientenkollektiv stellten sich akute und chronische Lungenerkrankungen wie die organisierende und die unspezifische Pneumonie dar. Bronchiolitis-Obliterans-Foki waren lediglich in 20 von 430 (4,7%) Lungengewebschnitten mit einer Prävalenz von beständig weniger als einen Fokus pro mm<sup>2</sup> vorhanden. Insgesamt konnten bei nur elf der Patienten eine BOS (Abbildung 15) ermittelt werden.

Bei 89 Schnittpräparaten (20,7%) wiesen 20 zumindest herdförmig eine organisierende Pneumonie auf, wobei 53 Schnitte zentrale-, 38 ubiquitäre-, fünf periphere- und zwei subpleurale Ausprägungsmuster vorwiesen. Insgesamt wurde bei 43 Patienten (55%) eine organisierende Pneumonie nachgewiesen.



**Abbildung 15** Histologische Darstellung einer BOS eines Patienten mit pulmonaler cGvHD mit verdickter Wand der Bronchiolen, deren abgeschilferte das Epithel zum Teil noch erkennbar ist sowie einem Fibroblastenproliferate das Lumen der Bronchiolen. (HE Färbung in 20 facher Vergrößerung)



**Abbildung 16** Histologische Darstellung eines COP Herdes mit klinischem Verdacht einer pulmonalen GVHD (EVG Färbung in 2,5 facher Vergrößerung)

In der statistischen Auswertung fand sich keine signifikante Korrelation zwischen pVOD und anderen spezifischen Lungenerkrankungen inklusive der akuten Pneumonie, der desquamativen Pneumonie, des ARDS, der organisierenden oder nicht-spezifischen Pneumonie und der Bronchiolitis obliterans.

#### **4.2 Auswertungsergebnisse lungenfremder Schnitte**

In Organen wie dem Herzen, der Leber, dem Pankreas, der Nieren, der Milz, dem zentralen Nervensystem und dem losen Bindegewebe ließen sich ausschließlich in der Leber signifikante Alterationen der Leberzentralvenen darstellen (Abbildung 8). Dabei zeigte sich hier analog zu den Befunden in der Lunge eine subendotheliale Ödembildung mit losem bis hin zu derbem Bindegewebe mit Einengung des Lumens. Ein SOS der Zentralvenen war bei 42 von 72 Patienten zu finden. Davon waren im Mittel 5,5% der Venen mit einer Range von 0,7-55,5% erkrankt. Eine Obstruktion von 33-100% war in 29 Fällen mit einem Mittelwert von 4% mit einer Range von 1,2-45,5% der Venen betroffen. Davon waren Einengungen von über 67% in 21 Patienten mit einem Mittel von 4,9% und einer Range von 0,8-33,5% gefunden worden. Statistisch ließ sich keine signifikante Korrelation zwischen der SOS und der pVOD abbilden.

#### **4.3 Klinische Korrelationen**

Von allen 78 in unserer Studie eingeschlossenen Patienten überlebten ausschließlich 12 Patienten länger als ein Jahr nach alloHSCT. Bei den meisten Fällen stellte dabei eine Infektion die unmittelbare Todesursache dar (61 Fälle). Die Lungen-GVHD wurde jedoch bei fünf und ein ARDS bei zwei Fällen als klinische Todesursache gewertet. Unter den Lungen-GVHD Fällen zeigte ein Fall eine ARDS mit geringgradige COP und kein BOS mit mäßig bis fortgeschrittene venöser Lumenokklusion in der pVOD-Auswertung. Ein weiterer eine DIP mit ubiquitärer COP (Abbildung 16) ohne BOS mit mäßig bis fortgeschrittene venöse Okklusion. Der dritte Fall zeigte das Bild einer NSIP mit COP und BOS mit mäßig bis fortgeschrittene venöse Okklusion. Der vierte Fall eine organisierende Pneumonie mit COP aber keinem BOS mit mäßig bis fortgeschrittener pVOD. Der fünfte Fall eine NSIP mit COP aber keiner BOS mit geringgradiger venöse Okklusion.

Eine Bronchiolitis obliterans und eine pVOD mit Okklusionsausmaße von 67-100% Lumeneinengung waren signifikant mit der zeitlichen Dauer nach alloHSCT assoziiert

(jeweils  $p < 0,05$ ). Keine der histologischen Parameter standen jedoch signifikant mit dem Geschlecht, des Alters oder vorbestehender Grunderkrankungen in Korrelation.

Signifikante, jedoch geringe Korrelation der pVOD war nach Konditionierungsregimen (Abbildung 17) mit Cyclophosphamid oder die Kombination aus Cyclophosphamid mit Bestrahlungstherapie assoziiert. Eine Korrelation konnte bei mäßiger bis fortgeschrittener pVOD mit (33-100% Okklusion;  $p < 0,05$ ) und bei fortgeschrittener pVOD (67-100% Okklusion;  $p < 0,01$ ) signifikant mit jeweils  $p$  Werten von  $< 0,05$  ermittelt werden. Außerdem waren Konditionierungsschemata, die Fludarabin enthielten, mit mäßiger bis fortgeschrittener pVOD (33-100% Okklusion;  $p \leq 0,05$ ) assoziiert, und solche, die Antithymozytenglobulin enthielten, mit fortgeschrittenem pVOD (67-100% Okklusion;  $p \leq 0,05$ ). Die alleinige Bestrahlung und Spendentypus wiesen keine Korrelation mit der pVOD auf.

In 50 Patientenfällen wurden Episoden von aGVHD in Darm-, Haut- oder Lebergewebe dokumentiert. Diese Patienten hatten eine mäßige bis fortgeschrittenen pVOD, die 5% der Venen mit einer Range von 0-56,5% umfasste.

Neun Patienten hatten eine cGVHD mit Beteiligung der Leber, der Haut, der Augen und der Lunge, bei denen wir eine mäßige bis fortgeschrittene pVOD mit einem Median von 5 % der Venen mit einer Range von 0-24% feststellten. Von diesen Patienten wiesen sechs Fälle mit bekannter Lungen GVHD eine mäßige bis fortgeschrittene pVOD mit einer Venenbeteiligung von einem Median von 11 % und einer Range von 3-4% auf. Es gab jedoch keine signifikante Korrelation zwischen akuter oder chronischer GVHD und pVOD.

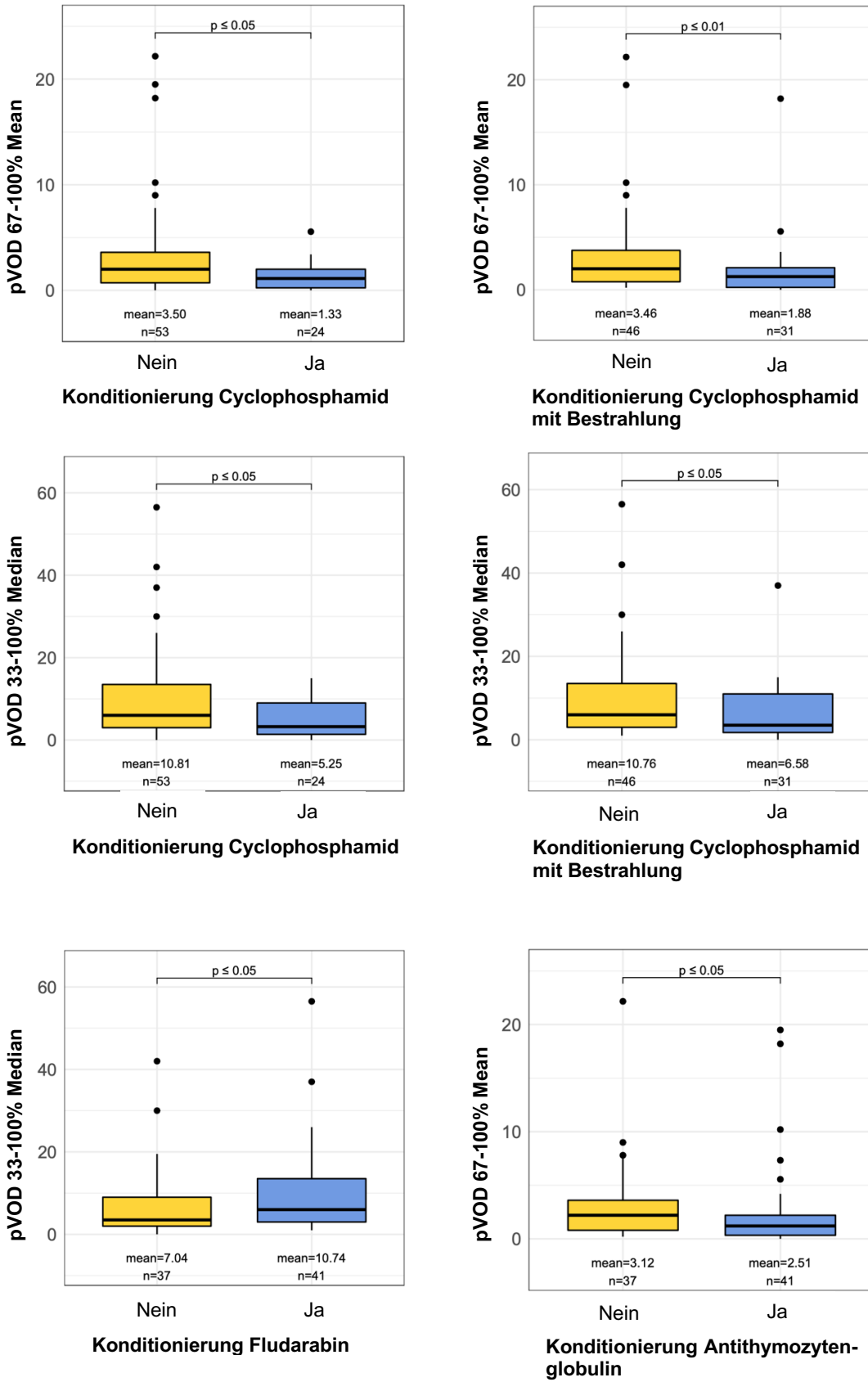


Abbildung 17

## 5 Diskussion

Die alloHSCT wurde weltweit schon circa eine halbe Millionen Mal durchgeführt und im Verlauf der Zeit konnte die Mortalitätsrate dabei mittels diverser Maßnahmen wie verbesserter Spenderauswahl, GVHD Prävention, Transfusions-Management und Infektprophylaxe signifikant reduziert werden. Innerhalb von zwanzig Jahren zeigte sich ein Rückgang von 30% auf 16%. Trotzdem verbleiben die nicht Infekt bedingten Lungenveränderungen nach HSCT ein Faktor, der maßgebend zur Morbidität und Mortalität des Patienten beiträgt und einen immer wichtigeren Stellenwert einnimmt. Bis dato stellt das Erreichen eines positiven Patientenoutcomes eine Herausforderung dar. (Christopeit et al., 2021: 322, Herold, 2022: 101, Vande Vusse and Madtes, 2017: 233, Fraebel et al., 2023: 82, Carreras E, 2019: 177)

In unserem Patientenkollektiv ließ sich in jeder untersuchten Gewebeprobe der Lunge nach alloHSCT eine pVOD darstellen. Dabei zeigten die meisten der betroffenen pulmonalen Venen und Venolen jedoch lediglich eine geringe Verengung mit Okklusionen von 33% oder weniger des Lumens. Obwohl kein Schwellenwert bezüglich des Beginns einer pVOD im Vergleich zur Einstufung als gesunde Vene besteht, wird als Standard eine 50% oder höhergradige Okklusion zur Beschreibung einer pVOD verlangt (William D. Travis, 2002: 767-792, Montani et al., 2009: 189-190). Indessen, auch wenn ausschließlich venöse Einengungen von 67% des Lumens oder mehr als pVOD gewertet werden, war die pVOD die am meisten prävalente der pathologischen Veränderungen nach alloHSCT, welche in den Lungenpräparaten gefunden wurde. Sie betraf 58 % der Patienten. Diese Prävalenz fiel höher aus als die der Obduktionsstudie von Gazourian et al. (Gazourian et al., 2017), in welcher das Auftreten einer pVOD mit 34,3% beschrieben wurde. Jedoch war in besagter Studie die Anzahl der untersuchten Lungenschnitte nicht angegeben und im Rahmen der ungleichmäßigen Verteilung der Ausprägungsgrade unserer Lungenschnitte könnte mit unserer Methode der im Durchschnitt fünf Lungenpräparate pro Patienten und der Auswertung von 100 Venen und Venolen pro Schnitt zu einer höheren Sensitivität geführt haben und damit möglicherweise die Differenz erklären.

Da einige Autoren eine Lungenbiopsie oder Lungenresektion zur Diagnosestellung einer pVOD trotz erhöhter Blutungsgefahr am lebenden Patienten empfehlen oder diese

bei möglichen differenzialdiagnostischen parenchymatösen Lungenerkrankungen indiziert sein kann (Bunte et al., 2008: 677-686, Mandel et al., 2000: 1964-1973, Vande Vusse and Madtes, 2017: 233-248), vermag dies im Rahmen der Abschätzung eines möglichen Stichprobefehlers relevant werden und im diagnostischen Setting in Betracht gezogen werden. In unserem Patientenkollektiv erhielten nur drei Patienten zur Lebzeit eine Lungenbiopsie. Trotz der Tatsache, dass eine Biopsie Goldstandard in der Diagnostik der IPS ist, waren möglicherweise konservative Befundungen zur Diagnosefindung ausreichend oder es wurde von Biopsien bei erhöhtem Mortalitätsrisiko vor allem in der frühen Posttransplantationszeit abgesehen (Panoskaltsis-Mortari et al., 2011: 1265). Möglicherweise könnten die anfänglich unspezifischen Symptome der Belastungsdyspnoe mit Abgeschlagenheit und erschwerte Differenzierbarkeit zur Symptomatik anderer Formen der PAH zu einem späten Verdacht auf eine pVOD geführt haben. Des Weiteren könnte die erhöhte Mortalitätsrate von fast 72% im ersten Jahr und in Anbetracht des medianen Überlebens unseres Patientenkollektivs von 111 Tagen nach alloHSCT dazu geführt haben, dass im Laufe des verbliebenen Lebens der Patienten keine Diagnostik mehr durchführbar war. (Balko et al., 2017: 207, Peros-Golubicic et al., 2007: 155, Siddiqui and Charoenpong, 2025, Deshwal et al., 2025: 1)

Hervorzuheben ist, dass die pVOD in unserem Patientenkollektiv eine deutlich höhere Prävalenz im Vergleich zu den klassischen GVHD Pathologien der Lunge wie beispielsweise dem BOS zeigte. Daraus lässt sich der Rückschluss ziehen, dass häufiger nach alloHSCT mit einer höheren Inzidenz der pVOD zu rechnen ist, als bisher vermutet, sowie dass diese Diagnose in die klinischen Überlegungen bei pulmonaler Symptomatik einbezogen sein sollte.

Als Pathogenese der pVOD nach alloHSCT werden toxische Auswirkungen der zytoreduktiven Therapie und immunologische Reaktionen, die das vaskuläre Endothel angreifen, diskutiert. Dabei wird unter den Chemotherapeutika dem Cyclophosphamid am häufigsten als Auslöser einer pVOD angegeben (Bunte et al., 2008: 677-686, Cooke, 2005: 25-36, Gazourian et al., 2017: 1767-1772). Auch in unserer Untersuchung ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen der alleinigen Applikation von Cyclophosphamid und der Kombination von Cyclophosphamid mit einer Bestrahlungstherapie während der Konditionierungsregimen demonstrieren. Unsere Analysen zeigten zusätzlich, dass pVOD auch mit dem Konditionierungsregime mit Fludarabin und

Antithymozytenglobulin assoziiert ist. Signifikante Korrelationen der pVOD mit anderen Konditionierungsregimen konnten nicht nachgewiesen werden. Dabei muss jedoch in Betracht gezogen werden, dass die Medikamente, welche in Konditionierungsregimen genutzt wurden, in unserem Kollektiv jeweils nur einer kleinen Anzahl an Patienten appliziert wurden. Hier könnten weitere Studien mit besser standardisierten Regimen sinnvoll sein.

Da die pVOD und die SOS ein sehr ähnliches histologisches Bild zeigen und im Setting nach alloHSCT vorkommen, wurde von manchen Autoren ein gemeinsamer pathophysiologischer Mechanismus diskutiert (Gunther et al., 2019: 1159-1175, Shulman et al., 1994: 1171-1181). Wir haben jedoch keine signifikante Korrelation zwischen einer hepatischen SOS bezüglich der durchgeführten Therapien aufzeigen können. Auch ergab sich keine signifikante Korrelation mit der pVOD. Nichtsdestotrotz waren die Lungen und die Leber die einzigen Organe, in denen eine venookklusive Erkrankung darstellbar war, was sich am ehesten durch eine gewebsspezifische Spezialisierung des Venenendothels unterschiedlicher Organe und mit einer besonderen Vulnerabilität der Lungenvenen und der zentralen Venen der Leber erklären lässt (Jambusaria et al., 2020).

Neben dem Setting einer alloHSCT wurde die pVOD auch bei Patienten mit autoimmunen Erkrankungen beschrieben (Gunther et al., 2019: 1166, Mandel et al., 2000: 1970, Montani et al., 2009: 191-192). Deshalb vermutet man, dass von T-Zellen ausgelöste Immunreaktionen maßgeblich zu der Entstehung einer pVOD beitragen können. Jedoch konnten wir keine signifikante Korrelation der pVOD mit Episoden einer GVHD feststellen, die ebenfalls zu großen Teilen T-Zell-vermittelte ist. Bezüglich pVOD im Rahmen einer Venopathie berichtete die Gazourian et al. Studie (Gazourian et al., 2017: 1767-1772) von einer 79 prozentigen Korrelation mit einer aGVHD und einer 100 prozentigen Korrelation mit einer cGVHD. Xu et al. (Xu et al., 2013: 1233-1240) beschrieben eine lymphozytäre Perivaskulitis der Lungenvenen im Zusammenhang mit einer cGVHD-bedingten Lungenschädigung. Die Korrelation einer pVOD mit dem Zeitverlauf nach alloHSCT könnte deshalb das Resultat einer anhaltenden, möglicherweise klinisch unterschweligen Alloimmunreaktion der Spenderzellen auf die Wand der Venen bzw. die Endothelien der Venen sein. In unserem Kollektiv konnten wir jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer aGVHD

oder cGVHD in der Vorgeschichte und einer pVOD feststellen. Die einzige Ausnahme bildeten Patienten mit einer klinischen Diagnose einer Lungen-GVHD, die tendenziell eine höhere Rate an pVOD aufwiesen, obwohl auch diese Korrelation statistisch nicht signifikant war. Es konnte ferner auch kein signifikanter Zusammenhang zur SOS in unserer Patientengruppe festgestellt werden.

Bis dato gilt die Lungentransplantation als einzig kurative Therapieoption der pVOD. In unserem Patientenkollektiv befand sich kein Patient, der eine Lungentransplantation erhielt, jedoch war auch kein Fall mit pVOD als klinischer Todesursache in unserem Kollektiv, passend zu der von Bunte et. al. deklarierten Behauptung, dass die pVOD antemortem oftmals unerkannt bleibt. Erwähnenswert ist, dass jedoch zwei Fälle an einem Rechtsherzversagen und ein Fall an einer kardialen Dekompensation starb. Dies legt nahe, dass zumindest zwei Fälle einen pulmonalen Hypertonus, welcher möglicherweise mit einer pVOD assoziiert war, gehabt haben könnten.

Da in Einzelfalldarstellungen von pVOD-Rezidiven nach Lungentransplantation im Transplantat berichtet wurde, konnte diese in unserer Studie nicht evaluiert werden und wäre Substanz weiterer Forschungsarbeiten. Möglicherweise muss die Transplantation als kurative Option als solches in Frage gestellt werden. Dagegen spricht jedoch eine gleichzusetzende Langzeitüberlebensrate wie der nach idiopathischer PAH indizierten Lungentransplantation. (Bunte et al., 2008: 677, 683, Nossent et al., 2024)

Beim Durchführen unserer Obduktionsstudie hatten wir eine inhärentes retrospektives Studiendesign mit einer hochselektiven Auswahl der eingeschlossenen Patienten. Aus diesem Grund könnten unsere Ergebnisse nicht vorbehaltlos als repräsentativ für alle Patienten nach alloHSCT gelten. Des Weiteren konnten wir keine Korrelation zwischen unseren histologischen Befunden mit der klinischen Diagnose einer pVOD nachweisen, da der PAP nur an einer kleinen Anzahl an Patienten gemessen wurde und keine Werte zum pulmonalen Widerstand vorlagen. Obwohl sich eine gewisse Korrelation zu unseren histologischen Befunden einer pVOD darstellen ließ, war diese nicht ausreichend, um eine fundierte statistische Aussage zu treffen. Da die pVOD jedoch die häufigste Lungenpathologie in unserer Studie war, könnte zur frühzeitigen Erkennung bei Verdacht auf eine nicht-infektbedingte Lungenveränderung oder beim klinischen Anhalt auf einen beginnenden pulmonalen Hypertonus, ein Screening mittels Echokardiographie oder Rechtsherzkatheteruntersuchung sinnvoll sein.

Viele der untersuchten Patienten verstarben an einer akuten Pneumonie, welche in der histologischen Auswertung der alveolaren Septen und Lungengefäßen ein Einfluss gewesen sein könnte. Nichtsdestotrotz ermöglichte diese Herangehensweise eine ausreichende Anzahl an repräsentativen Lungengewebschnitten nach alloHSCT, da vorbestehende Lungenbiopsien selten durchgeführt wurden und ein operativer Eingriff an der Lunge in dieser Patientengruppe selten indiziert ist. Zudem liefert eine Biopsie auch deutlich weniger Gewebe, als man bei einer Obduktion Untersuchung kann. Ein weiterer Aspekt von obduktionsgewonnenen Schnitten könnten die autolytischen Veränderungen darstellen, welche minimale Pathologien maskieren könnten, wobei in unserer Studie die Schnitte generell gut erhalten waren.

Bezüglich der Reproduktion ausgewerteter Ergebnisse zeigten sich die niedrigste Übereinstimmung in der Gruppe der 1-33% Okklusion, welche am meisten physiologischen Gefäßen ähneln und dementsprechend die Unterscheidung zwischen gesundem und minimal erkranktem histologischem Gewebe erschweren könnte, wie es sich in der Auswertung der Kontrollgruppe widerspiegelt. In den Leberschnitten war die Autolyse meist weiter fortgeschritten, welche zu einer schlechteren Reproduzierbarkeit in der Gruppe 1-33% SOS führte und eine weitere differenzierte histologische Auswertung anderer Veränderungen des Organs bezüglich anderer transplantationsassoziierter Pathologien behinderte. Die Reproduzierbarkeit der primär ausgewerteten pVOD und SOS Daten war jedoch zumindest bei den fortgeschritteneren Fälle durchaus akzeptabel.

Zusammenfassend hat eine pVOD mit größer 33% Okklusion des vaskulären Lumens die höchste pulmonale histopathologische Prävalenz nach alloHSCT, wenngleich nur eine limitierte Anzahl an Gefäßen betroffen sind. Sie ist mit spezifischen Konditionierungsregimen assoziiert und nimmt im Zeitverlauf nach der alloHSCT zu. Eine Assoziation mit weiteren Lungenerkrankungen, einer aGVHD oder cGVHD oder SOS konnte nicht nachgewiesen werden.

## 6 Zusammenfassung

Die pVOD ist eine potenziell lebensbedrohliche Folge der alloHSCT und ist mit einer hohen Mortalitätsrate in den ersten zwei Jahren nach Diagnose assoziiert. Sie wird als Untergruppierung der pulmonalarteriellen Hypertonie gelistet.

Ziel der vorangegangenen Studie war es, die Prävalenz und Verteilung der pVOD nach alloHSCT anhand morphometrischer Auswertung zu ermitteln und die Ergebnisse mit Befunden der Lunge, SOS der Leber und Therapiedaten, insbesondere der Konditionierung, einer GVHD und dem klinischen Verlauf zu korrelieren. Hierbei wurden die venöse Lumenokklusion in den Lungenpräparaten in folgende Kategorien eingestuft: keine bis geringgradige Okklusion (0-33%), mäßige Okklusion (34-66%) und fortgeschrittene Okklusion (67-100%). In der vorgelegten Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Obduktionskohortenstudie an 78 Patienten, welche zu Lebzeiten eine alloHSCT erhielten.

Es ließ sich bei allen Patienten eine geringgradige Intimaverdickung nachweisen (Median 66% der Venen). Moderate bis fortgeschrittene pVOD war in 95% der Fälle vorhanden, jedoch nur bei einer prozentual kleinen Anzahl an Venen und Venolen (Median 6%). Die pVOD war nicht signifikant mit anderen histopathologischen Ergebnissen, inklusive der akuten-, der desquamativen-, der nicht-spezifischen-, der organisierenden Pneumonie, dem ARDS und dem BOS assoziiert.

Die pVOD war statistisch signifikant mit Konditionierungsregimen die Cyclophosphamid, Fludarabin oder Antithymozytenglobulin enthielten und der Zeitdauer nach alloHSCT korreliert. Die pVOD war nicht mit einer GVHD, Spendercharakteristiken oder einer SOS der Leber korreliert.

Die pVOD war in unserer Untersuchung die pathologische Veränderung mit der höchsten Prävalenz in der Lunge nach einer alloHSCT, wobei sie in der Regel nur eine begrenzte Anzahl der venösen Gefäße betrifft. Dies lässt vermuten, dass die Prävalenz einer allermeist unerkannten, wohl auch zumeist noch subklinischen pVOD nach alloHSCT recht hoch sein kann. Dahingehend stellt es sich als sinnvoll dar, nach alloHSCT ein größeres Augenmerk auf eine mögliche pVOD zu haben, um frühzeitig eine Diagnosefindung zu ermöglichen und eine mögliche Therapie zu gewährleisten.

## 7 Literaturverzeichnis

- BALKO, R., EDRISS, H., NUGENT, K. & TEST, V. 2017. Pulmonary veno-occlusive disease: An important consideration in patients with pulmonary hypertension. *Respir Med*, 132, 203-209.
- BAZINET, A. & POPRADI, G. 2019. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Curr Oncol*, 26, 187-191.
- BERGERON, A., CHEVRET, S., CHAGNON, K., GODET, C., BERGOT, E., PEFFAULT DE LATOUR, R., DOMINIQUE, S., DE REVEL, T., JUVIN, K., MAILLARD, N., REMAN, O., CONTENTIN, N., ROBIN, M., BUZYN, A., SOCIE, G. & TAZI, A. 2015. Budesonide/Formoterol for bronchiolitis obliterans after hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*, 191, 1242-9.
- BÖCK, U. 2021. *Wedge-Druck* [Online]. Pschyrembel online. Available: <https://www.pschyrembel.de/Wedge-Druck/K0P27> [Accessed].
- BUNTE, M. C., PATNAIK, M. M., PRITZKER, M. R. & BURNS, L. J. 2008. Pulmonary veno-occlusive disease following hematopoietic stem cell transplantation: a rare model of endothelial dysfunction. *Bone Marrow Transplant*, 41, 677-86.
- CARRERAS E, D. C., MOHTY M, KRÖGER N, EDITORS 2019. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. In: CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KRÖGER, N. (eds.) *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH): Springer, Copyright 2019.
- CHRISTOPEIT, M., SCHMIDT-HIEBER, M., SPRUTE, R., BUCHHEIDT, D., HENTRICH, M., KARTHAUS, M., PENACK, O., RUHNKE, M., WEISSINGER, F., CORNELY, O. A. & MASCHMEYER, G. 2021. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*, 100, 321-336.
- CHURG, A. 2013. *Atlas of Interstitial Lung Disease Pathology: Pathology with High Resolution CT Correlations*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (PA) USA.
- COOKE, K. R. 2005. Acute lung injury after allogeneic stem cell transplantation: from the clinic, to the bench and back again. *Pediatr Transplant*, 9 Suppl 7, 25-36.
- COOKE, K. R., LUZNIK, L., SARANTOPOULOS, S., HAKIM, F. T., JAGASIA, M., FOWLER, D. H., VAN DEN BRINK, M. R. M., HANSEN, J. A., PARKMAN, R., MIKLOS, D. B., MARTIN, P. J., PACZESNY, S., VOGELSANG, G., PAVLETIC, S., RITZ, J., SCHULTZ, K. R. & BLAZAR, B. R. 2017. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 23, 211-234.
- DANDOY, C. E., HIRSCH, R., CHIMA, R., DAVIES, S. M. & JODELE, S. 2013. Pulmonary hypertension after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19, 1546-56.
- DESHWAL, H., SARKAR, S., BASU, A. & JALIL, B. A. 2025. Pulmonary veno-occlusive disease: a clinical review. *Breathe (Sheff)*, 21, 240098.

- EYRIES, M., MONTANI, D., GIRERD, B., PERRET, C., LEROY, A., LONJOU, C., CHELGHOU, N., COULET, F., BONNET, D., DORFMULLER, P., FADEL, E., SITBON, O., SIMONNEAU, G., TREGOUET, D. A., HUMBERT, M. & SOUBRIER, F. 2014. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet*, 46, 65-9.
- FRAEBEL, J., ENGELHARDT, B. G. & KIM, T. K. 2023. Noninfectious Pulmonary Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther*, 29, 82-93.
- GAZOURIAN, L., SPRING, L., MESERVE, E., HWANG, D., DIAZ, A. A., ASH, S. Y., HO, V. T., SHOLL, L. M. & WASHKO, G. R. 2017. Pulmonary Clinicopathological Correlation after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Autopsy Series. *Biol Blood Marrow Transplant*, 23, 1767-1772.
- GLANVILLE, A. R., BENDEN, C., BERGERON, A., CHENG, G. S., GOTTLIEB, J., LEASE, E. D., PERCH, M., TODD, J. L., WILLIAMS, K. M. & VERLEDEN, G. M. 2022. Bronchiolitis obliterans syndrome after lung or haematopoietic stem cell transplantation: current management and future directions. *ERJ Open Res*, 8.
- GUNTHER, S., JAIS, X., MAITRE, S., BEREZNE, A., DORFMULLER, P., SEFERIAN, A., SAVALE, L., MERCIER, O., FADEL, E., SITBON, O., MOUTHON, L., SIMONNEAU, G., HUMBERT, M. & MONTANI, D. 2012. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*, 64, 2995-3005.
- GUNTHER, S., PERROS, F., RAUTOU, P. E., GIRERD, B., GHIGNA, M. R., CAZALS-HATEM, D., LAU, E. M., DORFMULLER, P., SITBON, O., VALLA, D. C., HUMBERT, M. & MONTANI, D. 2019. Understanding the Similarities and Differences between Hepatic and Pulmonary Veno-Occlusive Disease. *Am J Pathol*, 189, 1159-1175.
- GWET, K. 2012. *Handbook of inter-rater reliability: The definitive guide to measuring the extent of agreement among raters*, Advanced Analytics, LLC, Gaithersburg (MD) USA.
- HEROLD, G. 2022. *Innere Medizin 2022*, Berlin, Boston, De Gruyter.
- HOLLSTEIN, G. 2021. *Knochenmarkspunktion* [Online]. Pschyrembel Online. Available: <https://www.pschyrembel.de/Knochenmarkspunktion/K0BST/doc/> [Accessed].
- JAMBUSARIA, A., HONG, Z., ZHANG, L., SRIVASTAVA, S., JANA, A., TOTH, P. T., DAI, Y., MALIK, A. B. & REHMAN, J. 2020. Endothelial heterogeneity across distinct vascular beds during homeostasis and inflammation. *Elife*, 9.
- KING, T. E., JR. & LEE, J. S. 2022. Cryptogenic Organizing Pneumonia. *N Engl J Med*, 386, 1058-1069.
- KREFT, A., ALVERSON, C., WAGNER-DROUET, E. M., RIES, I., SOMMER, C. & DR RE NAT, M. S. 2022. Veno-occlusive disease of the lung after allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: An autopsy study. *Pathol Res Pract*, 231, 153799.
- KROEGEL, C. & COSTABEL, U. 2014. *Klinische Pneumologie: Das Referenzwerk für Klinik und Praxis*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Copyright 2014 1. Auflage.
- MANDEL, J., MARK, E. J. & HALES, C. A. 2000. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 162, 1964-73.

- MARON, B. A., BORTMAN, G., DE MARCO, T., HUSTON, J. H., LANG, I. M., ROSENKRANZ, S. H., VACHIERY, J. L. & TEDFORD, R. J. 2024. Pulmonary hypertension associated with left heart disease. *Eur Respir J*, 64.
- MEIGNIN, V., THIVOLET-BEJUI, F., KAMBOUCHNER, M., HUSSENET, C., BONDEELLE, L., MITCHELL, A., CHAGNON, K., BEGUERET, H., SEGERS, V., COTTIN, V., TAZI, A., CHEVRET, S., DANIEL, C. & BERGERON, A. 2018. Lung histopathology of non-infectious pulmonary complications after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Histopathology*, 73, 832-842.
- MONTANI, D., GIRERD, B., JAIS, X., LEVY, M., AMAR, D., SAVALE, L., DORFMULLER, P., SEFERIAN, A., LAU, E. M., EYRIES, M., LE PAVEC, J., PARENT, F., BONNET, D., SOUBRIER, F., FADEL, E., SITBON, O., SIMONNEAU, G. & HUMBERT, M. 2017. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med*, 5, 125-134.
- MONTANI, D., LAU, E. M., DORFMULLER, P., GIRERD, B., JAIS, X., SAVALE, L., PERROS, F., NOSSENT, E., GARCIA, G., PARENT, F., FADEL, E., SOUBRIER, F., SITBON, O., SIMONNEAU, G. & HUMBERT, M. 2016. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*, 47, 1518-34.
- MONTANI, D., PRICE, L. C., DORFMULLER, P., ACHOUH, L., JAIS, X., YAICI, A., SITBON, O., MUSSET, D., SIMONNEAU, G. & HUMBERT, M. 2009. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*, 33, 189-200.
- NOSSENT, E. J., NOSSENT, G. D., MEIJBOOM, L. J., VERSCHUUREN, E. A. M., GAN, C. T., AMAN, J., BOGAARD, H. J., RADONIC, T., DORFMULLER, P. & VONK NOORDEGRAAF, A. 2024. Recurrent Pulmonary Venous Occlusive Disease after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*, 210, 1370-1373.
- PANOSKALTSIS-MORTARI, A., GRIESE, M., MADTES, D. K., BELPERIO, J. A., HADDAD, I. Y., FOLZ, R. J., COOKE, K. R. & AMERICAN THORACIC SOCIETY COMMITTEE ON IDIOPATHIC PNEUMONIA, S. 2011. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 183, 1262-79.
- PEROS-GOLUBICIC, T., KING, T. E. J. & SHARMA, O. P. 2007. *Clinical Atlas of Interstitial Lung Disease*, Springer London.
- QUEZADA-LOAIZA, C. A., DE PABLO GAFAS, A., PEREZ, V., ALONSO, R., JUARROS, L., REAL, M. I., LOPEZ, E., CORTES, M., MENESES, J. C., GONZALEZ, I. H., DIAZ-HELLIN GUDE, V., SUBIAS, P. E. & GAMEZ, P. 2018. Lung Transplantation in Pulmonary Hypertension: A Multidisciplinary Unit's Management Experience. *Transplant Proc*, 50, 1496-1503.
- RABILLER, A., JAIS, X., HAMID, A., RESTEN, A., PARENT, F., HAQUE, R., CAPRON, F., SITBON, O., SIMONNEAU, G. & HUMBERT, M. 2006. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*, 27, 108-13.
- SAINATHAN, S., RYAN, J., MULLINARI, L. & SANCHEZ, P. 2024. Lung transplantation in primary pulmonary arterial hypertension and pulmonary venous hypertension. *Clin Transplant*, 38, e15158.
- SHULMAN, H. M., CARDONA, D. M., GREENSON, J. K., HINGORANI, S., HORN, T., HUBER, E., KREFT, A., LONGERICH, T., MORTON, T., MYERSON, D., PRIETO, V. G., ROSENBERG, A., TREISTER, N., WASHINGTON, K.,

- ZIEMER, M., PAVLETIC, S. Z., LEE, S. J., FLOWERS, M. E., SCHULTZ, K. R., JAGASIA, M., MARTIN, P. J., VOGELSANG, G. B. & KLEINER, D. E. 2015. NIH Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21, 589-603.
- SHULMAN, H. M., FISHER, L. B., SCHOCH, H. G., HENNE, K. W. & MCDONALD, G. B. 1994. Veno-occlusive disease of the liver after marrow transplantation: histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology*, 19, 1171-81.
- SIDDIQUI, N. A. & CHAROENPONG, P. 2025. Pulmonary Veno-Occlusive Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Prangthip Charoenpong declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
- SUN, S. 2011. Meta-analysis of Cohen's kappa. *Health Services and Outcomes Research Methodology*, 11, 145-163.
- TANAKA, N., KUNIHIRO, Y., KOBAYASHI, T., YUJIRI, T., KIDO, S., UEDA, K. & MATSUNAGA, N. 2016. High-resolution CT findings of idiopathic pneumonia syndrome after haematopoietic stem cell transplantation: based on the updated concept of idiopathic pneumonia syndrome by the American Thoracic Society in 2011. *Clin Radiol*, 71, 953-959.
- TEAM, R. C. 2019. R: A language and environment for statistical computing (Version v. 3.5. 3).
- TOUBAI, T., SUN, Y. & REDDY, P. 2008. GVHD pathophysiology: is acute different from chronic? *Best Pract Res Clin Haematol*, 21, 101-17.
- VANDE VUSSE, L. K. & MADTES, D. K. 2017. Early Onset Noninfectious Pulmonary Syndromes after Hematopoietic Cell Transplantation. *Clin Chest Med*, 38, 233-248.
- VYTHOULKAS, D., TSIRIGOTIS, P., GRINIEZAKI, M., KONSTANTELLOS, I. & LAZANA, I. 2023. Endothelial Dysfunction Syndromes after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Cancers (Basel)*, 15.
- WILLIAM D. TRAVIS, M., THOMAS V. COLBY, MD, MICHAEL N. KOSS, MD, MELISSA L. ROSADO-DE-CHRISTENSON, COL, USAF, MC, FACR, NESTOR LUIZ MÜLLER, MD, PHD, TALMADGE E. KING, JR., MD 2002. *Non-Neoplastic Disorders of the Lower Respiratory Tract*, American Registry of Pathology and the Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, USA.
- WILLIAMS, K. M., CHENG, G. S., PUSIC, I., JAGASIA, M., BURNS, L., HO, V. T., PIDALA, J., PALMER, J., JOHNSTON, L., MAYER, S., CHIEN, J. W., JACOBSON, D. A., PAVLETIC, S. Z., MARTIN, P. J., STORER, B. E., INAMOTO, Y., CHAI, X., FLOWERS, M. E. D. & LEE, S. J. 2016. Fluticasone, Azithromycin, and Montelukast Treatment for New-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22, 710-716.
- XU, L., DRACHENBERG, C., TAVORA, F. & BURKE, A. 2013. Histologic findings in lung biopsies in patients with suspected graft-versus-host disease. *Hum Pathol*, 44, 1233-40.
- YANIK, G. A., MINEISHI, S., LEVINE, J. E., KITKO, C. L., WHITE, E. S., VANDER LUGT, M. T., HARRIS, A. C., BRAUN, T. & COOKE, K. R. 2012. Soluble tumor necrosis factor receptor: enbrel (etanercept) for subacute pulmonary dysfunction following allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 18, 1044-54.

YEUNG, C. C. S., ALI, S. & SHULMAN, H. M. 2019. Noninfectious Pulmonary Manifestation of GVHD: Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *In*: YEUNG, C. C. S. & SHULMAN, H. M. (eds.) *Pathology of Graft vs. Host Disease: A Case Based Teaching Guide*. Cham: Springer International Publishing.

## **8 Danksagung**

## 9 Tabellarischer Lebenslauf

