

Aus der
Klinik für Anästhesiologie

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

**Intraoperatives anästhesiologisches Management
bei Lungentransplantationen in Amerika, Asien und Australien**

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

vorgelegt von
Sophie Schlager

aus
Amstetten

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Vera von Dossow

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Jürgen Behr

Prof. Dr. Gerhard Schneider

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

Tag der mündlichen Prüfung: 04.10.2018

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| Einleitung..... | 4 |
| Fragestellung | 14 |
| Methoden..... | 14 |
| Ergebnisse | 17 |
| Diskussion..... | 32 |
| Zusammenfassung..... | 47 |
| Literaturverzeichnis..... | 49 |
| Tabellenverzeichnis | 61 |
| Abbildungsverzeichnis..... | 61 |
| Abkürzungsverzeichnis | 63 |
| Kontaktierte Lungentransplantationszentren..... | 65 |
| Fragebogen..... | 67 |
| Berechnung Lungentransplantationen..... | 71 |
| Veröffentlichung..... | 73 |
| Danksagung | 74 |
| Eidesstattliche Erklärung..... | 75 |

EINLEITUNG

Aktuelles

Die International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) wurde 1981 gegründet und bietet Herz- und Lungentransplantationsspezialisten weltweit seither die Möglichkeit der internationalen und multiprofessionellen Vernetzung. Ziel der ISHLT ist das Vorantreiben der Forschung und somit die Verbesserung der Versorgung von Herz- und Lungentransplantationspatienten. Des Weiteren registriert die ISHLT Daten über Lungentransplantationen weltweit.¹ Seit der Registrierung der Lungentransplantationen durch die ISHLT wurden 51.440 durchgeführte Lungentransplantationen gemeldet.² Transplantationsstärkstes Jahr war bislang 2013 mit 3893 Lungentransplantationen in 136 Zentren.² Während die Anzahl der Einzellungentransplantationen (SLTx) in den vergangenen Jahren weitgehend konstant blieb, nahm die Zahl der Doppellungentransplantationen (BLTx) stark zu. Die meisten Lungentransplantationen werden in Europa und Nordamerika durchgeführt.² Ein großes Problem stellen lange Wartelisten und der Mangel an Spenderorganen dar.³ 2015 wurden in den USA 2409 Patienten erstmals auf die Warteliste für Lungentransplantationen gesetzt. Dagegen wurden im selben Jahr 2072 Lungentransplantationen in den USA durchgeführt.⁴ Aus diesem Grund veröffentlichte die ISHLT eine Konsensusempfehlung für die Aufnahme von Patienten auf die Transplantationsliste.⁵

Geschichtliches

Das erste experimentelle Modell einer Lungentransplantation entstand 1905 durch den französischen Chirurgen Alexis Carrel, der als Erster auf seinem Gebiet eine vaskuläre Anastomose durchführte und so die Grundlage für Transplantationen schuf.^{6,7} Die ersten Versuche der Durchführung einer Lungentransplantation wurden in den 1940-er Jahren in Russland durch Dr. Demikhov an Hunden unternommen. In seinem Versuch lag die maximale Überlebensdauer nach Lungentransplantation bei 6 Tagen.^{7,8} Die erste Lungentransplantation am Menschen wurde 1963 durch Dr. James Hardy an der University of Mississippi durchgeführt.^{7,9} Der Empfänger verstarb am 18. postoperativen Tag.⁹ Bis 1983 wurden weltweit 40 weitere Lungentransplantationen durchgeführt, jedoch überlebte nur einer der Patienten länger als einen Monat. Hauptprobleme waren vor allem die ischämische Dehiszenz des Bronchus, chronische Abstoßungsreaktionen und Infektionen.⁷ 1983 entwickelte Dr. Joel Cooper an der University of Toronto eine Methode um der Bronchusdehiszenz vorzubeugen. Er entnahm einen Teil des Omentum majus und umwickelte die bronchiale Anastomose damit, um die Durchblutung zu verbessern.⁹ Ein weiterer wichtiger Schritt

in der Entwicklung der Lungentransplantation war die Zulassung von Ciclosporin A 1979. Dieses ermöglichte eine effektive Immunsuppression und die Vorbeugung von Abstoßungsreaktionen.⁷

Diese geschichtliche Entwicklung ermöglichte, dass Lungentransplantationen heute als anerkannte Therapie terminaler pulmonaler Erkrankungen praktiziert werden.²

Lungentransplantation: Operatives Vorgehen

Der Begriff Lungentransplantation gliedert sich in verschiedene Begriffe, die einer Definition bedürfen:

- Einzellungentransplantation: (SLTx)
- Doppellungentransplantation: (BLTx)
- Bisequentielle Einzellungentransplantation
- Herz-Lungen- Transplantation

Die Auswahl der Operationsmethode richtet sich nach der Grunderkrankung und deren Schwere.¹⁰ Die Organzuteilung erfolgt nach Dringlichkeit, Wartezeit und erwarteter Konservierungszeit.¹¹

Indikationen für Lungentransplantationen

Die häufigsten Indikationen für Lungentransplantationen umfassen die Cystische Fibrose (CF), die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD). In den letzten Jahren wurde ein deutlicher Zuwachs von COPD und ILD als Transplantationsursachen registriert. Auch die Zahl an CF-Patienten die eine Lungentransplantation bekommen stieg stetig an.² Daneben erhalten auch Patienten mit α 1-Antitrypsin- Mangel, idiopathischer oder sekundärer pulmonaler Hypertonie, sowie Patienten mit Organversagen nach Transplantation (Retransplantation) eine Lungentransplantation. Letztere sind jedoch deutlich seltener.² Häufigste Indikation für Retransplantationen ist das Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS).²

Überleben nach Lungentransplantationen

Das mediane Überleben nach Lungentransplantation beträgt 5,7 Jahre². Die 1-Jahres-Überlebensrate nach einer Lungentransplantation liegt heute bei 80%, nach 10 Jahren leben noch 31% der Patienten.² Das Überleben nach Lungentransplantation ist abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung, der Art der Transplantation (SLTx/BLTx/Retransplantation) und dem Zeitraum in dem die Transplantation stattfand.² Patienten mit einer Doppellungentransplantation weisen ein besseres Überleben auf als Patienten nach Einzellungentransplantation. Insgesamt geht eine Retransplantation mit einem deutlich

niedrigeren Überleben einher als eine Ersttransplantation. Im Vergleich haben CF-Patienten sowohl bei Erst- als auch bei Retransplantationen ein deutlich höheres Survival als Patienten mit COPD und ILD. Daneben spielt auch die zeitliche Entwicklung eine Rolle für das Überleben.² Im Vergleich zu Patienten die zwischen 1990 und 1998 operiert wurden, haben Patienten die zwischen 2008 und 2013 operiert wurden ein deutlich besseres Überleben, vor allem in den ersten Jahren nach Transplantation. Daneben hat auch der Infektionsstatus von CMV einen Einfluss auf das Überleben. Patienten mit Transplantat eines CMV-negativen Spenders weisen ein besseres Überleben auf.²

Die häufigsten Todesursachen nach Lungentransplantation werden im zeitlichen Verlauf eingeteilt. In den ersten 30 Tagen nach Lungentransplantation sind vor allem Spenderorganversagen und Nicht-CMV-Infektionen die Haupttodesursachen.² Im ersten Jahr nach Lungentransplantation übernehmen die Nicht-CMV-Infektionen den Hauptteil der Todesfälle.² Nach dem ersten Jahr sind zwar immer noch viele Tode durch Spenderorganversagen und Infektionen zu verzeichnen, jedoch unterliegen diese im Verlauf dem BOS. Auch bösartige Tumore sind nach dem ersten Post-Transplantationsjahr als häufige Todesursachen zu verzeichnen.²

Komplikationen der Lungentransplantation

Frühe postoperative Komplikationen umfassen neben der Anastomoseninsuffizienz Infektionen und Primary Graft Dysfunction (PGD). In der Spätphase können Anastomosenstenosen Probleme bereiten.^{12,13} Als Folge einer chronischen Abstoßung kann eine Bronchiolitis obliterans entstehen. In der Nachbehandlung der Patienten gilt zu beachten, dass durch die Denervierung der Lunge kein Hustenreflex gegeben ist und daher physiotherapeutische Maßnahmen zur Mobilisation von Sekret aus der Lunge getroffen werden müssen.¹¹

Primary Graft Dysfunction (PGD)

2005 einigte sich die Arbeitsgruppe für PGD der ISHLT auf die Verwendung des Begriffs Primary Graft Dysfunction (PGD) als einen Überbegriff für eine Reihe von Komplikationen die nach einer Lungentransplantation auftreten können, wie etwa Reimplantationsödem, Reimplantationsreaktion, Reperfusionsschäden, Reperfusionsoedem, Primary Graft Failure und Early Graft Dysfunction.¹⁴ In verschiedenen Studien konnte für die PGD eine höhere Morbidität und Mortalität, sowie ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Bronchiolitis-obliterans-Syndrom nach Lungentransplantationen gezeigt werden.¹⁴⁻¹⁷ Grundvoraussetzung für die Diagnose PGD ist eine Röntgenveränderung, die mit einem Lungenödem vereinbar ist und innerhalb der ersten 72 Stunden nach Transplantation auftritt. Je nach Horowitz-Koeffizienten erfolgt eine Einteilung in Grad 1 bis 3.^{14,16} Die Entstehung einer PGD steht in engem

Zusammenhang mit den Schäden, die durch den Hirntod des Spenders, die pulmonale Hypoxie im Verlauf, die Konservierung des Transplantats, die Transplantation und die Reperfusion entstehen.^{16,18} Auf molekularer Ebene sind Epithelschäden, endotheliale Dysfunktion, Reaktionen des angeborenen Immunsystems und verschiedene Zytokine an der Entstehung der PGD maßgeblich beteiligt. Durch das Zusammenspiel dieser Faktoren entsteht ein Reperfusionsödem, das bei fehlender Lymphdrainage nicht abfließen kann.^{13,16,19} Risikofaktoren für die Entstehung von PGD umfassen unter anderen bestimmte Charakteristika des Spenders (Alter, Geschlecht, Rauchen, Aspiration), Charakteristika des Empfängers (BMI, Geschlecht, Grunderkrankung, pulmonaler Hochdruck) und intraoperative Faktoren, wie etwa die intraoperative Verwendung des kardiopulmonalen Bypasses (CPB), hohe Transfusionsvolumina, lange Ischämiezeiten und der Bedarf einer hohen Sauerstofffraktion bei der Reperfusion.¹⁶ Eine suffiziente Prophylaxe der PGD ist aktuell Gegenstand verschiedener Studien. Die Therapie erfolgt analog zum Management des Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): protektive Beatmung und hämodynamische Stabilisierung stellen die Kernbestandteile dar. Auch extrakorporale Unterstützungsverfahren wie die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) kommen zum Einsatz. Retransplantationen werden aufgrund eines schlechten Outcomes nur selten durchgeführt.^{2,16,17}

Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS)

Das Bronchiolitis-obliterans-Syndrom ist eine irreversible, chronisch progrediente Atemwegsobstruktion mit einer FEV1-Reduktion auf unter 90% von der Baseline des Patienten, die mit einer submukösen Fibrosierung einhergeht und fast ausschließlich bei Lungentransplantierten auftritt.^{3,20} Vor der Diagnosestellung müssen potentiell reversible Differentialdiagnosen, wie beispielsweise Infektionen ausgeschlossen werden. Der Hauptteil der Mortalität nach dem ersten Jahr nach Lungentransplantationen wird durch das BOS verursacht. Risikofaktoren für das Auftreten des BOS stellen unter anderen eine PGD, Abstoßungsreaktionen, gastroösophagealer Reflux (GÖR) und Infektionen dar.²⁰ Zusätzlich zu diesen nicht-immunologischen Faktoren spielen in der Pathogenese auch allo- und autoimmunologische Faktoren eine Rolle.²¹ Durch diese Vorgänge entsteht im Transplantat oxidativer Stress, der die Entstehung des BOS unterstützt.¹³ Von diagnostischer Bedeutung sind vor allem die Lungenfunktion und die Lungenbiopsie.^{20,21} Die American Thoracic Society (ATS), die International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) und die European Respiratory Society (ERS) erstellten 2013 Empfehlungen für das therapeutische Vorgehen, um das Fortschreiten von BOS zu verhindern. Diese umfassen die Intensivierung und Umstellung der immunsuppressiven Therapie auf Tacrolimus, eine Therapie mit Azithromycin über mehrere Monate und gegebenenfalls die

Evaluation der Notwendigkeit einer Funduplicatio oder einer Retransplantation durch die jeweiligen Chirurgen. Eine Stoßtherapie mit Glukokortikoiden wurde hier nicht empfohlen.²⁰

Lungentransplantation: Anästhesiologisches Management

Besondere Herausforderungen im anästhesiologischen Management von Lungentransplantationen ergeben sich aus den geringen kardiorespiratorischen Reserven der Patienten.²² Die im Rahmen der Anästhesieeinleitung verwendeten Substanzen führen zum Abfall des peripheren Widerstands und der myokardialen Kontraktilität, während gleichzeitig der intrathorakale Druck aufgrund der Überdruckbeatmung zunimmt. Allenfalls auftretende Hypoxien und Hyperkapnien erhöhen den pulmonal-arteriellen Widerstand und können so ein Rechtsherzversagen verursachen.^{22,23} Als Folge kommt es zur Hypotonie, zu mangelndem venösen Rückfluss und zum kardiorespiratorischen Versagen.²³ Daher sollten in der Handhabung von Lungentransplantationspatienten die Erhaltung des peripheren Widerstands und der myokardialen Kontraktilität, sowie die Vermeidung eines hohen pulmonal-arteriellen Widerstands oberste Priorität haben.²²

Aus diesem Grund ist ein umfassendes Monitoring notwendig.²⁴ Auch bei der Auswahl der Medikamente für die Einleitung muss die eingeschränkte hämodynamische Situation der Patienten berücksichtigt werden. Vor allem kreislaufschonende Hypnotika wie Etomidat oder Ketamin werden von Autoren empfohlen.²⁵ Auch Propofol kann jedoch unter kritischer Berücksichtigung seiner kreislaufdepressiven Effekte verwendet werden.¹⁰ Für die Anästhesieerhaltung eignet sich eine balancierte Anästhesie mit Inhalationsnarkotika und bedarfsgerechten Opiatdosen.^{24,25}

Während der Narkose muss ein engmaschiges hämodynamisches Monitoring erfolgen. So können Komplikationen wie pulmonal-arterielle, hypertensive Krisen oder Rechtsherzversagen rechtzeitig erkannt werden, Flüssigkeitsgaben entsprechend den Bedürfnissen des Patienten angepasst und gegebenenfalls eine Katecholamintherapie initiiert oder ein extrakorporales Unterstützungssystem verwendet werden.²⁵

Bei hämodynamisch instabilen Patienten werden extrakorporale Unterstützungssysteme verwendet. Als gängigstes Verfahren gilt der kardiopulmonale Bypass (CPB).¹⁹ Auch die extrakorporale Membranoxygenierung wird standardmäßig verwendet.²⁶

Kommt kein CPB zum Einsatz erfolgt die Beatmung über einen Doppellumentubus mittels endobronchialen Blocker.¹⁰ Die Beatmung sollte nach Implantation der Spenderlunge lungenprotektiv erfolgen um eine PGD zu vermeiden.²⁷ In Folge der Grunderkrankung bei

Einlungenstransplantation oder bei PGD müssen die Beatmungsparameter an eine gegebenenfalls auftretende Hypoxie oder eine Hyperkapnie angepasst werden.²⁷

Hämodynamisches Monitoring

Basismonitoring

Bis heute gibt es keine Konsensusempfehlungen bezüglich des perioperativen Monitorings während Lungentransplantationen.²⁸ Laut Expertenempfehlungen sollte das Basismonitoring bei Lungentransplantationen ein EKG, eine Pulsoxymetrie, Blutgasanalysen, eine Kapnographie, eine Temperaturmessung, sowie eine invasive arterielle, zentral-venöse und pulmonal-arterielle Blutdruckmessung umfassen. Mittels zerebraler Oxymetrie kann außerdem die Narkosetiefe bestimmt werden.²²

Erweitertes Monitoring

Die transösophageale Echokardiographie (TEE) ist eine semi-invasive Ultraschalluntersuchung bei der eine Ultraschallsonde in den Ösophagus eingeführt wird um intraoperativ eine anatomische und funktionelle Beurteilung des Herzens vornehmen zu können.^{29–31}

Der pulmonal-arterielle Katheter (PAK) gilt als Goldstandard bei Lungentransplantationen und wird von verschiedenen Autoren empfohlen.^{7,10,22} Er misst neben dem pulmonal-arteriellen Druck, den kardialen Auswurf (CO) durch Thermodilutionsmethode, was einerseits intermittierend durch Kälteboli und andererseits bei neueren Kathetern kontinuierlich mittels Wärmeboli (Continuous cardiac output CCO) erfolgt. Neuere Modelle erfassen außerdem die rechtsventrikuläre Vorlast des Patienten mittels der Errechnung eines rechtsventrikulären enddiastolischen Volumenindex (RVEDVI) und die linksventrikuläre Vorlast durch Messung des Wedge-Drucks (pulmonary artery occlusion pressure PAOP). Außerdem ermöglicht er die Messung einer zentralvenösen Sättigung (SvO₂), die mit der Herzfunktion korreliert.^{32,33} Die Erhebung dieser Parameter macht den PAK vor allem beim Abklemmen der Pulmonalarterie zu einem nützlichen Monitoringtool, um eine pulmonal-arterielle Hypertonie frühzeitig zu erkennen und eine Therapie mit Vasodilatoren einzuleiten.⁷

Potentielle Alternativen zum PAK bieten die unkalibrierte und die kalibrierte Pulskonturanalyse:

Eine Möglichkeit einer unkalibrierten Pulskonturanalyse ist das FloTrac[®]/Vigileo[®]-System. Beim FloTrac[®] handelt es sich um einen Sensor, der an einer peripheren arteriellen Kanüle angebracht wird und mittels demographischer Daten aus der gemessenen Pulskontur den CO errechnet. Dieser wird auf dem Vigileo[®] Monitor angezeigt.^{32,34,35} Eine Möglichkeit zur kalibrierten Pulskonturanalyse bietet das PiCCO[®]-System. Beim PiCCO[®]-System handelt es sich um einen in die

A. femoralis eingebrachten Katheter der mittels transpulmonaler Thermodilution und kalibrierter Pulskonturanalyse sowohl intermittierend als auch kontinuierlich den CO messen kann. Des Weiteren ermöglicht er eine Abschätzung der Vorlast über die Errechnung des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV).^{32,36,37}

Extrakorporale Systeme und Indikationen

Die Herz-Lungen-Maschine (Cardiopulmonary Bypass CPB) besteht aus einem Reservoir, einem Wärmetauscher, einem Oxygenator, einem Filter und einer Rollerpumpe. Vor Anwendung muss das Reservoir mit kristalloider oder kolloidaler Lösung gefüllt werden. Dann wird im Rahmen des chirurgischen Eingriffs eine Kanüle in den rechten Vorhof eingebracht, über die das Blut der Schwerkraft entlang in das Reservoir fließt. Der Wärmetauscher dient der Aufrechterhaltung der Körpertemperatur des Patienten. Der Oxygenator dient dem Gasaustausch über eine semipermeable Membran. Das Blut passiert danach einen Filter um Partikel oder Luft daraus zu entfernen. Die Rollerpumpe ermöglicht den Rückfluss des Blutes über eine Kanüle in die Aorta ascendens in Form eines nicht-pulsatilen Blutflusses.³⁸

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) besteht aus einem zuführenden Schenkel, einer Zentrifugalpumpe, einem Oxygenator, einem rückführenden Schenkel und einer Steuerungseinheit. ECMO-Systeme werden in arterio-venöse ECMO (AV-ECMO) und veno-venöse ECMO (VV-ECMO) unterteilt. Die Kanülierung ist jeweils peripher oder zentral möglich. Da die VV-ECMO das oxygenierte Blut in den rechten Vorhof rückführt und somit zur Lunge in Serie geschaltet ist, ist für die Anwendung eine erhaltene kardiale Funktion Bedingung. Die AV-ECMO fungiert im Sinne einer Parallelschaltung zu Lunge und Herz. Sie kann auch bei eingeschränkter kardialer Funktion zur Anwendung kommen.³⁹ ECMO wird derzeit routinemäßig verwendet, um bei Patienten mit terminalen Lungenerkrankungen die Zeit bis zur Transplantation zu überbrücken und zur Therapie einer Primary Graft Failure, während intraoperativ der CPB als Methode der Wahl gilt.^{40,41}

Flüssigkeits- und Volumenersatztherapie

Neben dem onkotischen Druck spielen auch Oberflächenproteine am Endothel (endothelial surface layer ESL) eine Rolle bei der Verteilung der Flüssigkeit in Intra- und Extravasalraum. Wird diese Barriere bei Lungentransplantationen durch die chirurgische Intervention oder Reperfusionsschäden geschädigt, kommt es zur Bildung eines Reperfusionsoödems. Daher sollte eine Hypervolämie vermieden werden.^{42,43} Bei Hypovolämie bedarf es der Unterscheidung von Flüssigkeitsverlusten im Sinne einer Dehydration mit Verlusten im interstitiellen Raum, die üblicherweise durch kristalloide Lösungen versorgt werden und Flüssigkeitsverlusten im Sinne

einer akuten Hypovolämie bei intravasalen Flüssigkeitsverlusten, die üblicherweise mit kolloidalen Lösungen behandelt werden.^{32,42}

Kristalloide Lösungen sollten an die physiologischen Bedingungen im Körper angepasst sein und können aus den Gefäßen diffundieren.⁴² Als kolloidale Lösungen kommen Albuminlösungen, Blutplasma (Fresh Frozen Plasma FFP) und Hydroxyäthylstärke-lösungen (HAES) in Frage. Albumin ist ein natürliches Kolloid, das physiologischerweise 80% des intravasalen onkotischen Drucks ausmacht und allergische Komplikationen verursachen kann. Es ist als iso- (4-5%) und hyperonkotische (20-25%) Lösung erhältlich.⁴⁴ HAES-Lösungen sind in verschiedenen Molekulargrößen und Substitutionsgraden, wie etwa HAES 200/0.5 und HAES 130/0.4, erhältlich. Zuletzt genanntes ist die jüngste HAES-Generation und zeigt im Vergleich zu seinen Vorgängern eine geringere Blutungskomplikationsrate.⁴⁵⁻⁴⁷

Das Point-Of-Care-Testing (POCT) ermöglicht ein schnelles Monitoring der Gerinnung am Patientenbett und gezielte therapeutische Interventionen.⁴⁸ Die beiden gängigen Systeme sind die Thrombelastographie (TEG) und die rotative Thrombelastographie (ROTEM®). Beide erfassen die Qualität und Entstehungsdynamik des Koagels und können eine Hyperfibrinolyse feststellen. Sie sind leicht zu handhaben und werden perioperativ und in der Notfallmedizin zur schnellen Diagnostik von Thrombozytopenien, Faktorenmangel, Heparineffekten, Hypofibrinogenämie und Hyperfibrinolyse verwendet.^{49,50} Zur Beurteilung der Thrombozytenfunktion werden der Platelet-Function-Analyser (PFA-100®) und das Multiplate®-System verwendet.^{51,52} Bei Lungentransplantationen kommt der Messung der Activated-Clotting-Time (ACT) als Parameter zur Erfassung der heparinvermittelten Antikoagulation eine wichtige Rolle zu. Vor allem bei Verwendung von CPB hat sie, aufgrund der hohen Blutungsgefahr, hohe Aussagekraft.^{48,52-54} Allerdings zeigte eine Studie aus 1994 eine schlechte Korrelation zwischen ACT und der Heparinkonzentration, aufgrund von Hämodilution und Hypothermie. Daher wurden verschiedene Systeme entwickelt wie beispielsweise das Hepcon®-System, die die Heparinkonzentration direkt erfassen und eine Protamindosis errechnen, die verabreicht werden soll, mit dem Ziel postoperative Blutungen und den Transfusionsbedarf zu minimieren.^{53,55} Eine Standard-Gerinnungsuntersuchung umfasst die Messung der partiellen Thromboplastinzeit (aPTT), der Prothrombinzeit (PT), der International Normalized Ratio (INR), der Thrombozytenzahl und des Plasmafibrinogens. Die Messung erfolgt im Labor unter Optimalbedingungen und dauert zwischen 40 und 90 Minuten.^{51,52}

Katecholamintherapie

Katecholamine werden im Rahmen der Lungentransplantation am häufigsten verwendet um die rechtsventrikuläre Funktion aufrecht zu erhalten, die vor allem während der Einleitung, der Hilusmanipulation und der Abklemmung der Pulmonalarterie gefährdet ist.²² Für eine positive Inotropie können Adrenalin und Noradrenalin verwendet werden.²² Andere Möglichkeiten die Kontraktilität des Myokards zu erhöhen, bieten die sogenannten Inodilatoren, darunter der Phosphodiesterase 3-Hemmer Milrinon und der Calcium- Sensitizer Levosimendan.^{38,56,57}

Pulmonal-arterielle Hypertonie

Ein großer Teil der Patienten mit Lungentransplantation leidet an pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH).² Dabei handelt es sich um eine Erhöhung des pulmonal-arteriellen Widerstands, einhergehend mit vaskulärem Remodeling, Endotheldysfunktion und Proliferation der glatten Muskelzellen. Durch die Druckerhöhung kommt es im Verlauf zur Belastung und Dysfunktion des rechten Ventrikels. Eine akute PAH ist im Rahmen einer Lungentransplantation durch Abklemmung der Pulmonalarterie oder bei Einlungenventilation möglich.¹⁰ Eine Therapie mit intravenösen Vasodilatoren ist unspezifisch und führt zu Hypotension im peripheren Kreislauf. Daher werden vermehrt inhalative Präparate verwendet, wie inhalatives Stickoxid (NO), Prostanoiden und Phosphodiesterase-Hemmer wie Milrinon.⁵⁸

Anästhesiologisches Management

Medikamentöse Führung

Oberste Priorität bei der Anästhesieeinleitung bei Lungentransplantationen ist die Erhaltung der hämodynamischen Stabilität bei einem Patientenkollektiv mit geringen kardiopulmonalen Reserven.²² Für eine kreislaufschonende Einleitung eignet sich vor allem Etomidat.¹⁰ Zur Narkoseerhaltung eignet sich eine balancierte Anästhesie mit Inhalationsanästhetika und titrierten Opioiddosen.²⁴ Vor allem Sevofluran wird aufgrund der Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes empfohlen.²⁴ Von einer total-intravenösen Anästhesie sollte aufgrund der starken Kreislaufdepression abgesehen werden.²⁵

Lungentransplantationspatienten sind aufgrund der spontanen Operation häufig nicht nüchtern. Eine Rapid-Sequence-Induction ist eine starke hämodynamische Belastung, daher werden abgewandelte Varianten verwendet, wie etwa eine Rapid-Sequence-Induction mit zwischenzeitlicher Beatmung bei Krikoiddruck.¹⁰ Hierfür wird meist Rocuronium in hohen Dosen verwendet.^{22,59} Dabei handelt es sich um ein nicht-depolarisierendes Muskelrelaxans. Die verschiedenen nicht-depolarisierenden Relaxantien unterscheiden sich hauptsächlich in ihrer Wirkdauer. Im Gegensatz dazu gibt es depolarisierende Relaxantien, wie Succinylcholin.³⁸

Oxidativer Stress spielt eine Schlüsselrolle in der Entstehung von Ischämie-Reperfusion-Reaktionen bei Lungentransplantationen.^{13,60} Der Einsatz von Antioxidantien ist kontrovers diskutiert. Grundgedanke einer antioxidativen Therapie ist es, Radikale abzufangen, die durch Oxidation zur Gewebeerstörung führen würden. Zur antioxidativen Therapie stehen unter anderem Ascorbinsäure, N-Acetylcystein, Vitamin E, Selen, Allopurinol, Simvastatin und Glukokortikoide zur Verfügung, aber auch die Inhalation von NO und Prostanoiden, welche bereits in der Therapie der intraoperativen PAH Erwähnung fanden.^{13,60-63}

Im Rahmen der Immunsuppression bei Lungentransplantationen wird eine intraoperative Induktionstherapie von einer Erhaltungstherapie unterschieden.⁶⁴ Eine immunsuppressive Therapie wird von vielen Zentren perioperativ verabreicht, die Art der Therapie variiert jedoch je nach Zentrum.⁶⁴ In Frage kommen neben Glukokortikoiden, Calcineurin-Inhibitoren wie Tacrolimus und Ciclosporin A, Antimetabolite wie Mycophenolat-mofetil und Azathioprin, sowie mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus.⁶⁴ Auch polyklonale Antikörper von Pferden oder Hasen (Antithymozytenglobulin ATG) werden verwendet um die Immunabwehr zu supprimieren.⁶⁴ Bei den monoklonalen Antikörpern unterscheidet man anti-lymphozytäre- von Anti-Zytokin-Antikörper. Zu den anti-lymphozytären Antikörpern zählt Muromonab-CD3 (OKT3).⁶⁴ Zu den Anti-IL2-Antikörper gehören Basiliximab und Daclizumab. Es handelt sich dabei um murine Antikörper, in die durch genetisches Engineering humane Proteine eingefügt wurden, die somit besser verträglich sind als andere Antikörper.⁶⁴

Beatmung

Die Lungentransplantation bedarf intraoperativ der Möglichkeit eine Seite der Lunge selektiv zu belüften (Einlungenventilation). Dafür werden spezielle Tuben benutzt, wie beispielsweise ein endobronchialer Doppellumentubus. Er wird auf der nicht-operierten Seite der Lunge in den Hauptbronchus eingelegt, welcher wie üblich beatmet wird. In dem Tubus befindet sich ein zweites Lumen, das bereits in die Trachea mündet. So wird die selektive Belüftung beider Seiten ermöglicht und zudem die Intervention am Hauptbronchus der operierten Seite.¹⁹ Die Beatmungsmodalitäten sind, wie in der Allgemeinanästhesie üblich, das Tidalvolumen, der Inspirationsdruck (positive inspiratory pressure PIP) und der positive endexpiratorische Druck (positive endexpiratory pressure PEEP). Man unterscheidet eine druck- von einer volumengesteuerten Beatmung.^{27,65} Für die intraoperative Beatmung während der Lungentransplantation sollte analog dem ARDS ein möglichst protektiver Modus verwendet werden, um transplantationspezifische Komplikationen, wie das Auftreten einer PGD, die im Verlauf Auswirkungen auf das Langzeitüberleben hat, zu vermeiden.^{27,66}

FRAGESTELLUNG

Bislang gibt es keine internationalen Konsensusempfehlungen bezüglich des anästhesiologischen Managements von Lungentransplantationen. Fallberichte schildern das Vorgehen in einzelnen Zentren.

Primäres Studienziel der AMiLiA-3-Umfrage war die möglichst umfangreiche und repräsentative Erfassung der unterschiedlichen Vorgehensweisen beim anästhesiologischen Management von Lungentransplantationspatienten in Amerika, Asien und Australien. Die akquirierten Daten dienen als Basis zur Erstellung international einheitlicher Empfehlungen.

Unser sekundäres Studienziel war es, die erfassten Ergebnisse anhand aktueller Studien auf ihre Evidenz und Zeitgemäßheit zu überprüfen.

METHODEN

Studiendesign

Die Datenerhebung erfolgte anhand einer prospektiven Querschnittsstudie von 02/2015 bis 05/2015.

Fragebogen

Der verwendete Fragebogen umfasste 31 Fragen aus 6 Fragekomplexen: Organisation und strukturelle Daten, hämodynamisches Monitoring und Management, Flüssigkeitsersatztherapie, Katecholamintherapie, Therapie intraoperativer pulmonaler Hypertonie und Anästhesieführung und Beatmungsstrategien. Die Fragen waren je nach Angabe mit der Möglichkeit von Einfach- oder Mehrfachantworten gestellt.

Er ist eine adaptierte Version des AMiLiE- Fragebogens^{67,68}. Dieser wurde 2013/14 zur Erhebung des anästhesiologischen Managements bei Lungentransplantationen in Europa von der Universitätsklinik der LMU München verwendet. Die Erstellung des AMiLiE-Fragebogens erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Subkomitee für Transplantationen der European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists (EACTA), dem wissenschaftlichen Arbeitskreis Thoraxanästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und der Abteilung für Anästhesie des Toronto General Hospitals der University of Toronto (Prof. Peter Slinger). Die Änderungen für den AMiLiA-3-Fragebogen betrafen die Rubrik „Organisation und strukturelle Daten“ in der die Nationalität des Befragten eruiert wird. Der Fragebogen wurde auf Englisch zur Verfügung gestellt. Eine Kopie des Fragebogens findet sich im Anhang.

Transplantationszentren

Die Erhebung der Transplantationszentren erfolgte durch die Internetplattformen der jeweiligen Transplantationsorganisation des Landes. Zum Teil erfolgte auch eine Recherche auf Pubmed um Transplantationszentren zu identifizieren.

- Argentinien: Instituto Nacional central Unico Coordinator de Ablacion e Implante (INCUCAI)
- Australien: Australia and New Zealand Cardiothoracic Organ Transplant Registry
- Brasilien: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO)
- Chile: Corporación Nacional de Trasplantes de Chile
- Neuseeland: Australia and New Zealand Cardiothoracic Organ Transplant Registry
- Japan: Pubmed
- Kanda: The Lung Association Alberta & NWT
- Korea: Korean Network for Organ Sharing (KONOS)
- USA: Scientific Registry of Transplant Recipients

Eine Liste der einzelnen Transplantationszentren ist dem Anhang zu entnehmen.

Datenakquise

Die initiale Kontaktaufnahme mit den Zentren erfolgte telefonisch oder per E-Mail durch die Daten, die im Rahmen der vorangehenden Internetrecherche ermittelt worden waren. Der verantwortliche Anästhesist für Lungentransplantation wurde erfragt. Dieser erhielt ein formelles Anschreiben mit dem Link zum Online-Fragebogen.

Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterium galt die Auflistung als Lungentransplantationszentrum im Rahmen der Internetrecherche.

Die Durchführung von Lungentransplantationen an Kindern wurde nicht als Ausschlusskriterium verwendet. Von den 114 kontaktierten Transplantationszentren lehnten 7 eine Teilnahme bei Anfrage ab und wurden daher ausgeschlossen. Vier weitere Zentren wurden nach initialer Kontaktaufnahme ausgeschlossen, da sie zum Zeitpunkt der Erhebung kein aktives Transplantationsprogramm aufwiesen.

Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Für die Datenverarbeitung wurde SurveyForce Deluxe Version 3.0.6. für PC verwendet, welches Teil der Plattform Joomla!/Mambo ist.

Der Online-Link im Anschreiben führte den Studienteilnehmer auf die Internetplattform des Instituts für Notfallmedizin und Medizinmanagement des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München (INM), wo der Fragebogen für die Bearbeitung zur Verfügung stand.

Die erfassten Daten wurden mittels Microsoft Excel 2013 für Windows verarbeitet.

ERGEBNISSE

Rückläufe, Organisation und strukturelle Daten

Die Rücklaufquote für die kontaktierten Zentren betrug 38,64% (n=34).

| Länder | Anzahl Zentren | Anzahl Rückläufe | Rücklaufquote |
|-----------------------|----------------|------------------|---------------|
| Argentinien | 1 | 1 | 100% |
| Australien/Neuseeland | 5 | 4 | 80% |
| Brasilien | 8 | 1 | 13% |
| Japan | 6 | 3 | 50% |
| Kanada | 6 | 3 | 50% |
| USA | 62 | 22 | 35% |
| Total | 88 | 34 | 39% |

Tab. 3.1.1 Teilnehmende Länder und Rücklaufquote

Trotz mehrmaliger Kontaktaufnahme konnten aus Lungentransplantationszentren in Chile und Korea keine Daten erhoben werden. Aufgrund dessen wurden die kontaktierten koreanischen und chilenischen Zentren aus der Studie ausgeschlossen. Da die Beantwortung der Fragebögen anonym erfolgte konnten Fehler in der Beantwortung nicht erfasst werden. Da aus einem Land mit nur einem kontaktierten Zentrum 2 Fragebögen mit identischer Beantwortung eingereicht wurden, wurde einer dieser Fragebögen von der Auswertung ausgeschlossen.

Die Zusammensetzung der Rückläufe zeigt Abbildung 3.1.1. Der Hauptteil (64,71%) der Daten bezieht sich auf die USA.

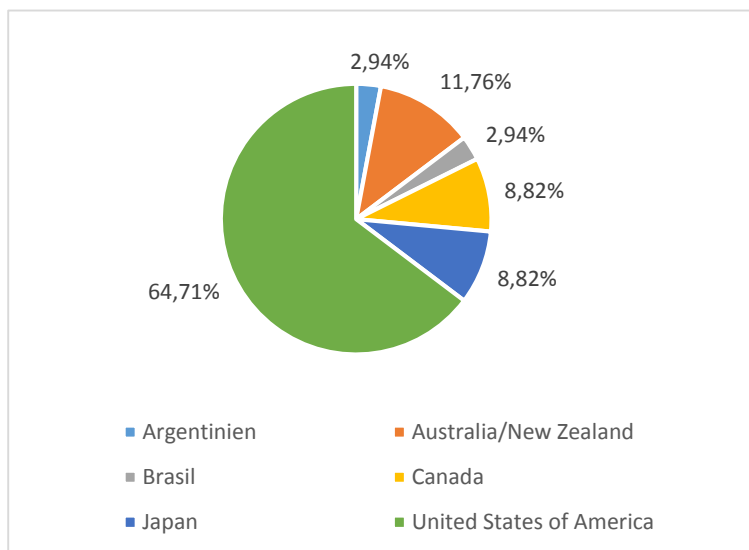


Abbildung 3.1.1 Zusammensetzung der Rückläufe

Wie Tabelle 3.1.2 zeigt findet sich in allen erfassten Kontinenten ein deutliches Überwiegen der Universitätskliniken bei der Zusammensetzung der Zentren. Insgesamt liegt der Anteil der Universitätskliniken bei 91,18%, wohingegen nur 8,82% spezialisierte Zentren sind.

| | Asien | Amerika | Australien | Gesamt |
|-------------------------|-------|---------|------------|--------|
| Universitätsklinik | 100% | 93% | 75% | 91,18% |
| Spezialisiertes Zentrum | 0% | 7% | 25% | 8,82% |

Tabelle 3.1.2. Zusammensetzung der Zentren

In der Einzelauswertung der Kontinente zeigt sich ein deutlicher Trend zum Vorhandensein eines spezialisierten Lungentransplantationsteams. Tabelle 3.1.3 ist zu entnehmen, dass 91,18% der befragten Zentren über ein solches Team verfügen.

| Spezialisiertes Team | Asien | Amerika | Australien | Gesamt |
|----------------------|-------|---------|------------|--------|
| vorhanden | 100% | 93% | 75% | 91,18% |
| nicht vorhanden | 0% | 7% | 25% | 8,82% |

Tabelle 3.1.3 Vorhandensein eines spezialisierten Teams

Bezüglich der Anzahl der Teammitglieder bestehen große Unterschiede zwischen den Kontinenten. Während asiatische Zentren eine Mitgliederzahl zwischen 1 und 7 angeben, sind in den Zentren Australiens und Neuseelands zum Teil mehr als 12 Mitglieder im Lungentransplantationsteam der Anästhesie. Bei 70,58% der Zentren, die über ein Anästhesieteam für Lungentransplantationen verfügen, umfasst dieses zwischen 5 und 12 Mitglieder.

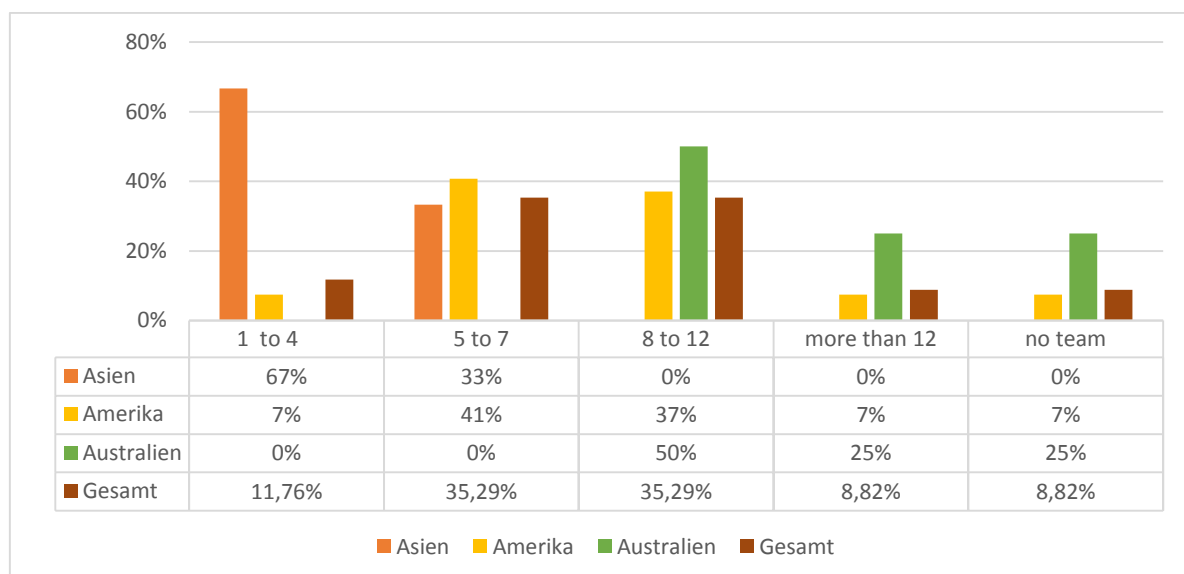


Abbildung 3.1.2 Anzahl der Teammitglieder in den einzelnen Kontinenten und Gesamt

Die Leitung der Intensivstation, die den Patienten nach Lungentransplantation übernimmt obliegt in 38,24% der Zentren der Intensivmedizin und in etwa ein Drittel der Zentren der Anästhesiologie (siehe Abbildung 3.1.3). In keinem der befragten Zentren erfolgte die postoperative Versorgung auf einer Intensivstation für Innere Medizin.

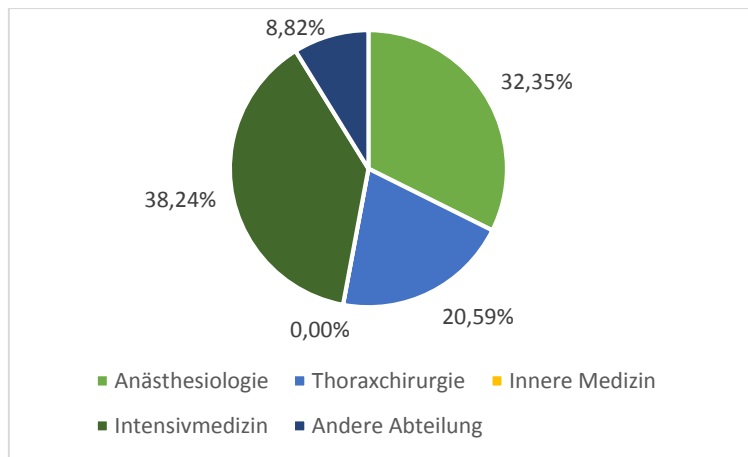


Abbildung 3.1.3 Leitung der Intensivstation zur postoperativen Versorgung Lungentransplantiertes für Amerika, Asien und Australien zusammen (als andere Abteilung wurden angegeben: „Intensive Care Unit“ (n=1), „Department of Cardiothoracic Anesthesia“ (n=1), „Lung transplant pulmologists“(n=1))

Die Anzahl der von den Zentren durchgeführten Doppellungentransplantationen ist Abbildung 3.1.4 zu entnehmen. Daraus wird ersichtlich, dass 5,88% der befragten Zentren jährlich mehr als 100 Doppellungentransplantationen durchführen.

Einzellungentransplantationen wurden in den befragten Zentren deutlich seltener durchgeführt.

Für die Erfassung der Transplantationszahlen wurde das Jahr 2012 gewählt um ergänzend zu der AMILIE Studie aus Europa einen möglichst großen Querschnitt der Lungentransplantationen zu erzielen.

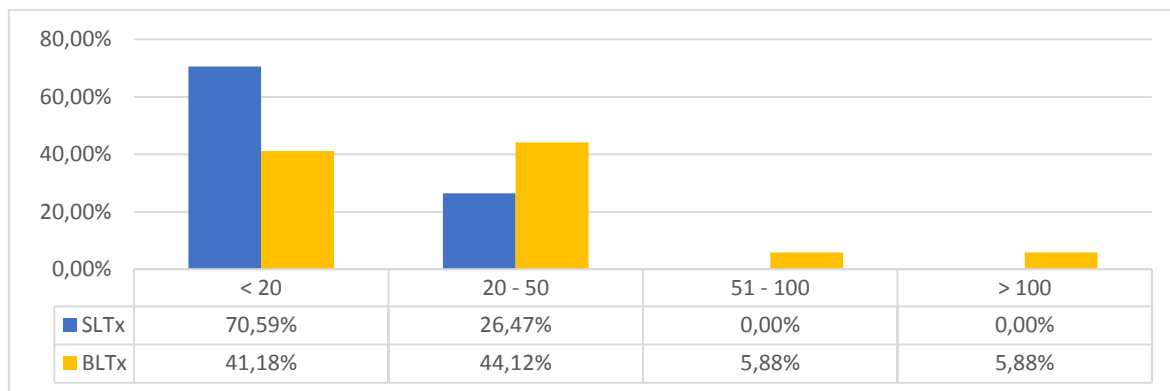


Abbildung 3.1.4 Anzahl insgesamt durchgeführter Doppellungentransplantationen in 2012 für Amerika, Asien und Australien

Monitoring und hämodynamisches Management

Basismonitoring

In beinahe allen befragten Zentren werden folgende Möglichkeiten des hämodynamischen Monitorings routinemäßig eingesetzt: EKG (97%), invasive Blutdruckmessung (100%), Messung des ZVD (94%), Pulsoxymetrie (100%), Messung des endtidalen CO₂ (100%), Körpertemperatur (97%). Nur wenige amerikanische Zentren geben an, keine EKG Ableitung und keine ZVD Messung vorzunehmen. Die Ableitung eines prozessierten EEGs zur Bestimmung der Narkosetiefe fand in 55,88% der Zentren Anwendung, eine Bestimmung der zerebralen Sauerstoffsättigung in 41,18%. Nur in wenigen Zentren werden die invasive arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂; 26,47%) und der linksatriale Druck (LAP; 8,82%) erhoben.

Erweitertes Monitoring

Als Verfahren zum erweiterten hämodynamischen Monitoring im Rahmen einer Lungentransplantation stehen in einem Großteil der Zentren eine TEE (97,06% aller Zentren), die kontinuierliche Messung einer gemischt-venösen Sättigung (70,59% aller Zentren) und die kontinuierliche Thermodilution mittels Pulmonalkatheter (64,71% aller Zentren) zur Verfügung. Seltener verfügbar sind die Bolusthermodilution mittels Pulmonalkatheter (47,06% aller Zentren) und die unkalibrierte Pulkonturanalyse (z.B. Vigileo™/FloTrac™, 26,47% aller Zentren). Nur in Ausnahmefällen stehen den Zentren eine kalibrierte Pulscurvenanalyse (z.B. PICCO®-System, 5,88% aller Zentren) und die Messung einer zentralvenösen Sauerstoffsättigung (5,88% aller Zentren) zur Verfügung. 2,94% der Zentren (n=1) gaben an, andere Möglichkeiten zum erweiterten hämodynamischen Monitoring zu verwenden (Transthoracic RV or PAK).

Die Indikationen für die intraoperative Anwendung von Pulmonalkatheter und TEE während einer Lungentransplantation sind Abbildung 3.2.1 und 3.2.2 zu entnehmen.

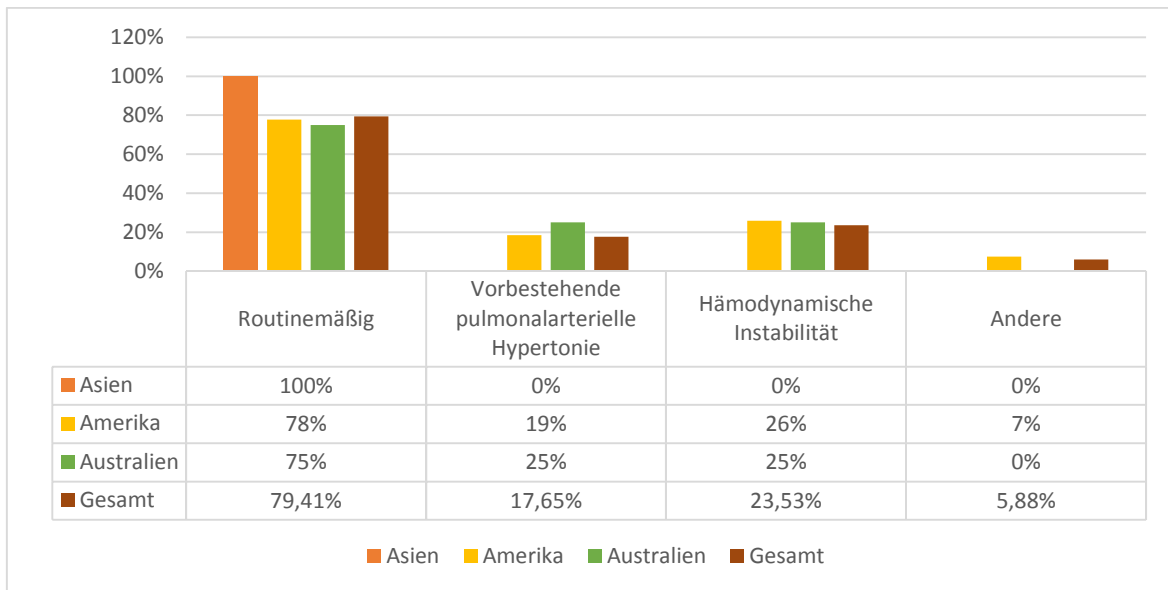


Abbildung 3.2.1 Vergleich der Indikationen für intraoperative PAK Anwendung in Amerika, Asien, Australien und Gesamt; als Andere wurden Rechtsventrikuläres Versagen (n=1) und keine routinemäßige Anwendung (n=1) angegeben

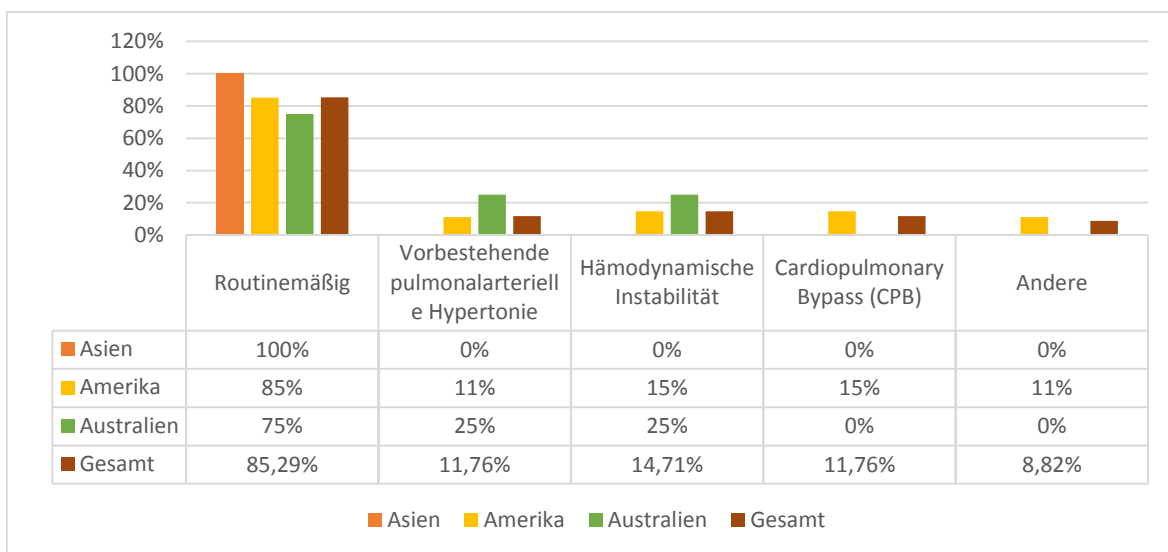


Abbildung 3.2.2 Vergleich der Indikationen für intraoperative TEE Anwendung in Amerika, Asien, Australien und Gesamt, als Andere wurden „Bubble Study for PFO“ (n=1) und postoperative Nahtkontrolle (n=1) angegeben, n=1 Zentrum gab Andere ohne nähere Bezeichnung an

Bei gegebener Indikation gibt es in allen Kliniken die Möglichkeit als extrakorporales Verfahren den kardiopulmonalen Bypass (CPB) anzuwenden (100%). In beinahe allen Zentren steht bei Bedarf eine arterio-venöse extrakorporale Membranoxygenierung (97,06% aller Zentren) oder eine veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung (91,18% aller Zentren) zur Verfügung. Nur in seltenen Fällen gibt es in den Zentren die Möglichkeit zur Anwendung eines pumpenlosen Lungenunterstützungsverfahrens (Interventional lung assist – ILA; 17,65% aller Zentren).

Eine standardmäßige Anwendung der oben genannten extrakorporalen Verfahren wie CPB und ECMO findet sich nur in 26,47% aller befragten Zentren (0,00% in Asien, 25,93% in Amerika, 50,00% in Australien). Vorwiegend umfassen die Indikationen für die Anwendung extrakorporaler Techniken hämodynamische Instabilität (76,47% aller Zentren, 100,00% in Asien, 77,78% in Amerika, 50,00% in Australien), pulmonal-arterielle Hypertonie mit Rechtsherzversagen und schwere Hypoxie (jeweils 70,59% aller Zentren, jeweils 66,67% in Asien, 74,07% in Amerika, 50,00%). Die therapieresistente Hyperkapnie mit respiratorischer Azidose stellt in 52,94% aller Zentren eine Indikation für die Anwendung eines extrakorporalen Verfahrens dar (33,33% in Asien, 59,26% in Amerika, 25,00% in Australien). Seltener Indikationen für die Anwendung von ECMO und CPB sind ein Lungenödem (38,24% aller Zentren, 0,00% in Asien, 40,74% in Amerika, 50,00% in Australien) oder eine pulmonal-arterielle Hypertonie ohne Rechtsherzversagen (14,71% aller Zentren, 0,00% in Asien, 14,81% in Amerika, 25,00% in Australien). 11,76% aller Zentren gaben andere Indikationen für extrakorporale Systeme an, darunter die Patientengröße (n=1), begleitende Herzoperationen (n=1), komplizierte Darstellungsschwierigkeiten (n=1) und Durchführung aller Doppellungentransplantationen mit CPB (n=1).

Flüssigkeitsersatz- und Volumenersatztherapie

Bezüglich der Flüssigkeitsersatztherapie verwenden 94,12% aller befragten Zentren kristalloide Lösungen. Lediglich zwei amerikanische Zentren (5,88% aller Zentren) verwenden kolloidale Lösungen um Flüssigkeit zu ersetzen. Im Gegensatz dazu herrscht Uneinigkeit unter den Zentren bezüglich des Volumenersatzes, wie Abbildung 3.3.1 zu entnehmen ist.

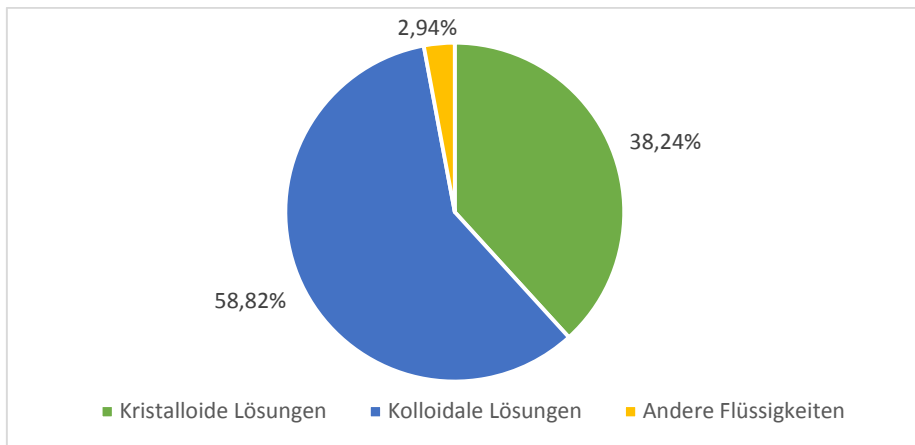


Abbildung 3.3.1 Verwendete Lösungen für Volumenersatztherapie in allen befragten Zentren; als Andere wurden fraktionierte Blutprodukte (n=1) angegeben

Uneinigkeit zeigte sich auch bei der Auswahl der routinemäßig verwendeten kristalloiden Lösungen. Die bevorzugten Lösungen für die einzelnen Kontinente und für die Gesamtheit der Zentren ist in Abbildung 3.3.2 ersichtlich.

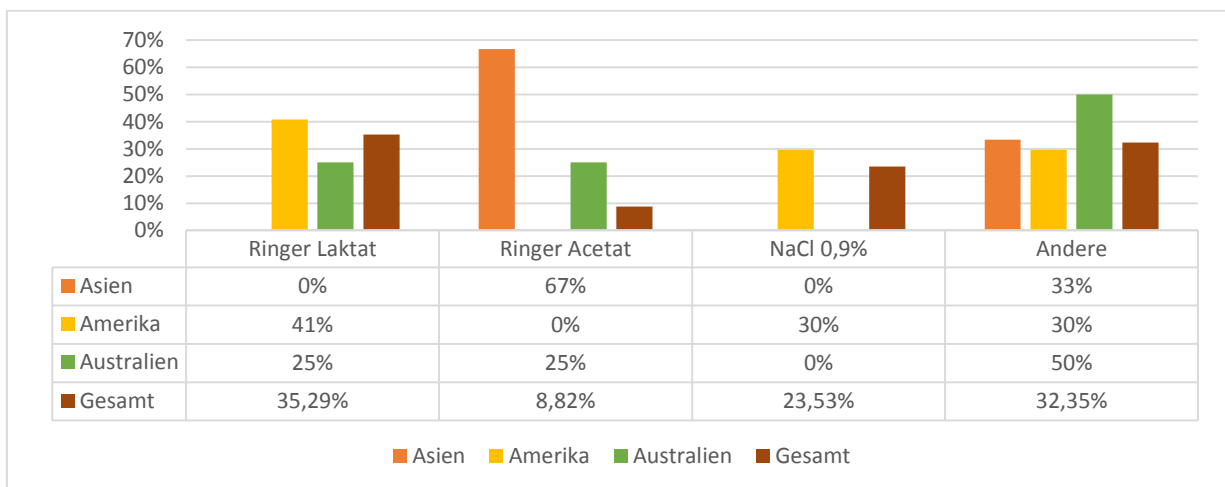


Abbildung 3.3.2 Routinemäßig verwendete kristalloide Lösungen in Amerika, Asien, Australien und Gesamt, als Andere wurden Plasmalyte (n=7), Isolyte (n=1), Normosol(n=1), LR (n=1), ein Zentrum hat die Angabe nicht näher bezeichnet

Hinsichtlich der routinemäßig verwendeten kolloidalen Lösungen gaben 79,41% der Zentren die Verwendung von Albuminlösungen an. 8,82% der Zentren verwenden HAES 6% 130/04, weitere 8,82% verwenden Fresh Frozen Plasma (FFP) als Standard für kolloidale Lösungen. 2,94% der Zentren gaben an, keine kolloidalen Lösungen zu verwenden. Bezüglich der Konzentration der verwendeten Albuminlösung zeigen sich im Vergleich der Kontinente unterschiedliche Präferenzen. Während alle australischen Zentren (100%) die Verwendung von 4,5%-iger

Albuminlösung angeben, gaben alle asiatischen Zentren (100%) die Verwendung von 5%-iger Albuminlösung an. 81,48% der amerikanischen Zentren verwenden ebenfalls 5%-ige Albuminlösung. Nur 3,70% der amerikanischen Zentren verwenden 3,5%-ige Albuminlösung, die übrigen amerikanischen Zentren verwenden keine Albuminlösungen (14,81% der amerikanischen Zentren).

In 61,76% aller befragten Zentren liegen Transfusionsprotokolle oder Transfusionsalgorithmen auf. Einen Überblick über die einzelnen Kontinente liefert Tabelle 3.3.1.

| Transfusionsprotokolle/-algorithmen | Asien | Amerika | Australien | Gesamt |
|-------------------------------------|-------|---------|------------|--------|
| Ja | 33% | 59% | 100% | 61,76% |
| Nein | 67% | 37% | 0% | 35,29% |

Tabelle 3.3.1 Vorliegen von intraoperativen Transfusionsprotokollen und -algorithmen in Amerika, Asien, Australien und Gesamt

Ein routinemäßiges Point-of-Care Koagulationsmonitoring wird in den Zentren in unterschiedlichem Ausmaß durchgeführt. Am häufigsten durchgeführt werden dabei die Messung der „activated clotting time“ (ACT; 91,18% aller Zentren), eine globale Testung von aPTT, INR, Fibrinogen und Thrombozytenzahl (61,76% aller Zentren) und die Messung der Thrombozytenfunktion (55,88% aller Zentren). Abbildung 3.3.3 gibt eine Übersicht über die Anwendung verschiedener Messungen auf den einzelnen Kontinenten.

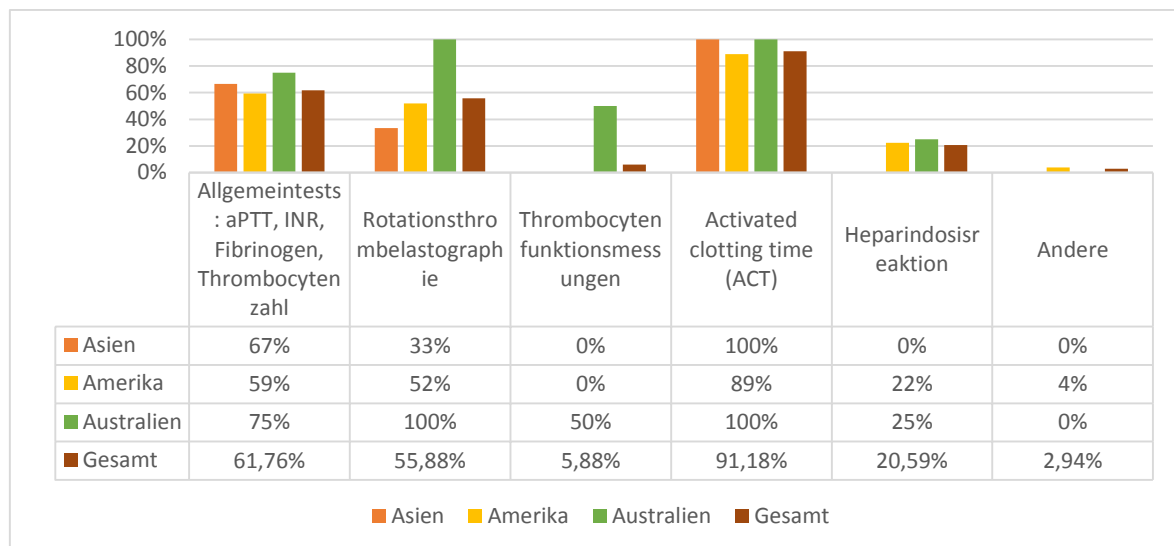


Abbildung 3.3.3 Ausmaß Point-of-Care Koagulationsmonitoring in Amerika, Asien, Australien und Gesamt, als Andere wurde angegeben, dass kein routinemäßiges Point-of-Care Koagulationsmonitoring durchgeführt wird (n=1)

Katecholamintherapie: Vasopressoren und positive Inotropika

Die am häufigsten verwendeten Vasopressoren bei arterieller Hypotonie im Rahmen einer Lungentransplantation sind Noradrenalin und Vasopressin. Wie Abbildung 3.4.1 zeigt wird als erste Wahl zur vasopressiven Therapie vor allem Noradrenalin (41,18% aller Zentren, 33,33% in Asien, 37,07% in Amerika und 75,00% in Australien) verwendet. Als zweite Wahl wurde in 50,00% aller befragten Zentren Vasopressin als häufigster Vasopressor angegeben (0,00% in Asien, 51,85% in Amerika, 75,00% in Australien). Seltener fanden Adrenalin und Dopamin Verwendung. Bezüglich der Verteilung der Präferenzen für Erst- und Zweitwahlvasopressoren gibt Tabelle 3.4.1 Auskunft.

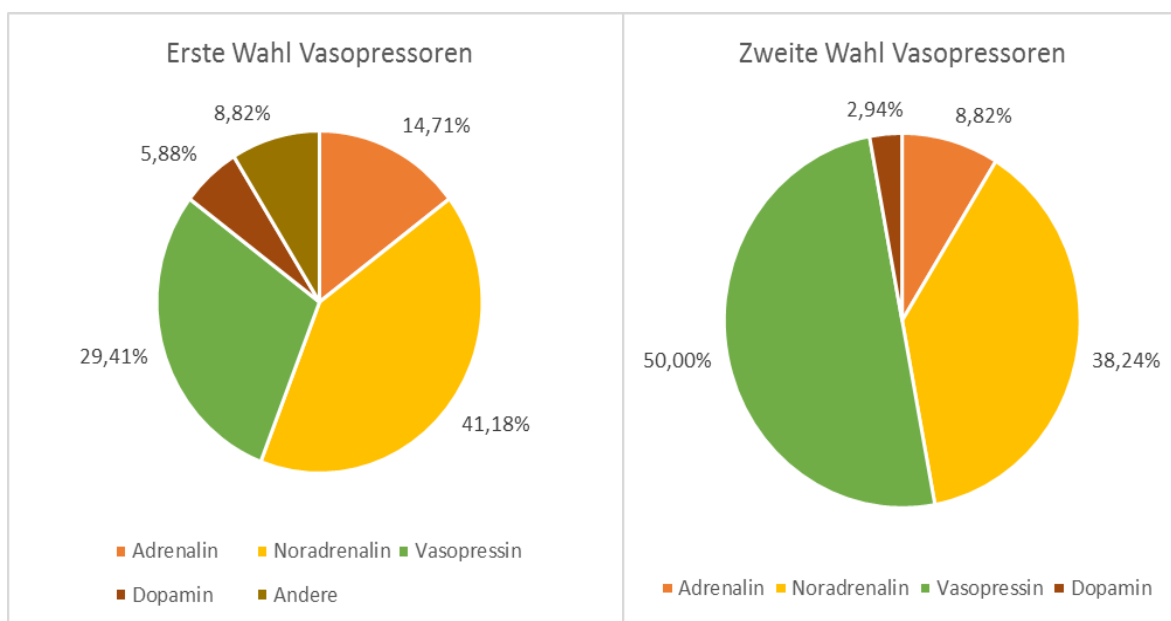


Abbildung 3.4.1 Erste und Zweite Wahl für vasopressive Therapie im Rahmen von Lungentransplantationen, als Andere wurde Phenylephrine (n=3) angegeben

Erste Wahl Vasopressoren

| Substanz | Asien | Amerika | Australien | Gesamt |
|--------------|-------|---------|------------|--------|
| Adrenalin | 0% | 19% | 0% | 14,71% |
| Noradrenalin | 33% | 37% | 75% | 41,18% |
| Vasopressin | 0% | 33% | 25% | 29,41% |
| Dopamin | 67% | 0% | 0% | 5,88% |
| Andere | 0% | 11% | 0% | 8,82% |

Zweite Wahl Vasopressoren

| | | | | |
|--------------|-----|-----|-----|--------|
| Adrenalin | 0% | 11% | 0% | 8,82% |
| Noradrenalin | 67% | 37% | 25% | 38,24% |
| Vasopressin | 0% | 52% | 75% | 50,00% |
| Dopamin | 33% | 0% | 0% | 2,94% |
| Andere | 0% | 0% | 0% | 0,00% |

Tabelle 3.4.1 Übersicht über die Verteilung der Erst- und Zweitwahl Vasopressoren in Asien, Amerika und Australien und Gesamt

Hinsichtlich der am häufigsten angewendeten positiven Inotropika bietet Abbildung 3.4.2 eine Übersicht zu Substanzen erster und zweiter Wahl. Daraus geht hervor, dass die erste Wahl für positive Inotropie in 44,12% aller Zentren Adrenalin ist (0,00% in Asien, 51,85% in Amerika und 25,00% in Australien). Als zweite Wahl wird in 38,24% aller Zentren (66,67% in Asien, 37,04% in Amerika, 25% in Australien) Adrenalin und in weiteren 38,24% (0,00% in Asien, 44,44% in Amerika, 25,00% in Australien) der Zentren ein PDE3-Hemmer verwendet. Die Anwendung von Dobutamin, Dopamin und Levosimendan findet sich nur in wenigen Zentren. Die genaue Verteilung über die Kontinente ist Tabelle 3.4.2 zu entnehmen.

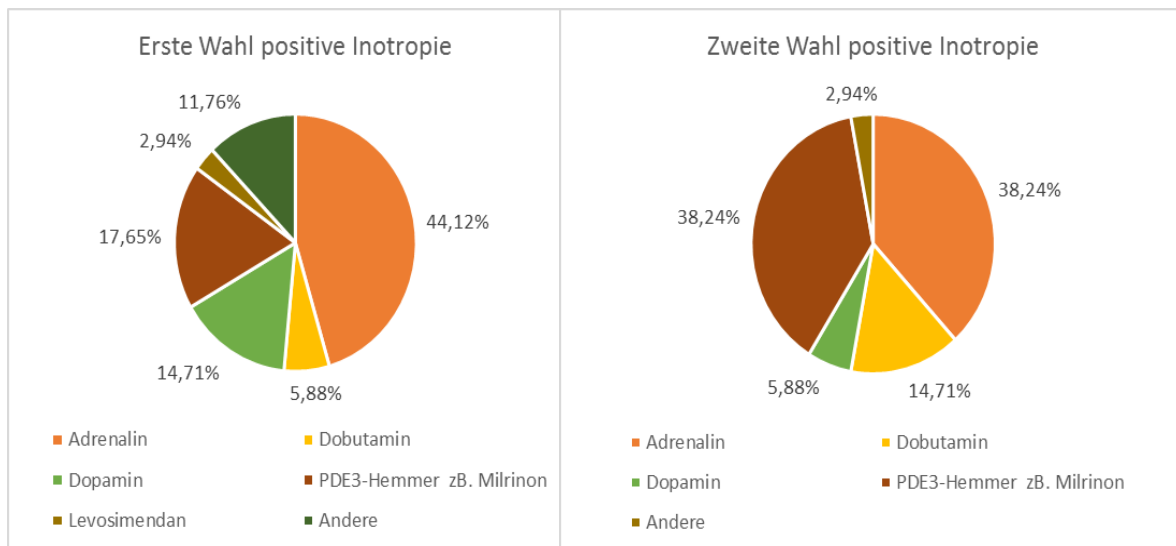


Abbildung 3.4.2 Erste und Zweite Wahl für positiv inotrope Therapie im Rahmen von Lungentransplantationen, als Andere wurde für Erstwahl Noradrenalin (n=4) und für Zweitwahl Vasopressin (n=1) angegeben; Levosimendan fand als Zweitwahl keine Anwendung

Erste Wahl positive Inotropika

| Substanz | Asien | Amerika | Australien | Gesamt |
|--------------------------|-------|---------|------------|--------|
| Adrenalin | 0% | 52% | 25% | 44,12% |
| Dobutamin | 0% | 7% | 0% | 5,88% |
| Dopamin | 67% | 4% | 50% | 14,71% |
| PDE3-Hemmer zB. Milrinon | 0% | 22% | 0% | 17,65% |
| Levosimendan | 0% | 4% | 0% | 2,94% |
| Andere | 33% | 11% | 25% | 11,76% |

Zweite Wahl positive Inotropika

| | | | | |
|--------------------------|-----|-----|-----|--------|
| Adrenalin | 67% | 37% | 25% | 38,24% |
| Dobutamin | 0% | 15% | 25% | 14,71% |
| Dopamin | 33% | 4% | 0% | 5,88% |
| PDE3-Hemmer zB. Milrinon | 0% | 44% | 25% | 38,24% |
| Levosimendan | 0% | 0% | 0% | 0,00% |
| Andere | 0% | 0% | 25% | 2,94% |

Tabelle 3.4.2 Übersicht über die Verteilung Inotropika erster und zweiter Wahl in Asien, Amerika, Australien und Gesamt

Therapie intraoperativer pulmonal-arterieller Hypertonie

Für die Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie wurde unsererseits eine Erst- und Zweitwahl erfragt. Die entsprechenden Rückmeldungen sind in Abbildung 3.5.1. dargestellt. In 67,65% aller befragten Zentren (100,00% in Asien, 62,96% in Amerika, 75,00% in Australien) wird inhalatives NO als Therapie der ersten Wahl angegeben. Daneben werden inhalative Prostanoiden in 14,71% aller Zentren (0,00% in Asien, 18,52% in Amerika, 0,00% in Australien) als Erstwahl herangezogen. Selten werden intravenöse Prostanoiden (8,82% aller Zentren, 0,00% in Asien, 7,41% in Amerika,

25,00% in Australien) und intravenöses Milrinon (8,82% aller Zentren, 0,00% in Asien, 11,11% in Amerika, 0,00% in Australien) als Erstlinientherapie verwendet.

Als Zweitwahl für die Behandlung einer intraoperativ auftretenden pulmonal-arteriellen Hypertonie wird von 44,12% aller Zentren (66,67% in Asien, 44,44% in Amerika, 25,00% in Australien) intravenöses Milrinon verabreicht. In insgesamt 26,47% der Zentren (0,00% in Asien, 25,93% in Amerika, 50,00% in Australien) wird als Zweitlinientherapie inhalatives NO eingesetzt. 17,65% aller Zentren (00,00% in Asien, 18,52% in Amerika, 25,00% in Australien) verwenden als zweite Wahl bei intraoperativer pulmonal-arterieller Hypertonie inhalative Prostanoid. Nur in wenigen Zentren werden inhalatives Milrinon und intravenöse Prostanoid verabreicht (jeweils 5,88% aller Zentren).

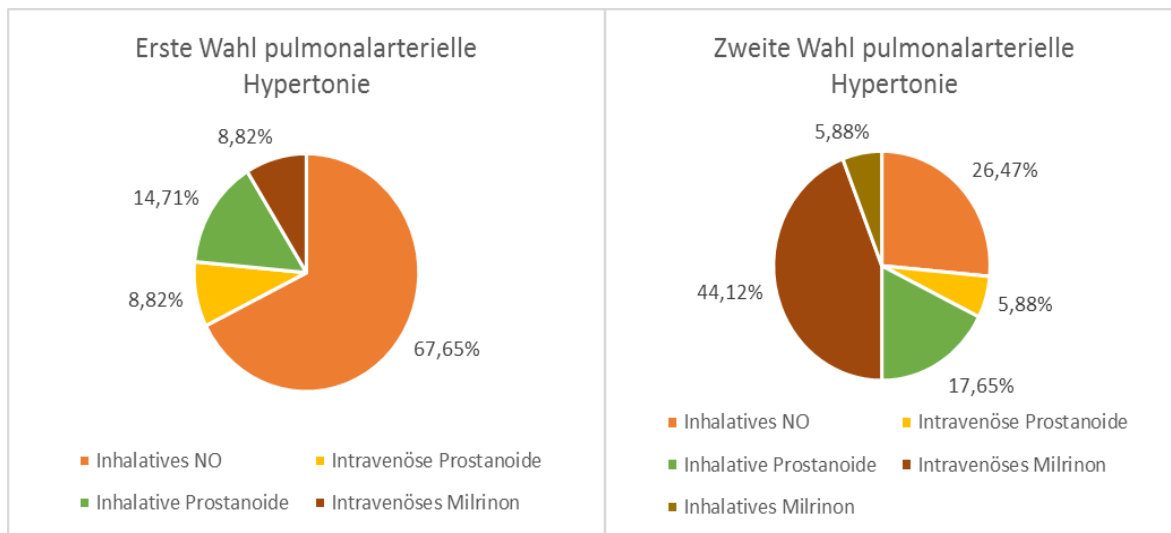


Abbildung 3.5.1 Erst- und Zweitlinientherapie intraoperativer pulmonal-arterieller Hypertonie; keine Verwendung von inhalativem Milrinon, Nitroprussid und Anderen in der Erstlinie, keine Anwendung von Nitroprussid und Anderen in der Zweitlinie

Anästhesieführung

Medikamentöses Management

Für die Narkoseeinleitung und –erhaltung wird in 94,12% aller Zentren (66,67% in Asien, 96,30% in Amerika, 100% in Australien) Propofol und in 76,47% aller Zentren (100,00% in Asien, 74,07% in Amerika, 75,00% in Australien) Midazolam verwendet. Deutlich seltener findet Etomidat Verwendung (41,18% aller Zentren, 00,00% in Asien, 48,15% in Amerika, 25,00% in Australien). Nur in Ausnahmefällen werden Barbiturate (5,88% aller Zentren, 00,00% in Asien, 3,70% in Amerika, 25,00% in Australien) oder andere (2,94% aller Zentren „narcotics“) angegeben.

Abbildung 3.6.1 zeigt die Verwendung volatiler Hypnotika in den befragten Zentren. Daraus geht hervor, dass bevorzugt Sevofluran und Isofluran verwendet werden.

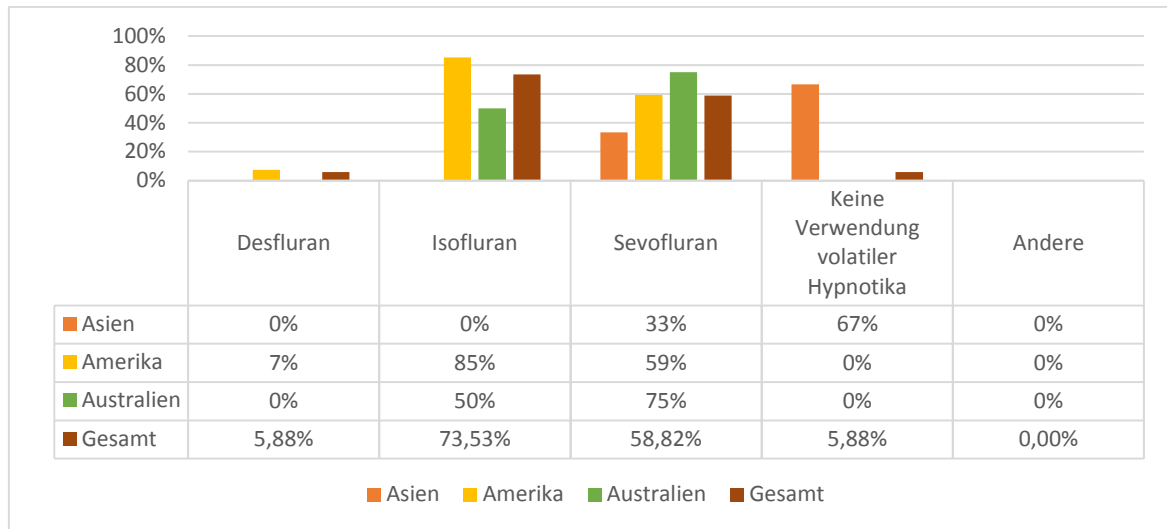


Abbildung 3.6.1 Verwendung von volatilen Hypnotika in Asien, Amerika, Australien und Gesamt

Zur Analgesie im Rahmen von Lungentransplantationen verwenden alle befragten Kliniken Fentanyl. Etwa jedes 6. befragte Zentrum (17,65%, 66,67% in Asien, 11,11% in Amerika, 25% in Australien) gab an, Remifentanyl zu verwenden. Sufentanil (14,71% aller Zentren) und Ketamin (11,76% aller Zentren) werden ausschließlich in amerikanischen Zentren verwendet. Ein amerikanisches Zentrum (2,94% aller Zentren) gab an Morphin und Dilaudid zu verwenden.

Rocuronium wird in 85,29% aller Zentren (100,00% in Asien, 85,19% in Amerika, 75,00% in Australien) als Relaxans bei Lungentransplantationen verwendet. Daneben fand in 32,35% aller Zentren Vecuronium Anwendung. (0,00% in Asien, 37,04% in Amerika, 25,00% in Australien) Jedes 4. Zentrum verwendet Cis-atracurium als Relaxans (26,47% aller Zentren, 0,00% in Asien, 29,63% in Amerika, 25,00% in Australien), jedes 5. Zentrum Pancuronium (20,59% aller Zentren, 0,00% in Asien, 11,11% in Amerika, 100,00% in Australien). Auch Succinylcholin wird in 17,65% aller befragten Zentren als Relaxans bei Lungentransplantationen verwendet (0,00% in Asien, 19% in Amerika, 25,00% in Australien). Lediglich ein australisches Zentrum verwendet Atracurium (2,94% aller Zentren). In den befragten Zentren werden weder Alcuronium, noch andere als die genannten Substanzen verwendet.

Große Unterschiede zwischen den befragten Zentren konnten in Bezug auf die Anwendung einer perioperativen antioxidativen Therapie erfasst werden. In 52,94% aller erfassten Zentren (66,67% in Asien, 55,56% in Amerika, 25,00% in Australien) erfolgt eine antioxidative Therapie. Von diesen Zentren verwenden 88,89% Glukokortikoide (47,06% aller Zentren, 66,67% in Asien, 48,15% in Amerika, 25,00% in Australien), 44,44% inhalatives NO (23,53% aller Zentren, 66,67% in Asien,

18,52% in Amerika, 25,00% in Australien) und 22,22% inhalative Prostanoiden (11,76% aller Zentren, 0,00% in Asien, 11,11% in Amerika, 25,00% in Australien). 5,56% der Zentren verwenden Ascorbinsäure (2,94% aller Zentren, 3,70% in Amerika, 0,00% in Asien und Australien), weitere 5,56% gaben an, Mannitol als antioxidative Substanz zu verwenden (2,94% aller Zentren, 3,70% in Amerika, 0,00% in Asien und Australien).

Zur perioperativen immunsuppressiven Therapie verwenden nahezu alle befragten Zentren Glukokortikoide. Einen Überblick über die verwendeten Substanzen zur Immunsuppression gibt Abbildung 3.6.2.

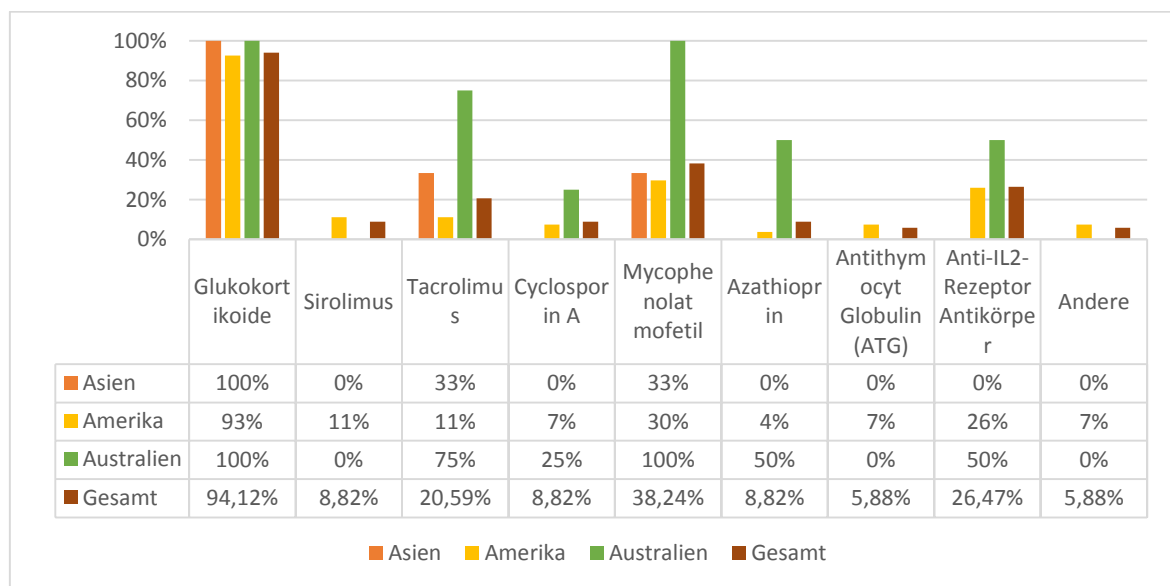


Abbildung 3.6.2 Übersicht zur Anwendung perioperativer immunsuppressiver Medikation in Asien, Amerika, Australien und Gesamt; als Andere wurden Alemtuzumab (n=1) und keine Immunsuppression (n=1) angegeben

Beatmung

Die überwiegende Zahl der befragten Zentren (85,29%, davon 100,00% in Asien, 88,89% in Amerika, 50,00% in Australien) verwendet für die Einlungenventilation einen Doppellumentubus. In 14,71% aller Zentren (33,33% in Asien, 14,81% in Amerika, 0,00% in Australien) erfolgt die Einlungenbeatmung mittels endobronchialen Blocker, der über einen endotrachealen Tubus eingebracht wird. In 8,82% aller Zentren (0,00% in Asien, 11,11% in Amerika, 0,00% in Australien) kommt vereinzelt auch eine Kombination aus einlumigem Endotrachealtubus und endobronchialen Blocker (beispielsweise Univent®) zur Anwendung. Interessanterweise gaben 14,71% (0,00% in Asien, 11,11% in Amerika, 50,00% in Australien) der Zentren an, keine Einlungenventilation oder seitengetrennte Beatmung durchzuführen, da sie alle Lungentransplantationen am kardiopulmonalen Bypass durchführen.

Für eine möglichst lungenprotektive postoperative Beatmung streben 94,12% aller befragten Zentren (100,00% in Asien, 96,30% in Amerika, 75,00% in Australien) ein Tidalvolumen von 6-8 ml/ kg Körpergewicht an. Nur 5,88% der Zentren (0,00% in Asien, 3,70% in Amerika, 25,00% in Australien) zielen auf Tidalvolumina zwischen 8 und 10 ml/kg Körpergewicht ab.

70,59% aller befragten Zentren (100,00% in Asien, 62,96% in Amerika, 100,00% in Australien) gaben als maximal tolerierte Beatmungsdrücke (PIP) für eine lungenprotektive Beatmung 25-30 cmH₂O an. In den übrigen 29,41% der befragten Lungentransplantationszentren werden höhere Beatmungsdrücke von 30-35 cmH₂O verwendet (37,04% der amerikanischen Zentren, keine in Asien oder Australien).

Die Höhe des angewendeten positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP) wird in den einzelnen Zentren von verschiedenen Variablen geprägt, welche in Abbildung 3.6.3 ersichtlich sind. Entsprechend sind vor allem die klinische Situation und die Ergebnisse der arteriellen Blutgasanalyse für die Festlegung der Höhe des PEEPs ausschlaggebend.

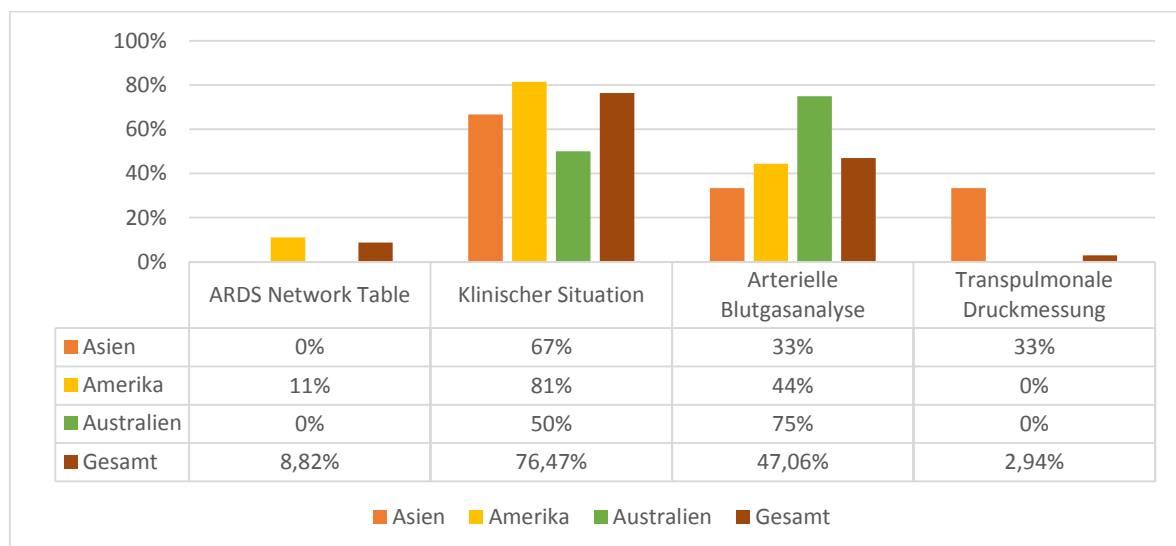


Abbildung 3.6.3 Festlegung der Höhe des positiven endexpiratorischen Drucks in Asien, Amerika und Australien

Hinsichtlich des verwendeten Beatmungsmodus gaben 70,59% aller befragten Zentren (100,00% in Asien, 66,67% in Amerika, 75,00% in Australien) die Verwendung einer druckkontrollierten Beatmung an. Die übrigen 29,41% der befragten Zentren (0,00% in Asien, 33,33% in Amerika, 25,00% in Australien) verwenden einen volumenkontrollierten Beatmungsmodus. Andere Beatmungsmodi fanden bei den befragten Zentren keine Verwendung.

DISKUSSION

Repräsentativität und Zielsetzung

Primäres Ziel der Umfrage war es, einen repräsentativen Überblick über die aktuelle Handhabung des anästhesiologischen Managements bei Lungentransplantationen weltweit (Ausschluss Europa) zu geben. Die Rückläuferquote lag bei 38,64%. Von den 2198 Lungentransplantationen, die in Argentinien, Australien, Neuseeland, Brasilien, Japan, Kanada und den USA im Jahr 2012 durchgeführt worden sind, werden in dieser Studie etwa die Hälfte repräsentiert. Die Anzahl der Transplantationen zeigt sich in allen befragten Ländern steigend. 2015 wurden in den befragten Zentren insgesamt 2714 Lungentransplantationen erfasst. Eine genaue Aufschlüsselung der Anzahl der Lungentransplantationen nach Ländern mit entsprechender Angabe von Quellen ist dem Anhang zu entnehmen.

Insgesamt besteht daher nur eine mäßige Repräsentativität. Die beste Rückläuferquote konnte aus Australien erfasst werden (80,00%). Dadurch konnten 70,99% der 2012 in Australien durchgeführten Lungentransplantationen erfasst werden. Die höchste Repräsentativität besteht für Kanada mit der Abbildung von mindestens 94,70% aller 2012 durchgeführten Transplantationen, bei einer Rückläuferquote von 50,00%. Für Japan konnten 75,76% aller 2012 durchgeführten Transplantationen abgebildet werden, bei einer Rückläuferquote von 50,00%. Mehr als die Hälfte aller Rückläufe kamen aus High-Volume Zentren, so dass das Vorgehen bei einer großen Anzahl von Lungentransplantationen im jeweiligen Land repräsentiert wird.

Trotz mehrfacher Versuche einer Kontaktaufnahme zu koreanischen und chilenischen Lungentransplantationszentren konnten keine Daten dieser Staaten erhoben werden, daher wurden diese Zentren von der Studie ausgeschlossen. Von einigen offiziell gelisteten Transplantationszentren in den befragten Ländern erhielten wir ebenfalls keine Rückmeldungen. Ein möglicher Grund dafür wäre, dass diese Zentren Lungentransplantationen nicht routinemäßig durchführen, sondern nur in Einzelfällen. Eine andere Möglichkeit wäre eine mangelnde Infrastruktur vor allem in kleinen Zentren mit geringen Transplantationsvolumina, in denen es kein spezielles Team für Lungentransplantationen gibt.

Da die Beantwortung der Fragebögen anonym erfolgte konnten Fehler in der Beantwortung nicht erfasst werden. Da aus einem Land mit nur einem kontaktierten Zentrum zwei Fragebögen mit identischer Beantwortung eingereicht wurden, wurde einer dieser Fragebögen von der Auswertung ausgeschlossen.

Durch optimiertes anästhesiologisches Vorgehen im Rahmen der Lungentransplantation können Ischämie-Reperfusionsschäden, Inflammationsreaktionen und primäre Transplantatversagen vermieden werden. Im Zuge dessen ist es nötig durch effektives, engmaschiges, zeitgerechtes, hämodynamisches Monitoring Instabilitäten frühzeitig zu erfassen und durch medikamentöse Intervention zu behandeln. Beispielsweise kann durch die intraoperative Verwendung von TEE eine kardiale Dekompensation frühzeitig erkannt und eine Volumen- oder Katecholamintherapie und gegebenenfalls die Verwendung eines extrakorporalen Unterstützungssystems eingeleitet werden.^{29,69}

Unser sekundäres Studienziel war es, die erfassten Ergebnisse anhand aktueller Studien auf ihre Evidenz und Zeitgemäßheit zu überprüfen. Im Folgenden werden die einzelnen Items des Fragebogens mit den Ergebnissen dieser Untersuchung in Kontext mit der aktuellsten Literatur diskutiert.

Organisatorische und strukturelle Daten

Die Anzahl der durchgeführten Lungentransplantationen variierten stark zwischen den abgebildeten Zentren. 55,88% der befragten Zentren führen mehr als 20 Doppellungentransplantationen jährlich durch. Weiss et al. fanden in einer 2009 veröffentlichten Studie einen starken Zusammenhang zwischen der Anzahl der Transplantationen eines Zentrums und dem Überleben. Dabei zeigte sich eine signifikant höhere Mortalität nach 30 Tagen, einem Jahr und 5 Jahren bei Zentren mit geringen Transplantationszahlen, trotz eines prognostisch günstigeren Patientenkollektivs (weniger Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose, weniger Patienten älter als 65 Jahre). Bezüglich der 30-Tage Mortalität zeigten Low-volume Zentren, mit weniger als 10 Lungentransplantationen jährlich, im Vergleich zu den High-volume Zentren, mit mehr als 10 Lungentransplantationen jährlich, eine Risikoerhöhung um 60%. Des Weiteren zeigte sich, dass im Rahmen der erfassten Daten jede Reduktion der Fallzahlen mit einer Mortalitätserhöhung von 2% einhergeht.⁷⁰

Unter den befragten Zentren verfügen 91,18% über ein spezialisiertes Lungentransplantationsteam. Im Vergleich dazu sind es in Europa nur 78,6%.⁶⁷ Die Teamgrößen variieren stark zwischen den befragten Kontinenten und Europa. 19% der europäischen Lungentransplantationszentren gaben in der AMiLiE Umfrage an, ihre Teams bestehen aus weniger als 4 Ärzten, während 26,2% angaben, über Teams von mehr als 12 Ärzten zu verfügen. Nur 33,3% der europäischen Zentren gaben Teamgrößen zwischen 5-12 Ärzten an.⁶⁷ Im Vergleich dazu wurden bei 70,59% der Zentren, die in der AMiLiA-3 Umfrage befragt wurden, die

Teamgröße mit 5-12 Ärzten angegeben. In Amerika, Australien und Asien sind häufiger professionelle Ärzteteams für Lungentransplantationen vorhanden.⁶⁷

Die Teamgröße stellt einen wichtigen Faktor in Bezug auf die Kommunikation zwischen den Teammitgliedern dar. Diese wird schlechter je größer das Team ist und je weniger sich die Teammitglieder untereinander kennen.⁷¹

Für herzchirurgische Eingriffe konnte festgestellt werden, dass Kommunikationsdefizite zu messbar verminderter Performance, längerer OP-Dauer, höherer Morbidität und Mortalität führen.⁷¹ Um nicht-technische Fähigkeiten wie Konfliktmanagement, Selbsteinschätzung und Zusammenarbeit zu fördern, sollten regelmäßige Teamtrainings durchgeführt werden. Weitere Methoden um Kommunikation zu optimieren und Fehlerentstehung zu vermeiden stellen Briefing, Debriefing, Time-outs, Übergabeprotokolle und Simulationen dar.⁷¹ Bei einem Projekt der Society of Cardiovascular Anesthesiologists (SCA) stellte sich heraus, dass gutes Teamwork, gute Kommunikation und ein Umfeld, das Transparenz und Aussprache ermöglicht, essentiell für die Patientensicherheit sind.⁷² Die hohe Komplexität von Lungentransplantationen macht eine interdisziplinäre Zusammenarbeit unabdinglich, sodass eine zu geringe Zahl an Teammitgliedern die Qualität mindern würde. Eine Obergrenze der Anzahl an Teammitgliedern sollte bei Lungentransplantationen erwogen werden um Kommunikation und qualitativ hochwertige Teaminteraktion zu gewährleisten.

Hämodynamisches Monitoring

Basismonitoring

Alle befragten Zentren messen im Rahmen des Basismonitorings die Sauerstoffsättigung (SpO₂), das endtidale Kohlendioxid (CO₂) und die Körpertemperatur. Des Weiteren wird bei jedem Patienten eine invasive Blutdruckmessung durchgeführt. Nur in wenigen amerikanischen Lungentransplantationszentren wird von der Ableitung eines EKGs und der Messung eines ZVD abgesehen. In Europa bilden diese Elemente in allen Lungentransplantationszentren das Basismonitoring.⁶⁷ Diese Vorgehensweise wird auch von verschiedenen Autoren als Basismonitoring empfohlen.^{7,22,73}

Erweitertes Monitoring

In mehr als ¼ der befragten Zentren in Amerika, Asien und Australien zählen auch das TEE (85,29%) und der PAK (79,41%) zum Standardmonitoring bei Lungentransplantationen. In Europa herrscht diesbezüglich eine ähnliche Datenlage. Hier wird von 71,4% der Lungentransplantationszentren ein TEE standardmäßig intraoperativ durchgeführt, in 78,6% der

Zentren erfolgt die routinemäßige Anlage eines PAK. ⁶⁷ Seltener (<30%) waren andere Indikationen für die Anwendung eines TEE oder eines PAK ausschlaggebend, wie etwa hämodynamische Instabilität, vorbestehende pulmonal-arterielle Hypertonie oder die Durchführung mit CPB.

Die Anwendung von TEE bei Lungentransplantationen wird von vielen Autoren empfohlen.^{29,30,69,74,75} Laut Empfehlungen von Evans et al. sollte die Durchführung eines TEE perioperativ zu mehreren Zeitpunkten erfolgen. Es wird empfohlen eine präoperative Evaluierung der Funktion und Größe des rechten Ventrikels vorzunehmen. Anhand dieser sollte auch die Entscheidung zur Anwendung eines extrakorporalen Unterstützungssystems abgewogen werden. Daneben sollte eine präoperative Beurteilung der Pulmonalvenen gemacht werden. ³⁰ Intraoperativ sollte die sensible Phase der Abklemmung der Pulmonalarterie mittels TEE überwacht werden, um eine Dekompensation frühzeitig mittels pulmonaler Vasodilatoren behandeln zu können.^{29,75} Auch Myokardischämien können durch TEE über Wandbewegungsstörungen oder Koronarembolien detektiert werden.^{30,69} Nach Implantation des Transplantats sollte eine Beurteilung der Gefäßanastomosen erfolgen, um etwaige Thromben oder Stenosen zu erkennen. Auch kann eine Obstruktion der Pulmonalvenen die zu Hypoxie, Lungenödem, Transplantatversagen, Schlaganfall und Tod führen kann, so noch intraoperativ erkannt und chirurgisch behandelt werden.^{29,30,74} Vor allem bei Patienten bei denen präoperativ eine pulmonal-arterielle Hypertonie bekannt ist, wird die intraoperative Anwendung einer TEE empfohlen.²⁹

Der PAK stellt im Großteil der Zentren einen Bestandteil des Basismonitorings dar. Mit ihm kann in 64,71% der Zentren mittels kontinuierlicher, in 47,06% der Zentren mit Bolus-Thermodilution der kardiale Auswurf (CO) und in 70,59% die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SvO₂) gemessen werden. In Europa steht in 57,1% der Zentren Bolus-Thermodilution und in 59,5% eine kontinuierliche Thermodilution zur Messung des CO mittels PAK zur Verfügung. Eine gemischt-venöse Sättigung kann damit in 59,5% der Zentren erhoben werden⁶⁷. Der PAK wird von diversen Autoren als Goldstandard für erweitertes hämodynamisches Monitoring bei Lungentransplantationen erachtet.^{7,73} Gleichzeitig wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis seit Jahrzehnten diskutiert, da in Studien keine Verbesserung des Outcomes gezeigt werden konnte und vor allem bei der intermittierenden CO-Messung eine deutliche Zeitverzögerung zu verzeichnen ist, die ein schnelles Eingreifen bei hämodynamischer Instabilität verzögern kann.
^{32,33,76,77}

Eine unkalibrierte Pulskonturanalyse wie etwa das FloTrac[®]/Vigileo[®] System steht in 26,47% der befragten Zentren zur Verfügung. In Europa findet sich ein ähnlicher Prozentsatz (26,6%).⁶⁷

Aktuelle Studien zeigten jedoch, dass das unkalibrierte System bei Lungentransplantierten und hämodynamisch instabilen Patienten den CO unterschätzt und daher den etablierten Methoden der CO-Messung (PiCCO® und PAK) unterlegen ist.^{32,34,35}

Nur selten (5,88% in Asien, Amerika, und Asien) steht den Zentren eine kalibrierte Pulsconturanalyse wie etwa das PiCCO®-System zur Verfügung. Deutlich verbreiteter ist das System in Europa, wo 33,3% der Zentren darüber verfügen.⁶⁷ Das PiCCO®-System zeigte sich in einer Studie von Della Rocca et al aus 2003 als gleichwertig zur kontinuierlichen CO-Messung mittels PAK bei Lungentransplantationen.³⁷ Bezüglich der Abschätzung der Vorlast des Patienten ist die Messung des ITBV der Messung des pulmonal-arteriellen Verschlussdrucks (PAOP) bei Lungentransplantationen überlegen.^{32,36}

In allen Zentren ist eine Herz-Lungen-Maschine verfügbar. In beinahe allen Zentren stehen außerdem die arterio-venöse ECMO (AV-ECMO 97,06%) und die veno-venöse ECMO (VV-ECMO 91,18%) zur Verfügung. Auch diesbezüglich ähnelt die Datenlage der in Europa (95,2% CPB, 97,6% AV-ECMO, 92,9% VV-ECMO).⁶⁷ Der CPB galt lange als Standard bei extrakorporalen Kreislaufsystemen bei Lungentransplantationen.²⁶ Die Verwendung von CPB ist risikoreich und ein eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung einer PGD, weswegen bei Bedarf zunehmend auf andere extrakorporale Unterstützungsverfahren zurückgegriffen wird.^{26,78} Die ECMO bietet für respiratorisch insuffiziente Patienten eine Möglichkeit der Überbrückung bis zur Lungentransplantation.⁴¹ Die intraoperative Verwendung von ECMO gewann erst in den letzten Jahren an Bedeutung und wird von vielen Autoren gegenüber dem CPB als überlegen erachtet.^{26,40,79,80} Die Vorteile der ECMO gegenüber dem CPB umfassen die Vermeidung einer Vollheparinisierung mit entsprechend weniger transfusionsbedürftigen Blutungen, sowie die Möglichkeit einer langsamen Reperfusion bei protektiver Ventilation.^{40,81} Des Weiteren erfolgt bei der Verwendung des CPB eine Aktivierung des Immunsystems, die bei ECMO durch weniger Oberfläche vermieden wird.⁸¹ Machuca et al stellten für Patienten mit intraoperativer AV-ECMO gegenüber CPB einen verminderten Bedarf an Beatmung und Blutprodukten fest, sowie kürzere Aufenthalte auf der Intensivstation.⁷⁹ Allerdings geht die Verwendung der ECMO auch mit Risiken einher, weswegen die Indikation streng gestellt werden muss.⁸² Das pumpenlose arterio-venöse extrakorporale lung assist-System (pECLA) bietet eine weitere Möglichkeit der extrakorporalen Unterstützung von lungentransplantierten Patienten. Sie findet sich nur in 17,65% der Zentren in Asien, Amerika und Australien. In Europa verfügen immerhin 42,9% der Zentren über eine pECLA.⁶⁷ Die bessere Verfügbarkeit anderer extrakorporaler Systeme ist auf die Notwendigkeit eines stabilen, normalen CO und auf die fehlende Anpassungsfähigkeit der Patienten auf die zusätzliche linksventrikuläre Nachlast bei der pECLA zurückzuführen.⁸³

Ein Viertel der Zentren (26,47%) verwendet routinemäßig ein extrakorporales Unterstützungsverfahren. Im Vergleich dazu werden ECMO oder CPB in Europa nur in jedem 10. Zentrum routinemäßig intraoperativ verwendet.⁶⁷ Des Weiteren wurden als Indikationen für die Verwendung eines extrakorporalen Unterstützungssystems vor allem die pulmonale Hypertonie mit Rechtsherzversagen (70,59%), die schwere Hypoxie (70,59%), hämodynamische Instabilität (76,47%) und therapierefraktäre Hyperkapnie mit respiratorischer Azidose (52,94%) angegeben. Seltener Indikationen stellen ein Lungenödem (38,24%) und die pulmonal-arterielle Hypertonie ohne Rechtsherzversagen(14,71%) dar. Europäische Zentren sind dagegen deutlich liberaler in Bezug auf die Anwendung eines extrakorporalen Unterstützungsverfahrens. Dort greifen bei pulmonal-arterieller Hypertonie mit Rechtsherzinsuffizienz (88.1%), bei schwerer Hypoxämie (85.7%), bei therapierefraktärer Hyperkapnie mit Azidose (73.8%) und bei hämodynamischer Instabilität (76.2%) deutlich mehr Zentren auf die Kreislaufunterstützung mittels ECMO oder CPB zurück.⁶⁷ In Europa wird vor allem beim pulmonalen Ödem häufiger ein extrakorporales Verfahren (64.3%) eingesetzt.⁶⁷ Chetham et al sprechen sich gegen den standardmäßigen Gebrauch von CPB aus und empfehlen einen großzügigen Einsatz bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie.¹⁹ Die Verfügbarkeit zur intraoperativen Installation eines CPB sollte stets gegeben sein und entsprechend dem Zustand des Patienten (CO, SvO₂, paO₂, MAP, pH) erfolgen.¹⁹ Es zeigte sich eine gute Umsetzung selbiger Empfehlungen, wobei in einigen Zentren der CPB durch die ECMO verdrängt werden konnte.^{80,81}

Flüssigkeitstherapie

Um das Reperfusionsödem so gering wie möglich zu halten sollte eine perioperative Flüssigkeitsgabe restriktiv erfolgen. Liberale Flüssigkeitsgaben mit hohem CVP führen bei Lungentransplantationen zu längerer Beatmungsdauer und einer höheren Mortalität.⁴³ Gezielte Flüssigkeitsgaben zum Ausgleich einer Hypovolämie sind der Stabilisierung des Patienten dienlich.¹⁰ Eine Hypervolämie sollte dabei allerdings vermieden werden.⁴² Es gibt keine Daten zum intraoperativen Flüssigkeitsmanagement bei Lungentransplantierten.

Zum Flüssigkeitsersatz werden von fast allen Zentren (94,12%) kristalloide Lösungen verwendet. Beim Volumenersatz divergiert das Vorgehen der Zentren stark voneinander. Nur 58,82% verwenden hierfür kolloidale Lösungen. Ein Zentrum verwendet ausschließlich Blutprodukte zum Volumenersatz. Die Datenlage in Europa ist sehr ähnlich. Hier werden zum Volumenersatz sogar deutlich häufiger Blutprodukte verwendet.⁶⁷

Bei der Auswahl der verwendeten kristalloiden Lösungen präferiert etwa ein Drittel der befragten Zentren (35,29%) Ringer-Laktat. Ein weiteres Drittel verwendet entweder Kochsalzlösung (23,53%)

oder Ringer-Acetat (8,82%) und ein Drittel (32,35%) verwendet andere bereits vorgefertigte Elektrolytlösungen wie etwa Plasma-Lyte 148 oder Normosol.^{84,85} Im Vergleich verwendet etwa die Hälfte der europäischen Zentren Ringer-Laktat.⁶⁷ Auffällig ist, dass Ringer-Acetat in keinem der amerikanischen Zentren Anwendung findet.

McIlroy et al fanden in einer retrospektiven Studie, einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Gabe von kolloidalen Lösungen (insbesondere Gelatine) und dem Auftreten von frühem Transplantatversagen bei Lungentransplantationen.⁸⁶ Ist der Einsatz kolloidaler Lösungen bei einer Lungentransplantation notwendig, verwenden 79,41% der Zentren isoonkotische Albuminlösungen. Hyperonkotische Albuminlösungen finden in den befragten Zentren keine Verwendung. In Europa verwenden 21,4% der Lungentransplantationszentren hyperonkotische Albuminlösungen.⁶⁷ Sie wurden in Studien im Vergleich zu isoonkotischen Albuminlösungen mit einer erhöhten Mortalität bei kritisch kranken Patienten in Zusammenhang gebracht.⁴²

Seltener werden HAES 6% 130/0,4 oder Fresh Frozen Plasma (FFP) (jeweils 8,82%) eingesetzt. Im Vergleich wurde in etwa einem Viertel der europäischen Lungentransplantationszentren eine regelmäßige Anwendung von HAES 6% 130/0,4 erfasst.⁶⁷ HAES 10% 200/0,5 findet weder in Asien, noch in Amerika, Australien oder Europa routinemäßige Anwendung.⁶⁷ Zahlreiche Studien beschäftigten sich in den letzten Jahren mit den Auswirkungen von HAES auf das Blutungsrisiko, die Nierenfunktion und die Mortalität verschiedener Patientengruppen im Vergleich zu anderen kolloidalen Lösungen.^{45,47,87,88} In einer Meta-Analyse der Flüssigkeitstherapie von Patienten die mit CPB operiert wurden, konnten unter HAES mehr postoperative Blutungskomplikationen und ein höherer Transfusionsbedarf als bei Patienten unter Albuminlösungen festgestellt werden.⁸⁸ Für Patienten mit Hüftgelenkersatz konnten keine relevanten Unterschiede bezüglich der Blutungskomplikationen zwischen HAES, Humanalbumin und FFP festgestellt werden.⁸⁷ Die jüngste HAES-Generation (HAES 130/0,4) ist laut Kozek-Langenecker et al seinen Vorgängern hinsichtlich perioperativer Blutungskomplikationen überlegen.⁴⁶ Perner et al zeigten in einer multizentrischen Studie beim Vergleich von HAES 130/0,4 mit Ringer-Acetat bei Patienten mit schwerer Sepsis eine erhöhte 90-Tage Mortalität, sowie den höheren Bedarf an Nierenersatzverfahren in der HAES-Gruppe. Der erhöhte Bedarf an Nierenersatzverfahren unter HAES wurde auch von Mutter et al in deren Review festgestellt.⁴⁵ 2013 wurde seitens der European Medicines Agency (EMA) und von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) eine Warnung vor der Anwendung von HAES bei septischen Patienten und Verbrennungsopferten veröffentlicht.^{89,90} Grund dafür sind eine erhöhte Mortalität und ein erhöhtes Risiko für Nierenschäden in diesem Patientenkollektiv.⁸⁹ Auch für die Anwendung bei elektiven Eingriffen wurden ein restriktiver Einsatz von HAES und Kontrollen der Nierenfunktion empfohlen.^{89,90} Die

Erfassung der europäischen Daten erfolgte vor dieser Veröffentlichung.⁶⁷ Die Divergenz zwischen amerikanischen und europäischen Zentren könnte mitunter auf der Warnung der FDA beruhen. Eine Meta-Analyse der Cochrane Library aus 2013 zeigte keine signifikanten Vorteile von kolloidalen Lösungen gegenüber kristalloiden Lösungen bei kritisch kranken Patienten.⁹¹ In einer Meta-Analyse von Uhlig et al konnte für den Einsatz von Albumin bei ARDS-Patienten im Gegensatz zu kristalloiden Lösungen eine bessere Oxygenierung bei unveränderter Mortalität festgestellt werden.⁹² Trotz eines ähnlichen Patientenkollektivs, kann das Ergebnis nicht auf Lungentransplantationen übertragen werden. Um eine ausreichende Qualität bei Lungentransplantationen zu erzielen sollten die Auswirkungen der einzelnen Substanzen in diesem speziellen Setting genauer untersucht werden und ein Konsensus bezüglich des künftigen Einsatzes gefunden werden.

Viele Faktoren beeinflussen die perioperative Entstehung von Koagulopathien, wie etwa Hämodilution, Heparinverwendung, der Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und die Anwendung von CPB.⁵² Nur 61,76% der befragten Lungentransplantationszentren gaben die Erhebung einer Standard-Gerinnungsuntersuchung im Rahmen des POCT an. Dagegen liegt die Zahl in Europa bei über 90%.⁶⁷ Die Erhebung eines Gerinnungsstatus ist aufgrund der langen Dauer von 40 bis 90 Minuten nicht zum POCT geeignet, da sich innerhalb dieses Zeitraums die Gerinnungsparameter gänzlich verändert haben könnten. Es gehen daraus keine Informationen zu Thrombozytendysfunktionen hervor.^{49,51,52} Die Detektion von Thrombozytenfunktionsstörungen mittels TEG® und ROTEM® erfolgt in 55,88% der befragten Zentren und sogar in über 70% der europäischen Lungentransplantationszentren.⁶⁷ In einer Studie konnte durch die Einbeziehung von TEG® in klinische Entscheidungsfindungen eine geringere Blutungs- und Transfusionsrate erzielt werden. Eine Zulassung durch die FDA erfolgte 2011.^{52,93} Bislang fanden TEG® und ROTEM® Anwendung in der Notfallmedizin und bei herzchirurgischen Patienten, wo sie sich als kostensparend und gegenüber den Standardgerinnungsuntersuchungen effektiver und schneller erwiesen.^{94,95} Thrombozytenfunktionstests mittels PFA-100® und Multiplate® erfolgen nur in 5,88% der befragten Zentren. In Europa erfolgt die Anwendung immerhin in über 30% der Lungentransplantationszentren.⁶⁷ 91,18% der Lungentransplantationszentren in Amerika, Asien und Australien führen eine Messung der ACT durch. Ähnliche Zahlen finden sich diesbezüglich in Europa.⁶⁷ Das Hepcon®-System, das die Heparinkonzentration erfasst, wird nur in 20,59% der Zentren angewendet. In Europa wird es sogar nur 7,1% der Zentren verwendet, obwohl es in Studien signifikant besser mit den Anti-Xa-Plasma-Heparin-Messwerten korrelierte als ACT. Des Weiteren konnten in Studien Hinweise dafür gewonnen werden, dass es unter der Verwendung von Hepcon® zu weniger postoperativen Blutungen und weniger Transfusionsbedarf kommt.⁵⁵ Die Verwendung von Transfusionsalgorithmen basierend auf POCT bei Patienten mit komplexen

herzchirurgischen Eingriffen, konnte in mehreren Studien mit einem geringeren Transfusionsbedarf gegenüber einer empirischen Therapie in Verbindung gebracht werden.^{54,96} Eine Übertragbarkeit der Datenlage auf Lungentransplantationen wäre denkbar und sollte in weiteren Studien überprüft werden. Aktuell verwenden 61,76% der befragten Lungentransplantationszentren bereits spezielle Transfusionsalgorithmen.

Katecholamintherapie

Im Hinblick auf die eingeschränkten Möglichkeiten einer hämodynamischen Stabilisierung mittels Flüssigkeitsadministration, kommt den Katecholaminen bei Lungentransplantation eine spezielle Rolle zu.²⁴

Das am häufigsten eingesetzte Inotropikum in den befragten Lungentransplantationszentren ist Adrenalin (44,12%), gefolgt von intravenösem Milrinon (17,65%). Nur 5,88% der Zentren verwenden Dobutamin. Europäische Zentren verwenden dagegen als bevorzugtes Inotropikum Dobutamin (45,2%).⁶⁷ Eine mögliche Erklärung für diese Präferenz wäre, dass Dobutamin im Vergleich zu Adrenalin die Nachlast senkt und so den kardialen Sauerstoffverbrauch nicht erhöht.³⁸ Die Verwendung von Milrinon wurde bei Patienten mit Bypass-OP mit einer signifikanten Erhöhung der linksventrikulären Ejektionsfraktion in Verbindung gebracht, allerdings ist Milrinon ein eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung von Vorhofflimmern nach einer Herz-OP.^{97,98} Levosimendan wird bei Lungentransplantationen kaum verwendet, obwohl Levosimendan in Studien an herzchirurgischen Patienten den gängigen Inotropika in Bezug auf dauerhafte hämodynamische Verbesserung, Myokardprotektion und Outcome überlegen ist und sogar die perioperative Mortalität in diesem Kollektiv senken konnte.^{57,99}

Die am häufigsten verwendeten Vasopressoren sind Noradrenalin (41,18%) und Vasopressin (29,41%). In Europa wird in mehr als 95% der Zentren Noradrenalin verwendet.⁶⁷ Das Auftreten eines verminderten systemischen Widerstands bei einer pulmonal-arteriellen Hypertonie stellt eine anspruchsvolle Situation dar. Meist sind solche Hypotonie katecholaminresistent und der Einsatz von Vasopressoren aggraviert die pulmonal-arterielle Hypertonie.¹⁰⁰ Tayama et al führten eine Studie an Patienten nach Herz-OP mit einem stark verminderten katecholaminresistenten peripheren Widerstand, bei gleichzeitig bestehender PAH durch. Sie beobachteten dass Arginin-Vasopressin den systemischen Widerstand erhöhen kann, ohne die PAH zu aggravieren und postulierten Arginin-Vasopressin als „ideales Medikament für ein solches Patientenkollektiv“.¹⁰⁰ Eine Verwendung von Dopamin findet sich nur in den asiatischen Lungentransplantationszentren. Einheitliche Standards bei Lungentransplantationen liegen nicht vor.

Therapie pulmonal-arterieller Hypertonie

Die Therapie einer intraoperativen PAH erfolgt in den meisten Zentren mit inhalativem NO (67,65%) und inhalativen Prostanoiden (14,71%). Die Datenlage in Europa ist diesbezüglich sehr ähnlich (inhalatives NO 73,8%, inhalative Prostanoiden 11,9%).⁶⁷ Inhalatives NO bewirkt eine selektive pulmonal-arterielle Drucksenkung, ist in der Therapie allerdings kostenintensiver als inhalative Prostanoiden.¹⁰¹ Milrinon findet eher als Medikament der zweiten Wahl Anwendung und wird dann am ehesten intravenös verabreicht. Aggravierende Faktoren für die PAH, wie Hypoxie oder Hyperkapnie, sollten vermieden werden.⁷ Der Einsatz von Thiopental fördert die Histaminausschüttung und das Auftreten von Bronchospasmen. Es sollte daher bei Lungentransplantationen nicht verwendet werden.⁷ Die Inhalation von NO war in einer Studie von Solina et al aus 2000 bei der Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie bei herzchirurgischen Patienten Milrinon in Bezug auf Herzfrequenz, Ejektionsfraktion und Vasopressorenbedarf überlegen.¹⁰² In einem Review sprachen Price et al eine starke Empfehlung für die Anwendung von Phosphodiesterase-3-Hemmern zur Behandlung einer rechtsventrikulären Dysfunktion aus. Sie seien diesbezüglich Inotropika wie Levosimendan vorzuziehen.¹⁰³ Die bevorzugt intravenöse Gabe von Milrinon steht möglicherweise im Zusammenhang mit dessen inotroper Wirkung.⁹⁸ In einem Review aus 2015 zeigen Thunberg et al die Möglichkeiten auf eine kostenintensive und aufwendige Therapie mit inhalativem NO durch inhalative Alternativen, wie Prostanoiden oder Milrinon, zu umgehen. Dabei kommen sie zu dem Schluss, dass bei ähnlicher Effektivität bezüglich der pulmonal-arteriellen Drucksenkung, wenige Erfahrungen mit den Alternativen bei hochkomplexen Patienten vorliegen.⁵⁸

Anästhesiologisches Management

Medikamentöse Führung

Die überwiegende Anzahl der Lungentransplantationszentren verwendet Propofol (94,12%) und Midazolam (76,47%) für die Narkoseeinleitung. Auch in Europa sind Propofol und Midazolam die bevorzugte Wahl.⁶⁷ Trotz eines umfangreichen Nebenwirkungsspektrums verwenden zwei Zentren Barbiturate.³⁸ Von der Verwendung in Europa wird gänzlich abgesehen.⁶⁷ Im Vergleich zu Halothan, für das in vitro kein Anhalt auf eine antioxidative Wirkung besteht, konnte für Propofol am Rattenmodell eine antioxidative Wirkung gezeigt werden.¹⁰⁴ Auch am porcinen Modell konnte eine antioxidative Wirkung von Propofol in Studien festgestellt werden. In Anbetracht der Tatsache, dass oxidativer Stress bei den Komplikationen einer Lungentransplantation eine große Rolle spielt, könnte Propofol diesbezüglich positive Effekte haben.^{13,105} Etomidat ist mit einer Verwendung in 41,18% der befragten Lungentransplantationszentren ebenfalls ein beliebtes

Hypnotikum. Bei dem hochkomplexen Patientenkollektiv der Lungentransplantation wird Etomidat möglicherweise aufgrund der geringen hämodynamischen Belastung während der Narkoseeinleitung der Vorzug gegeben.³⁸ Zwar kann schon eine einfache Etomidatdosis durch die Inhibition der 11- β -Hydroxylase eine akute Nebennierenrindeninsuffizienz herbeiführen und ist daher umstritten beim Gebrauch an kritisch kranken Patienten, jedoch spielt dies bei Lungentransplantationen eine untergeordnete Rolle, da postoperativ ohnehin eine Glukokortikoid-basierte Immunsuppression verabreicht wird.^{64,106} Der Einsatz von Ketamin wird kontrovers diskutiert. In seinem Review aus 2000 empfiehlt Chetham bei Lungentransplantationen von Ketamin Abstand zu nehmen, da dieses durch Katecholaminausschüttung zu einer Aggravation der pulmonalen Hypertonie führt.¹⁹ Dies kann laut Westerlind durch eine Vermeidung von Hypoxie und Hyperkapnie möglicherweise umgangen werden.⁷ Unter diesem Aspekt verwenden 17,65% der befragten Zentren Ketamin. In Europa liegt die Zahl bei 19,0%.⁶⁷ Eine Erklärung für diese hohen Anwendungszahlen bietet der differenzierte Einsatz bei Patienten mit Bronchospasmen, da Ketamin auch bronchodilatierend wirkt.⁷ Unter den volatilen Hypnotika finden vor allem Isofluran (73,53%) und Sevofluran (58,82%) Anwendung. Für Desfluran und Isofluran konnte in Tierstudien die Blockade eines ATP-abhängigen Kaliumkanals gezeigt werden, dessen Aktivierung mit einer Bronchodilatation einhergeht. Seine Blockade führt potentiell zur Aggravation einer bestehenden pulmonal-arteriellen Hypertonie. In geringen Dosen zeigt sich allerdings keine Verschlechterung der PAH.¹⁰³

Alle befragten Zentren verwenden Fentanyl als Analgetikum in der Anästhesie bei Lungentransplantationen. Seltener werden Remifentanyl (17,65%) und Sufentanyl (14,71%) eingesetzt. Diese Datenlage steht im Kontrast zu den europäischen Zentren, wo Sufentanyl (64,3%) als hauptsächliches Analgetikum verwendet wird und nur ein Drittel der Zentren auf Fentanyl zurückgreift.⁶⁷ Der Einsatz von Opioiden wird in Studien an verschiedenen Patientenkollektiven mit einer postoperativen Hyperalgesie in Verbindung gebracht. Fechner et al zeigten 2012 eine dosisabhängige postoperative Opioidtoleranz und Hyperalgesie unter Sufentanyl bei Patienten nach Bypass-OP.¹⁰⁷ Eine ähnliche Beobachtung machten Chia et al 1999 bezüglich Fentanyl bei Patientinnen mit total abdominaler Hysterektomie.¹⁰⁸ Die Studienlage zu postoperativer Opioidresistenz mit Hyperalgesie für Remifentanyl ist widersprüchlich.^{109,110} Die Anästhesiekosten sind für kurzwirksamere Opiode wie Remifentanyl und Sufentanyl bei ähnlichen Effekten höher als für Fentanyl.¹¹¹ Der Einsatz von Opioiden erklärt sich wahrscheinlich durch den Kostenfaktor und Präferenzen des behandelnden Anästhesisten.

Als intraoperatives Muskelrelaxans wird am häufigsten Rocuronium (85,29%) verwendet. Die Daten für Europa sind diesbezüglich weniger eindeutig. Zwar ist Rocuronium auch hier das

beliebteste Relaxans (52,4%), aber auch Cis-Atracurium wird von der Hälfte der Zentren verwendet.⁶⁷ Die Wirkungen von Rocuronium und Succinylcholin setzen jeweils schnell ein, sodass sie zur Rapid-Sequence-Induction geeignet sind.⁵⁹ Lungentransplantationspatienten sind wegen der kurzen Benachrichtigungszeit oft nicht nüchtern und bedürfen daher einer Rapid-Sequence-Induction.¹⁰ Succinylcholin hat zahlreiche Nebenwirkungen, welche seinen Einsatz in der täglichen Routine einschränken.^{38,59,112} Nichtsdestotrotz wird es in 17,65% der befragten Zentren verwendet. Elegant an der Verwendung von Rocuronium ist neben einem geringen Einfluss auf hämodynamische Stabilität die Möglichkeit der schnellen und effektiven Antagonisierung durch Sugammadex, die sich in einer retrospektiven Studie einer italienischen Klinik sogar als kostensparend gegenüber einer Antagonisierung mit Neostigmin erwies.^{112,113} Auch unter Rocuronium kommt es jedoch oft zu anaphylaktischen Reaktionen.⁵⁹ 20,59% der Zentren, vor allem die australischen, verwenden Pancuronium als intraoperatives Relaxans. Westerlind erwog positive Auswirkungen des vagolytischen Effekts unter Pancuronium bei Lungentransplantationen.⁷ Es hat eine Wirkdauer von 45 -90 Minuten, ist entsprechend schlecht steuerbar und daher wenig geeignet.³⁸ Die Dauer einer Lungentransplantation und die postoperative Verlegung auf eine Intensivstation erklären möglicherweise die hohe Anwendungsrate. Cis-atracurium (26,47%) und Atracurium sind Stereoisomere.³⁸ Atracurium wird nur in einem Zentrum verwendet. Zwar zerfällt es leber- und nierenunabhängig per Hoffmann-Elimination, führt allerdings zu einem Histaminrelease. Bei gleicher Eliminationsweise bleibt diese Nebenwirkung unter Cis-atracurium aus, sodass dieses in der Praxis vorzuziehen ist.³⁸

Um oxidativen Stress perioperativ zu minimieren kann eine antioxidative Therapie erwogen werden, die jedoch kontrovers diskutiert wird.¹³ Eine antioxidative Therapie wird von 52,94% der befragten Lungentransplantationszentren durchgeführt. Von diesen Zentren werden vor allem Glukokortikoide als antioxidative Substanzen verabreicht. Die Datenlage in Europa gestaltet sich nahezu gleich.⁶⁷ Im Rahmen der Immunantwort kommt es zur erhöhten Ausschüttung von Sauerstoff- und Nitritradikalen, unter anderen aus Neutrophilen, die die Ursache oxidativen Stress sind. Damit steht oxidativer Stress in engem Zusammenhang mit der Immunabwehr. Glukokortikoide hemmen auf verschiedenen Wegen die Immunantwort.^{13,60,64} Die logische Konsequenz ist eine antioxidative Wirkung von Glukokortikoiden. Da Glukokortikoide bei Lungentransplantationen ohnehin zu immunsuppressiven Zwecken verabreicht werden, erklärt sich die häufige Nutzung als Antioxidans.⁶⁴ Der Einsatz von Glukokortikoiden in Preservationslösungen wurde kürzlich in Studien mit Ratten getestet, worunter eine Minderung des Reperfusionsoedems festgestellt werden konnte.¹¹⁴ In Tiermodellen konnte durch die Gabe von inhalativem NO bei der Reperfusion eine Reduktion der Neutrophilen-vermittelten Gewebeschäden erzielt werden.⁶³ Auch inhalatives NO findet in den meisten

Lungentransplantationszentren perioperativ ohnehin Anwendung zur Therapie einer pulmonal-arteriellen Hypertonie, sodass die Häufigkeit seiner Anwendung als Antioxidans wenig überraschend ist. Ascorbinsäure wird in einem Zentrum als Antioxidans verwendet. Am Schafmodell konnte unter der Gabe von Ascorbinsäure eine Abschwächung der Reperfusionsschäden gezeigt werden.⁶² N-Acetylcystein findet keine Anwendung zur antioxidativen Therapie in den Zentren. Für N-Acetylcystein konnte im Tiermodell eine vielversprechende antioxidative Wirkung festgestellt werden. Durch die Abschwächung der T-Zell- und Makrophageninfiltration durch N-Acetylcystein kann die Aktivität proinflammatorischer Signalkaskaden reduziert werden. Aufgrund dieser Eigenschaften besteht das Potential für den Einsatz in der Therapie einer PGD.^{60,115} Auch für Simvastatin konnte am Rattenmodell eine positive Auswirkung auf die PGD festgestellt werden.⁶¹ Jedoch findet auch dieses keine Anwendung. Neben den in unserem Fragebogen erhobenen Antioxidantien gab ein Zentrum die Verwendung von Mannitol an. Auch in Europa wurde die Anwendung desselben in 7,1 % der Zentren angegeben.⁶⁷ Weinbroum et al stellten eine Reduktion der stressinduzierten Lungenschäden durch therapeutische Dosen von Mannitol nach Leber-Ischämie-Reperfusion an Ratten fest.¹¹⁶ Auch in Göteborg findet Mannitol regelmäßige Anwendung bei Lungentransplantationen als Radikalfänger.⁷ Weitere Studien sind nötig um genauere Aussagen über die Wirksamkeit bei Lungentransplantationen machen zu können.

Zur prä- und intraoperativen, immunsuppressiven Therapie werden sowohl in Amerika, Asien und Australien als auch in Europa vor allem Glukokortikoide verwendet.⁶⁷ Die Erfahrungen und Benefits mit Glukokortikoiden sind wie bereits zuvor genannt groß. Sie regulieren auf Ebene der Transkription die Immunantwort und wirken immunsuppressiv. Korom et al betrachten sie als Standard in jedem Induktionsschema.⁶⁴

Die aktuelle Datenlage spricht für eine Induktionstherapie mit einem hochpotenten Immunsuppressivum (OKT3 oder ATG).¹¹⁷ Die Inzidenz von Abstoßungsreaktionen wird so vermindert und das langfristige Überleben verbessert, da die Phase mit dem höchsten Risiko für Abstoßungen überbrückt und das Einschleichen von Cyclosporin A unter nierenschonenderen Bedingungen ermöglicht wird.¹¹⁷ Gleichzeitig steigt das Risiko für Infektionen.¹¹⁸ Etwa jedes dritte befragte Zentrum führt eine Induktionstherapie in diesem Sinne durch. Dafür verwenden etwa ein Viertel der befragten Zentren in Amerika, Asien und Australien und nur 11,9% der europäischen Zentren Anti-IL2-Antikörper wie Basiliximab.⁶⁷ Auch Korom et al geben monoklonale Anti-Zytokin-Antikörper als die am häufigsten angewendeten in der Induktionstherapie an.⁶⁴ OKT3 und ATG werden kaum angewendet, was am ehesten auf die deutlich bessere Verträglichkeit von Basiliximab zurückzuführen ist.⁶⁴

Zur Erhaltungstherapie nach Lungentransplantationen kommt üblicherweise eine Triple-Therapie mit einem Calcineurin-Inhibitor (Tacrolimus oder Cyclosporin A), einem Antimetabolit (Mycophenolat-mofetil oder Azathioprin) und Glukokortikoiden zur Anwendung.⁶⁴ Im Gegensatz zu anderen Transplantationen ist bei der Lungentransplantation das Ausschleichen von Glukokortikoiden unter anderem aufgrund mangelnder Erfahrung nicht üblich.⁶⁴

Ein Fünftel der Zentren verwendet bereits prä- oder intraoperativ Tacrolimus. Nur 8,82% verwenden Cyclosporin A. Für die postoperative Therapie zeigt die Kombination von Tacrolimus, Mycophenolat-mofetil und Glukokortikoiden gegenüber der Kombination Cyclosporin A, Mycophenolat-mofetil und Glukokortikoide in einer prospektiven, multizentrischen Studie niedrigere Raten an BOS, ohne eine Erhöhung der Nebenwirkungen, jedoch auch ohne einen Vorteil im Survival.¹¹⁹ Des Weiteren gilt es zu beachten, dass Cyclosporin A, im Gegensatz zu Tacrolimus, einen starken Einfluss auf die Wirkstoffspiegel des aktiven Metaboliten von Mycophenolat-mofetil aufweist und diesen in Studien sogar halbierte.^{64,117} Diese Beobachtung wird in Asien, Amerika und Australien besser in den klinischen Alltag umgesetzt als in Europa, wo etwa ein Viertel der Zentren Cyclosporin A und nur 14,3% Tacrolimus verwenden.⁶⁷

Zwischen den Antimetaboliten Mycophenolat-mofetil und Azathioprin konnte bislang kein signifikanter Unterschied im Überleben und kein Unterschied für das Auftreten von Abstoßungsreaktionen und BOS gezeigt werden.¹²⁰ In der Praxis wird zur intraoperativen Immunsuppression Mycophenolat-mofetil (38,24%) im Vergleich zu Azathioprin (8,82%) in den befragten Zentren bevorzugt, was am ehesten durch die bessere Verträglichkeit von Ersterem erklärbar scheint.⁶⁴ Die prä- oder intraoperative Anwendung von Antimetaboliten in Europa ist deutlich seltener. Nur in etwa jedem zehnten Zentrum werden Azathioprin und Mycophenolat-mofetil eingesetzt.⁶⁷

Insgesamt konnten zwischen den verschiedenen Zentren große Divergenzen in Bezug auf die prä- und intraoperative, immunsuppressive Therapie erfasst werden. Konkrete Empfehlungen und eine Vereinheitlichung des Vorgehens insbesondere zur Anwendung der Induktionstherapie könnten Abstoßungsreaktionen und die Mortalität der Lungentransplantationspatienten senken.

Beatmung

Analog zur Therapie des ARDS sollte auch nach Lungentransplantation eine protektive Beatmung erfolgen um einer PGD vorzubeugen.⁶⁵ Die postoperative Beatmung von Lungentransplantierten erfolgt in den befragten Zentren mit maximalen Tidalvolumina von 6-8 ml/kg Körpergewicht (94,12%) und einem maximalen PIP von 25-30 cmH₂O (70,59%). Die Datenlage in Europa ist diesbezüglich nahezu identisch.⁶⁷ Sie stimmt mit der allgemeinen Expertenempfehlung zur

lungenprotektiven Beatmung überein.^{27,65,66,121} Lucangelo et al empfehlen Tidalvolumina von 6 ml pro Kilogramm des optimalen Körpergewichts oder sogar weniger, sowie Spitzendrücke von maximal 20 cmH₂O über dem Niveau des PEEP.²⁷ So kann ein Mechanotrauma durch Hyperinflation der Lunge vermieden werden.¹²¹ Unter dem geringeren Tidalvolumen kommt es zur Erhöhung des CO₂-Partialdrucks im Blut. Die entstehende permissive Hyperkapnie und ihre Rolle in der Reduktion des entzündlichen Prozesses bei Lungenschäden und ARDS ist ein kontrovers diskutiertes Thema.¹²¹ Für Lungentransplantationen wird sie ebenfalls von Lucangelo et al empfohlen.²⁷ 70,59% der befragten Zentren verwenden postoperativ einen druckkontrollierten Beatmungsmodus. Auch in Europa sind es 61,9%. Die Beliebtheit dieser Beatmungsform beruht auf dem postulierten besseren Ventilations-Perfusions-Verhältnis. In Studien an Thorakotomiepatienten konnte bei einseitiger druckkontrollierter Beatmung, gegenüber dem volumenkontrollierten Modus, eine bessere Oxygenierung bei niedrigeren Beatmungsdrücken und weniger Shuntvolumen festgestellt werden.⁶⁵ Auch in anderen Studien zeigte sich die druckkontrollierte Beatmung gegenüber der volumenkontrollierten Beatmung bei Einlungenventilation überlegen.¹²² Weitere Studien über die konkrete Anwendung druck- oder volumenkontrollierter Modi bei Lungentransplantationen stehen jedoch aus.⁶⁵ Die Höhe des verwendeten PEEP wird in drei Viertel der Zentren von der klinischen Situation abhängig gemacht. Eine tragende Rolle kommt auch der Blutgasanalyse zu. Die Zahlen entsprechen in etwa den europäischen Zahlen.⁶⁷ Der ARDS Network Table ist eine vom amerikanischen ARDS Network veröffentlichte Empfehlung zur Adaption des PEEP an die klinische Situation eines ARDS Patienten.¹²³ Der ARDS Network Table wird nur in etwa 8% der befragten und 9% der europäischen Zentren verwendet.⁶⁷ Für Lungentransplantationen an sich gibt es keine konkreten Protokolle.

Insgesamt zeigten die meisten der abgefragten Bereiche eine gute Übereinstimmung mit der aktuellen Datenlage. In vielen Bereichen fehlen allerdings evidenzbasierte Empfehlungen. Neben der weiteren Durchführung umfassender Forschungen, könnte durch internationale Konsensempfehlungen eine Qualitätssteigerung in der anästhesiologischen Versorgung von Lungentransplantationspatienten erreicht werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Lungentransplantationen sind mittlerweile die Therapie für chronische Lungenerkrankungen im Endstadium. Für das anästhesiologische Management dieses hochkomplexen Patientenkollektivs gibt es in der Literatur nur Erfahrungsberichte aus Einzelzentren und klinikinterne Leitlinien. Ziel dieser Arbeit war es, das anästhesiologische Vorgehen bei Lungentransplantationen mit dem AMiLiA-3-Onlinesurvey möglichst großflächig zu erfassen und so eine Grundlage für die Erstellung internationaler Leitlinien zu ermöglichen.

Zu diesem Zwecke und um eine erhöhte Vergleichbarkeit zu europäischen Daten zu gewährleisten verwendeten wir eine Abwandlung des AMiLiE-Surveys (europäischer Fragebogen), der 2013 zur Erhebung des anästhesiologischen Vorgehens in Europa verwendet wurde. Der Fragebogen umfasst 31 Fragen in sechs Kategorien: Struktur und Organisation, Monitoring und hämodynamisches Management, Flüssigkeitsmanagement, Katecholamintherapie, Therapie intraoperativer pulmonal-arterieller Hypertonie und Anästhesieführung. Der Fragebogen wurde zwischen Februar 2015 bis Mai 2015 an 88 Zentren in Amerika, Asien und Australien gesendet.

34 Fragebögen wurden vollständig bearbeitet an uns übermittelt. Das entspricht einer Rückläuferquote von 39%. In beinahe allen Zentren erfolgt ein Standardmonitoring bei Lungentransplantationen mittels EKG (96%), invasiver Blutdruckmessung (100%), Messung des ZVD (93%), Pulsoxymetrie (100%), Messung des endtidalen CO₂ (100%) und der Körpertemperatur (96%), was der gängigen Expertenmeinung entspricht.^{10,73} Etwa $\frac{3}{4}$ der Zentren zählen die Durchführung eines intraoperativen TEE und die Anlage eines PAK entsprechend der aktuellen Literatur zum Basismonitoring.^{10,29,32,73} CPB, VV-ECMO und AV-ECMO sind in beinahe allen befragten Zentren verfügbar. Die Indikationen für die Anwendung eines extrakorporalen Systems stimmen weitgehend mit den Empfehlungen von Chetham aus 2000, der von einer standardmäßigen Nutzung des CPB abrät, überein. Des Weiteren wurden als Indikationen für die Verwendung eines extrakorporalen Unterstützungssystems vor allem die pulmonale Hypertonie mit Rechtsherzversagen (70,59%), die schwere Hypoxie (70,59%), hämodynamische Instabilität (76,47%) und therapierefraktäre Hyperkapnie mit respiratorischer Azidose (52,94%) angegeben. Seltener Indikationen stellen ein Lungenödem (38,24%) und die pulmonal-arterielle Hypertonie ohne Rechtsherzversagen (14,71%) dar. Zum Flüssigkeitsersatz werden hauptsächlich kristalloide Lösungen verwendet. Zum Volumenersatz werden von 38,24% der Zentren ebenfalls kristalloide Lösungen und von 58,82% der Zentren kolloidale Lösungen verwendet, darunter vor allem isoonkotische Albuminlösungen. Beim Point-of-Care-Coagulation-Testing werden vor allem die ACT (91,18%), Standardlaboruntersuchungen (61,76%), und die Rotationsthrombelastographie (55,88%) durchgeführt. Als Inotropikum der ersten Wahl wurde hauptsächlich Adrenalin (44,12%)

verwendet. Vasopressoren der ersten Wahl waren Noradrenalin (41,18%) und Vasopressin (29,41%). Im Falle einer intraoperativ auftretenden pulmonal-arteriellen Hypertonie verabreichten 67,65% der Zentren inhalatives NO als Therapie der Wahl. Eine antioxidative Therapie zur Reduktion von oxidativem Stress wird in etwa der Hälfte der Zentren durchgeführt. Hierfür werden vor allem Glukokortikoide verwendet. Zur intraoperativen Immunsuppression werden ebenfalls Glukokortikoide (94,12%) präferiert, aber auch Mycophenolat mofetil (38,24%) und Anti-IL2-Antikörper (Basiliximab 26,24%) werden häufig bereits prä- oder intraoperativ verabreicht. Die postoperative Beatmung erfolgt den Empfehlungen zur protektiven Beatmung entsprechend mit maximalen Tidalvolumina von 6-8 ml/kg Körpergewicht (94,12%) und einem maximalen PIP von 25-30 cmH₂O (70,59%).^{27,66}

Insgesamt handeln die meisten befragten Zentren in der überwiegenden Zahl der erfragten Items nach den aktuellen Empfehlungen in der Literatur. Auch im Vergleich zu den Daten der AMiLiE-Studie von 2013 wurden nur in wenigen Punkten Divergenzen zwischen den Kontinenten ersichtlich. Internationale Konsensusempfehlungen würden ein standardisiertes Vorgehen im anästhesiologischen Management von Lungentransplantationspatienten und so eine Qualitätssteigerung ermöglichen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ISHLT. The International Society for Heart and Lung Transplantation. <http://www.isHLT.org/about/>.
2. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-first Adult Lung and Heart–Lung Transplant Report—2014; Focus Theme: Retransplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2014;33(10):1009-1024. doi:10.1016/j.healun.2014.08.004.
3. Todd JL, Christie JD, Palmer SM. Update in lung transplantation 2013. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(1):19-24. doi:10.1164/rccm.201402-0384UP.
4. Valapour M, Skeans MA, Smith JM, et al. OPTN / SRTR 2015 Annual Data Report : Lung. 2015.
5. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 - An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2015;34(1):1-15. doi:10.1016/j.healun.2014.06.014.
6. Aida L. Alexis Carrel (1873-1944): Visionary vascular surgeon and pioneer in organ transplantation. *J Med Biogr.* 2014;22(3):172-175. doi:10.1177/0967772013516899.
7. Westerlind A. Anaesthesia for lung transplantation. *Curr Anaesth Crit Care.* 1999;10(6):305-311. doi:10.1054/cacc.1999.0225.
8. Langer RM. Vladimir P. Demikhov, a pioneer of organ transplantation. *Transplant Proc.* 2011;43(4):1221-1222. doi:10.1016/j.transproceed.2011.03.070.
9. Cooper JD. The evolution of techniques and indications for lung transplantation. *Ann Surg.* 1990;212(3):249-255-256. doi:10.1097/0000658-199009000-00003.
10. Miranda A, Zink R, McSweeney M. Anesthesia for lung transplantation. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;9(3):205-212. doi:10.1177/108925320500900303.
11. Bruch HP, Trentz O. *Berchtold Chirurgie.* Vol 6. Auflage. Urban & Fischer in Elsevier; 2008.
12. Siewert JR, Stein HJ. *Chirurgie.* Vol 9. Auflage. Berlin: Springer Berlin; 2012.
13. Madill J, Aghdassi E, Arendt B, et al. Lung transplantation: does oxidative stress contribute to the development of bronchiolitis obliterans syndrome? *Transplant Rev.* 2009;23(2):103-110. doi:10.1016/j.trre.2009.01.003.

14. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(10):1454-1459. doi:10.1016/j.healun.2004.11.049.
15. King RC, Binns OAR, Rodriguez F, et al. Outcome After Pulmonary Transplantation. 2000;4975(0).
16. Porteous MK, Diamond JM, Christie JD. Primary graft dysfunction. *Curr Opin Organ Transplant.* 2015;20(5):506-514. doi:10.1097/MOT.0000000000000232.
17. Aguilar PR, Hachem R. Long Term Impact of Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation. 2015;3:1-7.
18. Christie JD, Van Raemdonck D, De Perrot M, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part I: Introduction and methods. *J Hear Lung Transplant.* 2005;24(10):1451-1453. doi:10.1016/j.healun.2005.03.004.
19. Chetham PM. Anesthesia for heart or single or double lung transplantation in the adult patient. *J Card Surg.* 2000;15(3):167-174.
20. Meyer K, Raghu G, Verleeden G. AN INTERNATIONAL ISHLT/ATS/ERS CLINICAL PRACTICE GUIDELINE: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF BRONCHIOLITIS OBLITERANS SYNDROME. *J Chem Inf Model.* 2013;53(9):1689-1699. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
21. Todd JL. Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *CHEST J.* 2011;140(2):502. doi:10.1378/chest.10-2838.
22. Slinger P. Anaesthetic management for lung transplantation. 2012.
23. Hoechter DJ, Dossow V Von. Lung transplantation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;20(1):21-26. doi:10.1097/ACO.0b013e328013da0f.
24. Rosenberg AL, Rao M, Benedict PE. Anesthetic implications for lung transplantation. *Anesthesiol Clin North America.* 2004;22(4):767-788. doi:10.1016/j.atc.2004.06.004.
25. Rabanal JM, Real MI, Williams M. Revista Española de Anestesiología y Reanimación Perioperative management of pulmonary hypertension during lung transplantation (a lesson for other anaesthesia settings) &. 2014;61(8):434-445.
26. Ius F, Kuehn C, Tudorache I, et al. Lung transplantation on cardiopulmonary support: venoarterial extracorporeal membrane oxygenation outperformed cardiopulmonary

- bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(6):1510-1516. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.07.095.
27. Lucangelo U, Del Sorbo L, Boffini M, Ranieri VM. Protective ventilation for lung transplantation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25(2):170-174. doi:10.1097/ACO.0b013e32834fdb54.
 28. Rocca G Della, Brondani A, Costa MG. Intraoperative hemodynamic monitoring during organ transplantation : what is new ? 2009. doi:10.1097/MOT.0b013e32832d927d.
 29. Serra E, Feltracco P, Barbieri S, Forti a., Ori C. Transesophageal Echocardiography During Lung Transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(6):1981-1982. doi:10.1016/j.transproceed.2007.05.004.
 30. Evans A, Dwarakanath S, Hogue C, et al. Intraoperative echocardiography for patients undergoing lung transplantation. *Anesth Analg.* 2014;118(4):725-730. doi:10.1213/ANE.0000000000000121.
 31. Hahn R. Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic Examination: Recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *Anesth Analg.* 2014;118:21–68. doi:10.1213/ANE.0000000000000016.
 32. Wittkowski U, Spies C, Sander M, Erb J, Feldheiser A, Von Heymann C. Häodynamisches Monitoring in der Perioperativen Phase: Verfügbare Systeme, Praktische Anwendung und Klinische Daten. *Anaesthesist.* 2009;58(8):764-786. doi:10.1007/s00101-009-1590-4.
 33. Lavi R, Cheng D. Pro: continuous cardiac output and SvO₂ monitoring should be routine during off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26(6):1131-1135. doi:10.1053/j.jvca.2009.06.014.
 34. Compton FD, Zukunft B, Hoffmann C, Zidek W, Schaefer J-H. Performance of a minimally invasive uncalibrated cardiac output monitoring system (FloTrac/Vigileo) in haemodynamically unstable patients. *Br J Anaesth.* 2008;100(4):451-456. doi:10.1093/bja/aem409.
 35. Tomasi R, Prueckner S, Czerner S, et al. Comparison of an advanced minimally invasive cardiac output monitoring with a continuous invasive cardiac output monitoring during lung transplantation. *J Clin Monit Comput.* 2015. doi:10.1007/s10877-015-9741-4.
 36. Della Rocca G, Costa GM, Coccia C, Pompei L, Di Marco P, Pietropaoli P. Preload index: pulmonary artery occlusion pressure versus intrathoracic blood volume monitoring during

- lung transplantation. *Anesth Analg*. 2002;95(4):835-43, table of contents. doi:10.1213/01.ANE.0000027868.56666.A9.
37. Della Rocca G, Costa MG, Coccia C, et al. Cardiac output monitoring: aortic transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis agree with standard thermodilution methods in patients undergoing lung transplantation. *Can J Anaesth*. 2003;50(7):707-711. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12944446>.
 38. Schulte am Esch J, Bause H, Kochs E, Scholz J, Standl T, Werner C. *Duale Reihe - Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2007.
 39. Welz A, Welz C, Winkler K, Schiller W, Theuerkauf N. Extrakorporale Unterstützungssysteme in Herzchirurgie, Intensiv- und Notfallmedizin: Extrakorporales Lebenserhaltungssystem und extrakorporale Membranoxygenierung. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2015;29(4):227-240. doi:10.1007/s00398-015-0021-x.
 40. Aigner C, Wisser W, Taghavi S, et al. Institutional experience with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:468-473-474. doi:10.1016/j.ejcts.2006.11.049.
 41. Strueber M. Bridges to lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011;16(5):458-461. doi:10.1097/MOT.0b013e32834ac7ec.
 42. Strunden MS, Heckel K, Goetz AE, Reuter DA. Perioperative fluid and volume management: physiological basis, tools and strategies. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):2. doi:10.1186/2110-5820-1-2.
 43. Pilcher D V, Scheinkestel CD, Snell GI, Davey-Quinn a, Bailey MJ, Williams TJ. High central venous pressure is associated with prolonged mechanical ventilation and increased mortality after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(April):912-918. doi:10.1016/j.jtcvs.2004.07.006.
 44. McIntyre L. *Colloids versus Crystalloids : Do We Have an Answer yet ?? Conflicts of Interest • Unrestricted Funds CSL Behring*. Ottawa
 45. Dart A, Mutter T, Ruth C, Sp T. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies : effects on kidney function (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2011;(1). doi:10.1002/14651858.CD007594.pub3.Copyright.
 46. Kozek-Langenecker SA, Jungheinrich C, Sauermann W, Van Der Linden P. The effects of

- hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) on blood loss and use of blood products in major surgery: A pooled analysis of randomized clinical trials. *Anesth Analg*. 2008;107(2):382-390. doi:10.1213/ane.0b013e31817e6eac.
47. Perner A, Haase N, Guttormsen A, Tenhunen J. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *J Intensive Care Soc*. 2013;14(1):82-83. doi:10.1056/NEJMoa1204242.
 48. Enriquez LJ, Shore-Lesserson L. Point-of-care coagulation testing and transfusion algorithms. *Br J Anaesth*. 2009;103 Suppl:i14-i22. doi:10.1093/bja/aep318.
 49. Afshari A, Wikkelsø A, Brok J, et al. TEG or ROTEM to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion (review). *Cochrane database Syst Rev*. 2013;(3):3-5. doi:10.1002/14651858.CD007871.pub2.Copyright.
 50. Weber CF, Zacharowski K. Perioperative point of care coagulation testing. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(20):369-375. doi:10.3238/arztebl.2012.0369.
 51. Kozek-Langenecker SA. Perioperative coagulation monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010;24(1):27-40. doi:10.1016/j.bpa.2009.09.009.
 52. Weber CF, Zacharowski K. Perioperative point of care coagulation testing. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(20):369-375. doi:10.3238/arztebl.2012.0369.
 53. Despotis GJ, Gravlee G, Filos K, Levy J. Anticoagulation monitoring during cardiac surgery: a review of current and emerging techniques. *Anesthesiology*. 1999;91(4):1122-1151. doi:10.1097/00000542-199910000-00031.
 54. Nuttall GA, Oliver WC, Santrach PJ, et al. Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2001;94(5):773-81; discussion 5A-6A. doi:10.1097/00000542-200105000-00014.
 55. Aziz KAA, Masood O, Hoschitzky JA, Ronald A. Does use of the Hepcon point-of-care coagulation monitor to optimise heparin and protamine dosage for cardiopulmonary bypass decrease bleeding and blood and blood product requirements in adult patients undergoing cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2006;5(4):469-482. doi:10.1510/icvts.2006.133785.
 56. Jacob M, Nohe BA. *Rationale Flüssigkeits- Und Volumentherapie in Der Anästhesie Und Intensivmedizin*. Köln: Deutscher Ärzteverlag Köln; 2012.

57. Nieminen MS, Fruhwald S, Heunks LMA, et al. Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Hear lung Vessel*. 2013;5(4):227-245. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3868185&tool=pmcentrez&endertype=abstract>. Accessed February 16, 2016.
58. Thunberg CA, Morozowich ST, Ramakrishna H. Inhaled therapy for the management of perioperative pulmonary hypertension. *Ann Card Anaesth*. 2015;18(3):394-402. doi:10.4103/0971-9784.159811.
59. Schepens T, Cammu G. Neuromuscular blockade: what was, is and will be. 2014;32(0):151-159.
60. Ferrari RS, Andrade CF. Oxidative Stress and Lung Ischemia-Reperfusion Injury. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:590987. doi:10.1155/2015/590987.
61. Naidu B V, Woolley SM, Farivar AS, Thomas R, Fraga C, Mulligan MS. Simvastatin ameliorates injury in an experimental model of lung ischemia-reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(2):482-489. doi:10.1016/S0022-5223(03)00699-8.
62. Demertzis S, Scherer M, Langer F, Dwenger A, Hausen B, Schäfers HJ. Ascorbic acid for amelioration of reperfusion injury in a lung autotransplantation model in sheep. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(5):1684-1689. doi:10.1016/S0003-4975(00)01846-4.
63. Botha P, Jeyakanthan M, Rao JN, et al. Inhaled nitric oxide for modulation of ischemia-reperfusion injury in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(11):1199-1205. doi:10.1016/j.healun.2007.08.008.
64. Korom S, Boehler A, Weder W. Immunosuppressive therapy in lung transplantation: state of the art. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2009;35(6):1045-1055. doi:10.1016/j.ejcts.2009.02.035.
65. Verbeek GL, Myles PS. Intraoperative protective ventilation strategies in lung transplantation. *Transplant Rev*. 2013;27(1):30-35. doi:10.1016/j.trre.2012.11.004.
66. Kilpatrick B, Slinger P. Lung protective strategies in anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2010;105 Suppl:i108-i116. doi:10.1093/bja/aeq299.
67. Betz D. *Intraoperatives Anästhesiologisches Management Bei Lungentransplantationen in Europa*. München; 2015.
68. Tomasi R, Von Dossow V, Betz D, Schlager S. Intraoperative anesthetic management of lung transplantation: center specific practices and geographical and centers size

- differences. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* (in press).
69. Mahmood F, Christie A, Matyal R. Transesophageal Echocardiography and Noncardiac Surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;12(Number 4):265-289.
 70. Weiss ES, Allen JG, Meguid R a., et al. The Impact of Center Volume on Survival in Lung Transplantation: An Analysis of More Than 10,000 Cases. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(4):1062-1070. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.06.005.
 71. Wahr JA, Prager RL, Abernathy JH, et al. Patient safety in the cardiac operating room: human factors and teamwork: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128(10):1139-1169. doi:10.1161/CIR.0b013e3182a38efa.
 72. Merry AF, Weller J, Mitchell SJ. Improving the quality and safety of patient care in cardiac anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(5):1341-1351. doi:10.1053/j.jvca.2014.02.018.
 73. Bracken, Christopher MD, PhD, Mary Ann Gurkowski, MD, and Joseph J. Naples ME. Lung Transplantation: Historical Perspective. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1997;11(2):220-241.
 74. Michel-Cherqui M, Brusset a, Liu N, et al. Intraoperative transesophageal echocardiographic assessment of vascular anastomoses in lung transplantation. A report on 18 cases. *Chest.* 1997;111(5):1229-1235. doi:10.1378/chest.111.5.1229.
 75. Baez B, Castillo M. Anesthetic considerations for lung transplantation. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;12(2):122-127. doi:10.1177/1089253208319871.
 76. Bender JS, Smith-Meek MA, Jones CE. Routine pulmonary artery catheterization does not reduce morbidity and mortality of elective vascular surgery: results of a prospective, randomized trial. *Ann Surg.* 1997;226(3):229-36-7. doi:10.1097/00000658-199709000-00002.
 77. Birmingham S, Nguyen L, Banks D. Con: continuous cardiac output and SvO₂ monitoring are not routine in off-pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26(6):1136-1138. doi:10.1053/j.jvca.2012.03.013.
 78. Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, et al. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(5):527-534. doi:10.1164/rccm.201210-1865OC.
 79. Machuca TN, Collaud S, Mercier O, et al. Outcomes of intraoperative extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass for lung transplantation. *J Thorac*

- Cardiovasc Surg.* 2015;149(4):1152-1157. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.11.039.
80. Ko W-J, Chen Y-S, Lee Y-C. Replacing Cardiopulmonary Bypass with Extracorporeal Membrane Oxygenation in Lung Transplantation Operations. *Artif Organs.* 2001;25(8):607-612. doi:10.1046/j.1525-1594.2001.025008607.x.
 81. Xu L, Li X, Xu M, Gao C, Zhu J, Ji B. Perioperative use of ECMO during double lung transplantation. *ASAIO J.* 2009;55(3):255-258. doi:10.1097/MAT.0b013e3181a05795.
 82. Ius F, Sommer W, Tudorache I, et al. Five-year experience with intraoperative extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation: Indications and midterm results. *J Hear Lung Transplant.* 2015;35(1):49-58. doi:10.1016/j.healun.2015.08.016.
 83. Kopp R, Bensberg R, Wardeh M, Rossaint R, Kuhlen R, Henzler D. Pumpless arterio-venous extracorporeal lung assist compared with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation during experimental lung injury. *Br J Anaesth.* 2012;108(5):745-753. doi:10.1093/bja/aes021.
 84. Baxter International Inc. *Product Information Plasma-Lyte 148 Replacement IV Infusion.* Old Toongabbie, NSW, Australia; 2013.
 85. Hospira Inc. *NORMOSOL-R- Sodium Chloride, Sodium Acetate Anhydrous , Sodium Gluconate, Potassium Chloride, and Magnesium Chloride Injection, Solution.* Lake Forest, IL, USA; 2009.
 86. McIlroy DR, Pilcher D V, Snell GI. Does anaesthetic management affect early outcomes after lung transplant? An exploratory analysis. *Br J Anaesth.* 2009;102(4):506-514. doi:10.1093/bja/aep008.
 87. Gabriel C, Anzengruber A, Brock H, Fliesser H, Dürschmid M. Comparison of Hemostatic Profiles in the Intraoperative Volume Therapy with Human Albumin , Hydroxyethyl Starch (HES) and Autologous Fresh Frozen Plasma (FFP). 2001:5-18.
 88. Mahlon MW, Navickis RJ, Sibbald WJ. Albumin Versus Hydroxyethyl Starch in Cardiopulmonary Bypass Surgery: a Meta-Analysis of Postoperative Bleeding. 2001;72(1):527-533.
 89. U.S. Food and Drug Administration. Safety & Availability (Biologics) - FDA Safety Communication: Boxed Warning on increased mortality and severe renal injury, and additional warning on risk of bleeding, for use of hydroxyethyl starch solutions in some settings. 2013.

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm358271.htm>. Accessed May 18, 2016.

90. European Medicines Agency. Hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients – CMDh endorses PRAC recommendations HES will be available in restricted patient populations. *Ema/640658/2013*. 2013;44(October):1-3. doi:EMA/809470/2013.
91. Perel P, Roberts I, Ker K, Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients (Review) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. 2013;(2). doi:10.1002/14651858.CD000567.pub6.Copyright.
92. Uhlig C, Silva PL, Deckert S, Schmitt J, de Abreu MG. Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18(1):R10. doi:10.1186/cc13187.
93. Whitten C, Greilich P. Thrombelastography: Past, Present, and Future. *Anesthesiology*. 2000;(5):1223-1225.
94. Whiting P, Al M, Westwood M, et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2015;19(58):1-228. doi:10.3310/hta19580.
95. Pham HP, Shaz BH. Update on massive transfusion. *Br J Anaesth*. 2013;111(SUPPL.1):71-82. doi:10.1093/bja/aet376.
96. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin M a. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1999;88(2):312-319. doi:10.1213/00000539-199902000-00016.
97. Fleming GA, Murray KT, Yu C, et al. Milrinone use is associated with postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation*. 2008;118(16):1619-1625. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.790162.
98. Hadadzadeh M, Hosseini SH, Naderi N, Manshadi M. Effect of milrinone on short-term outcome of patients with myocardial dysfunction undergoing coronary artery bypass graft: A randomized controlled trial. *Cardiol J*. 2010;17(1):73-78. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med5&AN>

=20104460%5Cnhttp://nhs5531173.on.worldcat.org/atoztitles/link?sid=OVID:medline&id=pmid:20104460&id=doi:&issn=1898-018X&isbn=&volume=17&issue=1&spage=73&pages=73-8&date=2010&title=C.

99. Malliotakis P. Haemodynamic Effects of Levosimendan for Low Cardiac Output After Cardiac Surgery : A Case. 2007:80-88.
100. Tayama E, Ueda T, Shojima T, et al. Arginine vasopressin is an ideal drug after cardiac surgery for the management of low systemic vascular resistant hypotension concomitant with pulmonary hypertension. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007;6(6):715-719. doi:10.1510/icvts.2007.159624.
101. Aida L, Baez B, Castillo M, et al. Does anaesthetic management affect early outcomes after lung transplant? An exploratory analysis. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007;11(3):167-174. doi:10.1016/j.ejcts.2006.11.050.
102. Solina A, Papp D, Ginsberg S. A comparison of inhaled nitric oxide and milrinone for the treatment of pulmonary hypertension in adult cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000;14 (1):12-17.
103. Gille J, Seyfarth H-J, Gerlach S, Malcharek M, Czeslick E, Sablotzki A. Perioperative Anesthesiological Management of Patients with Pulmonary Hypertension. *Anesthesiol Res Pract.* 2012;2012:1-16. doi:10.1155/2012/356982.
104. Runzer TD, Ansley DM, Chambers GK, Godin D V. Tissue Antioxidant Capacity During Anesthesia: Propofol Enhances In Vivo Red Cell and Tissue Antioxidant Capacity in a Rat Model. *Group.* 2002:89-93.
105. Álvarez-Ayuso L, Calero P, Granado F, et al. Antioxidant effect of gamma-tocopherol supplied by propofol preparations (Diprivan) during ischemia-reperfusion in experimental lung transplantation. *Transpl Int.* 2004;17(2):71-77. doi:10.1007/s00147-003-0661-8.
106. Lundy JB, Slane ML, Frizzi JD. Acute adrenal insufficiency after a single dose of etomidate. *J Intensive Care Med.* 2007;22:111-117. doi:10.1177/0885066606298140.
107. Fechner J, Ihmsen H, Schüttler J, Jeleazcov C. The impact of intra-operative sufentanil dosing on post-operative pain, hyperalgesia and morphine consumption after cardiac surgery. *Eur J Pain (United Kingdom).* 2013;17(4):562-570. doi:10.1002/j.1532-2149.2012.00211.x.
108. Chia YY, Liu K, Wang JJ, Kuo MC, Ho ST. Intraoperative high dose fentanyl induces

- postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth.* 1999;46(9):872-877. doi:10.1007/BF03012978.
109. Lee LHY, Irwin MG, Ch MBB. Intraoperative Remifentanyl Infusion Does Not Increase Postoperative Opioid Consumption Compared with 70 % Nitrous Oxide. *Anesthesiology.* 2005;102(2):398-402.
110. Joly V, Richebe P, Guignard B, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology.* 2005;103(1):147-155. doi:10.1097/00000542-200507000-00022.
111. Engoren M, Luther G, Fenn-Buderer N. A comparison of fentanyl, sufentanyl, and remifentanyl for fast-track cardiac anesthesia. *Anesth Analg.* 2001;93(4):859-864.
112. Carron M, Baratto F, Zarantonello F, Ori C. Sugammadex for reversal of neuromuscular blockade: A retrospective analysis of clinical outcomes and cost-effectiveness in a single center. *Clin Outcomes Res.* 2016;8:43-52. doi:10.2147/CEOR.S100921.
113. Mathew A, Sharma ANG, Ganapathi P, Shankaranarayana P, Nazim M, Aiyappa DS. Intraoperative hemodynamics with vecuronium bromide and rocuronium for maintenance under general anesthesia. *Anesth essays Res.* 10(1):59-64. doi:10.4103/0259-1162.164740.
114. Paulus P, Holfeld J, Urbschat A, et al. Prednisolone as Preservation Additive Prevents from Ischemia Reperfusion Injury in a Rat Model of Orthotopic Lung Transplantation. *PLoS One.* 2013;8(8):1-15. doi:10.1371/journal.pone.0073298.
115. Erne B V., Jungraithmayr W, Buschmann J, Arni S, Weder W, Inci I. Effect of N-acetylcysteine on acute allograft rejection after rat lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(3):1021-1027. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.11.008.
116. Weinbroum AA, Shapira I, Abraham RB, Szold A. Mannitol dose-dependently attenuates lung reperfusion injury following liver ischemia reperfusion: A dose-response study in an isolated perfused double-organ model. *Lung.* 2002;180(6):327-338. doi:10.1007/s00408-002-0105-8.
117. Knoop C, Haverich A, Fischer S. Immunosuppressive therapy after human lung transplantation. *Eur Respir J.* 2004;23(1):159-171. doi:10.1183/09031936.03.00039203.
118. Sweet SC. Induction therapy in lung transplantation. *Transpl Int.* 2013;26(7):696-703. doi:10.1111/tri.12115.
119. Treede H, Glanville AR, Klepetko W, et al. Tacrolimus and cyclosporine have differential

- effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: Results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2012;31(8):797-804. doi:10.1016/j.healun.2012.03.008.
120. McNeil K, Glanville AR, Wahlers T, et al. Comparison of mycophenolate mofetil and azathioprine for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome in de novo lung transplant recipients. *Transplantation.* 2006;81(7):998-1003. doi:10.1097/01.tp.0000202755.33883.61.
121. Laffey JG, O’Croinin D, Mc Loughlin P, Kavanagh BP. Permissive hypercapnia - role in protective lung ventilatory strategies. *Appl Physiol Intensive Care Med 2 Physiol Rev Ed.* 2012;111-120. doi:10.1007/978-3-642-28233-1_11.
122. Kim H. Protective strategies for one-lung ventilation. doi:10.4097/kjae.2014.67.4.233.
123. ARDSnet. NIH NHLBI ARDS Clinical Network Mechanical Ventilation Protocol Summary. 2008. http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf. Accessed June 6, 2016.

TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|-----------------------|--|
| <i>Tabelle 3.1.1</i> | <i>Teilnehmende Länder und Rücklaufquote (S.17)</i> |
| <i>Tabelle 3.1.2.</i> | <i>Zusammensetzung der Zentren (S.18)</i> |
| <i>Tabelle 3.1.3</i> | <i>Vorhandensein eines spezialisierten Teams (S.18)</i> |
| <i>Tabelle 3.3.1</i> | <i>Vorliegen von intraoperativen Transfusionsprotokollen und -algorithmen in Amerika, Asien, Australien und Gesamt (S.24)</i> |
| <i>Tabelle 3.4.1</i> | <i>Übersicht über die Verteilung der Vasopressoren erster und zweiter Wahl in Asien, Amerika und Australien und Gesamt (S.26)</i> |
| <i>Tabelle 3.4.2</i> | <i>Übersicht über die Verteilung der positiven Inotropika erster und zweiter Wahl in Asien, Amerika und Australien und Gesamt (S.27)</i> |

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|------------------------|---|
| <i>Abbildung 3.1.1</i> | <i>Zusammensetzung der Rückläufe (S.17)</i> |
| <i>Abbildung 3.1.2</i> | <i>Anzahl der Teammitglieder in den einzelnen Kontinenten und Gesamt (S.18)</i> |
| <i>Abbildung 3.1.3</i> | <i>Leitung der Intensivstation zur postoperativen Versorgung Lungentransplantierte für Amerika, Asien und Australien (S.19)</i> |
| <i>Abbildung 3.1.4</i> | <i>Anzahl durchgeführter Doppellungentransplantationen 2012 für Amerika, Asien und Australien zusammen (S.20)</i> |
| <i>Abbildung 3.2.1</i> | <i>Vergleich der Indikationen für intraoperative PAK Anwendung in Amerika, Asien, Australien und Gesamt (S.21)</i> |
| <i>Abbildung 3.2.2</i> | <i>Vergleich der Indikationen für intraoperative TEE Anwendung in Amerika, Asien, Australien und Gesamt (S.21)</i> |
| <i>Abbildung 3.3.1</i> | <i>Verwendete Lösungen für Volumenersatztherapie in allen befragten Zentren (S.23)</i> |
| <i>Abbildung 3.3.2</i> | <i>Routinemäßig verwendete kristalloide Lösungen in Amerika, Asien, Australien und Gesamt (S.23)</i> |
| <i>Abbildung 3.3.3</i> | <i>Ausmaß Point-of-Care Koagulationsmonitoring in Amerika, Asien, Australien und Gesamt (S.24)</i> |

- Abbildung 3.4.1 Erste und zweite Wahl für vasopressive Therapie im Rahmen von Lungentransplantationen (S.25)*
- Abbildung 3.4.2 Erste und zweite Wahl für positiv inotrope Therapie im Rahmen von Lungentransplantationen (S.27)*
- Abbildung 3.5.1 Erst- und Zweitlinientherapie intraoperativer pulmonal-arterieller Hypertonie (S.28)*
- Abbildung 3.6.1 Verwendung von volatilen Hypnotika in Asien, Amerika, Australien und Gesamt (S.29)*
- Abbildung 3.6.2 Übersicht zur Anwendung perioperativer immunsuppressiver Medikation in Asien, Amerika, Australien und Gesamt (S.30)*
- Abbildung 3.6.3 Festlegung der Höhe des positiven endexpiratorischen Drucks in Asien, Amerika und Australien (S.31)*

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|-------------------|---|
| A. | Arteria |
| ACT | Activated Clotting Time |
| AMiLiA-3 | Anesthesiological Management in Lung Transplantation in America, Asia and Australia |
| AMiLiE | Anesthesiological Management in Lung Transplantation in Europe |
| aPTT | Aktivierte partielle Thromboplastinzeit |
| ARDS | Acute Respiratory Distress Syndrom |
| ATG | Antithymozytenantikörper |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| ATS | American Thoracic Society |
| AV-ECMO | arterio-venöse extrakorporale Membranoxygenierung |
| BGA | Blutgasanalyse |
| BLTx | Doppellungentransplantation |
| BOS | Bronchiolitis-obliterans-Syndrom |
| cAMP | cyclisches Adenosinmonophosphat |
| CCO | Continuous Cardiac output |
| CF | Cystische Fibrose |
| cGMP | cyclisches Guaninmonophosphat |
| CMV | Cytomegalievirus |
| CO | Cardiac output |
| CO ₂ | Kohlenstoffdioxid |
| COPD | Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung |
| CPB | Kardiopulmonaler Bypass |
| CVP | Zentralvenöser Druck |
| DGAI | Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin |
| EACTA | European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists |
| ECMO | Extrakorporale Membranoxygenierung |
| EEG | Elektroenzephalogramm |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMA | European Medicines Agency |
| ERS | European Respiratory Society |
| ESL | Endothelial Surface Layer |
| etCO ₂ | endtidales Kohlenstoffdioxid |
| FDA | U.S. Food and Drug Administration |
| FFP | Fresh Frozen Plasma |
| GÖR | Gastroösophagealer Reflux |
| HAES | Hydroxyäthylstärke |
| IL2 | Interleukin 2 |
| ILD | Interstitielle Lungenerkrankung |
| INR | International Normalized Ratio |
| ISHLT | International Society for Heart and Lung Transplantation |
| ITBV | Intrathorakales Blutvolumen |

| | |
|------------------|--|
| LTx | Lungentransplantation |
| MAP | Arterieller Mitteldruck |
| NO | Stickoxid |
| OP | Operation |
| PAH | Pulmonal-arterielle Hypertonie |
| PAK | Pulmonal-arterieller Katheter |
| PAOP | Pulmonal-arterieller Verschlussdruck (Pulmonary artery occlusion pressure) |
| PAP | Pulmonal-arterieller Druck |
| PDE-3 Hemmer | Phosphodiesterase 3-Hemmer |
| pECLA | pumpenloses extrakorporales lung-assist-System |
| PEEP | positiver endexpiratorischer Druck |
| PFA-100® | Platelet-Function-Analyser |
| PGD | Primary Graft Dysfunction |
| PIP | Inspirationsdruck |
| POCT | Point-of-Care-Testing |
| PT | Prothrombinzeit |
| ROTEM® | rotative Thrombelastographie |
| RVEDVI | rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumenindex |
| SaO ₂ | arterielle Sauerstoffsättigung |
| SCA | Society of Cardiovascular Anesthesiologists |
| SLTx | Einzellungentransplantation |
| SpO ₂ | perkutane Sauerstoffsättigung |
| SvO ₂ | Zentralvenöse Sättigung |
| TEE | Transösophageale Echokardiographie |
| TEG® | Thrombelastographie |
| VV-ECMO | veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung |

KONTAKTIERTE LUNGENTRANSPLANTATIONSZENTREN

Vereinigte Staaten von Amerika:

University of Alabama Hospital
University of Arizona Medical Center
Childrens Hospital Los Angeles
Cedars-Sinai Medical Center
Lucile Salter Packard Childrens Hospital at Stanford
University of California San Diego Medical Center
University of California San Francisco Medical Center
Stanford University Medical Center
University of California Los Angeles Medical Center
University of Southern California University Hospital
University of Colorado Hospital
Jackson Memorial Hospital Miami
Mayo Clinic Florida
Tampa General Hospital
Shands Hospital at the University of Florida
Emory University Hospital
University of Iowa Hospitals and Clinics
Loyola University Medical Center
University of Chicago Medical Center
Indiana University Health
University of Kentucky Medical Center
Ochsner Foundation Hospital
Children's Hospital Boston
Massachusetts General Hospital
Brigham and Women's Hospital
Johns Hopkins Hospital
University of Maryland Medical System
Henry Ford Hospital
University of Michigan Medical Center
University of Minnesota Medical Center
Barnes Jewish Hospital
St. Louis Children's Hospital
Duke University Hospital
University of North Carolina Hospitals

New York Presbyterian Hospital Columbia Univ.

The Cleveland Clinic Foundation
Ohio State University Medical Center
University Hospitals of Cleveland
Integrus Baptist Medical Center
Allegheny General Hospital
Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC
University of Pittsburgh Medical Center
Temple University Hospital
The Children's Hospital of Philadelphia
Hospital of the University of Pennsylvania
Medical University of South Carolina
Vanderbilt University Medical Center
University Hospital San Antonio
St Luke's Episcopal Hospital
University of Texas Medical Branch at Galveston
University Hospital St. Paul
University of Utah Medical Center
Inova Fairfax Hospital
University of Virginia Health Sciences Center
University of Washington Medical Center
Children's Hospital of Wisconsin
University of Wisconsin Hospitals and Clinics
Baylor University Medical Center
The Methodist Hospital Houston
Newark Beth Israel Medical Center
Saint Marys Hospital
Mount Sinai Medical Center New York

Kanada:

Centre hospitalier de l'université de Montréal - Notre Dame
Toronto General Hospital
Health Sciences Centre Winnipeg
Hospital for Sick Children Toronto
University of Alberta Hospital
Vancouver General Hospital

Brasilien:

Hospital de Messejana
Instituto de Cardiologia do DF
Hospital Clínicas UFMG
Hospital Clínicas Porto Alegre
Santa Casa de Misericordia de Porto Alegre
Hospital Israelita Albert Einstein
INCOR - Instituto do Heart
Hospital Italiano Buenos Aires

Japan:

Osaka University Hospital
Tohoku University Hospital
Kyoto University Hospital
Okayama University Hospital
Kyushu University Hospital
Nagasaki University Hospital

Korea:

Gangnam Secerance Hospital
Chung-ang University Hospital
The Catholic Univ. of Korea Seoul St. Mary's Hospital
Soon Chun Hyang University Hospital
Konkuk University Medical Center
Hanyang University Medical Center
Asan Medical Center

Samsung Medical Center

Kyung Kee University Healthcare System

Korea University Medical Center

The Catholic University of Korea, Ueouido St. Mar's Hospital

Seoul National University Hospital

Australien:

The Alfred Hospital Melbourne

St. Vincent's Hospital Sydney

The Prince Charles Hospital

Royal Perth Hospital

Neuseeland:

Auckland City Hospital

Chile:

Clinica Las Condes

Clínica Alemana

Clínica Dávila

Argentinien:

Favaloro Foundation

FRAGEBOGEN

Anesthesiological management in lung transplantation in America, Asia and Australia (AMiLiA-3)

Clinic for anesthesia of the Ludwig Maximilian University of Munich

Dear colleague,

thank you for participating in our online survey. The following questionnaire consists of 6 areas with a total number of 31 questions. It is possible to complete the survey within 20 minutes. The results of the survey are recorded anonymously. It is possible to correct answers at any time if necessary while completing the survey.

If anything remains unclear when answering the questionnaire, please do not hesitate to contact us via email:

vera.dossow@med.uni-muenchen.de

We try to solve a problem as soon as possible.

Area 1:

ORGANIZATION AND STRUCTURAL DATA

I.1) Please choose your country:

- (a) Argentina
- (b) Australia/ New Zealand
- (c) Brasil
- (d) Canada
- (e) Chile
- (f) Japan
- (g) Republic of South Korea
- (h) United States of America

I.2) The hospital your department belongs to is

- (a) A university hospital
- (b) A specialized centre

I.3) Is there a special lung transplant team in your department of anesthesia?

- (a) Yes
- (b) No

I.4) If so, please the number of physicians your team consists of.

- (a) 1-4
- (b) 5-7
- (c) 8-12
- (d) >12
- (e) Has no special team

I.5) The intensive care unit for the postoperative care of patients who undergo lung transplantation is managed by:

- (a) Department of anesthesiology
- (b) Department of (cardio-) thoracic surgery
- (c) Department of internal medicine
- (d) Department of critical care medicine
- (e) Any other department: Please specify

I.6) Please indicate the number of patients who underwent double lung transplantation in your hospital in 2012.

- (a) <20
- (b) 20-50
- (c) 51-100
- (d) >100

I.7) Please indicate the number of patients who underwent single lung transplantation in your hospital in 2012.

- (a) <20
- (b) 20-50
- (c) 51-100
- (d) >100

area 2:

MONITORING AND HEMODYNAMIC MANAGEMENT

II.1) Which hemodynamic monitoring devices do you use routinely in lung transplantation in your department?

(multiple selection possible)

- (a) Electrocardiogram (ECG)
- (b) Invasive blood pressure
- (c) Central venous pressure (CVP)
- (d) Left atrial pressure (LAP)
- (e) Invasive arterial oxygen saturation (S_aO_2)
- (f) Pulse oximetry (S_pO_2)
- (g) Endtidal carbon dioxide (etCO₂)
- (h) Processed eeg/
Depth of anaesthesia monitoring
- (i) Cerebral oxygen saturation
- (j) Body temperature
- (k) Other devices: Please specify

II.2) What sort of advanced hemodynamic monitoring is available during lung transplantation in your hospital?

(multiple selection possible)

- (a) Uncalibrated pulse power analysis (z.B. Vigileo™/FloTrac™ or ProAOT™)
- (b) Calibrated pulse power analysis (PICCO®)
- (c) Bolus thermodilution with pulmonary arterial catheter

- (d) Continuous thermodilution with pulmonary arterial catheter
 - (e) Continuous mixed venous oxygen saturation (S_vO_2)
 - (f) Continuous central venous oxygen saturation ($S_{vc}O_2$)
 - (g) Transesophageal echocardiography (TEE)
 - (h) Other devices: Please specify
-

II.3) Please name the indications for you for the use of pulmonary arterial catheter.

(multiple selection possible)

- (a) Routinely
 - (b) Preexisting pulmonary arterial hypertension
 - (c) Hemodynamic instability
 - (d) Other: Please specify
-

II.4) Please name the indications for you for the monitoring with transesophageal echocardiography (TEE).

(multiple selection possible)

- (a) Routinely
 - (b) Preexisting pulmonary arterial hypertension
 - (c) Hemodynamic instability
 - (d) Cardiopulmonary bypass (CPB)
 - (e) Other: Please specify
-

II.5) If indicated what kind of extracorporeal techniques are available in your department?

(multiple selection possible)

- (a) Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation
- (b) Arterio-venous extracorporeal membrane oxygenation
- (c) Interventional lung assist (ILA)
- (d) Cardiopulmonary bypass (CPB)

II.6) Please give indications for intraoperative planned and unplanned use of cardiopulmonary bypass or extracorporeal membrane oxygenation

(multiple selection possible)

- (a) Routinely
- (b) Pulmonary arterial hypertension without right heart failure
- (c) Pulmonary arterial hypertension with right heart failure
- (d) Severe hypoxaemia
- (e) Therapy-refractory hypercapnia with respiratory acidosis

- (f) Hemodynamic instability
 - (g) Pulmonary edema
 - (h) Others: Please specify
-

area 3:

FLUID THERAPY

III.1) Please specify the most commonly used intravenous fluid therapies in lung transplantation.

Fluid replacement therapy:

- (a) Crystalloid fluids
 - (b) Colloid fluids
 - (c) Other fluid: Please specify
-

Volume replacement therapy:

- (a) Crystalloid fluids
 - (b) Colloid fluids
 - (c) Other fluid: Please specify
-

III.2) Which crystalloid fluid is routinely used?

- (a) Ringer's lactate
 - (b) Ringer's acetate
 - (c) NaCl 0,9%
 - (d) Others: Please specify
-

III.3) Which colloid fluid is routinely used?

- (a) HAES 10% 200/0,5
 - (b) HAES 6% 130/0,4
 - (c) Albumin solutions
 - (d) Fresh frozen plasma (FFP)
 - (e) Others: Please specify
-

III.4) Which albumin solution is routinely used?

- (a) Albumin 3,5%
- (b) Albumin 4,5%
- (c) Albumin 5%
- (d) Albumin 20%
- (e) No albumin solution in use

III.5) Do you have any transfusion management protocols or treatment algorithms for transfusion in your department?

- (a) Yes
- (b) No

III.6) What kind of point-of-care coagulation monitoring are routinely used in lung transplantation in your department ?

(multiple selection possible)

- (a) Global testing: aPTT, INR, fibrinogen, platelet count
- (b) Rotational thromboelastometry (i.e. ROTEM®)/Thrombelastography (i.e. TEG®)

- (c) Platelet function analysis (impedance aggregometry (i.e. Multiplate®), (platelet function analyzer (i.e. PFA-100®))
- (d) Activated clotting time (ACT)
- (e) Heparin dose response (i.e. Hepcon®)
- (f) Others: Please specify below:

area 4:

CATECHOLAMINE THERAPY

IV.1) Which inotropic catecholamine therapy is most commonly used in your department for lung transplantation?

- 1st choice
- (a) Epinephrine
 - (b) Dobutamine
 - (c) Dopamine
 - (d) PDE3-inhibitors
i.e. milrinone/enoximone
 - (e) Levosimendan
 - (f) Others: Please specify

- 2nd choice
- (a) Epinephrine
 - (b) Dobutamine
 - (c) Dopamine
 - (d) PDE3-inhibitors
i.e. milrinone/enoximone
 - (e) Levosimendan
 - (f) Others: Please specify

IV.2) What vasopressor therapy is most commonly used in your department for lung transplantation?

- 1st choice
- (a) Epinephrine
 - (b) Norepinephrine
 - (c) Vasopressin
 - (d) Dopamine
 - (e) Others: Please specify

- 2nd choice
- (a) Epinephrine
 - (b) Norepinephrine
 - (c) Vasopressin
 - (d) Dopamine
 - (e) Others: Please specify

area 5:

THERAPY OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

V.1) Please indicate the treatment for intraoperative pulmonary arterial hypertension.

- 1st choice
- (a) Inhalative NO
 - (b) Intravenous prostanoids
 - (c) Inhalative prostanoids
 - (d) Intravenous milrinone
 - (e) Inhalative milrinone
 - (f) Nitroprusside
 - (g) Others: Please specify

- 2nd choice
- (a) Inhalative NO
 - (b) Intravenous prostanoids
 - (c) Inhalative prostanoids
 - (d) Intravenous milrinone
 - (e) Inhalative milrinone
 - (f) Nitroprusside
 - (f) Others: Please specify

area 6:

ANESTHESIOLOGICAL MANAGEMENT

VI.1) Please give the medication used for anesthesia:

(multiple selection possible)

Intravenously administered hypnotic agents:

- (a) Propofol
- (b) Etomidate
- (c) Midazolam
- (d) Ketamine
- (e) Barbiturates
- (f) Others: Please specify

Volatile hypnotic agents:

- (a) Desflurane
- (b) Isoflurane
- (c) Sevoflurane
- (d) No volatile administered hypnotic agents
- (e) Others: Please specify

Analgesics:

- (a) Sufentanil
- (b) Fentanyl
- (c) Remifentanil
- (d) Alfentanil
- (e) Ketamine
- (f) Others: Please specify

Muscle relaxants:

- (a) Alcuronium
 - (b) Atracurium
 - (c) Cis-atracurium
 - (d) Rocuronium
 - (e) Vecuronium
 - (f) Pancuronium
 - (g) Suxamethonium
 - (h) Others: Please specify
-

VI.2) Is there any antioxidative therapy for the recipient established to modulate ischemia/reperfusion injury in your hospital?

- (a) Yes
- (b) No

VI.3) If so, please specify the one/ones?

(multiple selection possible)

- (a) Ascorbic acid
 - (b) Acetylcysteine
 - (c) Selenium
 - (d) Vitamin E
 - (e) Allopurinol
 - (f) Inhalative NO
 - (g) Inhalative prostanoids
 - (h) Simvastatin
 - (i) Corticosteroid medication
 - (j) Pentoxifylline
 - (k) Others: Please specify
-

VI.4) Which immunosuppressive drugs are already administered pre- or intraoperatively?

(multiple selection possible)

- (a) Corticosteroid medication
 - (b) Sirolimus
 - (c) Tacrolimus
 - (d) Cyclosporin A
 - (e) Mycophenolate mofetil
 - (f) Azathioprine
 - (g) Antithymocyte globulin (ATG)
 - (h) OKT3
 - (i) Anti-IL2- receptor-antibodies
 - (j) no pre- or intraoperative therapy
 - (j) Others: Please specify:
-

VI.5) Airway management: Which kind of tube do you use to establish one lung ventilation during lung transplantation procedure in adults?

(multiple selection possible)

- (a) Combination of single-lumen tube and endobronchial blocker (i.e. Univent™)
 - (b) Insertion of endobronchial blocker through single lumen endotracheal tube (Arndt)
 - (c) Double lumen endotracheal tube (=DLT) (i.e. Robertshaw DLT, Carlens DLT, White DLT)
 - (d) Other tube: Please specify:
-

VI.6) Please indicate the postoperative ventilatory settings to achieve lung protective ventilation if possible, regarding the patient's condition.

What is your target tidal volume?

- (a) Tidal volume 6-8 ml/kg bw
- (b) Tidal volume 8-10ml/kg bw

Which maximum PIP do you tolerate?

- (a) max. PIP 30-35 cmH₂O
- (b) max. PIP 25-30 cmH₂O

How do you apply for best PEEP?

(multiple selection possible)

- (a) ARDS network table
- (b) according to clinical situation
- (c) arterial blood gas analysis
- (d) measuring transpulmonary pressure

Which kind of ventilation mode do you use routinely in lung transplantation?

- (a) Pressure controlled ventilation
 - (b) Volume controlled ventilation
 - (c) Other mode:
-

If you are interested in a round table discussion about anaesthesiological management in lung transplantation you are invited to give us your name and e-mail address. Please remember that data is then not anonymous anymore or if you want to stay anonymous write us an email: Vera.Dossow@med.uni-muenchen.de

We are looking forward to hearing from you.

If you are not interested just complete the survey without leaving your address. Thank you.

BERECHNUNG LUNGENTRANSPLANTATIONEN

Argentinien:

Anzahl durchgeführte Lungentransplantationen 2012: 30 Anzahl min. abgebildete Lungentransplantationen: 2

Anzahl durchgeführter Lungentransplantationen 2015: 46

Quelle: <http://www.irodat.org/?p=database&c=AR&year=2012#data> (Zugriff: 22.06.2017)

Quelle: <http://www.irodat.org/?p=database&c=AR&year=2015#data> (Zugriff: 22.06.2017)

Australien / Neuseeland:

Anzahl durchgeführte Lungentransplantationen 2012: 162 Anzahl min. abgebildete Lungentransplantationen: 115

Anzahl durchgeführte Lungentransplantationen 2015: 216

Quelle: <http://www.irodat.org/?p=database&c=AU&year=2012#data> (Zugriff: 22.06.2017)

<http://www.irodat.org/?p=database&c=NZ&year=2012#data> (Zugriff: 22.06.2017)

<http://www.irodat.org/?p=database&c=AU&year=2015#data> (Zugriff: 22.06.2017)

<http://www.irodat.org/?p=database&c=NZ&year=2015#data> (Zugriff: 22.06.2017)

Brasilien:

Anzahl durchgeführte Lungentransplantationen 2012: 69 Anzahl min. abgebildete Lungentransplantationen: 40

Anzahl durchgeführte Lungentransplantationen 2015: 69

Quelle: <http://www.irodat.org/?p=database&c=BR&year=2012#data> (Zugriff: 22.06.2017)

<http://www.irodat.org/?p=database&c=BR&year=2015#data>

Japan:

Anzahl durchgeführte Lungentransplantationen 2012: 33 Anzahl min. abgebildete Lungentransplantationen: 25

Anzahl durchgeführte Lungentransplantationen 2015: 45

Quelle: <http://www.irodat.org/?p=database&c=JP&year=2012#data> (Zugriff: 22.06.2017)

<http://www.irodat.org/?p=database&c=JP&year=2015#data> (Zugriff: 22.06.2017)

Kanada:

Anzahl durchgeführte Lungentransplantationen 2012: 151 Anzahl min. abgebildete Lungentransplantationen: 143

Anzahl durchgeführte Lungentransplantationen 2015: 281

Quelle: <http://www.irodat.org/?p=database&c=CA&year=2012#data> (Zugriff: 22.06.2017)

<http://www.irodat.org/?p=database&c=CA&year=2015#data> (Zugriff: 22.06.2017)

USA:

Anzahl durchgeführte Lungentransplantationen 2012: 1753 Anzahl min. abgebildete Lungentransplantationen: 495

Anzahl durchgeführte Lungentransplantationen 2015: 2057

Quelle: <http://www.irodat.org/?p=database&c=US&year=2012#data> (Zugriff: 22.06.2017)

<http://www.irodat.org/?p=database&c=US&year=2015#data> (Zugriff: 22.06.2017)

| | Gesamtzahl durchgeführter Lungentransplantationen | mindestens ausgebildete Lungentransplantationen: | Prozentueller Anteil: |
|-------------|--|---|------------------------------|
| 2012 | 2198 | 820 | 37,31% |
| 2015 | 2714 | | |

VERÖFFENTLICHUNG

Tomasi R, Von Dossow V, Betz D, Schlager S; “Intraoperative anesthetic management of lung transplantation: center specific practices and geographical and centers size differences”. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* (in press).

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gebührt meiner Doktormutter und Betreuerin Priv.-Doz. Dr. med. Vera von Dossow, die mich mit ihrer Begeisterung für dieses Thema angesteckt hat und mir die Möglichkeit zuteilwerden ließ mit meiner Arbeit einen weiteren Teil zur Basis für zukünftige Forschungen und Konsensusempfehlungen zum Thema „Anästhesie bei Lungentransplantationen“ zu schaffen. Sie gab mir wertvolle Inputs, stand stets für die Beantwortung von zahllosen Fragen zur Verfügung und motivierte mich zur stetigen Verbesserung. Vielen Dank für Ihre Zeit, Ihre Unterstützung und Ihre unermüdliche Geduld.

Des Weiteren möchte ich Dr. med. David Betz danken, der seine Erfahrung und sein Wissen in diesem Bereich mit mir geteilt hat und mir so eine selbstständige Bearbeitung und ein solides Verständnis des Themas ermöglichte.

Auch Dr. med. Roland Tomasi möchte ich für seine Bemühungen danken, die erhobenen Daten in ein strukturiertes Paper zu verarbeiten und zu veröffentlichen.

Danken möchte ich auch meiner Freundin Nadia, die mich neben zahlreicher Motivationsarbeit auch mit ihren Kenntnissen in der Rechtschreibung und Beistrichsetzung unterstützte.

Ich möchte auch meinen Eltern danken, die mich über die Zeit der Dissertation hinausgehend jederzeit unterstützt und motiviert haben. Ohne euch wäre ich nicht so weit gekommen und dafür möchte ich euch danken.

Zuletzt möchte ich mich bei meinem Lebenspartner Markus bedanken, der mich oft aus gedanklichen Sackgassen geführt, mich auf einen neuen und erfolgreicherer Weg gebracht und mir mit liebevoller Geduld auch in anstrengenden Zeiten beigestanden hat.

EIDESSTÄTLICHE ERKLÄRUNG

Eidesstattliche Versicherung

Schlager, Sophie

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

Intraoperatives anästhesiologisches Management bei Lungentransplantationen in Amerika, Asien und Australien

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

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

Braunau am Inn, 10.10.2018

Sophie Schlager