

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Univ. Prof. Dr. Christian Hagl

**Herz-Lungentransplantation bei Kindern und Erwachsenen mit
angeborenen Herzfehlern am LMU Klinikum München**

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

vorgelegt von
Anna Maria Mühlbauer

aus
Landau an der Isar

Jahr
2021

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Christian Hagl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Nikolaus Haas

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Laura Lily Rosenthal

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

Tag der mündlichen Prüfung: 23.06.2021

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
1. Einleitung	1
2. Klinische Grundlagen.....	3
2.1 Pulmonale Hypertonie.....	3
2.2 Angeborene Herzfehler	6
2.3 Ventrikelseptumdefekt	6
2.4 Vorhofseptumdefekt.....	7
2.5 Persistierender Ductus arteriosus	7
2.6 Pulmonalatresie	8
2.7 Transposition der großen Arterien	9
2.8 Eisenmenger-Syndrom	9
2.9. Herz-Lungentransplantation.....	11
2.9.1 Indikationen.....	11
2.9.2 Kontraindikationen.....	11
2.9.3 Spenderkriterien	12
2.9.4 Herz-Lungen-Maschine.....	12
2.9.5 Kardioplegie und Lungenperfusion.....	14
2.9.6 Operation des Spenders	15
2.9.7 Operation des Empfängers	16
2.9.8 Immunsuppression	17
2.9.9 Frühkomplikationen	17
2.9.10 Langfristige Komplikationen	18
3. Material und Methoden	20
3.1 Studiendesign	20
3.2 Parameter.....	20
3.2.1 Präoperative Parameter	20
3.2.2 Intraoperative Parameter	21
3.2.3 Postoperative Parameter	21
3.3 Limitation der Datenerhebung	21
3.4 Software	22

3.5 Angaben zur Statistik	22
4. Ergebnisse	24
4.1 Daten der Empfänger	24
4.1.1 Patienten und Probanden	24
4.1.2 Altersverteilung der Empfänger	25
4.1.3 Geschlecht der Empfänger	26
4.1.4 Voroperationen der Empfänger	27
4.1.5 Alter bei Transplantation in Abhängigkeit von Voroperationen.....	27
4.1.6 CMV-Status der Empfänger	28
4.2 Daten der Spender	28
4.2.1 Altersverteilung der Spender.....	28
4.2.2 Passende Altersgruppen von Spendern und Empfängern	30
4.2.3 Geschlechterverteilung der Spender.....	31
4.2.4 Passendes Geschlecht von Empfänger und Spender	31
4.2.5 Todesursache der Spender.....	31
4.2.6 CMV-Status der Spender	32
4.2.7 Passender CMV-Status der Empfänger und der Spender.....	32
4.2.8 Passender CMV-Status im Vergleich der beiden Gruppen.....	32
4.3 Transplantationsjahrzehnt	33
4.3.1 Anzahl der Transplantationen nach Transplantationsjahrzehnt	33
4.3.2 Vergleich der zu untersuchenden Gruppen in Bezug auf das Transplantationsjahrzehnt	34
4.4 Indikationen zur Herz-Lungentransplantation	34
4.4.1 Allgemeine Daten zur Indikation	34
4.4.2 Indikationen zur Herz-Lungentransplantation im Gruppenvergleich	35
4.5 Früh- und Langzeitmortalität nach Herz-Lungentransplantation.....	36
4.6 Langzeit-Überleben nach Herz-Lungentransplantation	37
4.6.1 Gesamtüberleben.....	38
4.6.2 Überleben in Abhängigkeit von der Altersgruppe	40
4.6.3 Überleben in Abhängigkeit von der Indikation.....	42
4.6.4 Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht	43
4.6.5 Überleben in Abhängigkeit vom Transplantationsjahrzehnt.....	45
4.6.6 Überleben in Abhängigkeit von Voroperationen	46

4.7 Frühmortalität.....	48
4.7.1 Frühmortalität des Gesamtkollektivs	48
4.7.2 Frühmortalität in Abhängigkeit von der Altersgruppe.....	48
4.7.3 Frühmortalität in Abhängigkeit von der Indikation	49
4.8 Voroperationen und Komplikationen.....	50
4.8.1 Blutungen bei voroperierten Patienten.....	50
4.8.2 Frühmortalität im Vergleich von voroperierten und nicht-voroperierten Patienten	51
4.9 Wartezeit auf die Herz-Lungentransplantation	52
4.9.1 Wartezeit im Altersgruppenvergleich	52
4.10 Ischämiezeit.....	53
4.10.1 Ischämiezeit im Altersgruppenvergleich.....	53
4.10.2 Zusammenhang zwischen langer Ischämiezeit und Frühmortalität	54
4.10.3 Überleben in Abhängigkeit von der Ischämiezeit	54
4.11 Kardioplegie	55
4.12 Lungenperfusion.....	56
4.12.1 Überleben in Abhängigkeit von der verwendeten Lungenperfusionslösung	57
4.13 Postoperativer Aufenthalt auf der Intensivstation.....	58
4.13.1 Postoperativer Aufenthalt auf der Intensivstation des Gesamtkollektivs.....	58
4.13.2 Postoperativer Aufenthalt auf der Intensivstation im Altersgruppenvergleich	58
4.14 Dauer der Beatmung nach der Herz-Lungentransplantation.....	59
4.14.1 Beatmungsdauer des Gesamtkollektivs.....	59
4.14.2 Beatmungsdauer im Altersgruppenvergleich	59
4.15 Tracheotomie.....	60
4.16 Immunsuppression	61
4.16.1 Initiale Immunsuppression des Gesamtkollektivs und im Altersgruppenvergleich	61
4.16.2 Umstellung der initialen Immunsuppression.....	62
4.16.3 Zeit bis zum ersten Wechsel der Immunsuppressiva	63
4.17 Postoperative Blutdruckeinstellung.....	63
4.18 Bakterielle Infektionen.....	64
4.19 Virale Infektionen	65

4.20 Mykotische Infektionen.....	67
4.21 Frühkomplikationen	68
4.21.1 Kardiale Frühkomplikationen	68
4.21.2 Pulmonale Frühkomplikationen	69
4.21.3 Akutes, postoperatives Nierenversagen	70
4.21.4 Blutungen mit nachfolgender Re-Thorakotomie.....	70
4.21.5 Leberversagen	71
4.21.6 Sonstige Frühkomplikationen	71
4.22 Langfristige Komplikationen	72
4.22.1 Entwicklung eines Bronchiolitis-obliterans Syndroms	72
4.22.1.1 Entwicklung eines Bronchiolitis-obliterans Syndroms im Gesamtkollektiv und im Altersgruppenvergleich	72
4.22.1.2 Postoperative Zeit bis zur Entwicklung eines Bronchiolitis-obliterans Syndroms.....	73
4.22.2 Re-Lungentransplantation	74
4.22.2.1 Re-Lungentransplantation im Gesamtkollektiv und im Altersgruppenvergleich	74
4.22.2.2 Postoperativer Zeitraum bis zur Re-Lungentransplantation.....	75
4.22.3 Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie	76
4.22.4. Lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation	76
4.22.4.1 Lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation im Gesamtkollektiv und im Altersgruppenvergleich	76
4.22.4.2 Art der lymphoproliferativen Erkrankung nach Transplantation.....	76
4.22.4.3 Dauer bis zur Entwicklung der lymphoproliferativen Erkrankung nach Transplantation.....	77
4.23 Abstoßungen.....	78
4.23.1 Abstoßungen im Gesamtkollektiv und im Altersgruppenvergleich.....	78
4.23.2 Anzahl der Abstoßungen im Gesamtkollektiv	78
4.24 Todesursachen.....	79
4.24.1 Todesursachen des Gesamtkollektivs.....	79
4.24.2 Todesursachen im Altersgruppenvergleich.....	80
5. Diskussion	81
5.1 Vergleich der beiden untersuchten Gruppen.....	81

5.1.1 Immunsuppression und Abstoßungen im Altersgruppenvergleich	81
5.1.2 Lymphoproliferative Erkrankungen nach Transplantation im Altersgruppenvergleich	82
5.1.3 Organunabhängige Frühkomplikationen.....	82
5.1.4 Überleben in Abhängigkeit der Altersgruppenzugehörigkeit / Voroperationen	82
5.2 Vergleich des Gesamtkollektivs.....	83
5.2.1 Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht	83
5.2.2 Blutungen und Frühmortalität in Abhängigkeit von einer Voroperation.....	84
5.2.3 Langzeit-Überleben in Abhängigkeit von einer Voroperation.....	84
5.2.4 Überleben in Abhängigkeit von der verwendeten Lungenperfusionslösung .	84
5.3 Vergleich der Daten mit Daten der International Society for Heart and Lung Transplantation.....	85
5.3.1 Anzahl der Transplantationen	85
5.3.2 Indikationen zur Transplantation	85
5.3.3 Gesamt-Überleben.....	86
5.3.4 Überleben im Hinblick auf das Jahrzehnt	87
5.3.5 Überleben im Hinblick auf die Indikation.....	87
5.3.6 Todesursachen.....	88
5.4 Vergleich zu anderen Transplantationszentren	89
5.4.1 LMU Klinikum München bis 2000.....	89
5.4.2 Klinikum Hannover, Abteilung für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie.....	89
5.4.3 Herz-Lungentransplantationsprogramm in Stanford.....	90
5.4.4 Abteilung für Chirurgie und Medizin Universität Pittsburgh	92
5.4.5 Abteilung für Herz- und Thoraxchirurgie Papworth Hospital	92
5.4.6 Rigshospitalet Copenhagen.....	93
5.4.7 Hospital Universitario La Fe Valencia.....	93
5.4.8 Nordic Eisenmenger Datenbank.....	94
5.5 Neue Strategien in Umgang mit primärer pulmonaler Hypertonie und angeborenen Herzfehlern	95
5.5.1 Sinkende Anzahl der Herz-Lungentransplantationen	95
5.5.2 Verbesserte prä- und postnatale Untersuchung.....	95
5.5.3 Interventionelle Behandlungsmethoden für angeborene Herzfehler.....	97

5.5.4 Neue Therapiemöglichkeiten der pulmonalen Hypertonie	100
5.6 Herz-Lungentransplantation versus Doppel- und Einzellungentransplantation..	103
6. Zusammenfassung	107
Abbildungsverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis.....	XI
Literaturverzeichnis.....	XII
Danksagung.....	XXI
Eidesstattliche Versicherung	XXII

1. Einleitung

Die Herz-Lungentransplantation geht auf eine lange Geschichte zurück. Bereits zwischen 1940–1960 untersuchten erste Forscher wie Demikhov und Lowe die Auswirkung einer Transplantation von Herz und beiden Lungen auf den Organismus anhand von tierexperimentellen Studien. Demikhov zum Beispiel führte seine Untersuchungen an Hunden durch. Obwohl ihm damals noch keine Herz-Lungen-Maschine zur Verfügung stand, gelang es ihm 1946 das erste Mal einem Hund ein Herz und beide Lungen zu transplantieren, wobei das Tier nach nur zwei Stunden verstarb. [1] 1968 führte daraufhin Denton Cooley die erste Herz-Lungentransplantation an einem Menschen durch, der damals vierzehn Stunden überlebte. Auch bei weiteren Eingriffen konnte die Überlebenszeit nicht auf über dreißig Tage gesteigert werden. [2] Erst mit der Entdeckung von Ciclosporin A, einem Medikament zur Immunsuppression, Ende der 1970er Jahre erzielte man Fortschritte bezüglich der Überlebenszeit nach einer Herz-Lungentransplantation. Der erste große Erfolg gelang im März 1981 in Stanford einem Team um Bruce Reitz, das eine Transplantation bei einer Frau mit einer pulmonal arteriellen Hypertonie im Endstadium durchführte. Die Frau überlebte als erste herz-lungentransplantierte Patientin fünf Jahre. Als Grundlage dafür wurde die verbesserte Strategie in Bezug auf die Immunsuppression angesehen. [3]

In Deutschland war Prof. Dr. Bruno Reichhart 1983 am LMU Klinikum München der erste Herzchirurg, der eine Herz-Lungentransplantation durchführte. [2]

Im Laufe der 1980er Jahre stieg daraufhin die Zahl an Herz-Lungentransplantationen stetig an. Wurden 1982 noch zwölf Transplantationen an die International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) gemeldet, konnten 1989 weltweit 286 Herz-Lungentransplantationen durchgeführt werden. Ab 1991 sank die Zahl an Transplantationen jedoch wieder. 2017 wurden nur noch 59 Operationen an die ISHLT gemeldet.

Auch in Europa lässt sich dieser abnehmende Trend erkennen. Im Jahr 2002 war in Europa bei insgesamt 24 Patienten eine Herz-Lungentransplantation nötig. Bis 2019 verringerte sich diese Zahl um über 70% auf noch sechs Transplantationen im Jahr.

Die Indikationen für eine Herz-Lungentransplantation veränderten sich jedoch über die Jahre nicht signifikant.

So stellen nach wie vor die pulmonale Hypertonie als Folge eines Herzfehlers oder auch die idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie die größten Gruppen der Indikationen dar. Zu beobachten ist allerdings die Tendenz, dass weniger Patienten aufgrund einer zystischen Fibrose herz-lungentransplantiert werden, Patienten mit einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie müssen sich demgegenüber immer häufiger einer Herz-Lungentransplantation unterziehen. [4, 5] [6]

Einen möglichen Grund für die rückgängigen Anzahlen an Herz-Lungentransplantationen stellt der Erfolg der Doppel-Lungentransplantation vor allem bei Patienten mit idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie dar. Auch Patienten mit angeborenen Herzfehlern und konsekutiver pulmonal arterieller Hypertonie können aufgrund der verbesserten chirurgischen und interventionellen Operationstechniken häufig von einer alleinigen Lungentransplantation profitieren.

Zudem wurden bezüglich der pulmonal arteriellen Hypertonie und des Eisenmenger-Syndroms neue medikamentöse Therapieoptionen etabliert, durch die eine Herz-Lungentransplantation häufig nicht mehr nötig ist. Trotz aller Fortschritte in der operativen, medikamentösen und ganzheitlichen Behandlung dieser schweren Erkrankungen steht bei einigen Patienten weiterhin lediglich die Herz-Lungentransplantation als finale Therapie zur Verfügung. [7]

Im Rahmen dieser Arbeit wurden retrospektiv die Daten der Kinder und Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern, die sich am LMU Klinikum München einer Herz-Lungentransplantation unterziehen mussten, im Zeitraum vom 01.01.1983 bis zum 01.01.2016 gesammelt. Dieses Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen eingeteilt, erwachsene Patienten ab dem 18. Lebensjahr und Kinder unter 18 Jahren. Nach Darstellung der klinischen Grundlagen wurden prä-, intra- und postoperative Parameter erhoben, mit deren Hilfe die beiden Gruppen verglichen wurden. Besonderes Augenmerk lag dabei darauf, ob sich Unterschiede zwischen den beiden Gruppen insbesondere im Hinblick auf das Überleben nach der Herz-Lungentransplantation ergeben. Auch das Gesamtkollektiv wurde auf bestimmte postoperative Parameter untersucht und mit internationalen Daten verglichen. Zudem sollte evaluiert werden, wieso die Herz-Lungentransplantation in den letzten Jahrzehnten an Bedeutung verloren hat und welche Möglichkeiten sich in der Behandlung der idiopathischen pulmonal arteriellen Hypertonie und von kongenitalen Herzfehlern ergeben haben.

2. Klinische Grundlagen

2.1 Pulmonale Hypertonie

Eine pulmonale Hypertonie besteht, wenn der pulmonal arterielle Mitteldruck ≥ 25 mmHg in Ruhe beträgt. Durch Berücksichtigung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks und des Herzzeitvolumens kann die pulmonale Hypertonie weiter in eine prä- und postkapilläre Form untergliedert werden. [8]

Klinisch präsentiert sich eine pulmonale Hypertonie variabel. Häufig sind betroffene Patienten über längere Zeit asymptomatisch bis eine progrediente Ruhe- oder Belastungsdyspnoe und eine Minderung der körperlichen Belastbarkeit auffallen. Zudem kann sich eine pulmonale Hypertonie auch durch Synkopen, eine obere Einflusstauung oder die Neigung zu Ödemen manifestieren. [9] Besteht ein solcher Verdacht sollten zunächst nicht invasive Untersuchungsmethoden angewandt werden. Neben dem Elektrokardiogramm (EKG) als Standard ist hier eine transthorakale Echokardiographie anzuführen. Hohen diagnostischen Wert hat hierbei die Trikuspidalklappen-Regurgitationsgeschwindigkeit, zudem muss vor allem eine Rechtsherzbelastung ausgeschlossen werden. Eine laborchemische Bestimmung des NT-pro-BNP ist heute obligat. [10] Zur Überprüfung der Oxygenierung und der Lungenfunktion sind regelmäßige Blutgasanalysen und eine Spirometrie nötig. Neben einem Röntgen Thorax sollte zudem eine hochauflösende Computertomographie (HR-CT) des Thorax zur Beurteilung des Lungenparenchyms und der pulmonalen Gefäßdurchmesser erfolgen. Als weiteres bildgebendes Verfahren steht zusätzlich eine kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) zur Verfügung. Goldstandard zur Messung des pulmonalen Drucks ist jedoch der Rechtsherzkatheter. Aufgrund des Risikos für Komplikationen und der eingeschränkten Aussagekraft bei schweren kardialen oder pulmonalen Begleiterkrankungen sollten zunächst jedoch die nicht-invasiven Untersuchungsmethoden vorgezogen werden. [11]

2013 erfolgte die Einteilung der pulmonalen Hypertonie in fünf verschiedene Gruppen durch die WHO. In Gruppe 1 fallen Patienten mit hereditärer pulmonaler Hypertonie (PAH). In dieser Gruppe wird auch der mit dem Rechtsherzkatheter messbare Weggedruck, also der pulmonalkapilläre Verschlussdruck, berücksichtigt, der in Gruppe 1 bei ≤ 15 mmHg liegt. [12]

Patienten der Gruppe 2 leiden an einer pulmonalen Hypertonie aufgrund einer Erkrankung des linken Herzens.

Lungenerkrankungen und Hypoxie führen zu einer pulmonalen Hypertonie in Gruppe 3. Patienten der Gruppe 4 leiden an einer chronisch embolisch bedingten pulmonalen Hypertonie.

In Gruppe 5 werden multifaktorielle oder unbekannte Mechanismen zusammengefasst. [13]

Gruppe 1	Hereditäre pulmonale Hypertonie
Gruppe 2	Pulmonale Hypertonie als Folge einer Erkrankung des linken Herzens
Gruppe 3	Pulmonale Hypertonie als Folge einer Lungenerkrankung oder Hypoxie
Gruppe 4	Chronisch embolisch bedingte pulmonale Hypertonie
Gruppe 5	Pulmonale Hypertonie durch multifaktorielle Mechanismen

Tabelle 1: Einteilung der pulmonalen Hypertonie durch die WHO

Pathophysiologisch liegt der klinischen Symptomatik einer pulmonalen Hypertonie meist ein progredientes Rechtsherzversagen zugrunde. Durch den stetig erhöhten Druck im pulmonalen Gefäßsystem ist die rechtsventrikuläre Nachlast erhöht. [14] Um dies zu kompensieren, hypertrophiert und dilatiert das rechte Herz durch verschiedene Mechanismen, die eine folgende Rechtsherzinsuffizienz bedingen können. [15]

Zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie stehen aufgrund der unterschiedlichen Ursachen und der Pathophysiologie des erhöhten Drucks einige konservative und operative Verfahren zur Verfügung. Neben medikamentösen und operativen Therapiestrategien sollten auch allgemeine Therapiemaßnahmen wie leichtes körperliches Training oder die Durchführung von Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken berücksichtigt werden. Zudem sollte der psychischen Belastung der Krankheit mithilfe von gezielter Psychotherapie oder psychotherapeutischer Begleitung entgegengewirkt werden. Schwangerschaften von Patientinnen mit pulmonaler Hypertonie sind zu vermeiden. [16]

Neben diesen allgemeinen Maßnahmen ist eine supportive Therapie anzustreben. Hierzu zählen die Vermeidung von Ödemen durch Diuretika, eine antiarrhythmische Therapie sowie die orale Antikoagulation bei erhöhtem Thromboembolie-Risiko.

Wird eine Eisenmangelanämie nachgewiesen, sollte Eisen zur Erhöhung des Hämoglobinwerts substituiert werden. [17]

Zur gezielten medikamentösen Therapie der pulmonalen Hypertonie stehen verschiedene Substanzklassen zur Verfügung, welche unterschiedliche Signalwege zur Entwicklung eines erhöhten Drucks ansprechen. Von zentraler Bedeutung sind hierbei der Prostazyklin-, der Endothelin- und der Stickstoffmonoxid-Signalweg. [18]

Zur Blockade des Prostazyklin-Signalwegs werden Substanzen wie Epoprostenol oder Iloprost verwendet. Diese bewirken durch eine Vasodilatation eine Reduzierung des pulmonal arteriellen Drucks. Zur Vasodilatation werden neben den oben genannten Substanzen auch Endothelin-Rezeptor-Antagonisten wie Bosentan und Ambrisentan eingesetzt. [19]

Sildenafil und Tadalafil hingegen bewirken eine Hemmung der Phosphodiesterase-5 (PDE-5). Diese inhibiert wiederum, wenn sie aktiv ist, die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) und damit die Vasodilatation. [20]

Neben den PDE-5-Hemmern kann die NO-Konzentration durch Stimulation der Guanylat-Zyklase erhöht werden. Riociguat wird als löslicher Guanylat-Zyklase Stimulator sowohl bei einer pulmonal arteriellen Hypertonie als auch bei einer chronisch thromboembolisch bedingten pulmonalen Hypertonie eingesetzt. [21]

Ergibt sich aus einer Monotherapie keine Besserung der klinischen Symptomatik oder der messbaren Parameter, ist eine Kombinationstherapie der unterschiedlichen Signalweghemmer anzustreben. Möglich ist sowohl eine Zweier- als auch eine Dreier-Kombination der Medikamente. [18] Kalizum-Antagonisten kommt aufgrund der zahlreichen anderen Substanzen nur mehr eine untergeordnete Rolle zu. [22]

Neben der medikamentösen Therapie stehen mit der perkutanen Ballon-Atrioseptostomie und der perkutanen Denervierung der Pulmonalarterie interventionelle Strategien zur Reduzierung des pulmonalen Hochdrucks zur Verfügung. Auch die Anlage eines Potts Shunts stellt eine mögliche palliative Therapiemöglichkeit dar. [23]

Zeigen sowohl die medikamentöse als auch die interventionelle Therapie keine Wirkung, bleibt als letzte therapeutische Möglichkeit die Lungen- oder bei bestehendem Cor pulmonale die Herz-Lungentransplantation übrig. [24]

2.2 Angeborene Herzfehler

Weltweit wird rund ein Viertel aller angeborenen Erkrankungen durch Herzfehler verursacht. 9,1 von 1000 Neugeborenen leiden demnach an einer kongenitalen kardialen Grunderkrankung. [25] In Europa ist rund ein Drittel aller angeborenen Erkrankungen auf Herzfehler zurückzuführen. [26] Neben der Entwicklung eines Eisenmenger-Syndroms durch Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie sind Betroffene zudem prädestiniert für kardiale Arrhythmien. [27]

Klinisch können sich angeborene Herzfehler unterschiedlich präsentieren. Hinweise auf ein Herzvitium sind neben einer Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit auch Dyspnoe, Hämoptysen oder Synkopen. [28]

Angeborene Herzfehler werden in verschiedene Gruppen, in zyanotische und nicht-zyanotische Herzfehler, eingeteilt.

Zu den Vitien mit Links-Rechts-Shunt zählen zum Beispiel der Ventrikelseptumdefekt oder der Vorhofseptumdefekt, sie fallen nicht durch eine Zyanose auf. Herzfehler mit Rechts-Links-Shunt, wie zum Beispiel die Fallot-Tetralogie, rufen eine Zyanose hervor. Vitien ohne Shunt, die aber eine Obstruktion des Ausflusstrakts verursachen, sind beispielsweise eine Aorten- oder eine Pulmonalklappenstenose. [29]

Eine gründliche klinische Untersuchung mit Auskultation des Herzens ist Grundvoraussetzung für die Diagnostik von angeborenen Herzfehlern. Auch die Durchführung eines Elektrokardiogramms ist unerlässlich. Zur bildgebenden Diagnostik können neben einem Röntgen Thorax auch die Echokardiographie und gegebenenfalls eine MRT genutzt werden. Zur weiteren Quantifizierung eines Herzfehlers ist eine Herzkatheteruntersuchung nötig. [30]

Im Folgenden wird auf die häufigsten angeborenen Herzfehler, welche zu einer Herz-Lungentransplantation nötig machenden pulmonalen Hypertonie bzw. Eisenmenger-Reaktion führen können, näher eingegangen.

2.3 Ventrikelseptumdefekt

Der Ventrikelseptumdefekt (VSD) ist mit rund 30% der häufigste angeborene Herzfehler. Häufig tritt er nicht isoliert, sondern zusammen mit anderen Vitien auf. Durch die Verbindung zwischen linker und rechter Herzkammer besteht aufgrund der unterschiedlichen Druckverhältnisse ein Links-Rechts-Shunt. [31] Ein VSD wird nach seiner Lage im Ventrikelseptum eingeteilt.

Man unterscheidet zwischen einem muskulären, einem Inlet, einem perimembranösen VSD sowie einem VSD, der nahe der arteriellen Ausstrombahn gelegen ist. [32] Zur Therapie stehen unterschiedliche Möglichkeiten zur Verfügung. Kleine Defekte mit geringem Shuntvolumen und fehlender oder geringer klinischer Symptomatik bedürfen aufgrund der hohen Spontanverschlussrate keiner Intervention oder Operation. [31] Bei größeren Defekten erfolgt die operative Therapie mittels Verschluss des Defekts mit einem Patch unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. [33] Neben dem operativen Verschluss kann ein VSD auch perkutan über einen Katheter gestützt eingebrachten Okkluder verschlossen werden. [34]

2.4 Vorhofseptumdefekt

Beim Atrium- oder Vorhofseptumdefekt (ASD) besteht aufgrund einer Verbindung zwischen linkem und rechtem Vorhof ein Links-Rechts-Shunt. Man unterscheidet zwischen einem ASD vom Ostium secundum Typ, vom Ostium primum Typ und vom Sinus venosus Typ. [35] Wie der VSD kann auch der ASD durch unterschiedliche Therapieoptionen behoben werden.

Kleine Vorhofseptumdefekte verschließen sich meist spontan und werden nicht operativ oder mittels Katheter verschlossen. [36]

Größere und klinisch auffällige ASDs können perkutan über einen Katheter mittels Okkluder verschlossen werden. [37] Um der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie und eines Eisenmenger-Syndroms vorzubeugen, sollten Vorhofseptumdefekte mit großem Shuntvolumen operativ verschlossen werden. Die am häufigsten verwendete Methode hierfür ist der Patchverschluss des ASD. [38]

2.5 Persistierender Ductus arteriosus

Um die Versorgung der Organe mit oxygeniertem Blut sicherstellen zu können, ist im pränatalen Kreislauf eine Verbindung zwischen Aorta und Arteria pulmonalis nötig. Diese verschließt sich normalerweise spontan nach der Geburt. Ist dies nicht der Fall, resultiert ein Herzfehler mit Links-Rechts-Shunt, der sogenannte persistierende Ductus arteriosus (PDA). [39]

Zur Behandlung eines PDA existieren drei verschiedene Regime. Verschließt sich der PDA nach der Geburt nicht spontan, kann bei Frühgeborenen durch die Gabe von Cyclooxygenase-2-Hemmern der Verschluss induziert werden. [40]

Bleibt der PDA auch nach der Gabe von COX-2-Hemmern bestehen und liegt ein großes Shuntvolumen vor, kann eine operative Korrektur durch Ligatur und Absetzen der Verbindung zwischen den Kreisläufen durchgeführt werden. [41] Bei PDAs eignet sich neben der offenen operativen Ligatur auch der perkutane Katheter gestützte Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus durch einen Okkluder. [42]

2.6 Pulmonalatresie

Die Pulmonalatresie (PA) zählt zu den zyanotischen angeborenen Herzvitien. Sie ist charakterisiert durch einen Verschluss, eine Stenose oder eine nicht angelegte Pulmonalklappe und kann mit verschiedensten Fehlbildungen des rechten Ventrikels einhergehen. Wichtig ist zudem die Unterscheidung in eine Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum und eine Pulmonalatresie mit begleitendem VSD. An dieser Einteilung orientiert sich auch die Behandlung der Pulmonalatresie. [43]

Die Behandlung der Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum sollte durch interventionelle Techniken oder eine Operation in der Neonatalperiode erfolgen. [44]

Drei häufig benutzte Strategien sind die Anlage eines aorto-pulmonalen Shunts, die perkutane Pulmonalklappenvalvulotomie mit Laser oder Radiofrequenzablation oder Implantation eines Stents in den Ductus arteriosus. [45] [46] Zudem sollte der Ductus arteriosus zunächst durch Gabe von Prostaglandin E₁ offen gehalten werden. [47]

Für die operative Behandlung der Pulmonalatresie mit zusätzlichem Ventrikelseptumdefekt gibt es mehrere Strategien, da sich diese Form häufig heterogen und mit weiteren schweren Herzfehlern präsentiert. Meist ist eine operative Versorgung in zwei Phasen nötig. Zunächst wird eine palliative Operation durchgeführt, um das Überleben des Patienten zu sichern. Neben den oben genannten interventionellen Techniken kann zur palliativen Behandlung einer PA auch ein Blalock-Taussing Shunt gelegt werden. [48] Im weiteren Verlauf folgt die definitive Korrektur des Herzfehlers. Hierfür gibt es verschiedene Methoden wie zum Beispiel die Operation nach Fontan, welche abhängig von der Morphologie, den begleitenden Herzfehlern und Gefäßanomalien ausgewählt werden müssen. [49]

2.7 Transposition der großen Arterien

Bei der Transposition der großen Arterien (TGA) handelt es sich um einen komplexen Herzfehler, bei dem die arteriellen Ausflussbahnen des linken und rechten Ventrikels der jeweils anderen Herzkammer entspringen. So geht die Aorta ascendens aus dem rechten und der Truncus pulmonalis aus dem linken Ventrikel hervor. [50]

Die TGA ist ein zyanotischer Herzfehler und ist ohne eine Shuntverbindung zwischen den Kreisläufen nicht mit dem Leben vereinbar. Ist eine TGA mit einem anderen Herzfehler, zum Beispiel einem VSD assoziiert, wird sie als komplexe TGA bezeichnet. [51]

Um die Versorgung der lebenswichtigen Organe mit oxygeniertem Blut zu ermöglichen, müssen zunächst palliative Maßnahmen ergriffen werden. Bestehende Shuntverbindungen, wie ein ASD oder PDA, müssen offengehalten werden. Besteht keine Verbindung wird mit einer Ballonseptostomie nach Rashkind ein künstlicher Vorhofseptumdefekt erzeugt. [52]

Zur definitiven Versorgung stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung.

Die Vorhofumkehr nach Senning oder Mustard sind veraltet und werden nur noch selten verwendet. Das operative Verfahren der Wahl ist meistens die arterielle Switch-Operation. [53]

2.8 Eisenmenger-Syndrom

Ein Eisenmenger-Syndrom resultiert aus einer Shuntumkehr von einem Links-Rechts- zu einem Rechts-Links-Shunt durch Erhöhung des pulmonalen Drucks und Widerstands. Dies führt wiederum zur Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast und kann ein Cor pulmonale und eine Zyanose verursachen. [54]

Zwischen 5-10% der Patienten mit angeborenen Herzfehlern entwickeln unbehandelt eine pulmonale Hypertonie, die zur Shuntumkehr führen kann. Am häufigsten führt ein hämodynamisch relevanter Ventrikelseptumdefekt zur Erhöhung des pulmonal arteriellen Drucks. [55] Die Entwicklung eines Eisenmenger-Syndroms kann jedoch durch nahezu alle kongenitalen Herzfehler bedingt sein. [56]

Patienten mit Eisenmenger-Syndrom berichten häufig von einer Leistungsminderung und einer zunehmenden Belastungsdyspnoe. Durch die Entwicklung einer Thrombozytopenie und einer sekundären Erythrozytose steigt das Risiko für thromboembolische Ereignisse. [57]

Die medikamentöse Therapie des Eisenmenger-Syndroms sollte analog zur Therapie einer pulmonal arteriellen Hypertonie mit Endothelin-1-Antagonisten, PDE-5-Hemmern und Prostzyklinanaloga erfolgen. [58] Neben dieser Therapie zur Reduzierung des pulmonal arteriellen Drucks sollte zum Schutz vor Überwässerung eine diuretische sowie eine antiarrhythmische Therapie zur Vermeidung von Herzrhythmusstörungen eingeleitet werden. [59]

Der Verschluss des Herzvitiums bei bereits bestehendem Eisenmenger-Syndrom ist kontraindiziert. Bei Patienten mit PAH aber noch bestehendem Links-Rechts Shunt kann der Verschluss des Herzdefekts noch vorgenommen werden. [60]

Zur definitiven operativen Therapie eines angeborenen Herzfehlers mit pulmonal arterieller Hypertonie sind nach wie vor nur die Herz-Lungen- oder Lungentransplantation geeignet. [61]

2.9. Herz-Lungentransplantation

2.9.1 Indikationen

Am häufigsten wird eine Herz-Lungentransplantation bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern mit pulmonal arterieller Hypertonie und konsekutiver Eisenmenger-Reaktion durchgeführt. Eine weitere Indikation zur kardiopulmonalen Transplantation ist die idiopathische pulmonale Hypertonie mit begleitender schwerer Herzinsuffizienz. Eine Herz-Lungentransplantation kann des Weiteren bei Patienten mit schweren angeborenen Lungenerkrankungen mit Rechtsherzinsuffizienz, wie zum Beispiel bei der zystischen Fibrose, indiziert sein. Auch Patienten mit einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie profitieren von einer Herz-Lungentransplantation. [7] Zudem kann eine Herz-Lungentransplantation als Re-Transplantation nach Herz- oder Lungentransplantation nötig sein. [62]

Die Indikation zur Herz-Lungentransplantation sollte gestellt werden, wenn durch andere Therapiemöglichkeiten das Überleben der nächsten zwei Jahre nicht gewährleistet werden kann und keine Kontraindikationen vorliegen. Die Aufnahme in die Warteliste sollte zudem beantragt werden, wenn eine Herzinsuffizienz Stadium NYHA IV vorliegt, bei welcher die medikamentöse Therapie bereits maximal ausgereizt ist, sowie der Herzindex unter 2 l/min/m^2 und der Druck im rechten Vorhof $> 15 \text{ mmHg}$ betragen. Zudem sollte die Aufnahme in die Warteliste schneller erfolgen, wenn eine pulmonale venookklusive Erkrankung mit gleichzeitigem Herzversagen oder eine pulmonale Venenstenose, die nicht ausreichend auf das medikamentöse Therapieregime reagiert, vorliegen. [63]

2.9.2 Kontraindikationen

Als Kontraindikationen werden Krankheiten oder Konstellationen bezeichnet, aufgrund derer keine Transplantation durchgeführt werden darf.

Kontraindikationen für eine Transplantation sind chronische Infektionen, wie z.B. Hepatitis B und C sowie HIV. Zudem gelten eine maligne Tumorerkrankung oder eine irreversible Schädigung anderer Organe, wie der Nieren oder der Leber, als absolute Kontraindikationen für eine Transplantation.

Patienten mit aktivem oder weniger als sechs Monate zurückliegendem Substanzabusus wie Alkohol- oder Drogenmissbrauch erhalten demnach keine Spenderorgane. Auch soziale und psychische Faktoren können eine Kontraindikation darstellen.

So sollten Patienten, welche non-compliant sind, also nicht kooperieren, nicht transplantiert werden, da hier eine regelrechte Nachsorge nicht gewährleistet werden kann. Die Patienten sollten ebenfalls ein ausreichendes soziales Umfeld um sich haben, das sie in der Nachsorge unterstützt. Spezifische Kontraindikationen für eine Herz-Lungen- als auch für eine Lungentransplantation stellen zudem Deformitäten der Brustwirbelsäule oder des Brustkorbs dar, welche eine Operation unmöglich machen. [64]

2.9.3 Spenderkriterien

Zwischen Spender und Empfänger müssen sowohl eine ABO-Blutgruppen- als auch eine Histokompatibilität bestehen. Zudem muss das Crossmatch negativ sein. Hier wird das Empfängerserum auf Antikörper gegen die Lymphozyten des Spenders, welche bereits vorgebildet waren, untersucht. [65] Der Blutdruck sollte auch ohne hochdosierten Einsatz von Katecholaminen oder Vasopressoren stabil sein. [66] Die Größe der Spenderorgane muss passend für den Organempfänger sein, weshalb die Größenrelation von Spender- und Empfängerthorax verglichen werden sollte. [53] Die Herzfunktion des Spenders sollte in der Echokardiographie und in einem Elektrokardiogramm keine Auffälligkeiten zeigen. Das Röntgen Thorax sowie eine Bronchoskopie sollten keine pathologischen Befunde zeigen. [66]

2.9.4 Herz-Lungen-Maschine

Viele Eingriffe am Herzen können nicht am schlagenden Herzen durchgeführt werden. Hierfür muss somit das Herz stillgelegt und die Lungen „ausgeschaltet“ werden. Deshalb ist bei diesen Operationen eine sogenannte Herz-Lungen-Maschine nötig, die die Funktionen von Herz und Lunge übernimmt. Dementsprechend muss die Herz-Lungen-Maschine in der Lage sein das Blut zu oxygenieren und die Organe mit Blut zu versorgen. Das Prinzip der Herz-Lungen-Maschine besteht darin, dass das venöse Blut aus dem Körper gepumpt und einem Reservoir zugefügt wird.

Wurden dem Blut dort mittels Oxygenator der nötige Sauerstoff appliziert und das schädliche Kohlenstoffdioxid entzogen, kann das mit Sauerstoff versorgte Blut daraufhin in den arteriellen Kreislauf zur Versorgung der Organe und des Gehirns zurück gepumpt werden. Hier ist zuvor ein Filter eingebaut, welcher Luftembolien verhindern soll.

Ziel ist es dem Körper kontinuierlich oxygeniertes Blut zu pumpen, um eine Ischämie, also eine Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr und eine Minderdurchblutung, zu vermeiden. [67]

Neben einer Pumpe und einem Reservoir besteht eine Herz-Lungen-Maschine aus einem Filter. Zudem sind ein Wärmeaustauscher und eine künstliche Lunge/Oxygenator wichtige Bestandteile. Bedient und bereitgestellt wird die Herz-Lungen-Maschine durch einen Kardiotechniker.

Bevor eine Herz-Lungen-Maschine an den Kreislauf eines Patienten angeschlossen werden kann, muss eine adäquate Antikoagulation gewährleistet sein. Zunächst werden deshalb 300 IE/kg KG unfractioniertes Heparin verabreicht. Ziel ist eine „activated clotting time“ (ACT) von > 480 Sekunden. Während der Operation muss diese regelmäßig kontrolliert und gegebenenfalls erneut Heparin appliziert werden. [53]

Um anschließend den Blutfluss nachstellen zu können, müssen sowohl in das arterielle als auch in das venöse Gefäßsystem Kanülen eingebracht werden, an welche die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen werden kann.

Prinzipiell kann sowohl peripher als auch zentral eine arterielle Kanüle eingebracht werden. Große Gefäße, wie zum Beispiel die Aorta, werden hierfür angeschlungen und eine Tabaksbeutelnaht vorgelegt. Nach Inzision des Gefäßes wird dann die jeweilige Kanüle eingeführt und die Tabaksbeutelnaht zugezogen. Periphere arterielle Gefäße können –wenn möglich– auch perkutan kanüliert werden. [53]

Für die venöse Kanülierung wird meist in das Ohr des rechten Vorhofs eine Tabaksbeutelnaht vorgelegt und analog zur arteriellen Kanülierung die Kanüle vorgeschoben und gleichzeitig die Tabaksbeutelnaht zugezogen. Zudem gibt es die Möglichkeit einer doppelten venösen Kanülierung, so dass sowohl die Vena cava superior als auch die Vena cava inferior kanüliert werden. Ebenso analog zur arteriellen Kanülierung können auch periphere Venen offen oder perkutan kanüliert werden. Sowohl bei der perkutanen Kanülierung des venösen als auch bei der perkutanen Kanülierung des arteriellen Systems sollte die korrekte Lage des Führungsdrahtes mittels einer Echokardiographie geprüft werden. [53]

2.9.5 Kardioplegie und Lungenperfusion

Nach der Explantation der Spenderorgane müssen die Organe meist zum Empfänger transportiert werden. Hierbei ist wichtig, dass sowohl die Lungen als auch das Herz optimal geschützt werden und die Ischämiezeit möglichst geringgehalten wird. Während der Ischämiezeit sind die Organe nicht durchblutet, erhalten keinen Sauerstoff und auch ein adäquater Stoffwechsel findet nicht statt. Zum Schutz der Organe gibt es verschiedene Möglichkeiten. Am häufigsten eingesetzt werden die medikamentöse Konservierung und die Hypothermie. [68]

Durch die Hypothermie kann der Stoffwechsel des entnommenen Organs reduziert werden. Deshalb wird während einer Herz-Lungentransplantation das Herz mit einer 4°C kalten kardioplegischen Lösung stillgelegt.

Da jedoch durch eine alleinige Hypothermie nicht der gesamte Stoffwechsel lahmgelegt werden kann und zudem die Zellen während einer Hypothermie durch die Änderungen im Stoffwechsel geschädigt werden, wurden neben der Verringerung der Temperatur Perfusionslösungen entwickelt, die vor allem die durch den geänderten Stoffwechsel anfallenden Zellschädigungen verringern sollen. [69]

Hierfür werden am Herzen häufig die Lösung nach Bretschneider, die St.-Thomas oder die University of Wisconsin Lösung verwendet. Die Bretschneider Lösung zum Beispiel enthält einen hohen Anteil an Kalium, zudem sind Histidin, Mannitol und Tryptophan enthalten. Diese sollen neben der Kardioplegie die Zellwand stabilisieren und während der Ischämiezeit den anaeroben Stoffwechsel fördern. Zudem werden der extrazelluläre Natriumgehalt gesenkt und damit eine elektromechanische Entkopplung sowie der Herzstillstand hervorgerufen. Hierdurch kann das Myokard zusätzlich zur Hypothermie geschützt werden. [70, 71]

Um auch die Lunge möglichst gut zu konservieren und einen Reperfusionsschaden zu vermeiden, gibt es zahlreiche intra- wie extrazelluläre Lösungen. Anders als am Herzen werden bezüglich der Lunge vor allem extrazelluläre Perfusionslösungen bevorzugt. Extrazelluläre Lösungen zeichnen sich durch einen niedrigen Kalium- und einen hohen Natriumgehalt aus, wohingegen bei intrazellulären Lösungen der Kaliumgehalt hoch und der Natriumgehalt niedrig sind.

Für intrazelluläre Lösungen, wie z.B. Eurocollins, welche zu Beginn der Herz-Lungentransplantation zur Lungenkonservierung benutzt wurden, konnte nachgewiesen werden, dass es durch eine pulmonale Vasokonstriktion zu einem Lungenödem und damit zu einem größeren Reperfusionsschaden kommt. Deshalb werden derzeit zur Lungenkonservierung vor allem Lösungen mit niedrigem Kaliumgehalt, wie z.B. Perfadex®, eingesetzt. [69, 72]

2.9.6 Operation des Spenders

Die Spenderoperation beginnt mit der Eröffnung des Brustkorbs durch eine mediane Sternotomie, anschließend werden das Perikard und die Pleura eröffnet und die Lungenflügel und das Herz auf mögliche Schäden überprüft. Nun werden Prostaglandinanaloga und Heparin appliziert. Um die Lungen mit der Lungenperfusionslösung perfundieren zu können, wird in den Truncus pulmonalis ein Katheter gelegt.

Die Aorta ascendens und die obere und untere Hohlvene werden dargestellt. Nach Durchtrennung der Vena cava superior und Querklemmen der unteren Hohlvene und der Aorta wird die Vena azygos ligiert und die Trachea oberhalb der Carina angeschlungen. Nun wird das Herz mittels einer kardioplegischen Lösung stillgelegt, die Lungen werden mit einer Lungenkonservierungslösung z.B. Perfadex® perfundiert. Die beiden Lösungen sind 4°C kalt. Zusätzlich wird in den Thorax kalte Ringer-Lösung gegeben. Im Anschluss daran wird die Vena cava inferior durchtrennt, zudem wird das Ohr des linken Vorhofs eröffnet. Daraufhin kann mit der Explantation begonnen werden. Zunächst wird die Aorta ascendens durchtrennt. Dies geschieht knapp unter dem Abgang des Truncus brachiocephalicus. Im Anschluss daran kann die Trachea nach Abpräparation vom Ösophagus oberhalb der Klemme durchtrennt werden. Dann werden die hinteren Anteile der Pleura und des Perikards durchtrennt. Auch das rechte und linke Ligamentum pulmonale müssen abgetrennt werden, daraufhin können die Organe en-bloc entnommen werden. [53, 73, 74]

2.9.7 Operation des Empfängers

Nach erfolgreicher Entnahme der Spenderorgane wird der Thorax des Organempfängers mittels medianer Sternotomie, seltener durch eine bilaterale Thorakotomie, eröffnet. [75] Nach Eröffnung des Situs und Applikation von Heparin erfolgt die Kanülierung des Aortenbogens sowie der Vena cava superior und inferior zum Anschluss der Herz-Lungen-Maschine.

Das Herz des Empfängers wird unter Belassen einer Vorhofmanschette komplett entfernt. [66] Die Entfernung der linken Lunge wird vor der Entfernung der rechten Lunge durchgeführt.

Nach Inzision des Pleurasacks unter Schonung des Nervus phrenicus werden die Lungenvenen und -arterien links zum Hilus hin präpariert. Hierfür muss zudem das Ligamentum arteriosum durchtrennt werden. Um sich den Hauptbronchus darstellen zu können, wird zunächst die Pleura viszeralis durchtrennt und das Ligamentum pulmonale ligiert. Nach hilusnaheem Verschluss des linken Hauptbronchus wird der linke Lungenflügel entnommen. Auch für die Entnahme der rechten Lunge werden zunächst die Lungenarterien und -venen präpariert und der Hauptbronchus wie auf der linken Seite hilusnah verschlossen. Dann kann die rechte Lunge entnommen werden.

Anschließend erfolgt das Absetzen der Trachea circa einen Zentimeter oberhalb der Carina, der im Situs verbleibende Anteil der Trachea wird nicht verschlossen. Im Anschluss daran können die Spenderorgane in den Empfängersitus eingebracht werden. Zunächst werden die linke und rechte Lunge in die jeweilige Thoraxhälfte bewegt. Die Spendertrachea und die verbleibende Empfängerlufröhre werden verbunden. Analog zur Herztransplantation erfolgt dann die Anastomosierung des Spenderherzens mit der im Situs verbliebenen Vorhofmanschette. Als letzte der drei Anastomosen werden die Aortenstümpfe verbunden. Da das linke Vorhofrohr zum Entweichen der kardioplegischen Lösung inzidiert wurde, muss diese nach dem Entlüften verschlossen werden. Nach Einlegen von Thoraxdrainagen kann dann mit der Reperfusion und dem Aufwärmen des Patienten begonnen werden. [53, 73, 74, 76]

2.9.8 Immunsuppression

Immunsuppressiva sind Medikamente, die eingesetzt werden, um zu vermeiden, dass das Spenderorgan durch den Empfänger abgestoßen wird. [77] Das immunsuppressive Regime nach einer Organtransplantation besteht meist aus einer Dreifach-Kombination aus einem Calcineurininhibitor, einem Antimetaboliten und einem Glucocorticoid. [78] Zusätzlich wurde zunächst während der ersten vierzehn Tage nach der Operation Antithymozytenglobulin verabreicht. [79] Nach Einführung von Ciclosporin A bestand die medikamentöse Abstoßungsprophylaxe meist aus einer Kombination aus Ciclosporin A und Azathioprin. [80] Seit 1994 gibt es mit Tacrolimus einen anderen Calcineurininhibitor, der derzeit Ciclosporin A vorgezogen wird. [81] Neben der Entwicklung neuer Calcineurininhibitoren stehen mit Mycophenolatmofetil und den mTor-Inhibitoren weitere potente Kombinationspartner zur immunsuppressiven Therapie zur Verfügung. [82]

2.9.9 Frühkomplikationen

Abstoßungen und das primäre Transplantatversagen stellen wichtige Komplikationen dar, welche kurz nach der Transplantation auftreten können. Abstoßungsreaktionen werden durch das Immunsystem hervorgerufen, wenn körperfremde Antigene erkannt werden. Die hyperakute Abstoßungsreaktion kann direkt nach der Transplantation auftreten und richtet sich vor allem gegen Blutgruppen- und Histokompatibilitätsantigene. Durch die Bildung von Mikrothromben führt eine hyperakute Abstoßungsreaktion meist zu einem akuten Transplantatversagen. [65, 83]

Im Gegensatz zur hyperakuten Abstoßungsreaktion treten akute Abstoßungsreaktionen erst Wochen nach der Transplantation auf. Die akute zelluläre Abstoßungsreaktion wird durch T-Zellen vermittelt und äußert sich meist in einer lymphozytären Entzündung. Demgegenüber steht die humorale akute Abstoßungsreaktion. Durch eine antikörper-induzierte Immunantwort wird hier eine nekrotisierende Vaskulitis ausgelöst. [83]

Neben der akuten Abstoßung der Lunge oder des Herzens kann eine zu lange Ischämiezeit der Spenderorgane einen Reperfusionsschaden der Lunge mit Lungenödem und akutem Funktionsverlust verursachen. Auch relevante Blutungen stellen eine Komplikation dar, welche früh auftritt und häufig eine erneute Operation nach sich zieht. [79] Durch eine Verletzung des Nervus phrenicus während der Operation kann es zu einer einbeziehungsweise zweiseitigen Parese des Nervs kommen. [84]

Weitere häufige postoperative Komplikationen stellen eine Gastroparese oder ein Chylothorax dar.

Auch die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie und das Auftreten von Herzrhythmusstörungen zählen zu den Frühkomplikationen. [7] Zudem sind Patienten nach der Herz-Lungentransplantation durch das immunsuppressive Regime sehr anfällig für bakterielle, virale und mykotische Infekte sowie für die Entwicklung eines SIRS beziehungsweise einer Sepsis. [85]

2.9.10 Langfristige Komplikationen

Eine Herz-Lungentransplantation kann nicht nur in der unmittelbar postoperativen Phase zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen, auch Jahre nach der Operation kann es zu verschiedenen Problemen kommen.

Zum einen kann auch nach längerer Zeit und trotz Immunsuppression eine chronische Abstoßung der Lunge in Form eines Bronchiolitis-obliterans Syndroms (BOS) mit einer Verringerung des FEV₁ auftreten. [86] Die chronische Abstoßung des Herzens äußert sich in einer Transplantatvaskulopathie mit abnehmender Herzfunktion und einer damit einhergehenden Herzinsuffizienz. [87] Beide entwickeln sich im Sinne einer chronischen Abstoßungsreaktion durch viele Prozesse auf Ebene des adaptiven und des angeborenen Immunsystems. Durch eine persistierende lokale Entzündung kommt es zum Einwandern von Fibroblasten und zur Aktivierung von Endothelzellen. Dadurch entsteht eine progrediente Fibrosierung des Gewebes. Zudem kommt es durch die Freisetzung von Zytokinen zur Aktivierung von Muskelzellen der kleinen Gefäße, was eine Proliferation der Intima nach sich zieht und damit eine abnormale Verdickung der Gefäßwand auslöst. Dies wiederum verringert den Blutfluss und kann auch zur Entwicklung einer chronischen Abnahme der Transplantatfunktion führen. [88]

Durch eine lange Therapie mit immunsuppressiven Medikamenten kann es zudem zu einer lymphoproliferativen Erkrankung nach Transplantation kommen. [89] Außerdem sind Patienten aufgrund der immunsuppressiven Therapie auch nach langer Zeit anfällig für die Ausbildung schwerer Infekte, auch mit opportunistischen Keimen.

Darüber hinaus bergen die immunsuppressiven Medikamente weitere Risiken. So wirken Ciclosporin A und Tacrolimus nephro- und neurotoxisch. Unter Ciclosporin A können zudem das gehäufte Auftreten einer Gingivahyperplasie, Haarausfall und ein Hirsutismus beobachtet werden.

Tacrolimus wirkt ähnlich wie die Glucocorticoide stark diabetogen, weshalb einige Patienten nach einer Transplantation einen Diabetes mellitus mit den damit verbundenen Folgen, wie eine Osteoporose oder eine Niereninsuffizienz, entwickeln können. Mycophenolatmofetil hingegen wirkt stark auf die Hämatopoese. Folglich können hier häufig Leukopenien beobachtet werden, die die Patienten besonders anfällig für opportunistische Infektionen machen. [90]

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Es wurde eine retrospektive single-center Studie durchgeführt. In der Studie berücksichtigt wurden alle Kinder nach Herz-Lungentransplantation am LMU Klinikum München und Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern, die sich einer Herz-Lungentransplantation unterzogen.

Analysiert wurden die Ergebnisse dieser Patienten vom 01.01.1983 bis zum 01.01.2016. Herz-Lungentransplantationen, die nach diesem Stichtag durchgeführt wurden, und das weitere Follow-up wurden nicht berücksichtigt.

Die zu erhebenden Parameter wurden an bestimmten Stichtagen für die jeweiligen Patienten erhoben. Daten, die während der ersten 30 Tage nach der Operation erhoben wurden, wurden zusammengefasst, um einen Mittelwert zu bilden. Nach der Operation wurden bis zum sechsten postoperativen Monat Daten in 30-tägigen Abständen gesammelt. Die weitere Analyse der Daten erfolgte bis zum zehnten Jahr jährlich, ab dem zehnten Jahr im 5-Jahres-Rhythmus.

Zur Analyse der Daten wurden die Akten der jeweiligen Patienten untersucht. Akten, die vor dem Jahr 2011 erstellt wurden, wurden bereits mikroverfilmt und konnten im Archiv eingesehen werden. Nach 2011 erstellte Akten konnten digital und schriftlich im Archiv eingesehen werden. Aktuelle Daten der Nachsorgeuntersuchungen waren über das SAP-System des Klinikums Großhadern zugänglich.

3.2 Parameter

Die Analyse der Patientendaten wurde untergliedert in prä-, intra- und postoperative Parameter.

3.2.1 Präoperative Parameter

Zu den präoperativen Parametern zählten neben den allgemeinen Patientendaten auch personenbezogene Daten der Spender wie Alter, Geschlecht und Todesursache. Zudem wurden auch die Voroperationen der Empfänger berücksichtigt. Des Weiteren wurden allgemeine Daten der Operation erhoben. Hierbei wurde der Fokus auf die Wartezeit und den CMV-Status von Empfänger und Spender gelegt.

3.2.2 Intraoperative Parameter

Neben der Ischämiezeit wurde zu den intraoperativ erhobenen Parametern auch die Art der kardioplegischen Lösung und der Lungenperfusion gezählt.

3.2.3 Postoperative Parameter

Postoperativ wurde zunächst das Versterben oder Überleben nach der Transplantation analysiert. Zudem erfolgte eine Analyse des Aufenthalts auf der Intensivstation und der Dauer der Beatmung der Patienten. Im weiteren Verlauf wurden Organkomplikationen von Niere und Leber anhand von Laborwerten überprüft. Zudem erfolgte eine Überprüfung des medikamentösen Regimes in Bezug auf die Immunsuppression und Blutdruckeinstellung der Patienten. Komplikationen wurden in Früh- und Spätkomplikationen unterteilt.

Die Entwicklung eines Bronchiolitis-obliterans Syndroms, einer lymphoproliferativen Erkrankung nach Transplantation und einer Transplantatvaskulopathie wurden untersucht. Auch die Todesursachen wurden erhoben.

3.3 Limitation der Datenerhebung

Limitationen bei der Datenerhebung ergaben sich vor allem aufgrund des langen retrospektiven Zeitraums der Studie. Mikroverfilmte Daten waren im Rahmen der Untersuchung nicht immer vollständig erhalten und konnten nicht immer komplett erhoben werden. Deswegen wurde in der Dissertation, wenn nötig, die Zahl der verfügbaren Daten des jeweiligen Parameters angegeben.

Ein weiteres Problem stellte die Nicht-Verfügbarkeit von einigen Akten dar. Die Daten eines Kindes konnten bis auf das Todesdatum und die Todesursache nicht erhoben werden, da die zugehörigen Akten im Sicherheitsarchiv in Mainz verwahrt wurden, zu dem kein Zugang bestand. Von diesem Patienten konnten nur Empfänger-geschlecht und -alter in der Auswertung Berücksichtigung finden.

Bei der Auswertung der Daten zu bestimmten Stichtagen ergab sich zudem das Problem, dass manche Patienten nicht zu den angegebenen Nachuntersuchungsterminen erschienen und somit die Daten nicht zum exakten Stichtag erhoben wurden. Hieraus resultierte teilweise eine Variabilität von bis zu drei Monaten.

Zudem darf die unterschiedliche Gruppengröße der zu vergleichenden Altersgruppen nicht unterschlagen werden.

In der Gruppe der untersuchten Patienten im Erwachsenenalter befanden sich doppelt so viele Patienten wie in der Gruppe der Kinder. Generell ergibt sich für eine statistische Untersuchung eine sehr kleine Stichprobengröße mit 51 untersuchten Patienten.

3.4 Software

Zur Erhebung der Daten wurde das Programm Microsoft Excel 2016 benutzt. Mit Hilfe einer Tabelle wurden die Daten für jeden Patienten separat erhoben und analysiert.

Die statistische Auswertung erfolgt mit SPSS 24 der Firma IBM. Die zuvor mittels Excel erstellte Tabelle wurde in SPSS übertragen, um dort die statistische Analyse durchzuführen.

Die Literaturrecherche erfolgte mittels PubMed.

3.5 Angaben zur Statistik

Zur deskriptiven Statistik wurden neben dem Mittelwert auch das Maximum und das Minimum benutzt. Zur besseren Vergleichbarkeit der beiden Gruppen wurde für bestimmte Parameter der Median berechnet, um den Einfluss von zu hohen und zu niedrigen Werten zu minimieren. 50% aller Werte sind größer als der Median, 50% aller Werte sind kleiner als der Median. Durch den Median lässt sich der Einfluss von Ausreißern verringern. Zusätzlich wurde das Konfidenzintervall für den Median angegeben.

Zum Vergleich der Mediane bzw. Mittelwerte der beiden Gruppen wurde bei nicht-normalverteilten Daten und zwei unabhängigen Stichproben der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Zur Analyse von Häufigkeiten der beiden Gruppen wurde eine Vierfeldertafel angefertigt und die statistische Unabhängigkeit mittels des Chi-Quadrat-Tests überprüft. Konnte die Voraussetzung nicht erfüllt werden, dass die Häufigkeit in den Zellen > 5 war, fand der exakte Test nach Fisher Anwendung.

Die Analyse des Überlebens erfolgte mittels verschiedener Kaplan-Meier-Kurven. Diese wurden mit dem Log-Rank-Test auf statistische Signifikanz überprüft.

Für alle Tests wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ gewählt. [91]

Für die gesamte statistische Auswertung ist zu bemerken, dass die Stichprobe mit 51 Patienten sehr klein ist.

Eine valide Einstufung der Ergebnisse ist trotz teilweise nachgewiesener statistischer Signifikanz aufgrund der Gruppenaufteilung mit doppelt so vielen Erwachsenen wie Kindern nicht sicher möglich. Aufgrund der zuvor angeführten Gründe ist die Annahme der Verwertbarkeit aus statistischer Perspektive in Frage zu stellen.

Ein p-Wert von $<0,05$ wurde im folgenden Abschnitt und auch in der Diskussion als statistisch signifikant gewertet.

4. Ergebnisse

4.1 Daten der Empfänger

4.1.1 Patienten und Probanden

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 51 Patienten. In die Studie miteinbezogen wurden am LMU Klinikum München herz-lungentransplantierte Kinder sowie Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern, die erst nach dem jeweils 17. Lebensjahr operiert wurden.

Um die Basis für einen fundierten Vergleich zu schaffen, wurden die 51 Patienten in zwei große Gruppen aufgeteilt. Zum einen Erwachsene über 17 Jahren und zum anderen Kinder, die jünger als 18 Jahre alt waren. Patienten im Alter von 18 Jahren wurden zur Gruppe der Erwachsenen gezählt. Nach dieser Aufteilung umfasste die Gruppe der Erwachsenen 34 Patienten und die Gruppe der Kinder 17 Patienten.

Nach der Einteilung in die Gruppen erfolgte die weitere Unterteilung innerhalb der Kollektive nach verschiedenen Altersstufen. Zur Orientierung wurde hierbei die Einteilung der ISHLT in den jährlich veröffentlichten Berichten benutzt.

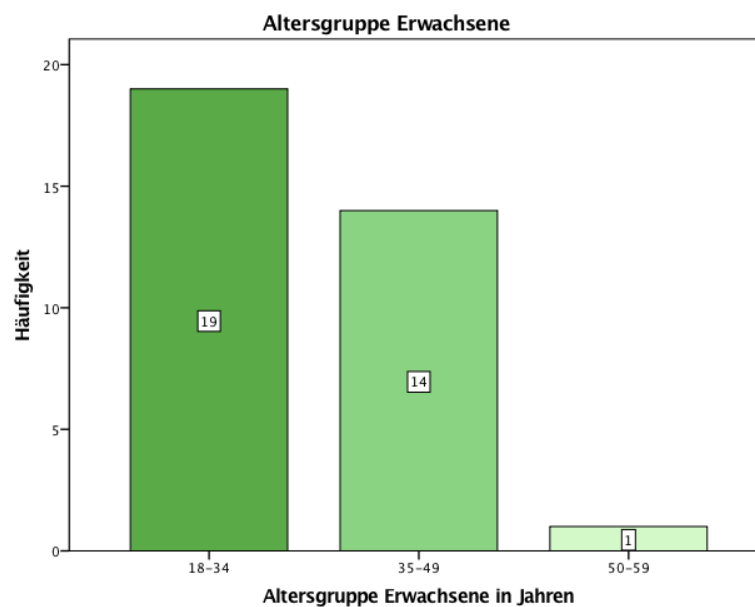


Abbildung 1: Altersgruppe Erwachsene

Im Kollektiv der Erwachsenen befanden sich 19 Patienten im Alter von 18–34 Jahren, 14 Patienten im Alter von 35–49 Jahren und ein Patient im Alter von 50–59 Jahren.

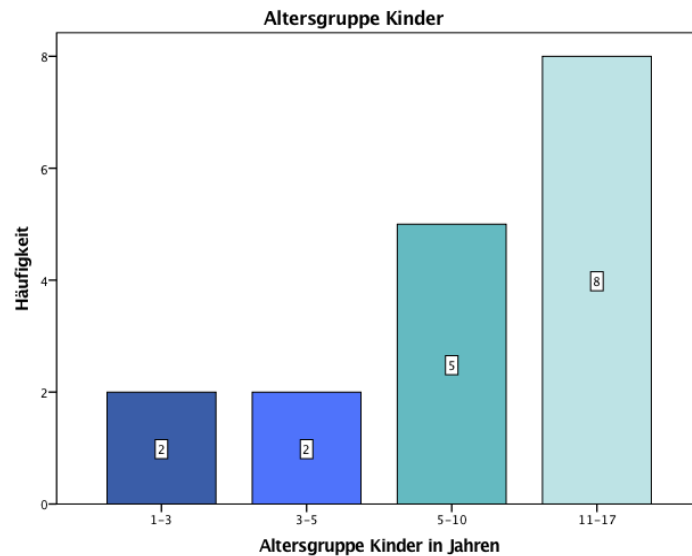


Abbildung 2: Altersgruppe Kinder

In der Patientengruppe der Kinder befanden sich zwei Patienten im Alter von 1–3 Jahren, zwei Patienten im Alter von 3–5 Jahren, fünf Patienten im Alter von 5–10 Jahren und 8 Patienten im Alter von 11–17 Jahren. Dies wurde in den Abbildungen 1 und 2 veranschaulicht.

4.1.2 Altersverteilung der Empfänger

Der jüngste Patient des Studienkollektivs wurde im Alter von zwei Jahren herz-lungentransplantiert. Der älteste Patient, der sich einer Herz-Lungentransplantation unterzog, war 53 Jahre alt. Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 26,3 Jahre. KI [22,0; 29,9 Jahre]

In der Gruppe der Erwachsenen betrug das Durchschnittsalter 32,8 Jahre. Der jüngste Patient dieser Gruppe war 19 Jahre alt, der älteste 53. KI [30,9; 37,2 Jahre]

In der Gruppe der Kinder betrug das Durchschnittsalter 9,9 Jahre.

Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Transplantation zwei Jahre, der älteste Patient dieser Gruppe 17 Jahre alt. [7,5; 12,2 Jahre]. In Abbildung 3 wurde dies mit einem Boxplot-Diagramm veranschaulicht und die Zahlen in Tabelle 2 zusammengefasst.

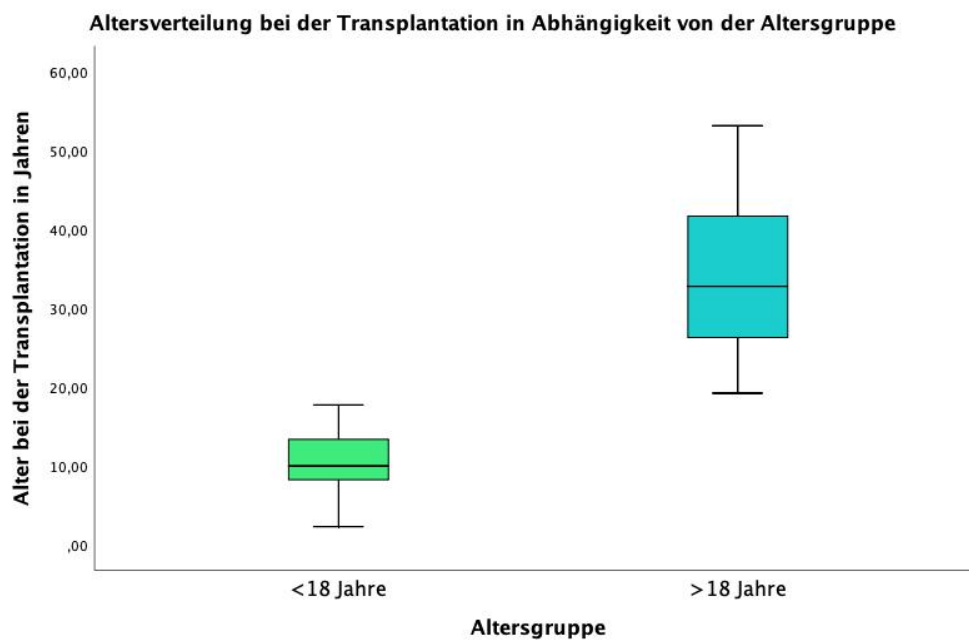


Abbildung 3: Altersverteilung bei der Transplantation in Abhängigkeit von der Altersgruppe

Alter bei Transplantation in Jahren	Median	Minimum	Maximum
Erwachsene [n=34]	32,8	19	53
Kinder [n=17]	9,9	2	17

Tabelle 2: Altersverteilung in Jahren innerhalb der Gruppen

4.1.3 Geschlecht der Empfänger

29 der 51 untersuchten Patienten waren weiblich. 22 der Patienten waren männlich.

Wie in Abbildung 4 dargestellt, ergaben sich nach Einteilung in die Altersgruppen folgende Ergebnisse:

In der Gruppe der Erwachsenen wurden 20 weibliche und 14 männliche Patienten untersucht. In der Gruppe der Kinder wurden neun Mädchen und acht Jungen herz-lungentransplantiert.

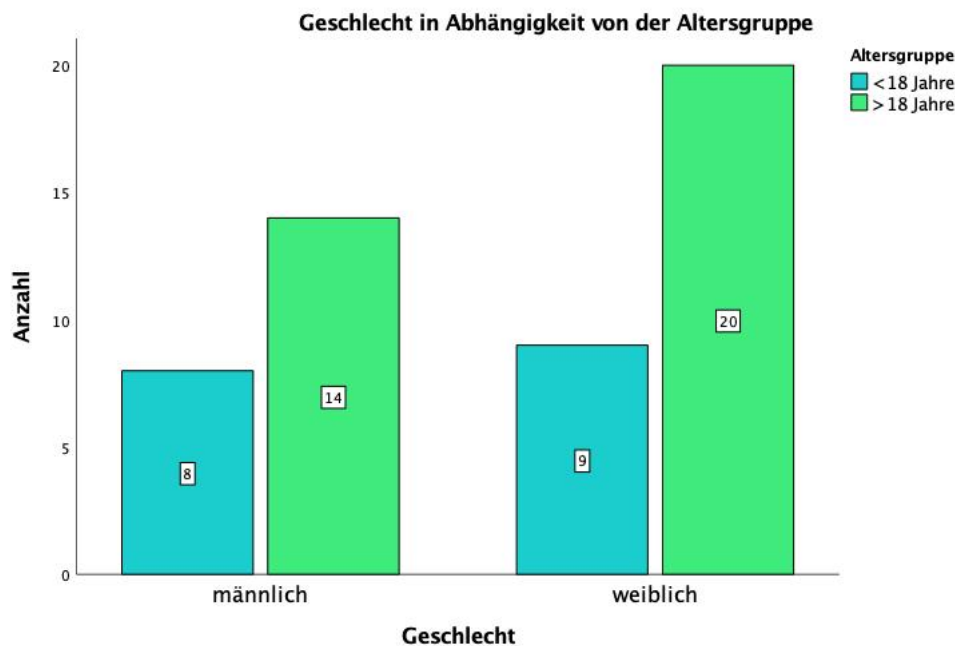


Abbildung 4: Geschlecht in Abhängigkeit von der Altersgruppe

4.1.4 Voroperationen der Empfänger

Insgesamt hatten sich 15 der 51 Patienten bereits einem Korrekturingriff des Herzfehlers unterzogen. In der Gruppe der Erwachsenen wurden 11 Patienten bereits mindestens einmal operiert. Bei den Kindern mussten sich vier Patienten einer vorhergehenden Operation unterziehen. Im exakten Test nach Fisher ergab sich eine exakte Signifikanz von 0,746.

4.1.5 Alter bei Transplantation in Abhängigkeit von Voroperationen

Das mediane Alter der Patienten, die bereits voroperiert wurden, lag zum Zeitpunkt der Herz-Lungentransplantation bei 24,3 Jahren. Der jüngste voroperierte Patient wurde im Alter von vier Jahren transplantiert, der älteste Patient mit 47 Jahren. KI [18,8; 33,3 Jahre] Das mediane Alter der nicht-voroperierten Patienten lag zum Zeitpunkt der Operation bei 26,6 Jahren. Das Altersminimum bei nicht-transplantierten Patienten lag bei zwei Jahren, das -maximum bei 53 Jahren. KI [21; 30,8 Jahre]

Eine Veranschaulichung dieser Zahlen im Boxplot-Diagramm findet sich in Abbildung 5.

Im Mann-Whitney-U-Test ergab sich ein p-Wert von 0,942.

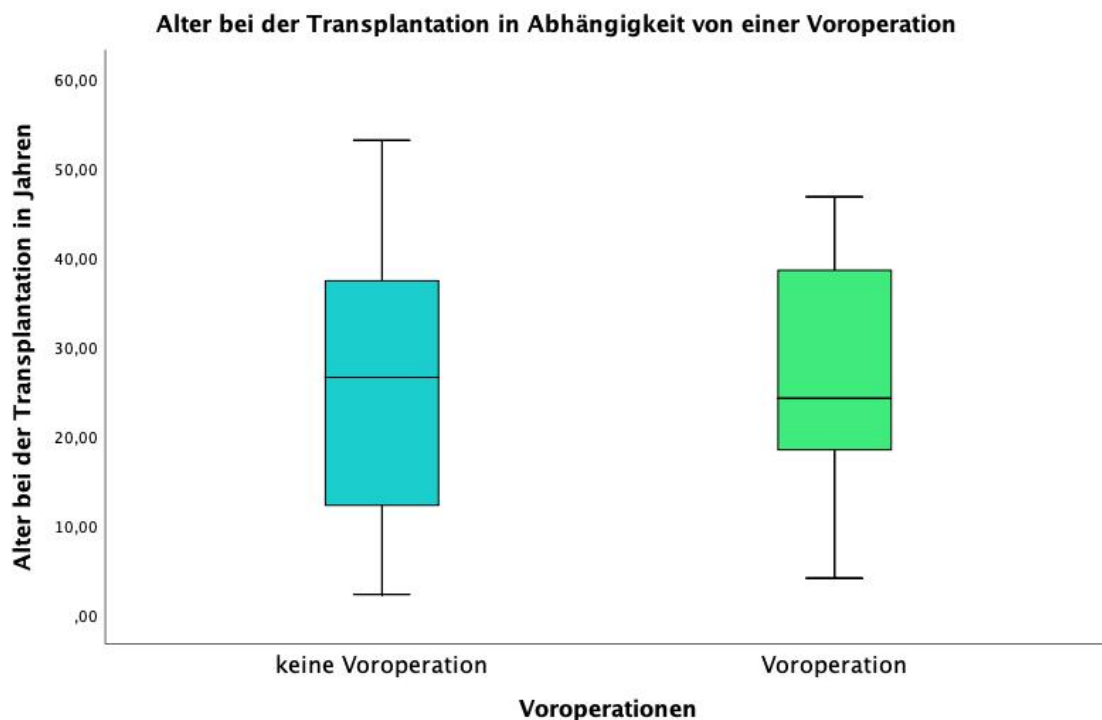


Abbildung 5: Alter bei der Transplantation in Abhängigkeit von einer Voroperation

4.1.6 CMV-Status der Empfänger

Zur Evaluierung des CMV-Status der Empfänger wurden die Listungsdaten von Eurotransplant, die den jeweiligen Patientenakten angefügt waren, verwendet. Der CMV-Status eines Patienten war unbekannt und nicht aus den Dokumenten ersichtlich. Von den verbleibenden 50 Patienten waren zehn Transplantationskandidaten CMV-positiv, 40 Patienten hingegen CMV-negativ.

In der Gruppe der Erwachsenen wurden neun Patienten CMV-positiv getestet. Nur eines der Kinder hatte einen CMV-positiven Status.

4.2 Daten der Spender

4.2.1 Altersverteilung der Spender

Die Spender wurden wie die Empfänger in Gruppen gemäß ihrem Alter eingeteilt. Die Unterteilung der Altersgruppen wurde in Anlehnung an die Unterteilung der ISHLT durchgeführt. [5]

Da sowohl Kinder Transplantate von Erwachsenen als auch Erwachsene Organe von Kindern erhalten haben, wurde im Kollektiv der Spender auf die Einteilung in Gruppen von Kindern und Erwachsenen verzichtet.

Wie in Abbildung 6 dargestellt, waren zehn Spender zehn Jahre alt oder jünger. Sieben Spender befanden sich in einem Alter zwischen elf und 17 Jahren. 19 Spender waren 18 bis 34 Jahre alt. Elf waren zwischen 35 und 49 Jahren alt und drei Spender waren älter als 49 Jahre.

Das durchschnittliche Alter der Spender betrug 24,8 Jahre. Der jüngste Spender war ein Jahr alt, der älteste 52 Jahre. KI [21,2; 29,6 Jahre]

Das durchschnittliche Alter der unter 18-jährigen betrug 9,5 Jahre. KI [7,1; 11,9 Jahre]

Das durchschnittliche Alter in der Gruppe der über 18-jährigen betrug 32,1 Jahre. KI [29,8; 37,4 Jahre];

Dies wurde in Tabelle 3 zusammengefasst.

Bei einem Spender war das Alter nicht bekannt.

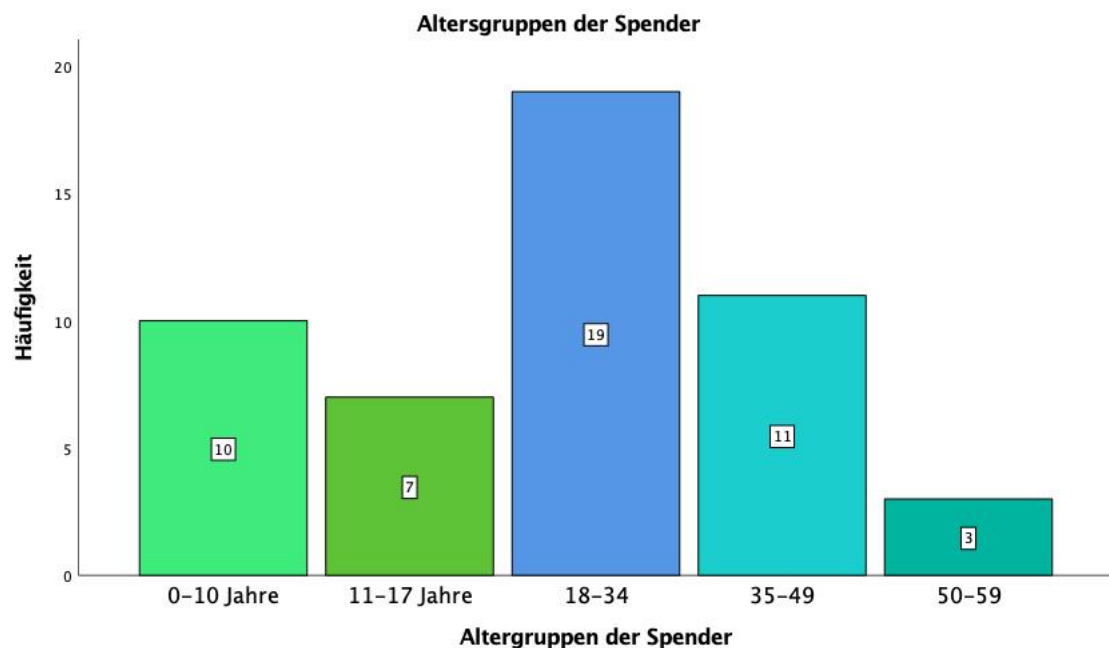


Abbildung 6: Altersgruppen der Spender

Alter der Spender in Jahren	Median	Minimum	Maximum
Spender	24,8	1	52
Erwachsene	32,1	18	52
Kinder	9,5	1	17

Tabelle 3: Alter der Organspender in Jahren

4.2.2 Passende Altersgruppen von Spendern und Empfängern

Abbildung 7 zeigt, dass 43 der 50 bekannten Patienten das zu transplantierende Organpaket von einem Spender ihrer Altersgruppe erhielten, sieben aller Patienten erhielten ihr Transplantat von deutlich jüngeren oder älteren Spendern.

In der Gruppe der Erwachsenen erhielten 30 Patienten ein in Bezug auf die Altersgruppe passendes Spenderorgan, wohingegen in der Gruppe der Kinder 13 Patienten die Organe eines alterskompatiblen Spenders erhielten. Im exakten Test nach Fisher ergab sich ein p-Wert von 0,666.

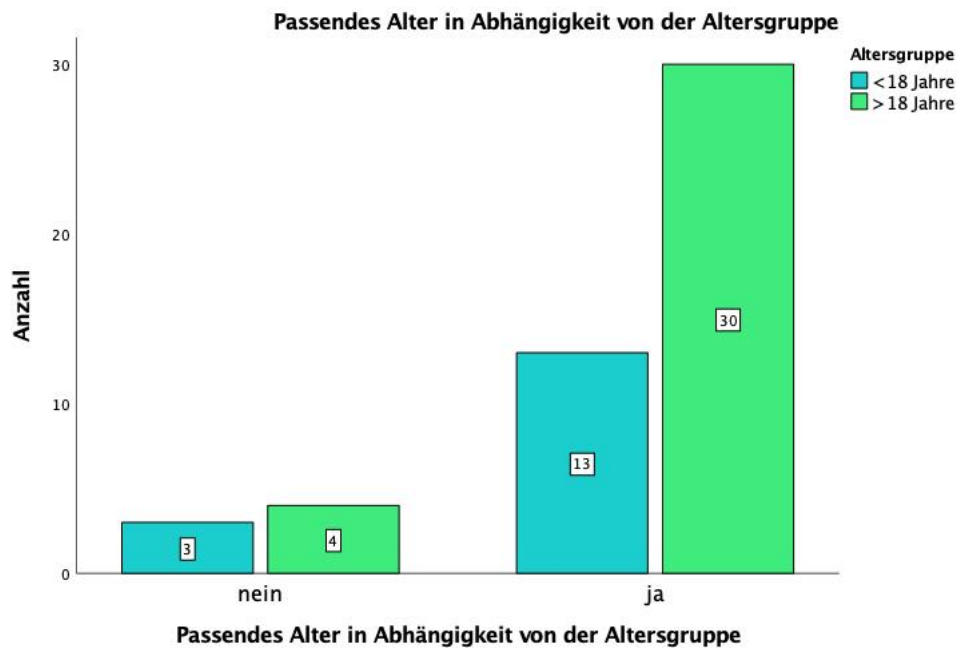


Abbildung 7: Passendes Alter in Abhängigkeit von der Altersgruppe

4.2.3 Geschlechterverteilung der Spender

29 von 49 bekannten Spendern waren weiblich, 20 waren männlich. Das Geschlecht von zwei Spendern war unbekannt.

Von den 29 weiblichen Spendern waren 23 älter als 18 Jahre, sechs waren jünger. Unter den männlichen Spendern fanden sich zehn Erwachsene und zehn Kinder.

4.2.4 Passendes Geschlecht von Empfänger und Spender

Insgesamt erhielten 34 Empfänger die Organe eines geschlechtskompatiblen Spenders. 15 Patienten erhielten Transplantate eines nicht kompatiblen Spenders. Bei zwei Patienten konnte das Spendergeschlecht nicht ermittelt und demnach auch kein Geschlechtervergleich angestellt werden.

4.2.5 Todesursache der Spender

Die verschiedenen Todesursachen der Spender wurden in sechs verschiedene Gruppen aufgeteilt und in Abbildung 8 dargestellt. 22 Patienten verstarben an einem Schädelhirntrauma (SHT), elf an einer akuten Subarachnoidalblutung (SAB) und ein Patient an einem Hirnödem. Drei Patienten verstarben durch einen Kopfschuss. Sechs weitere Patienten verendeten in Folge einer intrazerebralen Blutung. Fünf Patienten verstarben an anderen Ursachen. Die Todesursache von drei Spendern war nicht bekannt.

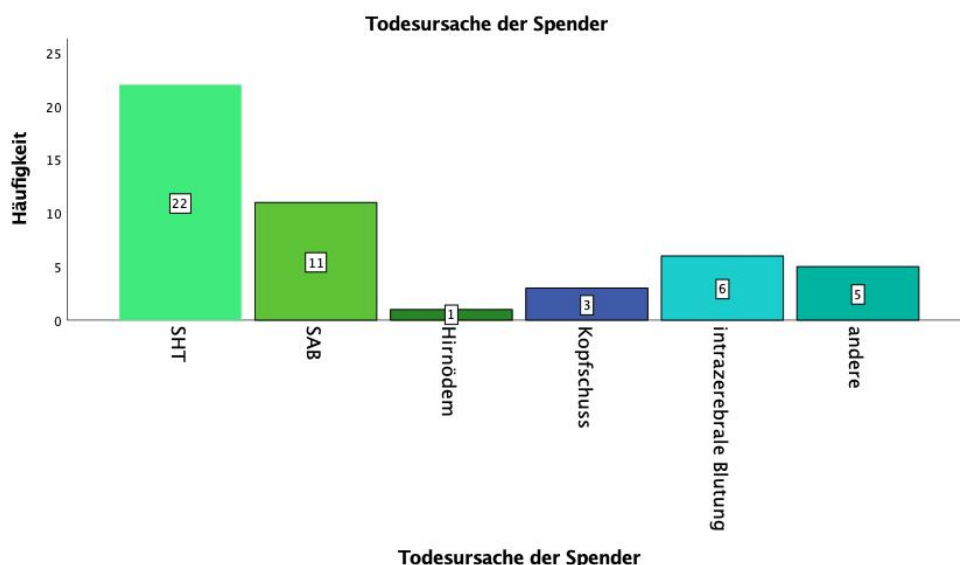


Abbildung 8: Todesursache der Spender

4.2.6 CMV-Status der Spender

Der CMV-Status der Spender wurde aus dem Todesprotokoll der Spender ersichtlich. Bei drei Patienten fehlten die Angaben zum CMV-Status. 25 Spender wurden CMV-positiv getestet, 23 waren CMV-negativ.

In der Gruppe der erwachsenen Spender waren 20 CMV-positiv und elf CMV-negativ, wohingegen nur fünf Kinder CMV-positiv getestet wurden.

4.2.7 Passender CMV-Status der Empfänger und der Spender

Hier wurde untersucht, ob ein CMV-negativer Empfänger das Organ eines CMV-positiven Spenders oder umgekehrt ein CMV-positiver Empfänger ein Organ eines CMV-negativen Spenders erhalten hat. Zudem wurde analysiert, wie häufig ein CMV-negativer Empfänger das Organ eines CMV-negativen Spenders oder ein CMV-positiver Empfänger das Organ eines CMV-positiven Spenders erhalten hat.

Bei 26 der 48 bekannten Spender-Empfänger-Paarungen fand sich ein übereinstimmender CMV-Status. Dies bedeutet, dass bei 26 Paarungen entweder sowohl der Empfänger als auch der Spender präoperativ CMV-positiv getestet wurden oder sowohl der Empfänger als auch der Spender CMV-negativ getestet wurden. Bei 22 Spender-Empfänger-Paarungen fand sich ein unterschiedlicher, präoperativer CMV-Status.

4.2.8 Passender CMV-Status im Vergleich der beiden Gruppen

Im Patientenkollektiv der Erwachsenen fand sich bei 18 Empfänger-Spender-Paarungen kein übereinstimmender CMV-Status. Bei den Kindern war dies bei vier Paarungen der Fall. Passende CMV-Status fanden sich hingegen bei den Erwachsenen in 14 Fällen, bei den Kindern in 12 Fällen. Drei Paarungen konnten aufgrund fehlender Daten nicht ermittelt werden.

Im exakten Test nach Fisher konnte eine exakte Signifikanz mit einem p-Wert von 0,065 nachgewiesen werden. In Tabelle 4 wurde die oben genannte Verteilung dargestellt.

CMV-Status	Passend	Nicht passend
Erwachsene	14	18
Kinder	12	4

Tabelle 4: Passender CMV-Status von Spendern und Empfängern

4.3 Transplantationsjahrzehnt

4.3.1 Anzahl der Transplantationen nach Transplantationsjahrzehnt

Die zuvor schon in der Einleitung beschriebene Abnahme der Anzahl von Herz-Lungentransplantationen war auch nach Analyse der Daten dieser Studie sichtbar. Im Zeitraum vom 1980-1989 wurde beim eingeschlossenen Patientenkollektiv lediglich eine Herz-Lungentransplantation durchgeführt. Im darauffolgenden Jahrzehnt (1990-1999) unterzogen sich 26 der 51, damit über die Hälfte der Patienten, der Organtransplantation. Im Zeitraum von 2000-2009 wurden 23 Patienten transplantiert, wohingegen nach 2010 nur noch eine Transplantation durchgeführt wurde. Abbildung 9 verdeutlicht dies als Säulendiagramm.

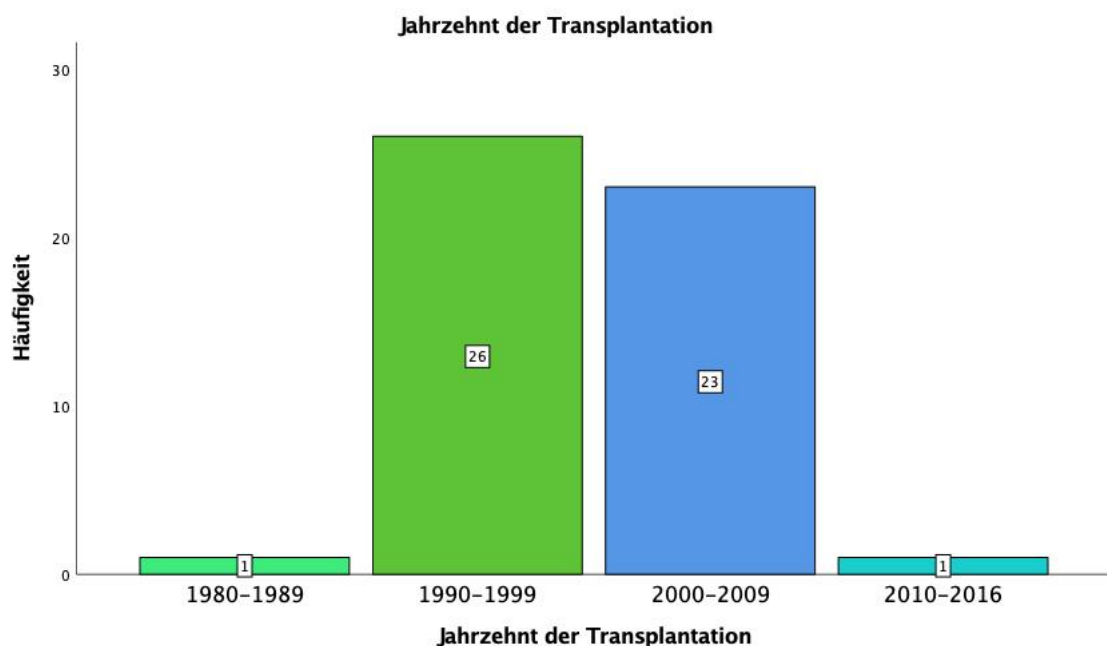


Abbildung 9: Jahrzehnt der Transplantation

4.3.2 Vergleich der zu untersuchenden Gruppen in Bezug auf das Transplantationsjahrzehnt

Verglich man die beiden Gruppen hinsichtlich des Datums der Transplantation, so zeigte sich ein p-Wert von 0,722 im exakten Test nach Fisher.

Die meisten Herz-Lungentransplantationen wurden im Kollektiv der Kinder im Zeitraum von 1990-1999 durchgeführt (11/17). Sechs Kinder wurden im Zeitraum von 2000-2009 operiert. Die Hälfte der erwachsenen Patienten unterzog sich im Zeitraum von 2000-2009 der Organtransplantation (17/34). Weitere 15 Patienten, die älter als 18 Jahre waren, ließen sich im vorhergehenden Jahrzehnt operieren. Im Zeitraum von 1980-1989 und im Zeitraum von 2009-2016 wurde ein erwachsener Patient herz-lungentransplantiert.

4.4 Indikationen zur Herz-Lungentransplantation

4.4.1 Allgemeine Daten zur Indikation

Die Indikationen, die zur Notwendigkeit einer Herz-Lungentransplantation geführt haben, konnten in zwei große Gruppen eingeteilt werden. Zum einen wurden zwölf Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie herz-lungentransplantiert. Zum anderen war bei 39 Patienten eine Herz-Lungentransplantation aufgrund eines angeborenen Herzfehlers nötig. Häufig war es in Folge des angeborenen Herzfehlers schon zu einer Eisenmenger-Reaktion gekommen, was eine reine Herztransplantation unmöglich machte.

Die Gruppe der angeborenen Herzfehler wurde wiederum in die häufigsten Herzfehler aufgeteilt. Dabei zeigte sich folgende Verteilung:

Am häufigsten wurden Patienten mit einer Kombination aus einer Pulmonalatresie mit einem Ventrikelseptumdefekt herz-lungentransplantiert (9/41). Der reine Ventrikelseptumdefekt führte in acht Fällen zur Transplantation. Drei Patienten mussten sich einer Herz-Lungentransplantation aufgrund einer reinen Pulmonalatresie unterziehen, vier Patienten aufgrund eines Ductus arteriosus. In sechs Fällen ging der Organtransplantation eine Transposition der großen Arterien voraus. Neun Fälle waren durch andere komplexe, kongenitale Herzvitien geprägt.

Hierzu wurden auch Fälle mit Ventrikelseptumdefekt, welche mit einem anderen Herzfehler kombiniert waren, gezählt.

Abbildung 10 verdeutlicht die Verteilung der Indikationen.

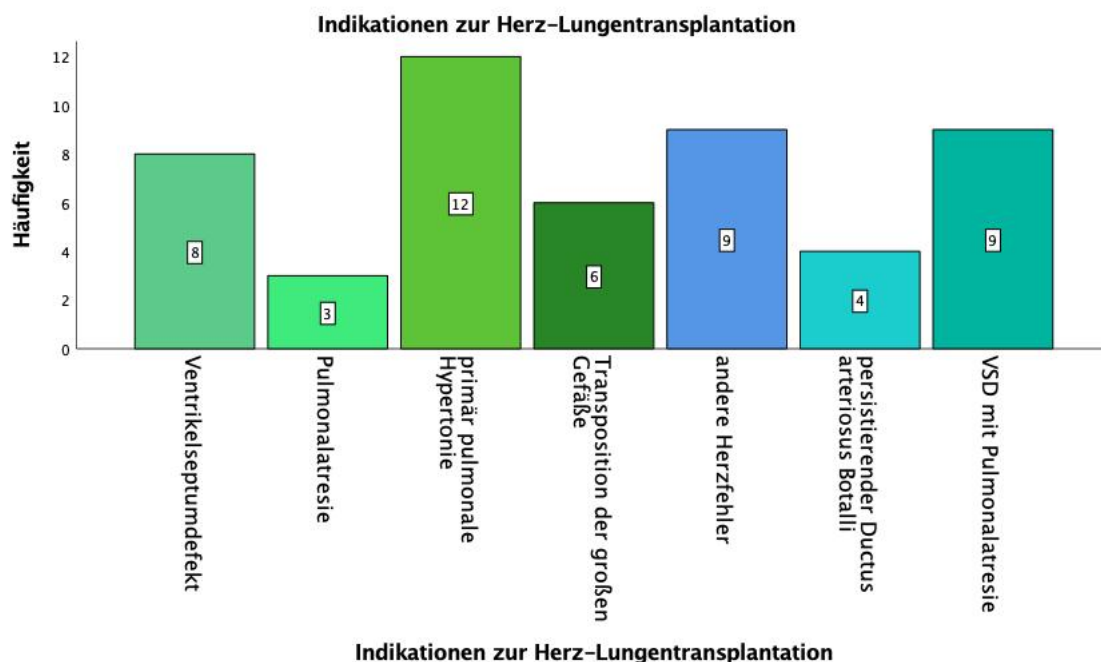


Abbildung 10: Indikationen zur Herz-Lungentransplantation

4.4.2 Indikationen zur Herz-Lungentransplantation im Gruppenvergleich

Im Patientenkollektiv der Erwachsenen wurden laut Einschlusskriterien der Studie nur Patienten mit angeborenen Herzfehlern berücksichtigt. Die zwölf Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie sind demnach nur Patienten, welche jünger als 18 Jahre waren. Zudem unterzogen sich zwei Kinder aufgrund eines Ventrikelseptumdefekts und einer Pulmonalatresie einer Transplantation. Bei einem Kind war eine reine Pulmonalatresie Grund für die Herz-Lungentransplantation, bei keinem Kind ein reiner Ventrikelseptumdefekt. Neben den oben genannten Herzvitien und der PAH mussten zwei Kinder aufgrund eines komplexen kongenitalen Herzfehlers operiert werden.

Im Kollektiv der Erwachsenen war neben komplexen anderen kongenitalen Herzvitien (7/34) der reine Ventrikelseptumdefekt, meist mit Eisenmengerreaktion, die führende Indikation zur Transplantation (8/34). Eine Kombination aus VSD und Pulmonalatresie führte in sieben Fällen zur Transplantation.

Im Gegensatz zur Gruppe der Kinder mussten sich auch Erwachsene mit einer Transposition der großen Arterien dem Eingriff unterziehen (6/34). Die Pulmonalatresie führte in zwei Fällen, der offene Ductus arteriosus in vier Fällen zur Herz-Lungentransplantation. Abbildung 11 stellt dies graphisch dar.

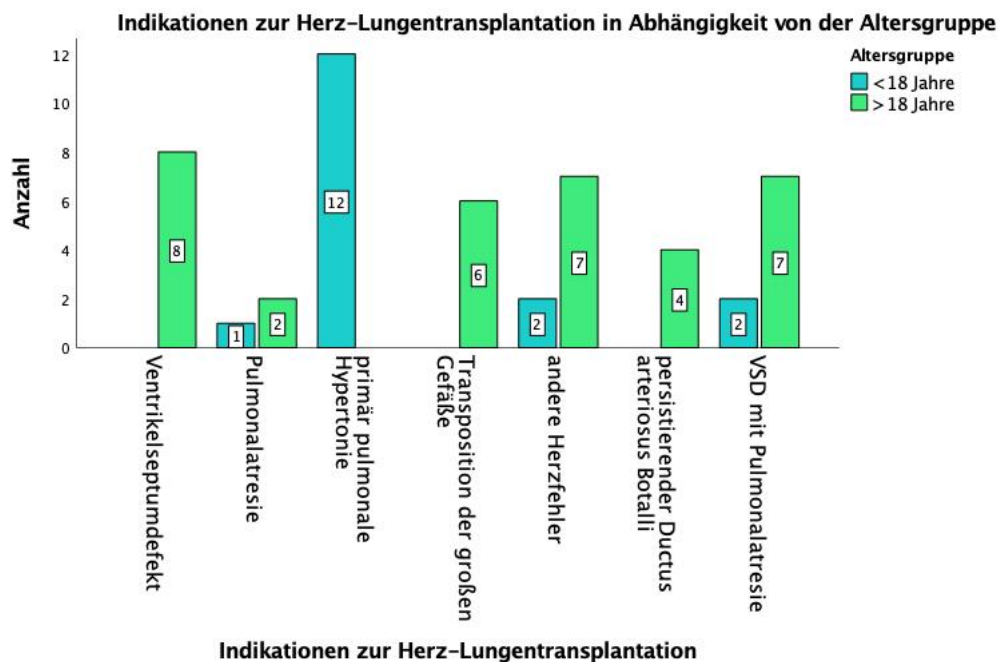


Abbildung 11: Indikationen zur Herz-Lungtransplantation in Abhängigkeit von der Altersgruppe

4.5 Früh- und Langzeitmortalität nach Herz-Lungtransplantation

Von den 51 herz-lungentransplantierten Patienten haben 18 Patienten bis zum Endpunkt der Studie am 01.01.2016 überlebt. 33 Patienten sind vor Studienende verstorben.

Wie in Abbildung 12 dargestellt haben in der Gruppe der Erwachsenen von 34 Patienten zwölf Patienten bis zum 01.01.2016 überlebt, 22 sind vorher verstorben. Bei den Kindern haben sechs der 17 Patienten bis zum Studienende überlebt, elf sind verstorben.

Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 1.

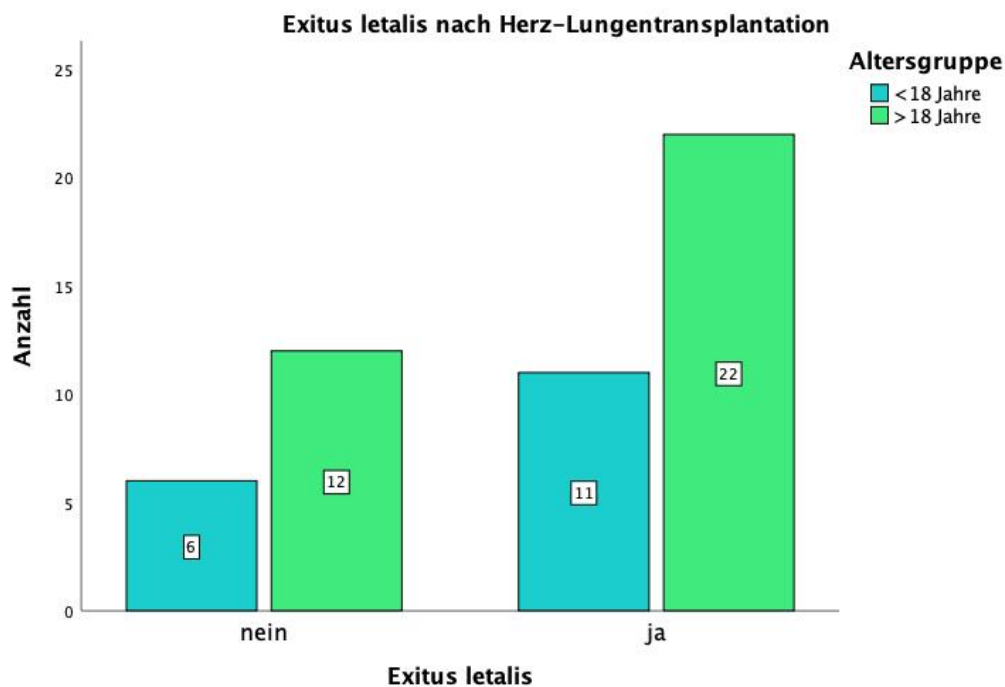


Abbildung 12: Exitus letalis nach Herz-Lungentransplantation

4.6 Langzeit-Überleben nach Herz-Lungentransplantation

Das Gesamtüberleben und das Überleben der beiden Patientengruppen wurden im Hinblick auf verschiedene Parameter untersucht.

Die Frühmortalität beschreibt das Versterben eines Patienten innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage.

Des Weiteren wurde das Überleben des Gesamtkollektivs und der beiden Patientengruppen im Einzelnen im Hinblick auf das sogenannte konditionelle Überleben untersucht. Dies bedeutet, dass alle Patienten, die das erste postoperative Jahr überlebt haben, in die Kaplan-Meier-Kurve aufgenommen wurden. Da die Mortalität im ersten Jahr nach der Herz-Lungentransplantation am höchsten ist, kann mittels des angepassten Überlebens eine aussagekräftigere Prognose über das weitere Überleben der Patienten getätigt werden. [5]

4.6.1 Gesamtüberleben

Das Überleben des gesamten untersuchten Patientenkollektivs betrug zum Studienende 35,3%. Insgesamt verstarben 33 Patienten, 18 überlebten.

Die mediane Überlebenszeit aller Patienten betrug 6,6 Jahre. Die kürzeste Überlebenszeit betrug weniger als 24 Stunden, da der Patient intraoperativ verstarb. Die längste Überlebenszeit bis zum Studienende betrug 20 Jahre. KI [5,2; 9,1 Jahre]

Abbildung 13 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben des gesamten Kollektivs.

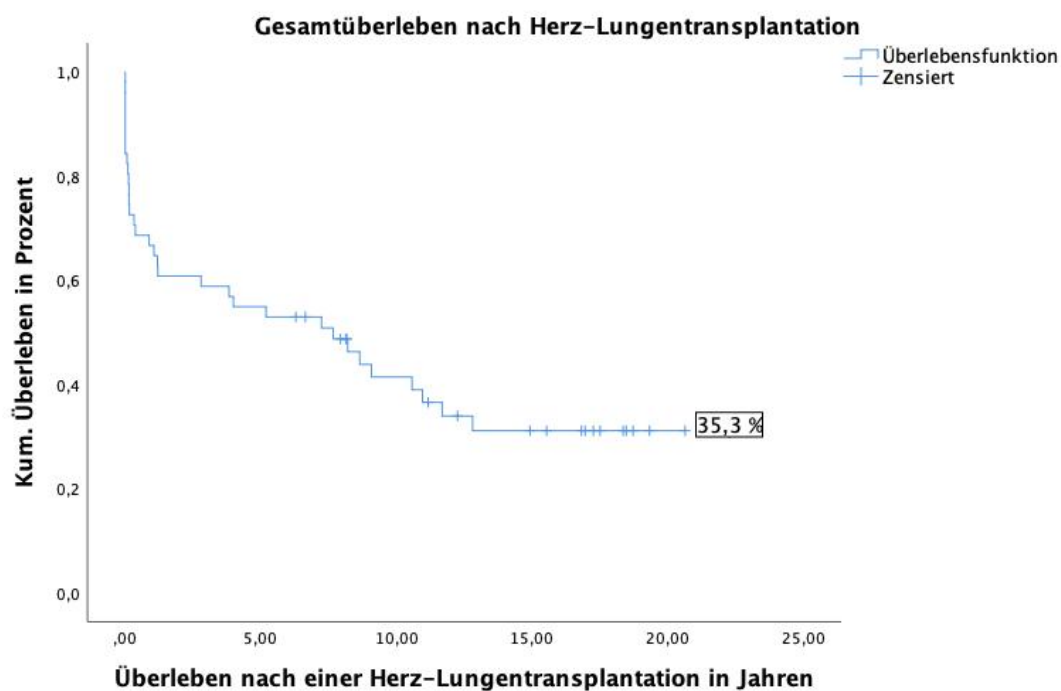


Abbildung 13: Gesamtüberleben nach Herz-Lungentransplantation

Medianes Gesamtüberleben in Jahren	Median	Minimum	Maximum
Gesamtkollektiv	6,6	<24 Stunden	20,6

Tabelle 5: Gesamtüberleben in Jahren

Das mediane angepasste Gesamtüberleben, also das Überleben aller Patienten, die das erste postoperative Jahr überlebt haben, betrug 9,8 Jahre. KI [8,6; 12,7 Jahre]

Das mediane angepasste Überleben in der Gruppe der Kinder betrug 11,3 Jahre. KI [7,9; 14,7 Jahre]

Das mediane angepasste Überleben der erwachsenen Patienten lag bei 8,9 Jahren. KI [7,4; 12,9 Jahre]. In Abbildung 14 wurde das angepasste Überleben für das Gesamtkollektiv graphisch dargestellt und in Tabelle 6 zusammengefasst.

Die mediane Überlebenszeit der während des ersten Jahres verstorbenen Patienten betrug 0,07 Jahre. KI [0,02; 0,3 Jahre]

Insgesamt verstarben während des ersten postoperativen Jahres 33,3 % (n=17).

Das 1-Jahres-Überleben lag demnach bei 66,7% (n=34).

Das 5-Jahres-Überleben der analysierten Patienten lag bei 54,9 % (n=28). Während der ersten 5 Jahre nach der Operation verstarben somit 23 Patienten.

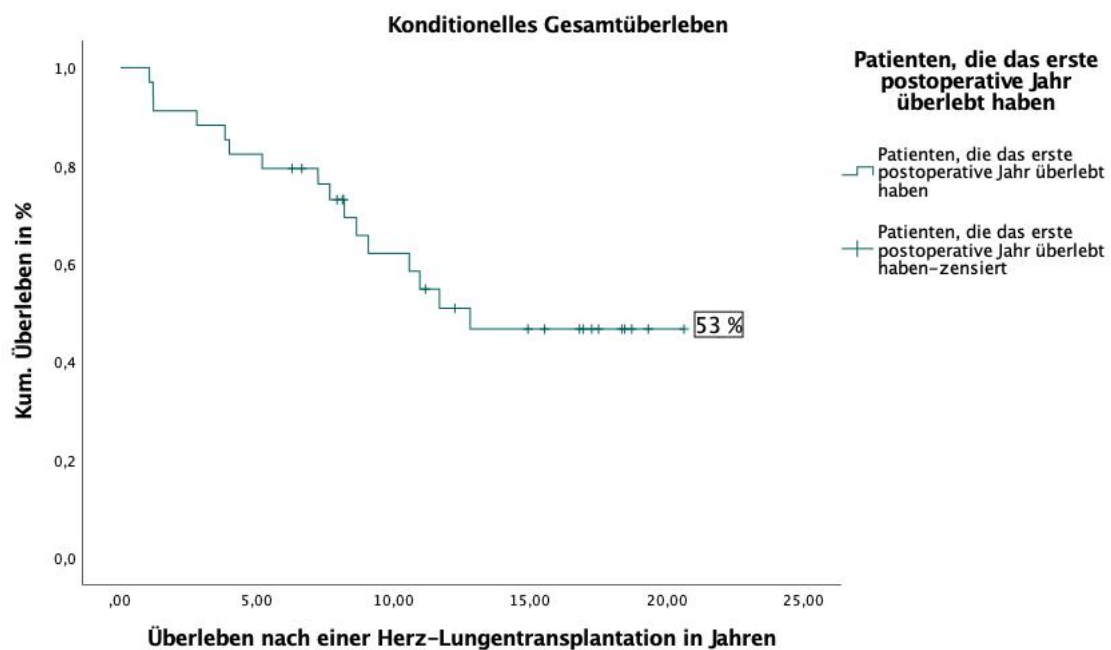


Abbildung 14: Konditionelles Gesamtüberleben

Medianes angepasstes Überleben in Jahren	Median	Minimum	Maximum
Gesamtkollektiv	9,8	1	20,6
Kinder	11,3	2,8	20,6
Erwachsene	8,9	1,1	19,3

Tabelle 6: Medianes angepasstes Überleben

4.6.2 Überleben in Abhängigkeit von der Altersgruppe

Das durchschnittliche Überleben in der Gruppe der Erwachsenen betrug 3,2 Jahre. Der Patient mit der kürzesten Überlebenszeit verstarb auf dem Operationstisch. Der Patient, der bis zum Studienende am längsten überlebte, lebte 19 Jahre. KI [3,7; 8,4 Jahre]

Das durchschnittliche Überleben im Patientenkollektiv der Kinder betrug 8,2 Jahre. Das minimale Überleben belief sich auf einen Tag nach der Operation. Das Überlebensmaximum bei den Kindern betrug 20 Jahre bis zum Studienende. KI [5,7; 12,9 Jahre]

Das mittels Kaplan-Meier-Kurve analysierte Überleben, welches in Abbildung 15 dargestellt wurde, betrug für beide Gruppen 35,3%. Zur statistischen Überprüfung wurde der Log-Rank-Test durchgeführt. Dieser ergab einen p-Wert von 0,440.

Tabelle 7 fasst die Überlebenszeit in Jahren der beiden Altersgruppe mit Median, Minimum und Maximum zusammen.

Das 1-Jahres-Überleben in der Gruppe der Kinder betrug 82,4% (n=14). Das 1-Jahres-Überleben bei den erwachsenen Organempfängern belief sich auf 58,9% (n=20). Im exakten Test nach Fisher ergab sich ein p-Wert von 0,122.

Im Hinblick auf das 5-Jahres-Überleben ergab sich im exakten Test nach Fisher ein p-Wert von 0,381.

Das 5-Jahres-Überleben in der Altersgruppe der unter 18-jährigen betrug 64,8 % (n=11). Das 5-Jahres-Überleben der über 18-jährigen betrug 50% (n=17).

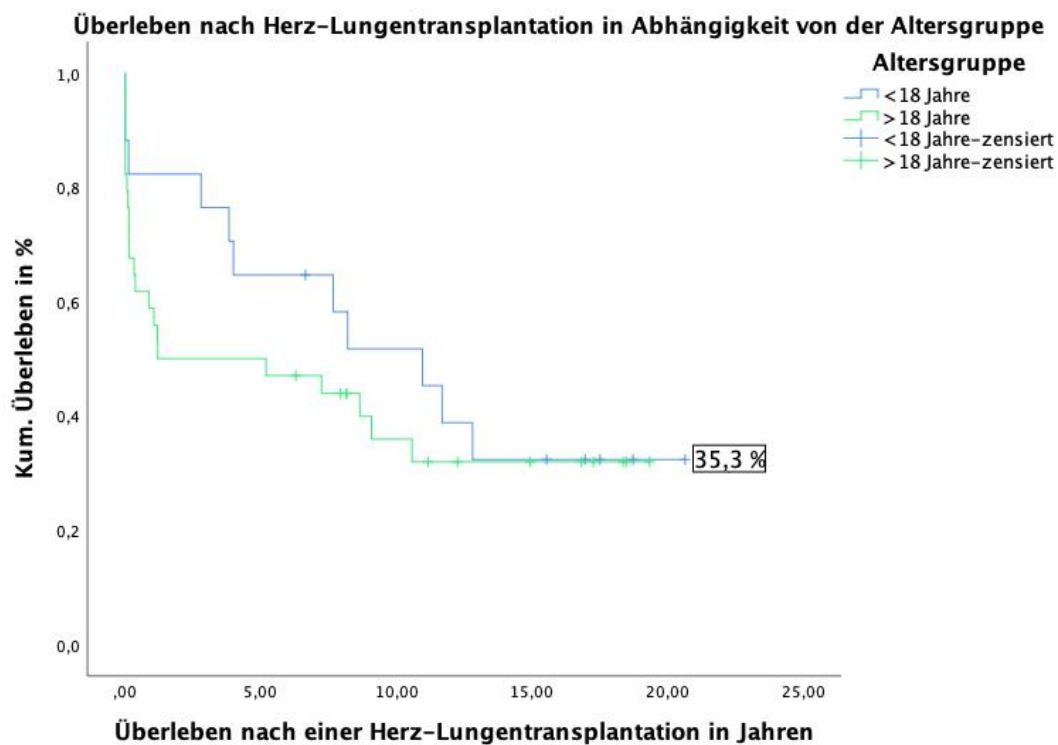


Abbildung 15: Überleben nach Herz-Lungentransplantation in Abhängigkeit von der Altersgruppe

Überleben in Jahren	Median	Minimum	Maximum
Erwachsene	3,2	<24 Stunden	19
Kinder	8,2	<24 Stunden	20,6

Tabelle 7: Überleben in Jahren in Abhängigkeit von der Altersgruppe

Das mediane angepasste Überleben der Erwachsenen betrug 8,9 Jahre. KI [7,4; 12,9 Jahre]

Das mediane angepasste Überleben betrug der Kinder 11,3 Jahre. KI [7,8; 14,7 Jahre]

Die Kaplan-Meier Kurve hierfür wurde in Abbildung 16 dargestellt.

Im Log-Rank-Test ergab sich ein p-Wert von 0,382.

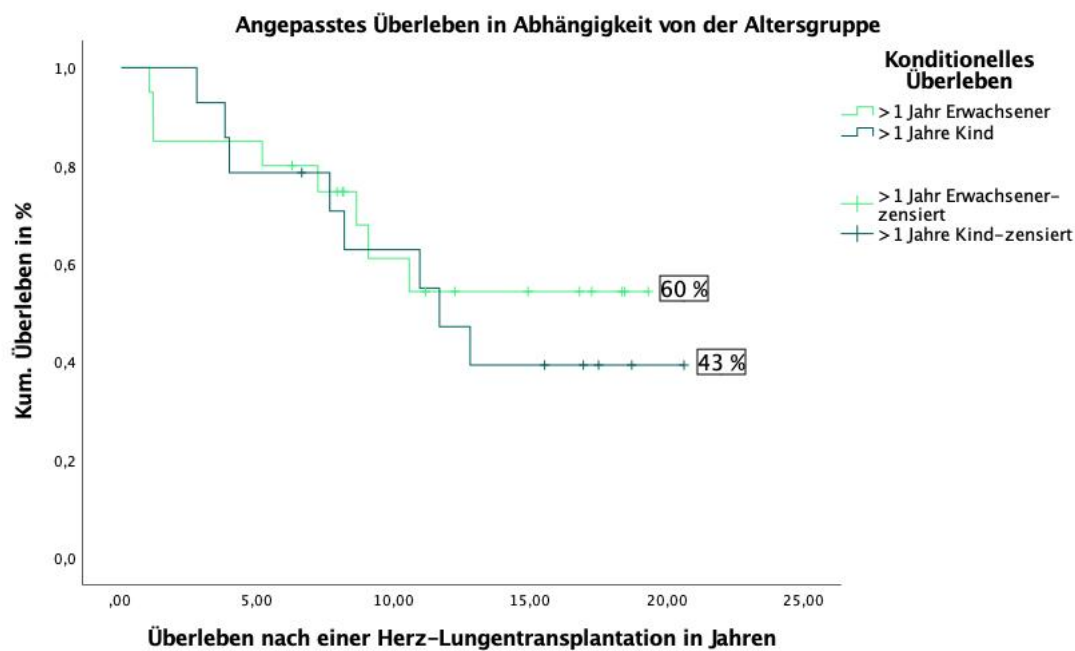


Abbildung 16: Angepasstes Überleben in Abhängigkeit von der Altersgruppe

4.6.3 Überleben in Abhängigkeit von der Indikation

Wie in Tabelle 8 dargestellt, betrug das mediane Überleben von Patienten mit Ventrikelseptumdefekt 5,7 Jahre (min.: 1 Tag, max.: 19 Jahre), das der Patienten mit Pulmonalatresie 0,4 Jahre (min.: ein Tag, max.: 7,2 Jahre). KI [0,7; 14,8 Jahre]; KI [-7,58; 12,7 Jahre] Mit einer Kombination aus VSD und Pulmonalatresie überlebten die Patienten durchschnittlich 8,2 Jahre (min.: null Tage, max.: 12,8 Jahre). KI [1,6; 9,7 Jahre] Patienten mit einer angeborenen Transposition der großen Arterien hatten ein durchschnittliches Überleben von 7,2 Jahren (min.: zwei Tage, max.: 14,9 Jahre). KI [1; 13 Jahre] Die Patienten der Gruppe mit anderen komplexen kongenitalen Herzfehlern überlebten durchschnittlich 5,2 Jahre (min.: null Tage, max.: 18,5 Jahre), die Patienten mit offenem Ductus arteriosus 0,1 Jahre (min.: ein Tag, max.: 7,9 Jahre). KI [1,6; 14,1 Jahre]; KI [-4,2; 8,3 Jahre] Die Kinder, bei denen eine primäre pulmonal arterielle Hypertonie zur Herz-Lungentransplantation geführt hat, zeigten ein medianes Überleben von 7,9 Jahren (min.: 0 Tage, max.: 20,6 Jahre). KI [5,7; 14,8 Jahre]

Im Log-Rank-Test ergab sich ein p-Wert von 0,160.

Überleben in Jahren	Median	Minimum	Maximum
VSD	5,7	0,01	19,3
Pulmonalatresie	0,4	0,01	7,2
VSD + PA	8,2	<24 Stunden	12,8
TGA	7,2	0,01	14,9
PDA	0,1	0,01	7,9
Andere Herzfehler	5,2	<24 Stunden	18,5
PPH	7,9	<24 Stunden	20,6

Tabelle 8: Überleben in Jahren in Abhängigkeit von der Indikation

4.6.4 Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

Das mediane Überleben der weiblichen organtransplantierten Patienten betrug 3,8 Jahre. Die minimale Überlebenszeit einer Frau betrug weniger als einen Tag, da sie an akutem Leberversagen postoperativ schnell verstarb. Die maximale Überlebenszeit unter den Patientinnen betrug 19 Jahre. KI [3,3; 8,4 Jahre]

Das mediane Überleben des männlichen Patientenkollektivs betrug 8,2 Jahre. Ein organtransplanter Mann überlebte maximal 20 Jahre. Der früheste Tod unter den Männern und Jungen trat am ersten postoperativen Tag ein. KI [5,7; 11,8 Jahre]

Im Log-Rank-Test zeigte sich ein p-Wert von 0,062. Der Log-Rank-Test bezüglich des Vergleichs des konditionellen Überlebens der beiden Gruppen ergab einen p-Wert von 0,036.

Abbildung 17 zeigt das Überleben nach einer Herz-Lungentransplantation in Abhängigkeit vom Geschlecht. Abbildung 18 hingegen zeigt in einer Kaplan-Meier Kurve das angepasste Überleben der Patienten, die das erste postoperative Jahr überlebten, in Abhängigkeit vom Geschlecht.

Tabelle 9 fasst das Überleben in Jahren in Abhängigkeit vom Geschlecht zusammen.

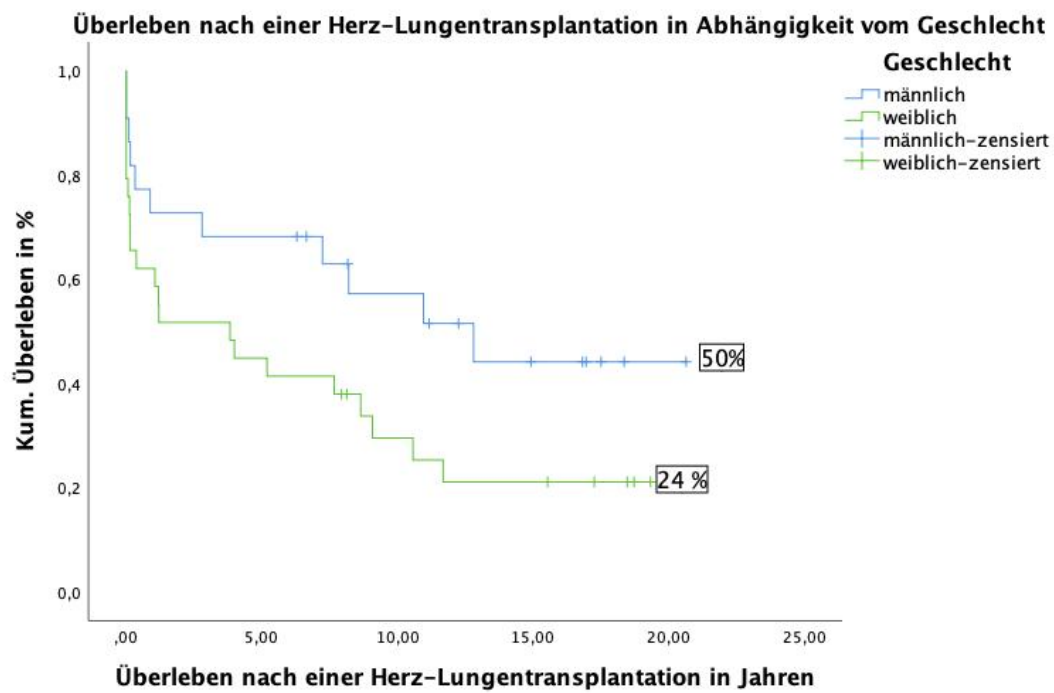


Abbildung 17: Überleben nach einer Herz-Lungentransplantation in Abhängigkeit vom Geschlecht

Überleben in Jahren	Median	Minimum	Maximum
weiblich	3,8	<24 Stunden	19,3
männlich	8,2	0,01	20,6

Tabelle 9: Überleben in Jahren in Abhängigkeit vom Geschlecht

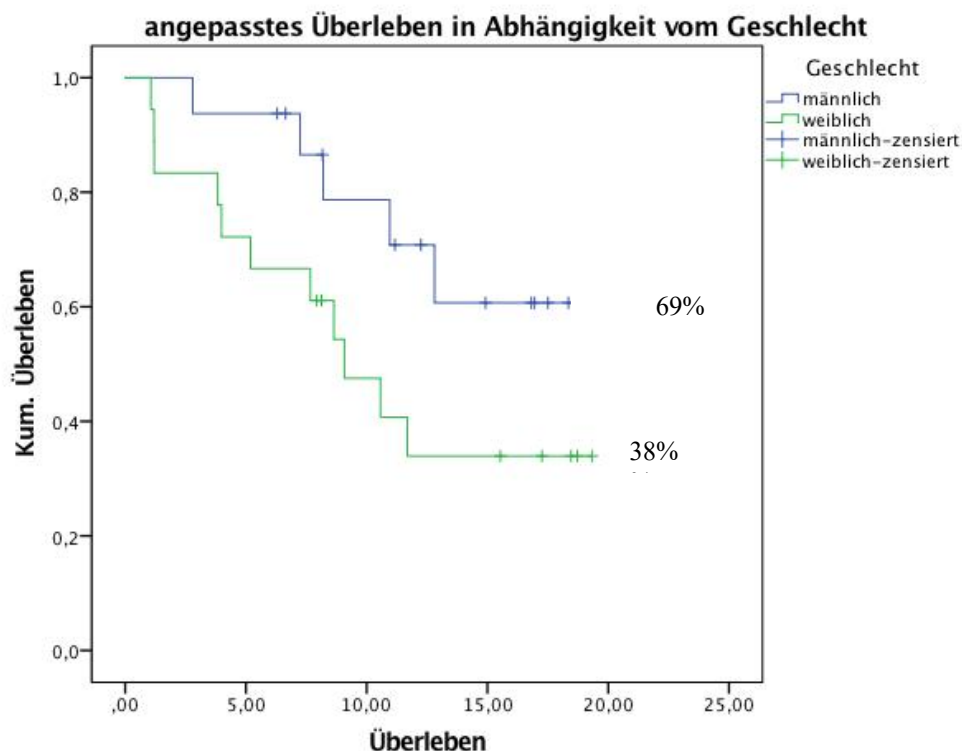


Abbildung 18: Angepasstes Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

4.6.5 Überleben in Abhängigkeit vom Transplantationsjahrzehnt

Das Überleben des 1986 transplantierten Patienten betrug einen Monat. Die mediane Überlebenszeit eines im Zeitraum von 1990-1999 herz-lungentransplantierten Patienten betrug 8,6 Jahre. Der früheste Tod in diesem Zeitraum trat am Operationstag ein. Das längste Überleben betrug 20 Jahre. KI [6,3; 12,4 Jahre]

Im darauffolgenden Jahrzehnt (2000-2009) betrug das mediane Überleben 5,2 Jahre. Hier trat der früheste Tod am ersten postoperativen Tag ein. Die maximale Überlebenszeit lag bei 15,5 Jahren. KI [3; 7,5 Jahre]

Der im Jahr 2010 transplantierte Patient überlebte einen Monat, bevor er verstarb.

Der Log-Rank-Test ergab einen p-Wert von 0,126. Abbildung 19 und Tabelle 10 veranschaulichen diese Werte.

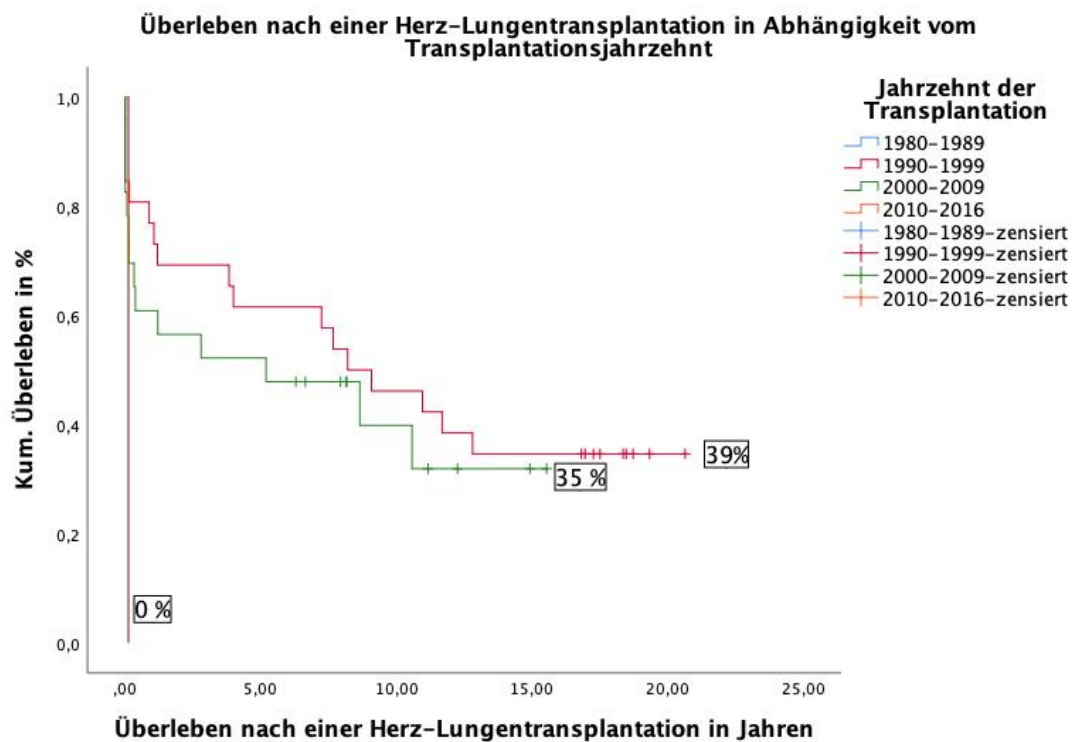


Abbildung 19: Überleben nach einer Herz-Lungentransplantation in Abhängigkeit vom Transplantationsjahrzehnt

Überleben in Jahren	Median	Minimum	Maximum
1980-1989	0,1		
1990-1999	8,6	<24 Stunden	20,6
2000-2009	5,2	0,01	15,5
2010-2016	0,1		

Tabelle 10: Überleben in Jahren in Abhängigkeit vom Transplantationsjahrzehnt

4.6.6 Überleben in Abhängigkeit von Voroperationen

Das durchschnittliche Überleben voroperierter Patienten betrug 0,2 Jahre. Der früheste Tod trat noch am Operationstag ein. Das maximale Überleben lag bei 18,4 Jahren. KI [0,6; 7,2 Jahre]

Das mediane Überleben der Patienten, die sich vor der Herz-Lungentransplantation keiner anderen Operation unterziehen mussten, betrug 8,0 Jahre.

Auch hier verstarb ein Patient bereits am ersten postoperativen Tag. Die längste Überlebenszeit betrug 20 Jahre. KI [6,1; 10,8 Jahre]

Im Log-Rank-Test ergab sich für diesen Vergleich ein p-Wert von 0,027.

Im Altersgruppenvergleich ergab sich folgendes Ergebnis, welches in Abbildung 20 und 21 verdeutlicht wird.

Das mediane Überleben der Erwachsenen mit Voroperation lag bei 0,15 Jahren, das der voroperierten Kinder bei 0,01 Jahren. Im Vergleich dazu lag das mediane Überleben der Erwachsenen ohne Voroperation bei 8,6 Jahren, das der nicht-voroperierten Kinder bei 11,7 Jahren. Im Log-Rank-Test ergab sich ein p-Wert von 0,040.

Überleben nach einer Herz-Lungtransplantation in Abhängigkeit von einer Voroperation und der Altersgruppe

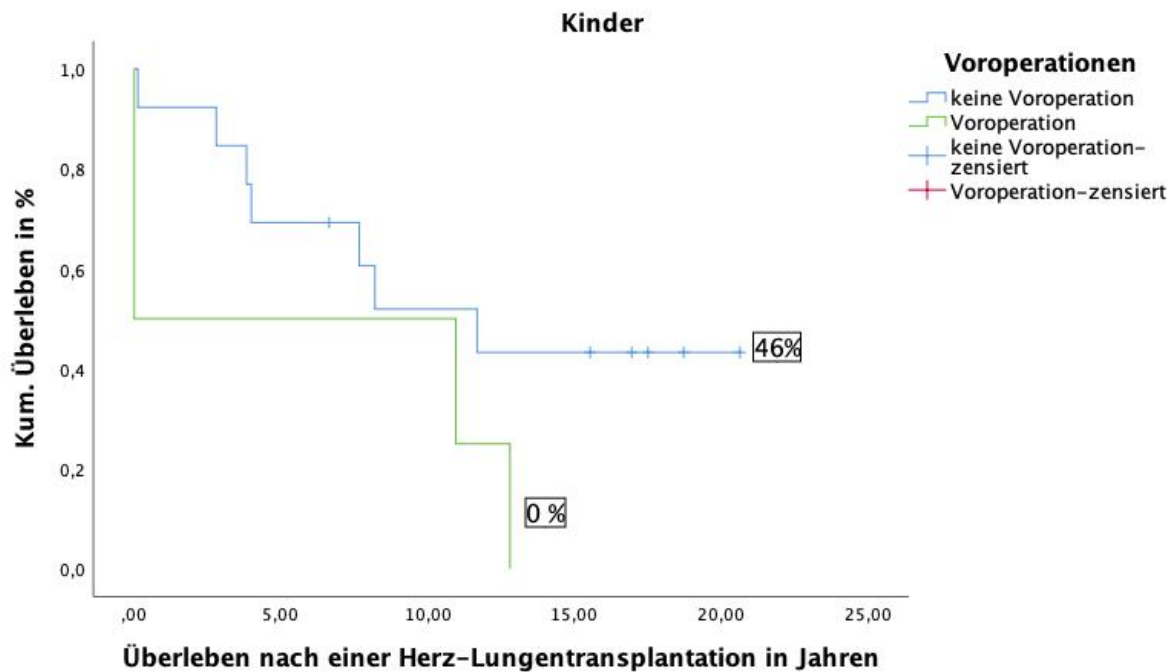


Abbildung 20: Überleben nach einer Herz-Lungtransplantation in Abhängigkeit von einer Voroperation und der Altersgruppe - Kinder

Überleben nach einer Herz-Lungentransplantation in Abhängigkeit von einer Voroperation und der Altersgruppe

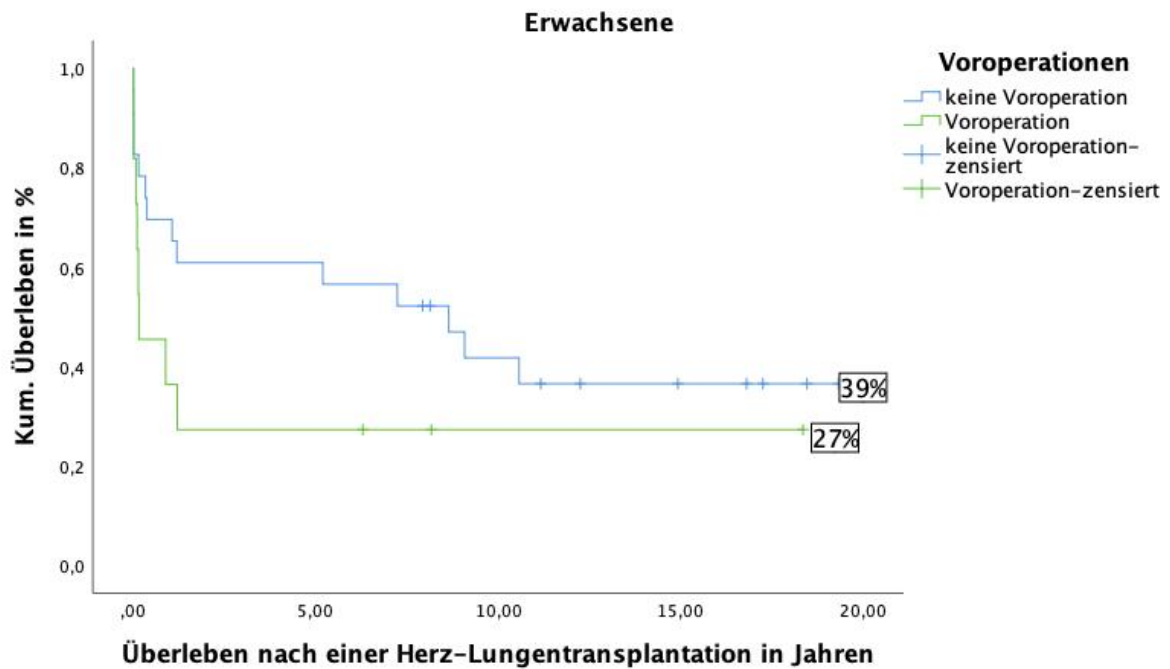


Abbildung 21: Überleben nach einer Herz-Lungentransplantation in Abhängigkeit von einer Voroperation und der Altersgruppe - Erwachsene

4.7 Frühmortalität

Als Frühmortalität wird im Folgenden die Sterblichkeit während der ersten 30 postoperativen Tage bezeichnet.

4.7.1 Frühmortalität des Gesamtkollektivs

Zehn der 51 analysierten Patienten verstarben innerhalb der ersten 30 Tage nach der Herz-Lungentransplantation.

41 Patienten überlebten länger als 30 Tage.

4.7.2 Frühmortalität in Abhängigkeit von der Altersgruppe

Im Vergleich der zwei zugrundeliegenden Gruppen ergab sich das in Abbildung 22 dargestellte Ergebnis.

In der Gruppe der Erwachsenen überlebten 26 der 34 Patienten die ersten 30 postoperativen Tage, acht verstarben. Im Kollektiv der Kinder verstarben hingegen nur zwei Patienten in den ersten 30 Tagen, 15 der 17 Kinder überlebten diesen Zeitraum.

Der exakte Test nach Fisher zum Vergleich der beiden Gruppen ergab einen p-Wert von 0,463.

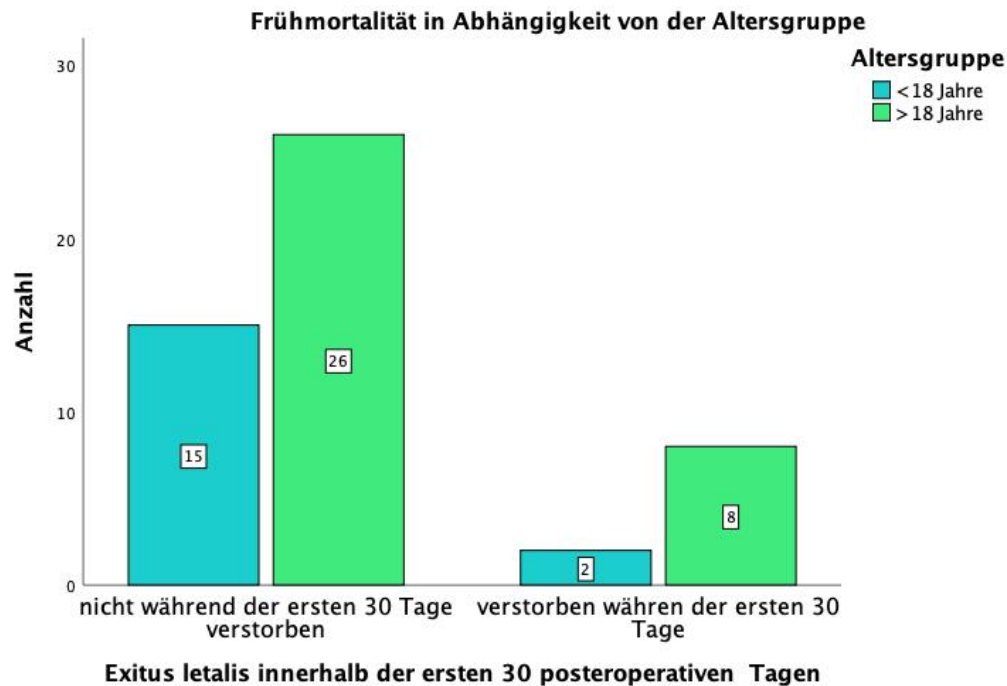


Abbildung 22: Frühmortalität in Abhängigkeit von der Altersgruppe

4.7.3 Frühmortalität in Abhängigkeit von der Indikation

Patienten, deren Grunderkrankung eine primäre pulmonal arterielle Hypertonie war, überlebten die 30 ersten postoperativen Tage alle. In der Gruppe der Patienten mit reinem Ventrikelseptumdefekt verstarb nur ein Patient während dieses Zeitraums.

Von den Patienten mit VSD und Pulmonalatresie verstarben drei Patienten innerhalb der ersten 30 Tage, ein Patient mit reiner Pulmonalatresie verstarb während dieses Zeitraums. In der Gruppe der Patienten mit anderen komplexen kongenitalen Herzfehlern überlebten sieben der neun Patienten die erste postoperative Phase. Von den Patienten mit persistierendem Ductus arteriosus verstarben zwei Patienten und innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer Transposition der großen Gefäße ein Patient während der ersten 30 Tage. Im exakten Test nach Fisher ergab sich ein p-Wert von 0,184. Tabelle 11 fasst die oben genannten Ergebnisse zusammen.

Tod innerhalb der ersten 30 Tage	Verstorben	Überlebt
VSD	1	7
PA	1	2
VSD + PA	3	6
TGA	1	5
PDA	2	2
Andere Herzfehler	2	7
PPH	Kein Patient während der ersten 30 Tage verstorben	12

Tabelle 11: Frühmortalität in Abhängigkeit von der Indikation

4.8 Voroperationen und Komplikationen

Insgesamt wurden 15 Patienten schon mindestens einmal vor der Herz-Lungentransplantation voroperiert. Aus den Operationsberichten war ersichtlich, dass vor allem die veränderte Anatomie und die starke Kollateralisierung der Gefäße im ehemaligen Operationsgebiet einen erhöhten Schwierigkeitsgrad für den Operateur darstellten. Im Folgenden sollte nun die mit einer Voroperation verbundene Frühsterblichkeit nach der erfolgten Herz-Lungentransplantation dargestellt werden. Zudem wurde analysiert, ob es gehäuft zu Blutungen mit nachfolgender Re-Thorakotomie nach der Operation kam.

4.8.1 Blutungen bei voroperierten Patienten

Insgesamt mussten sich elf der 15 voroperierten Patienten aufgrund einer postoperativen Blutung einer weiteren Thorakotomie unterziehen. Nur bei sieben der 36 Patienten ohne Voroperation bedurfte es einer Re-Thorakotomie aufgrund einer Blutung.

Im exakten Test nach Fisher ergab sich ein p-Wert von 0,001. In Abbildung 23 wurde die oben genannte Verteilung graphisch dargestellt.

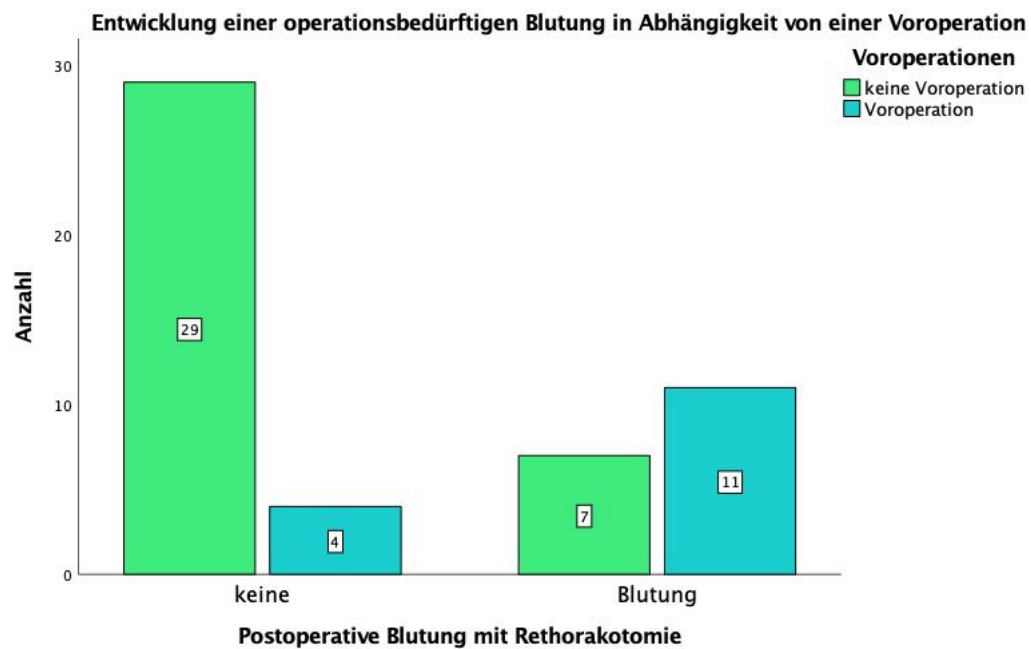


Abbildung 23: Entwicklung einer operationsbedürftigen Blutung in Abhängigkeit von einer Voroperation

4.8.2 Frühmortalität im Vergleich von voroperierten und nicht-voroperierten Patienten

Wie Abbildung 24 zeigt, verstarben sechs der 15 voroperierten Patienten während der ersten 30 Tage nach der Herz-Lungentransplantation. Davon waren zwei Kinder und vier Erwachsene. Nur vier Patienten der Gruppe ohne Voroperation verstarben während dieses Zeitraums. Im exakten Test nach Fisher zeigte sich ein p-Wert von 0,047.

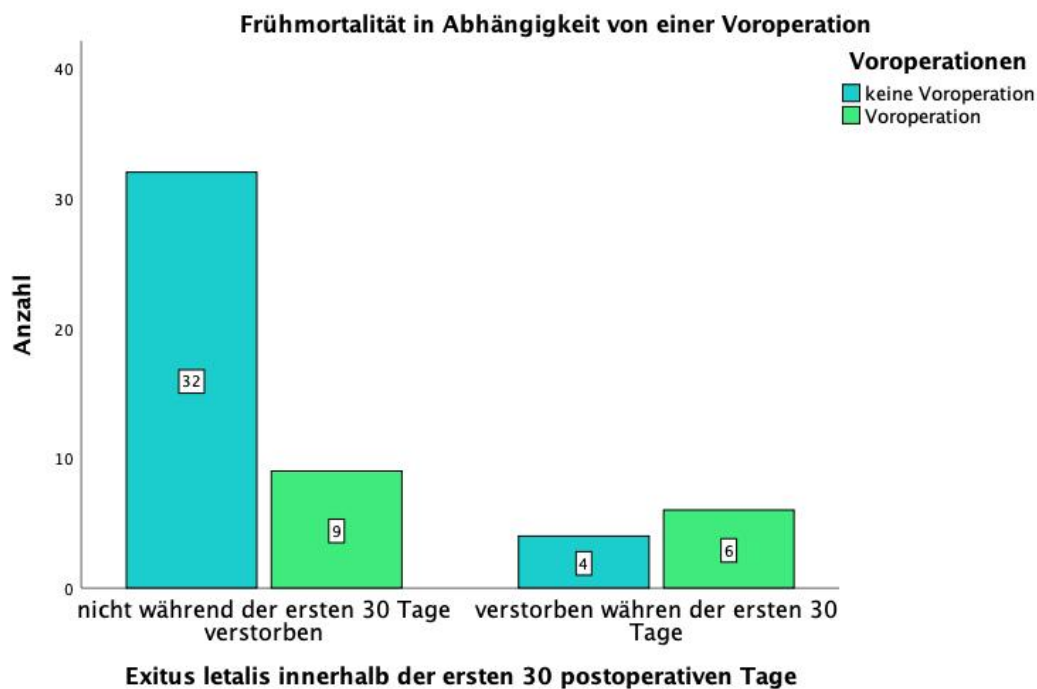


Abbildung 24: Frühmortalität in Abhängigkeit von einer Voroperation

4.9 Wartezeit auf die Herz-Lungentransplantation

Die Wartezeit wurde ab dem ersten Listungstag bei Eurotransplant bestimmt. Insgesamt konnte die Wartezeit bis zur Transplantation von 47 Patienten analysiert werden. Bei vier Patienten war das Listungsdatum unbekannt.

Die mediane Wartezeit aller Patienten betrug 3,9 Monate. Die kürzeste Wartezeit betrug 0,2 Monate, die längste belief sich auf 30,5 Monate. KI [4,8; 9,4 Monate]

4.9.1 Wartezeit im Altersgruppenvergleich

Die folgenden Werte wurden in Tabelle 12 zusammengefasst.

Die mediane Wartezeit auf eine Herz-Lungentransplantation betrug in der Gruppe der Erwachsenen 4,1 Monate. KI [4,2; 9,6 Monate]

Kinder warteten im Durchschnitt 2,7 Monate. KI [2,7; 12,5 Monate]

Die kürzeste Wartezeit betrug in beiden Gruppen 0,2 Monate. Im Kollektiv der Kinder musste ein Kind mit einer Wartezeit von 30,5 Monaten am längsten auf passende Spenderorgane warten. In der Gruppe der Erwachsenen betrug die längste Wartezeit bis zur Transplantation 28,7 Monate. Im Mann-Whitney-U-Test ergab sich ein p-Wert von 0,767.

Wartezeit in Monaten	Median	Minimum	Maximum
Erwachsene	4,1	0,2	28,7
Kinder	2,7	0,2	30,5

Tabelle 12: Wartezeit auf die Transplantation in Monaten in Abhängigkeit von der Altersgruppe

4.10 Ischämiezeit

Als Ischämiezeit wird die Zeit zwischen dem Abklemmen der Aorta am Spenderorgan und Reperfusion der Spenderorgane nach Implantation in den Empfängerthorax bezeichnet. [92]

Insgesamt war von 38 Patienten eine Ischämiezeit dokumentiert, bei 13 Patienten konnte keine dokumentierte Ischämiezeit gefunden werden.

Die mediane Ischämiezeit des Gesamtkollektivs betrug 290 Minuten. Die kürzeste Ischämiezeit belief sich auf 90 Minuten, die längste auf 620 Minuten. KI [276; 337 Minuten]

4.10.1 Ischämiezeit im Altersgruppenvergleich

Wie in Tabelle 13 dargestellt, betrug die mediane Ischämiezeit in der Gruppe der erwachsenen Organempfänger 290 Minuten, die der Kinder 286,5 Minuten. Die kürzeste Ischämiezeit im Kollektiv der Erwachsenen betrug 90 Minuten, die längste 620 Minuten. KI [261;336 Minuten]

In der Gruppe der unter 18-Jährigen betrug die kürzeste Ischämiezeit der Organe 211 Minuten, die längste 480 Minuten. KI [265; 384 Minuten]

Im Mann-Whitney-U Test ergab sich ein p-Wert von 0,535.

Ischämiezeit in Minuten	Median	Minimum	Maximum
Erwachsene	290	90	620
Kinder	286,5	211	480

Tabelle 13: Ischämiezeit in Minuten in Abhängigkeit von der Altersgruppe

4.10.2 Zusammenhang zwischen langer Ischämiezeit und Frühmortalität

Zur Analyse dieses Zusammenhangs wurde die Ischämiezeit in zwei große Gruppen eingeteilt. Zum einen eine Gruppe, deren Ischämiezeit unter 240 Minuten lag, zum anderen Patienten, deren Ischämiezeit länger als 240 Minuten betrug. Insgesamt hatten 32 der 38 Patienten eine Ischämiezeit von mehr als 240 Minuten, nur bei sechs Patienten betrug die Ischämiezeit weniger als vier Stunden.

Acht dieser Patienten mit einer Ischämiezeit von über 240 Minuten verstarben innerhalb der ersten 30 Tage nach der Herz-Lungentransplantation. Nur ein Patient mit einer kürzeren Ischämiedauer verstarb innerhalb dieses Zeitraums.

Bei 13 Patienten war die Ischämiezeit nicht bekannt.

Im Chi-Quadrat-Test ergab sich für diesen Zusammenhang ein p-Wert von 0,66.

4.10.3 Überleben in Abhängigkeit von der Ischämiezeit

Das mediane Überleben der Patienten mit einer Ischämiezeit von unter 4 Stunden betrug 9,2 Jahre. Minimal überlebten diese Patienten einen Tag, die maximale Überlebensdauer betrug 19,3 Jahre. KI [2,2 Jahre; 17,7 Jahre]

In der Gruppe der Patienten mit einer Ischämiezeit von über 240 Minuten betrug das mediane Überleben 5,1 Jahre. Die minimale Überlebenszeit betrug in diesem Patientenkollektiv weniger als 24 Stunden, die maximale 20,6 Jahre. KI [4,1; 9,2 Jahre]

Bezüglich der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Ischämiezeit ergab sich im Mann-Whitney-U-Test ein p-Wert von 0,377.

Im Log-Rank-Test zeigte sich für den Unterschied in Bezug auf das Überleben dieser beiden Gruppen ein p-Wert von 0,513. In Abbildung 25 wurde dies mittels Kaplan-Meier-Kurve veranschaulicht und in Tabelle 14 zusammengefasst.

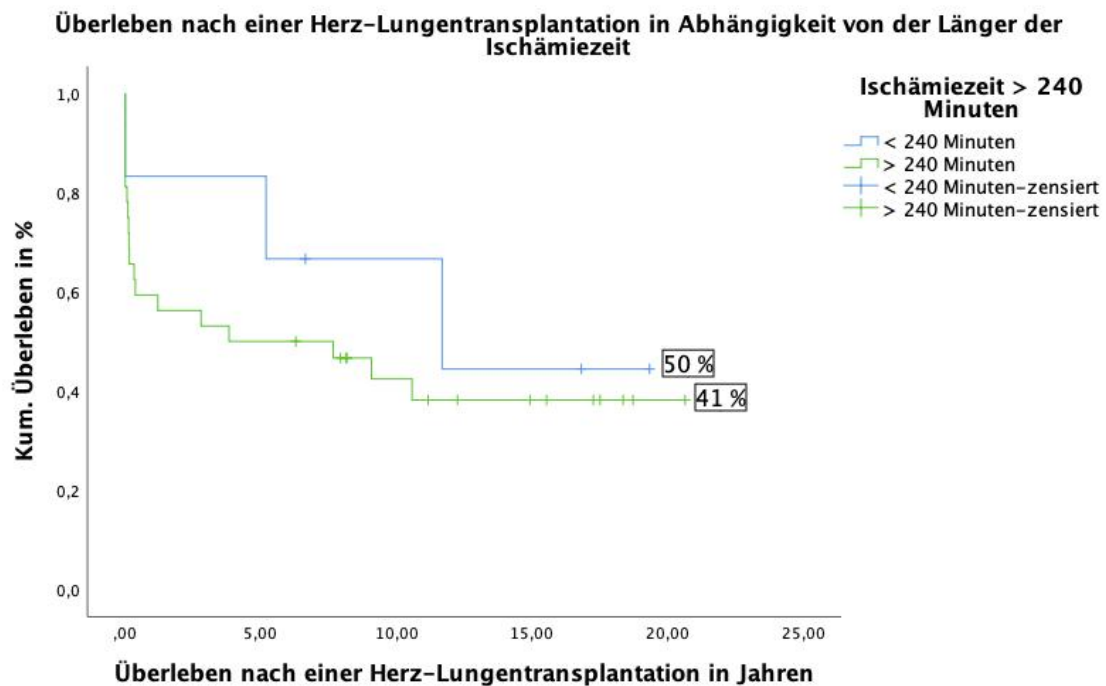


Abbildung 25: Überleben nach einer Herz-Lungentransplantation in Abhängigkeit von der Länge der Ischämiezeit

Überleben in Jahren	Median	Minimum	Maximum
Ischämiezeit <240 Minuten	9,2	0,01	19,3
Ischämiezeit > 240 Minuten	5,1	<24 Stunden	20,6

Tabelle 14: Überleben in Jahren in Abhängigkeit von der Ischämiezeit

4.11 Kardioplegie

Am LMU Klinikum München wurden verschiedene kardioplegische Lösungen verwendet. Häufig benutzt wurden zum einen die kristalline kardioplegische Lösung nach Bretschneider und zum anderen die kardioplegische Lösung der University of Wisconsin. Ab Mitte der 1990 Jahre wurde häufiger die Lösung der University of Wisconsin verwendet, die zuvor schon bei Nieren- und Lebertransplantationen benutzt wurde. [93]

Bei 42 der 51 Operationen wurde die Lösung der University of Wisconsin verwendet, davon 13 Mal bei Kindern und 29 Mal bei Erwachsenen.

Bei drei Patienten, alle davon waren älter als 18 Jahre, kam die Lösung nach Bretschneider zum Einsatz. Bei fünf Patienten wurde eine andere kardioplegische Lösung benutzt. Bei einem Patienten war die verwendete kardioplegische Lösung nicht bekannt. Im exakten Test nach Fisher zeigte sich eine exakte Signifikanz von 0,203.

Abbildung 26 veranschaulicht die Verteilung der verwendeten kardioplegischen Lösungen.

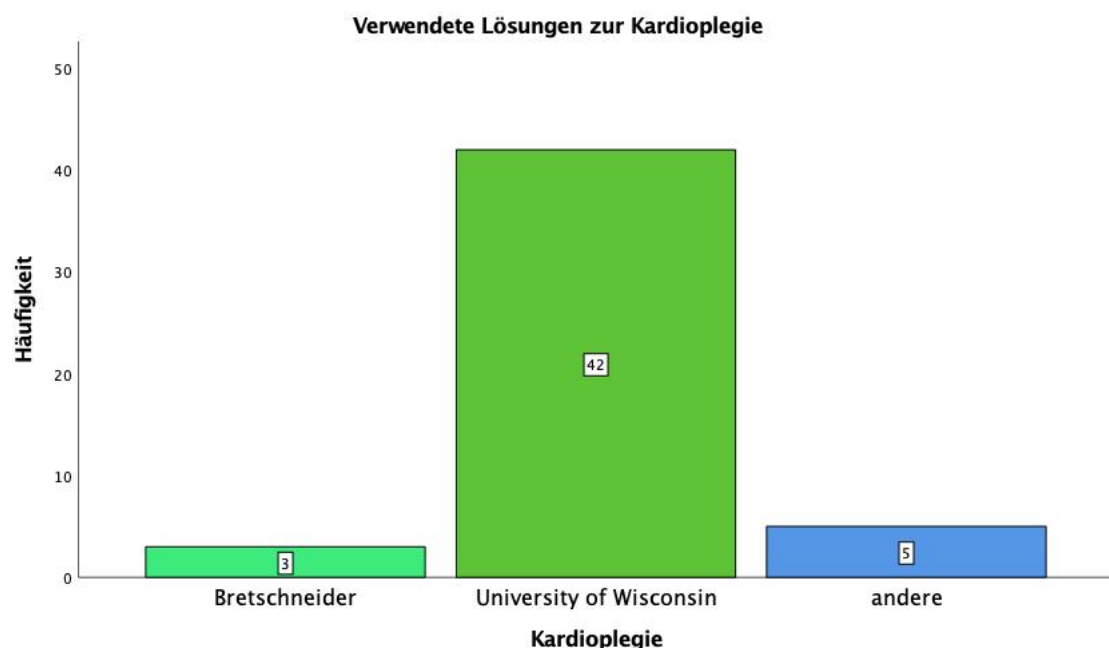


Abbildung 26: Verwendete Lösungen zur Kardioplegie

4.12 Lungenperfusion

Zur Perfusion der Lungen und zur Minimierung eines möglichen Reperfusionsschadens nach der Herz-Lungentransplantation wurden am LMU Klinikum München zwei verschiedene Lösungen angewendet. In den Anfängen der Herz-Lungentransplantation wurde die Lunge mit Eurocollins perfundiert. Diese Lösung wurde in den 1990 Jahren von der Perfadex® Lösung zur Lungenperfusion abgelöst. Von 50 der 51 untersuchten Patienten war die verwendete Lösung bekannt.

Am LMU Klinikum München wurde bei 38 Patienten Perfadex® und 12 Patienten Eurocollins eingesetzt. In der Gruppe der Kinder wurde in drei Fällen mit Eurocollins und 13 Fällen mit Perfadex® perfundiert.

Bei den Erwachsenen wurde in neun Fällen Eurocollins und in 25 Fällen Perfadex® benutzt, wie in Abbildung 27 veranschaulicht wurde.

Im exakten Test nach Fisher ergab sich ein p-Wert von 0,728.

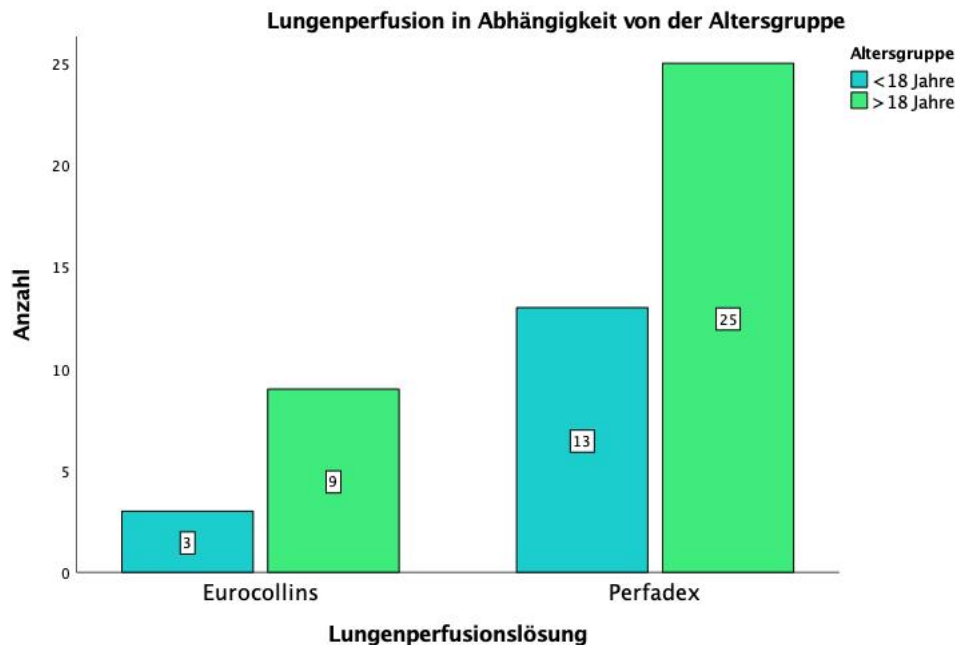


Abbildung 27: Lungenperfusion in Abhängigkeit von der Altersgruppe

4.12.1 Überleben in Abhängigkeit von der verwendeten Lungenperfusionslösung

Vergleicht man die Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit von der verwendeten Lungenperfusionslösung ergibt sich im Log-Rank Test ein p-Wert von 0,023. Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve wurde in Abbildung 28 gezeigt.

Das mediane Überleben der Patienten, bei denen die Eurocollins Lösung verwendet wurde, betrug 0,98 Jahre. Am längsten überlebte ein Patient in dieser Gruppe mit 20,6 Jahren, ein Patient verstarb gleich am ersten postoperativen Tag. KI [-0,05; 8,4 Jahre] Bei den Patienten, deren Lunge mit Perfadex® perfundiert wurde, betrug das mediane Überleben 7,8 Jahre. Das Maximum betrug 19,3 Jahre, ein Patient verstarb innerhalb von 24 Stunden. KI [5,8; 10,3 Jahre]

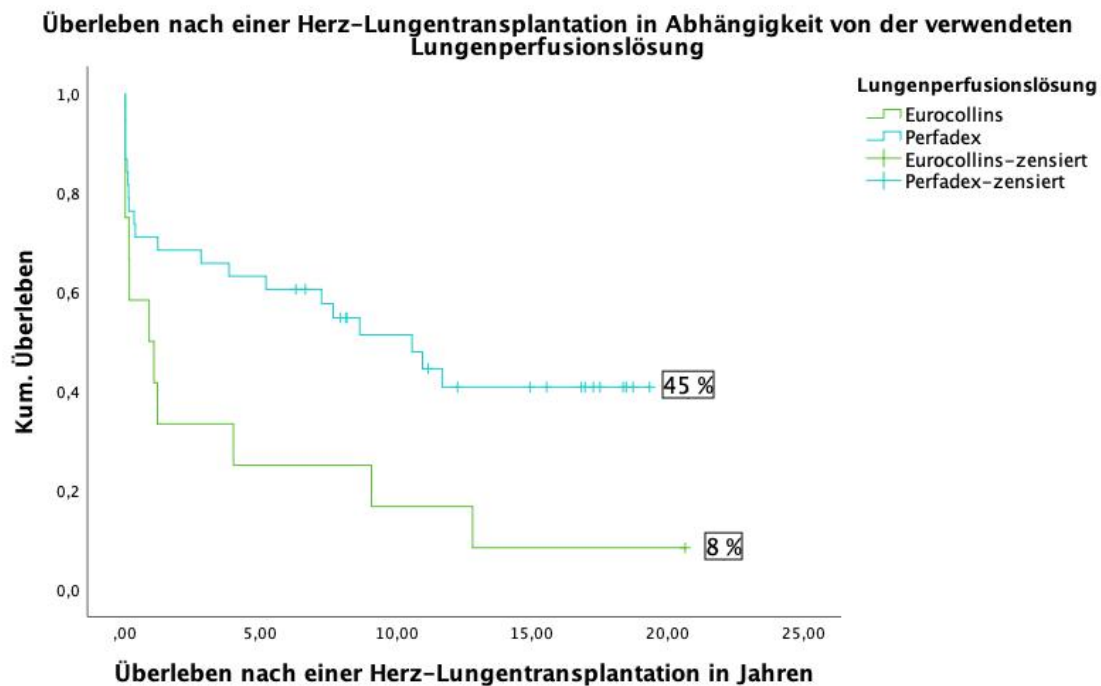


Abbildung 28: Überleben nach einer Herz-Lungentransplantation in Abhängigkeit von der verwendeten Lungenperfusionslösung

4.13 Postoperativer Aufenthalt auf der Intensivstation

Als Anfangszeitpunkt des Intensivaufenthalts wurde bei jedem Patienten der Tag der Transplantation verwendet. Das Ende des Aufenthalts auf der Intensivstation konnte aus den jeweiligen Verlegungsbriefen auf die Normalstation entnommen werden.

4.13.1 Postoperativer Aufenthalt auf der Intensivstation des Gesamtkollektivs

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer des gesamten Patientenkollektivs betrug 18 Tage. Von den Patienten die den unmittelbaren intra- und postoperativen Verlauf überlebt hatten, konnte ein Patient die Intensivstation am ersten postoperativen Tag wieder verlassen. Die längste Verweildauer auf der Intensivstation betrug 427 Tage. KI [23,7; 61,1 Tage]

4.13.2 Postoperativer Aufenthalt auf der Intensivstation im Altersgruppenvergleich

Wie Tabelle 15 verdeutlicht, betrug die mediane Verweildauer auf der Intensivstation in der Gruppe der Kinder 29 Tage. Der Patient in dieser Gruppe mit der kürzesten Verweildauer konnte die Intensivstation am zweiten postoperativen Tag wieder verlassen. Ein Kind verbrachte 427 Tage auf der Intensivstation. KI [11; 115 Tage]

In der Gruppe der Erwachsenen belief sich die mediane Zeit auf der Intensivstation auf 16 Tage.

Die minimale Verweildauer in dieser Gruppe betrug einen Tag. Der Patient mit der längsten Verweildauer unter allen Erwachsenen musste 126 Tage auf der Intensivstation verbringen. KI [19; 46 Tage]

Im Mann-Whitney-U Test zeigte sich ein p-Wert von 0,289.

Aufenthalt auf der Intensivstation in Tagen	Median	Minimum	Maximum
Gesamtkollektiv	18	1	427
Erwachsene	16	1	126
Kinder	29	2	427

Tabelle 15: Aufenthalt auf der Intensivstation in Tagen

4.14 Dauer der Beatmung nach der Herz-Lungentransplantation

Die Beatmungsdauer wurde als Zeit bis zur ersten Extubation nach der Herz-Lungentransplantation definiert. Wurde ein Patient nach einigen Tagen wieder intubiert wurde dies nicht zur Beatmungsdauer gezählt.

4.14.1 Beatmungsdauer des Gesamtkollektivs

Die mediane Beatmungsdauer aller analysierten Patienten betrug fünf Tage. Der erste Patient konnte am ersten postoperativen Tag extubiert werden. Ein Patient konnte erst nach 98 Tagen vom Beatmungsgerät genommen werden. KI [11; 26 Tage]

4.14.2 Beatmungsdauer im Altersgruppenvergleich

Die mediane Beatmungsdauer in der Gruppe der Kinder betrug vier Tage. Ein Patient konnte schon am ersten postoperativen Tag wieder extubiert werden. Die längste Beatmungsdauer bei den Kindern belief sich auf 88 Tage. KI [-0,2; 28 Tage]

Im Kollektiv der Erwachsenen betrug die mediane Beatmungsdauer 6,5 Tage.

Der erste Patient dieser Gruppe konnte am ersten postoperativen Tag vom Beatmungsgerät genommen werden. Die maximale Beatmungsdauer in dieser Gruppe betrug 98 Tage. KI [11,8; 29,8 Tage]

Tabelle 16 fasst die oben genannten Werte zusammen.

Im Mann-Whitney-U Test ergab sich ein p-Wert von 0,310.

Dauer der Beatmung in Tagen	Median	Minimum	Maximum
Gesamtkollektiv	5	1	98
Erwachsene	6,5	1	98
Kinder	4	1	88

Tabelle 16: Dauer der Beatmung in Tagen

4.15 Tracheotomie

Insgesamt wurden 14 Patienten aufgrund diverser Gründe, meist aufgrund einer prolongierten Beatmung, postoperativ tracheotomiert, davon zwei Kinder und zwölf Erwachsene.

Abbildung 29 zeigt, dass 15 Kinder nicht tracheotomiert werden mussten. In der Gruppe der Erwachsenen mussten sich 22 Patienten keiner Tracheotomie unterziehen.

Hierfür ergab sich im exakten Test nach Fisher ein p-Wert von 0,102.

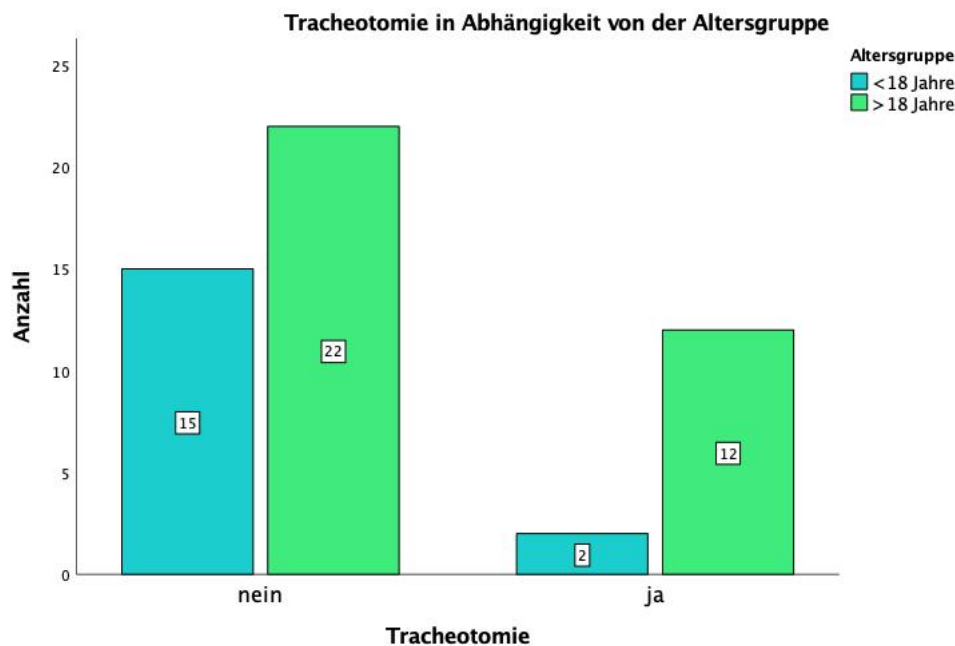


Abbildung 29: Tracheotomie in Abhängigkeit von der Altersgruppe

4.16 Immunsuppression

4.16.1 Initiale Immunsuppression des Gesamtkollektivs und im Altersgruppenvergleich

Insgesamt war von 50 der 51 Patienten die initiale Medikation zur Immunsuppression bekannt. Hierbei wurden verschiedene standardisierte Medikamentenkombinationen verwendet.

Zehn Patienten erhielten zunächst eine Kombination aus Ciclosporin A und Azathioprin, davon neun Erwachsene und ein Kind. Sechs Patienten erhielten eine Kombination aus Tacrolimus und Azathioprin, davon fünf Kinder und ein Erwachsener. Bei 31 Patienten wurde zur initialen Immunsuppression Tacrolimus in Kombination mit Mycophenolatmofetil verwendet. Zehn Kinder und 21 Erwachsene erhielten diese Kombination. Ein erwachsener Patient wurde mit Tacrolimus monotherapiert, ein Kind mit Ciclosporin A.

Ein Patient erhielt keine Immunsuppression, da er bereits auf dem Operationstisch verstorben war.

Im exakten Test nach Fisher ergab sich für den Vergleich zwischen den beiden Gruppen ein p-Wert von 0,020.

4.16.2 Umstellung der initialen Immunsuppression

Aufgrund verschiedener Nebenwirkungen der Medikamente, wie zum Beispiel eine starke Leukopenie, renale Insuffizienz oder Induktion einer lymphoproliferativen Erkrankung, musste bei einigen Patienten die initiale Medikamentenkombination durch eine andere ersetzt werden. Auch bei Abstoßungen wurden die Immunsuppressiva bei einigen Patienten verändert.

Wie Abbildung 30 veranschaulicht, musste bei 24 der 51 Patienten die Immunsuppression im Verlauf umgestellt werden. Zwölf Kinder mussten sich einem Wechsel der Immunsuppressiva unterziehen. Bei zwölf der 34 Erwachsenen war ebenfalls der Wechsel des medikamentösen Behandlungsschemas nötig.

Im Chi Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,017.

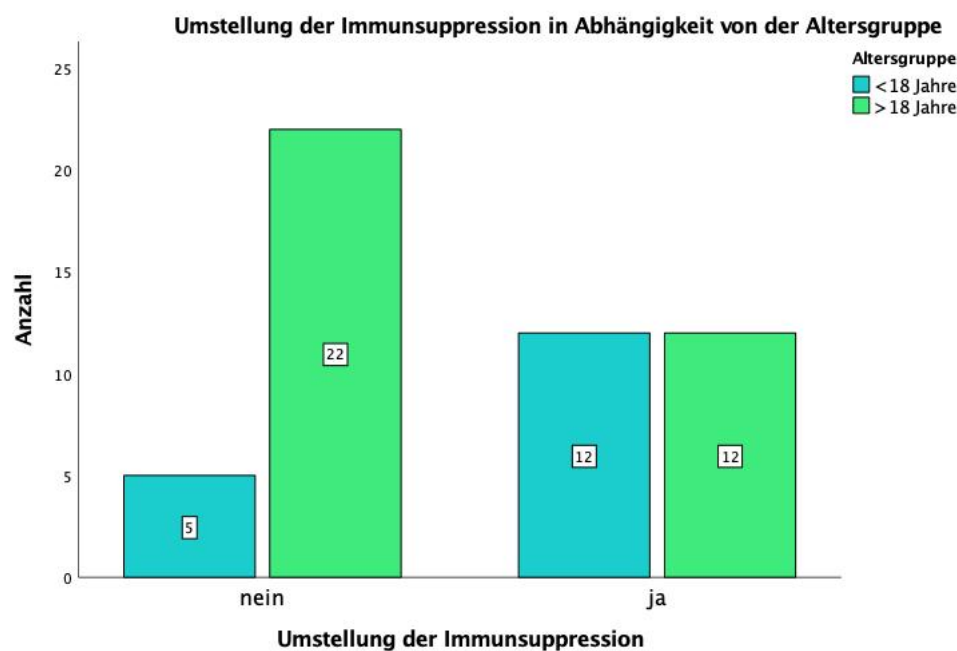


Abbildung 30: Umstellung der Immunsuppression in Abhängigkeit von der Altersgruppe

In vier Fällen wurde die Medikation zur Immunsuppression mehr als vier Mal verändert. Bei zwei Patienten wurde drei Mal ein Wechsel vorgenommen. Vier Patienten mussten sich einem zweimaligen Wechsel der Medikation unterziehen. Bei 14 Patienten war ein einmaliger Austausch der Immunsuppressiva ausreichend.

4.16.3 Zeit bis zum ersten Wechsel der Immunsuppressiva

Die mediane Zeit, die bis zum ersten Wechsel der Medikamente zur Immunsuppression verging, betrug 4,6 Monate. Bei einem Patienten musste die Medikation bereits nach 0,8 Monaten angepasst werden. Die maximale Zeit bis zur Umstellung der Medikamente betrug 120 Monate. KI [8,4; 37,9 Monate]. Eine Zusammenfassung der folgenden Werte findet sich in Tabelle 17.

In der Gruppe der Kinder wurde die Medikation im Durchschnitt nach 3 Monaten gewechselt. Die minimale Dauer bis zur Umstellung betrug 0,8 Monate, die maximale 64,7 Monate. KI [-1,5; 21,6 Monate]

Im Kollektiv der Erwachsenen wurde die Umstellung der Immunsuppressiva durchschnittlich nach 15,8 Monaten durchgeführt. Die minimale Dauer bis zum Wechsel betrug 0,8 Monate, die maximale 120 Monate. KI [9; 63,6 Monate]

Im Mann-Whitney-U-Test ergab sich ein p-Wert von 0,106.

Zeit bis zur Umstellung in Monaten	Median	Minimum	Maximum
Erwachsene	15,8	0,8	120
Kinder	3	0,8	64,7

Tabelle 17: Zeit bis zur Umstellung der Immunsuppression in Monaten

4.17 Postoperative Blutdruckeinstellung

Um eine für das Herz akzeptable Blutdruckbelastung nach der Herz-Lungentransplantation zu schaffen, wurde bei den Nachkontrollen der aktuelle Blutdruckwert der Patienten bestimmt. War der Blutdruck zu hoch, wurde eine medikamentöse Therapie zur Senkung des Blutdrucks begonnen. In Abbildung 31 wurden die folgenden Zahlen graphisch abgebildet.

Insgesamt litten 25 Patienten im Untersuchungszeitraum nicht an erhöhten Blutdruckwerten und mussten keine Blutdruckmedikation einnehmen. 18 Patienten wurden mit einem Präparat zur Senkung des Blutdrucks behandelt, davon acht Kinder und zehn Erwachsene.

Acht Patienten mussten im postoperativen Verlauf zwei oder mehr Medikamenten zur optimalen Blutdruckeinstellung einnehmen. Jeweils vier Patienten der beiden Gruppen wurden mit zwei oder mehr Medikamenten behandelt.

Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich hierfür ein p-Wert von 0,135.

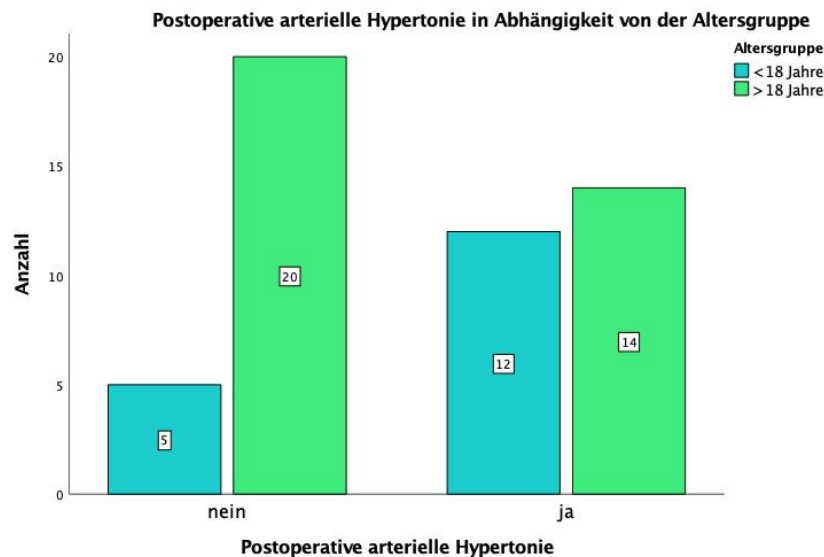


Abbildung 31: Postoperative arterielle Hypertonie in Abhängigkeit von der Altersgruppe

4.18 Bakterielle Infektionen

Im Folgenden und in Abbildung 32 wird auf die bakteriellen Infektionen des Patientenkollektivs während des ersten stationären postoperativen Klinikaufenthalts eingegangen.

41 der 51 untersuchten Patienten litten während des stationären Aufenthalts an einem bakteriellen Infekt. 14 Kinder und 27 Erwachsene waren von einer bakteriellen Infektion betroffen.

Im exakten Test nach Fisher ergab sich ein p-Wert von 1,0.

Am häufigsten infizierten sich die Patienten mit gramnegativen Keimen (n=10). Neun Patienten litten an einem bakteriellen Infekt mit grampositiven Keimen. Zwei Patienten infizierten sich mit *Pseudomonas aeruginosa*. Insgesamt litten zudem 20 Patienten an einer Mischinfektion aus diesen drei Gruppen.

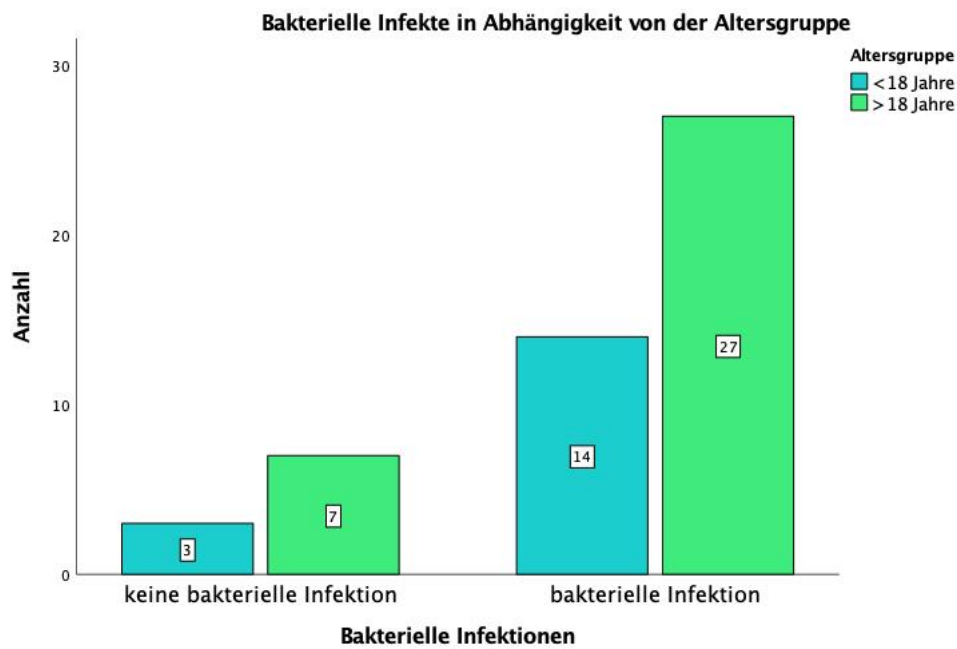


Abbildung 32: Bakterielle Infekte in Abhängigkeit von der Altersgruppe

4.19 Virale Infektionen

Untersucht wurden im folgenden Abschnitt virale Infektionen, an denen die untersuchten Patienten während ihres postoperativen stationären Aufenthalts litten.

Insgesamt infizierten sich 14 Patienten mit einem behandlungsbedürftigen Virus. Fünf Kinder und neun Erwachsene mussten sich aufgrund einer viralen Infektion einer medikamentösen Therapie unterziehen, wie in Abbildung 33 verdeutlicht wurde.

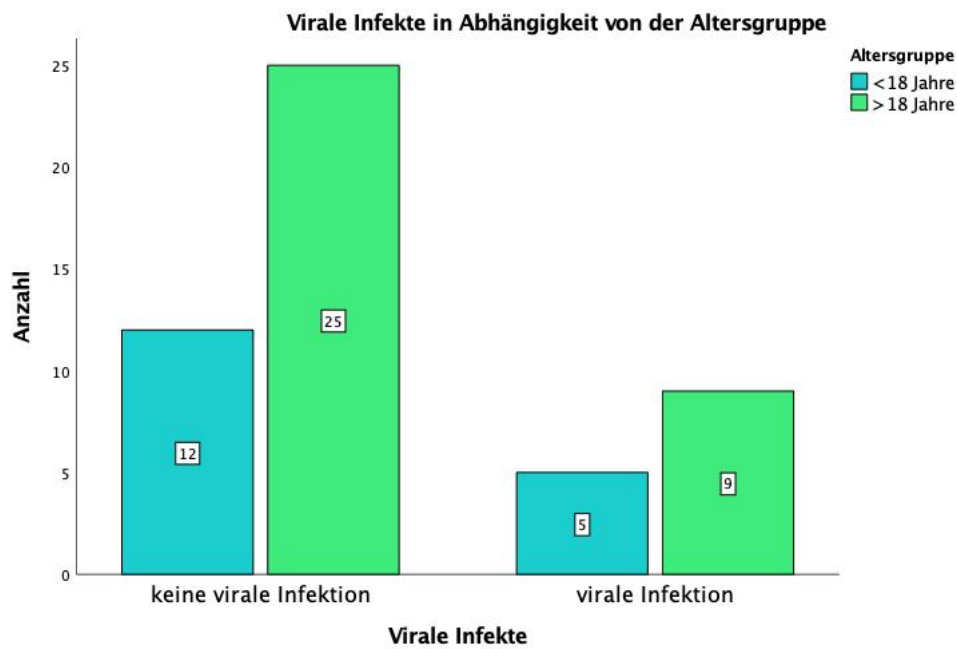


Abbildung 33: Virale Infekte in Abhängigkeit von der Altersgruppe

Im Chi-Quadrat-Test ergab sich hier ein p-Wert von 0,824.

Der häufigste virale Infekt entstand aufgrund einer CMV Infektion. Zwei Patienten infizierten sich mit dem HS-Virus, zwei weitere Patienten litten an einer Infektion mit dem EB-Virus. Ein Patient entwickelte eine Infektion aufgrund eines unspezifischen Adenovirus und zwei Patienten litten an Mischinfektionen.

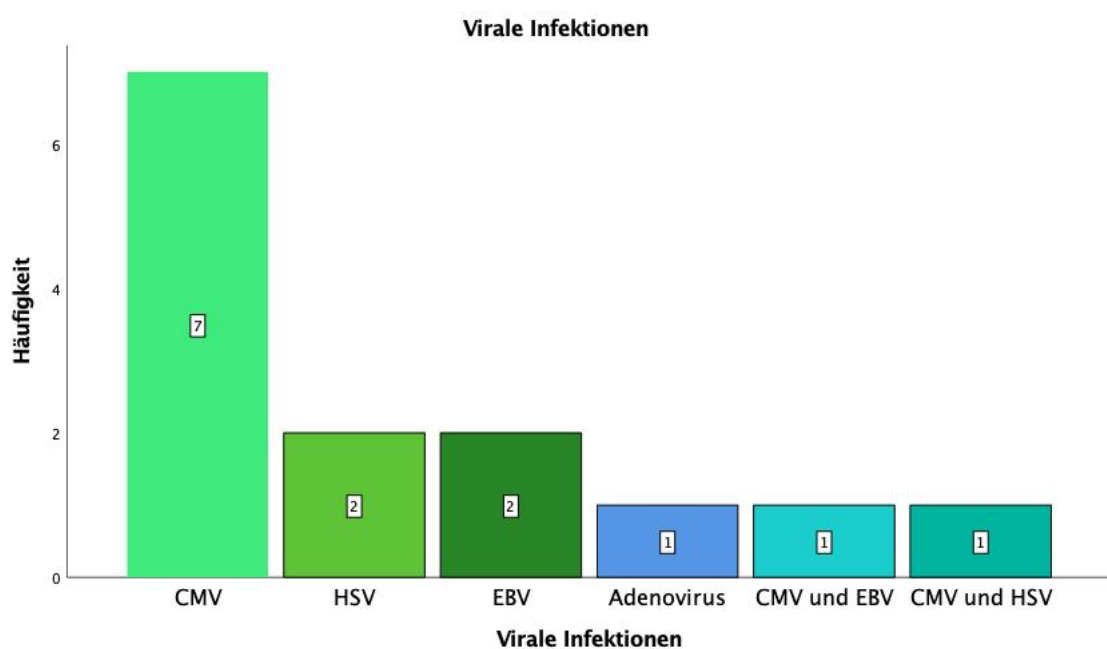


Abbildung 34: Virale Infektionen

4.20 Mykotische Infektionen

Der folgende Abschnitt behandelt die mykotischen Infektionen, die während des ersten stationären Aufenthalts beim gesamten untersuchten Patientenkollektiv auftraten.

25 Patienten litten postoperativ an einer mykotischen Infektion. Sieben Kinder und 18 Erwachsene infizierten sich während ihres stationären Aufenthalts mit einem Erreger.

Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,428. In Abbildung 35 wurden die insgesamt pro Altersgruppe aufgetretenen Pilzinfektionen dargestellt, Abbildung 36 hingegen zeigt, welche spezifischen Pilzinfektionen auftraten.

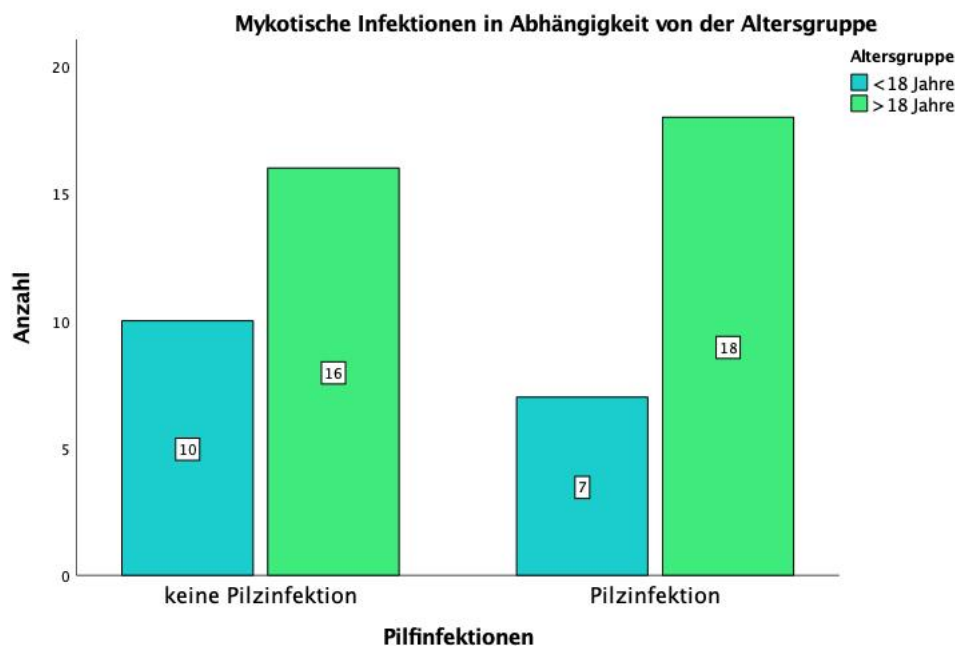


Abbildung 35: Mykotische Infektionen in Abhängigkeit von der Altersgruppe

Acht Patienten infizierten sich mit einem Pilz der *Aspergillus species*, zwölf Patienten infizierten sich mit einem Hefepilz der *Candida species*. Fünf Patienten litten an einer Mischinfektion aus beiden Pilzgruppen.

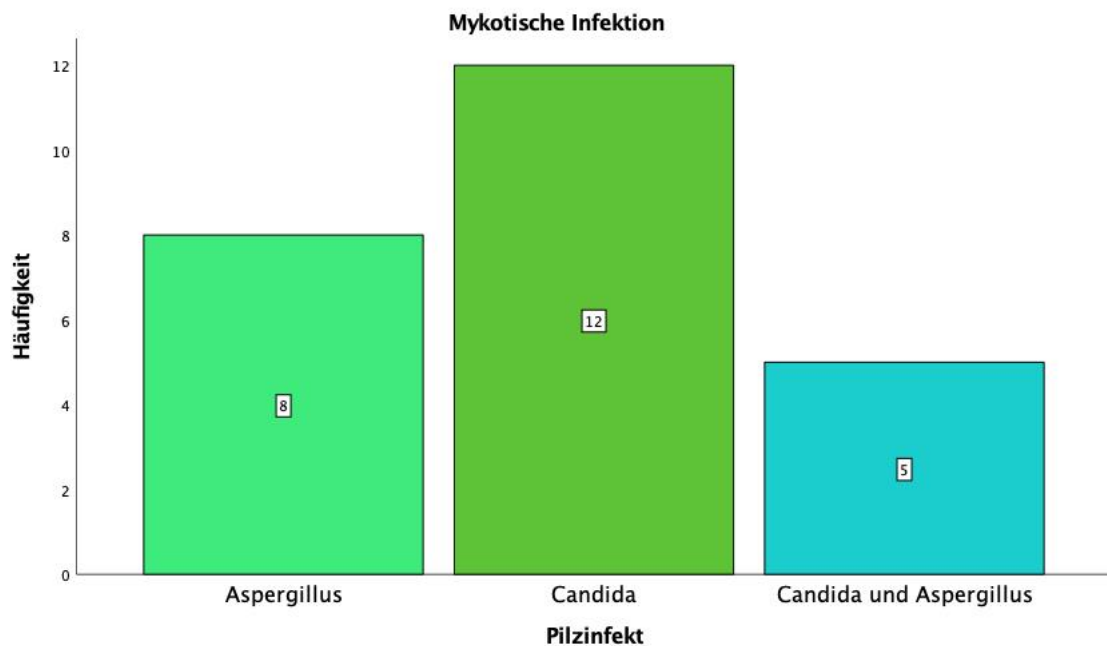


Abbildung 36: Mykotische Infektionen

4.21 Frühkomplikationen

Als Frühkomplikationen werden im Rahmen dieser Arbeit Komplikationen bezeichnet, welche innerhalb der ersten 30 Tage nach der Herz-Lungentransplantation auftraten. Hierbei wurde eine weitere Unterteilung anhand verschiedener Organsysteme vorgenommen.

4.21.1 Kardiale Frühkomplikationen

37 Patienten entwickelten während der ersten postoperativen Phase keine kardiale Frühkomplikation. Bei sieben Patienten, davon einem Kind und sechs Erwachsenen, zeigten sich auffällige Herzrhythmusstörungen. Vier erwachsene Patienten entwickelten ein teilweise letales Rechtsherzversagen. Bei einem Kind und zwei Erwachsenen zeigte sich ein katecholaminpflichtiges Herz-Kreislaufversagen. Dies wurde in Abbildung 37 veranschaulicht.

Im exakten Test nach Fisher ergibt sich ein p-Wert von 0,296.

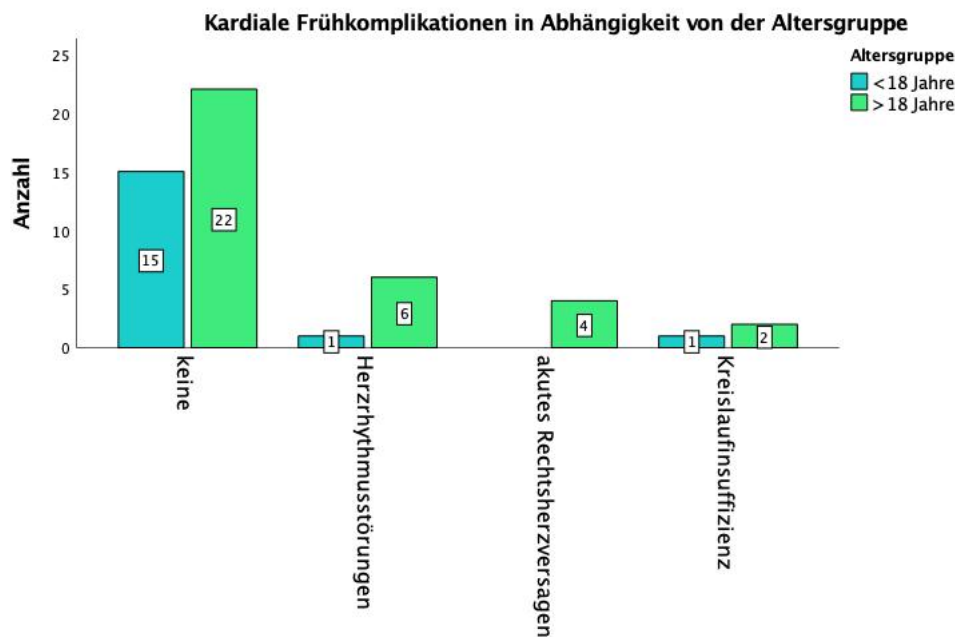


Abbildung 37: Kardiale Frühkomplikationen in Abhängigkeit von der Altersgruppe

4.21.2 Pulmonale Frühkomplikationen

Wie in Abbildung 38 dargestellt, zeigte sich bei 29 der analysierten 51 Patienten die respiratorische Situation stabil. Insgesamt entwickelten 13 Patienten eine Pneumonie, davon vier Kinder und neun Erwachsene. Ein Erwachsener musste sich einer Pleurapunktion aufgrund eines behandlungsbedürftigen Pleuraergusses unterziehen.

Bei einem Kind und vier Erwachsenen kam es zu einem ausgeprägten Reperfusionsödem und folgendem Reperfusionsschaden der transplantierten Lunge. Jeweils ein Kind und ein Erwachsener entwickelten eine Zwerchfellparese aufgrund einer intraoperativen Läsion des Nervus phrenicus. Ein erwachsener Patient litt an einer Lungenarterienembolie.

Im exakten Test nach Fisher zum Vergleich der beiden Gruppen ergab sich ein p-Wert von 0,928.

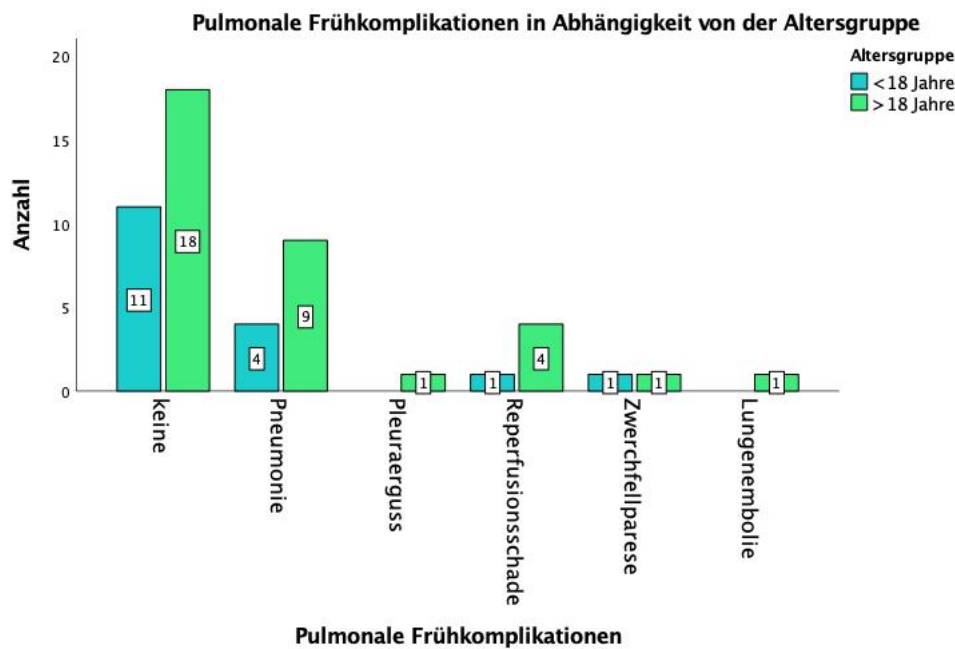


Abbildung 38: Pulmonale Frühkomplikationen in Abhängigkeit von der Altersgruppe

4.21.3 Akutes, postoperatives Nierenversagen

29 von 51 analysierten Patienten entwickelten im Laufe des stationären Aufenthalts ein zum Teil dialysepflichtiges, akutes Nierenversagen mit einer deutlichen Erhöhung des Kreatininwertes und erniedrigter glomerulärer Filtrationsrate.

Sieben Kinder und 22 Erwachsene waren von einer akuten Nierenfunktionsstörung betroffen.

Ein Patient wurde im weiteren Krankheitsverlauf nierentransplantiert.

Im exakten Test nach Fisher ergab sich ein p-Wert von 0,110.

4.21.4 Blutungen mit nachfolgender Re-Thorakotomie

Bei 18 Patienten kam es im unmittelbaren postoperativen Verlauf zu einer Blutung, die eine erneute Eröffnung des Brustkorbs nötig machte. Insgesamt waren vier Kinder und 14 Erwachsene von einer erneuten Operation betroffen.

Im exakten Test nach Fisher konnte ein p-Wert von 0,352 nachgewiesen werden. Tabelle 18 fasst die oben genannten Zahlen zusammen.

Operationsbedürftige Blutungen	Blutung	Keine Blutung
Erwachsene	14	20
Kinder	4	13

Tabelle 18: Postoperative, operationsbedürftige Blutungen im Altersgruppenvergleich

4.21.5 Leberversagen

Bei fünf Patienten kam es zu einem postoperativen akuten Leberversagen.

Davon betroffen waren neben einem Kind vier erwachsene Patienten.

Der Chi-Quadrattest sowie der exakte Test nach Fisher waren bei einer Fallzahl von fünf Patienten nicht aussagekräftig.

4.21.6 Sonstige Frühkomplikationen

Zu den weiteren organsystemunabhängigen Komplikationen zählten zum einen schwere Infektionen mit Zeichen eines SIRS, zum anderen wurden hierunter neurologische Komplikationen, wie intrazerebrale Blutungen und Hirninfarkte, zusammengefasst. Eine Darstellung der Komplikationen in Abhängigkeit von der Altersgruppe findet sich in Abbildung 39.

Ein Kind litt im Verlauf des stationären Aufenthalts an einem SIRS, auch neun Erwachsene zeigten einen septischen Verlauf im Sinne eines SIRS aufgrund einer Infektion. Fünf Erwachsene entwickelten neurologische Komplikationen. Alle Kinder waren während des ersten stationären Aufenthalts neurologisch stabil.

Im exakten Test nach Fisher ergab sich ein p-Wert 0,04.

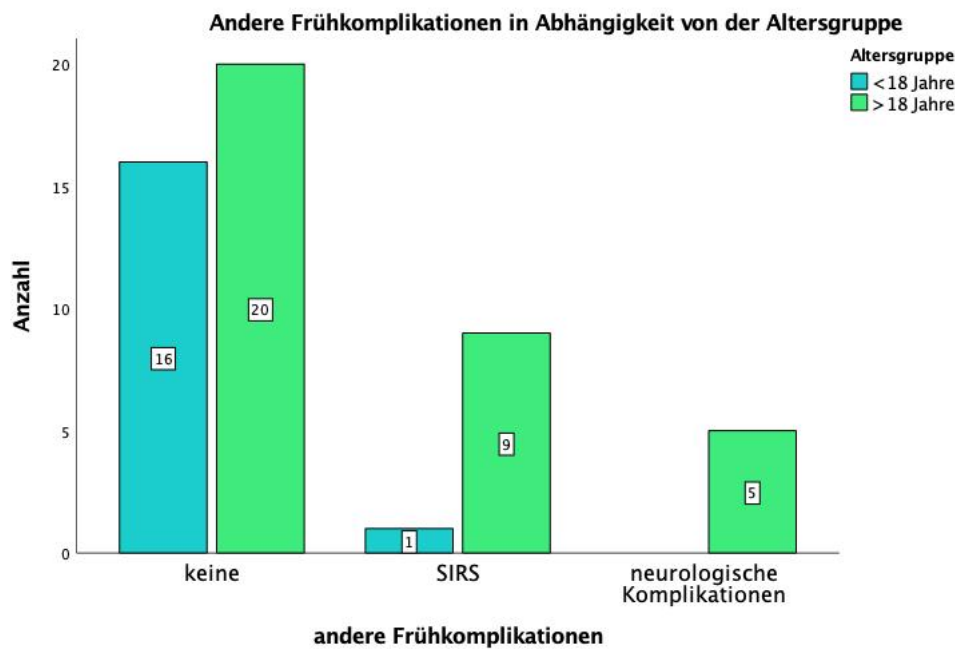


Abbildung 39: Andere Frühkomplikationen in Abhängigkeit von der Altersgruppe

4.22 Langfristige Komplikationen

Im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums ergaben sich weitere Komplikationen, die teilweise erst einige Jahre nach der Herz-Lungentransplantation auftraten. Im Rahmen dieser Arbeit wurden sie aufgeteilt in die Entwicklung eines Bronchiolitis-obliterans Syndroms, die Notwendigkeit einer erneuten Lungentransplantation, das Auftreten einer Transplantatvaskulopathie am transplantierten Herzen und die Entwicklung einer lymphoproliferativen Erkrankung nach Transplantation.

Eine erneute Herztransplantation wurde bei keinem der untersuchten Patienten durchgeführt. Ein Patient wurde aufgrund einer chronischen Niereninsuffizienz im Verlauf nierentransplantiert.

Abstoßungen der Transplantate wurden im Kapitel 4.23 als gesonderter Punkt behandelt.

4.22.1 Entwicklung eines Bronchiolitis-obliterans Syndroms

4.22.1.1 Entwicklung eines Bronchiolitis-obliterans Syndroms im Gesamtkollektiv und im Altersgruppenvergleich

Insgesamt entwickelten 21 von 51 Patienten im Verlauf des Analysezeitraums ein Bronchiolitis-obliterans Syndrom. Zehn Kinder und elf Erwachsene litten an einer deutlichen Verminderung der FEV₁, wie in Abbildung 40 zu sehen ist.

Die respiratorische Situation dieser Patienten verschlechterte sich im Verlauf.
Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,130.

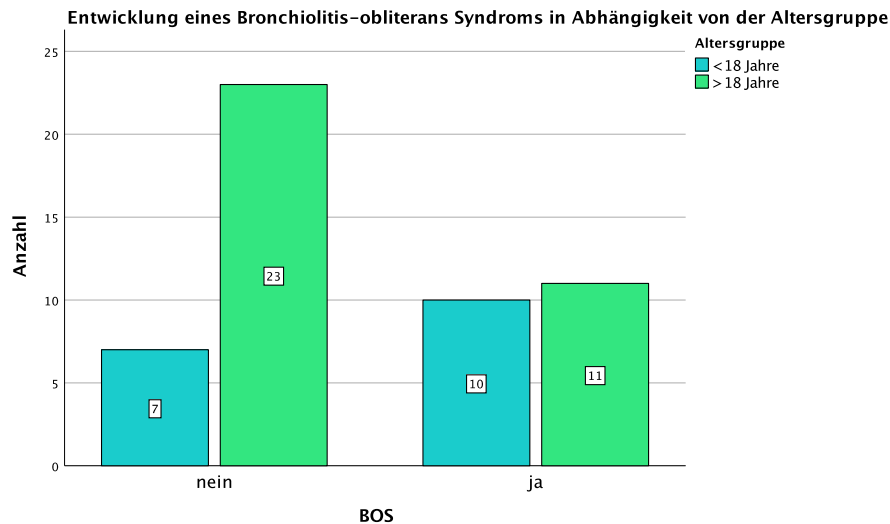


Abbildung 40: Entwicklung eines Bronchiolitis-obliterans Syndroms in Abhängigkeit von der Altersgruppe

4.22.1.2 Postoperative Zeit bis zur Entwicklung eines Bronchiolitis-obliterans Syndroms

Bei einem der 21 Patienten mit einem Bronchiolitis-obliterans Syndrom war der exakte Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht dokumentiert.

Die mediane Zeit bis ein BOS nachgewiesen wurde, betrug im gesamten Patientenkollektiv 67 Monate. Die folgenden Werte wurden in Tabelle 19 zusammengefasst.

Der Patient mit dem kürzesten postoperativen Zeitraum bis zur Feststellung des BOS entwickelte dieses bereits nach 2 Monaten. Die längste Latenzzeit des Gesamtkollektivs betrug 164 Monate. KI [48,1; 97,5 Monate]

In der Gruppe der Kinder dauerte es durchschnittlich 89,5 Monate bis ein BOS festgestellt wurde.

Das Kind mit der kürzesten Latenzzeit entwickelte nach 19 postoperativen Monaten eine deutliche Einschränkung der FEV₁. Die maximale Latenzzeit bis zur Feststellung in der Gruppe der Kinder betrug 164 Monate. KI [50; 124,1 Monate]

Bei den Erwachsenen betrug die mediane Zeit bis zur Entwicklung eines BOS 44,5 Monate. Die kürzeste Latenzzeit lag bei 2 Monaten, die längste bei 163 Monaten. KI [21,2; 96,0 Monate]

Bei einem Patienten konnte die Zeit bis zur Entwicklung eines Bronchiolitis-obliterans Syndroms nicht berechnet werden, da kein exaktes Diagnosedatum angegeben wurde.

Im Mann-Whitney-U Test zeigte sich ein p-Wert von 0,165.

Latenzzeit bis zur Entwicklung eines BOS in Monaten	Median	Minimum	Maximum
Erwachsene	44,5	2	163
Kinder	89,5	19	164

Tabelle 19: Latenzzeit bis zur Entwicklung eines BOS in Monaten

4.22.2 Re-Lungentransplantation

4.22.2.1 Re-Lungentransplantation im Gesamtkollektiv und im Altersgruppenvergleich

In Abbildung 41 wurde die Häufigkeit einer Re-Lungentransplantation in Abhängigkeit von der Altersgruppenzugehörigkeit dargestellt.

Insgesamt mussten sich sieben Patienten aufgrund einer progredienten Verschlechterung der pulmonalen Situation im Rahmen eines Bronchiolitis-obliterans Syndroms einer weiteren Lungentransplantation unterziehen. Drei der sieben betroffenen Patienten waren Kinder, vier Erwachsene.

Im exakten Test nach Fisher zeigte sich hierfür ein p-Wert von 0,673.

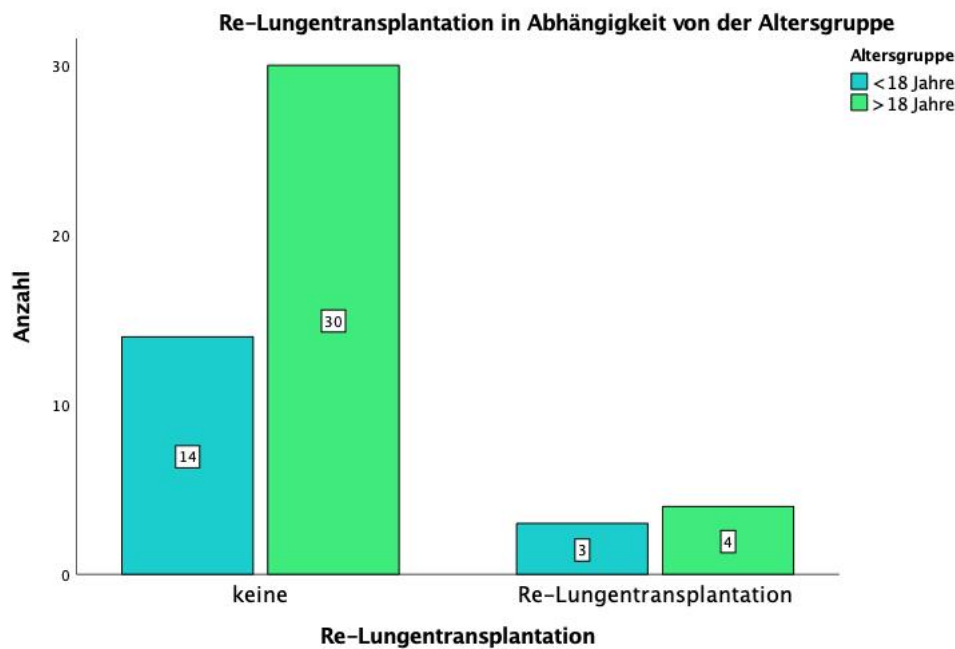


Abbildung 41: Re-Lungentransplantation in Abhängigkeit von der Altersgruppe

4.22.2.2 Postoperativer Zeitraum bis zur Re-Lungentransplantation

Der mediane Zeitraum bis eine erneute Lungentransplantation nötig wurde, betrug im gesamten analysierten Patientenkollektiv 12,7 Jahre. Der minimale Zeitraum zwischen initialer Herz-Lungentransplantation und Re-Lungentransplantation betrug 0,6 Jahre, der maximale Zeitraum 16 Jahre. KI [4,3; 15,3 Jahre]

In der Gruppe der Kinder betrug der mediane Zeitraum bis zur Re-Lungentransplantation 12,7 Jahre. Der kürzeste Zeitraum bis zur erneuten Transplantation betrug in dieser Gruppe 3,7 Jahre, der längste 16 Jahre. KI [-5; 26,6 Jahre]

Im Kollektiv der Erwachsenen betrug der mediane Zeitraum bis zur erneuten Lungentransplantation 10,7 Jahre. Der minimale Abstand zwischen initialer Transplantation und der Re-Transplantation betrug 0,6 Jahre, der maximale 14,1 Jahre. KI [-1,2; 19,3 Jahre].

Eine Zusammenfassung der Werte findet sich in Tabelle 20.

Im Mann-Whitney-U Test ergab sich ein p-Wert von 0,724.

Latenzzeit bis zur Re-Lungentransplantation in Jahren	Median	Minimum	Maximum
Erwachsene	10,7	0,6	14,1
Kinder	12,7	3,7	16

Tabelle 20: Latenzzeit bis zur Re-Lungentransplantation in Jahren

4.22.3 Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie

Neben einer fortschleichenden, chronischen Abstoßung der Lunge kann es bei einer Herz-Lungentransplantation auch zu einer Transplantatvaskulopathie des Herzens im Sinne einer chronischen Abstoßungsreaktion kommen.

Im gesamten untersuchten Patientenkollektiv entwickelte ein Erwachsener für eine Transplantatvaskulopathie typische klinische Zeichen. Mittels einer Myokardbiopsie wurde die Diagnose gesichert. Im exakten Test nach Fisher ergab sich ein p-Wert von 1,0.

4.22.4. Lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation

4.22.4.1 Lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation im Gesamtkollektiv und im Altersgruppenvergleich

Drei der 51 eingeschlossenen Patienten entwickelten ein lymphoproliferatives Syndrom nach der initialen Herz-Lungentransplantation. Alle betroffenen Patienten waren jünger als 18 Jahre.

Im exakten Test nach Fisher konnte ein p-Wert von 0,033 nachgewiesen werden.

4.22.4.2 Art der lymphoproliferativen Erkrankung nach Transplantation

Ein Patient entwickelte ein diffuses großzelliges Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zell-Reihe. Ein weiterer Patient erkrankte an einem Hodgkin-Lymphom der B-Zell-Reihe, welches zudem EBV-assoziiert war. Das dritte erkrankte Kind litt an einem nicht weiter differenzierten Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zell-Reihe.

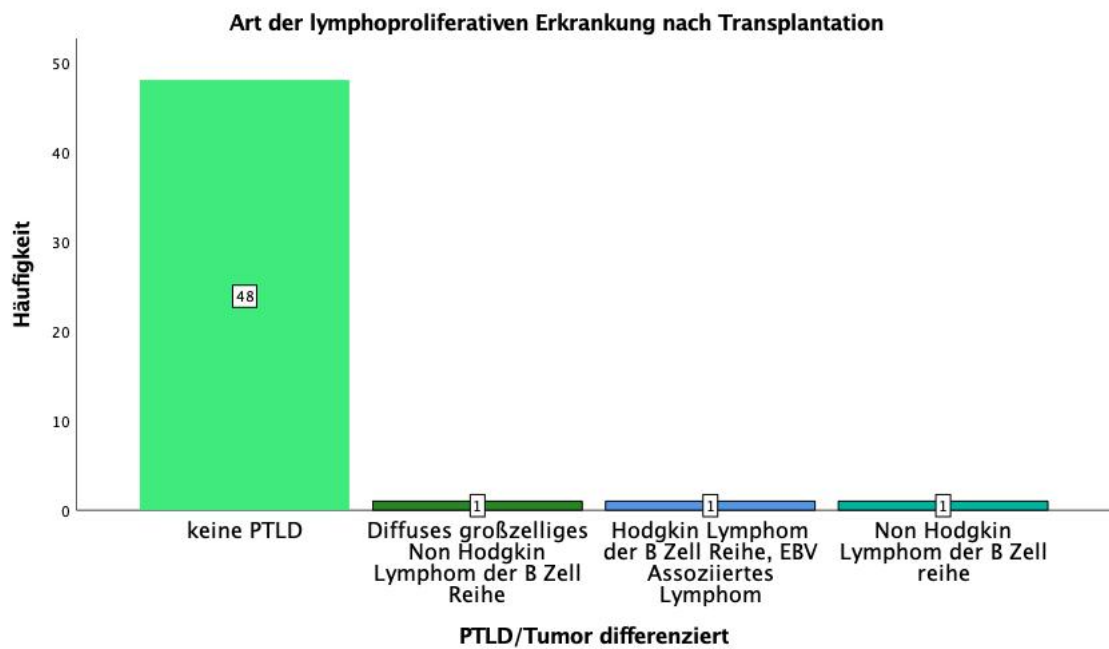


Abbildung 42: Art der lymphoproliferativen Erkrankung nach Transplantation

4.22.4.3 Dauer bis zur Entwicklung der lymphoproliferativen Erkrankung nach Transplantation

Die mediane Zeit bis zur Entwicklung der lymphoproliferativen Erkrankung betrug 46 Monate. Die minimale Zeit, die zwischen der initialen Transplantation und der Entdeckung der lymphoproliferativen Erkrankung vergangen war, betrug 4 Monate. Der maximale Zeitraum zwischen Transplantation und lymphoproliferativer Erkrankung lag bei 93 Monaten wie in Tabelle 21 dargestellt. KI [-62; 157 Monate]

Latenzzeit bis zur Entwicklung einer PTLD in Monaten	Median	Minimum	Maximum
Kinder	46	4	93

Tabelle 21: Latenzzeit bis zur Entwicklung einer PTLD in Monaten

4.23 Abstoßungen

4.23.1 Abstoßungen im Gesamtkollektiv und im Altersgruppenvergleich

Insgesamt kam es in 23 von 51 Fällen zu mindestens einer Abstoßung eines der transplantierten Organe. Bei elf Kindern und zwölf Erwachsenen konnte mindestens einmal im postoperativen Verlauf eine akute Abstoßungsreaktion nachgewiesen werden. Dies wurde in Abbildung 43 veranschaulicht.

Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,047.

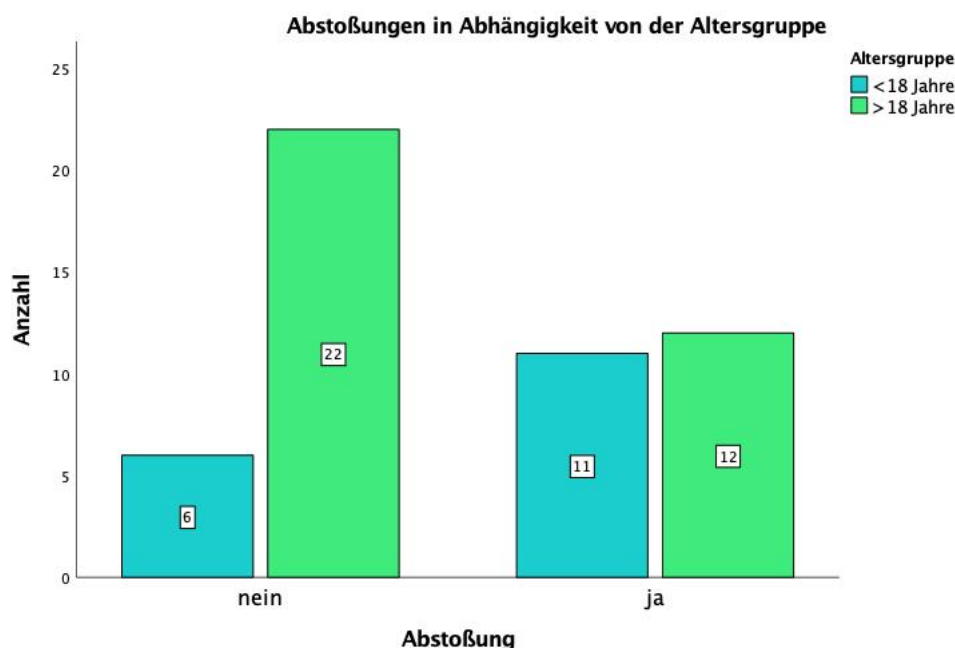


Abbildung 43: Abstoßungen in Abhängigkeit von der Altersgruppe

4.23.2 Anzahl der Abstoßungen im Gesamtkollektiv

Bei 13 von den 23 betroffenen Patienten kam es nur einmal im Verlauf der Nachbeobachtungsphase zu einer behandlungsbedürftigen Abstoßungsreaktion. Sechs Patienten mussten zwei Mal aufgrund von Abstoßungsreaktionen behandelt werden. Bei drei Patienten kam es drei Mal zu einer Abstoßungsreaktion. Ein Patient wurde sechs Mal aufgrund von Abstoßungsreaktionen behandelt.

4.24 Todesursachen

Im Rahmen dieser Dissertation wurden die Todesursachen im Folgenden nach Organsystemen gegliedert.

In folgende Kategorien wird dabei unterschieden: Infektion, Herzversagen, Lungenversagen, Tod aufgrund eines Tumors und andere Todesursachen wie zum Lebersversagen oder Blutungen. Die Todesursache von zwei Patienten war unklar.

4.24.1 Todesursachen des Gesamtkollektivs

Abbildung 44 zeigt die Todesursachen des Gesamtkollektivs, welche erhoben werden konnten. Bei zwei Patienten war die Todesursache nicht dokumentiert.

Zehn der 33 verstorbenen Patienten verstarben im Rahmen einer Infektion. Neun Patienten verstarben an Herzversagen. Bei fünf Patienten war die pulmonale Situation lebenslimitierend. Zwei Kinder verstarben in Folge der lymphoproliferativen Erkrankung nach der Transplantation. Fünf weitere Patienten verstarben an anderen Ursachen, drei davon an Lebersversagen, zwei in Folge stärkster postoperativer Blutungen.

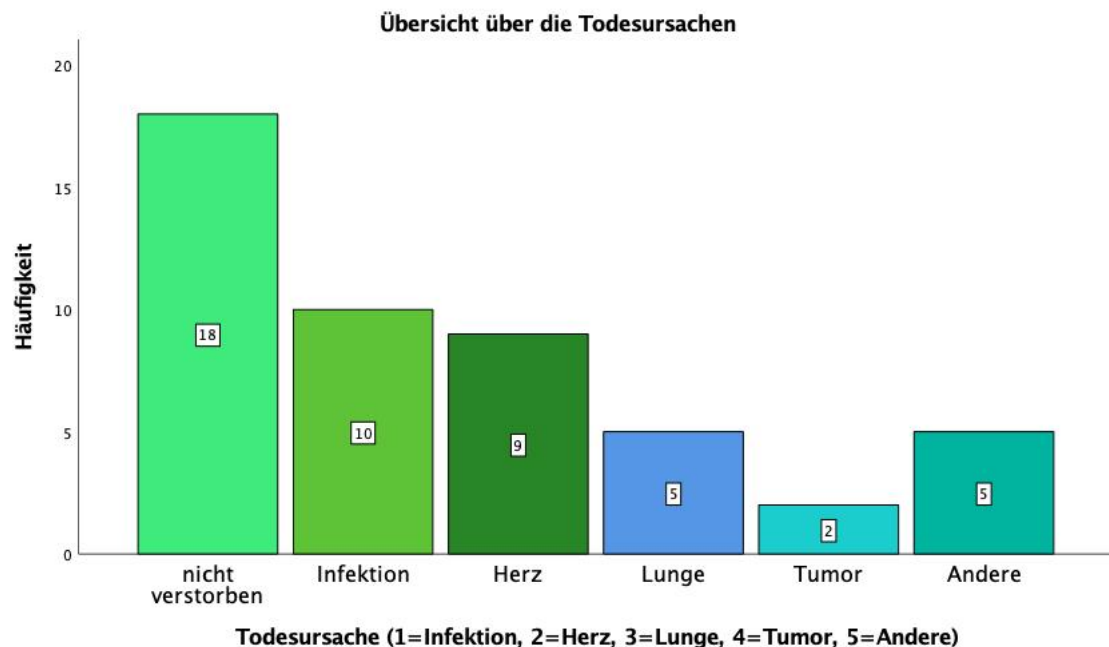


Abbildung 44: Übersicht über die Todesursachen

4.24.2 Todesursachen im Altersgruppenvergleich

Von den zehn an einer Infektion verstorbenen Patienten waren jeweils fünf Kinder und fünf Erwachsene. An Herzversagen verstarben aus der Gruppe der Erwachsenen acht Patienten und nur ein Kind. Die pulmonale Situation war bei vier Erwachsenen und einem Kind lebenslimitierend. An Tumoren verstarben ausschließlich Kinder. Ein Kind und vier Erwachsenen verstarben aufgrund anderer Ursachen.

Im exakten Test nach Fisher ergab sich ein p-Wert von 0,182.

5. Diskussion

5.1 Vergleich der beiden untersuchten Gruppen

Im Folgenden erfolgt ein Vergleich der beiden in der vorliegenden Studie untersuchten Gruppen bezüglich der Parameter, welche einen Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen zeigten. Zudem sollen mögliche Ursachen hierfür erörtert werden.

5.1.1 Immunsuppression und Abstoßungen im Altersgruppenvergleich

Der Vergleich der beiden Altersgruppen bezüglich der initialen Immunsuppression lieferte einen p-Wert von 0,02. Dieser ist vermutlich auch auf die Umstellung der Immunsuppression von Ciclosporin A auf Tacrolimus im Verlauf zurückzuführen. Betrachtet man zusätzlich, wie oft die Immunsuppression der beiden Gruppen aufgrund von Nebenwirkungen, Komplikationen oder Unverträglichkeiten umgestellt werden musste, ergab sich auch hier ein relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p-Wert 0,017).

Insgesamt wurde bei 24 Patienten die initiale Immunsuppression verändert. Am häufigsten musste die Medikation aufgrund von Nebenwirkungen im Bereich der Hämatopoese, im Rahmen einer Abstoßungsreaktion oder auch nach Entwicklung einer lymphoproliferativen Erkrankung gewechselt werden. Dies betraf vermehrt die Gruppe der unter 18-jährigen, zwölf von 17 Kindern mussten in der durchgeführten Analyse eine Änderung der immunsuppressiven Medikation in Kauf nehmen.

Stellt man einen Vergleich bezüglich der Abstoßungsreaktionen und der Entwicklung einer lymphoproliferativen Erkrankung nach Transplantation zwischen den Altersgruppen an, kam es in der Gruppe der Erwachsenen in 35% (n=12) zu einer Abstoßungsreaktion, in der Gruppe der Kinder mussten 65% (n=11) deswegen behandelt werden. Zudem mussten drei Kinder wegen einer PTLD behandelt werden. Wegen dieser Abstoßungsreaktionen und der Entwicklung einer PTLD wurde neben der medikamentösen Behandlung in der Gruppe der Kinder meist auch das immunsuppressive Medikationsregime geändert.

5.1.2 Lymphoproliferative Erkrankungen nach Transplantation im Altersgruppenvergleich

Lymphoproliferative Erkrankungen nach Transplantationen stellen eine heterogene Gruppe an benignen wie auch malignen Erkrankungen des lymphatischen Systems dar. Sie werden gehäuft nach Organ- und Stammzelltransplantationen beobachtet. [94]

Eine lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation entwickelten drei Kinder in der Studie.

Zwei davon litten im Rahmen des Nachbeobachtungszeitraums an einem Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zell Reihe, eines entwickelte ein EBV-assoziiertes Hodgkin-Lymphom der B-Zellreihe.

Keiner der über 18-jährigen Patienten musste aufgrund einer PTLD behandelt werden. Dies deckt sich auch mit den aktuellen Forschungsdaten. Kinder haben demnach ein bis zu vierfach erhöhtes Risiko im Gegensatz zu erwachsenen Patienten an einer PTLD zu erkranken. [95] Neben dem Alter der Organempfänger konnten auch die Immunsuppression, die ethnische Zugehörigkeit, vorbestehende Infektionen, wie z.B. EBV, sowie auch genetische Faktoren als Risikofaktoren für die Entwicklung einer malignen lymphoproliferativen Erkrankung identifiziert werden. [96]

5.1.3 Organunabhängige Frühkomplikationen

Wenn man die beiden Gruppen in Bezug auf die Frühkomplikationen wie ein SIRS oder neurologische Auffälligkeiten vergleicht, ergab sich ein p-Wert von 0,031. Insgesamt litten zwei Kinder im Rahmen des ersten stationären Aufenthalts an einem SIRS oder neurologischen Komplikationen, im Gegensatz dazu mussten 14 Erwachsene deshalb behandelt werden. Da die Gruppe der organunabhängigen Frühkomplikationen jedoch sehr heterogen ist, lässt sich aus den Daten kein direkter Zusammenhang zwischen der Altersgruppe und der Komplikation herleiten. Auch die ungleiche Gruppengröße muss hier beachtet werden.

5.1.4 Überleben in Abhängigkeit der Altersgruppenzugehörigkeit / Voroperationen

Vergleicht man das Überleben zwischen den beiden Gruppen zusätzlich in Anbetracht einer zuvor durchgeführten Voroperation, ergab sich hier ein p-Wert von 0,040.

Dies lässt sich am ehesten darauf zurückführen, dass in der Altersgruppe der Erwachsenen deutlich mehr Patienten trotz einer Voroperation nach einer Herz-Lungentransplantation überlebten (27%) als im Kollektiv der Kinder. Dort verstarben alle Patienten, die bereits voroperiert waren, nach der Herz-Lungentransplantation.

Hier sollte jedoch angefügt werden, dass sich in der Gruppe der Erwachsenen auch deutlich mehr Patienten (n=11) bereits einer Voroperation unterzogen hatten.

5.2 Vergleich des Gesamtkollektivs

5.2.1 Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

Im Hinblick auf das Überleben nach einer Herz-Lungentransplantation und dem Geschlecht des Organempfängers ergab sich ein p-Wert von 0,062 im Log-Rank Test. Weibliche Organempfänger überlebten im Mittel 3,8 Jahre nach der Herz-Lungentransplantation, die männlichen Patienten hingegen zeigten ein durchschnittliches Überleben von 8,2 Jahren.

Vergleich man unter diesen beiden Gruppen jedoch das Überleben der Patienten, die bereits das erste postoperative Jahr überstanden hatten, so zeigte sich im Log-Rank-Test ein p-Wert von 0,036.

Dies lässt sich durch die erhöhte Frühsterblichkeit innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage in der Gruppe der weiblichen Organempfänger erklären. Bei den Frauen verstarben 24% (n=7) der insgesamt 29 Patientinnen, bei den Männern hingegen verstarben im selben Zeitraum nur 14 % (n=3). Stellt man nun zusätzlich einen Vergleich für die Indikationen, welche zur Herz-Lungentransplantation geführt hatten, zwischen den Geschlechtern an, so zeigt sich, dass weibliche Patientinnen vermehrt aufgrund komplexer Herzfehler, einer Pulmonalatresie und eines persistierenden Ductus arteriosus transplantiert werden mussten. All diese Erkrankungen zeigten im Vergleich zur Transposition der großen Arterien, zum Ventrikelseptumdefekt und zur primären pulmonal arteriellen Hypertonie eine schlechtere Überlebensrate, so dass auch hiermit der Unterschied zwischen den beiden Gruppen erklärt werden kann.

5.2.2 Blutungen und Frühmortalität in Abhängigkeit von einer Voroperation

Im Vergleich zu nicht voroperierten Patienten zeigten Patienten, welche sich bereits vor der Herz-Lungentransplantation einer Operation unterziehen mussten, ein erhöhtes Risiko für postoperative Nachblutungen (p-Wert 0,001). Elf der fünfzehn voroperierten Patienten mussten sich aufgrund einer starken postoperativen Blutung einer weiteren Operation (73%) unterziehen, bei den nicht voroperierten Patienten mussten hingegen nur 20 % (n=7) erneut aufgrund einer Blutung thorakotomiert werden. Dies lässt sich durch die veränderte Anatomie und schwierigeren Operationsverhältnisse nach einer bereits erfolgten Operation erklären. [97]

Ein ähnliches Phänomen ließ sich mit einem p-Wert von 0,018 beim Vergleich der Frühmortalität von nicht-voroperierten und voroperierten Patienten beobachten.

Auch dies kann auf die veränderte Anatomie und die schwierigen operativen Verhältnisse sowie die daraus resultierenden, gehäuften postoperativen Komplikationen zurückgeführt werden. [98] Zudem birgt jede weitere Operation nach der Herz-Lungentransplantation ein erhöhtes Risiko für Komplikationen und dadurch ein erhöhtes Risiko zu versterben. Dadurch kann die erhöhte Frühmortalität ebenso erklärt werden.

5.2.3 Langzeit-Überleben in Abhängigkeit von einer Voroperation

Organempfänger ohne Voroperation überlebten im Mittel 8 Jahre bis Studienende, Patienten, die bereits voroperiert waren, überlebten hingegen im Mittel nur 0,2 Jahre. Dies entsprach einem p-Wert von 0,027.

Zurückzuführen ist dies auch am ehesten auf die zuvor genannten Punkte, wie die erhöhte Frühmortalität, vermehrte Komplikationen sowie das erhöhte Risiko für eine erneute Operation.

5.2.4 Überleben in Abhängigkeit von der verwendeten Lungenperfusionslösung

In der vorliegenden Studie wurde die Eurocollins Lungenperfusionslösung 1996 durch die Perfusionslösungen mit niedrigem Kaliumgehalt ersetzt.

Das mediane Überleben der Patienten, deren Spenderlunge mit Eurocollins perfundiert wurde, betrug 0,98 Jahre, im Gegensatz dazu überlebten Patienten, deren Spenderlungen mit Perfadex® perfundiert wurden, im Mittel 7,8 Jahre.

Im Log Rank Test zeigte sich ein p-Wert von 0,023.

Schon andere Studien wiesen nach, dass unter Perfadex® weniger Reperfusionsschäden an der Lunge beobachtet werden konnten. [99]

Zum einen lässt sich dies durch den reduzierten pulmonalen Gefäßwiderstand, zum anderen auch durch die seltenere Entwicklung eines pulmonalen Ödems erklären. [100] Strüber et al. wiesen nach, dass eine Perfusion der Lungen mit Perfadex® eine Senkung der Mortalität nach einer Lungentransplantation nach sich ziehen kann. Zudem konnte gezeigt werden, dass das FEV₁ nach Perfusion mit Perfadex® im Gegensatz zu einer Perfusion mit Eurocollins deutlich verbessert werden konnte. [101]

5.3 Vergleich der Daten mit Daten der International Society for Heart and Lung Transplantation

Die folgenden Daten zum Vergleich wurden den jährlich veröffentlichten Präsentationen der ISHLT entnommen. [102]

5.3.1 Anzahl der Transplantationen

Bis zum Stichtag 30. Juni 2015 wurde der ISHLT von insgesamt 4591 Herz-Lungentransplantationen berichtet. Davon waren 3879 Patienten älter als 18 Jahre und 712 Patienten noch Kinder. Insgesamt zeigte sich jedoch sowohl bei den internationalen Daten als auch bei den gesammelten Daten aus dem LMU Klinikum München ein Rückgang der Zahl an Herz-Lungentransplantationen seit den 1990er Jahren.

5.3.2 Indikationen zur Transplantation

Erwachsene Patienten mussten sich laut der internationalen Daten am häufigsten aufgrund einer kongenitalen Herzerkrankung einer Herz-Lungentransplantation unterziehen (35,4%). Die zweithäufigste Erkrankung, die zur Listung für eine Herz-Lungentransplantation geführt hat, war die pulmonal arterielle Hypertonie (27,4%).

Weitere wichtige Indikationen für eine Herz-Lungentransplantation stellten laut der ISHLT die zystische Fibrose oder die chronisch obstruktive Lungenerkrankung dar.

Ähnlich wie bei den erwachsenen Patienten musste sich auch die Mehrheit der Kinder aufgrund eines angeborenen Herzfehlers einer Transplantation unterziehen (33%).

Im Gegensatz zu den erwachsenen Patienten war die zystische Fibrose bei Kindern die zweithäufigste Indikation (27%).

Rund ein Viertel aller Herz-Lungentransplantationen bei Kindern erfolgten aufgrund einer pulmonal arteriellen Hypertonie (26%). Verglichen mit den Herz-Lungentransplantationen am LMU Klinikum München zeigte sich eine etwas andere Verteilung. Zwölf der 17 Kinder (71%) wurden aufgrund einer pulmonal arteriellen Hypertonie transplantiert, die restlichen fünf (29%) aufgrund angeborener Herzfehler. Somit führte in dieser Gruppe die PAH deutlich häufiger zur Herz-Lungentransplantation als weltweit. Auch die zystische Fibrose spielte am LMU Klinikum München bei den Kindern nur eine untergeordnete Rolle.

Da bei den erwachsenen Patienten nur Patienten mit angeborenen Herzfehlern berücksichtigt wurden, lassen sich die gesammelten Daten in Bezug auf diese Altersgruppe nicht mit den Daten der ISHLT vergleichen.

5.3.3 Gesamt-Überleben

Das durchschnittliche Überleben der erwachsenen Patienten nach der Transplantation betrug laut ISHLT 3,3 Jahre. Das durchschnittliche Überleben der Erwachsenen betrug in Großhadern 3,2 Jahre und ist damit ähnlich hoch.

Kinder überlebten nach den internationalen Daten im Mittel nach einer Herz-Lungentransplantation aufgrund einer angeborenen Herzerkrankung 2,4 Jahre und nach einer Herz-Lungentransplantation aufgrund einer primären pulmonal arteriellen Hypertonie 4,8 Jahre. Am LMU Klinikum München überlebten Kinder mit durchschnittlich 8,2 Jahren deutlich länger.

Bezogen auf das angepasste Überleben, also das Überleben der Patienten, die während des ersten postoperativen Jahres nicht verstorben sind, ergab sich bei den Erwachsenen international ein Überleben von 10,3 Jahren, bei den Kindern von 7,8 Jahren. Am LMU Klinikum München betrug das mediane angepasste Überleben bei den Erwachsenen 8,9 Jahre, das der Kinder 11,3 Jahre. In der Gruppe der Kinder zeigten demnach in Großhadern ein verlängertes Überleben im Vergleich zu den internationalen Daten. Das der erwachsenen Patienten hingegen lag etwas unter dem Durchschnitt.

Vergleicht man zudem die Werte für das 1-Jahres und 5-Jahres-Überleben der erwachsenen Patienten nach Herz-Lungentransplantation zeigte sich für die internationalen Daten ein 1-Jahres-Überleben von 63 % und ein 5-Jahres-Überleben von 45%. Dies deckt sich in etwa mit den Daten aus dem LMU Klinikum München für die über 18-jährigen Patienten (1-Jahres-Überleben 58,9%, 5-Jahres-Überleben 50%).

Bei den hier angestellten Vergleichen gilt es jedoch zu berücksichtigen, dass am LMU Klinikum München nur Erwachsene mit einem angeborenen Herzfehler in die Überlebensstatistik miteinbezogen wurden und nur ein deutlich kleineres Patientenkollektiv untersucht wurde.

5.3.4 Überleben im Hinblick auf das Jahrzehnt

Laut ISHLT steigerte sich das Überleben der Patienten nach Herz-Lungentransplantation von Jahrzehnt zu Jahrzehnt. So lag das durchschnittliche Überleben der erwachsenen Patienten von 1982-1993 bei 2,1 Jahren. Im Zeitraum von 1994-2003 überlebten die Organempfänger 3,9 Jahre und im Zeitraum von 2004-2014 5,8 Jahre. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich in der Gruppe der weltweit herz-lungentransplantierten Kinder. Von 1985-1989 betrug das mediane Überleben 1,7 Jahre, von 1990-1999 3,0 Jahre und von 2000-2005 4,6 Jahre. Im Zeitraum von 2005-2014 reduzierte sich das mediane Überleben der Patienten auf 3,3 Jahre.

Am LMU Klinikum München hingegen lag die mediane Überlebenszeit von 1980-1989 bei 0,1 Jahren, ebenso wie von 2010-2016, wobei zu beachten ist, dass in diesen Zeiträumen jeweils nur eine Transplantation durchgeführt wurde. Von 1990-1999 betrug die mediane Überlebenszeit 8,6 Jahre, von 2000-2010 5,2 Jahre, wobei auch hier zu beachten ist, dass im Zeitraum von 1990-1999 die meisten Transplantationen durchgeführt wurden.

Im internationalen Vergleich zeigte sich also auch am LMU Klinikum München der Trend, dass vor allem von 1990-1999 viele Herz-Lungentransplantationen durchgeführt wurden. Ab der Jahrtausendwende nahm auch in München die Zahl der Herz-Lungentransplantationen stetig ab. Dass sich das Überleben von Jahrzehnt zu Jahrzehnt besserte, konnte in den vorhandenen Daten allerdings nicht nachgewiesen werden.

5.3.5 Überleben im Hinblick auf die Indikation

Die Gruppe der Kinder zeigte weltweit ein durchschnittliches Überleben von 2,4 Jahren, wenn sie aufgrund eines angeborenen Herzfehlers herz-lungentransplantiert wurden. War die Indikation zur Transplantation eine pulmonal arterielle Hypertonie, überlebten die Kinder im Durchschnitt 4,8 Jahre. Im Gegensatz dazu überlebten erwachsene Patienten mit angeborenen Herzfehlern durchschnittlich 4,8 Jahre, Erwachsene mit einer pulmonal arteriellen Hypertonie 4,5 Jahre.

Am LMU Klinikum München zeigten sich folgende Zahlen. Kinder mit primärer pulmonal arterieller Hypertonie überlebten median 7,9 Jahre. Insgesamt ergab sich für die Patienten mit angeborenen Herzfehlern ein medianes Überleben von 5,2 Jahren.

Ein Vergleich in der Gruppe der Erwachsenen ist nur für die angeborenen Herzfehler möglich, da in der durchgeführten Analyse nur Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern berücksichtigt wurden. Jedoch konnte insgesamt ein etwas längeres Überleben für Kinder und auch Patienten mit angeborenen Herzfehlern am LMU Klinikum München nachgewiesen werden.

5.3.6 Todesursachen

In der Gruppe der weltweit operierten Kinder überwog als Todesursache das Graftversagen mit circa 22,2%. Andere häufige Todesursachen waren das Bronchiolitis-obliterans Syndrom (19,4%) und Infektionen (16%). Seltener verstarben Kinder an Malignomen (1,4%) oder einer akuten Abstoßungsreaktion (2%).

Die international zusammengefassten Daten der ISHLT zeigten in der Gruppe der Erwachsenen Infektionen (20,6%) und Graftversagen (20,4%) als häufigste Todesursachen. Zudem war auch das Bronchiolitis-obliterans Syndrom von großer Bedeutung in Bezug auf das Überleben (16,6%). Seltener Todesursachen waren akute Abstoßungen (1,7%) oder Malignome (2,2%).

In Großhadern waren Infektionen die größte Gruppe der Todesursachen (20%). Ähnlich wie bei den internationalen Daten stellten die zweithäufigsten Todesursachen das Graftversagen des Herzens oder der Lunge dar. An Malignomen verstarben in Großhadern nur Kinder, erwachsene Patienten entwickelten keine Malignome im Beobachtungszeitraum

Insgesamt lässt sich feststellen, dass das Gesamtüberleben der am LMU Klinikum München transplantierten Kinder und Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern etwas höher liegt als im internationalen Vergleich. Jedoch muss beachtet werden, dass bei den erwachsenen Patienten nur angeborene Herzfehler als Indikation berücksichtigt wurden, wohingegen in den internationalen Daten auch andere Krankheiten wie eine COPD oder Lungengerüsterkrankungen mit pulmonaler Hypertonie in die Überlebensdaten mit einfließen.

Zudem sollte miteinbezogen werden, dass die untersuchte Patientenzahl deutlich geringer war als die von der ISHLT veröffentlichten Daten.

5.4 Vergleich zu anderen Transplantationszentren

5.4.1 LMU Klinikum München bis 2000

Insgesamt wurden bis 2000 51 Patienten herz-lungentransplantiert. Davon elf Kinder und 40 erwachsene Patienten. Die häufigste Indikation stellte die primäre pulmonal arterielle Hypertonie dar. Kongenitale Herzfehler führten am zweithäufigsten zur Operation. Die Frühsterblichkeit hier betrug 18%. Dies deckt sich mit den 19% der 51 hier untersuchten Patienten (n=10). Das 1-Jahres-Überleben von 1996 bis 2000 betrug 73% im Gegensatz zu den untersuchten Daten, in welchen dieses 67% betrug.

Bis 2000 entwickelten 50% aller Patienten innerhalb der ersten 3 Jahre ein Bronchiolitis-obliterans Syndrom. In der durchgeführten Analyse hingegen entwickelten insgesamt über den gesamten Beobachtungszeitraum nur 41 % (n=21) ein BOS. [98]

5.4.2 Klinikum Hannover, Abteilung für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

Am Universitätsklinikum Hannover wurden im Zeitraum von 1987-2007 insgesamt 1002 Lungen- sowie Herzlungentransplantationen durchgeführt. Hierunter waren 47 Patienten, welche zum Operationszeitpunkt jünger als 18 Jahre waren. 34 % (n=16) Patienten erhielten eine Herz-Lungentransplantation. Die häufigsten Indikationen stellten eine zystische Fibrose, angeborene Herzfehler und die primäre pulmonal arterielle Hypertonie dar. Die 30-Tages Mortalität betrug 13% (n=2). Ein Kind musste im Rahmen eines BOS re-transplantiert werden. Zwei der Kinder entwickelten eine maligne lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation. Das 5- Jahres Überleben der lungen- sowie herz-lungentransplantierten Kinder lag bei 44 %, wobei zu bemerken ist, dass die Kinder nach isolierter Lungentransplantation eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit zeigten. [103]

In einer weiteren Studie untersuchten Görler et al. zudem die Resultate nach Herz-Lungentransplantation am Klinikum Hannover in Bezug auf Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern. Im Zeitraum von 1988-2004 wurden im Transplantationszentrum Hannover insgesamt 76 Herz-Lungentransplantationen durchgeführt, bei Patienten in einem Alter von 17-52 Jahren erfolgten 46 Herz-Lungentransplantationen aufgrund eines angeborenen Herzfehlers.

Der häufigste Herzfehler, aufgrund dessen eine Herz-Lungentransplantation nötig war, war der Ventrikelseptumdefekt, gefolgt von einem persistierenden Ductus arteriosus und einer Pumonalatresie. Zwölf Patienten mussten sich schon vor der Herz-Lungentransplantation einer Operation aufgrund des Herzfehlers unterziehen. Zwei der 46 Patienten benötigten im Verlauf eine erneute Lungentransplantation im Rahmen eines Bronchiolitis-obliterans Syndroms. 10 % (n=5) verstarben während der ersten 30 Tage nach der Transplantation. Die 10-Jahres Überlebensrate lag bei 69 +/- 7 %. [104]

Vergleicht man dies mit den vorliegenden Daten aus dem LMU Klinikum München in der durchgeführten Analyse, ergaben sich ähnliche Werte. Bei den Kindern zeigten sich abgesehen von der zystischen Fibrose ähnliche Fallzahlen sowie ähnliche Indikationen, welche zur Herz-Lungentransplantation führten. Auch bei den über 18-jährigen Patienten waren die Indikationen vergleichbar. In Hannover wurden jedoch etwas mehr Patienten aufgrund eines angeborenen Herzfehlers transplantiert. Bezüglich der Frühsterblichkeit ergaben sich bei den Kindern mit 10 % und 13% vergleichbare Ergebnisse. Lediglich in der Gruppe der Erwachsenen lag in Großhadern die Frühsterblichkeit mit 23,5% höher. Im Vergleich der 5-Jahres-Überlebensraten zeigten sich jedoch unterschiedliche Ergebnisse. Bei den jungen Patienten in Hannover lag das 5-Jahres-Überleben deutlich unter dem der Kinder in Großhadern. Dies kann jedoch auch darauf zurückgeführt werden, dass in Hannover ebenso Kinder mit einer Doppel- oder Einzellungentransplantation in die Überlebensrate miteinbezogen wurden. Bei den erwachsenen Organempfängern lag dagegen die 5-Jahresüberlebensrate der in Hannover transplantierten Patienten etwas höher.

5.4.3 Herz-Lungentransplantationsprogramm in Stanford

Stanford ist eines der größten Transplantationszentren, in welchem auch viele Herz-Lungentransplantationen durchgeführt wurden. Von 1981-2008 wurden insgesamt 217 Herz-Lungentransplantationen bei insgesamt 212 Patienten durchgeführt. Darunter waren 188 erwachsene Organempfänger und 24 Kinder. Die häufigste Indikation, welche eine Herz-Lungentransplantation nach sich zog, waren kongenitale Herzfehler (n=111), aufgrund einer primären pulmonalen Hypertonie war in Stanford in 58 Fällen eine Herz-Lungentransplantation nötig. 40 der 212 Patienten wurden vor der Transplantation bereits am Herzen voroperiert.

Diese Gruppe zeigte sich im Vergleich zu den 172 nicht voroperierten Patienten eine erhöhte 30-Tages-Mortalität.

In Stanford konnte über die Jahre hinweg ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Transplantationszeitraums und des 5-Jahres-Überlebens nachgewiesen werden. Das 5-Jahres-Überleben verbesserte sich im Laufe der Zeit von 27,6% auf 55%. Das 1-Jahres-Überleben lag in den frühen 2000er Jahren bei 75%. Sowohl beim 1- als auch beim 5-Jahres-Überleben konnte bezüglich der zur Transplantation führenden Indikation kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Auch zwischen den Kindern und Erwachsenen ergab sich bezüglich des Überlebens kein statistisch signifikanter Unterschied.

Nur bei 31,6 % der Patienten konnte in den 2000er Jahren keine Abstoßungsreaktion nachgewiesen werden. 19% entwickelten innerhalb eines Überlebenszeitraums von 10 Jahren eine maligne Erkrankung nach Transplantation. [105]

Whyte et al. beschäftigten sich mit der Herz-Lungentransplantation bei Patienten mit primärer pulmonal arterieller Hypertonie in Stanford im Zeitraum von 1981-1995. Insgesamt wurden hier 39 Patienten in die Studie eingeschlossen. Das 1-Jahres-Überleben bei Patienten nach Herz-Lungentransplantation im Rahmen einer primären pulmonal arteriellen Hypertonie betrug 72%, das 5-Jahres-Überleben 42%. Die perioperative Mortalität betrug 18 % (n=7). [106]

Dawkins et al. hingegen untersuchten 1985 die Ergebnisse nach Herz-Lungentransplantation in Stanford im Zeitraum von 1981-1984. Insgesamt wurden 22 Patienten transplantiert. Hiervon führte bei zehn Patienten die primäre pulmonale Hypertonie und bei zwölf Patienten ein angeborener Herzfehler zu einer Transplantation. Der häufigste Herzfehler, welcher eine Herz-Lungentransplantation nötig machte, war der Ventrikelseptumdefekt. Die 30-Tagesmortalität betrug in diesem Zeitraum 26%. Auffällig war zudem, dass von drei Patienten, welche eine massive, operationswürdige Blutung nach der Transplantation erlitten, zwei Patienten bereits voroperiert waren. [107] Insgesamt bleibt festzuhalten, dass sich am LMU Klinikum München und in Stanford ähnliche Ergebnisse zeigten. Erwachsene wurden deutlich häufiger transplantiert als Kinder. Auch die führende Indikation mit angeborenen Herzfehlern war an beiden Standorten vergleichbar. Vergleicht man zudem die Frühmortalität bei voroperierten und nicht-voroperierten Patienten ist auch hier ein ähnlicher Trend zu erkennen, dass eine Voroperation gehäuft zu einer postoperativen Blutung führte.

Sowohl am LMU Klinikum München als auch in Stanford konnte kein relevanter statistischer Unterschied zwischen dem Überleben nach der Transplantation bei Kindern oder Erwachsenen nachgewiesen werden. Ebenso zeigte sich in beiden Zentren kein statistisch relevanter p-Wert hinsichtlich des Überlebens in Abhängigkeit von der Indikation zur Transplantation.

Das 1-Jahres-Überleben lag in Stanford mit 75% etwas höher. Jedoch ist hier zu beachten, dass in der vorliegenden Studie in Großhadern alle Transplantation mit einbezogen wurde, unabhängig vom Transplantationsjahrzehnt. In Stanford hingegen verbesserte sich das 1-Jahres-Überleben im Verlauf. Das 5-Jahres-Überleben in beiden Zentren ist annähernd gleich.

5.4.4 Abteilung für Chirurgie und Medizin Universität Pittsburgh

Toyoda et al. untersuchten 2008 die Ergebnisse nach Herz-Lungen- und Lungentransplantation bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie. Im Untersuchungszeitraum von 1982-2006 wurden insgesamt 121 Herz-Lungentransplantationen am Transplantationszentrum des Presbyterian Krankenhauses in Pittsburgh durchgeführt. Die führende Indikation war in 45% der Fälle die primäre pulmonale Hypertonie. Das 1-Jahres-Überleben betrug 61%, das 5-Jahres-Überleben 40%. [108]

Im Vergleich mit den Daten aus dem LMU Klinikum München zeigten sich auch hier ähnliche Ergebnisse. Im untersuchten Kollektiv aus dem LMU Klinikum München wurden jedoch deutlich mehr Patienten aufgrund eines angeborenen Herzfehlers mit oder ohne Eisenmenger-Reaktion transplantiert. Zudem lag am LMU Klinikum München das 1- sowie das 5-Jahres-Überleben über dem Überleben in Pittsburgh. Zu beachten ist allerdings, dass sich die Überlebenszahlen in Pittsburgh nur auf die Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie und nicht auf das gesamte Patientenkollektiv beziehen.

5.4.5 Abteilung für Herz- und Thoraxchirurgie Papworth Hospital

Im Zeitraum von 1984 bis 1999 wurden in Cambridge am Papworth Hospital 51 Herz-Lungentransplantationen bei Patienten mit Eisenmenger-Syndrom durchgeführt. Die 30 Tages Mortalität betrug 16%. Das 1-Jahres-Überleben betrug 72 %, das 5-Jahres-Überleben 51%. [109]

Insgesamt zeigten sich im Vergleich mit dem LMU Klinikum München ähnliche Daten. Die Frühsterblichkeit in Cambridge war etwas höher.

Das 1-Jahres-Überleben hingegen lag am Papworth Hospital circa 5 % höher. Betrachtet man das 5-Jahres-Überleben, glichen sich die Zahlen der beiden Transplantationszentren in diesem Zeitraum jedoch an.

5.4.6 Rigshospitalet Copenhagen

In Copenhagen wurden im Zeitraum von 1992-2003 insgesamt 21 Herz-Lungentransplantationen durchgeführt. Die 30 Tages Mortalität lag bei 9,5 %. Das 1-Jahres-Überleben betrug 85,7%, das 5-Jahres-Überleben 64,8%. [110]

Im Vergleich zu den untersuchten Daten aus dem LMU Klinikum München ergaben sich in Copenhagen bessere Überlebensraten nach einem und fünf Jahren. Während die perioperative Mortalität in beiden Zentren ähnlich bei circa 10-20 % lag, lagen die weiteren Überlebensdaten aus Copenhagen deutlich über den Analysierten. Hier war jedoch zu beachten, dass am LMU Klinikum München mit den analysierten 51 Herz-Lungentransplantationen mehr als doppelt so viele Patienten behandelt wurden und somit die Überlebenszahlen nicht sicher zu vergleichen waren.

5.4.7 Hospital Universitario La Fe Valencia

Izquierdo et al. analysierten die durchgeführten Herz-Lungentransplantationen am Universitätsklinikum La Fe in Valencia innerhalb eines Zeitraums von 1991-2006. Insgesamt wurden hier 25 Herz-Lungentransplantationen durchgeführt. Ein Eisenmenger-Syndrom führte in fünf Fällen zur Transplantation, eine primäre pulmonale Hypertonie in sechs Fällen. Das 1-Jahres-Überleben aller untersuchten Patienten lag bei 50%, das 5-Jahres-Überleben bei 37 %.

In der Gruppe der aufgrund eines Eisenmenger-Syndroms herz-lungentransplantierten Patienten zeigten sich jedoch mit einem 1-Jahres-Überleben von 75% und einem 5-Jahres-Überleben von 50% bessere Überlebenszeiten als für die übrigen Indikationen. [111]

Im Vergleich zum LMU Klinikum München zeigte sich bei deutlich kleiner Fallzahl auch eine schlechtere Überlebensrate sowohl nach einem als auch nach fünf Jahren.

Lediglich bei zuvor vorliegendem Eisenmenger-Syndrom konnten ähnliche Überlebensraten beobachtet werden. Kritisch anzumerken ist auch hier die kleine Fallzahl der untersuchten Patienten.

5.4.8 Nordic Eisenmenger Datenbank

Hjortshøj et al. untersuchten auf Grundlage der „Nordic Eisenmenger Datenbank“ Patienten, welche aufgrund eines Eisenmenger-Syndroms herz-lungen- oder lungentransplantiert werden mussten. Von 714 Patienten mit Eisenmenger-Syndrom wurden demnach 57 herz-lungentransplantiert. Sechs Patienten unterzogen sich einer Lungentransplantation. 13 % der Patienten waren unter 18 Jahre alt. Neun davon wurden bereits zuvor am Herzen operiert.

Die 30 Tages Mortalität lag insgesamt bei allen untersuchten Organempfängern bei 11 %. Das 1-Jahres-Überleben lag bei 86%, das 5 Jahres Überleben lag bei 69,7%. Das durchschnittliche Überleben nach der Herz-Lungentransplantation betrug 12 Jahre. Hier ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zum Überleben nach einer Lungentransplantation. [112]

Bei eingeschränkter Vergleichbarkeit der Ergebnisse, da bei der vorliegenden Studie auch die Lungentransplantation in die Überlebensstatistik miteinfluss, zeigte sich insgesamt für das nordische Kollektiv ein etwas besseres 1- sowie 5-Jahresüberleben nach der Transplantation als am LMU Klinikum München. Die 30-Tages Mortalität war jedoch fast identisch. Das mediane Überleben lag mit 12 Jahren insgesamt etwas höher als im untersuchten Kollektiv aus Großhadern mit 6,6 Jahren. Hier gilt es jedoch zu beachten, dass in Großhadern nicht nur Herz-Lungentransplantationen aufgrund eines Eisenmenger-Syndroms durchgeführt und untersucht wurden.

5.5 Neue Strategien in Umgang mit primärer pulmonaler Hypertonie und angeborenen Herzfehlern

5.5.1 Sinkende Anzahl der Herz-Lungentransplantationen

Aus den neusten veröffentlichten Daten der ISHLT 2019 geht hervor, dass die Anzahl der durchgeführten Herz-Lungentransplantation in den letzten Jahren auf niedrigem Niveau stabil blieb, im Vergleich von 1981-2004 zeigte sich jedoch ein deutlich abnehmender Trend. Zwischen 1981-2004 wurden durchschnittlich 159,3 Herz-Lungentransplantationen/ Jahr durchgeführt, seit 2004 liegt die jährliche Anzahl der Herz-Lungentransplantationen noch bei 74,5. [5]

Zudem erreichen immer mehr Patienten mit angeborenen Herzfehlern das Erwachsenenalter. Überlebten bis vor einigen Jahrzehnten nur 20% der Kinder mit angeborenen Herzfehlern bis zum 18. Lebensjahr, so sind es heute mehr als 80% der Patienten mit kongenitalen Herzvitien, welche das Erwachsenenalter erreichen. [113] Erikssen et al. konnten zeigen, dass die Mortalität von Patienten mit einer angeborenen Herzerkrankung im Zeitraum von 1971-2011 signifikant abnahm. [114]

Dies machte jedoch auch eine verbesserte ärztliche, interdisziplinäre Betreuung der Patienten nötig. [115]

Im folgenden Abschnitt soll erläutert werden, welche Faktoren zum Rückgang der Anzahl der Herz-Lungentransplantationen und zum verbesserten Therapieregime bei angeborenen Herzfehlern und primärer pulmonaler Hypertonie geführt haben könnten.

5.5.2 Verbesserte prä- und postnatale Untersuchung

9,1 von 1000 Lebendgeburten weltweit weisen eine angeborene Herzerkrankung auf, die Prävalenz steigt stetig. Umso wichtiger wurde ein sensitives und spezifisches Screening, um den betroffenen Kindern möglichst schnell die bestmögliche medizinische Versorgung bieten zu können. [25] Nach van Velzen et al. können über 50% aller angeborenen Herzfehler mit einem adäquaten Screening pränatal entdeckt werden. [116] Das Neugeborenen-Screening für angeborene Herzerkrankungen umfasst neben der klinischen Untersuchung nach der Geburt die Pulsoxymetrie. [117]

Mit der postnatalen Messung der Sauerstoffsättigung durch ein Pulsoxymeter kann auch bei unauffällig erscheinenden Kindern ohne Zyanose eine Spezifität von bis zu 98,5% bezüglich der Detektion angeborener Herzfehler erreicht werden.

In der Regel wird eine Sauerstoffsättigung unter 95% als auffällig gewertet und zieht eine Echokardiographie nach sich. [118]

Nach de Wahl Granelli sollte hierfür, um eine ausreichende Spezifität und eine Erhöhung der Sensitivität zu erreichen, ein Pulsoxymeter einer neuen Generation benutzt werden. Zudem sei wichtig, dass die Sauerstoffsättigung der rechten Hand und eines Fußes verglichen wird. [119]

Liegen während der Schwangerschaft Risikofaktoren wie ein Verdacht auf einen Herzfehler im Standardultraschall, eine Chromosomenanomalie, kardiale Arrhythmien oder extrakardiale Anomalien vor, ist zusätzlich zum postnatalen Screening eine fetale Echokardiographie indiziert. Auch mütterliche Risikofaktoren wie metabolische Störungen, eine positive Familienanamnese bezüglich angeborener Herzerkrankungen oder ein hohes Alter der Mutter sollten eine fetale Echokardiographie nach sich ziehen. [120]

Durch die hochauflösende Verbesserung der Ultraschallgeräte in den letzten Jahrzehnten konnte die Detektionsrate gesteigert werden. Zudem ist es nun möglich eine fetale Echokardiographie von Ende des ersten Trimesters bis Anfang des zweiten Trimesters durchzuführen. [121] Neben diesen Verbesserungen wurde zusätzlich zum Vier-Kammer-Blick auch die Untersuchung des Ausflusstraktes in die pränatale Echokardiographie mitaufgenommen. Hierdurch konnte die Sensitivität der Ultraschalluntersuchung weiter gesteigert werden. [122]

Es gilt jedoch zu beachten, dass das pränatale Screening durch eine fetale Echokardiographie stark untersucherabhängig ist. [123] Auch andere Einflussfaktoren wie das Übergewicht der Mutter, die Position des Fetus, das Ultraschallgerät und die Menge des Fruchtwassers können die Ultraschalluntersuchung beeinflussen. [124]

Garne et al. führten eine retrospektive Studie bezüglich der Detektionsrate von pränatalen Ultraschalluntersuchungen in Europa durch. 20 Zentren wurden in die Untersuchung miteingeschlossen. Insgesamt konnte eine durchschnittliche Detektionsrate von 25% bezüglich angeborener Herzfehler nachgewiesen werden. [125] Auch Bakker et al. wiesen in einer retrospektiven Kohortenstudie eine stark variierende Detektionsrate nach. Sie konnten jedoch auch belegen, dass komplexe angeborene Herzfehler häufiger durch einen pränatalen Ultraschall nachzuweisen waren als einfache angeborene Herzfehler. [126]

Durch die Einführung der Pulsoxymetrie beim Neugeborenen-Screening und auch durch Verbesserung der Qualität der fetalen Echokardiographie konnte demnach grundsätzlich eine Verbesserung des schnellen Nachweises eines angeborenen Herzfehlers erreicht werden. Trotzdem bestehen vor allem bei der fetalen Echokardiographie noch große Verbesserungsmöglichkeiten, um die Sensitivität des Screenings zu erhöhen.

5.5.3 Interventionelle Behandlungsmethoden für angeborene Herzfehler

Seit 1966 hat sich die interventionelle Kardiologie auch auf dem Gebiet der angeborenen Herzfehler immer weiter fortentwickelt. Neben Kindern und Erwachsenen können nun auch bereits Feten interventionell behandelt werden. Durch die Verbesserung der Technologie, das Anfertigen von 3-D-Rekonstruktionen und Ultraschall unterstützten Untersuchungen konnten sowohl die Strahlenbelastung reduziert als auch große Fortschritte im Therapiespektrum erzielt werden. [127] So können zum Beispiel fetale Aortenklappenstenosen oder das hypoplastische Linksherz-Syndrom mit intaktem oder hoch restriktivem Vorhofseptum schon während der Fetalperiode interventionell operativ versorgt werden. [128]

Auch im Kindes- oder Erwachsenenalter stehen für eine Vielzahl der angeborenen Herzfehler minimalinvasive, Katheter gestützte Interventionen zur Verfügung.

Betrachtet man zum Beispiel den Vorhofseptumdefekt, so stellt der Verschluss des Defekts mittels eines Okkluders eine häufig benutzte Therapiealternative zum operativen Verschluss dar. [129] Indikationen zum interventionellen Verschluss eines Vorhofseptumdefekts sind ein hämodynamisch relevanter Shuntfluss, paradoxe Embolien oder auch eine Rechts- oder Linksherzdilatation. [130]

Die derzeit am häufigsten eingesetzten Okkluder sind zum einen der „Amplatzer Septal Occluder“ sowie der „Helex septal Occluder“. [131]

Diab et al. konnten zeigen, dass schon bei Säuglingen unter einem Lebensjahr ein erfolgreicher Verschluss des ASD mittels Okkluder möglich ist. Nach einem Jahr konnte eine Verschlussrate von 100 % nachgewiesen werden. Die Komplikationsrate war jedoch höher als bei interventionellem Verschluss in einem höheren Lebensalter oder bei der operativen Methode. [132] Auch Du et al. wiesen nach, dass sich die Verschlussraten der minimalinvasiven Katheter gestützten Methode nicht von denen der offenen Operation unterscheiden.

Zudem stellten sie fest, dass die Komplikationsrate bei der Okkludermethode unter der der offenen Operation lag, die Mortalität hingegen war bei beiden Methoden gleich hoch. Weitere Vorteile, wie zum Beispiel ein kürzerer Klinikaufenthalt sowie psychologische Vorteile aufgrund der schnelleren Regeneration, kristallisierten sich heraus. [133] Masura et al. konnten zeigen, dass ein Katheter gestützter Verschluss eines ASD eine geringe Komplikations- sowie eine hohe Verschlussrate zeigt. Sie untersuchten ein Kollektiv von 151 Patienten, deren bekannter Vorhofseptumdefekt mittels „Amplatzer Septal Occluder“ verschlossen wurde. Retrospektiv ergab sich im gesamten Kollektiv kein Todesfall, die Verschlussrate des Defekts betrug 100% nach drei Jahren. [134]

Neben dem Vorhofseptumdefekt ist auch beim Ventrikelseptumdefekt der Verschluss mittels eines interventionell eingebrachten Okkluders immer häufiger Mittel der Wahl. Schon 1987 konnte die erste erfolgreiche Implantation eines Okkluders in ein offenes Ventrikelseptum durch Lock durchgeführt werden. [135] Da sich der Ventrikelseptumdefekt jedoch sehr variabel präsentiert, ist die Indikationsstellung beim VSD noch zurückhaltender als beim ASD. Ob ein Ventrikelseptumdefekt mittels Okkluder verschlossen werden kann, hängt sowohl von der Größe des Defekts als auch von der Lage des Defekts ab. Am besten eignen sich muskuläre oder perimembranöse Defekte zum perkutanen Verschluss. [136] Zheng et al. wiesen nach, dass es keinen Unterschied bezüglich der Verschlussrate zwischen der konventionellen operativen und der interventionellen Operationstechnik gibt. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Gefahr einer postoperativen Blutung geringer und der Klinikaufenthalt im Kollektiv der perkutan operierten Patienten kürzer war. Auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer kleineren postoperativen Komplikation war im Patientenkollektiv, das einen Verschluss des Ventrikelseptums durch einen Okkluder erhielt, geringer als bei der offenen Operation. [137]

Auch Carminati et al. wiesen nach, dass die perkutane minimalinvasive Verschlussmethode mittels Katheter eine gute Alternative zur offenen chirurgischen Operation darstellt. In ihrer Studie zeigte sich eine Verschlussrate von 95,3 %. Die Mortalität war mit 0,2 % sehr niedrig, auch das Auftreten schwerer Komplikationen war mit 6,5 % aller Fälle sehr gering. [138] Ähnlich gute Ergebnisse zeigten sich auch bei Butera et al.. Keiner der 104 analysierten Patienten verstarb aufgrund der Implantation eines Okkluders. Die Verschlussrate betrug zunächst 47% und stieg im Laufe der Beobachtungszeit auf 99% an.

Zudem konnte auch hier gezeigt werden, dass die perkutane Katheter gestützte Methode einige Vorteile, wie zum Beispiel einen kürzeren Klinikaufenthalt, weniger Schmerzen und einen, wenn überhaupt nötigen, zumindest kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation hat. [34]

Neben dem Vorhof- und dem Ventrikelseptumdefekt hat sich die perkutane interventionelle Operationstechnik vor allem beim persistierenden Ductus arteriosus als Mittel der Wahl durchgesetzt. Insbesondere bei erwachsenen Patienten mit Zeichen einer linksventrikulären Volumenüberbelastung ist der Verschluss des PDA mittels Okkluder häufiger die Methode der Wahl. [139] Auch bei Kindern ist der interventionelle Verschluss eines PDA bei jeglichen Zeichen einer linksventrikulären Volumenüberlastung angezeigt. Neue Studien zeigten zudem, dass schon bei Frühgeborenen ein perkutanes minimalinvasives Vorgehen möglich ist, wenn die medikamentöse Therapie mit Cyclooxygenase-2-Inhibitoren versagt. Zum Verschluss eines PDA stehen zwei unterschiedliche Verfahren zur Verfügung. Zum einen kann der PDA mittels Coiling verschlossen werden, zum anderen stehen ähnlich wie beim VSD und ASD Okkluder-Devices zum Verschluss zur Verfügung. [41] Pass et al. konnten eine 1-Jahres Verschlussrate von 99 % nach Verschluss des PDA mit dem „Amplatzer ductal Occluder“ nachweisen. Das Auftreten von schweren Komplikationen betrug 2,3%, einer der 439 untersuchten Patienten verstarb. [140] Auch Zulqarnain et al. zeigten, dass der Katheter gestützte perkutane Verschluss des PDA eine gute Alternative zur chirurgischen Ligatur darstellt. Die Verschlussrate betrug in der durchgeführten Analyse 100%, wohingegen bei der Ligatur bei zwei Patienten ein Shunt bestehen blieb. Wie schon beim Verschluss des ASD und VSD vorbeschrieben, konnte auch hier nachgewiesen werden, dass der Klinikaufenthalt signifikant kürzer und postoperative Blutungen beim interventionellen Verschluss deutlich seltener auftraten als bei der offenen Operation. [141] Studien zeigten ebenso, dass auch das Coiling eines PDA durchaus erfolgreich und sicher sein kann. So wiesen Magee et al. nach, dass die Verschlussrate eines PDA nach interventionellem Coiling nach einem Jahr bei fast 95 % lag. [142]

Neben der Möglichkeit einen ASD, VSD oder PDA zu mittels Okkluder oder Coils zu verschließen, haben sich in den letzten Jahren immer mehr Möglichkeiten entwickelt, um auch bei komplexen kongenitalen Herzfehlern durch perkutane Implantation z.B. eines Stents die aufwändige offen-chirurgische Operation hinauszuzögern oder zu unterstützen.

So ist es nun zum Beispiel möglich beim hypoplastischen Linksherzsyndrom im Sinne eines Hybrid-Verfahrens einen Stent in den Ductus arteriosus zu implantieren und danach ein pulmonal arterielles Banding durchzuführen. [143]

Auch Patienten mit Fallot-Tetralogie können vom Fortschritt in der interventionellen Kardiologie profitieren. So kann nun die Versorgung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts mit einem Stent durchgeführt werden. Quandt et al. fanden heraus, dass durch das Stenting des rechtsventrikulären Ausflusstrakts die Sauerstoffsättigung schneller zunimmt und auch die Größenzunahme der Pulmonalarterien schneller voranschreitet als nach Anlage eines modifizierten Blalock-Taussing-Shunts. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass die Länge des Klinikaufenthalts sowie die Zeit bis zur nächsten Operation durch die Stentimplantation signifikant verkürzt werden konnte. [144] [145]

Betrachtet man nur diese Fortschritte, welche die interventionelle Kardiologie in den letzten Jahren gemacht hat, so wird durchaus klar, dass die Alternativen zur Behandlung kongenitaler Herzfehler immer weiter zunehmen. Selbst komplexe Herzfehler stellen keine Kontraindikation mehr für eine interventionelle Therapie dar. So können Herzfehler schneller und minimalinvasiver therapiert und damit eine Eisenmengerreaktion verhindert werden. Dies macht eine Herz-Lungentransplantation auch im Erwachsenenalter unnötig und ist sicherlich ein Grund für die rückläufigen Zahlen bei der Herz-Lungentransplantation, jedoch ebenso für die Verringerung der Sterblichkeit von Kindern und Erwachsenen mit kongenitalen Herzfehlern.

5.5.4 Neue Therapiemöglichkeiten der pulmonalen Hypertonie

Auch auf dem Gebiet der pulmonal arteriellen Hypertonie wurde in den letzten Jahren viel geforscht und so konnten vor allem neue medikamentöse Therapiemöglichkeiten etabliert werden.

Neben den Prostazyklinen, wie zum Beispiel Epoprostenol, Iloprost oder Treprostinil, werden heutzutage einige andere Substanzen für die Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie eingesetzt. [146] Durch die Entdeckung, dass vor allem ET-1, das aus Endothelzellen freigesetzt wird, zur Vasokonstriktion bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie beiträgt, konnte eine weitere Medikamentengruppe zur Behandlung einer PAH eingesetzt werden. Mit Bosentan, Ambrisentan und Macitentan stehen mehrere ET-1 Rezeptorantagonisten zur Verfügung, die in Kombination mit den Prostazyklinanaloga oder als Monotherapie eingesetzt werden können.

In der SERAPHIN-Studie konnte gezeigt werden, dass eine Therapie Macitentan die Mortalität und Morbidität bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie signifikant senken kann. [147] Auch Galié et al. konnten in der BREATH-Studie einen signifikanten Effekt von Bosentan auf den pulmonalen Gefäßwiderstand und den pulmonal arteriellen Druck nachweisen. Zudem zeigte sich hier, dass sich die Belastungsfähigkeit der Patienten unter Bosentan im Gegensatz zum Placebo verbesserte. [148]

Zusätzlich zu den ET-1 Rezeptorantagonisten und den Prostazyklinanaloga gibt es noch eine große Medikamentengruppe, die häufig zur Therapie der pulmonalen Hypertonie eingesetzt wird. Mit Sildenafil, Tadalafil und Riociguat stehen drei Medikamente zur Verfügung, welche auf den NO-cGMP Signalweg wirken. In der SUPER-1 und der SUPER-2 Studie wiesen Rubin et al. nach, dass durch eine Langzeittherapie mit Sildenafil bei Patienten mit einer pulmonal arteriellen Hypertonie nach 3 Jahren ein Großteil den funktionalen Status beibehalten oder sich dieser sogar verbessert hatte. Auch der 6 Minuten-Geh-Test verbesserte sich oder blieb bei 46% der Patienten gleich. [149]

Neben diesen drei Substanzklassen, welche eine deutliche Verbesserung im Therapieregime der pulmonalen Hypertonie brachten, stehen derzeit andere Medikamente im Zentrum der Forschung. So konnte für Selexipag, einen Prostazyklin-Rezeptoragonisten, nachgewiesen werden, dass die Langzeittherapie die Mortalität und Morbidität der Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie im Vergleich zum Placebo signifikant senkt. [150] Aber auch neue Signalwege haben das Interesse der Forscher in letzter Zeit geweckt.

Wachstumsfaktoren wie PDGF oder auch Serotonin sollen zur Proliferation von Endothelzellen bzw. zur Vasokonstriktion beitragen. Neue Studien beschäftigen sich deshalb mit den Auswirkungen von z.B. Imatinib oder der Inhibition des TPH-1 Genes auf die Entwicklung einer pulmonal arteriellen Hypertonie. [151]

Neben der Tyrosinkinase ist auch die Rho-Kinase verantwortlich für Proliferation und Zellmigration. Mit Fasudil steht ein Rho-Kinase-Inhibitor zur Verfügung, welcher auch zur Therapie der pulmonalen Hypertonie eingesetzt werden könnte.

Zudem wird Forschung auf dem Gebiet der Inflammation und Entzündung sowie der autologen Transplantation von ex vivo gezüchteten endothelialen Vorläuferzellen betrieben. [152]

Trotz der deutlich verbesserten medikamentösen Therapie benötigen immer noch einige Patienten eine Lungen- bzw. Herz-Lungentransplantation im Sinne einer definitiven Therapie.

Im folgenden Abschnitt werden Einzel-, Doppel- und Herz-Lungentransplantation bei primärer pulmonaler Hypertonie und bei Patienten mit kongenitalen Herzfehlern gegenübergestellt.

5.6 Herz-Lungentransplantation versus Doppel- und Einzellungentransplantation

Die Herz-Lungentransplantation stellt eine Therapiemöglichkeit für die pulmonal arterielle Hypertonie, aber auch für komplexe angeborene Herzfehler und Herzfehler mit Eisenmenger-Reaktion, dar. In den letzten Jahren wurde sie jedoch immer mehr von der Einzel- oder Doppellungentransplantation abgelöst. Auch die Herztransplantation hat in der Therapie komplexer Herzfehler immer mehr an Einfluss gewonnen. Für einige Patienten stellt jedoch weiterhin die Herz-Lungentransplantation die beste Therapieoption dar. So werden vor allem Patienten mit kongenitalen Herzfehlern und fortgeschrittener pulmonal arterieller Hypertonie sowie Eisenmenger-Syndrom herz-lungentransplantiert. Auch für Patienten mit einer pulmonal arteriellen Hypertonie mit begleitendem Rechtsherzversagen ist die Herz-Lungentransplantation eine mögliche Therapieoption. [153]

Bei der Entscheidung, ob eine Herz- oder Herzlungentransplantation durchgeführt werden sollte, spielen der Rechtsherzkatheter und die Lungenfunktionsprüfung eine große Rolle. Bei Patienten mit Herzfehlern, jedoch begleitendem pulmonal arteriellen Widerstand von > 6 Wood oder transpulmonalem Gradienten von < 12 mmHg trotz medikamentöser Therapie, sollte die Herz-Lungentransplantation einer Herztransplantation vorgezogen werden. Auch für Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA III und IV mit einer schweren Lungenerkrankung und einem $FEV_1 < 1,5$ L/s wird die Herz-Lungen- der Herztransplantation vorgezogen. [154]

Vergleicht man nun die Herz-Lungentransplantation mit der Einzel- oder Doppellungentransplantation ergeben sich auf den ersten Blick einige Vorteile aus der reinen Lungentransplantation. Zum einen ist die Wartezeit für Patienten auf die Transplantation eines Organs meistens geringer, zum anderen kann bei einer Einzel- oder Doppellungentransplantation das Spenderherz einem anderen Empfänger zukommen. Zudem kann eine Lungentransplantation oft ohne Anschluss an eine Herz-Lungen-Maschine erfolgen. [153]

Einige Studien vergleichen deshalb die Resultate nach Herz-Lungen- und Lungentransplantation.

Pielsticker et al. analysierten die Lungen- und Herz-Lungentransplantation in 35 Transplantationszentren. 83 % zogen hierbei die Lungen- der Herz-Lungentransplantation bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie vor.

Zudem konnten sie zeigen, dass die durchschnittliche Wartezeit für die Lungentransplantation unter der für die Herz-Lungentransplantation liegt. [155]

Fadel et al. analysierten 220 Patienten mit schwerer pulmonal arterieller Hypertonie. 152 erhielten eine Herz-Lungentransplantation, 67 eine Doppellungentransplantation und drei eine Einzellungentransplantation. Die Frühsterblichkeitsrate zeigte mit 21 % in der Gruppe der herz-lungentransplantierten und mit 14 % im Kollektiv der lungentransplantierten Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied. Jedoch konnte nachgewiesen werden, dass bei den Lungentransplantierten signifikant häufiger eine primäres Transplantatversagen sowie Komplikationen im Bereich des Bronchialsystems auftraten ($p=0,012$ sowie $p<0,0001$). Im Langzeitüberleben konnten Fadel et. al keinen signifikanten Benefit für eine der beiden Gruppen nachweisen. Das 1-Jahres-Überleben nach Herz-Lungentransplantation betrug 70%, das 5-Jahres-Überleben 50 %, nach einer Lungentransplantation überlebten 79 % aller Transplantierten das erste Jahr und 52% die ersten fünf Jahre.

Zudem wurden die beiden Transplantationen im Hinblick auf die Entwicklung eines Bronchiolitis-obliterans Syndroms verglichen. Nach der Herz-Lungentransplantation entwickelten nach einem Jahr 7% und nach fünf Jahren 21% ein BOS. Nach einer Lungentransplantation hingegen trat ein BOS nach einem Jahr bei 8% und nach fünf Jahren bei 40 % der Patienten auf. Die Einzellungentransplantation wurde nach Fadel et al. in diesem Zentrum aufgrund der schlechten Ergebnisse bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie eingestellt. [156]

Auch Waddell et al. beschäftigten sich mit dem Unterschied zwischen einer Lungen- und Herz-Lungentransplantation bei Patienten mit Eisenmenger-Syndrom. Sie wiesen nach, dass die Lungentransplantation bei Patienten mit Eisenmenger-Reaktion aufgrund eines einfachen angeborenen Herzfehlers bevorzugt wurde. Patienten mit komplexen Herzfehlern erhielten eher eine Herz-Lungentransplantation. 430 der untersuchten 605 Patienten wurden herz-lungentransplantiert. 106 Patienten erhielten eine Doppellungen- und 69 Patienten eine Einzel-Lungentransplantation. Im Gesamtüberleben konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Transplantationen nachgewiesen werden. Das 1-Jahres-Überleben nach einer Herz-Lungentransplantation lag bei knapp 70%, das 1-Jahres-Überleben nach einer Lungentransplantation hingegen nur bei unter 60% ($p\text{-Wert} = 0,0007$). [157]

Bando et al. beschäftigten sich mit der Herz-Lungentransplantation und Lungentransplantation bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie. 57 Patienten wurden in die Studie miteinbezogen. 24 Patienten erhielten eine Herz-Lungentransplantation, 22 eine Doppellungen- und elf Patienten eine Einzel-Lungentransplantation. Schon innerhalb der ersten 24 Stunden nach der jeweiligen Transplantation konnte ein statistisch signifikantes Ergebnis bezüglich der Entwicklung eines pulmonalen Ödems nachgewiesen werden. So litten signifikant mehr Patienten, die sich zuvor einer Einzel-Lungentransplantation unterzogen, an einem pulmonalen Ödem als bei den anderen beiden Operationsmethoden (p-Wert $<0,05$). Dies hatte zur Folge, dass diese Patienten auch signifikant länger beatmet werden mussten und länger auf der Intensivstation verblieben (p-Wert $<0,05$). Beim Überleben nach einem und drei Monaten konnte zwischen den drei Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Auch im 1-Jahres-Überleben konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden, das Überleben nach Einzel-Lungentransplantation war jedoch geringer als nach Doppellungen- oder Herz-Lungentransplantation. [158]

2015 analysierten Hill et al. die Ergebnisse von 928 Patienten, die aufgrund einer idiopathischen pulmonal arteriellen Hypertonie herz-lungen- oder lungentransplantiert wurden. 667 Patienten unterzogen sich einer Lungen- und 261 einer Herz-Lungentransplantation. Auch sie konnten keinen Benefit auf das Überleben nach einer Transplantation für die beiden Operationsmethoden nachweisen (p-Wert 0,2). [159]

Toyoda et al. beschäftigten sich ebenso mit Resultaten nach Herz-Lungen- und Lungentransplantation bei Patienten mit idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie. Von 949 Patienten, welche in Pittsburgh transplantiert wurden, war bei 89 Patienten eine idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie die Indikation zur Transplantation. 45 % dieser Patienten wurden herz-lungentransplantiert, der Rest erhielt eine Lungentransplantation. Das 1-Jahres-Überleben nach Herz-Lungentransplantation betrug 61%, das 5-Jahres-Überleben 40%. Von den Patienten nach einer Lungentransplantation überlebten 74% das erste Jahr und 62 % die ersten fünf Jahre. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich hier nicht (p-Wert 0,367). Toyoda et al. wiesen jedoch nach, dass sich das Überleben nach einer Transplantation im Zeitraum von 1994-2006 im Gegensatz zum Überleben im Zeitraum von 1982-1993 verbesserte. Dies führten sie auf die verbesserte medikamentöse Therapie, die Verbesserung der chirurgischen Technik und auch die Fortentwicklung der Lungenperfusionslösung zurück.

Eine Einzel-Lungentransplantation wurde auch in Pittsburgh seit 1998 nicht mehr durchgeführt, da die Ergebnisse bei der idiopathischen pulmonalen Hypertonie für die Doppel-Lungentransplantation deutlich besser waren. Zudem war das postoperative Management nach Doppel-Lungentransplantation einfacher. [108]

Insgesamt lässt sich in den letzten Jahrzehnten eher der Trend zur Doppel-Lungentransplantation erkennen. Neue Studien zeigen, dass sich das Myokard des rechten Ventrikels auch nach langer Druckbelastung im Rahmen einer pulmonal arteriellen Hypertonie nach einer Doppel-Lungentransplantation erholen kann und somit nicht zwingend eine Herz-Lungentransplantation nötig ist. [159]

Obwohl also die meisten Studien keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens nachweisen können, hat die Lungentransplantation wie zuvor beschrieben einige Vorteile und bietet somit Patienten sowohl mit idiopathischer pulmonaler Hypertonie als auch Patienten mit angeborenen Herzfehlern und Eisenmenger-Syndrom eine gute, finale Therapiealternative zur Herz-Lungentransplantation. Somit lässt sich auch hier der Rückgang der Herz-Lungentransplantationen in den letzten Jahrzehnten und der Wechsel zur Lungentransplantation erklären. Denn insgesamt muss beim derzeit jährlichen Rückgang an Organspenden mit den verfügbaren Ressourcen gehaushaltet werden.

6. Zusammenfassung

Im Zeitraum von 1983 bis 2016 fanden am LMU Klinikum München 51 Herz-Lungentransplantationen bei Kindern und bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern statt. Es wurden 17 Kinder und 34 erwachsene Patienten untersucht und für ausgewählte prä-, intra- und postoperative Parameter verglichen.

Insgesamt betrug die Überlebensrate nach einer Herz-Lungentransplantation im untersuchten Kollektiv von 1983–2016 35,3 %. Die beiden Gruppen unterschieden sich bezüglich des Langzeitüberlebens nicht, auch im Vergleich des sogenannten angepassten Überlebens, also des Überlebens der Patienten, die das erste postoperative Jahr überlebt hatten, konnte zwischen den Gruppen kein Unterschied nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch, dass das 1-Jahres-Überleben nach einer Transplantation in der Gruppe der Kinder bei 82,4% lag, wohingegen das 1-Jahres-Überleben bei den erwachsenen Patienten nur bei 58,9% lag. Beim 5-Jahres-Überleben glich sich die Überlebensrate mit 64,8% in der Gruppe der Kinder und 50% bei den Erwachsenen wieder an.

Signifikant unterschieden sich die beiden Kollektive jedoch in der Entwicklung einer lymphoproliferativen Erkrankung nach Transplantation. Drei der Kinder entwickelten eine PTLD, in der Gruppe der über 18-jährigen Patienten hingegen wurde bei keinem Patienten eine lymphoproliferative Erkrankung nachgewiesen. Dies deckt sich auch mit Erkenntnissen aus Studien, dass Kinder ein bis zu 4-fach erhöhtes Risiko haben, an einer PTLD zu erkranken. Dies lässt sich zum Teil auch auf die immunsuppressive Medikation zurückführen. [95]

Des Weiteren trat signifikant häufiger eine akute Abstoßungsreaktion in der Gruppe der Kinder auf, die Immunsuppression bei den unter 18-jährigen musste deshalb häufiger gewechselt werden.

Kein bedeutender Unterschied hingegen zeigte sich bei der Ausbildung einer chronischen Abstoßungsreaktion im Sinne einer Bronchiolitis obliterans oder einer Transplantatvaskulopathie.

Neben diesem Gruppenvergleich wurde auch das Gesamtkollektiv der untersuchten Patienten für einige Parameter berücksichtigt.

So konnte erarbeitet werden, dass vor allem eine Voroperation einen Risikofaktor für ein schlechteres Gesamtüberleben und eine höhere Frühmortalität darstellt. Mit Voroperation überlebten nur 20% der Patienten bis zum Studienende, ohne Voroperation konnte eine

Überlebensrate von 42 % nachgewiesen werden. Zudem verstarben voroperierte Patienten signifikant häufiger innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage.

Durch die veränderte Anatomie und die Kollateralen, welche sich schon durch die Voroperation gebildet hatten, entwickelten diese Patienten häufiger Blutungen, die eine erneute Operation nach sich zogen.

Des Weiteren scheint auch die Wahl der Lungenperfusionslösung Einfluss auf das Überleben nach einer Herz-Lungentransplantation zu haben. So überlebten Patienten, deren Spenderlungen mit Perfadex® perfundiert wurden, signifikant länger und häufiger als Patienten, bei denen Eurocollins verwendet wurde. Auch dies deckt sich mit den Ergebnissen einiger internationaler Studien. [99, 103, 160]

Im Vergleich mit den internationalen Daten der International Society for Heart and Lung Transplantation zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Als durchschnittliches Überleben der Erwachsenen nach einer Herz-Lungentransplantation wurden hier seit Beginn der 1980er Jahre bis 2016 3,3 Jahre angegeben, in der durchgeführten Studie wurde ein durchschnittliches Überleben von 3,2 Jahren nachgewiesen. Auch das 1- und 5-Jahres-Überleben waren ähnlich. Laut ISHLT betrug das 1-Jahres-Überleben nach einer Herz-Lungentransplantation 63%, das 5-Jahres-Überleben 45%, am LMU Klinikum München überlebten 58,9 % das erste Jahr und 50% die ersten fünf Jahre.

Ein deutlicher Unterschied zeigte sich im Überleben der am LMU Klinikum München operierten Kinder im Vergleich zu den weltweit erhobenen Daten. Am LMU Klinikum München konnte ein Überleben der Kinder von 8,2 Jahren nachgewiesen werden, wohingegen international für Kinder mit angeborenen Herzfehlern ein Überleben von 2,4 Jahren und für Kinder mit pulmonal arterieller Hypertonie ein Überleben von 4,8 Jahren angegeben wurde. [102]

Im Vergleich mit anderen Transplantationszentren zeigten sich für das gesamte analysierte Patientenkollektiv am LMU Klinikum München gute Ergebnisse. In Hannover konnte für Patienten mit angeborenen Herzfehlern, die sich einer Lungen- oder Herzlungentransplantation unterziehen mussten, ein 1-Jahres-Überleben von 80 % und ein 5-Jahres-Überleben von 68% nachgewiesen werden. 44 % der Kinder überlebten die ersten fünf Jahre nach einer Lungen- oder Herz-Lungentransplantation. [103, 104] In Stanford, einem der größten Transplantationszentren, ergab sich für die Herz-Lungentransplantation ein 1-Jahres-Überleben von 75% und ein 5-Jahres-Überleben von 55%. Hier muss jedoch daraufhin hingewiesen werden, dass sich die Überlebensraten im Laufe der Zeit durch Verbesserung der Operation und der Immunsuppression sukzessive

steigerten. [105] Toyoda et al. wiesen für Pittsburgh ein 1-Jahres-Überleben von 61 % und ein 5-Jahres-Überleben von 40 % nach. [108]

Insgesamt lässt sich also festhalten, dass die am LMU Klinikum München durchgeführten Herz-Lungentransplantationen im Vergleich zu anderen Transplantationszentren ähnliche Überlebensraten bezüglich des Gesamt-, des 1-Jahres- und des 5-Jahres-Überlebens aufweisen.

In den letzten Jahrzehnten rückte die Herz-Lungentransplantation jedoch stetig weiter in den Hintergrund. Eine Verbesserung der medikamentösen Therapie für Patienten mit primärer arterieller Hypertonie und auch für Patienten mit einem Eisenmenger-Syndrom aufgrund eines angeborenen Herzfehlers konnte die Notwendigkeit einer Herz-Lungentransplantation immer weiter verzögern. Im Vordergrund stehen hier verschiedene Signalwege, wie z.B. der Rho-Kinase-Signalweg, durch deren medikamentöse Modifikation weitere Fortschritte für die Behandlung der pulmonalen Hypertonie gemacht werden sollen. [146, 152]

Auch die interventionelle Kardiologie hat sich in den letzten Jahren stark fortentwickelt. Neben einem besseren Screening der Neugeborenen für angeborene Herzfehler stehen immer mehr Katheter gestützte, perkutane Verfahren zur Verfügung, um angeborene Herzfehler, auch komplexer Art, schon früh und sicher zu behandeln. [118, 121, 127]

Ist eine Transplantation trotz der verbesserten medikamentösen, interventionellen und chirurgischen Therapieoptionen notwendig, gibt es mit der Doppel-Lungentransplantation eine Alternative zur Herz-Lungentransplantation. Die meisten Studien zeigen für keine der beiden Transplantationsmethoden einen Überlebensvorteil. Allerdings konnte nachgewiesen werden, dass bei der Lungentransplantation die Wartezeit bis zum Erhalt eines Spenderorgans kürzer als bei einer Herz-Lungentransplantation ist. Ein weiterer Vorteil ist zudem, dass bei dem derzeitigen stetigen Rückgang der Organspenden das Herz eines Spenders einem anderen Empfänger zugeteilt werden kann. [108, 153, 156, 158]

Letzten Endes sollte festgehalten werden, dass trotz aller Verbesserungen für einige Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie oder angeborenen Herzfehlern weiterhin die Herz-Lungentransplantation die einzig mögliche Therapieoption darstellt.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersgruppe Erwachsene	24
Abbildung 2: Altersgruppe Kinder.....	25
Abbildung 3: Altersverteilung bei der Transplantation in Abhängigkeit von der Altersgruppe	26
Abbildung 4: Geschlecht in Abhängigkeit von der Altersgruppe	27
Abbildung 5: Alter bei der Transplantation in Abhängigkeit von einer Voroperation ...	28
Abbildung 6: Altersgruppen der Spender.....	29
Abbildung 7: Passendes Alter in Abhängigkeit von der Altersgruppe	30
Abbildung 8: Todesursache der Spender	31
Abbildung 9: Jahrzehnt der Transplantation	33
Abbildung 10: Indikationen zur Herz-Lungentransplantation	35
Abbildung 11: Indikationen zur Herz-Lungentransplantation in Abhängigkeit von der Altersgruppe	36
Abbildung 12: Exitus letalis nach Herz-Lungentransplantation	37
Abbildung 13: Gesamtüberleben nach Herz-Lungentransplantation	38
Abbildung 14: Konditionelles Gesamtüberleben	39
Abbildung 15: Überleben nach Herz-Lungentransplantation in Abhängigkeit von der Altersgruppe	41
Abbildung 16: Angepasstes Überleben in Abhängigkeit von der Altersgruppe	42
Abbildung 17: Überleben nach einer Herz-Lungentransplantation in Abhängigkeit vom Geschlecht	44
Abbildung 18: Angepasstes Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht	45
Abbildung 19: Überleben nach einer Herz-Lungentransplantation in Abhängigkeit vom Transplantationsjahrzehnt	46
Abbildung 20: Überleben nach einer Herz-Lungentransplantation in Abhängigkeit von einer Voroperation und der Altersgruppe - Kinder	47
Abbildung 21: Überleben nach einer Herz-Lungentransplantation in Abhängigkeit von einer Voroperation und der Altersgruppe - Erwachsene	48
Abbildung 22: Frühmortalität in Abhängigkeit von der Altersgruppe.....	49
Abbildung 23: Entwicklung einer operationsbedürftigen Blutung in Abhängigkeit von einer Voroperation.....	51
Abbildung 24: Frühmortalität in Abhängigkeit von einer Voroperation	52

Abbildung 25: Überleben nach einer Herz-Lungentransplantation in Abhängigkeit von der Länge der Ischämiezeit	55
Abbildung 26: Verwendete Lösungen zur Kardioplegie.....	56
Abbildung 27: Lungenperfusion in Abhängigkeit von der Altersgruppe	57
Abbildung 28: Überleben nach einer Herz-Lungentransplantation in Abhängigkeit von der verwendeten Lungenperfusionslösung.....	58
Abbildung 29: Tracheotomie in Abhängigkeit von der Altersgruppe.....	61
Abbildung 30: Umstellung der Immunsuppression in Abhängigkeit von der Altersgruppe	62
Abbildung 31: Postoperative arterielle Hypertonie in Abhängigkeit von der Altersgruppe	64
Abbildung 32: Bakterielle Infekte in Abhängigkeit von der Altersgruppe.....	65
Abbildung 33: Virale Infekte in Abhängigkeit von der Altersgruppe	66
Abbildung 34: Virale Infektionen	66
Abbildung 35: Mykotische Infektionen in Abhängigkeit von der Altersgruppe	67
Abbildung 36: Mykotische Infektionen	68
Abbildung 37: Kardiale Frühkomplikationen in Abhängigkeit von der Altersgruppe ...	69
Abbildung 38: Pulmonale Frühkomplikationen in Abhängigkeit von der Altersgruppe	70
Abbildung 39: Andere Frühkomplikationen in Abhängigkeit von der Altersgruppe	72
Abbildung 40: Entwicklung eines Bronchiolitis-obliterans Syndroms in Abhängigkeit von der Altersgruppe	73
Abbildung 41: Re-Lungentransplantation in Abhängigkeit von der Altersgruppe	75
Abbildung 42: Art der lymphoproliferativen Erkrankung nach Transplantation.....	77
Abbildung 43: Abstoßungen in Abhängigkeit von der Altersgruppe	78
Abbildung 44: Übersicht über die Todesursachen	79

Abkürzungsverzeichnis

ACT	activated clotting time
a.e.	am ehesten
ASD	Atriumseptumdefekt
BOS	Bronchiolitis-obliterans Syndrom
Bzw.....	beziehungsweise
CMV	Cytomegalie Virus
COX-2	Cyclooxygenase 2
EBV	Ebstein-Barr Virus
Et. Al.	Et alii
ET-1	Endothelin-1
FEV ₁	Forciertes endexpiratorisches Volumen
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HR-CT	High-Resolution Computertomographie
HS-Virus.....	Herpes simplex Virus
IE	Internationale Einheiten
IE/kg KG	Internationale Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht
ISHLT.....	International Society of Heart and Lung Transplantation
Kg	Kilogramm
KI.....	Konfidenzintervall
L/s.....	Liter pro Sekunde
mmHg.....	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
n.....	Anzahl
NO	Stickstoffmonoxid
NO-cGMP	Stickstoffmonoxid-zyklisches Guanosinmonophosphat
NT-pro-BNP	N-terminal pro-B-Type natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
p.....	Page
PA.....	Pulmonalatresie
PAH.....	Pulmonal arterielle Hypertonie
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PDE-5	Phosphodiesterase 5

PDGF.....	Platelet derived growth factor
PTLD.....	Lymphoproliferatives Syndrom nach Transplantation
SAB	Subarachnoidalblutung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SIRS	Systemisches Inflammatorisches Response Syndrom
TPH-1	Tryptophanhydroxylase-1
TGA.....	Transposition der großen Arterien
VSD.....	Ventrikelseptumdefekt
WHO	World Health Organization

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der pulmonalen Hypertonie durch die WHO.....	4
Tabelle 2: Altersverteilung in Jahren innerhalb der Gruppen	26
Tabelle 3: Alter der Organspender in Jahren	30
Tabelle 4: Passender CMV-Status von Spendern und Empfängern.....	33
Tabelle 5: Gesamtüberleben in Jahren	38
Tabelle 6: Medianes angepasstes Überleben.....	40
Tabelle 7: Überleben in Jahren in Abhängigkeit von der Altersgruppe.....	41
Tabelle 8: Überleben in Jahren in Abhängigkeit von der Indikation	43
Tabelle 9: Überleben in Jahren in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	44
Tabelle 10: Überleben in Jahren in Abhängigkeit vom Transplantationsjahrzehnt	46
Tabelle 11: Frühmortalität in Abhängigkeit von der Indikation	50
Tabelle 12: Wartezeit auf die Transplantation in Monaten in Abhängigkeit von der Altersgruppe	53
Tabelle 13: Ischämiezeit in Minuten in Abhängigkeit von der Altersgruppe	54
Tabelle 14: Überleben in Jahren in Abhängigkeit von der Ischämiezeit	55
Tabelle 15: Aufenthalt auf der Intensivstation in Tagen.....	59
Tabelle 16: Dauer der Beatmung in Tagen	60
Tabelle 17: Zeit bis zur Umstellung der Immunsuppression in Monaten	63
Tabelle 18: Postoperative, operationsbedürftige Blutungen im Altersgruppenvergleich	71
Tabelle 19: Latenzzeit bis zur Entwicklung eines BOS in Monaten.....	74
Tabelle 20: Latenzzeit bis zur Re-Lungentransplantation in Jahren	76
Tabelle 21: Latenzzeit bis zur Entwicklung einer PTLN in Monaten.....	77

Literaturverzeichnis

1. Cooper, D., *Transplantation of the heart and both lungs: I. Historical review*. Thorax, 1969. **24**(4): p. 383-390.
2. Margreiter, R., *History of Lung and Heart-Lung Transplantation, With Special Emphasis on German-Speaking Countries*. Transplant Proc, 2016. **48**(8): p. 2779-2781.
3. Reitz, B.A., *The first successful combined heart-lung transplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **141**(4): p. 867-9.
4. Branger, P. and U. Samuel, *Eurotransplant International Foundation Annual Report 2017*. Eurotransplant Statistics Report Library, Leiden, 2018.
5. Chambers, D.C., et al., *The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart–lung transplantation Report—2019; Focus theme: Donor and recipient size match*. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2019. **38**(10): p. 1042-1055.
6. Cohen, B. and G. Persijn, *Eurotransplant Annual Report 2004*. 2005, Leiden: Eurotransplant International Foundation.
7. Pasupneti, S., et al., *Combined heart lung transplantation: an updated review of the current literature*. Transplantation, 2017. **101**(10): p. 2297-2302.
8. Hoeper, M., et al., *Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009*. Pneumologie, 2010. **64**(07): p. 401-414.
9. Hoeper, M.M., et al., *[Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension]*. Turk Kardiyol Dern Ars, 2014. **42 Suppl 1**: p. 55-66.
10. Hoeper, M.M., et al., *Pulmonary Hypertension*. Dtsch Arztebl Int, 2017. **114**(5): p. 73-84.
11. Kovacs, G., et al., *[Clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016]*. Dtsch Med Wochenschr, 2016. **141**(S 01): p. S10-S18.
12. Montani, D., et al., *Pulmonary arterial hypertension*. Orphanet J Rare Dis, 2013. **8**: p. 97.
13. Jamieson, S.W., et al., *Heart-lung transplantation for irreversible pulmonary hypertension*. Ann Thorac Surg, 1984. **38**(6): p. 554-62.
14. Lai, Y.C., et al., *Pulmonary arterial hypertension: the clinical syndrome*. Circ Res, 2014. **115**(1): p. 115-30.
15. Ryan, J.J., et al., *Right ventricular adaptation and failure in pulmonary arterial hypertension*. Can J Cardiol, 2015. **31**(4): p. 391-406.
16. Klose, H., et al., *[Therapy of Pulmonary Arterial Hypertension]*. Pneumologie, 2015. **69**(8): p. 483-93; quiz 494-5.
17. Grunig, E., et al., *[General and supportive therapy of pulmonary arterial hypertension]*. Dtsch Med Wochenschr, 2016. **141**(S 01): p. S26-S32.
18. Galie, N., et al., *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. Eur Heart J, 2016. **37**(1): p. 67-119.
19. Humbert, M., et al., *Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2014. **130**(24): p. 2189-208.

20. Montani, D., et al., *Phosphodiesterase type 5 inhibitors in pulmonary arterial hypertension*. Adv Ther, 2009. **26**(9): p. 813-25.
21. Lian, T.Y., X. Jiang, and Z.C. Jing, *Riociguat: a soluble guanylate cyclase stimulator for the treatment of pulmonary hypertension*. Drug Des Devel Ther, 2017. **11**: p. 1195-1207.
22. Opitz, C., et al., *[ESC guidelines 2015 pulmonary hypertension: diagnosis and treatment]*. Dtsch Med Wochenschr, 2016. **141**(24): p. 1764-1769.
23. Rosanio, S., et al., *Pulmonary arterial hypertension in adults: novel drugs and catheter ablation techniques show promise? Systematic review on pharmacotherapy and interventional strategies*. BioMed research international, 2014. **2014**.
24. Lordan, J.L. and P.A. Corris, *Pulmonary arterial hypertension and lung transplantation*. Expert Rev Respir Med, 2011. **5**(3): p. 441-54.
25. van der Linde, D., et al., *Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis*. Journal of the American College of Cardiology, 2011. **58**(21): p. 2241-2247.
26. Dolk, H., et al., *Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005*. Circulation, 2011. **123**(8): p. 841-9.
27. Marelli, A.J., et al., *Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010*. Circulation, 2014. **130**(9): p. 749-56.
28. Sun, R., et al., *Congenital Heart Disease: Causes, Diagnosis, Symptoms, and Treatments*. Cell Biochem Biophys, 2015. **72**(3): p. 857-60.
29. Rosendorff, C., *Essential cardiology: principles and practice*. 2005: Springer.
30. Arastéh, K., H. Baenkler, and C. Bieber, *Duale Reihe Innere Medizin*. Vol. 4. Auflage. 2018: Thieme Verlag.
31. Spicer, D.E., et al., *Ventricular septal defect*. Orphanet J Rare Dis, 2014. **9**: p. 144.
32. Jacobs, J.P., et al., *Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: ventricular septal defect*. Ann Thorac Surg, 2000. **69**(4 Suppl): p. S25-35.
33. Penny, D.J. and G.W. Vick, 3rd, *Ventricular septal defect*. Lancet, 2011. **377**(9771): p. 1103-12.
34. Butera, G., et al., *Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects: early and long-term results*. Journal of the American College of Cardiology, 2007. **50**(12): p. 1189-1195.
35. Martin, S.S., E.P. Shapiro, and M. Mukherjee, *Atrial septal defects - clinical manifestations, echo assessment, and intervention*. Clin Med Insights Cardiol, 2014. **8**(Suppl 1): p. 93-8.
36. Kharouf, R., et al., *Atrial septal defect: spectrum of care*. Pediatr Cardiol, 2008. **29**(2): p. 271-80.
37. Rao, P.S., *Consensus on timing of intervention for common congenital heart diseases: part I - acyanotic heart defects*. Indian J Pediatr, 2013. **80**(1): p. 32-8.
38. Rao, P.S. and A.D. Harris, *Recent advances in managing septal defects: atrial septal defects*. F1000Res, 2017. **6**: p. 2042.
39. Henne-Bruns, D., *Duale Reihe Chirurgie*. Vol. 4. überarbeitete Auflage. 2012: Thieme Verlag. 1304.
40. Van Overmeire, B. and S. Chemtob, *The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus*. Semin Fetal Neonatal Med, 2005. **10**(2): p. 177-84.

41. Baruteau, A.-E., et al., *Transcatheter closure of patent ductus arteriosus: past, present and future*. Archives of cardiovascular diseases, 2014. **107**(2): p. 122-132.
42. Lam, J.Y., et al., *Treatment Options for Pediatric Patent Ductus Arteriosus: Systematic Review and Meta-analysis*. Chest, 2015. **148**(3): p. 784-793.
43. Cheung, E.W., et al., *Pulmonary atresia/intact ventricular septum: influence of coronary anatomy on single-ventricle outcome*. Ann Thorac Surg, 2014. **98**(4): p. 1371-7.
44. Alwi, M., *Management algorithm in pulmonary atresia with intact ventricular septum*. Catheter Cardiovasc Interv, 2006. **67**(5): p. 679-86.
45. Chikkabyrappa, S.M., R.S. Loomba, and J.T. Tretter, *Pulmonary Atresia With an Intact Ventricular Septum: Preoperative Physiology, Imaging, and Management*. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2018. **22**(3): p. 245-255.
46. Ikai, A., *Surgical strategies for pulmonary atresia with ventricular septal defect associated with major aortopulmonary collateral arteries*. General thoracic and cardiovascular surgery, 2018. **66**(7): p. 390-397.
47. Freed, M.D., et al., *Prostaglandin E1 infants with ductus arteriosus-dependent congenital heart disease*. Circulation, 1981. **64**(5): p. 899-905.
48. Yoshimura, N., et al., *Pulmonary atresia with intact ventricular septum: strategy based on right ventricular morphology*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **126**(5): p. 1417-26.
49. Yoshimura, N. and M. Yamaguchi, *Surgical strategy for pulmonary atresia with intact ventricular septum: initial management and definitive surgery*. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **57**(7): p. 338-46.
50. Jaggars, J.J., et al., *Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: transposition of the great arteries*. Ann Thorac Surg, 2000. **69**(4 Suppl): p. S205-35.
51. van der Horst, R.L. and M.S. Gotsman, *The spectrum and natural history of complete transposition of the great arteries*. S Afr Med J, 1973. **47**(13): p. 553-8.
52. Martins, P. and E. Castela, *Transposition of the great arteries*. Orphanet J Rare Dis, 2008. **3**: p. 27.
53. Ziemer, G. and A. Haverich, *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen*. 2010: Springer-Verlag.
54. Wallen, T.J. and B.N. Sergent, *Eisenmenger Syndrome*, in *StatPearls*. 2018: Treasure Island (FL).
55. D'Alto, M. and V.S. Mahadevan, *Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease*. Eur Respir Rev, 2012. **21**(126): p. 328-37.
56. Dimopoulos, K., S.J. Wort, and M.A. Gatzoulis, *Pulmonary hypertension related to congenital heart disease: a call for action*. Eur Heart J, 2014. **35**(11): p. 691-700.
57. Galie, N., et al., *Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome*. Drugs, 2008. **68**(8): p. 1049-66.
58. D'Alto, M. and G.P. Diller, *Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome: current advanced management strategies*. Heart, 2014. **100**(17): p. 1322-8.
59. Pascall, E. and R.M. Tulloh, *Pulmonary hypertension in congenital heart disease*. Future Cardiol, 2018. **14**(4): p. 343-353.

60. Radke, R.M., G.P. Diller, and H. Baumgartner, *The challenge of managing pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease*. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2013. **11**(7): p. 919-31.
61. Huang, J.B., J. Liang, and L.Y. Zhou, *Eisenmenger syndrome: not always inoperable*. Respir Care, 2012. **57**(9): p. 1488-95.
62. Spahr, J.E. and S.C. West, *Heart-lung transplantation: pediatric indications and outcomes*. J Thorac Dis, 2014. **6**(8): p. 1129-37.
63. Weill, D., et al., *A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. 2015, Elsevier.
64. Orens, J.B., et al., *International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. The Journal of heart and lung transplantation, 2006. **25**(7): p. 745-755.
65. Jaramillo, A., D.S. Ramon, and S.T. Stoll, *Technical aspects of crossmatching in transplantation*. Clinics in laboratory medicine, 2018. **38**(4): p. 579-593.
66. Jamieson, S.W., *Combined heart and lung transplantation*. West J Med, 1985. **143**(6): p. 829-33.
67. der extrakorporalen Zirkulation, K., *Herz-Lungen-Maschine und extrakorporale Zirkulation*. Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax-und Gefäßchirurgie, 2011: p. 71.
68. Largiadèr, F., *Organkonservierung*. Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie, 1968. **322**(1): p. 509-517.
69. Latchana, N., et al., *Preservation solutions for cardiac and pulmonary donor grafts: a review of the current literature*. Journal of thoracic disease, 2014. **6**(8): p. 1143.
70. Guibert, E.E., et al., *Organ preservation: current concepts and new strategies for the next decade*. Transfusion Medicine and Hemotherapy, 2011. **38**(2): p. 125-142.
71. Scarscia, G., et al., *Myocardial protection during aortic surgery: comparison between Bretschneider-HTK and cold blood cardioplegia*. Perfusion, 2011. **26**(5): p. 427-433.
72. Okada, Y. and T. Kondo, *Impact of lung preservation solutions, Euro-Collins vs. low-potassium dextran, on early graft function: a review of five clinical studies*. Annals of thoracic and cardiovascular surgery, 2006. **12**(1): p. 10.
73. Jamieson, S.W., et al., *Operative technique for heart-lung transplantation*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1984. **87**(6): p. 930-935.
74. Griffith, B.P. and K.E. Magliato, *Heart-lung transplantation*. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1999. **4**(2): p. 124-141.
75. Puchler, T., et al., *[Heart and combined heart-lung transplantation. Indications, chances and risks]*. Herz, 2014. **39**(1): p. 66-73.
76. Reichart, B., S. Vosloo, and J. Holl, *Surgical management of heart-lung transplantation*. The Annals of thoracic surgery, 1990. **49**(2): p. 333-340.
77. Stucker, F. and D. Ackermann, *Immunsuppressiva—Wirkungen, nebenwirkungen und interaktionen*. Therapeutische Umschau, 2011. **68**(12): p. 679.
78. Benvenuto, L.J., M.R. Anderson, and S.M. Arcasoy, *New frontiers in immunosuppression*. J Thorac Dis, 2018. **10**(5): p. 3141-3155.
79. Reichart, B., S. Vosloo, and J. Holl, *Surgical management of heart-lung transplantation*. Ann Thorac Surg, 1990. **49**(2): p. 333-40.

80. Reichart, B., H. Reichenspurner, and B. Meiser, *Heart-lung transplantation in 1990--indications, surgical technique, postoperative complications and outcome*. Thorac Cardiovasc Surg, 1990. **38**(5): p. 271-5.
81. van Gelder, T., R.H. van Schaik, and D.A. Hesselink, *Pharmacogenetics and immunosuppressive drugs in solid organ transplantation*. Nat Rev Nephrol, 2014. **10**(12): p. 725-31.
82. Chan, M. and G.J. Pearson, *New advances in antirejection therapy*. Curr Opin Cardiol, 2007. **22**(2): p. 117-22.
83. Böcker, W., et al., *Lehrbuch Pathologie*. 2019: Elsevier Health Sciences.
84. Ferdinande, P., et al., *Phrenic nerve dysfunction after heart-lung and lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2004. **23**(1): p. 105-9.
85. Nicod, L.P., *[Infectious complications of lung and heart-lung transplantation]*. Rev Mal Respir, 1996. **13**(5 Suppl): p. S41-7.
86. Tamm, M., et al., *Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) following heart-lung transplantation*. Transpl Int, 1996. **9 Suppl 1**: p. S299-302.
87. Baron, H., G. Plenz, and M.C. Deng, *[Mechanisms of transplant vasculopathy]*. Dtsch Med Wochenschr, 2004. **129**(41): p. 2193-7.
88. Royer, P.-J., et al., *Chronic lung allograft dysfunction: a systematic review of mechanisms*. Transplantation, 2016. **100**(9): p. 1803-1814.
89. Kumarasinghe, G., et al., *Post-transplant lymphoproliferative disease in heart and lung transplantation: Defining risk and prognostic factors*. J Heart Lung Transplant, 2015. **34**(11): p. 1406-14.
90. Karow, T. and R. Lang, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 2001: Thomas Karow.
91. Weiß, C., *Basiswissen Medizinische Statistik*. 2013. Springer.
92. Lund, L.H., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth adult heart transplantation report—2017; focus theme: allograft ischemic time*. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2017. **36**(10): p. 1037-1046.
93. Aziz, S., et al., *University of Wisconsin solution provides superior myocardial preservation compared with Stanford cardioplegic solution*. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 1994. **13**(6): p. 1099-1108.
94. Jagadeesh, D., et al., *Post transplant lymphoproliferative disorders: risk, classification, and therapeutic recommendations*. Current treatment options in oncology, 2012. **13**(1): p. 122-136.
95. Mynarek, M., et al., *Posttransplant lymphoproliferative disease after pediatric solid organ transplantation*. Clinical and Developmental Immunology, 2013. **2013**.
96. Al-Mansour, Z., B.P. Nelson, and A.M. Evens, *Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies*. Current hematologic malignancy reports, 2013. **8**(3): p. 173-183.
97. Reichenspurner, H., et al., *Heart-lung transplantation in a patient with pulmonary atresia and ventricular septal defect*. The Annals of thoracic surgery, 1994. **57**(1): p. 210-212.
98. Reichart, B., et al., *Improved results after heart-lung transplantation: a 17-year experience*. Transplantation, 2003. **75**(1): p. 127-132.
99. Müller, C., et al., *Lung procurement by low-potassium dextran and the effect on preservation injury*. Transplantation, 1999. **68**(8): p. 1139-1143.

100. Albes, J., et al., *Potassium-reduced lung preservation solutions: a screening study*. European surgical research, 1997. **29**(5): p. 327-338.
101. Strüber, M., et al., *Flush perfusion with low potassium dextran solution improves early graft function in clinical lung transplantation*. European journal of cardio-thoracic surgery, 2001. **19**(2): p. 190-194.
102. Yusef, R.D., et al., *The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-third adult lung and heart–lung transplant report—2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant*. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2016. **35**(10): p. 1170-1184.
103. Görler, H., et al., *Lung and heart–lung transplantation in children and adolescents: a long-term single-center experience*. The Journal of heart and lung transplantation, 2009. **28**(3): p. 243-248.
104. Goerler, H., et al., *Heart–lung and lung transplantation in grown-up congenital heart disease: long-term single centre experience*. European journal of cardio-thoracic surgery, 2007. **32**(6): p. 926-931.
105. Deuse, T., et al., *Review of heart-lung transplantation at Stanford*. The Annals of thoracic surgery, 2010. **90**(1): p. 329-337.
106. Whyte, R.I., et al., *Heart-lung transplantation for primary pulmonary hypertension*. The Annals of thoracic surgery, 1999. **67**(4): p. 937-941.
107. Dawkins, K.D., et al., *Long-term results, hemodynamics, and complications after combined heart and lung transplantation*. Circulation, 1985. **71**(5): p. 919-926.
108. Toyoda, Y., et al., *Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension*. The Annals of thoracic surgery, 2008. **86**(4): p. 1116-1122.
109. Stoica, S.C., et al., *Heart-lung transplantation for Eisenmenger syndrome: early and long-term results*. The Annals of Thoracic Surgery, 2001. **72**(6): p. 1887-1891.
110. Burton, C.M., et al., *The Copenhagen National Lung Transplant Group: survival after single lung, double lung, and heart-lung transplantation*. The Journal of heart and lung transplantation, 2005. **24**(11): p. 1834-1843.
111. Izquierdo, M., et al. *Mortality after heart-lung transplantation experience in a reference center*. in *Transplantation proceedings*. 2007. Elsevier.
112. Hjortshøj, C.S., et al., *Outcome after heart–lung or lung transplantation in patients with Eisenmenger syndrome*. Heart, 2020. **106**(2): p. 127-132.
113. Kaemmerer, H. and J. Hess, *Angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter*. Der Internist, 2009. **50**(10): p. 1221.
114. Erikssen, G., et al., *Achievements in congenital heart defect surgery: a prospective, 40-year study of 7038 patients*. Circulation, 2015. **131**(4): p. 337-346.
115. Grabitz, R., H. Kaemmerer, and F. Mohr, *Adult patients with congenital heart disease*. Der Internist, 2013. **54**(1): p. 18, 20-7.
116. Van Velzen, C., et al., *Prenatal detection of congenital heart disease—results of a national screening programme*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2016. **123**(3): p. 400-407.
117. Bakr, A. and H. Habib, *Combining pulse oximetry and clinical examination in screening for congenital heart disease*. Pediatric cardiology, 2005. **26**(6): p. 832-835.

118. Thangaratinam, S., et al., *Accuracy of pulse oximetry in screening for congenital heart disease in asymptomatic newborns: a systematic review*. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2007. **92**(3): p. F176-F180.
119. GRANELLI, A.D.W., et al., *Screening for duct-dependent congenital heart disease with pulse oximetry: a critical evaluation of strategies to maximize sensitivity*. Acta Paediatrica, 2005. **94**(11): p. 1590-1596.
120. Ayres, N.A., *Advances in fetal echocardiography*. Texas Heart Institute Journal, 1997. **24**(4): p. 250.
121. Smrcek, J.M., et al., *Detection rate of early fetal echocardiography and in utero development of congenital heart defects*. Journal of ultrasound in medicine, 2006. **25**(2): p. 187-196.
122. Bravo-Valenzuela, N.J., A.B. Peixoto, and E.A. Júnior, *Prenatal diagnosis of congenital heart disease: A review of current knowledge*. Indian heart journal, 2018. **70**(1): p. 150-164.
123. Pike, J.I., A. Krishnan, and M.T. Donofrio, *Early fetal echocardiography: congenital heart disease detection and diagnostic accuracy in the hands of an experienced fetal cardiology program*. Prenatal diagnosis, 2014. **34**(8): p. 790-796.
124. Carvalho, J., et al., *ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart*. 2013.
125. Garne, E., C. Stoll, and M. Clementi, *Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by ultrasound: experience from 20 European registries*. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2001. **17**(5): p. 386-391.
126. Bakker, M.K., et al., *Prenatal diagnosis and prevalence of critical congenital heart defects: an international retrospective cohort study*. BMJ open, 2019. **9**(7): p. e028139.
127. Kenny, D.P. and Z.M. Hijazi, *Current status and future potential of transcatheter interventions in congenital heart disease*. Circulation research, 2017. **120**(6): p. 1015-1026.
128. McElhinney, D.B., W. Tworetzky, and J.E. Lock, *Current status of fetal cardiac intervention*. Circulation, 2010. **121**(10): p. 1256-1263.
129. Kenny, D., *Interventional cardiology for congenital heart disease*. Korean Circulation Journal, 2018. **48**(5): p. 350-364.
130. Wilson, W., et al., *Evolving trends in interventional cardiology: endovascular options for congenital disease in adults*. Canadian Journal of Cardiology, 2014. **30**(1): p. 75-86.
131. Moore, J., et al., *Transcatheter device closure of atrial septal defects: a safety review*. JACC: Cardiovascular Interventions, 2013. **6**(5): p. 433-442.
132. Diab, K.A., et al., *Device closure of atrial septal defects with the Amplatzer septal occluder: safety and outcome in infants*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2007. **134**(4): p. 960-966.
133. Du, Z.-D., et al., *Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial*. Journal of the American College of Cardiology, 2002. **39**(11): p. 1836-1844.
134. Masura, J., P. Gavora, and T. Podnar, *Long-term outcome of transcatheter secundum-type atrial septal defect closure using Amplatzer septal occluders*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. **45**(4): p. 505-507.

135. Lock, J., et al., *Transcatheter closure of ventricular septal defects*. Circulation, 1988. **78**(2): p. 361-368.
136. Rao, P.S. and A.D. Harris, *Recent advances in managing septal defects: ventricular septal defects and atrioventricular septal defects*. F1000Research, 2018. **7**.
137. Zheng, Q., et al., *A comparative study: early results and complications of percutaneous and surgical closure of ventricular septal defect*. Cardiology, 2009. **114**(4): p. 238-243.
138. Carminati, M., et al., *Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects: results of the European Registry*. European heart journal, 2007. **28**(19): p. 2361-2368.
139. Cardiology, E.b.t.A.f.E.P., et al., *ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010): The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC)*. European Heart Journal, 2010. **31**(23): p. 2915-2957.
140. Pass, R.H., et al., *Multicenter USA Amplatzer patent ductus arteriosus occlusion device trial: initial and one-year results*. Journal of the American College of Cardiology, 2004. **44**(3): p. 513-519.
141. Zulqarnain, A., et al., *Comparison of effectiveness and cost of patent ductus arteriosus device occlusion versus surgical ligation of patent ductus arteriosus*. Pakistan journal of medical sciences, 2016. **32**(4): p. 974.
142. Magee, A., et al., *Transcatheter coil occlusion of the arterial duct. Results of the European Registry*. European heart journal, 2001. **22**(19): p. 1817-1821.
143. Akintuerk, H., et al., *Stenting of the arterial duct and banding of the pulmonary arteries: basis for combined Norwood stage I and II repair in hypoplastic left heart*. Circulation, 2002. **105**(9): p. 1099-1103.
144. Quandt, D., et al., *Right ventricular outflow tract stent versus BT shunt palliation in Tetralogy of Fallot*. Heart, 2017. **103**(24): p. 1985-1991.
145. Quandt, D., et al., *Stenting of the Right Ventricular Outflow Tract Promotes Better Pulmonary Arterial Growth Compared With Modified Blalock-Taussig Shunt Palliation in Tetralogy of Fallot–Type Lesions*. JACC: Cardiovascular Interventions, 2017. **10**(17): p. 1774-1784.
146. McLaughlin, V.V., et al., *Management of pulmonary arterial hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2015. **65**(18): p. 1976-1997.
147. Pulido, T., et al., *Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension*. N engl j med, 2013. **369**: p. 809-818.
148. Galiè, N., et al., *Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study*. Circulation, 2006. **114**(1): p. 48-54.
149. Rubin, L.J., et al., *Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study*. Chest, 2011. **140**(5): p. 1274-1283.
150. Sitbon, O., et al., *Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(26): p. 2522-2533.
151. Humbert, M., et al., *Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2014. **130**(24): p. 2189-2208.
152. Perrin, S., et al., *New pharmacotherapy options for pulmonary arterial hypertension*. Expert opinion on pharmacotherapy, 2015. **16**(14): p. 2113-2131.

153. Idrees, J.J. and G.B. Pettersson, *State of the art of combined heart-lung transplantation for advanced cardiac and pulmonary dysfunction*. Current cardiology reports, 2016. **18**(4): p. 36.
154. Harringer, W. and A. Haverich, *Heart and heart-lung transplantation: standards and improvements*. World journal of surgery, 2002. **26**(2): p. 218.
155. Pielsticker, E.J., F.J. Martinez, and M. Rubenfire, *Lung and heart-lung transplant practice patterns in pulmonary hypertension centers*. The Journal of heart and lung transplantation, 2001. **20**(12): p. 1297-1304.
156. Fadel, E., et al., *Long-term outcome of double-lung and heart–lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients*. European journal of cardio-thoracic surgery, 2010. **38**(3): p. 277-284.
157. Waddell, T.K., et al., *Heart–lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome*. The Journal of heart and lung transplantation, 2002. **21**(7): p. 731-737.
158. Bando, K., et al., *Indications for and results of single, bilateral, and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1994. **108**(6): p. 1056-1065.
159. Hill, C., et al., *Heart–lung vs. double-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Clinical Transplantation, 2015. **29**(12): p. 1067-1075.
160. Rabanal, J., et al. *Influence of preservation solution on early lung function (Euro-Collins vs Perfadex)*. in *Transplantation proceedings*. 2003. Elsevier.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir während der Anfertigung dieser Dissertation jederzeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben.

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. Christian Hagl bedanken, dass er mir die Möglichkeit geboten hat, die vorliegende Arbeit mit seiner Hilfe durchzuführen.

Besonderer Dank gebührt zudem vor allem Frau Dr. Laura Lily Rosenthal, die mir durch die Themenstellung und Ihre ständige Hilfsbereitschaft den Weg zur Dissertation geebnet hat.

Zudem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Nikolaus Haas bedanken, der mich auf dem Weg zur Dissertation immer wieder mit produktiven Anregungen unterstützt hat.

Meiner Familie möchte ich ganz herzlich für die liebevolle, vielseitige und vor allem auch ermutigende, moralische Unterstützung während des Verfassens der Dissertation und des gesamten Studiums danken.

Eidesstattliche Versicherung

Mühlbauer, Anna Maria

Name, Vorname

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

**«Herz-Lungentransplantation bei Kindern und Erwachsenen mit angeborenen
Herzfehlern am Universitätsklinikum LMU München»**

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

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

Deggendorf, 25.11.2021

Anna Maria Mühlbauer

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand