

Aus der
Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Christian Hagl



***Entwicklung von pulmonalarteriellem Blutdruck bei terminalen
Lungenerkrankungen***

Dissertation

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

vorgelegt von

Nikolaus Alexander Grauvogl

aus

Gräfelfing

Jahr

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. René Schramm, PhD

Mitberichterstatter: PD Dr. Katrin Milger-Kneidinger

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Barbara Lenhart

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung:	4
Abstract (English):	5
1. Einleitung	6
1.1 Lungentransplantation: Technik und Indikationen	6
1.1.1 Allgemeiner Überblick über Lungentransplantationen und deren Technik	6
1.1.2 Epidemiologie der Lungentransplantation	6
1.1.3 Auswahlkriterien für eine Lungentransplantation.....	8
1.1.4 Mögliche Kandidaten für eine LTX anhand umschriebener Erkrankungen	9
1.2 Allokationsverfahren	14
1.2.1 Listungsuntersuchungen	14
1.2.2 Der Lungenallokations-Score (LAS)	14
1.2.3 Prozess der Organvergabe	15
1.3 Die Rechtsherzkatheter Untersuchung.....	16
1.3.1 Entwicklung der Rechtsherzkatheter (RHK)–Untersuchung	16
1.3.2 Indikationen einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung	16
1.4 Ziel der Arbeit	17
2. Material und Methoden	18
2.1 Patientenkollektiv	18
2.2 Studienvariablen und Untersuchungszeitpunkte	18
2.3 Datenextraktion und statistische Datenanalyse	19
3. Ergebnisse	24
3.1 Deskriptive Statistik	24
3.2 Statistischer Vergleich der pulmonal-arteriellen Blutdruckwerte nach Diagnoseindikation.....	34
3.3 Lineare Regressionsanalyse und Korrelationsanalyse: Einfluss der Beatmungsparameter und Wartezeit auf die Änderung der Hämodynamik.....	39
3.4 Uni- und multivariable Cox-Regression für die prädiktive Überlebenszeitanalyse	40
3.5 Rekapitulation der Ergebnisse	43
4. Diskussion	46
4.1 Diskussion der Ergebnisse unter Berücksichtigung der vorhandenen Evidenz	46
4.2 Stärken und Limitationen der Studie	60
4.3 Schlussfolgerung	61
Literaturverzeichnis	62
Publikationsliste	84
Anhang	85
Danksagung	88
Affidavit	89

Zusammenfassung:

Hämodynamische Parameter sind ein wichtiges Diagnoseinstrument für Patienten, die auf eine Lungentransplantation warten, und zwar nicht nur im Hinblick auf die Prognose und die weiteren therapeutischen Optionen, sondern auch während des Verfahrens, wenn es um die Bewertung der extrakorporalen Zirkulation geht. Das Ziel dieser Arbeit ist es daher zu untersuchen, ob und wie sich die hämodynamischen Parameter bei Patienten, die eine Lungentransplantation erhalten haben, in der Zeit zwischen der Listung und der eigentlichen Operation verändern. Der Hauptfokus liegt hierbei auf den Veränderungen des mittleren pulmonal-arteriellen Druckes (mPAP) vom Zeitpunkt der Listungsuntersuchung (=Beginn der Wartezeit) bis zur eigentlichen Operation. Die Auswertung dieser Daten soll dazu beitragen zu evaluieren, ob der Patient während seiner Wartezeit bis zur Operation engmaschiger überwacht werden sollte, um auf diese Weise den Progress der Erkrankung zu dokumentieren. Die Analyse der Daten könnte ebenso dazu beitragen Prädiktoren zu finden, die mit einem Anstieg des mPAP assoziiert sind. Hierdurch könnten Patienten mit einem höheren Risiko während der Wartezeit individueller betreut und überwacht werden und potentiell progrediente Verläufe der Grunderkrankung frühzeitig erkannt werden. Es wurde ein retrospektives Studiendesign angewendet, um die Forschungsfragen zu beantworten. Es konnten insgesamt n=350 Patienten eingeschlossen werden. In unserer Kohorte war die Prävalenz einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILE) (173/350; 49.4 %) am höchsten. Der Mittelwert des Lungenallokations-Scores (LAS) bei den Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)/Emphysem lag bei 36.04 ± 7.91 und war signifikant niedriger als der LAS bei ILE-Patienten (50.69 ± 16.79 ; $p < 0.0001$), Zystische Fibrose (CF)- Patienten (53.04 ± 18.14 ; $p < 0.0001$) und Patienten mit anderen Lungenerkrankungen („Others“) (49.30 ± 17.35 ; $p < 0.0001$). Die Wartezeit auf die Lungentransplantation (LTX) in unserer Kohorte betrug im Mittel 212.37 ± 373.06 Tage. Hierbei war die Wartezeit für weibliche Patienten (287.34 ± 462.09 Tage) signifikant höher als die Wartezeit der männlichen Patienten (143.97 ± 249.52 Tage) ($p < 0.001$). Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg zwischen dem präoperativen mittleren pulmonal-arteriellen Druck (mPAPpräop) und dem mPAP1 (erster realistischer mPAP-Wert unmittelbar nach einschwebmen und nullen des PAK (pulmonal-arteriellen Katheters) mit einem nachfolgenden signifikanten Abfall der mPAP-Werte für alle Diagnosegruppen. Der höchste Anstieg wurde hierbei für die ILE-Gruppe gefunden und der niedrigste Anstieg in der Gruppe COPD/Emphysem. Der Anstieg der mPAP-Werte zwischen mPAPpräop und mPAP1 war sowohl für die Doppel-Lungen-Transplantation (DLTX), als auch für die Einzel-Lungen-Transplantation (SLTX) Gruppen signifikant. Die DLTX-Gruppe hatte signifikant höhere mPAPpräop und mPAP1-Werte als die SLTX-Gruppe, während die mPAP3 (mPAP ca. 20 min nach Ausklemmen der ersten Seite (zentrale Lungengefäße)) und mPAP4-Werte (mPAP ca. 5 min nach Reperfusion der ersten Seite (zentrale Lungengefäße)) in der SLTX-Gruppe signifikant höher waren. Bei einer Regressionsanalyse des Einflusses der Beatmungsparameter und Wartezeit auf die Änderung der pulmonalen Hämodynamik zeigte der Horowitz-Quotient eine signifikante Assoziation zur Änderung des mPAP von prä- zu intraoperativ ($p = 0.010$). Der Zusammenhang mit der maximalen Druckbegrenzung (Pmax) verfehlte knapp das Signifikanzniveau ($p = 0.052$). Der Pmax hatte jedoch mit 15.19 (95%CI: 7.86-22.53) den höchsten Regressionskoeffizienten. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Diagnosegruppen in der Überlebenszeitanalyse. Auch fand sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Gruppierung der mPAP-Werte Überlebenszeitanalyse. Hierbei stellten sich eine längere Intensiv-Verweildauer (ICU stay in Tagen) (HR: 1.01; 95% CI: 1.002-1.020; $p = 0.017$) und ein höheres Alter des Spenders (HR: 1.02; 95% CI: 1.005-1.040; $p = 0.010$) als signifikant ungünstige Prädiktoren für das Überleben heraus, während sich eine ILE-Diagnoseindikation im Vergleich zu einer „Others“-Diagnoseindikation (Patienten die keiner der Diagnosegruppen ILE, COPD/Emphysem oder CF zugeordnet wurden) (HR: 0.41; 95% CI: 0.187-0.919; $p = 0.030$) und eine DLTX im Vergleich zu einer SLTX (HR: 0.26; 95% CI: 0.148-0.453; $p < 0.0001$) als signifikant günstige Prädiktoren für das Überleben darstellten. Unsere Ergebnisse verdeutlichen, dass sich die mPAP-Werte unabhängig von der Diagnose signifikant erhöhen. Diese Erhöhung hat sich jedoch nicht auf das Überleben ausgewirkt. Zudem konnten wir im Rahmen der Studie signifikante Prädiktoren für das Überleben herausarbeiten. In unserer Studie wurde das klinische Profil von Lungentransplantationskandidaten analysiert. Dieser Ansatz bildet die Grundlage für die Suche nach möglichen Kriterien zur Priorisierung von Lungentransplantationskandidaten. Weitere Arbeiten zur Bewertung des mit häufigen Diagnoseindikationen verbundenen Risikos sowie neue Studien zum Überleben nach der Transplantation sind erforderlich, damit wir die Patienten besser auswählen können, die auf der Warteliste vorrangig behandelt werden sollten.

Abstract (English):

Hemodynamic parameters are an important diagnostic tool for patients awaiting lung transplantation, not only in terms of prognosis and further therapeutic options, but also during the procedure when the need for extracorporeal circulation is evaluated. The aim of this work was, therefore, to investigate if and how hemodynamic parameters change in patients who have received a lung transplantation in the time between listing and the actual surgery. The main focus will be on the changes in mean pulmonary arterial pressure (mPAP) from the time of listing (=start of the waiting period) until the actual surgery. The analysis of these data should help to evaluate whether the patient should be monitored more closely during the waiting period until surgery in order to document the progress of the disease. The analysis of the data could also help to identify pre-diagnostic factors associated with an increase in mPAP. This could allow for more individualized care and monitoring of patients at higher risk during the waiting period and early detection of potentially progressive courses of the underlying disease. A retrospective study design was used to answer the research questions. A total of n=350 patients could be included. In our cohort, the highest prevalence was seen for the interstitial lung disease (ILD) (173/350; 49.4%) group. The mean LAS in COPD/emphysema patients was 36.04 ± 7.91 and was significantly lower than LAS in ILD patients (50.69 ± 16.79 ; $p < 0.0001$), CF patients (53.04 ± 18.14 ; $p < 0.0001$) and patients with other lung diseases ("others") (49.30 ± 17.35 ; $p < 0.0001$). The mean waiting time for LTX in our cohort was 212.37 ± 373.06 days. Notably, the waiting time for female patients (287.34 ± 462.09 days) was significantly higher than the waiting time of male patients (143.97 ± 249.52 days) ($p < 0.001$). There was a significant increase between the mPAPpräop and the mPAP1 with a subsequent significant decrease in mPAP values for all diagnostic groups. The highest increase was found for the ILD group and the lowest increase in the COPD/emphysema group. The increase in mPAP values between mPAPpreop and mPAP1 was significant for both DLTX and SLTX groups. The DLTX group had significantly higher mPAPpräop and mPAP1 values than the SLTX group, while mPAP3 and mPAP4 values were significantly higher in the SLTX group. In a regression analysis of the influence of ventilation parameters and waiting time on the change in pulmonary hemodynamics, the Horowitz quotient showed a significant association with the change in mPAP from pre- to intraoperative ($p = 0.010$). The association with maximum inflating pressure (Pmax) barely missed the statistical significance level ($p = 0.052$). However, Pmax had the highest regression coefficient at 15.19 (95%CI: 7.86-22.53). No significant difference was found between the groups in the survival time analysis between the diagnostic groups ($p = 0.278$). Also, no significant difference was found with respect to the grouping of mPAP values survival time analysis ($p = 0.683$). Here, a higher ICU stay in days (HR: 1.01; 95% CI: 1.002-1.020; $p = 0.017$) and a higher donor age (HR: 1.02; 95% CI: 1.005-1.040; $p = 0.010$) were shown to be significantly unfavorable predictors of survival, while an ILD diagnosis indication compared to an "Others" diagnosis indication (HR: 0.41; 95% CI: 0.187-0.919; $p = 0.030$) and a DLTX compared to a SLTX (HR: 0.26; 95% CI: 0.148-0.453; $p < 0.0001$) were significant favorable predictors of survival. The results illustrate that mPAP levels increased significantly during the waiting period for listing regardless of diagnosis. However, this increase did not affect survival. In addition, we were able to identify significant predictors of survival in the study. Our study analysed the clinical profile of lung transplant candidates, identifying variables that predict medical urgency while waiting for a new lung. This approach provides the basis for finding potential criteria for prioritizing lung transplant candidates. Further work to assess the risk associated with common diagnostic indications, as well as new studies of survival after transplantation, is needed to better select patients who should be prioritized on the waiting list.

1. Einleitung

1.1 Lungentransplantation: Technik und Indikationen

1.1.1 Allgemeiner Überblick über Lungentransplantationen und deren Technik

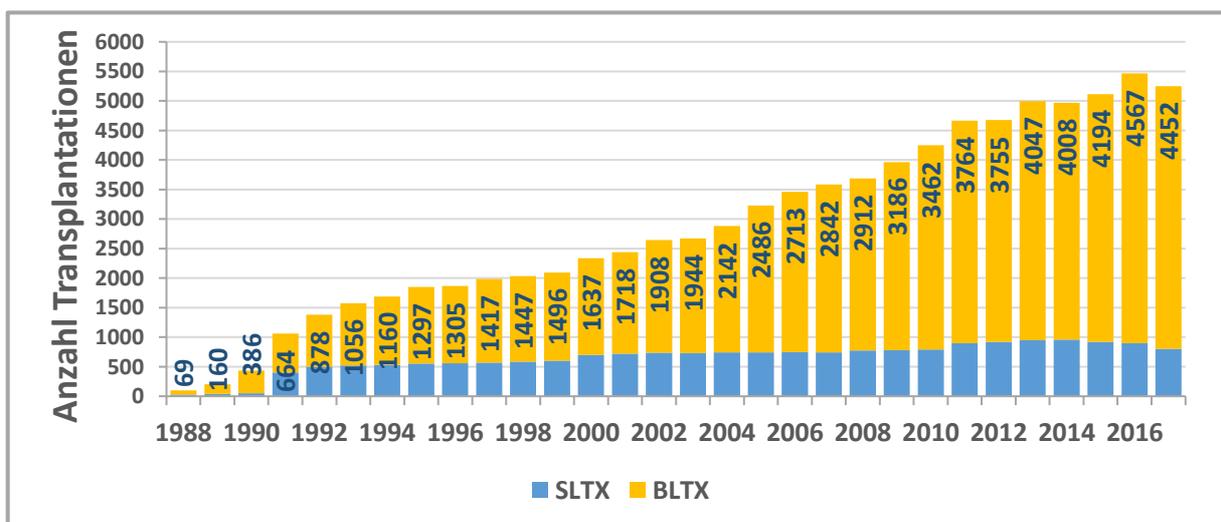
Die Lungentransplantation (LTX) gilt als eine Therapieoption für Patienten mit terminaler Lungeninsuffizienz. Als Wegbereiter der Lungentransplantation gilt Alexis Carrel, der für seine Technik der Gefäßnähte und erste chirurgische Experimente mit Herz- und Lungentransplantationen im Jahr 1912 den Nobelpreis für Physiologie erhielt (Carrel, 1910). Als ein großes Problem erwiesen sich u.a. Komplikationen der bronchialen Anastomose (Nelems et al., 1980). Bereits zu der Zeit wurde den Verantwortlichen klar, dass die Multimorbidität der Patienten ebenfalls ein Problem für den Erfolg darstellt. Man diskutierte in Ansätzen bereits über die Möglichkeit von Auswahlkriterien für eine LTX, die entsprechenden Patienten eine wirkliche Chance geben würde (Weill, 2018). Seit der ersten Lungentransplantation beim Menschen durch J. Hardy im Jahr 1963 und den ersten klinischen Erfolgen in den frühen achtziger Jahren hat die Lungentransplantation einen langen Weg zurückgelegt. Nach mehr als fünfzig Jahren klinischer Erfahrung ist die Lungentransplantation in vielen erfahrenen Zentren auf der ganzen Welt zu einem Standard- und Routineverfahren für Patienten mit Lungenerkrankungen im Endstadium geworden, für die es keine anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt. In den letzten zehn Jahren ist die Zahl der Transplantationen weltweit jedoch nach einem exponentiellen Anstieg im Wesentlichen stabil geblieben (Chambers et al., 2019). Der folgende Abschnitt soll einen Überblick über die epidemiologischen Entwicklungen der Lungentransplantation geben.

1.1.2 Epidemiologie der Lungentransplantation

Das „International Thoracic Organ Transplant Registry (ITOT) of the International Society for Heart and Lung Transplantation“ (ISHLT) sammelt Daten aus allen Transplantationszentren weltweit. Im Jahr 2018 waren dies 260 teilnehmende Zentren mit Daten von 69.200 Patienten. Jährlich werden weltweit über 4600 Lungentransplantationen (LTX) durchgeführt, davon 55 % in Nordamerika und 36 % in Europa. (Chambers et al., 2019). Die Zahl der LTX steigt seit 1988 stetig und lag im Jahr 2017 bei 4452 Operationen, wobei seit einigen Jahren bilaterale Transplantationen überwiegen (ungefähr 80 % sind bilaterale LTX) (Chambers et al., 2019) (Abbildung 1). Die Zahl der Patienten auf der Warteliste für Lungentransplantationen in Deutschland ist bis 2011 kontinuierlich gestiegen und übersteigt noch immer die Zahl der in einem Jahr durchgeführten Transplantationen (Gottlieb et al., 2017). Seit 2011 ist die Zahl der Organspender jedoch um fast 30 % zurückgegangen. Im Allgemeinen sollten Kandidaten für eine Lungentransplantation eine fortgeschrittene Lungenerkrankung mit einer voraussichtlich

verkürzten Lebenserwartung und eingeschränkter Lebensqualität haben. Die Patienten sollten durch die LTX auch einen signifikanten Überlebensvorteil haben (Weill et al., 2015). In den letzten zehn Jahren stieg die Überlebenszeit von einem Median von 4.3 Jahren (1990-1998) auf 6.5 Jahre (2009-2016) (Khush et al., 2018). Wenn die Empfänger das erste Jahr überleben, beträgt die mediane Überlebenszeit 8.3 Jahre. Neben den Vorteilen beim Überleben verbessert die LTX auch die Lebensqualität (Seiler et al., 2016). Die Ergebnisdaten des ISHLT repräsentieren schätzungsweise 80 % der weltweiten LTX-Fälle (Chambers et al., 2019). Fortschritte bei der Optimierung der Zuteilung und der Verwendung von Spendern, um die Sterblichkeit auf der Warteliste zu verringern, sowie Fortschritte bei der perioperativen und postoperativen Behandlung von Empfängern haben eine wichtige Rolle bei der Verbesserung der Ergebnisse gespielt. Auch können weiterentwickelte evidenzbasierte perioperative Techniken und ein adäquates hämodynamische Überwachung die Komplikationsraten senken und das Gesamtüberleben verlängern (Studer, 2004). Nicht zu vernachlässigen ist auch die Adhärenz-Intervention, die nach einer Studie von Bertram et al. u.a. eine bessere Transplantatverträglichkeit begünstigt (Bertram et al., 2019). Der Vorteil einer extrakorporalen Zirkulation (ECZ) wird heute kontrovers diskutiert. Diese so genannte Überbrückung bis zur Transplantation („bridge to transplant“ (BTT)) brachte vor allem für kritisch kranke Patienten auf der Warteliste einen entscheidenden Überlebensvorteil (Chiumello et al., 2015). Nach einer kürzlich durchgeführten Meta-Analyse von Wan et al. müssen bei dem Einsatz der ECZ allerdings postoperative Komplikationen und unter Umständen ein geringes Gesamtüberleben einkalkuliert werden (Wan et al., 2021).

Abbildung 1: Anzahl der Lungentransplantationen bei Erwachsenen, die dem Register des International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) gemeldet wurden, aufgeschlüsselt nach Jahr und Verfahrensart (Transplantationen: 1985-2015). Abbildung modifiziert aus (Chambers et al., 2019).



Abkürzungen: BLTX= bilateral-lung-transplantation (Doppellungentransplantation); SLTX= single-lung-transplantation (Einzellungentransplantation)

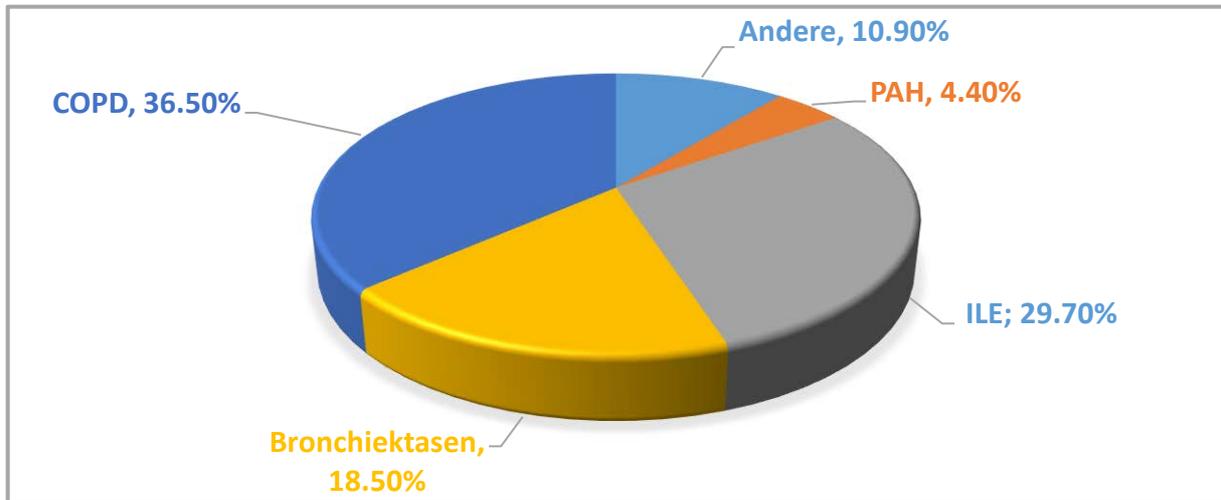
1.1.3 Auswahlkriterien für eine Lungentransplantation

Die Lungentransplantation ist eine etablierte Behandlungsoption für Patienten mit einer Vielzahl von Lungenerkrankungen im Endstadium. Die Indikation für eine Lungentransplantation erstellt das jeweilige Transplantationszentrum gemäß den nationalen Leitlinien. Die Aufnahme von Patienten auf die Warteliste zur Lungentransplantation ist in Deutschland über die Richtlinie der Bundesärztekammer, geändert im Jahr 2019, geregelt (Sinner & Schweiger, 2021). Die Basis der Aufnahme eines Patienten bildet der „Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft gemäß § 16 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2“ (Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG, 2019).

Im Allgemeinen wird die Lungentransplantation als letzte Option zur Behandlung von Patienten mit einer fortschreitenden Lungenerkrankung betrachtet, bei denen die medizinischen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind. Diese Patienten haben durch ihre jeweilige Grunderkrankung ohne die LTX eine deutlich reduzierte Lebenserwartung (Dobbels et al., 2006). Darüber hinaus kommt der Compliance des Patienten bei der Auswahl eine hohe Bedeutung zu. So haben vor allem solche Patienten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit auf langfristigen Erfolg, die umfassend beraten wurden, welche die Beratung verstanden haben und sich mit allen Risiken und Optionen der Lungentransplantation und der damit verbundenen Änderung des Lebensstils auseinandergesetzt haben (Castleberry et al., 2017).

Die International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) hat in Ihren Leitlinien empfohlen, dass Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen im Endstadium, die ohne Lungentransplantation ein hohes (>50 %) 2-Jahres-Mortalitätsrisiko haben, zusammen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit (>80 %) für ein kurz- und langfristiges Überleben, sofern ein angemessenes Transplantatüberleben gegeben ist, geeignete Kandidaten für eine Lungentransplantation sind (Weill et al., 2015). Der Bericht des ISHLT-Registers listet alle Lungentransplantationen auf, die zwischen 1995 und 2015 durchgeführt wurden (Yusen et al., 2016). Die häufigsten Indikationen waren COPD/Emphysem (36.5 %), interstitielle Lungenerkrankung (ILE) (29.7 %) und Bronchiektasen (18.5 %) (Abbildung 2). Weitere Indikationen waren Zystische Fibrose (CF) (Mukoviszidose) und pulmonalarterielle Hypertonie (PAH). Kontraindikationen stellen schwere Osteoporose sowie schwere fortschreitende Komorbiditäten, Infektionen und kürzlich stattgefundenene andere chirurgische Eingriffe dar.

Abbildung 2: Darstellung der Hauptindikationen für Lungentransplantationen bei Erwachsenen zwischen Januar 1995 und Juni 2015. Abbildung modifiziert aus (Shweish & Dronavalli, 2019).



Abkürzungen: COPD= Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung; ILE= Interstitielle Lungenerkrankung; PAH= Pulmonale Arterielle Hypertonie

1.1.4 Mögliche Kandidaten für eine LTX anhand umschriebener Erkrankungen

1.1.4.1 Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD)/Emphysem

Bei COPD/Emphysem kommt es zu einer irreversiblen, chronisch fortschreitenden Obstruktion der Atemwege, die letztlich zu einem Emphysem und chronischer Bronchiolitis führt. Als Hauptursache werden das Langzeit-Einatmen schädlicher Gase beispielsweise in stark belasteten Metropolen, aber auch Zigarettenrauch gesehen (Barnes et al., 2015). Weltweit ist dieser Krankheitskomplex als Haupttodesursache bei Atemwegserkrankungen zu sehen (Ruvuna & Sood, 2020). Es besteht eine große individuelle Schwankungsbreite in Bezug auf die Progression der Erkrankung, welche stark mit den Komorbiditäten zusammenhängt (Gentry & Gentry, 2017; Putcha et al., 2015). Insbesondere COPD/Emphysem-Patienten die sich im finalen Stadium der Erkrankung befinden und eine Langzeit-Sauerstofftherapie erhalten gelten als potenzielle Kandidaten für eine Lungentransplantation (Vazquez Guillamet, 2019). Die ISHLT äußert sich in dem 2014 veröffentlichten Positionspapier zu dem Zeitpunkt, an dem ein COPD/Emphysem-Patient das erste Mal einem Transplantationszentrum vorgestellt werden sollte. Dieser Zeitpunkt ist unter anderem durch folgende Kriterien definiert: Die Erkrankung ist trotz optimaler medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapie progredient, der Patient ist kein möglicher Kandidat für eine endoskopische oder operative Lungenvolumenreduktion, der Patient weist einen erhöhten BODE Index auf, es liegt eine deutliche Hyperkapnie vor oder es besteht ein zu erwartender Abfall der Einsekundenkapazität (FEV1) von unter 25% (Weill et al., 2015).

1.1.4.2 Interstitielle Lungenerkrankungen (ILE)

Interstitielle Lungenerkrankungen, am häufigsten die idiopathische Lungenfibrose (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF), führen zu einem langen Leidensweg mit stark fibrotischen Prozessen und einer Zerstörung der Lungenultrastruktur. Beim Vergleich der diversen Lungenerkrankungen, die im Endstadium die Indikation für eine Lungentransplantation erlauben, hat die Gruppe der interstitiellen Lungenerkrankungen, allen voran die Subgruppe der IPF die ungünstigste Prognose bei einer LTX (Weill et al., 2015). Die International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) hat Kriterien für eine LTX bei IPF-Patienten erarbeitet. Ein von der ISHLT 2014 veröffentlichtes Konsensus-Dokument empfiehlt bei ILE Patienten eine Vorstellung bei einem Transplantationszentrum, wenn eine histopathologisch oder radiologisch begründete Vermutung besteht, dass es sich um eine interstitielle Pneumonitis oder eine unspezifische interstitielle Pneumonitis handelt, eine abnormale Lungenfunktion mit einer forcierten Vitalkapazität (FVC) <80% oder eine Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO) <40% besteht, Atemnot und/oder körperliche Einschränkungen aufgrund der Lungenerkrankung vorliegen, Sauerstoffbedarf besteht oder sich eine medikamentöse Behandlung von spezifischen Subgruppen der ILE als ineffektiv herausstellt (Weill et al., 2015).

1.1.4.3 Zystische Fibrose (CF) (Mukoviszidose)

Bei der Zystischen Fibrose (Cystic Fibrosis, CF) handelt es sich um eine autosomal-rezessive Erbkrankheit bedingt durch eine CFTR-Genmutation auf Chromosom 7. Hierbei weisen die apikalen Epithelzellmembranen der Drüsenzellen defekte Chlorid Kanäle auf, wodurch es in erster Linie zur Viskositätserrhöhung des Sekrets im Respirationstrakt kommt (Ratjen et al., 2015). Im Langzeitverlauf kann ein Lungenemphysem resultieren (Mets et al., 2015; Wielpütz et al., 2013). Die Fortschritte der neuen Behandlungsstrategien können die Progression der chronischen Lungenerkrankung zwar verlangsamen, aber nicht aufhalten. Daher ist die Lungentransplantation für Patienten mit terminaler Lungenerkrankung eine wichtige therapeutische Option (Ramos et al., 2019). So ist die CF bei Kindern die häufigste zur Lungentransplantation führende Diagnose, während sie bei erwachsenen Patienten den dritten Platz einnimmt (Morrell et al., 2019). Die Doppellungentransplantation ist bei den betroffenen Patienten die chirurgische Methode der Wahl, da eine Einzellungentransplantation einen potenziellen Infektions- und Schädigungsfokus der Spenderlunge darstellen würde (Ramos et al., 2019). Das Konsensus Dokument der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) hat auch für CF-Patienten eine Empfehlung für den Zeitpunkt formuliert, an dem der CF-Patient einem Transplantationszentrum zur weiteren Evaluation der Behandlung vorgestellt werden sollte. Diese Kriterien sind u.a. eine FEV₁ von unter 30 % vom Sollwert oder ein schneller Abfall dieses Wertes im Rahmen der Progression der Lungenerkrankung sowie eine 6-Minuten-Gehstrecke von unter 400 Metern (Weill et al., 2015). Problematisch ist, dass trotz der Implementierung des Lungenallokations-

Scores (LAS) die Mortalität unter CF Patienten auf der Warteliste in Abhängigkeit von der Wartezeit immer noch sehr hoch ist, mit unterschiedlichen Angaben je nach Land der Datenauswertung (Borchi et al., 2018; Ochman et al., 2019). Eine mögliche Erklärung dieser hohen Mortalität ist, dass der LAS einige CF-spezifische patientenbezogenen Faktoren nicht berücksichtigt, die das Kurzzeit-Überleben beeinflussen könnten. Daher könnte eine evidenzbasierte CF-spezifische Modifikation des Scores die Mortalität der Patienten weiter senken (Lehr et al., 2019).

1.1.4.4 Pulmonale Hypertonie (PH)

Die Pulmonale Hypertonie ist definiert als hämodynamische Manifestation von Erkrankungen unterschiedlicher Ursache, zumeist vaskuläre Veränderungen der Lunge, und bezeichnet eine chronische Erhöhung des mittleren pulmonal-arteriellen Druckes (mPAP) in Ruhe, der mithilfe einer Rechtsherzkatheter (RHK)-Untersuchung bestimmt wird (Hoepfer et al., 2013). Die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) zeichnet sich durch einen mPAP ≥ 20 mmHg in Ruhe, bei einem gleichzeitig vorliegenden pulmonal-arteriellen Verschlussdruck (PCWP) ≤ 15 mmHg und einem pulmonal-vaskulären Widerstand (PVR) >2 Wood-Einheiten (WU) aus.

Die bis dato geltenden Grenzwerte für die Diagnose einer PH (mPAP ≥ 25 mmHg und PVR >3 WU) wurden im Rahmen von Beurteilungsstudien für die Festlegung eines oberen Grenzwertes des mPAP bei gesunden Probanden neu beurteilt und im Rahmen des Leitlinien Updates 2022 der pulmonalen Hypertonie geändert (Humbert, 2022). In der vorliegenden Arbeit wurde aufgrund des Beobachtungszeitraumes der Studienpopulation bis einschließlich 2017 die alte, aktuell nicht mehr gültige Definition der pulmonalen Hypertonie verwendet.

Da die Ansprechraten der spezifischen medikamentösen Therapie generell sehr gut sind, ist der Zeitpunkt der Listung und der Transplantation bei diesem Patientenkollektiv je nach Transplantationszentrum sehr unterschiedlich. Dennoch empfiehlt die ISHLT eine Vorstellung bei einem Transplantationszentrum, wenn der Patient bei einer kontrollierten körperlichen Belastung New York Heart Association (NYHA) Stadium III bis IV Symptome entwickelt, eine rasch progrediente Verschlechterung der Erkrankung besteht, zur Behandlung der PH spezifische parenteral gegebene Medikamente wie Prostanoiden zum Einsatz kommen oder es sich bei der Grunderkrankung um eine (vermutete) pulmonale venookklusive Erkrankung oder eine pulmonale kapilläre Hämangiomatose handelt (Weill et al., 2015).

Darüber hinaus empfiehlt die aktuelle Leitlinie der PH eine Vorstellung bei einem geeigneten Transplantationszentrum, wenn Patienten ein unzureichendes Ansprechen auf eine orale Kombinationstherapie zeigen und für eine LTx gelistet werden sollten, wenn sie trotz einer optimalen medikamentösen Therapie inklusive der Gabe von Prostazyklin-Analoga ein hohes Risiko für einen letalen Krankheitsverlauf haben (Humbert, 2022).

Im Jahr 2013 fand in Nizza, Frankreich, das 5. Weltsymposium über pulmonale Hypertonie statt, auf dem das Klassifizierungssystem für pulmonale Hypertonie geändert wurde (Galiè & Simonneau, 2013). Dieses System wurde im Rahmen des aktuellen Leitlinien- Updates 2022 überarbeitet und hinsichtlich der Vasoreagibilitätstestung bei Patienten mit iPAH (idiopathische pulmonale arterielle Hypertonie) und der pulmonalen venookklusiven Erkrankungen bzw. der persistierenden pulmonalen Hypertonie des Neugeborenen in Gruppe 1 ergänzt (Humbert, 2022). Darüber hinaus wurde dem Umstand Rechnung getragen, dass eine isolierte obstruktive Schlafapnoe selten der Grund für die Entwicklung einer PH ist. Folglich wurde für diesen Krankheitskomplex in Gruppe 3 der Begriff Hypoventilationssyndrome vorgeschlagen.

Das geänderte System unterteilt die pulmonale Hypertonie in fünf Gruppen:

- Gruppe 1: pulmonale arterielle Hypertonie (Erkrankungen der Lungenarterien selbst)
 - 1.1: idiopathische pulmonale arterielle Hypertonie (vasoreagibel und nicht vasoreagibel)
 - 1.2: vererbte pulmonale Hypertonie
 - 1.3: Medikamenten- und toxininduzierte pulmonale Hypertonie
 - 1.4: pulmonale Hypertonie im Zusammenhang mit
 - Bindegewebserkrankungen
 - HIV-Infektion - HIV-assoziierte pulmonale arterielle Hypertonie
 - portale Hypertension
 - angeborene Herzerkrankungen
 - Schistosomiasis
 - 1.5: Pulmonale venookklusive Erkrankung und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose
 - 1.6: Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen

- Gruppe 2: pulmonale Hypertonie aufgrund einer linksseitigen Herzerkrankung
 - 2.1: systolische Dysfunktion
 - 2.2: diastolische Funktionsstörung
 - 2.3: Herzklappenerkrankungen
 - 2.4: angeborene/erworbene Obstruktion der Zufluss-/Abflusswege des linken Herzens und angeborene Kardiomyopathien

- Gruppe 3: pulmonale Hypertonie aufgrund von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
 - chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder Emphysem

-
- restriktive Lungenerkrankung
 - andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktivem und obstruktivem Muster
 - Hypoventilationssyndrome
 - Hypoxie ohne Lungenerkrankung (z.B. chronische Exposition in großer Höhe)
 - Entwicklungsbedingte Lungenerkrankung
- Gruppe 4: pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer pulmonaler Thromboembolien oder anderer pulmonalarterieller Obstruktionen
 - Gruppe 5: Pulmonale Hypertonie aufgrund unklarer multifaktorieller Mechanismen
 - hämatologische Störungen (z.B. chronische hämolytische Anämie)
 - Systemische Erkrankungen
 - Stoffwechselstörungen (z.B. Glykogenspeicher-Krankheit)
 - chronisches Nierenversagen (mit oder ohne Hämodialyse)
 - Fibrosierende Mediastinitis
 - tumorbedingte Obstruktion

1.1.4.5 Unterscheidung und Relevanz von restriktiven und obstruktiven Lungenerkrankungen

Restriktive und obstruktive Lungenerkrankungen stellen zwei zentrale Kategorien von Atemwegserkrankungen dar, die einen signifikanten Einfluss auf den pulmonalarteriellen Blutdruck und die Beatmungsdynamik haben. Bei restriktiven Lungenerkrankungen, charakterisiert durch eine eingeschränkte Ausdehnung der Lunge, liegt in der Regel ein verringerter intrathorakaler Druck vor (Robinson, 2016). Dies macht diese Gruppe von Patienten besonders anfällig für erhebliche Druckanstiege bei Überdruckbeatmung. Im Gegensatz dazu stehen Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen. Diese Erkrankungen, wie z.B. die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), sind durch eine eingeschränkte Luftströmung und Atemwegsobstruktion gekennzeichnet. Oft leiden diese Patienten an einer Überblähung der Lunge, die mit dem Phänomen des „intrinsic PEEP“ (Positive end-expiratory pressure) einhergeht (Rossi et al., 1990). Dies resultiert in einem erhöhten intrathorakalen Druck. Folglich ist bei diesen Patienten der Druckanstieg bei Beatmung deutlich geringer als bei restriktiven Lungenerkrankungen. Die Unterscheidung zwischen diesen beiden Kategorien von Lungenerkrankungen ist essenziell, um die spezifischen Bedürfnisse und Risiken bei der Beatmung und potenziell einer anschließenden Lungentransplantation zu verstehen.

1.2 Allokationsverfahren

1.2.1 Leistungsuntersuchungen

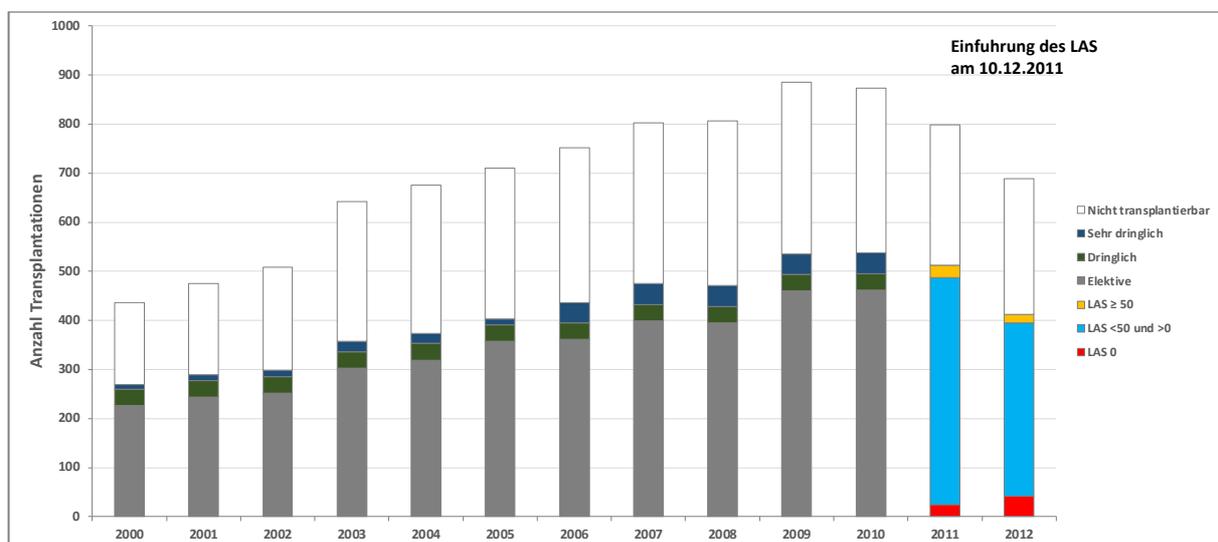
Im Rahmen des „Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz-TPG)“, erlassen im Jahr 1997, zuletzt geändert im Mai 2020, wurde eine Reihe von Leistungskriterien in Abhängigkeit der betreffenden Erkrankung ausgearbeitet (Braun & Rahmel, 2020). Vor der Aufnahme auf die Warteliste muss sich der Patient so genannten Leistungsuntersuchungen unterziehen. Dies sind medizinische Untersuchungen zur Ermittlung der Leistungsfähigkeit und Disposition, welche zusammen bewertet die Transplantations-Fähigkeit vor einer eventuellen Transplantation ergeben. Auf diese Weise kann vorab ebenfalls geprüft werden, ob für die Patienten aufgrund des Allgemeinzustand und aufgrund einer möglicherweise zu hohen Mortalität diese Form der Therapie kontraindiziert ist. Die Leistungsuntersuchungen umfassen neben der Erhebung von Laborwerten, dem Immunstatus, einer Hals-Nasen-Ohren (HNO)- Untersuchung und Duplexsonographie zur Ermittlung peripherer Verschlussdrücke und der Psychosomatik bezüglich eventueller Angststörungen auch eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung, bei der hämodynamische Parameter von zentralen Gefäßen des Patienten wie rechts-atrialer Druck (RAP), pulmonal-arterieller Druck (PAP), pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (PCWP), Herzindex (CI), gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SaO₂ PA), pulmonal-vaskulärer Widerstand (PVR) und das Herzzeitvolumen (HZV) ermittelt werden (Kümmel et al., 2019). Hämodynamische Parameter sind wichtige diagnostische Messgrößen für Patienten, die auf eine Lungentransplantation warten. Diese beeinflussen nicht nur in großem Maße die Prognose und weitere therapeutischen Optionen bei solchen Patienten, sondern auch die Evaluation für den Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation (ECZ) während der Lungentransplantation. Diese hämodynamischen Parameter werden initial im Rahmen der Leistungsuntersuchungen zur Lungentransplantation erhoben. Nach Abschluss aller notwendigen Untersuchungen wird der Patient auf eine Warteliste, die dem jeweiligen Transplantationszentrum zugeordnet ist, aufgenommen (Mitchell & Glanville, 2019).

1.2.2 Der Lungenallokations-Score (LAS)

Anhand aller Parameter, die im Rahmen der Leistungsuntersuchungen ermittelt worden sind, wird der so genannte Lungenallokations-Score (LAS) errechnet. Anhand des LAS lässt sich die Reihenfolge der Dringlichkeit bei der Vergabe der Organe ermitteln. Der Score kombiniert Parameter wie beispielsweise Allgemeinzustand, Lungendiagnosegruppe, Vitalkapazität, 6-min-Gehstrecke und Sauerstoffbedarf für die Ermittlung der Überlebenswahrscheinlichkeit auf der Warteliste und die 1-Jahres-Überlebensrate nach der Transplantation und wird als numerischer Wert zwischen 0 und 100 dargestellt (Gottlieb et al., 2017). Der LAS ist ein wichtiger Prädiktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten durch

die Transplantation nach einem Jahr (Vock et al., 2017). Je höher dieser Wert ist, desto höher ist die Überlebenschance nach der Transplantation. Der LAS wurde im Dezember 2011 in Deutschland eingeführt und wird auch in den USA und in den Niederlanden bei der Organvergabe angewendet (Gottlieb et al., 2017; Mitchell & Glanville, 2019). Das Transplantationszentrum, bei dem der Patient gemeldet ist, ist für die ordnungsgemäße Beschaffung aller Daten zur Ermittlung des LAS vor der Operation und für dessen regelmäßige Aktualisierung verantwortlich. Diese Aktualisierungen finden üblicherweise in Abständen von 3 Monaten bis hin zu 2 Wochen bei kritisch erkrankten Patienten statt. Wie die Arbeiten von Gottlieb et al., Vock et al. und Schuba et al. zeigten, hat sich die Zahl der Todesfälle im Zeitraum der Warteliste seit der Anwendung des LAS reduziert (Gottlieb et al., 2017; Schuba et al., 2018; Vock et al., 2017). Jedoch existiert bis dato keine Leitlinie, die einen konkreten Zeitpunkt für die Reevaluationen festlegt oder empfiehlt.

Abbildung 3: Anzahl der Patienten auf der Warteliste für Lungentransplantationen in Deutschland am Jahresende, nach Dringlichkeitsstatus und nach Lungenallokations-Score (LAS). Abbildung modifiziert nach (Gottlieb et al., 2014).



Abkürzungen: LAS= Lung Allocation Score

1.2.3 Prozess der Organvergabe

In Deutschland ist die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) die bundesweit zuständige Koordinierungsstelle für Organspenden. Diese erhält die Informationen über mögliche Spender, die sie an die internationale Vermittlungsstelle Eurotransplant in Leiden, Niederlande, übermittelt. Sind die passenden Empfänger für die gespendeten Organe gefunden, werden Chirurgen entsendet, die dann vor Ort die Entnahmen der allokierten Organe und den Transport zum jeweiligen Transplantationszentrum

vornehmen. Diese werden vor allem anhand der Größe der Lungen (Totale Lungenkapazität) sowie Blutgruppen von Spender und Empfänger ausgewählt.

1.3 Die Rechtsherzkatheter Untersuchung

1.3.1 Entwicklung der Rechtsherzkatheter (RHK)–Untersuchung

Eine Herzkatheter-Untersuchung beschreibt ein Untersuchungsverfahren zentraler Gefäße sowie des Herzens (Hamm et al., 2008). Dank ihrer guten Verfügbarkeit eignet sich diese Untersuchungsmethode zur Diagnostik und Therapie zahlreicher kardialer und pulmonaler Erkrankungen. Gemäß dem durchgeführten Zugangsweg werden eine arterielle Linksherz- und eine venöse Rechtsherzkatheter-Untersuchung unterschieden (Hamm et al., 2008). Die primäre Indikation der Linksherzkatheter-Untersuchung ist der Nachweis oder der Ausschluss einer Koronaren Herzerkrankung (Hamm et al., 2008). Des Weiteren kann bei entsprechenden Voraussetzungen noch in derselben Sitzung eine therapeutische Intervention mithilfe einer Ballondilatation von Stenosen im Verlauf der Koronararterien mit oder ohne Implantation eines Stents erfolgen (Krishnan et al., 2019). Bei der Rechtsherzkatheter-Untersuchung können die Druckverhältnisse im rechten Herzen und den Pulmonalarterien ermittelt und in gleicher Sitzung das Herzzeitvolumen sowie die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung bestimmt werden. Folgende Druckparameter können über den angeschlossenen Druckwandler gemessen werden (Krishnan et al., 2019): RAP = Druck im rechten Vorhof; RV = Druck in der rechten Herzkammer; PAP = Druck in einer Pulmonalarterie; PCWP = Druck in Verschlussposition einer Pulmonalarterie; SAP = Systolischer arterieller Druck.

1.3.2 Indikationen einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung

Während die nicht-invasiven bildgebenden Verfahren wie Echokardiographie und Kardio-CT sowie MRT heute bevorzugt bei der Koronardiagnostik eingesetzt werden, gibt es dennoch zwingende Indikationen zur hämodynamischen Beurteilung von Erkrankungen sowie zur Beurteilung morphologischer Gefäßveränderungen mithilfe einer Rechtsherzkatheter (RHK)-Untersuchung. Als häufigste Indikation für eine RHK-Untersuchung in der präoperativen Diagnostik gilt heute die pulmonale Hypertonie (Rosenkranz & Preston, 2015).

Es ist zu beachten, dass nicht alle Patienten auf der Warteliste für eine Lungentransplantation eine solche Untersuchung benötigen, da diese invasive Untersuchung in bestimmten Situationen den Patienten gefährden kann. Auch die Eurotransplant-Richtlinien von 2023 stellen fest, dass eine

Rechtsherzkatheterisierung nicht für alle Patienten indiziert ist (Eurotransplant, 2023). Wenn es keine medizinischen Gründe gibt, eine pulmonale Hypertonie im Echokardiogramm zu vermuten, kann ein RHK ausgelassen werden und stattdessen werden Standardwerte verwendet. Bei der Einstufung für den Lungenallokations-Score von Eurotransplant sollten nur Ruhe-Messwerte berücksichtigt werden. Die Messungen müssen nach der Listung auf der Warteliste nicht wiederholt werden, es sei denn, es gibt klinische-, echokardiographische- oder laborchemische Hinweise auf eine hämodynamische Verschlechterung. In solchen Fällen sollte die Untersuchung wiederholt werden, um den aktuellen Status des Wartelisten-Patienten korrekt darzustellen.

Nichtsdestotrotz wird an einigen europäischen Zentren das sogenannte "invasive LAS-Update" praktiziert, bei dem Patienten, die nicht innerhalb eines Jahres nach der Listung transplantiert wurden, eine jährliche RHK-Untersuchung erhalten. Dies dient dazu, mögliche Nachteile auszugleichen, die durch einen Fortschritt der Grunderkrankung entstanden sind. Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass dieses Verfahren nicht flächendeckend an allen europäischen Transplantationszentren angewendet wird.

1.4 Ziel der Arbeit

Hämodynamische Parameter sind ein wichtiges Diagnoseinstrument für Patienten, die auf eine Lungentransplantation warten, und zwar nicht nur im Hinblick auf die Prognose und die weiteren therapeutischen Optionen, sondern auch während des Verfahrens, wenn es um die Bewertung der extrakorporalen Membranoxygenierung geht (Venuta et al., 2000). Die hämodynamischen Parameter werden daher zwar zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Warteliste bestimmt, aber es gibt derzeit keine Leitlinie zum Zeitpunkt der erneuten Bewertung der hämodynamischen Parameter.

Das Ziel dieser Arbeit ist es daher zu untersuchen, ob und wie sich die hämodynamischen Parameter bei Patienten, die eine Lungentransplantation erhalten haben, in der Zeit zwischen der Listung und der eigentlichen Operation verändern. Der Hauptfokus liegt hierbei auf den Veränderungen des mittleren pulmonal-arteriellen Druckes (mPAP) vom Zeitpunkt der Listungsuntersuchung (=Beginn der Wartezeit) bis zur eigentlichen Operation.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Diese Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki von 1964 und deren späteren Änderungen durchgeführt. Diese Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der Universität München genehmigt (Medizinische Ethikkommission–LMU Universität München; Votum Nummer: 18-137).

Es wurde ein retrospektives Studiendesign angewendet, um die Forschungsfragen zu beantworten. Die Studie überprüfte die elektronischen Krankenakten konsekutiv eingeschlossener Patienten. Für die vorliegende Studie wurden die Daten aller Patienten aufgenommen, die im Zeitraum vom 15.12.2011 bis 31.12.2017 in der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig- Maximilians- Universität München eine Lungentransplantation erhalten hatten. Einschlusskriterien für die Studie waren: Lungentransplantationen an unserer Klinik unabhängig vom Geschlecht, Alter oder Diagnose-Indikation im Zeitraum von 15.12.2011 bis 31.12.2017. Ausschlusskriterien waren: Fehlende präoperative RHK und/oder fehlende intraoperative PAP-Messung.

2.2 Studienvariablen und Untersuchungszeitpunkte

Bei allen eingeschlossenen Patienten, für die eine Lungentransplantation vorgesehen war, wurde vor der Aufnahme auf die Warteliste eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung durchgeführt. Hämodynamische Daten wurden intraoperativ im Verlauf der Lungentransplantation dokumentiert. Zudem wurden klinische und demographische Variablen, die regulär im Patienteninformationssystem der Klinik dokumentiert sind, im Rahmen der Studie berücksichtigt.

Intraoperativ wurden hierbei 6 Messzeitpunkte festgelegt:

Zeitpunkt (ZP) 1: Erster realistischer mPAP - Wert unmittelbar nach einschwemmen und nullen des PAK (pulmonal-arteriellen Katheters)

ZP 2: mPAP unmittelbar vor Ausklemmen der ersten Seite (zentrale Lungengefäße)

ZP 3: mPAP ca. 20 min nach Ausklemmen der ersten Seite (zentrale Lungengefäße)

ZP 4: mPAP ca. 5 min nach Reperfusion der ersten Seite (zentrale Lungengefäße)

ZP 5: mPAP ca. 20 min nach Ausklemmen der zweiten Seite (nur bei Doppellungentransplantation)

ZP 6: mPAP bei Thoraxverschluss

Folgende prä- und postoperative Parameter wurden im Rahmen der Studie untersucht: Alter zur Transplantation (Tx), Geschlecht, LAS-Wert, systolischer pulmonal-arterieller Druck (PAPsys) in mmHg, mittlerer pulmonal-arterieller Druck (mPAP) in mmHg, mittlerer rechtsatrialer Druck (RAP) in mmHg, diastolischer pulmonal-arterieller Druck (PAPdiast) in mmHg, mittlerer Lungenkapillarenverschlussdruck (PAWP) in mmHg, pulmonal-vaskulärer Widerstand (PVR) in Wood-Einheiten (WU), Herzzeitvolumen (HZV) in Liter/min, Herzindex (CI) in Liter/min/m², gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SaO₂ PA) in Prozent von 100, Wartezeit in Tagen, Tod nach Transplantation in Tagen, Kohlendioxidpartialdruck (paCO₂) in mmHg, Sauerstoffpartialdruck (pO₂) in mmHg sowie der Krankenhausaufenthalt und Aufenthalt auf Intensivstation (ICU) jeweils in Tagen.

Weiterhin wurden folgende intraoperative Variablen erhoben: Applizierte Menge an kristalloiden Infusionslösungen in ml, CellSaver in ml, Fresh Frozen Plasma (FFP, gefrorenes Frischplasma) in ml, Erythrozytenkonzentrat (RBC) in ml, Thrombozytenkonzentrat (TK) in ml, Mittlerer pulmonal-arterieller Druck (mPAP), Sauerstoffpartialdruck (pO₂), Sauerstoffsättigung (SpO₂) in Prozent von 100, Kohlendioxidpartialdruck (paCO₂), inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO₂), Horowitz-Quotient (pO₂/FiO₂), Atemzugvolumen (Tidalvolumen) in ml, Maximale Druckbegrenzung (Pmax), positiver endexpiratorischer Druck (PEEP), Herzfrequenz (HF), mittlerer arterieller Druck (MAP), Erste Ischämiezeit in min, Zweite Ischämiezeit in min, Einsatz Extrakorporale Zirkulation (ECZ): (ja/nein), Veno- Arterielle bzw. Veno-Venöse ECZ (ja/nein), Einsatz Kardiopulmonaler- Bypass (CPB) (ja/nein) und Stickstoffmonoxid (NO) inhalativ nach der Einleitung (ja/nein).

Zusätzlich wurden folgende Spender- spezifischen Variablen erhoben: Alter des Spenders in Jahren, Geschlecht, Totale Lungenkapazität (TLC) in Litern, Sauerstoffpartialdruck (pO₂), Kohlendioxidpartialdruck (paCO₂) und Raucher - Status des Spenders (Nikotin (1/0)).

2.3 Datenextraktion und statistische Datenanalyse

Die Datenextraktion erfolgte aus dem Patienteninformationssystem der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München. Hierbei wurden die Ein- und Ausschlusskriterien angewendet, um die Patienten zu identifizieren. Nach der Erstellung der Excel-Tabelle erfolgte der Import des Datensets in das Statistikprogramm SPSS V. 18.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Daraufhin wurde zunächst eine strukturierte Datenbereinigung durchgeführt und die Studienvariablen für die statistische Analyse codiert. Anschließend erfolgten eine deskriptive Statistik und eine explorative Datenanalyse mit Darstellung der Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Interquartilsrange für die metrischen Variablen. Für die kategorialen Variablen wurden im Rahmen der deskriptiven Datenanalyse die prozentualen Häufigkeiten errechnet und in Tabellen dargestellt. Zur

Illustration der mittleren pulmonal-arteriellen Blutdruckwerte wurden Liniendiagramme stratifiziert nach der Diagnoseindikation erstellt. Der Vergleich der Häufigkeiten unter Berücksichtigung des erwarteten Auftretens erfolgte unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests. Zur Überprüfung der Normalverteilung kontinuierlicher Variablen wurde der Shapiro-Wilk Test genutzt. Der Vergleich der kontinuierlichen Variablen wurde dann je nach Stichprobenverteilung mit dem t-Test oder Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Hierbei erfolgte ein statistischer Vergleich in Abhängigkeit von der Diagnoseindikation für die Lungentransplantation (COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung/Emphysem; CF: Cystische Fibrose; ILE: interstitielle Lungenerkrankung; Others: andere nicht näher spezifizierte Diagnoseindikationen wie beispielsweise Bronchiektasen, eine pulmonale Sarkoidose, eine Lymphangioliomyomatose oder eine Sklerodermie).

Die Kaplan-Meier-Methode (KM) ist eine gängige Methode zur Analyse von „Time-to-Event“-Daten. Als Event zählte in unserer Studie der Tod nach der Lungentransplantation. Das „Überleben“ („Survival“) meint im Zusammenhang mit der KM-Methode somit das Nichtauftreten eines Events. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve ist definiert als die Wahrscheinlichkeit, in einer bestimmten Zeitspanne zu überleben, wobei die Zeit in kleinen Intervallen betrachtet wird (Stel et al., 2011). In unserer Studie entsprachen die Intervalle dem zeitlichen Verlauf (in Tagen) nach der Lungentransplantation, bis zu dem der Tod eingetreten ist. Bei dieser Analyse werden drei Annahmen zugrunde gelegt (Bland & Altman, 1998). Erstens wird davon ausgegangen, dass Patienten, die zensiert werden, zu jedem Zeitpunkt die gleichen Überlebensaussichten haben wie diejenigen, die weiterverfolgt werden. Zweitens wird angenommen, dass die Überlebenswahrscheinlichkeiten für früh und spät in die Studie aufgenommene Patienten gleich sind. Drittens wird davon ausgegangen, dass das Ereignis zu dem definierten Zeitpunkt eintritt und nicht innerhalb eines nicht definierten Intervalls. Dies ist unter bestimmten Bedingungen problematisch, wenn das Ereignis erst bei einer regulären Untersuchung festgestellt werden würde. In diesem Fall kann das Ereignis eventuell zwischen zwei Untersuchungen eingetreten sein und der genaue Zeitpunkt könnte nicht festgestellt werden (intervallzensierte Daten) (Zhang & Sun, 2010). Zensieren im Zusammenhang mit der KM-Methode bedeutet, dass die Gesamtüberlebenszeit für diesen Probanden nicht genau bestimmt werden kann. Dies kann der Fall sein, wenn etwas Unvorhergesehenes im Rahmen der Studie eintritt, z.B. wenn die Versuchsperson ausscheidet, für die Nachbeobachtung nicht zur Verfügung steht oder die erforderlichen Daten nicht verfügbar sind. Umgekehrt kann auch eine Zensierung eintreten, wenn etwas „Positives“ eintritt, z.B. wenn die Studie endet, bevor bei der Versuchsperson das Ereignis eintritt, d.h. sie hat mindestens bis zum Ende der Studie überlebt, aber es ist nicht bekannt, was danach passiert ist („Rechtszensierung“) (Lesko et al., 2018). Die Zensierung kann also innerhalb der Studie oder am Ende der Studie erfolgen. In unserer Studie wurden Patienten zensiert, wenn sie für die Nachbeobachtung nicht zur Verfügung standen oder die erforderlichen Daten nicht verfügbar waren. Der Startpunkt der Überlebenszeitanalyse war der Tag der Lungentransplantation und der Endpunkt war maximal 2190 Tage danach. Patienten,

bei denen das Ereignis zum Endpunkt der Studie nicht eingetreten ist, wurden somit rechtszensiert. Die geschätzte Überlebenszeit kann genauer berechnet werden, wenn die Person häufig in kürzeren Zeitabständen nachuntersucht werden kann und zwar so kurz, wie es die Aufzeichnungsgenauigkeit zulässt. Da in unserem Studiensetting der Tod als Ereignis definiert wurde, konnte somit ein präziser Zeitpunkt für das Ereignis angenommen werden, da der Eintritt des Todes sehr gut dokumentiert wurde. Die Kaplan-Meier-Schätzung wird auch als „Produkt-Grenzwert-Schätzer“ bezeichnet. Sie beinhaltet die Berechnung der Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten eines Ereignisses zu einem bestimmten Zeitpunkt. Hierbei werden diese aufeinanderfolgenden Wahrscheinlichkeiten mit allen früher berechneten Wahrscheinlichkeiten multipliziert, um die endgültige Schätzung zu erhalten. Die Überlebenswahrscheinlichkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt wird mit der unten angegebenen Formel berechnet:

$$S_t = \frac{\text{Anzahl "überlebend" zum Studienstart} - \text{Anzahl "nicht überlebend" Gesamt}}{\text{Anzahl "überlebend" zum Studienstart}}$$

Für jedes Zeitintervall wird die Überlebenswahrscheinlichkeit als die Anzahl der überlebenden Probanden, geteilt durch die Anzahl der dem Risiko ausgesetzten Patienten („patient at risk“) berechnet. Probanden, die gestorben sind, aus der Studie ausgeschieden sind oder die Studie verlassen haben, werden nicht als „patient at risk“ gezählt, d. h., Probanden, die verloren gegangen sind, gelten als „zensiert“ und werden im Nenner nicht berücksichtigt. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit bis zu diesem Zeitintervall wird durch Multiplikation aller Überlebenswahrscheinlichkeiten in allen Zeitintervallen vor diesem Zeitpunkt berechnet (Multiplikation der Wahrscheinlichkeit zur Berechnung der kumulativen Wahrscheinlichkeit).

Die Zeit „t“, für die der Wert die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit am Ende einer bestimmten Zeit 0.50 beträgt, wird als mediane Überlebenszeit bezeichnet. Die erhaltenen Überlebenszeitkurven werden in unserer Studie in grafischer Form dargestellt. Die Kurve, die zwischen den geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeiten (auf der y-Achse) und der vergangenen Zeit nach Eintritt in die Studie (auf der x-Achse) aufgetragen wird, besteht aus horizontalen und vertikalen Linien. Die Überlebenskurve wird als Stufenfunktion dargestellt: Der Anteil der Überlebenden bleibt zwischen den Ereignissen unverändert, auch wenn es dazwischen einige zensierte Beobachtungen (mit vertikalen Strichen dargestellt) gibt. Weiterhin kann mit einer „table at risk“ die Anzahl der in der Formel gezeigten Parameter aufgelistet werden. So konnten wir in unserer Studie sowohl mithilfe der Kurven als auch mit der „table at risk“ einen deskriptiven Eindruck über die Eventraten in unserer Kohorte gewinnen.

Die KM-Methode ist geeignet, das Überleben der untersuchten Populationen zu erforschen und Unterschiede im Überleben zwischen Expositionsgruppen zu testen, z. B. mithilfe des Log-Rank-Tests (Stel et al., 2011). Außerdem erlaubt die KM-Methode die Darstellung von Überlebenskurven. Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Exposition und klinischen Ergebnissen hat die KM-Methode jedoch die wichtige Einschränkung, dass sie keinen Effektschätzer und kein zugehöriges Konfidenzintervall (KI) zum Vergleich des Überlebens in verschiedenen Patientengruppen liefert. In unserer Studie haben wir den Log-Rank Test angewendet, um die Überlebenszeitkurven der Studiengruppen statistisch zu vergleichen. Weiterhin haben wir in unserer Studie die Cox-Proportional-Hazard-Regressionsanalyse angewendet, die zu den genauesten semiparametrischen statistischen Verfahren gehört (Bewick et al., 2004). Ziel ist die Entwicklung eines Vorhersagemodells, das mehrere Parameter verwendet, um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Events zu schätzen. Es gibt hauptsächlich drei statistische Ansätze in der Überlebensanalyse, nämlich nichtparametrische, semiparametrische und parametrische. Die nichtparametrischen Ansätze können nur univariate Analysen mit einem einzigen Prädiktor durchführen und eignen sich daher nicht für die Untersuchung kontinuierlicher Variablen. Sowohl parametrische als auch semiparametrische Ansätze können eine Analyse mit mehreren Parametern durchführen. Sie gehen davon aus, dass zwischen den Prädiktoren und der logarithmischen Hazard Ratio ein linearer Zusammenhang besteht. Das Cox-Proportional-Hazard-Modell hat jedoch den Vorteil, dass zur Schätzung und Prüfung der Regressionskoeffizienten nur die Rangfolge der Ausfall- und Zensierungszeiten verwendet wird. Das Cox-Modell ist auch insgesamt effizienter als ein parametrisches Modell wie die Weibull-Überlebensverteilung, auch wenn die Annahmen der parametrischen Modelle erfüllt sind (Zhang, 2016). Für die Analyse ist die Berechnung der Inzidenzrate wichtig, die aus dem Datenset ermittelt wird. Die Inzidenzrate ist das Verhältnis zwischen der Anzahl der Probanden, die während des Studienzeitraums ein Event hatten, und der Zeit, in der ein „Eventrisiko“ besteht (Austin et al., 2016). Die Inzidenzrate sollte wie ein Geschwindigkeitsmaß interpretiert werden, da ihr Nenner ein Zeitmaß enthält. Das Inzidenzratenverhältnis (IRR), das auch als relatives Risiko (RR) bezeichnet wird, kann berechnet werden, indem die Inzidenzraten zwischen Studiengruppen verglichen werden. Hieraus lassen sich Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren und dem Überleben herleiten. Wenn man die IRR auf diese Weise verwendet, ist es jedoch nicht möglich, das Ergebnis um potenzielle Störfaktoren (d.h. andere Studienvariablen) zu bereinigen. Der Effektschätzer der Cox-Regressionsanalysen ist die Hazard Ratio (HR), das Verhältnis zweier „Hazards“. Das Hazard ist die Inzidenzrate eines Ereignisses in einem infinitesimal kurzen Zeitraum (z.B. die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der nächsten Sekunde zu sterben). Eine ausführliche Erläuterung der Berechnung der HR findet sich bei van Dijk et al. (van Dijk et al., 2008). Die HR kann als IRR oder RR interpretiert werden. Der Vorteil der Cox-Regressionsanalyse besteht darin, dass man die zu untersuchende Assoziation um potenzielle Störfaktoren bereinigen kann. Der Grund, warum hier die Konfidenzintervalle („KI“) benötigt werden, ist, dass die HR nur eine Punktschätzung des Effekts ist und nicht die statistische Variation oder den Zufallsfehler um die

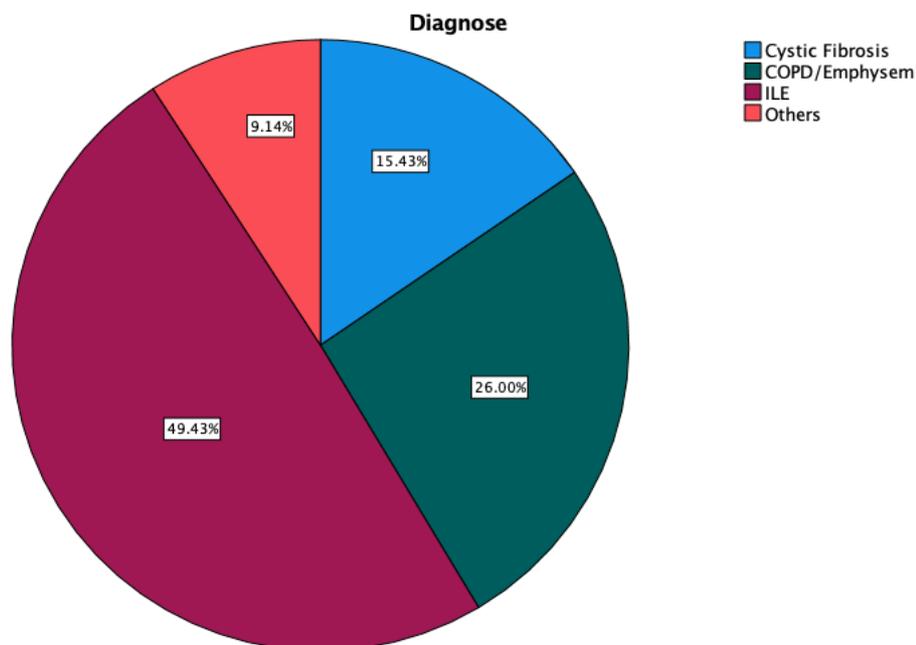
Schätzung herum ausdrückt. Die KI helfen uns daher, die Präzision dieser Stichprobenschätzung zu quantifizieren. Wenn die Datenerhebung und die Analysen viele Male wiederholt werden konnten, umfasst der 95%-KI die „echte“ HR der Bevölkerung, in der sich das HR mit großer Wahrscheinlichkeit (nämlich 95 % Wahrscheinlichkeit) befindet. Ein Wert von 1 für die HR bedeutet die Gleichheit des Überlebens in den Gruppen. Wenn der Wert „1“ nicht im 95%-KI enthalten ist, kann man zu dem Schluss kommen, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe in Bezug auf das Überleben besteht. In unserer Studie führten wir zunächst eine univariate Cox-Regressionsanalyse durch, indem wir den Zusammenhang zwischen einzelnen unabhängigen Variablen auf der einen Seite und dem Überleben auf der anderen Seite untersuchten. Im nächsten Schritt erfolgte die Aufstellung eines Cox-Regressionsmodells, das alle unabhängigen Variablen der univariaten Cox-Regressionsanalyse enthielt, die signifikant waren. So konnten Zusammenhänge untersucht werden bei gleichzeitiger Berücksichtigung anderer Störvariablen. Die Überlebenszeitanalyse und die Cox-Regression diente dazu die Überlebenszeitkurven der unterschiedlichen Diagnoseindikationen statistisch zu vergleichen und Prädiktoren zu identifizieren, die signifikant mit einer höheren Eventrate (Tod) assoziiert sind. Ein $p < 0.05$ wurde bei allen Analysen als statistisch signifikant angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Im Rahmen der Studie konnten im Zeitraum vom 15.12.2011 bis 31.12.2017 in der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig- Maximilians- Universität München n=350 Patienten eingeschlossen werden. Hiervon waren n=183 Männer und n=167 Frauen. Bei den Patienten wurden unterschiedliche Lungenerkrankungen dokumentiert, davon zum überwiegenden Teil eine ILE (173/350; 49.4 %). Bei den restlichen Patienten wurde eine COPD/Emphysem (91/350; 25.0 %), CF (54/350; 15.4 %) und andere, nicht näher differenzierte Lungenerkrankungen (“Others“; 32/350; 9.1 %) diagnostiziert. Die Verteilung der Diagnosen wird in der Abbildung 4 dargestellt.

Abbildung 4: Darstellung der Verteilung der Diagnosen in der Studienkohorte.



Abkürzungen: COPD= Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung; ILE= Interstitielle Lungenerkrankung

Die Darstellung der deskriptiven und vergleichenden Statistik für die präoperativen Studienparameter ist in Tabelle 1 gezeigt. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Transplantation betrug 50.25 ± 12.83 Jahre

(Range: 9-67 Jahre). COPD/Emphysem Patienten waren signifikant älter als CF Patienten und Patienten aus der Gruppe "Others". Die Wartezeit auf die LTX betrug im Mittel 212.37 ± 373.06 Tage, wobei allerdings eine sehr große Streuung zwischen einem und 2849 Tagen vorlag. Es gab 5 Ausreißer mit den 5 längsten Wartezeiten, die jeweils 1739, 2456, 2600, 2610 und 2849 Tage auf eine LTx warteten. Die Interquartilrange, der Bereich zwischen dem 25 und dem 75 Perzentil indem sich 50 % der Wartezeitwerte befinden betrug daher 25-235 Tage. Der Wartezeitbereich zwischen dem 5 und dem 20 Perzentil betrug 5-18 Tage, während der Wartezeitbereich zwischen dem 80 und dem 95 Perzentil 289.8-822 Tage betrug. Die Wartezeit von weiblichen Patienten (287.34 ± 462.09 Tage) war signifikant höher als die Wartezeit der männlichen Patienten (143.97 ± 249.52 Tage) ($p < 0.001$). Zudem zeigten sich signifikante Unterschiede in der präoperativen Variable $paCO_2$ präop. Auch bei den Parametern PVR (pulmonal-vaskulärer Widerstand), RAP (mittlerer rechtsatrialer Druck), HZV (Herzzeitvolumen) und CI (Herzindex) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen ($p < 0.001$). Die durchschnittlichen Werte von PVR variierten zwischen den Gruppen, wobei die Gruppe "Others" mit 8 ± 10 WU die höchste und die Gruppen "Cystic Fibrosis" und "COPD/Emphysem" mit 3 ± 2 bzw. 3 ± 3 WU die niedrigsten Werte aufwiesen. Der RAP (mittlerer rechtsatrialer Druck) war in der "Others"-Gruppe mit 8 ± 6 mmHg am höchsten, während er in den anderen Gruppen etwa 5-7 mmHg betrug. Das HZV war in allen Gruppen außer "Others" mit Werten von 6 ± 1 L/min ähnlich, während es in der "Others"-Gruppe auf 5 ± 2 L/min sank. Der CI war in der Gruppe "COPD/Emphysem" mit 3 ± 3 L/min/m² am variabelsten, während die anderen Gruppen konstantere Werte zeigten. Die SaO₂ PA (gemischtvenöse Sättigung) zeigte ebenfalls Unterschiede zwischen den Gruppen, wobei die Gruppe "Others" mit $65 \pm 9\%$ die niedrigste und die Gruppe "COPD/Emphysem" mit $72 \pm 4\%$ die höchste durchschnittliche gemischtvenöse Sättigung aufwies. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant ($p = 0.007$).

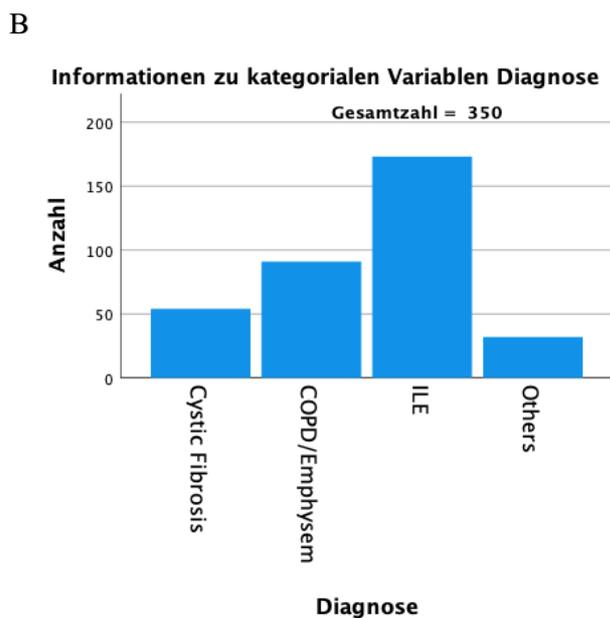
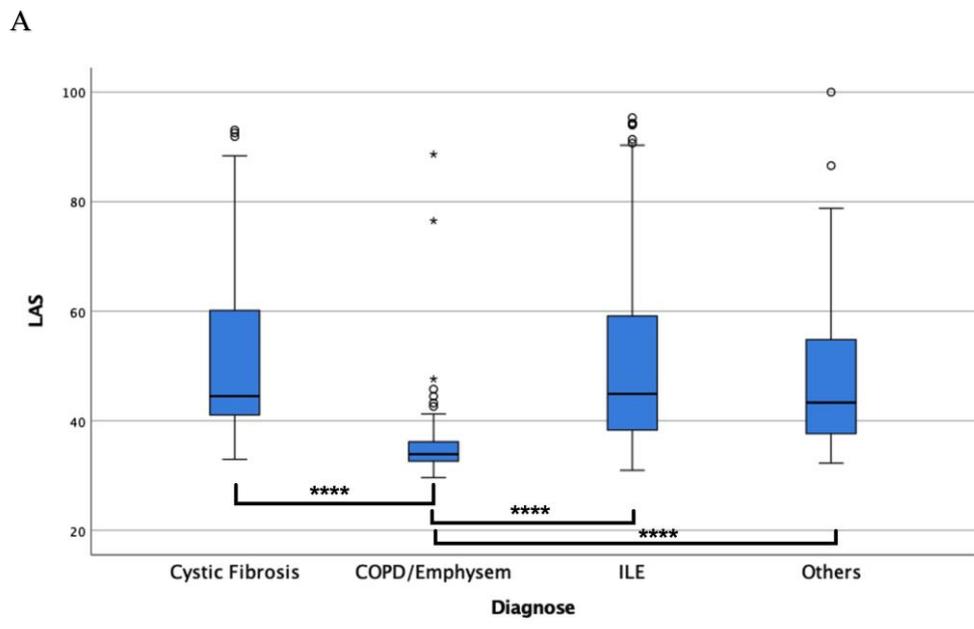
Tabelle 1: Darstellung der deskriptiven Statistik unter Berücksichtigung der präoperativen hämodynamischen Parameter stratifiziert nach der Diagnose.

			Diagnose				Total
			Cystic Fibrosis	COPD/Emphysem	ILE	Others	
Präoperative Parameter des Empfängers							
Alter zur Tx (Jahre)	Mean±std		31±9	57±7	55±9	4±142	50±13
Geschlecht m/w	m	Anzahl(%)	24(13.1%)	47(25.7%)	98(53.6%)	14(7.7%)	183(100%)
	w	Anzahl(%)	30(18.0%)	44(26.3%)	75(44.9%)	18(10.8%)	167(100%)
LAS	Mean±std		53±18	36±8	51±17	49±17	47±17
PAPsys (präop) (mmHg)	Mean±std		41±9	37±13	43±15 _B	56±30	42±16
PAPdiast (präop) (mmHg)	Mean±std		20±6	17±6	17±8	28±16	19±9
mPAP (präop) (mmHg)	Mean±std		28±7	25±8	27±10	38±21	28±11
PAWP (mmHG)	Mean±std		10±3	10±4	8±4	9±5	9±4
PVR (WU)	Mean±std		3±2	3±3	4±2	8±10	4±4
RAP (mmHG)	Mean±std		5±3	7±4	5±4	8±6	6±4
HZV (L/min)	Mean±std		6±1	6±1	6±1	5±2	6±1
CI (L/min/m ²)	Mean±std		4±1	3±3	3±1	3±1	3±2
SaO2 PA (%)	Mean±std		70±5	72±4	70±6	65±9	70±6
Wartezeit (Tage)	Mean±std		271±356	235±319	153±335	369±615	212±373
pO2präop (mmHg)	Mean±std		64±13	60±15	60±15	71±33	61±17
paCO2präop (mmHg)	Mean±std		62±22	50±12	47±12	49±25	50±18

Abkürzungen: Mean= Mittelwert; std= Standardabweichung; COPD= Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung; ILE= Interstitielle Lungenerkrankung; Tx= Transplantation; m= Männlich; w= Weiblich; LAS= Lung Allocation Score; PAPsys (präop)= systolischer pulmonal-arterieller Druck (präoperativ); PAPdiast (präop)= diastolischer pulmonal-arterieller Druck (präoperativ); mPAP (präop)= mittlerer pulmonal-arterieller Druck (präoperativ); PAWP= mittlerer Lungenkapillarenverschlussdruck; PVR= pulmonal-vaskulärer Widerstand; WU= Wood-Einheiten; RAP= mittlerer rechtsatrialer Druck; HZV= Herzzeitvolumen; CI= Cardiac Index (Herzindex); SaO2 PA= gemischtvenöse Sättigung; pO2präop= präoperativer Sauerstoffpartialdruck; paCO2präop= präoperativer Kohlendioxidpartialdruck

Der Mittelwert des LAS bei den COPD/Emphysem-Patienten lag bei 36.04 ± 7.91 und war signifikant niedriger als der LAS bei ILE-Patienten (50.69 ± 16.79 ; $p < 0.0001$), CF-Patienten (53.04 ± 18.14 ; $p < 0.0001$) und Patienten mit anderen Lungenerkrankungen (49.30 ± 17.35 ; $p < 0.0001$) (Abbildung 5).

Abbildung 5: Box-Plot- und Balkendiagrammdarstellung der Variable LAS stratifiziert nach der Diagnose. **** $p < 0.0001$. A: Boxplot-Darstellung des Vergleiches. B: Darstellung der Häufigkeit der Diagnose-Kategorien.



Abkürzungen: COPD= Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung; ILE= Interstitielle Lungenerkrankung; LAS= Lung Allocation Score

Die deskriptive Statistik und der Vergleich der Charakteristika der Kohorte stratifiziert nach der Diagnose ist in Tabelle 2 gezeigt. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede in den Variablen Alter (alle Vergleiche: $p < 0.0001$), Wartezeit in Tagen (Others gegen ILE: $p = 0.015$), den Subkategorien DLTX (CF gegen COPD/Emphysem: $p < 0.0001$; CF gegen ILE: $p < 0.0001$; CF gegen Others: $p < 0.001$) und SLTX (COPD/Emphysem gegen CF: $p < 0.0001$; ILE gegen CF: $p < 0.0001$; Others gegen CF: $p < 0.001$), LAS (alle Vergleiche: $p < 0.0001$) und dem präoperativen mPAP (Others gegen CF: $p < 0.0001$). Insgesamt $n = 110$ Patienten (31.4 %) haben eine SLTX erhalten, während bei $n = 240$ Patienten (68.6 %) eine DLTX durchgeführt worden ist. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in den Variablen Tod (ja/nein), Geschlecht, Totale Lungkapazität (TLC) des Spenders, Aufenthalt auf Intensivstation in Tagen und Krankenhausaufenthalt in Tagen gefunden.

Tabelle 2: Darstellung der deskriptiven Statistik der Charakteristika der Kohorte stratifiziert nach der Diagnose.

		Diagnose				
		Cystic Fibrosis	COPD/Emphysem	ILE	Others	Total
Alter zur Tx (Jahre)	Mean±std	31±9	57±7	55±9	42±14	50±13
Geschlecht m/w	m Anzahl(%)	24(13.1%)	47(25.7%)	98(53.6%)	14(7.7%)	183(100%)
	w Anzahl(%)	30(18.0%)	44(26.3%)	75(44.9%)	18(10.8%)	167(100%)
Wartezeit (Tage)	Mean±std	271±356	235±319	153±335	369±615	212±373
SLTX/DLTX	DLTX Anzahl(%)	53(22.1%)	50(20.8%)	114(47.5%)	23(9.9%)	240(100%)
	SLTX Anzahl(%)	1(0.9%)	41(37.3%)	59(53.7%)	9(8.2%)	110(100%)
LAS	Mean±std	53±18	36±8	51±17	49±17	47±17
mPAP (präop) (mmHg)	Mean±std	28±7	25±8	27±10	38±21	28±11
Tod (1/0)	Nein Anzahl(%)	40(15.6%)	67(26.1%)	130(50.6%)	20(7.8%)	257(100%)
	Ja Anzahl(%)	14(15.1%)	24(25.8%)	43(46.2%)	12(12.9%)	93(100%)
Krankenhausaufenthalt (Tage)	Mean±std	64±46	57±65	55±49	69±58	58±54
Aufenthalt auf Intensivstation (Tage)	Mean±std	29±38	22±37	24±38	40±56	26±40

Abkürzungen: Mean= Mittelwert; std= Standardabweichung; COPD= Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung; ILE= Interstitielle Lungenerkrankung; Tx= Transplantation; m= Männlich; w= Weiblich; LAS= Lung Allocation Score; SLTX= Einzellungentransplantation; DLTX= Doppellungentransplantation; mPAP (präop)= mittlerer pulmonal-arterieller Druck (präoperativ)

Tabelle 3 zeigt die Charakterisierung der Organspender gemäß den erhobenen Daten. Den vorangegangenen Darstellungen folgend sind auch hier die einzelnen Variablen nach der jeweiligen Diagnose des Empfängers stratifiziert.

Tabelle 3: Darstellung der deskriptiven Statistik der Spendervariablen stratifiziert nach der Diagnose.

Spendervariablen		Diagnose				
		Cystic Fibrosis	COPD/Emphysem	ILE	Others	Total
Alter_Spender (Jahre)	Mean±std	47±13	48±15	47±15	44±15	47±15
Geschlecht m/w	m Anzahl(%)	26(13.5%)	60(31.3%)	91(47.5%)	15(7.8%)	192(100%)
	w Anzahl(%)	28(17.7%)	31(19.8%)	82(51.9%)	17(10.8%)	158(100%)
TLC_Spender (Liter)	Mean±std	6±1	7±1	6±1	6±1	6±1
pO2 (mmHg)	Mean+std	276±180	279±158	277±164	269±183	277±166
paCO2 (mmHg)	Mean+std	38±6	40±10	40±7	40±5	40±8
Nikotin (1/0)	nein Anzahl(%)	23(13.3%)	43(24.9%)	94(54.3%)	13(7.5%)	173(100%)
	ja Anzahl(%)	26(17.1%)	44(28.9%)	67(44.1%)	15(9.9%)	152(100%)

Abkürzungen: Mean= Mittelwert; std= Standardabweichung; COPD= Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung; ILE= Interstitielle Lungenerkrankung; m= Männlich; w= Weiblich; TLC= totale Lungkapazität; pO2= Sauerstoffpartialdruck; paCO2= Kohlendioxidpartialdruck

Die deskriptive Statistik unter Berücksichtigung intra- und postoperativer hämodynamischer Parameter stratifiziert nach der Diagnose ist in den Tabellen 4, 5 und 6 gezeigt. Hierbei zeigten sich zusätzlich den oben beschriebenen Befunden signifikante Unterschiede in den Variablen extrakorporale Zirkulation (ECZ_(1/0)_1), extrakorporale Zirkulation veno-venös zum ersten Messzeitpunkt (ECZ VV_1_(1/0)), extrakorporale Zirkulation veno-arteriell zum ersten Messzeitpunkt (ECZ_VA_1 (1/0)), extrakorporale Zirkulation veno-venös zum zweiten Messzeitpunkt (ECZ VV_2 (1/0)), extrakorporale Zirkulation veno-arteriell zum zweiten Messzeitpunkt (ECZ VA_2 (1/0)), extrakorporale Zirkulation veno-arteriell zum dritten Messzeitpunkt (ECZ VA_3 (1/0)), extrakorporale Zirkulation veno-venös zum dritten Messzeitpunkt (ECZ VV_3 (1/0)), RBC in ml, CellSaver in ml und TK in ml.

Tabelle 4: Darstellung der deskriptiven Statistik der intraoperativen Variablen stratifiziert nach der Diagnose.

			Diagnose				
			Cystic Fibrosis	COPD/Emphysem	ILE	Others	Total
Intraoperative Variablen							
SLTX/DLTX	DLTX	Anzahl(%)	53(22.1%)	50(20.8%)	114(47.5%)	23(9.6%)	240(100%)
	SLTX	Anzahl(%)	1(0.9%)	41(37.3%)	59(53.6%)	9(8.2%)	110(100%)
Erste Ischämiezeit (min)		Mean±std	435±102	463±142	441±121	477±120	449±125
Zweite Ischämiezeit (min)		Mean±std	568±115	546±135	555±118	601±140	561±124
Stickstoffmonoxid inhalativ (1/0)_1	Nein	Anzahl(%)	49(15.6%)	87(27.7%)	151(48.1%)	27(8.6%)	314(100%)
	Ja	Anzahl(%)	5(13.9%)	4(11.1%)	22(61.1%)	5(13.9%)	36(100%)
ECZ (1/0)_1	Nein	Anzahl(%)	42(13.2%)	90(28.2%)	158(49.5%)	29(9.1%)	319(100%)
	Ja	Anzahl(%)	12(38.7%)	1(3.2%)	15(48.4%)	3(9.7%)	31(100%)
CPB (1/0)_1	Nein	Anzahl(%)	54(15.4%)	91(26.0%)	173(49.4%)	32(9.1%)	350(100%)
	Ja	Anzahl(%)	43(13.3%)	89(27.5%)	160(49.4%)	32(9.9%)	324(100%)
ECZ VV_1 (1/0)	Nein	Anzahl(%)	1144.0%	1(4.0%)	13(52.0%)	0(0.0%)	25(100%)
	Ja	Anzahl(%)	53(15.4%)	91(26.5%)	171(49.7%)	29(8.4%)	344(100%)
ECZ VA_1 (1/0)	Nein	Anzahl(%)	1(16.7%)	0(0.0%)	2(33.3%)	3(50.0%)	6(100%)
	Ja	Anzahl(%)	42(12.9%)	90(27.7%)	161(49.5%)	32(9.8%)	325(100%)
ECZ VV_2 (1/0)	Nein	Anzahl(%)	12(48.0%)	1(4.0%)	12(48.0%)	0(0.0%)	25(100%)
	Ja	Anzahl(%)	44(15.8%)	85(30.6%)	133(47.8%)	16(5.8%)	278(100%)
ECZ VA_2 (1/0)	Nein	Anzahl(%)	10(13.9%)	6(8.3%)	40(55.6%)	16(22.2%)	72(100%)
	Ja	Anzahl(%)	43(16.4%)	84(32.1%)	121(46.2%)	14(5.3%)	262(100%)
ECZ VA_3 (1/0)	Nein	Anzahl(%)	11(12.6%)	7(8.0%)	51(58.6%)	18(20.7%)	87(100%)
	Ja	Anzahl(%)	42(13.0%)	90(27.8%)	160(49.4%)	32(9.9%)	324(100%)
ECZ VV_3 (1/0)	Nein	Anzahl(%)	12(48.0%)	1(4.0%)	12(48.0%)	0(0.0%)	25(100%)
	Ja	Anzahl(%)	2493±2455	1613±1697	1604±1637	2525±2459	1897±1981
RBC (ml)		Mean±std	4084±3905	3024±2485	2992±2860	4192±3416	3366±3146
FFP (ml)		Mean±std	812±1105	576±829	503±559	1082±1500	637±887
CellSaver (ml)		Mean±std	1484±956	914±565	865±632	1155±618	1010±705
TK (ml)		Mean±std	3090±1262	3089±1140	3340±1266	3272±1302	3230±1238
Kristalloide (ml)		Mean±std					

Abkürzungen: Mean= Mittelwert; std= Standardabweichung; COPD= Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung; ILE= Interstitielle Lungenerkrankung; SLTX= Einzellungentransplantation; DLTX= Doppellungentransplantation; ECZ= extrakorporale Zirkulation; CPB= Kardipulmonaler- Bypass; ECZ VV= extrakorporale Zirkulation Venö- Venös; ECZ VA= extrakorporale Zirkulation Venö- Arteriell; RBC= Erythrozytenkonzentrat; FFP= Fresh Frozen Plasma; TK= Thrombozytenkonzentrat

Tabelle 5 stellt die repetitiven Messwerte für Beatmungsparameter stratifiziert nach der Diagnosegruppe dar. Zu Beginn der Messung (ZP 1) wies die Gruppe mit COPD den höchsten durchschnittlichen Sauerstoffpartialdruck (pO₂) von 230.05 mmHg auf, wohingegen der Durchschnittswert über alle Diagnosegruppen 198 mmHg betrug (p<0.05). Bei den Messungen des inspiratorischen Sauerstoffanteils (FiO₂) bei ZP 1 und ZP 2 gab es im Durchschnitt über alle Gruppen hinweg geringe Schwankungen, was auf eine konsistente Sauerstoffversorgung während des Verfahrens hindeutet (p=0.279). Bei den Messungen der Tidalvolumina gab es deutliche Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen, insbesondere bei ZP 1 und ZP 2 (p<0.001). Bei der Gruppe mit COPD wurde mit 462.27 ml der höchste Durchschnittswert bei ZP 1 gemessen, während der durchschnittliche Wert über alle Gruppen hinweg bei 400 ml lag.

Tabelle 5: Vergleich der repetitiven Messwerte Für Beatmungsparameter stratifiziert nach Diagnosegruppen. Es wurden hierbei intraoperativ 6 Messzeitpunkte festgelegt: Zeitpunkt (ZP) 1: Erster Wert unmittelbar nach einschwemmen und nullen des PAK (pulmonal-arteriellen Katheters); ZP 2: unmittelbar vor Ausklemmen der ersten Seite (zentrale Lungengefäße); ZP 3: ca. 20 min nach Ausklemmen der ersten Seite (zentrale Lungengefäße); ZP 4: ca. 5 min nach Reperfusion der ersten Seite (zentrale Lungengefäße); ZP 5: ca. 20 min nach Ausklemmen der zweiten Seite (nur bei Doppellungentransplantation); ZP 6: bei Thoraxverschluss.

	Cystic Fibrosis (Mean±std)	COPD/Emphysem (Mean±std)	ILD (Mean±std)	Others (Mean±std)	Total (Mean±std)
pO ₂ 1	172±127	230±143	191±132	192±139	198±136
SpO ₂ 1	94±7	97±5	95±7	94±10	95±7
paCO ₂ 1	66±22	54±15	62±25	63±31	61±23
Horowitz 1	206±137	302±168	236±153	233±152	248±158
FiO ₂ 1	1±0	1±0	1±0	1±0	1±0
Tidalvolumen 1 in ml	316±142	462±157	400±145	355±138	400±154
Pmax 1	26±7	21±5	27±6	24±7	25±6
PEEP 1	7±3	5±2	6±2	6±2	6±2
pO ₂ 2	156±123	232±161	182±134	144±93	187±139
SpO ₂ 2	92±9	96±6	94±9	93±11	94±9
paCO ₂ 2	65±23	56±16	61±19	59±27	60±20
Horowitz 2	176±135	287±179	234±230	173±117	233±200
FiO ₂ 2	1±0	1±0	1±0	1±0	1±0
Tidalvolumen 2 in ml	165±66	267±130	300±189	283±132	267±151
Pmax 2	40±17	25±9	28±6	27±4	28±10

PEEP 2	6±3	3±2	6±4	5±2	5±3
pO ₂ 3	272±113	340±132	240±137	292±120	276±136
SpO ₂ 3	98±3	99±2	97±5	98±5	98±4
paCO ₂ 3	63±20	57±18	58±21	53±26	58±21
Horowitz 3	303±133	409±149	312±252	342±139	337±208
FiO ₂ 3	1±0	1±0	1±0	1±0	1±0
Tidalvolumen 3 in ml	228±83	302±126	309±122	140±112	283±117
Pmax 3	31±2	27±9	29±7	10±5	27±8
PEEP 3	7±2	4±3	6±4	5±1	5±3
pO ₂ 4	121±91	162±91	146±100	163±101	146±96
SpO ₂ 4	91±10	96±7	94±9	95±8	94±9
paCO ₂ 4	61±22	58±19	56±18	55±22	57±19
Horowitz 4	181±201	316±264	274±284	359±362	271±275
FiO ₂ 4	1±0	1±0	1±0	1±0	1±0
Tidalvolumen 4 in ml	224±144	271±193	233±135	245±162	242±156
Pmax 4	23±8	25±8	23±7	23±8	23±7
PEEP 4	7±3	7±4	7±4	6±4	7±4
pO ₂ 5	189±123	204±132	174±113	217±150	188±124
SpO ₂ 5	97±3	97±4	95±11	97±4	97±8
paCO ₂ 5	55±20	55±16	52±15	47±12	53±17
Horowitz 5	389±347	331±217	382±411	627±716	396±409
FiO ₂ 5	1±0	1±0	1±0	1±0	1±0
Tidalvolumen 5 in ml	304±92	369±121	221±133	166±85	236±127
Pmax 5	25±1	30±2	23±7	25±5	24±7
PEEP 5	7±1	0±1	5±4	8±2	5±4
pO ₂ 6	130±82	179±105	131±80	152±105	145±92
SpO ₂ 6	96±4	97±7	96±6	96±6	96±6
paCO ₂ 6	54±24	53±12	54±15	55±21	54±17
Horowitz 6	226±142	316±215	214±172	241±191	245±186
FiO ₂ 6	1±0	1±0	1±0	1±0	1±0
Tidalvolumen 6 in ml	296±186	302±156	287±146	170±72	282±154
Pmax 6	24±8	22±8	23±7	25±6	23±7
PEEP 6	6±3	7±3	8±3	7±5	7±3

Abkürzungen: Mean= Mittelwert; std= Standardabweichung; COPD= Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung; ILE= Interstitielle Lungenerkrankung; pO₂= Sauerstoffpartialdruck; SpO₂= Sauerstoffsättigung in Prozent von 100; paCO₂= Kohlendioxidpartialdruck; Horowitz= Horowitz-Quotient (pO₂/FiO₂); FiO₂= inspiratorische Sauerstofffraktion; Pmax= maximale Druckbegrenzung; PEEP= positiver endexpiratorischer Druck

Von der Gesamtkohorte starben im Untersuchungszeitraum n=93 (26.6 %) Patienten, 52 Männer und 41 Frauen, nach der Operation. Darunter verstarben 8 Patienten an Transplantatversagen. Diese Patienten starben im Durchschnitt nach 743.87 ± 236.53 Tagen (Minimum: 6 Tage; Maximum: 1889 Tage). Die übrigen Todesursachen waren überwiegend Sepsis, Multiorganversagen oder respiratorische Insuffizienz. Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 96% (Kaplan-Meier-Schätzer: 0.960; Standardfehler: 0.011). Eine Überlebens-tabelle stratifiziert nach der Diagnose ist im Anhang abgebildet (Tabelle 7).

Tabelle 6: Darstellung der deskriptiven Statistik der postoperativen Variablen stratifiziert nach der Diagnose.

			Diagnose				
			Cystic Fibrosis	COPD/Emphysem	ILE	Others	Total
Postoperative Variablen							
Tod (1/0)	Nein	Anzahl(%)	40(15.6%)	67(26.1%)	130(50.6%)	20(7.8%)	257(100%)
	Ja	Anzahl(%)	14(15.1%)	24(25.8%)	43(46.2%)	12(12.9%)	93(100%)
Krankenhausaufenthalt (Tage)		Mean±std	64±46	57±65	55±49	69±58	58±54
Aufenthalt auf Intensivstation (Tage)		Mean±std	29±38	22±37	24±38	40±56	26±40

Abkürzungen: Mean= Mittelwert; std= Standardabweichung; COPD= Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung; ILE= Interstitielle Lungenerkrankung

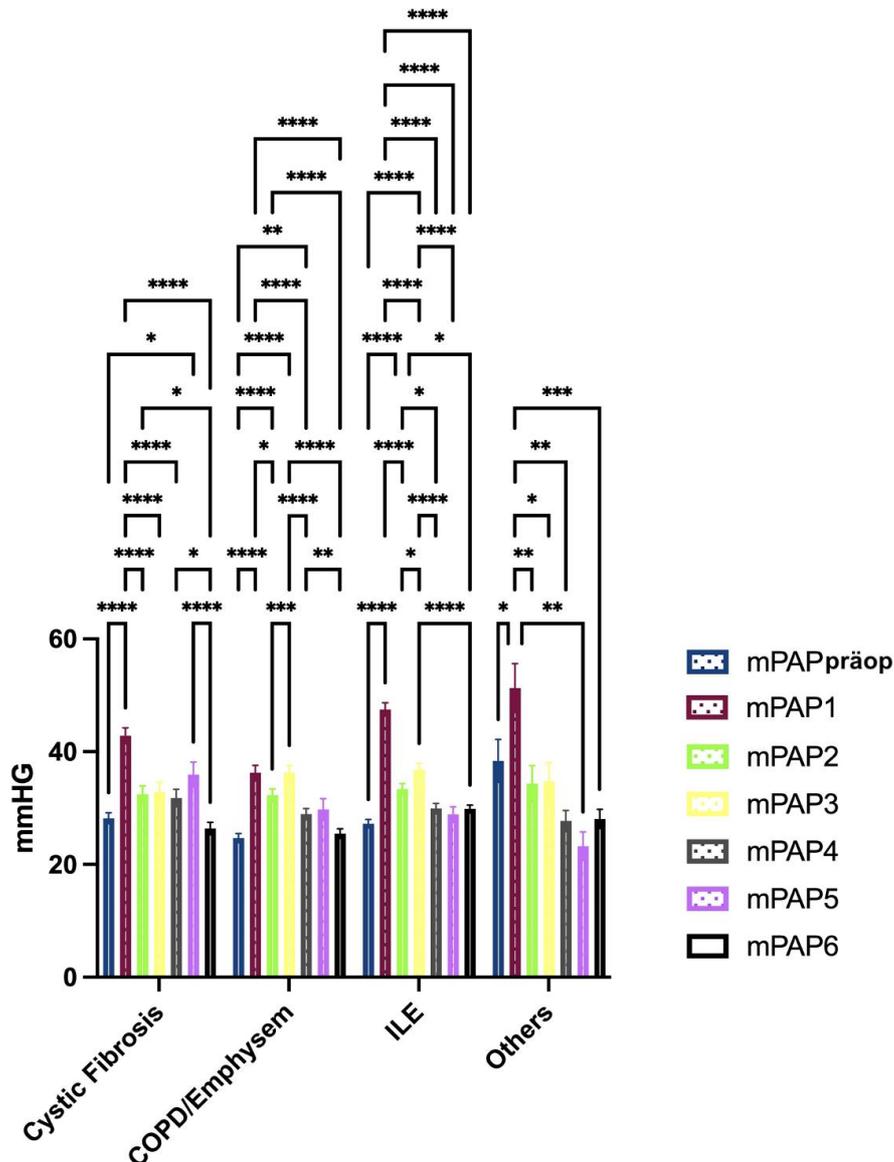
3.2 Statistischer Vergleich der pulmonal-arteriellen Blutdruckwerte nach Diagnoseindikation

In diesem Abschnitt werden die 6 intraoperativ erhobenen Messzeitpunkte für die pulmonal-arteriellen Blutdruckwerte stratifiziert nach der Diagnoseindikation verglichen. Der erste realistische mPAP-Wert entsprach dem Wert unmittelbar nach einschwemmen und nullen des PAK (pulmonal-arteriellen Katheters). Der zweite mPAP wurde unmittelbar vor Ausklemmen der ersten Seite (zentrale Lungengefäße) erhoben. Der dritte mPAP-Wert wurde ca. 20 min nach Ausklemmen der ersten Seite (zentrale Lungengefäße) erhoben. Der vierte mPAP wurde ca. 5 min nach Reperfusion der ersten Seite (zentrale Lungengefäße) dokumentiert und der fünfte mPAP-Wert ca. 20 min nach Ausklemmen der zweiten Seite (nur bei Doppellungentransplantation). Abschließend wurde der letzte mPAP bei Thoraxverschluss aufgezeichnet.

Der statistische Vergleich der pulmonal-arteriellen Blutdruckwerte über die Studienzeitpunkte und stratifiziert nach der Diagnose ist in Abbildung 6 (Vergleich innerhalb der Diagnoseindikation) und Tabelle 8 (Vergleich zwischen den Diagnoseindikationen für jeden Zeitpunkt) dargestellt. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg zwischen dem mPAPpräop und dem mPAP1 mit einem nachfolgenden signifikanten Abfall der mPAP-Werte für alle Diagnosegruppen. Der höchste Anstieg wurde hierbei für

die ILE-Gruppe gesehen und der niedrigste Anstieg in der Gruppe COPD/Emphysem. Die Gruppe „Others“ zeigte signifikant höhere mPAPpräop-Werte als die anderen Gruppen und zeigte signifikant höhere mPAP2 Werte als die COPD/Emphysem-Gruppe (Tabelle 8). Die CF-Gruppe zeigte weiterhin signifikant höhere mPAP5-Werte als die ILE- und die „Others“-Gruppe. Hingegen zeigte die ILE-Gruppe signifikant höhere mPAP6-Werte als die COPD/Emphysem-Gruppe (Tabelle 8). Insgesamt fiel der Abfall zwischen mPAP3 bis hin zu mPAP6 moderat aus. Die CF-Gruppe war hierbei die einzige Gruppe, bei der ein signifikanter Abfall zwischen mPAP5 und mPAP6 auftrat.

Abbildung 6: Illustration und statistischer Vergleich der repetitiven mPAP-Messwerte für die Diagnosegruppen. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$. Neben dem präoperativ gemessenen mPAP (mPAPpräop) wurden hierbei intraoperativ 6 Messzeitpunkte festgelegt: Zeitpunkt (ZP) 1: Erster realistischer mPAP - Wert unmittelbar nach einschwemmen und nullen des PAK (pulmonal-arteriellen Katheters); ZP 2: mPAP unmittelbar vor Ausklemmen der ersten Seite (zentrale Lungengefäße); ZP 3: mPAP ca. 20 min nach Ausklemmen der ersten Seite (zentrale Lungengefäße); ZP 4: mPAP ca. 5 min nach Reperfusion der ersten Seite (zentrale Lungengefäße); ZP 5: mPAP ca. 20 min nach Ausklemmen der zweiten Seite (nur bei Doppellungentransplantation); ZP 6: mPAP bei Thoraxverschluss.



Abkürzungen: COPD= Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung; ILE= Interstitielle Lungenerkrankung; mPAP= mittlerer pulmonal-arterieller Druck

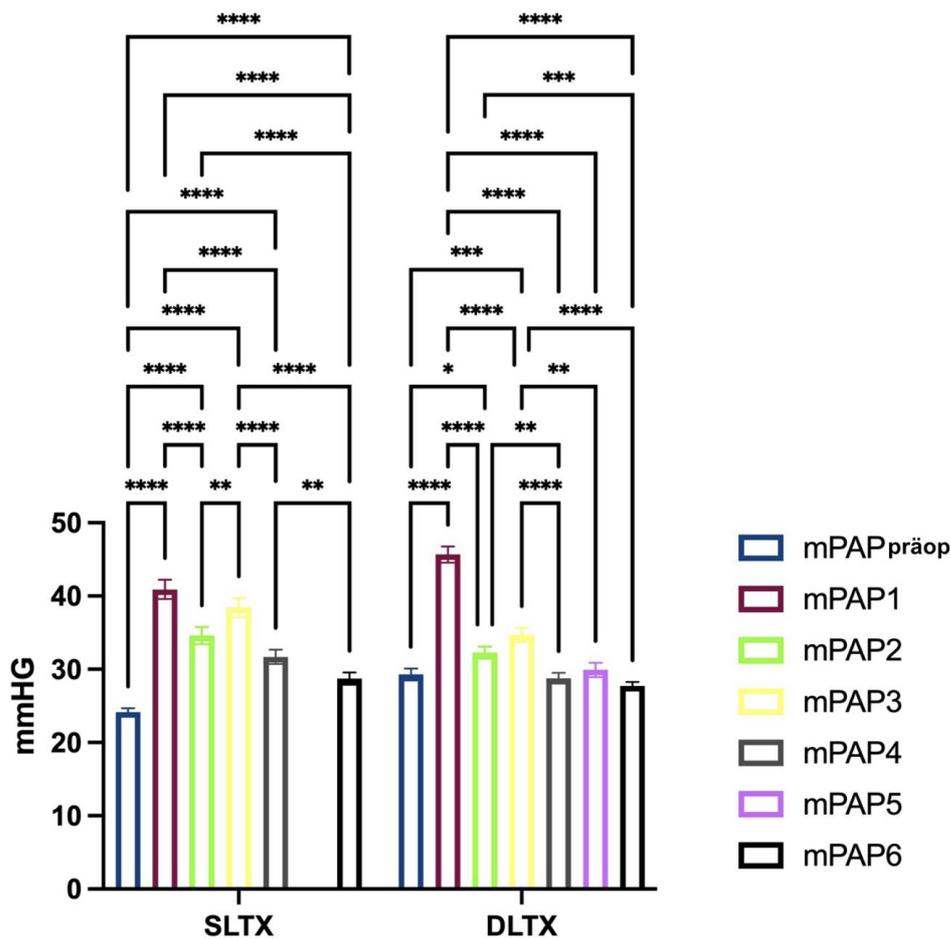
Tabelle 8: Vergleich der repetitiven mPAP-Messwerte für die Diagnosegruppen. Neben dem präoperativ gemessenen mPAP (mPAPpräop) wurden hierbei intraoperativ 6 Messzeitpunkte festgelegt: Zeitpunkt (ZP) 1: Erster realistischer mPAP - Wert unmittelbar nach einschwebmen und nullen des PAK (pulmonal-arteriellen Katheters); ZP 2: mPAP unmittelbar vor Ausklemmen der ersten Seite (zentrale Lungengefäße); ZP 3: mPAP ca. 20 min nach Ausklemmen der ersten Seite (zentrale Lungengefäße); ZP 4: mPAP ca. 5 min nach Reperfusion der ersten Seite (zentrale Lungengefäße); ZP 5: mPAP ca. 20 min nach Ausklemmen der zweiten Seite (nur bei Doppellungentransplantation); ZP 6: mPAP bei Thoraxverschluss.

Diagnosen	Cystic Fibrosis (Mean±std)	COPD/Emphysem (Mean±std)	ILE (Mean±std)	Others (Mean±std)
mPAP (präop) (mmHg)	28±7	25±8	27±10	38±21
mPAP_1 (mmHg)	43±9	36±13	47±15	51±24
mPAP_2 (mmHg)	32±10	32±10	33±12	34±18
mPAP_3 (mmHg)	33±12	36±12	37±15	35±18
mPAP_4 (mmHg)	32±10	29±9	30±11	28±10
mPAP_5 (mmHg)	36±15	30±12	29±14	23±12
mPAP_6 (mmHg)	26±7	25±8	30±8	28±9

Abkürzungen: Mean= Mittelwert; std= Standardabweichung; COPD= Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung; ILE= Interstitielle Lungenerkrankung; mPAP= mittlerer pulmonal-arterieller Druck

Eine weitere Analyse der mPAP-Messwerte wurde für die SLTX/DLTX-Gruppen durchgeführt (Abbildung 7 und Tabelle 9). Der Anstieg bei den mPAP-Werten zwischen mPAPpräop und mPAP1 war für beide Gruppen signifikant. Die DLTX-Gruppe hatte signifikant höhere mPAPpräop und mPAP1-Werte als die SLTX-Gruppe, während die mPAP3 und mPAP4-Werte in der SLTX-Gruppe signifikant höher waren (Tabelle 8). Beide Gruppen verzeichneten nach den mPAP1-Werten einen signifikanten Abfall, wobei dieser für die DLTX-Gruppe ausgeprägter war.

Abbildung 7: Illustration und statistischer Vergleich der repetitiven mPAP-Messwerte für die SLTX/DLTX (Einzel-/ Doppellungentransplantations-) Gruppen. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$. Neben dem präoperativ gemessenen mPAP (mPAPpräop) wurden hierbei intraoperativ 6 Messzeitpunkte festgelegt: Zeitpunkt (ZP) 1: Erster realistischer mPAP - Wert unmittelbar nach einschwemmen und nullen des PAK (pulmonal-arteriellen Katheters); ZP 2: mPAP unmittelbar vor Ausklemmen der ersten Seite (zentrale Lungengefäße); ZP 3: mPAP ca. 20 min nach Ausklemmen der ersten Seite (zentrale Lungengefäße); ZP 4: mPAP ca. 5 min nach Reperfusion der ersten Seite (zentrale Lungengefäße); ZP 5: mPAP ca. 20 min nach Ausklemmen der zweiten Seite (nur bei Doppellungentransplantation); ZP 6: mPAP bei Thoraxverschluss



Abkürzungen: SLTX= Einzellungentransplantation; DLTX= Doppellungentransplantation; mPAP= mittlerer pulmonal-arterieller Druck

Tabelle 9: Vergleich der repetitiven mPAP-Messwerte für die SLTX/DLTX (Einzel-/Doppellungentransplantations-) Gruppe. Neben dem präoperativ gemessenen mPAP (mPAPpräop) wurden hierbei intraoperativ 6 Messzeitpunkte festgelegt: Zeitpunkt (ZP) 1: Erster realistischer mPAP - Wert unmittelbar nach einschwemmen und nullen des PAK (pulmonal-arteriellen Katheters); ZP 2: mPAP unmittelbar vor Ausklemmen der ersten Seite (zentrale Lungengefäße); ZP 3: mPAP ca. 20 min nach Ausklemmen der ersten Seite (zentrale Lungengefäße); ZP 4: mPAP ca. 5 min nach Reperfusion der ersten Seite (zentrale Lungengefäße); ZP 5: mPAP ca. 20 min nach Ausklemmen der zweiten Seite (nur bei Doppellungentransplantation); ZP 6: mPAP bei Thoraxverschluss

	SLTX/DLTX	
	DLTX (Mean±std)	SLTX (Mean±std)
mPAP (präop) (mmHg)	29±12	24±6
mPAP 1 (mmHg)	46±16	41±13
mPAP 2 (mmHg)	32±12	35±12
mPAP 3 (mmHg)	35±14	38±13
mPAP 4 (mmHg)	29±11	32±10
mPAP 5 (mmHg)	30±14	
mPAP 6 (mmHg)	28±8	29±9

Abkürzungen: Mean= Mittelwert; std= Standardabweichung; SLTX= Einzellungentransplantation; DLTX= Doppellungentransplantation; mPAP= mittlerer pulmonal-arterieller Druck

3.3 Lineare Regressionsanalyse und Korrelationsanalyse: Einfluss der Beatmungsparameter und Wartezeit auf die Änderung der Hämodynamik

Eine lineare Regressionsanalyse wurde verwendet, um den Einfluss der Beatmungsparameter auf die Änderung des mPAP (präoperativ bis zum Zeitpunkt ZP 1) zu untersuchen. In der Tabelle 10 sind die Ergebnisse dieser Analyse dargestellt. Hierbei bezeichnet ZP 1 den ersten realistischen mPAP-Wert unmittelbar nach dem Einschwemmen und Nullen des pulmonal-arteriellen Katheters.

Bezüglich der Ergebnisse verfehlte der Parameter Pmax (maximale Druckbegrenzung) knapp das Signifikanzniveau ($p=0.052$), hatte jedoch mit 15.19 (95%CI: 7.86-22.53) den höchsten

Regressionskoeffizienten. Dieser bedeutet, dass ein Anstieg des Pmax um eine Einheit (zum ZP1) war mit einer Steigerung des mPAP um durchschnittlich 15.19 assoziiert war.

Der Parameter PEEP zeigte mit einem p-Wert von 0.498 keine signifikante Assoziation zur Änderung des mPAP. Bei einer Änderung des PEEP ergab sich eine durchschnittliche Änderung des mPAP von -0.23, jedoch war das Konfidenzintervall hier sehr breit und umfasste auch den Nullpunkt (-0.002 bis 0.469). Der Horowitz-Quotient wies eine signifikante Korrelation zur Änderung des mPAP mit einem p-Wert von 0.010 auf. Ein Anstieg des Horowitz-Wertes war mit einer Abnahme des mPAP um durchschnittlich -0.012 assoziiert, wobei das 95% Konfidenzintervall zwischen -0.022 und -0.003 lag.

Tabelle 10: Lineare Regressionsanalyse zur Untersuchung des Einflusses der Beatmungsparameter (zum ZP1) auf die Änderung des mPAP (präoperativ bis zum ZP1). ZP 1 ist hierbei der erste realistische mPAP - Wert unmittelbar nach einschwebmen und nullen des PAK (pulmonal-arteriellen Katheters).

Parameter	p-Wert	regCoeff. (95.0% CI für regCoeff.)
Pmax	0.052	15.19 (7.86—22.53)
PEEP	0.498	0.23 (-0.002-0.469)
Horowitz	0.010	-0.012 (-0.022-(-0.003))

Abkürzungen: regCoeff= Regressionskoeffizient; CI= Konfidenzintervall; Pmax= maximale Druckbegrenzung; PEEP= positiver endexpiratorischer Druck; Horowitz= Horowitz-Quotient (pO₂/FiO₂)

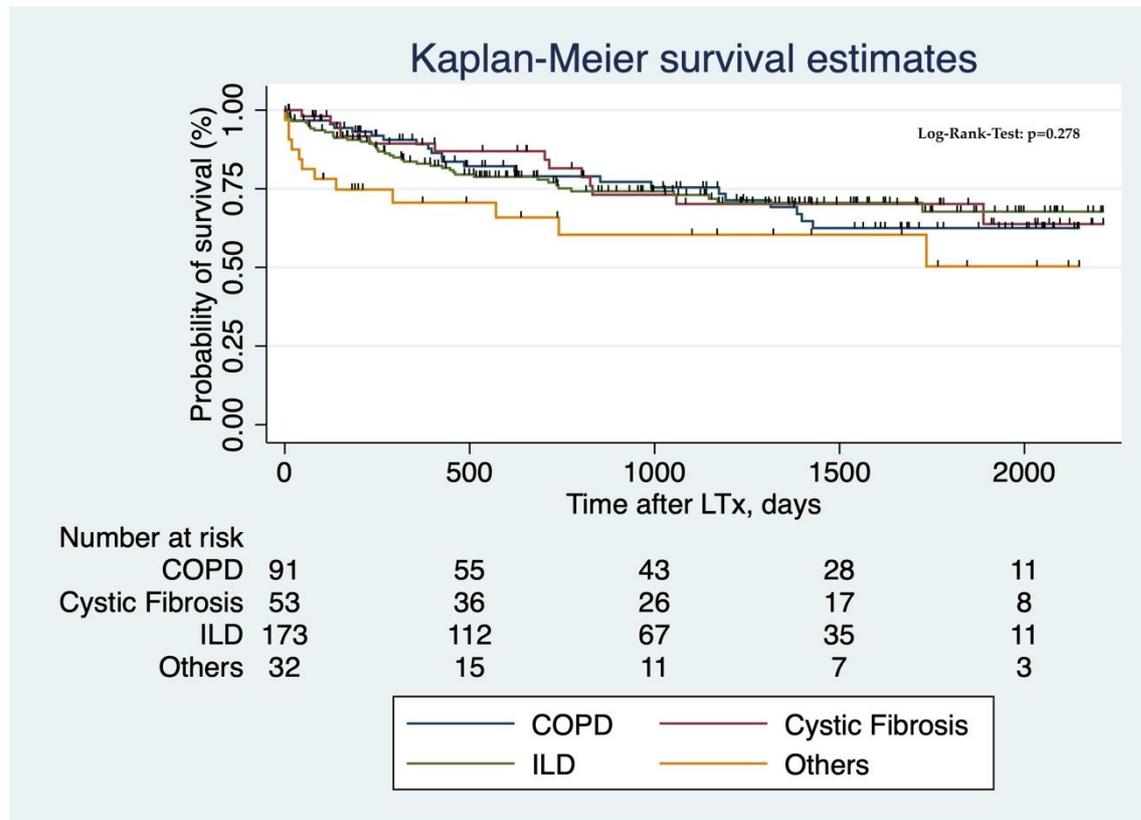
Zudem wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt, um zu evaluieren inwieweit die Wartezeit mit der Änderung des mPAP (präoperativ zu ZP1) korreliert ist. Hierbei ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen der Änderung des mPAP und der Wartezeit (Spearman's rho: -0.057; p=0.306).

3.4 Uni- und multivariable Cox-Regression für die prädiktive Überlebenszeitanalyse

Die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse stratifiziert nach den Diagnoseindikationen sind in Abbildung 8 dargestellt. Das mittlere Überleben, errechnet nach der Kaplan-Meier-Methode, betrug für die Gesamtkohorte 1627.56 Tage (95% CI: 1529.01-1726.09). Die Werte der einzelnen Gruppen stellten sich wie folgt dar: CF (1660.91; 95% CI: 1419.26-1902.56), COPD/Emphysem (1608.53; 95% CI: 1430.82-1786.23), ILE (1663.78; 95% CI: 1525.26-1802.30), Others (1343.85; 95% CI: 990.59-

1697.10). Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in der Überlebenszeitanalyse ($p=0.278$).

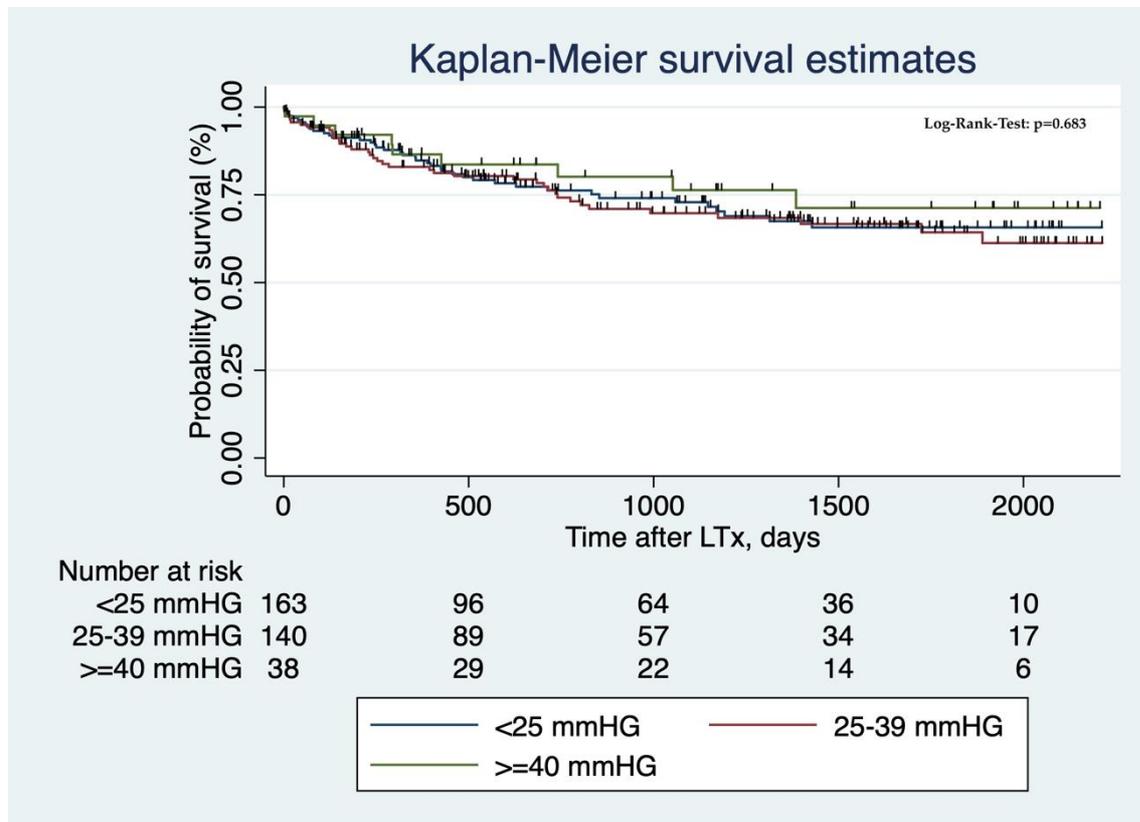
Abbildung 8: Darstellung der Überlebenszeitanalyse mithilfe des Kaplan-Meier Plots für die Diagnosegruppen. Der statistische Vergleich erfolgte mithilfe des Log-Rank-Tests.



Abkürzungen: COPD= Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung; ILD= Interstitielle Lungenerkrankung; LTx= Lungentransplantation

Zudem wurde eine weitere Überlebenszeitanalyse in Bezug auf die Gruppierung der mPAP-Werte vorgenommen (Abbildung 9). Hierbei war das mittlere Überleben, errechnet nach der Kaplan-Meier-Methode, wie folgt: <25 mmHG (1628.76; 95% CI: 1482.02-1775.49), $25-39$ mmHG (1606.07; 95% CI: 1449.45-11762.67), ≥ 40 mmHG (1739.85; 95% CI: 1532.54-1731.77). Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen in der Überlebenszeitanalyse ($p=0.683$).

Abbildung 9: Darstellung der Überlebenszeitanalyse mithilfe des Kaplan-Meier Plots für die drei präoperativen mPAP-Gruppen (< 25 mmHg, 25-39 mmHg, ≥ 40 mmHg). Der statistische Vergleich erfolgte mithilfe des Log-Rank-Tests.



Abkürzungen: LTx= Lungentransplantation

Abschließend wurde ein Cox-Regressionsmodell aufgestellt, mit dem prädiktive Variablen für das Überleben in der Studienkohorte untersucht wurden (Tabelle 11). Hierbei stellten sich ein längerer Aufenthalt auf Intensivstation (HR: 1.01; 95% CI: 1.002-1.020; p=0.017) und ein höheres Alter des Spenders (HR: 1.02; 95% CI: 1.005-1.040; p=0.010) als signifikant ungünstige Prädiktoren für das Überleben heraus, während sich eine ILE-Diagnoseindikation im Vergleich zu einer “Others“-Diagnoseindikation (HR: 0.41; 95% CI: 0.187-0.919; p=0.030) und eine DLTX im Vergleich zu einer SLTX (HR:0.26; 95% CI: 0.148-0.453; p<0.0001) als signifikante günstige Prädiktoren für das Überleben darstellten.

Tabelle 11: COX-Regression zur Ermittlung prädiktiver Parameter für das Überleben in der Studienkohorte. Mehrere Modelle wurden aufgestellt und das am besten passende Modell anhand der Modellgüte evaluiert. Signifikante p-Werte sind hervorgehoben.

Parameter	p-Wert	HR (95.0% CI für HR)
Alter zur Tx (Jahre)	0.274	1.017(0.987-1.047)
Wartezeit (Tage)	0.919	1.000(1.000-1.001)
LAS	0.320	1.008(0.993-1.023)
PAPsys (präop) (mmHg)	0.314	1.007(0.993-1.021)
Krankenhausaufenthalt (Tage)	0.760	0.999(0.991-1.006)
Aufenthalt auf Intensivstation (Tage)	0.017	1.011(1.002-1.020)
Alter_Spender (Jahre)	0.010	1.023(1.005-1.040)
TLC_Spender (Liter)	0.469	1.198(0.734-1.954)
Diagnose Others (Referenz)		
Cystic Fibrosis	0.569	1.324(0.504-3.477)
COPD/Emphysem	0.053	0.430(0.183-1.011)
ILE	0.030	0.414(0.187-0.919)
Geschlecht Empfänger Weiblich (Referenz)		
Männlich	0.492	1.220(0.692-2.149)
SLTX (Referenz)		
DLTX	0.000	0.259(0.148-0.453)
Geschlecht Spender Weiblich (Referenz)		
Männlich	0.709	0.813(0.273-2.419)

Abkürzungen: HR= Hazard Ratio; CI= Konfidenzintervall; Tx= Transplantation; LAS= Lung Allocation Score; PAPsys (präop)= systolischer pulmonal-arterieller Druck (präoperativ); TLC= totale Lungkapazität; COPD= Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung; ILE= Interstitielle Lungenerkrankung; SLTX= Einzellungentransplantation; DLTX= Doppellungentransplantation

3.5 Rekapitulation der Ergebnisse

Das Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob und wie sich relevante hämodynamische Parameter bei Patienten, die eine Lungentransplantation erhalten haben, in der Zeit zwischen der Listung und der eigentlichen Operation verändern. Der Hauptfokus lag hierbei auf den Veränderungen des mittleren pulmonal-arteriellen Druckes (mPAP) vom Zeitpunkt der Listungsuntersuchung (=Beginn der

Wartezeit) bis zur eigentlichen Operation. In unserer Kohorte war die Prävalenz einer ILE (173/350; 49.4 %) am höchsten. Der Mittelwert des LAS bei den COPD/Emphysem-Patienten lag bei 36.04 ± 7.91 und war signifikant niedriger als der LAS bei ILE-Patienten (50.69 ± 16.79 ; $p < 0.0001$), CF-Patienten (53.04 ± 18.14 ; $p < 0.0001$) und Patienten mit anderen Lungenerkrankungen (49.30 ± 17.35 ; $p < 0.0001$). Die Wartezeit auf die LTX in unserer Kohorte betrug im Mittel 212.37 ± 373.06 Tage. Hierbei war die Wartezeit für die weiblichen Patienten (287.34 ± 462.09 Tage) signifikant höher als die Wartezeit der männlichen Patienten (143.97 ± 249.52 Tage) ($p < 0.001$).

Die Gruppe der Patienten mit anderen Lungenerkrankungen zeigte mit 8 ± 10 WU die höchsten durchschnittlichen Werte für den PVR wohingegen die Gruppen CF und COPD/Emphysem mit 3 ± 2 WU bzw. 3 ± 3 WU die niedrigsten Werte aufwiesen ($p < 0,001$). Der RAP war in der "Others"-Gruppe mit 8 ± 6 mmHg am höchsten ($p < 0.001$). Das HZV war in allen Gruppen außer "Others" mit Werten von 6 ± 1 L/min ähnlich, während es in der "Others"-Gruppe auf 5 ± 2 L/min sank ($p < 0.001$). Der Herzindex war in der Gruppe "COPD/Emphysem" mit 3 ± 3 L/min/m² am variabelsten, während die anderen Gruppen konstantere Werte zeigten ($p < 0.001$). Die SaO₂ PA zeigte ebenfalls Unterschiede zwischen den Gruppen, wobei die Gruppe "Others" mit $65 \pm 9\%$ die niedrigste und die Gruppe "COPD/Emphysem" mit $72 \pm 4\%$ die höchste durchschnittliche SaO₂ PA aufwies ($p = 0.007$). Bei der Betrachtung der intraoperativ erhobenen Beatmungsparameter wies die COPD-Gruppe den höchsten pO₂ von 230.05 mmHg auf ($p < 0.05$). Bei den verwendeten Tidalvolumina lag der durchschnittliche Wert über alle Gruppen hinweg bei 400 ml.

Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg zwischen dem mPAPpräop und dem mPAP1 mit einem nachfolgenden signifikanten Abfall der mPAP-Werte für alle Diagnosegruppen. Der höchste Anstieg wurde hierbei für die ILE-Gruppe gefunden und der niedrigste Anstieg in der Gruppe COPD/Emphysem. Der Anstieg in den mPAP-Werten zwischen mPAPpräop und mPAP1 war sowohl für die DLTX-, als auch für die SLTX- Gruppe signifikant. Die DLTX-Gruppe hatte signifikant höhere mPAPpräop und mPAP1-Werte als die SLTX-Gruppe, während die mPAP3 und mPAP4-Werte in der SLTX-Gruppe signifikant höher waren.

Bei einer Regressionsanalyse des Einflusses der Beatmungsparameter und Wartezeit auf die Änderung der pulmonalen Hämodynamik zeigte der Horowitz-Quotient eine signifikante Korrelation zur Änderung des mPAP von prä- zu intraoperativ ($p = 0.010$). Der Pmax (maximale Druckbegrenzung) verfehlte knapp das Signifikanzniveau ($p = 0.052$), hatte jedoch mit 15.19 (95%CI: 7.86-22.53) den höchsten Regressionskoeffizienten. Dieser bedeutet, dass ein Anstieg des Pmax um eine Einheit (zum ZP1) mit einer Steigerung des mPAP um durchschnittlich 15.19 assoziiert war. Eine Korrelationsanalyse zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Änderung des mPAP von prä- zu intraoperativ und der Wartezeit (Spearman's rho: -0.057; $p = 0.306$).

Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in der Überlebenszeitanalyse zwischen den Diagnosegruppen ($p=0.278$). Auch fand sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Gruppierung der mPAP-Werte Überlebenszeitanalyse ($p=0.683$). Hierbei stellten sich ein längerer Aufenthalt auf Intensiv in Tagen (HR: 1.01; 95% CI: 1.002-1.020; $p=0.017$) und ein höheres Alter des Spenders (HR: 1.02; 95% CI: 1.005-1.040; $p=0.010$) als signifikant ungünstige Prädiktoren für das Überleben heraus, während sich eine ILE-Diagnoseindikation im Vergleich zu einer "Others"-Diagnoseindikation (HR: 0.41; 95% CI: 0.187-0.919; $p=0.030$) und eine DLTX im Vergleich zu einer SLTX (HR:0.26; 95% CI: 0.148-0.453; $p<0.0001$) als signifikant günstige Prädiktoren für das Überleben darstellten.

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass sich die mPAP-Werte während der Wartezeit auf die Leistung unabhängig von der Diagnose signifikant erhöhen. Diese Erhöhung hat sich jedoch nicht auf das Überleben ausgewirkt. Zudem konnten wir im Rahmen der Studie signifikante Prädiktoren für das Überleben herausarbeiten.

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse unter Berücksichtigung der vorhandenen Evidenz

Die Lungentransplantation (LTx) ist derzeit oftmals die einzige definitive Therapie für ein selektives Patientenkollektiv mit Lungenerkrankungen im Endstadium, die trotz Ausreizung aller möglichen Therapiealternativen fortschreiten. Die Anzahl der Lungentransplantationen in Deutschland ist in den letzten Jahren stark gestiegen, wobei die Wartezeit-Mortalität insgesamt gesunken ist (Gottlieb et al., 2017). Aufgrund der hohen Anfälligkeit der Lungen von hirntoten Patienten für Infektionen, Ödeme und Entzündungen kommen weniger als 25% von ihnen als Lungenspender in Frage (Najafizadeh et al., 2011). Diese Tatsache macht die Situation für Lungentransplantationskandidaten schlechter als die Situation von Patienten, die auf andere Organe warten (Najafizadeh et al., 2011). Um bei einem derart ausgeprägten Organmangel mehr Leben derjenigen zu retten, die auf ein Spenderorgan warten, wurden Prioritäten gesetzt, um die Zahl der Todesfälle von Patienten auf der Warteliste zu verringern, um so den Gesamtnutzen des Verfahrens zu erhöhen.

Die Rechtsherzkatheter Untersuchung wird normalerweise im Rahmen der Leistungsuntersuchungen zur Transplantation durchgeführt und danach erfolgt oftmals keine wiederholte Katheterisierung. Es gibt derzeit keine Vergleichsarbeit, welche die Einzelmessung gegen wiederholte Messungen in Bezug auf das Outcome vergleicht. Unsere Arbeit legt nahe, dass eine wiederholte Messung während der Listung nützlich sein könnte, um Veränderungen des mPAP zu erfassen und die Therapiealgorithmen entsprechend anzupassen. Dies wurde auch von Edelman et al. vorgeschlagen (Edelman, 2016). Nichtsdestotrotz bedarf es prospektiver Studien, um diese theoretische Überlegung zu validieren. Aktuelle Leitlinien stützen sich auf die echokardiografische Bewertung des pulmonal-arteriellen Drucks für die Diagnose der Pulmonalen Hypertonie (PH). Frühere Studien, in denen die Korrelation zwischen der echokardiografischen PAPsys (systolischer pulmonal-arterieller Druck)- Bewertung und der Rechtsherzkatheter Messung bei Patienten mit verschiedenen kardiopulmonalen Erkrankungen untersucht wurde, ergaben eine gute Korrelation zwischen den beiden Methoden (Arcasoy, 2003; Rudski, 2013; Yock, 1984). Andere Studien deuten darauf hin, dass die echokardiografische Messung der pulmonalen Hypertonie ungenau sein könnte, mit hohen Raten von Unter- oder Überschätzungen des PAPsys (Arcasoy, 2003; Farber, 2011; Homma, 2001). Außerdem haben einige Patienten keinen messbaren trikuspidalen Regurgitationsstrahl, was die PAPsys-Schätzung erschwert und oft unmöglich macht (McCrorry, 2013). Obwohl die Korrelation zwischen der echokardiographischen Schätzung des PAPsys und der direkten Messung des PAPsys mittels Rechtsherzkatheter Untersuchung mäßig ist, sind die echokardiographischen Messungen ungenau und neigen dazu, den tatsächlichen PAPsys bei etwa

einem Drittel der Patienten um mehr als 10 mmHg zu überschätzen und bei mehr als einem Zehntel der Patienten zu unterschätzen (Abu et al., 2022). Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Veröffentlichungen überein, in denen festgestellt wurde, dass die Echokardiographie den PAPsys bei 62.6 % der Patienten überschätzte (Testani, 2010).

Nichtsdestotrotz wird auch in der aktuellen PH- Leitlinie von 2022 ein besonderer Fokus auf die standardisierte Diagnostik bei Patienten mit vermuteter PH gelegt (Humbert, 2022). Bei konkretem Verdacht durch einen erstbehandelnden Arzt sollte neben einer Echokardiographie im Rahmen einer weiterführenden Diagnostik dann eine pulmonale Hypertonie mittels eines RHK in erfahrenen PH-Zentren bestätigt oder ausgeschlossen werden.

In den letzten Jahren wurde ein erheblicher Schwerpunkt auf die Risikostratifizierung von Patienten gelegt, um die Behandlung zu leiten. Hierzu gehören bewährte Tools wie REVEAL 2.0 des US-Registers, welches bis zu 13 Variablen beinhaltet (Benza, et al., 2010; Boucly, 2017; Galiè et al., 2019). Diese Tools verwenden teils unterschiedliche hämodynamische Informationen, darunter den RAP, den CI und den PVR. Basierend auf Literaturangaben liegt die Obergrenze des normalen PVR und der niedrigste prognostisch relevante Schwellenwert des PVR bei etwa 2 WU (Humbert, 2022; Kovacs et al., 2009, 2012). Die hämodynamische Beurteilung der PH ist herausfordernd, da es komplexe Zusammenhänge zwischen dem rechten Ventrikel und den pulmonalen Arterien gibt. Es ist notwendig, weiterführende und umfassende hämodynamische prognostische Parameter zu identifizieren und zu validieren, die eine gründliche Beurteilung der verschiedenen PH-Typen ermöglichen, mit dem Ziel einer frühen und zuverlässigen Diagnose und Prognose. Die durch die Rechtsherzkatheterisierung beurteilte kardiopulmonale Hämodynamik liefert wichtige prognostische Informationen, sowohl zum Zeitpunkt der Diagnose als auch im Follow-Up (Benza et al., 2010; Sitbon et al., 2005; Sitbon et al., 2002). Die Betrachtung des mPAP alleine liefert jedoch nur wenig prognostische Informationen, außer bei akuten Vasodilatator-Respondern (Sitbon et al., 2005). Ein Anstieg des mPAP allein kann auch durch ein gesteigertes Herzzeitvolumen bei gleichem Widerstand entstehen, was hinsichtlich der Prognose nicht vergleichbar wäre mit einem Anstieg des mPAP durch einen Anstieg des Widerstands. In einer retrospektiven Analyse zeigte sich, dass selbst ein mPAP-Wert unter dem bis zu dem damaligen Zeitpunkt definierten Schwellenwert für pulmonale Hypertonie von 25 mmHg klinisch relevant sein kann (Maron et al., 2016). Es wurde festgestellt, dass das Mortalitätsrisiko bereits bei einem mPAP von 19 mmHg im Vergleich zu 10 mmHg ansteigt. Interessanterweise wiesen Patienten mit einem mPAP im "Borderline"-Bereich von 19-24 mmHg im Vergleich zu einer Referenzgruppe (≤ 18 mmHg) ein signifikant erhöhtes adjustiertes Mortalitätsrisiko und Hospitalisierungsrisiko auf. Diese Befunde legen nahe, dass es ein kontinuierliches Risiko in Bezug auf den mPAP-Wert gibt und dass selbst eine "Borderline" PH mit einer erhöhten Mortalität und Hospitalisierung assoziiert ist (Maron et al., 2016). Aktuell verfügbare Tools zur Risikostratifizierung integrieren bereits einige hämodynamische Variablen

für die Prognose: RAP und PVR in REVEAL Risikoscores (Benza et al., 2019; Benza et al., 2010) und RAP, CI sowie die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung in der ESC/ERS Risikobeurteilungstabelle (Galiè et al., 2015).

In mehreren Studien und Leitlinien wurde die PH als $mPAP \geq 20$ mmHg und einem $PVR > 2$ WU bei Patienten mit oder ohne Grunderkrankungen definiert. Außerdem wurde die Rechtsherzkatheteruntersuchung als "Goldstandard" für die PH-Diagnose verwendet (Kircher, 1990; Lyu, 2021). In der Vergangenheit wurden Röntgenaufnahmen des Brustkorbs und die Echokardiographie verwendet, um das Vorhandensein und den Schweregrad einer PH festzustellen (Kircher, 1990). Aufgrund ihrer relativ hohen Genauigkeit bei der Bewertung des PH-Status bei Lungentransplantatempfängern wird die Rechtsherzkatheter Untersuchung jedoch zunehmend bei der prä- und postoperativen Bewertung der PH eingesetzt (Abu et al., 2022). Obwohl die Rechtsherzkatheteruntersuchung die genaueste Methode zur Diagnose der Pulmonalen Hypertonie ist, handelt es sich um ein invasives Verfahren. Daher wird die Echokardiographie als erste Screening-Methode für die Diagnose der PH bevorzugt. In einigen wenigen Studien wurde die Echokardiographie zur Untersuchung der Mortalität bei Lungentransplantatempfängern mit schlechter RV-Funktion eingesetzt (Arcasoy, 2003; Weill et al., 2015). Der $mPAP$ -Anstieg könnte das Mortalitätsrisiko von Patienten erhöhen, weshalb die DLTx hier notwendig werden könnte. Hierbei könnte eine DLTx bei einem $mPAP$ über 25 mmHG zu einer Mortalitätssenkung beitragen. Im Gegensatz zu dieser Annahme berichteten Whitson et al. über einen Mangel an eindeutigen Beweisen für einen Zusammenhang zwischen präoperativer PH und postoperativer Mortalität (Whitson, 2006). Außerdem konnte in Studien kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit PH und Patienten ohne PH festgestellt werden (Andersen et al., 2012; Belle-van Meerkerk et al., 2013). Aufgrund dieser widersprüchlichen Ergebnisse ist der Einfluss der präoperativen Pulmonalen Hypertonie auf die postoperative Sterblichkeit nach wie vor umstritten. Die meisten früheren Studien, einschließlich einer großen prospektiven Kohortenstudie, berichteten jedoch über eine hohe Sterblichkeit oder schlechte Ergebnisse bei Lungentransplantatempfängern mit PH-assoziiierter Lungenerkrankung (Bando et al., 1994; Hayes et al., 2015, 2016; Lettieri, 2006; Singh et al., 2015). Darüber hinaus könnte die unterschiedliche Auswirkung der PH auf die Mortalität nach der Transplantation auf die Heterogenität der Lungenerkrankungen im Endstadium in den Studienpopulationen zurückzuführen sein. So berichteten Gries et al. über Unterschiede im Überleben der Patienten in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Lungenerkrankung (Gries et al., 2007).

Die Durchführung einer Lungentransplantation als eine wichtige therapeutische Option bei Patienten mit PAH wurde auch in der aktuellen Leitlinie zur Pulmonalen Hypertonie (2022) bekräftigt. Hierbei wurde betont, dass die Betrachtung des $mPAP$ alleine nur eine geringe prognostische Wertigkeit besitzt (Humbert, 2022). Die Grenzwerte für die PH-Diagnostik wurden, wie im Einleitungsteil bereits erwähnt,

nach unten korrigiert, da die neue Empfehlung den physiologischen Referenzbereich von mPAP und PVR besser widerspiegeln. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass trotz Anpassung der Grenzwerte für die PH- Diagnostik auf niedrigere Werte (mPAP >20 mmHg und PVR >2 WU), es derzeit keine belastbaren Daten für eine effektive medikamentöse Therapie der PAH bei Patienten mit einem mPAP < 25 mmHg und einem PVR < 3 WU gibt.

Nach der Entwicklung und Einführung des LAS stieg die Wahrscheinlichkeit einer Lungentransplantation von Patienten auf einer Warteliste für alle Diagnosen. Die Zahl der Todesfälle auf der Warteliste ging bei allen Diagnosegruppen zurück, außer bei der PAH, die unverändert blieb. Unter dem LAS-System hatten Patienten mit einer PAH eine geringere Wahrscheinlichkeit, transplantiert zu werden, als Patienten mit ILE oder Mukoviszidose und eine höhere Wahrscheinlichkeit, auf der Warteliste zu sterben, als Patienten mit COPD oder Mukoviszidose (Chen et al., 2009; Orens, 2006). Patienten mit PAH haben ein höheres kurzfristiges Risiko nach der Transplantation, aber auch eine bessere Chance auf ein langfristiges Überleben. Diese Patienten haben die niedrigste 3-Monats- und 1-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zu Patienten mit ILE, Mukoviszidose und COPD (Christie et al., 2010). Tatsächlich war in der multivariablen Analyse die Diagnose PAH der größte Risikofaktor für die 1-Jahres-Mortalität (Christie et al., 2010). Wenn Lungentransplantatempfänger mit PAH jedoch mindestens ein Jahr lang leben, scheinen sie im Vergleich zu Patienten mit anderen zugrunde liegenden Lungenerkrankungen ein besseres Langzeitüberleben zu haben, obwohl dies anhand der vorliegenden Daten nicht validiert werden konnte. Unter Berücksichtigung des Risikos einer frühen Sterblichkeit, indem das Überleben von der Lebenserwartung von einem Jahr abhängig gemacht wurde, hatten Patienten mit PAH ein geringeres Risiko einer 5-Jahres-Sterblichkeit und ein signifikant besseres Langzeitüberleben (mediane Überlebenszeit 9.3 Jahre) im Vergleich zu Patienten mit COPD (6.6 Jahre) und ILE (6.7 Jahre) (Christie et al., 2010). Nichtsdestotrotz fand sich für den Zeitraum, der in der vorliegenden Studie betrachtet wurde, kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen.

Verschiedene Lungenerkrankungen führen früher oder später zu einer Erhöhung des pulmonal-arteriellen Drucks (Blasi et al., 2018). Es ist wichtig diesen bei der Entscheidungsfindung über eine SLTx oder DLTx zu berücksichtigen. So stieg der mPAP in unserer Kohorte von mPAP präop. zu mPAP_1 in allen Gruppen signifikant an wobei dabei in der Gruppe der interstitiellen Lungenerkrankungen der stärkste Anstieg verzeichnet wurde. Es gibt mehrere Studien, welche die Häufigkeit von PH bei Patienten mit ILE und COPD separat beschreiben. In einer Studie wurde bei 76.19 % der Patienten mit ILE, die zur LTx überwiesen wurden, eine PH diagnostiziert (Stăcel et al., 2020). Im Vergleich dazu wurde bei Shorr et al. ein pulmonalarterieller Hypertonus bei 46.1 % der ILE-Patienten festgestellt (Shorr, 2007). Solidoro et al. stellten bei 31.4 % der Kandidaten für eine LTx eine PH fest (Solidoro, 2015). In einer retrospektiven Studie, in der 37 Empfänger einer DLTx und 21

Empfänger von einer SLTx, die zwischen 1989 und 1996 transplantiert wurden, verglichen wurden, war die Überlebensrate nach einem Monat, einem Jahr und vier Jahren zwischen den Gruppen vergleichbar (Gammie, 1998). Der mPAP war bei den Empfängern einer Doppellungen-Transplantation 1 Stunde, 12 Stunden und 24 Stunden nach der Transplantation signifikant niedriger. Während die Inzidenz von postoperativen diffusen Alveolarschäden bei den Empfängern einer SLTx etwas geringer war (43 % gegenüber 51 % bei den Empfängern einer DLTx), war die Inzidenz von obliterativer Bronchiolitis bei Empfängern einer SLTx tendenziell etwas höher. In einer früheren Studie stellten Bando et al. eine geringere Verbesserung des Lungenarteriendrucks und eine höhere transplantationsbedingte Sterblichkeit bei Empfängern einer SLTx im Vergleich zur DLTx und Herz-Lungen-Transplantaten fest (Bando et al., 1994). In einer anderen Studie, in der Empfänger von SLTx mit und ohne pulmonale Hypertonie verglichen wurden, stellten Bando et al. fest, dass eine präoperative pulmonale Hypertonie mit einer signifikant niedrigeren Ein-Jahres-Überlebensrate (53 % gegenüber 72 %) und NYHA-Klasse verbunden war (Bando et al., 1994). Conte et al. untersuchten die Ergebnisse aller SLTx- und DLTx, die wegen idiopathischer pulmonaler arterieller Hypertonie (iPAH) oder PH in Verbindung mit Bindegeweserkrankungen oder primärer Lungenerkrankung durchgeführt wurden. In ihrer Untersuchung hatten Patienten mit primärer (idiopathischer) PAH, die eine DLTx erhielten, eine bessere Überlebensrate als Patienten, die eine SLTx erhielten (Conte, 2001). Bei Patienten mit Bindegeweserkrankungen-assoziiierter PH und sekundärer PH gab es einen Trend zu einer verbesserten Überlebensrate bei einer DLTx, wenn der mittlere Lungenarteriendruck über 40 mmHg lag (Conte, 2001). Obwohl eine SLTx möglich ist, bevorzugten viele Zentren schon früh aufgrund dieser Ergebnisse und der klinischen Erfahrung die DLTx bei PH (Girard, 1992; Levine, 1990; Pasque, 1995). Dies steht auch im Einklang mit unseren Ergebnissen, bei denen die DLTx zu besseren Mortalitätsergebnissen unabhängig von der Diagnose führte. Zudem hatte die DLTx-Gruppe in unserer Kohorte signifikant höhere mPAPpreop und mPAP1-Werte als die SLTX-Gruppe, während die mPAP3 und mPAP4-Werte in der SLTX-Gruppe signifikant höher waren. Dies zeigt, dass entsprechend der Literaturempfehlungen eine DLTx bevorzugt bei erhöhtem präoperativem mPAP durchgeführt wurde und es hiernach zu einer stärkeren Abnahme des mPAP kam.

Da in dieser Arbeit die Daten aus einem einzigen Institut beschrieben werden, könnte die Übertragung auf andere Institute und Länder nicht vollständig gewährleistet werden. Insbesondere die Vergleichbarkeit mit früheren LTx-Programmen oder unterschiedlichen Managementstrategien könnte eingeschränkt sein. Die perioperative Sterblichkeitsrate war insbesondere in der Anfangszeit der LTx-Programme hoch. Bei einer Analyse der Daten des Korean Network for Organ Sharing (KONOS) zeigte sich beispielsweise, dass die Gesamtwartezeit von der Diagnose bis zur Mortalität während der Wartezeit fast 2 Jahre betrug, was auf eine verzögerte Überweisung zur LTx-Bewertung hindeutet (Chen et al., 2009). Dies hat sich in letzter Zeit geändert. In den letzten zwei Jahren wurden in vielen Ländern

LTx-Programme eingeführt, die zu wesentlich besseren chirurgischen Ergebnissen führten (Hull et al., 2021).

Insbesondere müssen einige Probleme gelöst werden, um die Sterblichkeitsrate von Patienten, die auf eine Lungentransplantation warten, zu senken. Zum einen ist die Wartezeit vor der Zuteilung immer noch in vielen Ländern sehr lang. Die Wartezeit auf die LTX betrug in der vorliegenden Studie im Mittel 212.37 Tage, wobei allerdings eine sehr große Streuung zwischen einem und 2849 Tagen vorlag. Auch war die Wartezeit von weiblichen Patienten signifikant länger als die Wartezeit der männlichen Patienten. Es gibt mehrere mögliche Erklärungen für die längere Wartezeit auf eine Lungentransplantation bei weiblichen Patienten im Vergleich zu männlichen Patienten: Zum einen durch Unterschiede in der Prävalenz und Schwere der terminalen Lungenerkrankung. So sind bestimmte Lungenerkrankungen bei Frauen möglicherweise anders verteilt als bei Männern, was die Wartezeit beeinflussen könnte. Darüber hinaus kann dies durch Unterschiede in der Verfügbarkeit von Spendern begründet sein: Es ist möglich, dass für weibliche Patienten weniger geeignete Lungenspenden zur Verfügung stehen, was auf Unterschiede in Größe, Blutgruppe oder anderen Faktoren zurückzuführen sein könnte. Dies führt unter Umständen zu längeren Wartezeiten für weibliche Patienten, da sie möglicherweise warten müssen, bis ein besser passender Spender zur Verfügung steht. Auch könnten Unterschiede im Überweisungsverhalten ursächlich sein: Es ist möglich, dass männliche Patienten im Vergleich zu weiblichen Patienten in einem späteren Stadium ihres Krankheitsverlaufs an Lungentransplantationszentren überwiesen werden. Dies könnte zu einer kürzeren Wartezeit für männliche Patienten führen, da sie möglicherweise eine dringendere Transplantation benötigen. Eine Voreingenommenheit im Beurteilungsprozess könnte ebenfalls eine Rolle spielen: Bei der Beurteilung von Lungentransplantationen kann es zu geschlechtsspezifischen Verzerrungen kommen, was dazu führen kann, dass weibliche Patienten schlechter beurteilt werden als männliche. Dies würde möglicherweise zu längeren Wartezeiten für weibliche Patienten führen, da sie hierdurch als weniger geeignet für eine Transplantation eingestuft werden. Eine genaue Evaluation dieser potentiellen Faktoren in zukünftigen Studien könnte die Gründe für die Unterschiede in der Wartezeit näher spezifizieren als es im Rahmen dieser Studie möglich ist. Die Einführung des LAS Scores in Deutschland war mit einem Rückgang der mittleren Wartezeit auf eine Transplantation von 199 Tagen auf 84 Tage verbunden (Gottlieb et al., 2017). Die Wartezeit in unserer Kohorte liegt somit über diesen Zahlen. Mit der Verwendung des LAS als Instrument zur Priorisierung von Patienten, die auf eine Lungentransplantation warten, sank auch in den USA die Wartezeit auf der Liste (Kozower et al., 2008). Insgesamt 28 % der Transplantatempfänger in Deutschland im Zeitraum 2012-2014 hatten einen LAS-Score von 50 oder mehr (Gottlieb et al., 2017). Der Median des LAS-Scores unter den Transplantatempfängern lag bei 41. Der Mittelwert des LAS in unserer Kohorte lag bei den COPD/Emphysem-Patienten bei 36.04 und war signifikant niedriger als der LAS bei ILE-Patienten, CF-Patienten und Patienten mit anderen Lungenerkrankungen. Auch kann der Schweregrad der Erkrankung

zum Zeitpunkt der Registrierung weit fortgeschritten sein. In der Studie von Higo et al. hatten etwa 50% der Patienten mit einer interstitiellen Lungenerkrankung eine schwere pulmonale Dysfunktion (alle Patienten erhielten eine Langzeit Oxygenierung, mittlerer %FVC: 46.9 % und mittlerer %DLCO: 20.3 %), und eine geringe körperliche Belastbarkeit (mittlere 6-Minuten-Gehstrecke: 166 m) (Higo et al., 2017). Darüber hinaus hatte die Hälfte der Patienten mindestens eine akute Exazerbation erlitten.

In unserer Studienkohorte war die Lungenfibrose die häufigste zur Transplantation führende Diagnose. Die Prävalenz der Lungenfibrose auf der Warteliste liegt laut Literaturdaten zwischen 20 % und 38 % (da Silva F et al., 2009; Gries et al., 2010; Laporta et al., 2008; Shitrit et al., 2008). In einer Studie lag sie bei etwa 40 % und die Prävalenz war somit ähnlich hoch wie in unserer Studie (49.4%) (Najafizadeh et al., 2011). Die meisten Transplantationen in der Studie betrafen Lungenfibrose-Patienten, bei denen 21.2 % der Todesfälle auftraten, im Gegensatz zu Berichten von 25.8 % bei Costa da Silva et al. und 48 % bei Shitrit et al. (da Silva F et al., 2009; Shitrit et al., 2008). In unserer Studie betrug die Mortalität innerhalb der ILE-Gruppe 24.86%, wobei insgesamt 46.2% aller Tode die ILE-Gruppe betrafen. Unsere Ergebnisse sind somit im Einklang mit den Literaturberichten. In der Studie von Najafizadeh et al. wurde die höchste Sterblichkeitsrate bei Patienten mit Mukoviszidose (30 %) beobachtet (Najafizadeh et al., 2011). Ebenso fand sich bei uns eine ähnlich hohe Mortalität innerhalb der Mukoviszidose-Gruppe (35 %), wobei insgesamt nur 15.1% der Fälle auf die Mukoviszidose-Gruppe fielen. Bei Bronchiektasen-Patienten war die Sterblichkeit bei da Silva et al. jedoch nicht so hoch (9.7 %) wie bei Najafizadeh et al. (14 %) (da Silva F et al., 2009). Sie stuften Mukoviszidose als schnell fortschreitende Erkrankung ein, Bronchiektasen dagegen als langsam fortschreitende Erkrankung (da Silva F et al., 2009). In der Studie von Mannes et al. wiesen Mukoviszidose-Patienten eine höhere Sterblichkeitsrate auf als Lungenfibrose-Patienten (Mannes et al., 1996). Auch Kerem et al. beobachteten die höchste Sterblichkeit bei Kandidaten mit Mukoviszidose (Kerem et al., 1992). Im Gegensatz dazu wiesen in der Analyse von Shitrit et al. ILE-Patienten die schlechteste Prognose auf. Mukoviszidose- und Bronchiektasen-Patienten hatten eine bessere Überlebensrate auf der Warteliste, welche sogar besser war als die der COPD/Emphysem-Patienten (Shitrit et al., 2008). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere Ergebnisse in Bezug auf die Mortalitätsraten der Diagnosegruppen mit den Literaturergebnissen vergleichbar sind. Die Sterblichkeitsraten unterschieden sich in unserer Kohorte nicht signifikant zwischen den Diagnosegruppen. Es fand sich jedoch ein günstigeres Überleben bei den ILE-Patienten im Vergleich zu der „Others“-Gruppe unter Berücksichtigung potentiell beeinflussender Variablen. Diese Ergebnisse unter der Berücksichtigung der Literaturergebnisse legen jedoch nahe, dass es länderspezifische Unterschiede in der Mortalität während der Wartezeit gibt.

Der Lung Allocation Score wurde in den Vereinigten Staaten entwickelt, um die LTx bei schwerkranken Patienten zu erleichtern (Egan & Kotloff, 2005). Er hat seinen Zweck erfüllt, indem er in vielen Ländern

die Wartezeit verkürzte, die Sterblichkeit auf der Warteliste verringerte und die Patienten nach ihrer Dringlichkeit und nicht nach der Länge der Zeit auf der Liste priorisierte. Es wurden keine nennenswerten Unterschiede in der Überlebensrate, insbesondere bei Patienten mit Lungenfibrose, berichtet (Egan et al., 2006; Takahashi & Garrity, 2010). In einigen Ländern, so auch im Rahmen der KONOS Studie, richtet sich das System jedoch immer noch nach der Dauer der Wartezeit. Vorrangig behandelt werden dann häufig Patienten mit Unterstützung durch ein Beatmungsgerät oder einen extrakorporalen Membranoxygenator (Paik et al., 2012). Daher hat das LAS- System die Sterblichkeitsrate speziell bei Patienten mit bestimmten Krankheiten nicht in allen Ländern verringert. Durch solche verschiedenen Managementprotokolle könnte die Vergleichbarkeit der globalen Ergebnisse eingeschränkt sein.

Transplantationszentren werden genau geprüft und erhalten ihre Zulassung auf der Grundlage ihrer Überlebensstatistiken nach der Transplantation. Daher gibt es eine offensichtliche Tendenz, den Patienten mit dem vermeintlich optimalen chirurgischen Verfahren die besten Überlebenschancen nach der Transplantation zu bieten. Das Potenzial der verpassten Chance auf ein adäquates Verfahren mit SLTx wird jedoch häufig nicht berücksichtigt. Jede zusätzliche Zeit auf der Transplantationsliste ist mit dem inhärenten ständigen Risiko der Mortalität vor der Transplantation verbunden. Idealerweise sollte das Risiko des Wartens gegen den möglichen Nutzen der DLTx abgewogen werden. Insbesondere könnte jeder potenzielle Überlebensvorteil des bilateralen Verfahrens durch ein erhöhtes Risiko der Mortalität vor der Transplantation zunichte gemacht werden. Die Literaturrecherche und unsere Analyse deuten darauf hin, dass dies zwar eine berechtigte Sorge ist, allerdings zeigen unsere Analysen unter Berücksichtigung der Wartezeit, des Alters und anderer potentiell beeinflussender Faktoren einen eindeutigen Überlebensvorteil für die DLTx. Da ILE die primäre Lungenerkrankung mit der schlechtesten Prognose ist, ist die längere Wartezeit bei dieser Erkrankung möglicherweise mit einer höheren Mortalität assoziiert. Dies wird auch durch Analysen der Zeit vor der Einführung des LAS gestützt, bei der eine deutlich erhöhte Sterbewahrscheinlichkeit mit noch längeren Wartezeiten auf der Liste verbunden war (Nathan et al., 2010). Ähnlich wie in unserer Studie ergab eine frühere multivariate Analyse für den Unterschied in der Sterblichkeit zwischen den der DLTx und der SLTx Gruppe einen recht starken Unterschied in der bereinigten Sterblichkeit zwischen den beiden (Nathan et al., 2010). Der p-Wert von 0.31 bei den Autoren deutet darauf hin, dass der Unterschied möglicherweise zufällig war oder dass die Studie nicht genügend statistische Power hatte, um einen signifikanten Unterschied festzustellen. Die Autoren gingen davon aus, dass letzteres der Fall ist, denn obwohl es 974 Patienten in den beiden Gruppen gab, ist es die Anzahl der Sterblichkeitsereignisse, die für die Analyse maßgeblich ist. Obwohl unsere Fallzahl kleiner war, kamen wir in der vorliegenden Studie zu einem anderen Ergebnis als Nathan et al. Eine mögliche Erklärung könnte der Einschluss von Patienten in der vor-LAS-Ära gewesen sein. Die Analyse der vor-LAS-Ära ist vor allem für die USA von historischem Interesse, könnte aber auch für andere Länder gelten, in denen es keine Priorisierung nach dem

Schweregrad der Erkrankung gibt und in denen die Sterblichkeit von ILE-Patienten auf der Liste möglicherweise inakzeptabel hoch bleibt. Nichtsdestotrotz haben Nathan et al. den Gesamtnutzen des LAS-Systems im Hinblick auf die deutlich kürzere Verweildauer von ILE-Patienten auf der Liste und die damit verbundene geringere Sterblichkeit eindeutig nachgewiesen (Nathan et al., 2010). Der Grund dafür, dass Patienten, die für eine DLTx auf der Liste stehen, tendenziell länger warten, ist wahrscheinlich multifaktoriell. Es besteht die Wahrscheinlichkeit, dass wenn ein Spender mit einer einseitigen pulmonalen Komplikation verfügbar wird, die Lungen für das bilaterale Verfahren abgelehnt werden. Dadurch könnte ein Patient, der für eine einzelne Lunge gelistet ist und einen niedrigeren LAS-Wert hat, die kontralaterale "gute" Lunge erhalten. Wenn ein Patient mit einer höheren Punktzahl für eine einzelne Lunge gelistet ist, erhält der Patient eine Lunge und der DLTx-Empfänger wird übergangen und das zweite Organ könnte dann einem anderen SLTx-Empfänger mit einer niedrigeren Punktzahl zugewiesen werden. Zusammenfassend haben Nathan et al. gezeigt, dass die Einführung des LAS-Systems zu einer erheblichen Verringerung der Wartezeiten und der Sterblichkeit auf der Warteliste für ILE-Patienten geführt hat (Nathan et al., 2010). Die Analyse zeigt jedoch, dass ILE-Patienten, die nur für DLTx gelistet sind, während der Wartezeit immer noch ein klinisch bedeutsames erhöhtes Mortalitätsrisiko haben können. Obwohl die DLTx die Sterblichkeit von ILE-Patienten vor der Transplantation in der LAS-Ära verbessert hat, könnte es also immer noch eine Ungleichheit vor der Transplantation geben, die auf der Art der Listung beruht. Das Überleben dieser Patienten vor der Transplantation könnte möglicherweise verbessert werden, wenn die Aufnahme in die Liste für SLTx oder alternativ für SLTx oder DLTx stärker berücksichtigt würde. Dies könnte auch dazu führen, dass mehr Patienten transplantiert werden können, was sich wiederum auf das Gesamtüberleben der gelisteten Patienten auswirken würde. Die Wahl des Verfahrens muss daher unter sorgfältiger Berücksichtigung aller durch eventuelle Komorbiditäten und bzw. oder anatomischen Gegebenheiten basierenden Faktoren erfolgen, die das Überleben der Patienten vor und nach der Transplantation beeinflussen. Die Berücksichtigung der potenziellen Auswirkungen der Verfahrenswahl auf die Wartezeiten und die Sterblichkeit auf der Warteliste ist daher von entscheidender Bedeutung, wenn es darum geht, den Kandidaten für eine Lungentransplantation das gesamte Spektrum möglicher Ergebnisse zu präsentieren.

Die Sterblichkeitsrate von 42.5 % während der Wartezeit war in der KONOS Studie im Vergleich zu den von anderen Autoren berichteten 20 % und den in unserer Kohorte gefundenen 26.6 % hoch (Chen et al., 2009), was laut den Autoren entweder auf eine späte Überweisung oder ein schlechtes Management während der Wartezeit hindeuten könnte. Die frühzeitige Beurteilung eines potenziellen LTx-Kandidaten ist auch dann wichtig, wenn der Patient nicht für eine Transplantation in Frage kommt. In der KONOS Studie war die Sterblichkeitsrate während der Wartezeit auf eine Spenderlunge bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie am höchsten (62.5 %), verglichen mit 20 bis 30 %, über die andere Forscher berichten (Chen et al., 2009; Dandel et al., 2007). In unserer Studie konnten wir

jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung der Mortalität und in den Überlebenszeitkurven zwischen den Gruppen feststellen. Nichtsdestotrotz zeigte sich in der Cox-Regression unter Berücksichtigung aller Prädiktoren, dass die ILE-Diagnoseindikation im Vergleich zu einer “Others“-Diagnoseindikation mit einem besseren Überleben einherging. Obwohl die Entwicklung spezifischer medizinischer Therapien in den letzten 15 Jahren zu einer verbesserten Überlebensrate für Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie geführt hat (R. L. Benza et al., 2007; Chin & Rubin, 2008; Galie et al., 2009), kann eine nicht optimale Behandlung die Ursache für die hohe berichtete Sterblichkeitsrate sein. Ein weiterer wichtiger Punkt ist der Zeitpunkt der LTx. Das enge Zeitfenster zwischen der Listung und der eigentlichen LTx birgt für den Empfänger ein hohes Sterberisiko während der Wartezeit, eine Tatsache, die in den Anfängen der LTx nicht erkannt wurde.

Verbesserungen bei extrakorporalen Lebenserhaltungssystemen haben die Sterblichkeitsraten während der Wartezeit gesenkt (Fadel et al., 2010; Fischer et al., 2007; Garcia et al., 2010; Mangi et al., 2010). Die Novalung (Novalung GmbH, Hechingen, Deutschland) hat sich als wirksam erwiesen, um die Oxygenierung bei Patienten mit Atemnot aufrechtzuerhalten, da sie einen Oxygenator mit geringem Widerstand verwendet und die rechtsventrikuläre Nachlast durch einen mit Sauerstoff angereicherten Rechts-Links-Shunt von der Lungenarterie zum linken Vorhof reduziert (Schmid et al., 2008; Strueber et al., 2009). Andere Strategien zur Erhöhung der Organverfügbarkeit für LTx sind die Verwendung marginaler Spender (Bhorade et al., 2000; Botha et al., 2006; de Perrot M et al., 2004; Snell, Griffiths, et al., 2008), sowie die normotherme Ex-vivo-Lungenperfusionstechnik, die im Vergleich zu LTx von hirntoten Spendern ähnliche klinische Ergebnisse liefert (Cypel et al., 2011; Mason, Thuita, et al., 2008; Okamoto et al., 2010; Oto et al., 2007; Oto, 2008; Snell, Levvey, et al., 2008). In Ländern, die LTx von herztoten Spendern durchführen, hat sich die Länge der Transplantationswarteliste sogar verkürzt (Kirschbaum, 2011).

Die ECMO-Unterstützung hat einen erheblichen Einfluss auf die frühen und späten Outcomes der Patienten (Shafii et al., 2012). Pulmonale Hypertonie ist ein bekannter Risikofaktor für eine schwere primäre Transplantatdysfunktion. Dies ist auf die besondere Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie zurückzuführen. Ein hoher Druck in der Lungenarterie führt zu einer Hypertrophie und Vergrößerung des rechten Ventrikels bei einem normalen oder sogar kleinen linken Ventrikel. Ein D-förmiges Muster mit einer Verschiebung des Septums zwischen den Ventrikeln nach links ist charakteristisch. Der linke Ventrikel behält in der Regel eine erhaltene systolische Funktion, leidet aber unter einer diastolischen Dysfunktion unterschiedlichen Ausmaßes (Loor et al., 2021). Nach der Transplantation kommt es zu einer signifikanten Abnahme der rechtsventrikulären Nachlast und zu einer erheblichen Zunahme der linksventrikulären Vorlast. Daher ist die Bewertung der linksventrikulären diastolischen Funktion in der Phase vor der Transplantation von entscheidender Bedeutung, um die

richtige chirurgische Strategie zu ermitteln. Unter Umständen kann bei eingeschränkter Linksherzfunktion sogar eine kombinierte Herz-Lungentransplantation erforderlich sein. Das intraoperative und postoperative Management der LTx bei pulmonaler Hypertonie ist eine Herausforderung. Während der Operation ist die hämodynamische Instabilität in der Regel auf eine Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion aufgrund der deutlich erhöhten Nachlast nach dem Abklemmen der Pulmonalarterie zurückzuführen. Eine ECMO ist daher häufig erforderlich, um die hämodynamische Stabilität aufrechtzuerhalten. Darüber hinaus ermöglicht die ECMO während der Transplantation eine kontrollierte und reibungslosere Reperfusionphase, die ihren maximalen kritischen Punkt intraoperativ während der Implantation des zweiten Transplantats erreicht (Bhabra et al., 1998). Nach der Transplantation erhält der linke Ventrikel aufgrund des dramatischen Rückgangs der rechtsventrikulären Nachlast eine enorme Menge an Blut. Aus diesen Gründen schlagen einige Zentren vor, in der postoperativen Phase eine venös-arterielle ECMO beizubehalten, um eine progressive Anpassung des linken Ventrikels an die neuen hämodynamischen Bedingungen zu ermöglichen (Hoetzenecker et al., 2018; Moser et al., 2018; Tudorache et al., 2015). Moser et al. berichteten über ihre Erfahrungen mit LTx bei idiopathischer pulmonaler Hypertonie. Sie stellten fest, dass eine verlängerte venös-arterielle ECMO nach der Transplantation im Vergleich zur Standardbehandlung ohne verlängerte Unterstützung hervorragende Ergebnisse liefert. Sie berichteten über Ein- und Fünf-Jahres-Überlebensraten in der Gruppe mit verlängerter ECMO von 90.2 % bzw. 87.4 % (Moser et al., 2018). Neben den offensichtlichen Vorteilen dieser Strategie setzt die extrakorporale venös-arterielle Unterstützung die Patienten jedoch auch Komplikationen aus, die mit der ECMO-Technologie selbst zusammenhängen (Tudorache et al., 2015).

Während die intraoperative Messung der Hämodynamik einen essenziellen Wert für das perioperative Management darstellt, gibt es mehrere Faktoren, die diese Messungen beeinflussen und potenziell ihre Genauigkeit und Zuverlässigkeit kompromittieren können. Die mechanische Beatmung, insbesondere die Überdruckbeatmung, kann einen direkten Einfluss auf die Herz-Kreislauf-Physiologie haben. Ein erhöhter intrathorakaler Druck durch positive endexpiratorische Drücke kann den venösen Rückfluss zum Herzen reduzieren und somit das Schlagvolumen und den kardialen Output beeinflussen (Poor, 2018). Diese Änderungen können den mPAP signifikant beeinflussen. Die verwendeten Anästhetika und ihre spezifische Dosierung können sowohl den Gefäßtonus als auch die Herz-Kreislauf-Physiologie beeinflussen (Silva-Jr et al., 2020). Vasodilatoren können den mPAP senken, während andere Medikamente wie Sympathomimetika ihn erhöhen können. Das Timing und die Kombination dieser Medikamente während der Operation können die mPAP-Messungen beeinflussen. Die Verwendung von extrakorporalen Techniken wie der Herz-Lungen-Maschine kann den mPAP durch mehrere Mechanismen beeinflussen (Govender & Cabrales, 2022). Durch die Bypass-Technik wird das Blut um das Herz und die Lungen herumgeleitet, was den mPAP verändern kann. Außerdem kann die Maschine selbst durch ihre Pumpenfunktion einen Druck auf das System ausüben (Roumy et al., 2020). Der mPAP kann auch durch andere Faktoren beeinflusst werden, wie zum Beispiel den intravaskulären

Volumenstatus, Veränderungen im Säure-Basen-Gleichgewicht, Hypoxie oder Hyperkapnie sowie Veränderungen in der pulmonalen Gefäßpermeabilität. Wir konnten mit unseren Analysen einen guten Überblick über die Während einer Lungentransplantation verwendeten Beatmungsparameter geben und dabei signifikante Unterschiede bei den einzelnen Diagnosegruppen aufzeigen. Darüber hinaus konnten wir im Rahmen unserer Regressionsanalyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen mPAP und Horowitz- Quotienten herstellen. Der Pmax hat wahrscheinlich ebenfalls einen klinisch relevanten Einfluss auf den mPAP, obwohl im Rahmen unserer Studie dieser Zusammenhang knapp das Signifikanzniveau verfehlte.

Auch die unmittelbare postoperative Behandlung von PH-Patienten kann eine Herausforderung darstellen. Es gibt eine Reihe von Faktoren, die dazu beitragen können, wobei die pathophysiologischen Veränderungen, die nach der Transplantation auftreten, besonders wichtig sind (R. L. Benza et al., 2007). Bei PH-Patienten führt die Lungentransplantation zu einer Normalisierung des pulmonalen Gefäßwiderstands, zu einem sofortigen Anstieg des Herzzeitvolumens und zu einer Zunahme der linksventrikulären Füllung. Dies kann zu einem linksventrikulären Versagen führen, da der linke Ventrikel in der unmittelbaren postoperativen Phase möglicherweise nicht in der Lage ist, ein normales oder hohes Herzzeitvolumen zu bewältigen (Birsan et al., 1998; Tudorache et al., 2015). Das Ausmaß dieser Komplikation wurde in einer retrospektiven Studie nachgewiesen, in der fast ein Drittel der PH-Patienten, die sich zwischen 2008 und 2012 einer Lungentransplantation unterzogen, eine linksventrikuläre Dysfunktion erlitten (5 von 16 Patienten) (Gupta et al., 2015). Um eine linksventrikuläre Dysfunktion zu vermeiden, kann der Einsatz der ECMO bis in die postoperative Phase hinein verlängert werden, um dem linken Ventrikel Zeit zu geben, sich an die veränderte Hämodynamik nach der Transplantation anzupassen (Tudorache et al., 2015). Bei PH-Patienten, die eine bilaterale Lungentransplantation in Kombination mit einer postoperativen ECMO erhielten, lag die Überlebensrate nach der Transplantation nach 3 und 12 Monaten bei 100 % bzw. 96 % (Tudorache et al., 2015). Ähnliche Ergebnisse lieferte eine kürzlich durchgeführte Studie mit iPAH (idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie)-Patienten, die nach einer bilateralen Lungentransplantation eine verlängerte ECMO erhielten. In dieser Studie betragen die Überlebensraten nach 3 Monaten, 1 Jahr, 3 Jahren und 5 Jahren jeweils 93 %, 90 %, 87 % und 87 % (Moser et al., 2018).

Hull et al. präsentierten eine retrospektive Studie mit den primären Ergebnissen der Warteliste und des Überlebens nach der Transplantation unter Verwendung der Datenbank des United Network for Organ Sharing (UNOS) von 2005 bis 2018, nach der Einführung des Lungen Allokation Scores (LAS) (Hull et al., 2021). Sie konnten zeigen, dass die Doppel-Lungen-Transplantation (DLTX) im Vergleich zur Einzel-Lungen-Transplantation (SLTX) zu einer besseren Überlebensrate führt, dass aber die Mortalität auf der Warteliste bei Patienten, die mit einer eingeschränkten Präferenz für die DLTX gelistet sind, erhöht ist. Auch in unserer Studie konnten wir einen Überlebensvorteil für die DLTX-Gruppe nach der

Transplantation feststellen. Weibliche Patienten mit erhöhtem mittlerem Lungenarteriendruck (mPAP), längeren Wartezeiten und Patienten, die früher im Studienzeitraum transplantiert wurden, hatten in der Studie von Hull et al. ein erhöhtes Risiko für die Wartelistensterblichkeit. Die DLTX wurde häufiger bei männlichen Patienten, bei Patienten mit kurzen Wartezeiten und bei Patienten, die später im Studienzeitraum transplantiert werden, durchgeführt. Darüber hinaus litten DLTX-Empfänger zum Zeitpunkt der Transplantation häufig an einer höheren Komorbidität (höherer LAS, Sauerstoffbedarf und niedrigerer Funktionscore) (Hull et al., 2021).

Welches Verfahren für ILE-Patienten am besten geeignet ist, bleibt umstritten, wobei einige Programme DLTX gegenüber SLTX bevorzugen (Nathan et al., 2010). Dies beruht in erster Linie auf der Annahme, dass das erstere Verfahren im Laufe der Zeit einen Überlebensvorteil bietet. Eine Analyse der OPTN-Datenbank aus der Zeit der Einführung des LAS-Systems zeigt, dass ILE-Patienten, die für DLTX gelistet sind, offenbar länger warten und möglicherweise ein höheres Risiko haben, während der Wartezeit auf eine Lungentransplantation auf der Liste zu sterben (Nathan et al., 2010). Obwohl dieser Unterschied nach der multivariaten Analyse nicht signifikant war, könnte es sich dennoch um ein klinisch relevantes Ergebnis handeln. Es ist daher möglich, dass ein etwaiger Überlebensvorteil durch DLTX bei ILE durch die Patienten, die während der Wartezeit auf der Warteliste sterben, in gewissem Maße zunichte gemacht wird. Diese Patienten hätten transplantiert werden können, wenn sie für SLTX oder alternativ entweder für SLTX oder DLTX auf der Liste gestanden hätten (Nathan et al., 2010). Sowohl die SLTX als auch die DLTX haben gewisse Vorteile. Die SLTX ist technisch gesehen eine einfachere Operation mit einer kürzeren Ischämiezeit. Die Thorakotomie ist möglicherweise weniger schmerzhaft als die Clamshell-Inzision, es müssen weniger Thoraxdrainagen gelegt werden und die Wahrscheinlichkeit bestimmter Transplantationskomplikationen wie Pleurablutungen und Zwerchfellpareesen ist geringer (Arndt et al., 2013). Wichtig ist auch, dass 2 Patienten mit 1 Spender untergebracht werden können. Dies könnte dazu führen, dass mehr Patienten transplantiert werden können. Das bilaterale Verfahren hat auch Vorteile, insbesondere eine größere pulmonale Reserve, eine etwas bessere körperliche Leistungsfähigkeit und die Beseitigung von Risiken im Zusammenhang mit der verbleibenden nativen Lunge (Mason, Rajeswaran, et al., 2008; McAdams et al., 2001; Miyoshi et al., 1990; Novick et al., 1991; Sandur et al., 1999; Venuta et al., 1999). Außerdem könnte das bilaterale Verfahren einen Gesamtüberlebensvorteil bieten (J. D. Christie et al., 2010). Darauf deuten frühere retrospektive Analysen hin, die jedoch durch mehrere potenzielle inhärente Verzerrungen beeinträchtigt werden. So sind es beispielsweise die jüngeren Patienten, bei denen das bilaterale Verfahren bevorzugt wird und der Einfluss des Alters in solchen Analysen nicht vollständig berücksichtigt ist. Zwei solcher Analysen in der COPD-Population zeigten zwar einen Überlebensvorteil für das bilaterale Verfahren, aber nur für Patienten im Alter von 60 Jahren (Meyer et al., 2001; Thabut et al., 2008). In unserer Studie zeigte sich ein Überlebensvorteil durch die DLTX im Vergleich zur SLTX unter Berücksichtigung von potentiell beeinflussenden Faktoren innerhalb der Cox-Regression. Auch Daten der ISHLT deuten auf

einen langfristigen signifikanten Überlebensvorteil für das bilaterale Verfahren bei Patienten hin. Im Zeitraum von Januar 2000 bis Juni 2005 lagen die 1- und 5-Jahres-Überlebensraten für SLTx bei ILE bei 76 % und 45 %, während die Überlebensraten für das bilaterale Verfahren 77 % bzw. 52.5 % betragen (J. D. Christie et al., 2010). Eine monozentrische Studie deutet ebenfalls auf einen Überlebensvorteil der DLTx gegenüber der SLTx bei ILE-Empfängern hin (Mason et al., 2007). Diese Erkenntnisse decken sich auch mit unseren Ergebnissen. Im Gegensatz dazu deutet eine frühere Analyse der ISHLT-Registerdatenbank auf eine höhere Frühsterblichkeit bei Patienten mit ILE mit und ohne pulmonaler Hypertonie hin, die sich einer DLTx im Vergleich zu einer SLTx unterzogen haben (Whelan et al., 2005).

Viele Faktoren wurden als Risikofaktoren bei Lungentransplantationskandidaten genannt: weibliches Geschlecht (R. L. Rosenblatt, 2009; Shitrit et al., 2008; Tuppin et al., 2008), Alter (da Silva F et al., 2009; R. L. Rosenblatt, 2009; Shitrit et al., 2008; Theodore et al., 2007), Größe (R. L. Rosenblatt, 2009; Shitrit et al., 2008; Tuppin et al., 2008), Gewicht (Shitrit et al., 2008; Tuppin et al., 2008), Sauerstoffbedarf (Zisman et al., 2009), Kortikosteroid Gebrauch (da Silva F et al., 2009), Aufnahme- oder Exazerbationsrate (F. Rosenblatt, 1958), schlechte Lungenfunktionsergebnisse (F. Rosenblatt, 1958; Shitrit et al., 2008; Tukiainen et al., 1983; Tuppin et al., 2008), geringer Gasaustausch (Kawut et al., 2005; F. Rosenblatt, 1958; Shitrit et al., 2008; Tuppin et al., 2008), beeinträchtigter 6-Minuten-Gehtest und/oder kardiopulmonaler Belastungstest (Kawut et al., 2005; Lederer et al., 2006; F. Rosenblatt, 1958; Shitrit et al., 2008; Tuppin et al., 2008; Vizza et al., 2000), Sputum-Mikrobiologie (R. L. Rosenblatt, 2009; Theodore et al., 2007), Begleiterkrankungen (F. Rosenblatt, 1958; Theodore et al., 2007), hoher Lungenarteriendruck (Najafizadeh et al., 2011), niedriges Albumin (da Silva F et al., 2009), ungünstige Blutgruppe (Shitrit et al., 2008; Tuppin et al., 2008) und verringerte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) (da Silva F et al., 2009). Allerdings scheinen laut einigen Autoren nur die Art der Grunderkrankung, der 6-Minuten-Gehtest, die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und das Serumalbumin signifikante Auswirkungen auf die Sterblichkeit zu haben (Najafizadeh et al., 2011). Insbesondere die Art der Lungenerkrankung ist ein Faktor, welcher sich, basierend auf aktueller Evidenz, auf die Sterblichkeit von Patienten auf der Warteliste auswirken soll (da Silva F et al., 2009; D'Armini et al., 1998; Hayden et al., 1993; Hosenpud et al., 1998; Kadikar et al., 1997; Selimovic et al., 2008; Shitrit et al., 2008; Tuppin et al., 2008). Obwohl in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenszeitkurven der eingeschlossenen Diagnosegruppen gefunden wurde, konnten wir im Rahmen der Cox-Regression einen signifikanten Unterschied zwischen der "ILE" und der "Others" Gruppe finden, wobei die ILE-Gruppe sich günstiger auf das Überleben auswirkte.

Eine hohe Sterblichkeitsrate während der Wartezeit macht einige Änderungen in der Praxis der Patientenüberweisung und -auswahl erforderlich. Mit der Schaffung eines Risikostratifikationssystems zur Auswahl von Empfängern soll die Sterblichkeitsrate während der Wartezeit gesenkt werden, indem die Kandidaten nach ihrer Dringlichkeit und ihrem Risiko und nicht nach der Dauer der Wartezeit ausgewählt werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Zahl der Lungentransplantationen in den letzten zehn Jahren stark erhöht hat, dass aber nach wie vor ein Mangel an Spendern besteht (Gottlieb et al., 2017). Eine frühzeitige Überweisung des Patienten durch den Hausarzt vor einer Funktionsverschlechterung ist wichtig, um genügend Zeit für die Beurteilung und das Warten auf eine passende Spenderlunge zu haben. Diese Patienten müssen frühzeitig von Transplantationsspezialisten untersucht werden, damit die Transplantation dann durchgeführt werden kann, wenn sie dringend erforderlich ist.

4.2 Stärken und Limitationen der Studie

Zu den Stärken unserer Studie gehört die Tatsache, dass unsere Studienpopulation im Hinblick auf Lungenfunktionstests und pulmonale Gefäßerkrankungen bei der Erstaufnahme gut charakterisiert war. Eine weitere Stärke ist die Analyse prädiktiver Parameter für das Überleben. Weiterhin hat sich unsere Studie auch auf die Ergebnisse nach der Listung konzentriert und die Unterschiede im Überleben nach der Transplantation berücksichtigt. Zu den Einschränkungen gehören die relativ kleine Fallzahl, das retrospektive Studiendesign an einem einzigen Zentrum und die Unmöglichkeit, nicht standardisierte Datenerhebungen zu späteren Zeitpunkten, die näher am Ereignis liegen, zu kontrollieren. In Bezug auf die kleine Fallzahl sei jedoch angemerkt, dass es sich insgesamt um seltene Prozeduren handelt und daher eine monozentrische Studie aus Deutschland insgesamt keine großen Fallzahlen generieren kann. Die retrospektive Erhebung von Daten aus einer institutionellen Datenbank kann zu verzerrten Ergebnissen führen, da Störvariablen, Dateneingabefehler und fehlende Datenpunkte möglich sind. All diese Faktoren können die statistische Analyse einschränken. Das monozentrische Studiendesign könnte eine Generalisierung der Ergebnisse auf andere Zentren und Länder limitieren.

Darüber hinaus sollte als wesentlicher limitierender Aspekt berücksichtigt werden, dass die Bearbeitung der wissenschaftlichen Fragestellung bezüglich der Veränderung der pulmonalen Hämodynamik zwischen der Listung und dem Zeitpunkt der Lungentransplantation durch die vorliegende Datenlage aus unserem Zentrum eingeschränkt ist. Intraoperative Messungen, die unter den Bedingungen der Narkose und mechanischen Beatmung erhoben werden, sind, wie zuvor besprochen, nicht direkt vergleichbar mit präoperativen Messungen bei spontan atmenden Patienten unter Ruhebedingungen. Insbesondere hat eine Überdruckbeatmung, die den intrathorakalen Druck erhöht, einen Einfluss auf die Höhe des gemessenen mPAP. In wieweit der Einfluss der invasiven Beatmung im Rahmen der Lungentransplantation bei geöffnetem/r Thorax bzw. Pleura und gegebenenfalls extrakorporaler

mechanischer Kreislaufunterstützung wieder relativiert wird, kann aufgrund der vorhandenen Datenlage nicht geklärt werden. In jedem Fall muss bei der Interpretation der erhobenen Daten eine Beeinflussung der pulmonalarteriellen Drücke durch Maßnahmen wie invasive Beatmung und extrakorporaler Zirkulation berücksichtigt werden. Ebenso ist zu beachten, dass die während der Narkose verwendeten Anästhetika direkte Auswirkungen auf die pulmonale Hämodynamik haben können, wie etwa durch Vasodilatation oder kardiodepressive Effekte. Bei unserem Patientenkollektiv wurde der Einsatz dieser Medikamente nur lückenhaft dokumentiert und zudem sind invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Zirkulation auch von der individuellen Narkoseführung abhängig. Obwohl diese möglichen systematischen Fehlerquellen für alle untersuchten Patienten gelten, müssen sie bei der Interpretation der erhobenen Daten beachtet werden. So zeigen restriktive und obstruktive Lungenerkrankungen relevante Unterschiede in ihrer Beatmungsdynamik und dem daraus resultierenden Einfluss auf pulmonalarterielle Drücke. Dies könnte zu potenziellen Varianzen in den Resultaten geführt haben, da die hämodynamischen Effekte der Beatmung zwischen den zwei Gruppen variieren können.

4.3 Schlussfolgerung

Die Lungentransplantation stellt nach wie vor die Goldstandard-Behandlung der ausbehandelten terminalen Lungeninsuffizienz bei Fehlen von Kontraindikationen dar. Über die Indikationsstellungen hinweg lassen sich in erfahrenen Zentren gutes mittel- und auch langfristiges Überleben bei diesen schwerstkranken Patienten erzielen. Die zentralen Daten dieser Arbeit zeigen, dass der pulmonalarterielle Blutdruck zwischen Aufnahme in die Warteliste bis zur Lungentransplantation insbesondere bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen signifikant ansteigt. Ein erhöhter pulmonalarterieller Blutdruck stellt ein theoretisches Risiko für die Durchführung einer Lungentransplantation dar. Eventuell kann eine Einzellungentransplantation nicht erfolgreich durchgeführt werden oder es besteht die Notwendigkeit der Hinzunahme eines perioperativen extrakorporalen Kreislaufunterstützungsverfahrens. Unsere Daten zeigen somit an, dass insbesondere bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen auf der Warteliste repetitiv Untersuchungen bezüglich pulmonal vaskulärer Widerstände und pulmonalarteriellem Blutdruck durchgeführt werden sollten, um die Lungentransplantation sicher zu planen und erfolgreich durchführen zu können.

Literaturverzeichnis

- Abu, T., Levi, A., Hasdai, D., Kramer, M. R., Bental, T., Bdolah-Abram, T., Shiyovich, A., Samara, A., Vaknin-Assa, H., Perl, L., Rosengarten, D., Shapira, Y., Kornowski, R., & Skalsky, K. (2022). Preoperative evaluation of pulmonary hypertension in lung transplant candidates: Echocardiography versus right heart catheterization. *BMC Cardiovascular Disorders*, 22(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02495-y>
- Andersen, K. H., Iversen, M., Kjaergaard, J., Mortensen, J., Nielsen-Kudsk, J. E., Bendstrup, E., Videbaek, R., & Carlsen, J. (2012). Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 31(4), 373–380. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2011.11.020>
- Arcasoy, S. M. and C., J. D. and Ferrari, V. A. and Sutton, M. S. J. and Zisman, D. A. and Blumenthal, N. P. (2003). Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 167(5), 735–740.
- Arndt, G., Granger, E., Glanville, A., & Malouf, M. (2013). Clamshell Incision vs. Sternal-Sparing Incision in Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 32(4), S265. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.01.691>
- Austin, P. C., Lee, D. S., & Fine, J. P. (2016). Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation*, 133(6), 601–609. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017719>
- Bando, K. and A., J. M. and Paradis, I. L. and Keenan, R. J. and Hardesty, R. L. and Konishi, H. (1994). Indications for and results of single, bilateral, and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 108, 1056–1065.
- Bando, K. and K., R. J. and Paradis, I. L. and Konishi, H. and Komatsu, K. and Hardesty, R. L. (1994). Impact of pulmonary hypertension on outcome after single-lung transplantation. *Ann Thorac Surg*, 58, 1336–1342.

-
- Barnes, P. J., Burney, P. G. J., Silverman, E. K., Celli, B. R., Vestbo, J., Wedzicha, J. A., & Wouters, E. F. M. (2015). Chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Reviews Disease Primers*, *1*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.76>
- Belle-van Meerkerk, G., Cramer, M. J., Kwakkel-van Erp, J. M., Nugroho, M. A., Tahri, S., de Valk, H. W., & van de Graaf, E. A. (2013). Pulmonary hypertension is a mild comorbidity in end-stage cystic fibrosis patients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, *32*(6), 609–614. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.03.006>
- Benza, R. L. and M., D. P. and Gomberg-Maitland, M. and Frantz, R. P. and Foreman, A. J. and Coffey, C. S. (2010). Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: Insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL). *Circulation*, *122*, 164–172.
- Benza, R. L., Gomberg-Maitland, M., Elliott, C. G., Farber, H. W., Foreman, A. J., Frost, A. E., McGoon, M. D., Pasta, D. J., Selej, M., Burger, C. D., & Frantz, R. P. (2019). Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest*, *156*(2), 323–337. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.004>
- Benza, R. L., Park, M. H., & Keogh, A. (2007). Management of pulmonary arterial hypertension with a focus on combination therapies. *J Heart Lung Transplant*, *26*, 437.
- Bertram, A., Fuge, J., Suhling, H., Tudorache, I., Haverich, A., Welte, T., & Gottlieb, J. (2019). Adherence is associated with a favorable outcome after lung transplantation. *PloS One*, *14*(12), e0226167. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226167>
- Bewick, V., Cheek, L., & Ball, J. (2004). Statistics review 12: Survival analysis. *Critical Care (London, England)*, *8*(5), 389–394. <https://doi.org/10.1186/cc2955>

-
- Bhabra, M. S., Hopkinson, D. N., Shaw, T. E., Onwu, N., & Hooper, T. L. (1998). Controlled reperfusion protects lung grafts during a transient early increase in permeability. *The Annals of Thoracic Surgery*, 65(1), 187–192. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(97\)01002-3](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(97)01002-3)
- Bhorade, S. M., Vigneswaran, W., & McCabe, M. A. (2000). Liberalization of donor criteria may expand the donor pool without adverse consequence in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 19(1199).
- Birsan, T., Zuckermann, A., Artemiou, O., Chevtchik, O., Taghavi, S., Wolner, E., & Klepetko, W. (1998). [Functional results and long-term outcome after bilateral lung transplantation for pulmonary hypertension]. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 110(2), 45–52.
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1998). Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 317(7172), 1572. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7172.1572>
- Blasi, F., Morlacchi, L. C., Rossetti, V., Casella, R., Tarsia, P., Nosotti, M., Rosso, L., Mendogni, P., Lombardi, F., & Vicenzi, M. (2018). The role of pulmonary arterial wedge pressure in primary graft dysfunction. *Transplantation*, PA2594. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA2594>
- Borchi, B., Barao Ocampo, M., Cimino, G., Pizzamiglio, G., Bresci, S., & Braggion, C. (2018). Mortality rate of patients with cystic fibrosis on the waiting list and within one year after lung transplantation: A survey of Italian CF centers. *Italian Journal of Pediatrics*, 44, 72. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0512-y>
- Botha, P., Trivedi, D., & Weir, C. J. (2006). Extended donor criteria in lung transplantation: Impact on organ allocation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 131(1154).
- Boucly, A. and W., J. and Savale, L. and Jaïs, X. and Cottin, V. and Prevot, G. (2017). Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 50, 1700889.

-
- Braun, F., & Rahmel, A. (2020). [Amendments to the Transplantation Act and impact on the donor situation in Germany]. *Der Chirurg; Zeitschrift Fur Alle Gebiete Der Operativen Medizen*, *91*(11), 905–912. <https://doi.org/10.1007/s00104-020-01242-3>
- Carrel, A. (1910). VIII. On the Experimental Surgery of the Thoracic Aorta and Heart. *Annals of Surgery*, *52*(1), 83–95.
- Castleberry, A. W., Bishawi, M., Worni, M., Erhunmwunsee, L., Speicher, P. J., Osho, A. A., Snyder, L. D., & Hartwig, M. G. (2017). Medication Nonadherence After Lung Transplantation in Adult Recipients. *The Annals of Thoracic Surgery*, *103*(1), 274–280. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.06.067>
- Chambers, D. C., Cherikh, W. S., Harhay, M. O., Hayes, D., Hsich, E., Khush, K. K., Meiser, B., Potena, L., Rossano, J. W., Toll, A. E., Singh, T. P., Sadavarte, A., Zuckermann, A., Stehlik, J., & International Society for Heart and Lung Transplantation. (2019). 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: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, *38*(10), 1042–1055. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.001>
- Chen, H., Shiboski, S. C., & Golden, J. A. (2009). Impact of the lung allocation score on lung transplantation for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, *180*(468).
- Chin, K. M., & Rubin, L. J. (2008). Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, *51*(1527).
- Chiumello, D., Coppola, S., Froio, S., Colombo, A., & Del Sorbo, L. (2015). Extracorporeal life support as bridge to lung transplantation: A systematic review. *Critical Care (London, England)*, *19*, 19. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0686-7>
- Christie, J. D. and E., L. B. and Kucheryavaya, A. Y. and Aurora, P. and Dobbels, F. and Kirk, R. (2010). The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-

-
- seventh official adult lung and heart-lung transplant report—2010. *J Heart Lung Transplant*, 29, 1104–1118.
- Christie, J. D., Edwards, L. B., & Kucheryavaya, A. Y. (2010). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report. *J Heart Lung Transplant*, 29(1104).
- Conte, J. V. and B., M. J. and Patel, C. B. and Yang, S. C. and Jhaveri, R. M. and Orens, J. B. (2001). Lung transplantation for primary and secondary pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*, 72, 1673–1679.
- Cypel, M., Yeung, J. C., & Liu, M. (2011). Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med*, 364(1431).
- da Silva F, C., JE, A., & ML, C. (2009). Et al: Sao Paulo lung transplantation waiting list: Patient characteristics and predictors. In *Of death. Transplant Proc 41: 927*.
- Dandel, M., Lehmkuhl, H. B., & Mulahasanovic, S. (2007). Survival of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension after listing for transplantation: Impact of iloprost and bosentan treatment. *J Heart Lung Transplant*, 26(898).
- D'Armini, A. M., Callegari, G., & Vitulo, P. (1998). Et al: Risk factors for early death in patients awaiting heart-lung or lung transplantation: Experience at a single European center. *Transplantation*, 66, 123.
- de Perrot M, GI, S., & WD, B. (2004). Strategies to optimize the use of currently available lung donors. *J Heart Lung Transplant*, 23(1127).
- Dobbels, F., Verleden, G., Dupont, L., Vanhaecke, J., & De Geest, S. (2006). To transplant or not? The importance of psychosocial and behavioural factors before lung transplantation. *Chronic Respiratory Disease*, 3(1), 39–47. <https://doi.org/10.1191/1479972306cd082ra>
- Edelman, J. D. (2016). Navigating the Road to Transplantation for Pulmonary Arterial Hypertension. *Advances in Pulmonary Hypertension*, 15(1), 14–18. <https://doi.org/10.21693/1933-088X.15.1.14>

-
- Egan, T. M., & Kotloff, R. M. (2005). Pro/Con debate: Lung allocation should be based on medical urgency and transplant survival and not on waiting time. *Chest*, *128*, 407.
- Egan, T. M., Murray, S., & Bustami, R. T. (2006). Development of the new lung allocation system in the United States. *Am J Transplant*, *6*(1212).
- Eurotransplant. (2023). *Eurotransplant Manual 2023*. Available from:
<https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2023/08/H6-ETHAS-August-17-2023.pdf>.
Accessed on 18.08.2023.
- Fadel, E., Mercier, O., & Mussot, S. (2010). Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: A comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, *38*, 277.
- Farber, H. W. and F., A. J. and Miller, D. P. and McGoon, M. D. (2011). REVEAL Registry: Correlation of right heart catheterization and echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Fail Greenwich Conn.*, *17*, 56–64.
- Fischer, S., Hoeper, M. M., & Tomaszek, S. (2007). Bridge to lung transplantation with the extracorporeal membrane ventilator Novalung in the veno-venous mode: The initial Hannover experience. *ASAIO J*, *53*, 168.
- Galiè, N. and H., M. and Vachiery, J. L. and Gibbs, S. and Lang, I. and Torbicki, A. (2015). 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 Respir J*, *46*(4), 903–975.
<https://doi.org/10.1183/13993>
- Galiè, N., Channick, R. N., Frantz, R. P., Grünig, E., Jing, Z. C., Moiseeva, O., Preston, I. R., Pulido, T., Safdar, Z., Tamura, Y., & McLaughlin, V. V. (2019). Risk stratification and medical

-
- therapy of pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal*, 53(1), 1801889. <https://doi.org/10.1183/13993003.01889-2018>
- Galie, N., Hoeper, M. M., & Humbert, M. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 34(1219).
- Galiè, N., & Simonneau, G. (2013). The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(25 Suppl), D1-3. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.030>
- Gammie, J. S. and K., R. J. and Pham, S. M. and McGrath, M. F. and Hattler, B. G. and Khoshbin, E. (1998). Single- versus double-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 115, 397–402.
- Garcia, J. P., Iacono, A., & Kon, Z. N. (2010). Ambulatory extracorporeal membrane oxygenation: A new approach for bridge-to-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 139, 137.
- Gentry, S., & Gentry, B. (2017). Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnosis and Management. *American Family Physician*, 95(7), 433–441.
- Girard, C. and M., J. F. and Gamondes, J. P. and Griffith, N. and Clerc, J. (1992). Single lung transplantation for primary pulmonary hypertension without cardiopulmonary bypass. *Chest*, 102, 967–968.
- Gottlieb, J., Greer, M., Sommerwerck, U., Deuse, T., Witt, C., Schramm, R., Hagl, C., Strueber, M., & Smits, J. M. (2014). Introduction of the Lung Allocation Score in Germany: LAS in Germany. *American Journal of Transplantation*, 14(6), 1318–1327. <https://doi.org/10.1111/ajt.12752>
- Gottlieb, J., Smits, J., Schramm, R., Langer, F., Buhl, R., Witt, C., Strueber, M., & Reichenspurner, H. (2017). Lung Transplantation in Germany Since the Introduction of the Lung Allocation Score. *Deutsches Arzteblatt International*, 114(11), 179–185. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0179>

-
- Govender, K., & Cabrales, P. (2022). Extracorporeal circulation impairs microcirculation perfusion and organ function. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *132*(3), 794–810. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00726.2021>
- Gries, C. J., Mulligan, M. S., & Edelman, J. D. (2007). Lung allocation score for lung transplantation: Impact on disease severity and survival. *Chest*, *132*(1954).
- Gries, C. J., Rue, T. C., & Heagarty, P. J. (2010). Development of a predictive model for long-term survival after lung transplantation and implications for the lung allocation score. *J Heart Lung Transplant*, *29*, 731.
- Gupta, S., Torres, F., Bollineni, S., Mohanka, M., & Kaza, V. (2015). Left ventricular dysfunction after lung transplantation for pulmonary arterial hypertension. *Transplantation proceedings*, *47*(9), 2732–2736.
- Hamm, C. W., Albrecht, A., Bonzel, T., Kelm, M., Lange, H., Schächinger, V., Terres, W., & Voelker, W. (2008). Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clinical Research in Cardiology*, *97*(12), 925–925. <https://doi.org/10.1007/s00392-008-0736-8>
- Hayden, A., Robert, R., & Kriett, J. (1993). Primary diagnosis predicts prognosis of lung transplant candidates. *Transplantation*, *55*(1048).
- Hayes, D., Black, S. M., Tobias, J. D., Kirkby, S., Mansour, H. M., & Whitson, B. A. (2016). Influence of Pulmonary Hypertension on Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis Awaiting Lung Transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery*, *101*(1), 246–252. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.06.024>
- Hayes, D., Higgins, R. S., Black, S. M., Wehr, A. M., Lehman, A. M., Kirkby, S., & Whitson, B. A. (2015). Effect of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis after lung transplantation: An analysis of the United Network of Organ Sharing registry. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, *34*(3), 430–437. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.09.004>

-
- Higo, H., Kurosaki, T., Ichihara, E., Kubo, T., Miyoshi, K., Otani, S., Sugimoto, S., Yamane, M., Miyahara, N., Kiura, K., Miyoshi, S., & Oto, T. (2017). Clinical characteristics of Japanese candidates for lung transplant for interstitial lung disease and risk factors for early death while on the waiting list. *Respiratory Investigation*, *55*(4), 264–269.
<https://doi.org/10.1016/j.resinv.2017.03.002>
- Hoepfer, M. M., Bogaard, H. J., Condliffe, R., Frantz, R., Khanna, D., Kurzyna, M., Langleben, D., Manes, A., Satoh, T., Torres, F., Wilkins, M. R., & Badesch, D. B. (2013). Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, *62*(25 Suppl), D42-50. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.032>
- Hoetzenecker, K., Schwarz, S., Muckenhuber, M., Benazzo, A., Frommlet, F., Schweiger, T., Bata, O., Jaksch, P., Ahmadi, N., Muraközy, G., Prosch, H., Hager, H., Roth, G., Lang, G., Taghavi, S., & Klepetko, W. (2018). Intraoperative extracorporeal membrane oxygenation and the possibility of postoperative prolongation improve survival in bilateral lung transplantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *155*(5), 2193-2206.e3.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.10.144>
- Homma, A. and A., A. and Peters, J. I. and Susanto, I. and Sako, E. and Zabalgoitia, M. (2001). Pulmonary artery systolic pressures estimated by echocardiogram vs cardiac catheterization in patients awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*, *20*(8), 833–839.
- Hosenpud, J. D., Bennett, L. E., & Keck, B. M. (1998). Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet*, *351*, 24.
- Hull, T. D., Leya, G. A., Axtell, A. L., Moonsamy, P., Osho, A., Chang, D. C., Sundt, T. M., & Villavicencio, M. A. (2021). Lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease: A call to modify the lung allocation score to decrease waitlist mortality. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, S0022-5223(21)01744-X.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.11.086>

-
- Humbert, M. and K., G. and Hoeper, M. M. and Badagliacca, R. and Berger, R. M. F. and Brida, M. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*, 43(38), 3618–3731.
- Kadikar, A., Maurer, J., & Kesten, S. (1997). The six-minute walk test: A guide to assessment for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 16, 313.
- Kawut, S., O’Shea, M., & Bartels, M. (2005). Exercise testing determines survival in patients with diffuse parenchymal lung disease evaluated for lung transplantation. *Respir Med*, 399(1431).
- Kerem, E., Reisman, J., & Corey, M. (1992). Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*, 327(1244).
- Khush, K. K., Cherikh, W. S., Chambers, D. C., Goldfarb, S., Hayes, D., Kucheryavaya, A. Y., Levvey, B. J., Meiser, B., Rossano, J. W., Stehlik, J., & International Society for Heart and Lung Transplantation. (2018). The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 37(10), 1155–1168. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.07.022>
- Kircher, B. J. and H., R. B. and Schiller, N. B. (1990). Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol*, 66(4), 493–496.
- Kirschbaum, C. (2011). Donation after cardiac death for lung transplant: A case study. *Prog Transplant*, 21, 156.
- Kovacs, G., Berghold, A., Scheidl, S., & Olschewski, H. (2009). Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: A systematic review. *The European Respiratory Journal*, 34(4), 888–894. <https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>
- Kovacs, G., Olschewski, A., Berghold, A., & Olschewski, H. (2012). Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: A systematic review. *European Respiratory Journal*, 39(2), 319–328. <https://doi.org/10.1183/09031936.00008611>

-
- Kozower, B. D., Meyers, B. F., & Smith, M. A. (2008). The impact of the lung allocation score on short-term transplantation outcomes: A multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *135*, 166.
- Krishnan, A., Markham, R., Savage, M., Wong, Y.-W., & Walters, D. (2019). Right Heart Catheterisation: How To Do It. *Heart, Lung & Circulation*, *28*(4), e71–e78.
<https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.08.005>
- Kümmel, A., Witt, C., Schramm, R., Wenker, M., Buhl, R., & Gottlieb, J. (2019). [Waiting List Management and Organ Allocation for Lung Transplantation 2018]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, *73*(1), 24–33. <https://doi.org/10.1055/a-0644-1877>
- Laporta, S., Ussetti, P., & Mora, G. (2008). Clinical and functional characteristics of patients prior to lung transplantation: Report of experience at the clinical Puerta de Hierro. *Arch Bronconeumol*, *44*, 424.
- Lederer, D., Arcasoy, S., & Wilt, J. (2006). Six minute walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, *174*, 659.
- Lehr, C. J., Skeans, M., Dasenbrook, E., Fink, A., Fernandez, G., Faro, A., & Valapour, M. (2019). Effect of Including Important Clinical Variables on Accuracy of the Lung Allocation Score for Cystic Fibrosis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *200*(8), 1013–1021.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201902-0252OC>
- Lesko, C. R., Edwards, J. K., Cole, S. R., Moore, R. D., & Lau, B. (2018). When to Censor? *American Journal of Epidemiology*, *187*(3), 623–632. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx281>
- Lettieri, C. J. and N., S. D. and Barnett, S. D. and Ahmad, S. and Shorr, A. F. (2006). Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, *129*, 746–752.

-
- Levine, S. M. and G., W. J. and Bryan, C. L. and Walling, A. D. and Brown, R. W. and Bailey, SR. (1990). Single lung transplantation for primary pulmonary hypertension. *Chest*, 98, 1107–1115.
- Loor, G., Chatterjee, S., & Shafii, A. (2021). Extracorporeal membrane oxygenation support before lung transplant: A bridge over troubled water. *JTCVS Open*, 8, 147–154. <https://doi.org/10.1016/j.xjon.2021.10.011>
- Lyu, D. M. and G., R. R. and Chan, K. M. (2021). The lung allocation score and its relevance. *Semin Respir Crit Care Med*, 42(03), 346–356. <https://doi.org/10.1055/s-0041-17295>
- Mangi, A. A., Mason, D. P., & Yun, J. J. (2010). Bridge to lung transplantation using short-term ambulatory extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 140, 713.
- Mannes, G. P., de Boer, W. J., & van der Bij, W. (1996). Three hundred patients referred for lung transplantation. Experiences of the Dutch lung transplantation program. Groningen Lung Transplantation Group. *Chest*, 109, 408.
- Maron, B. A., Hess, E., Maddox, T. M., Opotowsky, A. R., Tedford, R. J., Lahm, T., Joynt, K. E., Kass, D. J., Stephens, T., Stanislawski, M. A., Swenson, E. R., Goldstein, R. H., Leopold, J. A., Zamanian, R. T., Elwing, J. M., Plomondon, M. E., Grunwald, G. K., Barón, A. E., Rumsfeld, J. S., & Choudhary, G. (2016). Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation*, 133(13), 1240–1248. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207>
- Mason, D. P., Brizzio, M. E., & Alster, J. M. (2007). Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg*, 84, 1121–1128.
- Mason, D. P., Rajeswaran, J., & Murthy, S. C. (2008). Spirometry after transplantation: How much better are two lungs than one? *Ann Thorac Surg*, 85, 1193–1201.

-
- Mason, D. P., Thuita, L., & Alster, J. M. (2008). Should lung transplantation be performed using donation after cardiac death? The United States experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *136*(1061).
- McAdams, H. P., Erasmus, J. J., & Palmer, S. M. (2001). Complications (excluding hyperinflation) involving the native lung after single-lung transplantation: Incidence, radiologic features, and clinical importance. *Radiology*, *218*, 233–241.
- McCrorry, D. C. and C., R. R. and Schmit, K. M. and Kraft, B. and Kosinski, A. S. and Mingo, A. M. (2013). *Pulmonary arterial hypertension: Screening, management, and treatment*. Agency for Healthcare Research and Quality (US. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK14>
- Mets, O. M., Roothaan, S. M., Bronsveld, I., Luijk, B., Graaf, E. A. van de, Vink, A., & Jong, P. A. de. (2015). Emphysema Is Common in Lungs of Cystic Fibrosis Lung Transplantation Patients: A Histopathological and Computed Tomography Study. *PLOS ONE*, *10*(6), e0128062. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128062>
- Meyer, D. M., Bennett, L. E., & Novick, R. J. (2001). Single versus bilateral, sequential lung transplantation for end-stage emphysema: Influence of recipient age on survival and secondary end-points. *J Heart Lung Transplant*, *20*, 935–941.
- Mitchell, A. B., & Glanville, A. R. (2019). Lung transplantation: A review of the optimal strategies for referral and patient selection. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, *13*, 1753466619880078. <https://doi.org/10.1177/1753466619880078>
- Miyoshi, S., Trulock, E. P., & Schaefer, H. J. (1990). Cardiopulmonary exercise testing after single and double lung transplantation. *Chest*, *97*, 1130–1136.
- Morrell, M. R., Kiel, S. C., & Pilewski, J. M. (2019). Organ Transplantation for Cystic Fibrosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, *40*(6), 842–856. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3399554>
- Moser, B., Jaksch, P., Taghavi, S., Muraközy, G., Lang, G., Hager, H., Krenn, C., Roth, G., Faybik, P., Bacher, A., Aigner, C., Matilla, J. R., Hoetzenecker, K., Hacker, P., Lang, I., & Klepetko,

-
- W. (2018). Lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension on intraoperative and postoperatively prolonged extracorporeal membrane oxygenation provides optimally controlled reperfusion and excellent outcome. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 53(1), 178–185. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx212>
- Najafizadeh, K., Shafaghi, S., Shafagh, S., Khoddami-Vishteh, H. R., Yadollahzadeh, M., Abbasi-Dezfuli, A., Shadmehr, M. B., Makki, S. S. M., Daneshvar, A., Ghorbani, F., Sheikhy, K., & Saghebi, S. R. (2011). Survival of Iranian patients on lung transplant waiting list: Is there any difference? *Transplantation Proceedings*, 43(2), 629–632. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.01.051>
- Nathan, S. D., Shlobin, O. A., Ahmad, S., Burton, N. A., Barnett, S. D., & Edwards, E. (2010). Comparison of wait times and mortality for idiopathic pulmonary fibrosis patients listed for single or bilateral lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 29, 1165–1171.
- Nelems, J. M., Rebuck, A. S., Cooper, J. D., Goldberg, M., Halloran, P. F., & Vellend, H. (1980). Human lung transplantation. *Chest*, 78(4), 569–573. <https://doi.org/10.1378/chest.78.4.569>
- Novick, R., Menkis, A., & Sandler, D. (1991). Contralateral pneumonectomy after single-lung transplantation for emphysema. *Ann Thorac Surg*, 52, 1317–1319.
- Ochman, M., Latos, M., Urlik, M., Stącel, T., Nęcki, M., Tatoj, Z., Zawadzki, F., Wajda-Pokrontka, M., Przybyłowski, P., & Zembala, M. (2019). Cystic Fibrosis: From Qualification to Lung Transplantation, a Single Center Experience. *Annals of Transplantation*, 24, 185–190. <https://doi.org/10.12659/AOT.914328>
- Okamoto, T., Chen, F., & Zhang, J. (2010). Establishment of an ex vivo lung perfusion model using non-heart-beating. In *Large pigs. Transplant Proc* 42 (Bd. 1598).
- Orens, J. B. and E., M. and Arcasoy, S. and Conte, J. V. and Corris, P. and Egan, J. J. (2006). International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—A

-
- consensus report from the pulmonary scientific council of the international society for heart and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 25, 745–755.
- Oto, T. (2008). *Lung transplantation from donation after cardiac death (non-heart-beating) donors*. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 56: 533.
- Oto, T., Levvey, B., & McEgan, R. (2007). A practical approach to clinical lung transplantation from a Maastricht Category III donor with cardiac death. *J Heart Lung Transplant*, 26(196).
- Paik, H. C., Haam, S. J., Lee, D. Y., Yi, G. J., Song, S. W., Kim, Y. T., Kang, C. H., Kim, K. M., Park, S. I., & Jheon, S. H. (2012). The fate of patients on the waiting list for lung transplantation in Korea. *Transplantation Proceedings*, 44(4), 865–869.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.12.059>
- Pasque, M. K. and T., E. P. and Cooper, J. D. and Triantafillou, A. N. and Huddleston, C. B. and Rosenbloom, M. (1995). Single lung transplantation for pulmonary hypertension. Single institution experience in 34 patients. *Circulation*, 92, 2252–2258.
- Poor, H. (2018). Hemodynamic Effects of Mechanical Ventilation. In H. Poor, *Basics of Mechanical Ventilation* (S. 115–127). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-89981-7_10
- Putchá, N., Drummond, M. B., Wise, R. A., & Hansel, N. N. (2015). Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 36(4), 575–591.
<https://doi.org/10.1055/s-0035-1556063>
- Ramos, K. J., Smith, P. J., McKone, E. F., Pilewski, J. M., Lucy, A., Hempstead, S. E., Tallarico, E., Faro, A., Rosenbluth, D. B., Gray, A. L., Dunitz, J. M., & CF Lung Transplant Referral Guidelines Committee. (2019). Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 18(3), 321–333.
<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.03.002>

-
- Ratjen, F., Bell, S. C., Rowe, S. M., Goss, C. H., Quittner, A. L., & Bush, A. (2015). Cystic fibrosis. *Nature Reviews Disease Primers*, *1*(1), 15010. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.10>
- Robinson, H. C. (2016). Respiratory Conditions Update: Restrictive Lung Disease. *FP Essentials*, *448*, 29–34.
- Rosenblatt, F. (1958). The perceptron: A probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychol Rev*, *65*, 386–408.
- Rosenblatt, R. L. (2009). Lung transplantation in cystic fibrosis. *Respiratory Care*, *54*(6), 777–786; discussion 786-787. <https://doi.org/10.4187/002013209790983197>
- Rosenkranz, S., & Preston, I. R. (2015). Right heart catheterisation: Best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*, *24*(138), 642–652. <https://doi.org/10.1183/16000617.0062-2015>
- Rossi, A., Brandolese, R., Milic-Emili, J., & Gottfried, S. B. (1990). The role of PEEP in patients with chronic obstructive pulmonary disease during assisted ventilation. *The European Respiratory Journal*, *3*(7), 818–822.
- Roumy, A., Liaudet, L., Rusca, M., Marcucci, C., & Kirsch, M. (2020). Pulmonary complications associated with veno-arterial extra-corporeal membrane oxygenation: A comprehensive review. *Critical Care*, *24*(1), 212. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02937-z>
- Rudski, L. G. (2013). Point: Can Doppler echocardiography estimates of pulmonary artery systolic pressures be relied upon to accurately make the diagnosis of pulmonary hypertension? *Yes* *Chest*, *143*(6), 1533–1536.
- Ruvuna, L., & Sood, A. (2020). Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinics in Chest Medicine*, *41*(3), 315–327. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.05.002>
- Sandur, S., Gordon, S. M., & Mehta, A. C. (1999). Native lung pneumonectomy for invasive pulmonary aspergillosis following lung transplantation: A case report. *J Heart Lung Transplant*, *18*, 810–813.

-
- Schmid, C., Philipp, A., & Hilker, M. (2008). Bridge to lung transplantation through a pulmonary artery to left atrial oxygenator circuit. *Ann Thorac Surg*, *85*(1202).
- Schuba, B., Scheklin, M., von Dossow, V., Schneider, C., Preissler, G., Kneidinger, N., Neurohr, C., Michel, S., Hagl, C., & Schramm, R. (2018). Five-year experience using the Lung Allocation Score: The Munich Lung Transplant Group. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, *54*(2), 328–333. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy035>
- Seiler, A., Klaghofer, R., Ture, M., Komossa, K., Martin-Soelch, C., & Jenewein, J. (2016). A systematic review of health-related quality of life and psychological outcomes after lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, *35*(2), 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.07.003>
- Selimovic, N., Andersson, B., & Bergh, C. H. (2008). Pulmonary hemodynamics as predictors of mortality in patients awaiting lung transplantation. *Transpl Int*, *21*, 314.
- Shafii, A. E., Mason, D. P., Brown, C. R., Vakil, N., Johnston, D. R., McCurry, K. R., Pettersson, G. B., & Murthy, S. C. (2012). Growing experience with extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation. *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*, *58*(5), 526–529. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e31826417d8>
- Shitrit, D. A., C, Y. G., & AC, N. P. (2008). Risk factors for death while awaiting lung transplantation in Israeli patients: 1997–2006. *Eur J Cardiothoracic Surg*, *34*, 444.
- Shorr, A. F. and W., J. L. and Cors, C. S. and Lettieri, C. J. and Nathan, S. D. (2007). Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J*, *30*(4), 715–721.
- Shweish, O., & Dronavalli, G. (2019). Indications for lung transplant referral and listing. *Journal of Thoracic Disease*, *1*(1). <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.05.09>
- Silva-Jr, J. M., Menezes, P. F. L., Lobo, S. M., De Carvalho, F. H. S., De Oliveira, M. A. N., Cardoso Filho, F. N. F., Fernando, B. N., Carmona, M. J. C., Teich, V. D., & Malbouisson, L. M. S. (2020). Impact of perioperative hemodynamic optimization therapies in surgical patients:

-
- Economic study and meta-analysis. *BMC Anesthesiology*, 20(1), 71.
<https://doi.org/10.1186/s12871-020-00987-y>
- Singh, V. K., Patricia George, M., & Gries, C. J. (2015). Pulmonary hypertension is associated with increased post-lung transplant mortality risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 34(3), 424–429.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.01.002>
- Sinner, B., & Schweiger, S. (2021). Rolle des Transplantationsbeauftragten. *Der Anaesthetist*, 70(11), 911–921. <https://doi.org/10.1007/s00101-021-01023-5>
- Sitbon, O. and H., M. and Nunes, H. and Parent, F. and Garcia, G. and Herve, P. (2002). Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: Prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*, 40, 780–788.
- Sitbon, O., Humbert, M., Jaïs, X., Ioos, V., Hamid, A. M., Provencher, S., Garcia, G., Parent, F., Hervé, P., & Simonneau, G. (2005). Long-Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*, 111(23), 3105–3111.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486>
- Snell, G. I., Griffiths, A., & Levvey, B. J. (2008). Availability of lungs for transplantation: Exploring the real potential of the donor pool. *J Heart Lung Transplant*, 27, 662.
- Snell, G. I., Levvey, B. J., & Oto, T. (2008). Early lung transplantation success utilizing controlled donation after cardiac death donors. *Am J Transplant*, 8(1282).
- Solidoro, P. and P., F. and Bonato, R. and Boffini, M. and Libertucci, D. and Ricci, D. (2015). Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary fibrosis: Prevalence and hemodynamic differences in lung transplant recipients at transplant center's referral time. *Transplant Proc*, 47, 2161–5.
- Stącel, T., Urlik, M., Nęcki, M., Antończyk, R., Latos, M., Wajda-Pokrontka, M., Tatoj, Z., Zawadzki, F., Przybyłowski, P., Zembala, M., & Ochman, M. (2020). Secondary Pulmonary

-
- Hypertension Among Patients Qualified for Lung Transplantation: Single-Center Study. *Transplantation Proceedings*, 52(7), 2101–2109.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.02.120>
- Stel, V. S., Dekker, F. W., Tripepi, G., Zoccali, C., & Jager, K. J. (2011). Survival analysis I: The Kaplan-Meier method. *Nephron. Clinical Practice*, 119(1), c83-88.
<https://doi.org/10.1159/000324758>
- Strueber, M., Hoepfer, M. M., & Fischer, S. (2009). Bridge to thoracic organ transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension using a pumpless lung assist device. *Am J Transplant*, 9(853).
- Studer, S. M. (2004). Lung transplant outcomes: A review of survival, graft function, physiology, health-related quality of life and cost-effectiveness. *European Respiratory Journal*, 24(4), 674–685. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00065004>
- Takahashi, S. M., & Garrity, E. R. (2010). The impact of the lung allocation score. *Semin Respir Crit Care Med*, 31, 108.
- Testani, J. M. and J. S., M. G. and Wiegers, S. E. and Khera, A. V. and Shannon, R. P. and JN, Kirkpat-. (2010). Accuracy of noninvasively determined pulmonary artery systolic pressure. *Am J Cardiol*, 105(8), 1192–1197.
- Thabut, G., Christie, J. D., & Ravaud, P. (2008). Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: A retrospective analysis of registry data. *Lancet*, 371, 744–751.
- Theodore, G., Liou, M. D., & Frederick, R. (2007). Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*, 357, 2143.
- Tudorache, I., Sommer, W., Kühn, C., Wiesner, O., Hadem, J., Fühner, T., Ius, F., Avsar, M., Schwerk, N., Böthig, D., Gottlieb, J., Welte, T., Bara, C., Haverich, A., Hoepfer, M. M., & Warnecke, G. (2015). Lung transplantation for severe pulmonary hypertension—Awake

-
- extracorporeal membrane oxygenation for postoperative left ventricular remodelling. *Transplantation*, 99(2), 451–458. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000348>
- Tukiainen, P., Taskinen, E., & Holsti, P. (1983). *Prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis*. *Thorax* 38: 349.
- Tuppin, M. P., Paratz, J. D., & Chang, A. T. (2008). Predictive utility of the 6-minute walk distance on survival in patients awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 27, 729.
- van Dijk, P. C., Jager, K. J., Zwinderman, A. H., Zoccali, C., & Dekker, F. W. (2008). The analysis of survival data in nephrology: Basic concepts and methods of Cox regression. *Kidney International*, 74(6), 705–709. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.294>
- Vazquez Guillamet, R. (2019). Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Optimal Timing of Lung Transplantation. *Medicina*, 55(10), 646. <https://doi.org/10.3390/medicina55100646>
- Venuta, F., Boehler, A., & Rendina, E. A. (1999). Complications in the native lung after single lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 16, 54–58.
- Venuta, F., Rendina, E. A., Rocca, G. D., De Giacomo, T., Pugliese, F., Ciccone, A. M., Vizza, C. D., Coloni, G. F., & Patterson, G. A. (2000). Pulmonary hemodynamics contribute to indicate priority for lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 119(4), 682–689. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(00\)70002-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(00)70002-X)
- Vizza, C., Yusen, R., & Lynch, J. (2000). Outcome of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*, 162, 819.
- Vock, D. M., Durheim, M. T., Tsuang, W. M., Finlen Copeland, C. A., Tsiatis, A. A., Davidian, M., Neely, M. L., Lederer, D. J., & Palmer, S. M. (2017). Survival Benefit of Lung Transplantation in the Modern Era of Lung Allocation. *Annals of the American Thoracic Society*, 14(2), 172–181. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201606-507OC>
- Wan, X., Bian, T., Ye, S., Cai, P., Yu, Z., Zhu, J., & Zhang, W. (2021). Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge vs. non-bridging for lung transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Transplantation*, 35(1), e14157. <https://doi.org/10.1111/ctr.14157>

-
- Weill, D. (2018). Lung transplantation: Indications and contraindications. *Journal of Thoracic Disease, 10*(7), 4574–4587. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.06.141>
- Weill, D., Benden, C., Corris, P. A., Dark, J. H., Davis, R. D., Keshavjee, S., Lederer, D. J., Mulligan, M. J., Patterson, G. A., Singer, L. G., Snell, G. I., Verleden, G. M., Zamora, M. R., & Glanville, A. R. (2015). 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. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation, 34*(1), 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.06.014>
- Whelan, T. P. M., Dunitz, J. M., & Kelly, R. F. (2005). Effect of preoperative pulmonary artery pressure on early survival after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Heart Lung Transplant, 24*, 1269–1274.
- Whitson, B. A. and N., D. S. and Johnson, A. C. and Walker, A. R. and Prekker, M. E. and Radosevich, D. M. (2006). Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg, 131*, 73–80.
- Wielpütz, M. O., Weinheimer, O., Eichinger, M., Wiebel, M., Biederer, J., Kauczor, H.-U., Heußel, C. P., Mall, M. A., & Puderbach, M. (2013). Pulmonary Emphysema in Cystic Fibrosis Detected by Densitometry on Chest Multidetector Computed Tomography. *PLOS ONE, 8*(8), e73142. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073142>
- Yock, P. G. and P., R. L. (1984). Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation, 70*(4), 657–662.
- Yusen, R. D., Edwards, L. B., Dipchand, A. I., Goldfarb, S. B., Kucheryavaya, A. Y., Levvey, B. J., Lund, L. H., Meiser, B., Rossano, J. W., Stehlik, J., & International Society for Heart and Lung Transplantation. (2016). 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: The Official Publication of the International Society for Heart

Transplantation, 35(10), 1170–1184. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.09.001>

Zhang, Z. (2016). Parametric regression model for survival data: Weibull regression model as an example. *Annals of Translational Medicine*, 4(24), 484.

<https://doi.org/10.21037/atm.2016.08.45>

Zhang, Z., & Sun, J. (2010). Interval censoring. *Statistical Methods in Medical Research*, 19(1), 53–70. <https://doi.org/10.1177/0962280209105023>

Zisman, D. A., Kawut, S. M., & Lederer, D. (2009). Serum albumin concentration and waiting list mortality in idiopathic interstitial pneumonia. *Chest*, 135, 929.

Publikationsliste

Anhang

Tabelle 7: Darstellung des Überlebens stratifiziert nach der Diagnose.

Variablen	Anfangszeit des Intervalls in Tagen	Anzahl der zur Anfangszeit Überlebenden	Anzahl der Ausgeschiedenen (zensiert)	Anzahl der dem Risiko ausgesetzten	Anzahl terminaler Ereignisse	Anteil der Terminierenden	Anteil der Überlebenden	Kumulierter Anteil der Überlebenden am Intervallende	Standardfehler des kumulierten Anteils der Überlebenden am Intervallende	
Diagnose	Zystische Fibrose (CF)	0	54	5	51,500	2	0,04	0,96	0,96	0,03
		100	47	3	45,500	3	0,07	0,93	0,90	0,04
		200	41	2	40,000	1	0,03	0,98	0,88	0,05
		300	38	0	38,000	0	0,00	1,00	0,88	0,05
		400	38	1	37,500	1	0,03	0,97	0,85	0,05
		500	36	1	35,500	0	0,00	1,00	0,85	0,05
		600	35	3	33,500	0	0,00	1,00	0,85	0,05
		700	32	1	31,500	2	0,06	0,94	0,80	0,06
		800	29	0	29,000	3	0,10	0,90	0,72	0,07
		900	26	0	26,000	0	0,00	1,00	0,72	0,07
		1000	26	2	25,000	1	0,04	0,96	0,69	0,07
		1100	23	0	23,000	0	0,00	1,00	0,69	0,07
		1200	23	0	23,000	0	0,00	1,00	0,69	0,07
		1300	23	3	21,500	0	0,00	1,00	0,69	0,07
		1400	20	3	18,500	0	0,00	1,00	0,69	0,07
		1500	17	0	17,000	0	0,00	1,00	0,69	0,07
		1600	17	1	16,500	0	0,00	1,00	0,69	0,07
		1700	16	4	14,000	0	0,00	1,00	0,69	0,07
		1800	12	1	11,500	1	0,09	0,91	0,63	0,09
		1900	10	2	9,000	0	0,00	1,00	0,63	0,09
		2000	8	4	6,000	0	0,00	1,00	0,63	0,09
2100	4	4	2,000	0	0,00	1,00	0,63	0,09		
	0	91	6	88,000	3	0,03	0,97	0,97	0,02	
	100	82	5	79,500	3	0,04	0,96	0,93	0,03	

Chronisch obstruktive Lungener- krankung/ Emphysem	200	74	3	72,500	2	0,03	0,97	0,90	0,03
	300	69	4	67,000	3	0,04	0,96	0,86	0,04
	400	62	4	60,000	3	0,05	0,95	0,82	0,04
	500	55	3	53,500	0	0,00	1,00	0,82	0,04
	600	52	3	50,500	2	0,04	0,96	0,79	0,05
	700	47	1	46,500	0	0,00	1,00	0,79	0,05
	800	46	1	45,500	1	0,02	0,98	0,77	0,05
	900	44	0	44,000	1	0,02	0,98	0,75	0,05
	1000	43	3	41,500	0	0,00	1,00	0,75	0,05
	1100	40	3	38,500	2	0,05	0,95	0,71	0,06
	1200	35	2	34,000	0	0,00	1,00	0,71	0,06
	1300	33	1	32,500	3	0,09	0,91	0,65	0,06
	1400	29	0	29,000	1	0,03	0,97	0,63	0,06
	1500	28	3	26,500	0	0,00	1,00	0,63	0,06
	1600	25	7	21,500	0	0,00	1,00	0,63	0,06
	1700	18	3	16,500	0	0,00	1,00	0,63	0,06
	1800	15	1	14,500	0	0,00	1,00	0,63	0,06
	1900	14	3	12,500	0	0,00	1,00	0,63	0,06
	2000	11	8	7,000	0	0,00	1,00	0,63	0,06
	2100	3	3	1,500	0	0,00	1,00	0,63	0,06
Interstitielle Lungen- erkrankungen (ILE)	0	173	4	171,000	11	0,06	0,94	0,94	0,02
	100	158	7	154,500	5	0,03	0,97	0,91	0,02
	200	146	4	144,000	9	0,06	0,94	0,85	0,03
	300	133	7	129,500	4	0,03	0,97	0,82	0,03
	400	122	6	119,000	4	0,03	0,97	0,79	0,03
	500	112	14	105,000	1	0,01	0,99	0,79	0,03
	600	97	10	92,000	1	0,01	0,99	0,78	0,03
	700	86	3	84,500	4	0,05	0,95	0,74	0,04
	800	79	5	76,500	0	0,00	1,00	0,74	0,04
	900	74	7	70,500	0	0,00	1,00	0,74	0,04
	1000	67	4	65,000	1	0,02	0,98	0,73	0,04
	1100	62	6	59,000	2	0,03	0,97	0,71	0,04
	1200	54	4	52,000	0	0,00	1,00	0,71	0,04

	1300	50	9	45,500	0	0,00	1,00	0,71	0,04
	1400	41	6	38,000	0	0,00	1,00	0,71	0,04
	1500	35	6	32,000	0	0,00	1,00	0,71	0,04
	1600	29	3	27,500	0	0,00	1,00	0,71	0,04
	1700	26	4	24,000	1	0,04	0,96	0,68	0,05
	1800	21	4	19,000	0	0,00	1,00	0,68	0,05
	1900	17	6	14,000	0	0,00	1,00	0,68	0,05
	2000	11	7	7,500	0	0,00	1,00	0,68	0,05
	2100	4	4	2,000	0	0,00	1,00	0,68	0,05
	0	32	1	31,500	7	0,22	0,78	0,78	0,07
	100	24	4	22,000	1	0,05	0,95	0,74	0,08
	200	19	1	18,500	1	0,05	0,95	0,70	0,08
	300	17	1	16,500	0	0,00	1,00	0,70	0,08
	400	16	1	15,500	0	0,00	1,00	0,70	0,08
	500	15	0	15,000	1	0,07	0,93	0,66	0,09
	600	14	1	13,500	0	0,00	1,00	0,66	0,09
	700	13	1	12,500	1	0,08	0,92	0,60	0,10
	800	11	0	11,000	0	0,00	1,00	0,60	0,10
	900	11	0	11,000	0	0,00	1,00	0,60	0,10
	1000	11	0	11,000	0	0,00	1,00	0,60	0,10
Andere	1100	11	2	10,000	0	0,00	1,00	0,60	0,10
	1200	9	0	9,000	0	0,00	1,00	0,60	0,10
	1300	9	1	8,500	0	0,00	1,00	0,60	0,10
	1400	8	1	7,500	0	0,00	1,00	0,60	0,10
	1500	7	0	7,000	0	0,00	1,00	0,60	0,10
	1600	7	1	6,500	0	0,00	1,00	0,60	0,10
	1700	6	1	5,500	1	0,18	0,82	0,49	0,13
	1800	4	1	3,500	0	0,00	1,00	0,49	0,13
	1900	3	0	3,000	0	0,00	1,00	0,49	0,13
	2000	3	1	2,500	0	0,00	1,00	0,49	0,13
	2100	2	2	1,000	0	0,00	1,00	0,49	0,13

Danksagung

Zunächst möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. Schramm für die Hilfe bei der Themenfindung dieser Dissertation und die allzeit gute und konstruktive Zusammenarbeit bedanken. Stets war ich von seiner fachlich kompetenten und freundlichen Art inspiriert.

Außerdem möchte ich mich auf diesem Weg bei Frau Dr. Barbara Lenhart für ihre Unterstützung bedanken. Sie gab mir bei Unklarheiten jederzeit hilfreiche Ratschläge und leistete hierdurch einen wichtigen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern, meinen beiden Geschwistern und meiner lieben Maïke, die mir die Kraft und den Rückhalt gegeben haben diese Promotionsarbeit zu einem positiven Abschluss zu bringen.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Grauvogl, Nikolaus Alexander
Name, Vorname

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

Entwicklung von pulmonalarteriellen Blutdruck bei terminalen Lungenerkrankungen

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.

München, 27.11.2023

Ort, Datum

Nikolaus Alexander Grauvogl

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand