

Aus der Klinik für Anaesthesiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

**Vergleich der Lungenvolumenmessung durch CT-Volumetrie und Bodyplethysmographie mit
der vorhergesagten Totalkapazität bei Lungentransplantatempfängern**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Philipp Geus

aus

München

Jahr

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. med. Michael Irlbeck
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Jürgen Behr
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. med. Thomas Weig
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	18.03.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1. Einleitung.....	9
1.1. Die menschliche Lunge.....	9
1.1.1. Anatomie.....	9
1.1.2. Physiologie.....	9
1.1.3. Lungenvolumina.....	11
1.2. Lungenerkrankungen.....	12
1.2.1. Obstruktive Lungenerkrankungen.....	12
1.2.2. Restriktive Lungenerkrankungen.....	13
1.2.3. Pulmonale Hypertonie.....	13
1.3. Lungentransplantation.....	13
1.3.1. Demographie.....	13
1.3.2. Indikationen.....	14
1.3.3. Allokation und lung allocation score.....	14
1.3.4. Entnahme und Implantation des Spenderorgans.....	15
1.3.5. Volumenreduktion.....	15
1.3.6. Primär offener Thorax.....	16
1.3.7. Extrakorporale Membran Oxygenierung (ECMO).....	16
1.3.8. Postoperative Komplikationen.....	16
1.4. Größenkompatibilität.....	18
1.5. Pectoralis muscle area (PMA).....	19
1.6. Fragestellung der Arbeit.....	20
2. Material und Methoden.....	21
2.1. Patientenkollektiv.....	21
2.2. Patientenbezogene Daten.....	21
2.2.1. Primary graft dysfunction (PGD).....	21
2.2.2 Spenderinformationen.....	22
2.3. Bildgebung und Verarbeitung.....	22
2.3.1. CT Diagnostik.....	22
2.3.2. OsirixMD-System.....	22
2.3.3. Lungenvolumenvermessung und Erfassen der pectoralis muscle area.....	23
2.3.3.1. Ablauf der Lungenvolumenmessung.....	23
2.3.3.2. Pectoralis muscle area und Berechnung Pectoralis muscle index.....	26

2.3.3.3. Validierung des Prozesses	30
2.4. Berechnung der verschiedenen Quotienten als Maß der Größendiskrepanz	30
2.4. Statistik und Software	31
2.4.1. Statistische Analyse	31
2.4.2. Software	32
3. Ergebnisse.....	33
3.1. Patientenkollektiv.....	33
3.2. Vergleich der predicted total lung capacity zwischen Spender und Empfänger.....	35
3.3. Vergleich der predicted total lung capacity mit der CT-Volumetrie	36
3.3.1. Vergleich der predicted total lung capacity des Empfängers mit der CT-Volumetrie des Empfänger.....	36
3.3.2. Vergleich der predicted total lung capacity des Spenders mit der CT-Volumetrie des Empfänger.....	37
3.4. Vergleich der CT-Volumetrie mit der Bodyplethysmographie	38
3.5. Vergleich der predicted total lung capacity des Spenders mit der Bodyplethysmographie.....	39
3.6. Pectoralis muscle index	40
3.7. Regressionsanalysen	41
3.7.1. Modell Beatmungsdauer	41
3.7.2. Modell postoperative Tracheotomie	41
3.7.3. Modell Intensivverweildauer.....	41
3.7.4. Modell 1-Jahres-Überleben.....	42
3.7.5. Modell postoperative V-V ECMO	42
3.7.6. Modell PGD 72h.....	42
3.7.7. Primär offener Thorax	43
3.8. Inter- und Intraobserver-Reliabilität	44
4. Diskussion.....	45
5. Zusammenfassung und Aussicht	51
6. Literaturverzeichnis.....	52
7. Anhang.....	56
7.1. Kontraindikationen bei der Lungentransplantation.....	56
8. Danksagung	57
9. Affidavit	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lungenvolumina.....	11
Abbildung 2: Primary Graft Dysfunction, Grading.....	21
Abbildung 3: Osirix CT Lunge.....	23
Abbildung 4: Osirix CT Lunge, Grow Region.....	24
Abbildung 5: Osirix CT Lunge, 1. HU einstellen, 2. Lungengewebe markieren, 3. Berechnen.....	24
Abbildung 6: Osirix CT Lunge, ROI-Volume, Berechne Volumen.....	25
Abbildung 7: Osirix 3D-Modell Lunge.....	25
Abbildung 8: Osirix CT PMA, CT auf Höhe Aortenbogen.....	27
Abbildung 9: Osirix CT PMA, CT nach apikal verfolgen bis supraaortale Gefäßabgänge sichtbar.....	27
Abbildung 10: Osirix CT PMA, ROI Stift-Tool.....	28
Abbildung 11: Osirix CT PMA, Stift-Tool verwenden um Pectoralis major und minor beidseitig zu umranden.....	28
Abbildung 12: Osirix CT PMA, Grow Region.....	29
Abbildung 13: Osirix CT PMA, 1. HU einstellen, 2. Muskelgewebe markieren, 3. Berechnen.....	29
Abbildung 14: Osirix CT PMA, Kontrolle.....	30
Abbildung 15: Vergleich der predicted total lung capacity zwischen Spender und Empfänger.....	35
Abbildung 16: Vergleich der predicted total lung capacity Empfänger mit der CT-Volumetrie Empfänger.....	36
Abbildung 17: Vergleich der predicted Total Lung Capacity Spender mit der CT-Volumetrie Empfänger.....	37
Abbildung 18: Vergleich der CT-Volumetrie mit der TLC Bodyplethysmographie des Empfängers.....	38
Abbildung 19: Vergleich der predicted total lung capacity Spender mit der aTLC Empfänger.....	39
Abbildung 20: Verlauf des PMI innerhalb der Gruppen restriktiv und obstruktiv.....	40
Abbildung 21: pTLCd/ctTLCr der Patienten mit primär offenem Thorax.....	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienzeitraum und durchgeführte CT-Vermessungen.....	33
Tabelle 2: Tabelle zu den demographischen Daten Spender/Organ/Empfänger	34
Tabelle 3: Regressionsanalyse Beatmungsdauer	41
Tabelle 4: Regressionsanalyse postoperative Tracheotomie.....	41
Tabelle 5: Regressionsanalyse Intensivverweildauer.....	41
Tabelle 6: Regressionsanalyse 1-Jahres- Überleben	42
Tabelle 7: Regressionsanalyse postoperative V-V ECMO.....	42
Tabelle 8: Regressionsanalyse PGD 72h.....	42
Tabelle 9: Interclass correlation coefficient für Volumen und PMA Messungen	44

Abkürzungsverzeichnis

Aa.	Arteriae
aTLCr	Actual total lung capacity Bodyplethysmographie (r=recipient)
BOS	Bronchiolitis obliterans Syndrom
CLAD	Chronic lung allograft dysfunction
CMV	Cytomegalievirus
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CO ₂	Kohlendioxid
CT	Computertomographie
DoLuTx	Doppellungentransplantation
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
ERV	Expiratorisches Reservevolumen
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
FRC	Funktionelle Residualkapazität
HR	Hazard ratio
ICC	Intraclass correlation coefficient
IRV	Inspiratorisches Reservevolumen
ISHLT	International Society of Heart and Lung Transplantation
KAS	Klinisches Informationssystem
L	Liter
LAMP	Klinisches Informationssystem
LAS	Lung allocation score
LuTx	Lungentransplantation
M	Meter
Min	Minuten
mPAP	Pulmonal arterieller Mitteldruck
NYHA	New York Heart Association
O ₂	Sauerstoff
paCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
paO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PGD (T0 T24 T48 T72)	Primary graft dysfunction (nach 0, 24, 48 oder 72 Stunden)
PMA	Pectoralis muscle area
PMI	Pectoralis muscle index
pTLCd/r	Predicted total lung capacity (d=donor, r=recipient)

RAS	Restriktives Allograft Syndrom
ROI	Region of interest
RV	Residualvolumen
TLC	Total lung capacity
ctTLCr	Total lung capacity CT-Volumetrie (r=recipient)
VC	Vitalkapazität
VT	Atemzugvolumen
Vv.	Venae

1. Einleitung

1.1. Die menschliche Lunge

1.1.1. Anatomie

Die beiden Lungen befinden sich in den paarig angelegten Pleurahöhlen (cavitas pleuralis). Die Lungen reichen ventral bis weit vor den Herzbeutel und dorsomedial bis an die Wirbelsäule heran. Aufgrund der Asymmetrie des Herzens im Mediastinum ist die linke Pleurahöhle etwas kleiner als die rechte. Die Pleurahöhle selbst besteht aus zwei serösen Blättern, der Pleura visceralis und der Pleura parietalis, welche fest mit den Innenfaszien des Thorax verwachsen ist.

Zwischen den beiden Pleurablättern befindet sich eine „wasserklare Flüssigkeit“, welche ein Aneinandergleiten der beiden Pleurablätter ermöglicht. Aufgrund der Kapillarkraft der Flüssigkeit ist es der Lunge möglich, den Bewegungen des Thorax zu folgen. Die rechte Lunge setzt sich aus drei und die linke aus zwei Lappen zusammen. Die einzelnen Lappen lassen sich wiederum in Segmente unterteilen, sodass jede Lunge aus 10 Segmenten besteht. Die Belüftung der Lunge erfolgt über die Trachea, welche sich in einen linken und einen rechten Hauptbronchus, in Lappenbronchien, Segmentbronchien, Bronchiolen und zuletzt in die Sacculi alveolares aufteilt. Dort gelangt die Luft dann zuletzt in die Lungenbläschen (Alveolen). Die Alveolen haben einen Durchmesser von knapp 300 µm und die Gesamtanzahl liegt bei ca. 300 Millionen, was einer Gasaustauschfläche zwischen 100 bis 120 m² entspricht. Der Anschluss der Lunge an das Gefäßsystem erfolgt über die Lungenarterien bzw. -venen. „Die Aa. pulmonales führen sauerstoffarmes Blut zur Lunge; Vv. pulmonales führen sauerstoffreiches Blut von der Lunge zum Herzen“ (Schünke et al. 2018) und dienen somit als sogenannte Vasa publica dem Gasaustausch für den gesamten Organismus. Die Aufteilung der Aa. pulmonales erfolgt ähnlich der Aufzweigung des Bronchialbaums, wohingegen die Vv. pulmonales zwischen den einzelnen Lungensegmenten verlaufen. Neben den Vasa publica verfügt die Lunge zusätzlich über eine eigene Blutversorgung durch die Bronchialarterien und -venen, die Vasa privata (Schünke et al. 2018).

1.1.2. Physiologie

Neben metabolischen Aufgaben (z.B. die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II mittels „angiotensin converting enzyme“) ist die Hauptaufgabe der Lunge die Atmung. Es wird zwischen einer inneren und einer äußeren Atmung unterschieden. Bei der inneren Atmung handelt es sich um die Nahrungsstoffoxidation im Organismus wohingegen die äußere Atmung mit Hilfe der Lunge stattfindet. Ziel der äußeren Atmung ist der Gasaustausch. Zwei Prozesse sind nötig, um den Gasaustausch zu gewährleisten: Die Konvektion und die Diffusion.

O₂ gelangt „konvektiv mit der Atemluft in die Alveolen der Lunge (Ventilation = Belüftung), diffundiert von dort über die Alveolarwand in den Blutkreislauf, wird darin konvektiv weiter zum

Gewebe gebracht, wo es aus dem Blut schließlich zu den Mitochondrien im Inneren der zu versorgenden Zellen diffundiert. Das dort entstehende CO₂ geht den umgekehrten Weg.“(Silbernagl, Despopoulos, and Draguhn 2018)

Um in körperlicher Ruhe den O₂ Bedarf zu decken und das anfallende CO₂ abzugeben, ist beim Erwachsenen ein Atemzeitvolumen von 90-100 ml/kgKG/min notwendig. Das Atemzeitvolumen ist das Produkt aus Atemzugvolumen (beim Erwachsenen in Ruhe ca. 7ml/kgKG) und Atemfrequenz (beim Erwachsenen in Ruhe 8-16/min). Die treibende Kraft für die Ventilation sind Druckunterschiede zwischen der Umgebungsluft und den Alveolen. Während der Inspiration wird das Lungenvolumen durch Abflachung des Zwerchfells und Expansion des Thorax vergrößert, die Folge ist ein Einstrom von Luft in die Alveolen. Bei der Expiration verkleinern sich Thorax und Lunge der Eigenelastizität folgend, der intrapulmonale Druck erhöht sich und es folgt ein Ausstrom von Luft aus den Alveolen. Die Steuerung der Atmung erfolgt zentral über Neuronen des Atemzentrums in der Medulla oblongata. Alternierend werden verschiedenen Neuronengruppen aktiviert, wodurch es zu In- und Expiration kommt. Die Aktivität dieser Neurone wird unter anderem über zentrale und periphere Chemorezeptoren in der Aorta/ A. carotis sowie der Medulla oblongata reguliert.

Verändert sich z.B. der CO₂ Partialdruck und der pH-Wert im Liquor, reagieren die zentralen Chemorezeptoren und erhöhen oder erniedrigen die Ventilation. Über ein verändertes Atemzeitvolumen und eine veränderte CO₂ Elimination spielt die Lunge somit auch eine wichtige Rolle in der Regulation des Säure Basen Haushalts (Roissant, Werner, and Zwißler 2012; Silbernagl, Despopoulos, and Draguhn 2018).

1.1.3. Lungenvolumina

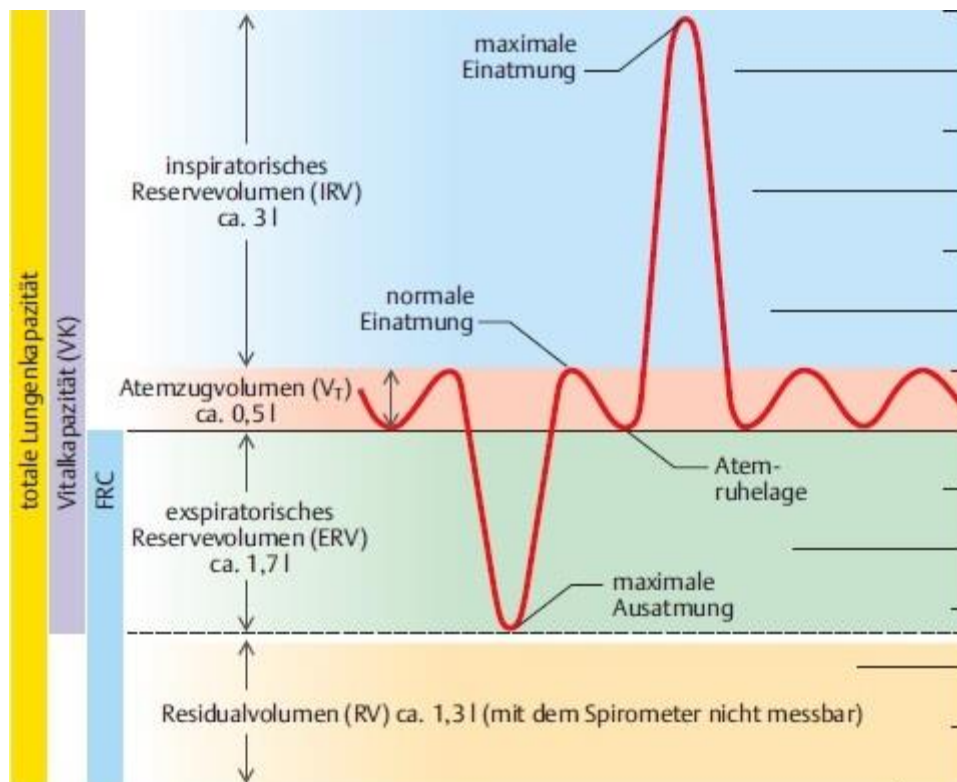


Abbildung 1: Lungenvolumina

(Silbernagl, Despopoulos, and Draguhn 2018)

„Nach einer normalen Ausatmung befinden sich Thorax und Lunge in einer entspannten Mittelstellung, der so genannten Atemruhelage.“ (Silbernagl, Despopoulos, and Draguhn 2018) Von diesem Punkt ausgehend werden folgende Lungenvolumina definiert:

Atemzugvolumen (V_T): Volumen, welches bei einer normalen Einatmung in Ruhe aufgenommen wird.

Inspiratorisches Reservevolumen (IRV): Volumen, welches bei maximaler Anstrengung zusätzlich eingeatmet werden kann.

Expiratorisches Reservevolumen (ERV): Volumen, welches bei maximaler Anstrengung zusätzlich ausgeatmet werden kann.

Residualvolumen (RV): Volumen welches bei maximaler Ausatmung noch in der Lunge verbleibt.

Folgende Kapazitäten werden als Summe aus verschiedenen Volumina definiert:

Vitalkapazität (VC): Summe aus Atemzugvolumen + Inspiratorisches Reservevolumen + Expiratorisches Reservevolumen

Totale Lungenkapazität (TLC): Summe aus Vitalkapazität + Residualvolumen

Funktionelle Residualkapazität (FRC): Summe aus Residualvolumen + expiratorisches Reservevolumen

Bis auf das Residualvolumen und die Kapazitäten, in welchen das Residualvolumen enthalten ist, können alle Größen mit einem Spirometer gemessen werden. Das Residualvolumen und somit auch die Totale Lungenkapazität können mit der Ganzkörper-Plethysmographie erfasst werden. Hierfür sitzt „der Proband in einer luftdichten Kammer und atmet durch ein Gasstrommessgerät. Gleichzeitig werden die atemabhängigen Luftdruckänderungen am Mund und in der Kammer fortlaufend registriert.“ (Silbernagl, Despopoulos, and Draguhn 2018) Aus den erfassten Größen kann das Residualvolumen und somit auch die Totale Lungenkapazität errechnet werden.

Forcierte expiratorische Einsekundenkapazität (FEV1): Volumen, welches nach maximaler Inspiration innerhalb einer Sekunde ausgeatmet werden kann. Meistens wird dieser Wert als Anteil der Vitalkapazität angegeben (Silbernagl, Despopoulos, and Draguhn 2018).

1.2. Lungenerkrankungen

Neben Lungengefäßerkrankungen werden im Rahmen der Lungentransplantation vor allem zwischen obstruktiven und restriktiven Erkrankungen unterschieden (Bundesärztekammer 2017).

1.2.1. Obstruktive Lungenerkrankungen

Definition „Obstruktion“: Verengung der Atemwege

Bei obstruktiven Lungenerkrankungen kommt es durch eine Erhöhung des Atemwiderstands zu einer gesteigerten Atemarbeit. Wie bereits beschrieben, erfolgt die Expiration vor allem aufgrund der Eigenelastizität von Thorax und Lunge. Bei schwerer Obstruktion muss nun die Lunge zur Vergrößerung der Retraktionskraft stärker vorgedehnt werden. „Bei schwerer Obstruktion ist die Expiration so verlangsamt, dass sie von der Inspiration vor Erreichen des normalen Ruhevolumens unterbrochen wird. Es kommt zur Hyperinflation.“ (Braun and Dormann 2009) Die Folge ist eine Erhöhung des Residualvolumens sowie der Totalkapazität. FEV1 und FEV1/VC sind ebenfalls erniedrigt. Eine durch die Obstruktion bedingte Minderbelüftung der Alveolen führt initial zu einem

Abfall des PaO_2 und sukzessiv auch zu einem Anstieg des paCO_2 (Braun and Dormann 2009; Piper 2013).

1.2.2. Restriktive Lungenerkrankungen

Definition „Restriktion“: verminderte Dehnbarkeit der Lunge oder der Brustwand

Die Dehnbarkeit der Lunge ist unter anderem aufgrund diffuser Fibrosierungsprozesse (z.B. bei Sarkoidose, idiopathischer Fibrose, Strahlenfibrose) eingeschränkt. Die Folge ist eine erschwerte Inspiration mit gesteigerter Atemarbeit. Aufgrund der verminderten Belüftung kann es zu einer respiratorischen Insuffizienz kommen. Das Atemzugvolumen, das inspiratorische Reservevolumen, das Residualvolumen und die Totalkapazität sind vermindert. Der absolute Wert der FEV1 ist ebenfalls erniedrigt. Der Quotient aus FEV1/VC bleibt jedoch normwertig (Braun and Dormann 2009; Piper 2013).

1.2.3. Pulmonale Hypertonie

Definition „pulmonale Hypertonie“: chronischer Anstieg des invasiv gemessenen pulmonal-arteriellen Mitteldruck (mPAP) ≥ 25 mmHg

In Folge einer progredienten Erkrankung der Lungengefäße kommt es zu einem Anstieg des pulmonal-arteriellen Gefäßwiderstands, zu vermindertem pulmonalen Gasaustausch mit einem Abfall des PaO_2 und einer prognostisch limitierenden Rechtsherzinsuffizienz. In der Lungenfunktionsdiagnostik zeigen sich in der Regel nur leichte Veränderungen (Rubin 1997; Sommer et al. 2016).

1.3. Lungentransplantation

1.3.1. Demographie

Nach Ausschöpfung aller konservativen Therapiemethoden stellt die Lungentransplantation im Endstadium verschiedener pulmonaler Erkrankungen eine etablierte Therapieoption dar. Im Vergleich zu anderen Organtransplantationen ist das Langzeitüberleben bei Lungentransplantation deutlich schlechter. „Nach Angaben der International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) überleben 79% der Patienten im ersten Jahr, 71% nach 3 Jahren, 53% nach 5 Jahren und lediglich 31% nach 10 Jahren. Zum Vergleich ist die Fünfjahresüberlebensrate bei Herztransplantation mit 72% deutlich besser. Derzeit werden pro Jahr international etwa 3700 Lungentransplantationen (in Deutschland ca. 300) durchgeführt.“ (Sommerwerck et al. 2014) An der LMU wurden in den Jahren 2012 73, 2013 und 2014 je 56 und 2015 36 Lungentransplantation durchgeführt.

1.3.2. Indikationen

Unter folgenden Bedingungen kann prinzipiell „bei allen diffusen Lungenerkrankungen“

(Sommerwerck et al. 2014) die Indikation zur Lungentransplantation gestellt werden:

- Schwer eingeschränkte Lebensqualität infolge respiratorischer Insuffizienz (NYHA III)
- Natürliche Zweijahresüberlebensrate ohne Lungentransplantation <50% und ausgeschöpfter konservativer Therapie
- Alter ≤ 65 Jahre (abhängig vom biologischen Alter und den Komorbiditäten)

Maligne Tumorerkrankungen in den letzten 2 Jahren, fortgeschrittene Dysfunktion anderer Organe, psychosoziale Störungen zählen unter anderem zu den Kontraindikationen einer Lungentransplantation (Sommerwerck et al. 2014).

Ausführlichere Auflistungen der Kontraindikation sind in der Literatur beschrieben (Kamler and Pizanis 2013)(Siehe Anhang 7.1.). Da sich die Therapie im Rahmen einer Lungentransplantation hochkomplex gestaltet, sollte jede Indikation zur Listung eines Patienten nach individueller Begutachtung im Rahmen einer interdisziplinären Konferenz (Transplantationschirurg, Pneumologe, und ein nicht zum Transplantationsprogramm gehöriger Arzt) erfolgen (Sommerwerck et al. 2014). Folgende Erkrankungen, in der Auflistung mit prozentualem Anteil dargestellt, sind international häufige Indikation für eine Lungentransplantation (Fuehner, Welte, and Gottlieb 2012):

- 35% COPD
- 23% Lungenfibrose
- 17% Mukoviszidose
- 3% pulmonaler Hypertonus

1.3.3. Allokation und lung allocation score

Sind alle Voraussetzungen erfüllt und die Indikation zur Lungentransplantation wurde gestellt, kann der Patient mit dessen Einwilligung bei Eurotransplant gemeldet werden. Dort erfolgt die Erfassung aller potenziellen Empfänger sowie die Koordination der Spenderorgane. Aufgrund langer Wartezeiten und einer hohen Wartelistenmortalität wurde 2005 in den USA der lung allocation score (LAS) eingeführt. Dieser wurde 2011 in einer adaptierten Version von Eurotransplant übernommen. Basierend auf den 4 großen Indikationsgruppen (COPD, Lungenfibrose, Mukoviszidose und pulmonal arterieller Hypertonus) wurde retrospektiv die Wartelistenmortalität analysiert und ein Berechnungsmodell entwickelt, welches „zu einer Priorisierung von Patienten mit hoher Dringlichkeit und guter postoperativer Überlebensrate unter Vernachlässigung der Wartezeit“ (Sommerwerck et al. 2014) führte. Der LAS wird aus verschiedenen Messwerten (z.B. VC, Sechsinutengehstrecke) erhoben und kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen (Sommerwerck et al. 2014). In den 3-Jahres-Zeiträumen vor (2009-2011) und nach (2012-2014) Einführung des LAS in Deutschland verkürzte sich

die mediane Wartezeit von 199 Tage auf 84 Tage. Der Anteil der Patienten mit restriktiven Lungenerkrankungen nahm bei den Transplantierten zu. Die Wartelisten-Sterblichkeit sank und das 1-Jahres-Überleben nach Transplantation verbesserte sich (Gottlieb et al. 2017). Für den Zeitraum von 2011 bis 2016 konnte für die in München durchgeführten Transplantationen, ebenfalls nach Einführung des LAS, gezeigt werden, dass der Anteil der lungentransplantierten Patienten mit einer fibrotischen Erkrankung von 27% auf 54% anstieg. Jedoch zeigte sich keine Veränderung hinsichtlich der Wartezeiten (Schuba et al. 2018).

1.3.4. Entnahme und Implantation des Spenderorgans

Die häufigste Todesursache von Organspendern ist die Subarachnoidalblutung. Nach gründlicher Spenderevaluation (u.a. Anamnese, Röntgenthorax, Bronchoskopie) und Feststellung des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls folgt die Organentnahme. Die Entnahme wird über eine mediane Sternotomie durchgeführt. Nach Explantation des Herzens wird die Lunge zunächst retrograd mit je ca. 200 ml kalter (6°C) Konservierungslösung perfundiert. Die Lungen werden beidseits aus dem Thorax herausgetrennt und die Trachea wird ca. 3-4 Ringe oberhalb der Carina durchtrennt. Der Transport des Explantats erfolgt bei ca. 4-5°C. Die Ischämiezeit sollte 6 Stunden nicht überschreiten. Die Doppellungenimplantation erfolgt üblicherweise das Sternum schonend über bilaterale Thorakotomien und wenn notwendig durch eine Clamshell-Thorakotomie. Nach einseitigem Abklemmen der Pulmonalgefäße und Absetzung des Hauptbronchus wird die native Lunge explantiert. Anschließend wird das Spenderorgan durch End-zu-End Anastomosen der abgesetzten Strukturen implantiert. Es folgt die Wiederholung der Operationsschritte auf der Gegenseite. Zuletzt wird der Thorax wieder verschlossen und der Patient beatmet auf die Intensivstation verlegt (Sommerwerck et al. 2014).

1.3.5. Volumenreduktion

Bei einer ausgeprägten Größendiskrepanz zwischen Spender- und Empfängerlunge besteht die Möglichkeit, die Spenderlunge zu verkleinern. Es kann entweder nur ein einzelner Lungenlappen transplantiert werden oder eine Lappenresektion, eine Segmentresektion und eine atypische („Wedge“) Resektion an der Spenderlunge durchgeführt werden. Bei einer Studie mit 51 Patienten, welche eine Volumenreduktion der Spenderlunge erhielten, war die Verweildauer auf der Intensivstation (15 vs. 17 Tage) etwas länger und das 3 Monatsüberleben etwas vermindert (86,3% vs. 92%) im Vergleich zu Patienten bei denen eine reguläre Doppellungentransplantation durchgeführt wurde (Aigner et al. 2004). Es gibt keine Aussage dazu, ab welcher Größendiskrepanz eine Volumenreduktion der Spenderlunge sinnvoll ist (Mason et al. 2009).

1.3.6. Primär offener Thorax

Bei verschiedenen intraoperativen Komplikationen (z.B. verlängerte Ischämiezeit des Spenderorgans, erworbene Koagulopathie/ Blutungskomplikationen und eine zu große Spenderlunge) ist es eine etablierte chirurgische Option, den Patienten mit einem „primär offenen Thorax“ auf die Intensivstation zu verlegen. Eine Option ist es, sowohl die Haut als auch den knöchernen Thorax vorübergehend nur mit Verbandsmaterial zu verschließen. In einer „matched cohort“ Analyse konnte gezeigt werden, dass ein „primär offener Thorax“ das Ausmaß einer „primary graft dysfunction“ bei Patienten mit einem überdimensionierten Spenderorgan, anhaltender Blutung, akutem Lungenödem und hämodynamischer Kompromittierung reduzieren kann (Shigemura et al. 2014).

1.3.7. Extrakorporale Membran Oxygenierung (ECMO)

Veno-venöse ECMO ist ein primär pulmonales Unterstützungsverfahren. Blut wird venös entnommen und als oxygeniertes Blut nahe dem rechten Vorhof zurückgegeben. Es wird bei therapierefraktärer Hypoxie verwendet (Wilhelm 2013).

Veno-arterielle ECMO ist ein primär kardiales Unterstützungsverfahren. Blut wird aus dem rechten Vorhof drainiert und das oxygenierte Blut wird in die Aorta zurückgegeben (Wilhelm 2013). Es kann z.B. bei drohendem Rechtsherzversagen bei pulmonalem Hypertonus verwendet werden (C. W. Hoopes et al. 2013).

Beide Verfahren können sowohl prä-, intra- als auch postoperativ zum Einsatz kommen.

Präoperative Beatmung ist mit einer höheren Sterblichkeit nach Transplantation assoziiert (C. Hoopes et al. 2011). An der ECMO können Patienten mit und ohne Intubation bis zur Transplantation am Leben gehalten werden („Bridge to Transplantation“). In einer Fallserie mit 31 Patienten zeigten sich keine Unterschiede in den 1-, 3- und 5- Jahresüberlebensraten im Vergleich zu Patienten ohne ECMO Einsatz. In der genannten Arbeit betrug die maximale Dauer an der ECMO 53 Tage (C. W. Hoopes et al. 2013). In einer kleinen Fallserie mit 10 Patienten betrug die maximale Dauer an der ECMO auf unserer Intensivstation sogar 114 Tage (Dolch et al. 2009). Bei Patienten mit schwerer PGD kommt es teilweise trotz invasiver Beatmung und ausgeschöpfter medikamentöser Therapie zu anhaltend insuffizientem Gasaustausch mit Oxygenierungsversagen. In diesen Fällen stellt eine postoperative ECMO Therapie eine lebensrettende Therapieoption dar (Fischer et al. 2007).

1.3.8. Postoperative Komplikationen

1.3.8.1. Primary graft dysfunction (PGD)

„Primary graft dysfunction“ ist ein häufiges Syndrom in der Frühphase nach einer Lungentransplantation. Klinisch manifestiert sich die PGD durch diffuse Infiltrate im Röntgenbild des

Thorax sowie einer Hypoxämie. Das Ausmaß der Hypoxämie bestimmt den Schweregrad (PGD Grad 0-3). Die PGD wird unmittelbar postoperativ sowie 24 Stunden, 48 Stunden und 72 Stunden nach der Transplantation erhoben. Die Inzidenz der PGD beträgt zu den frühen Zeitpunkten nach Transplantation (T0 und T24) um die 30% und wird zu den späteren Zeitpunkten (T48 und T72) mit 15-20% beziffert (Diamond et al. 2017). Die Risikofaktoren, die zur Entwicklung einer PGD führen, sind vielseitig. Eine lange Ischämiezeit des Spenderorgans, das Alter des Spenders, Zigarettenkonsum des Spenders sowie die Grunderkrankung des Empfängers, Alter und Geschlecht des Empfängers und Fettleibigkeit des Empfängers scheinen das Risiko für die Entstehung einer PGD zu beeinflussen (Diamond et al. 2017).

Es konnte gezeigt werden, dass das Auftreten einer PGD stark mit schlechten Kurz- und Langzeitergebnissen korreliert (Snell et al. 2017). So wurde demonstriert, dass Patienten mit PGD ein deutlich höheres 30-Tage Mortalitätsrisiko aufweisen (42,1%) als Patienten ohne PGD (6,1%). Nach einem Jahr war das relative Sterberisiko immer noch erhöht (HR 1,35) (Christie et al. 2005). Der optimale Zeitpunkt für die Erhebung der PGD (0,24,48 oder 72 Stunden) wird noch diskutiert. Es gibt jedoch Hinweise, dass das Auftreten einer PGD Grad 3 zu späteren Zeitpunkten (48 oder 72 Stunden) am besten mit dem Langzeitüberleben korreliert (Snell et al. 2017).

1.3.8.2. Andere Komplikationen

Neben der PGD stellen Infektion und Sepsis eine häufige Todesursache in der Früh- und Spätphase nach Transplantation dar. Postoperative Beatmung, Immunsuppression, abgeschwächter Hustenstoß, Schluckstörungen und eine gestörte Muko-clearance sind Faktoren, die eine Infektion begünstigen. 75% der Infektionen nach einer Lungentransplantation sind pulmonalen Ursprungs und treten vor allem in den ersten 6 postoperativen Monaten auf (Fuehner, Welte, and Gottlieb 2012).

Bis zu 40% der Patienten erleiden im ersten Jahr nach der Transplantation eine akute zelluläre oder antikörpervermittelte Abstoßungsreaktion (Fuehner, Welte, and Gottlieb 2012).

Chronische Abstoßungsreaktionen sind die häufigste Ursache für Langzeit- morbidität und - mortalität. Die chronische Abstoßung manifestiert sich in einer zunehmenden Atemwegsobstruktion. Respiratorisches Versagen und sekundäre Infektionen sind die Folge. Unter dem Begriff CLAD („chronic lung allograft dysfunction“) werden die verschiedenen Phänotypen der chronischen Abstoßungsreaktion unterschieden. Hierzu gehören die neutrophile reversible Allograft- Dysfunktion (NRAD), das Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS) und das restriktive Allograft Syndrom (RAS) (Sommerwerck et al. 2014). Das Bronchiolitis obliterans Syndrom tritt in bis zu 64% der Lungentransplantation innerhalb der ersten 5 Jahre auf und trägt somit erheblich zum schlechten Langzeitüberleben nach Lungentransplantationen bei. Die Diagnose erfolgt nach Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen (z.B. Infektion oder akute Abstoßung). Der BOS-Grad wird als

relativer Abfall der FEV1 im Vergleich zum postoperativen Ausgangswert angegeben. Histologisch ist das BOS durch submuköse Fibrose im Bereich der Bronchiolen gekennzeichnet (Todd and Palmer 2011).

Bei ca. 20% der Empfänger kommt es im postoperativen Verlauf zu Atemwegskomplikationen. Diese sind durch Durchblutungsprobleme im Bereich der Bronchusanastomosen bedingt. Dehiszenzen im Bereich der Anastomosen können die Folge sein, was wiederum zu einer Mediastinitis, einem Pneumothorax oder Blutungen führen kann (Fuehner, Welte, and Gottlieb 2012).

1.4. Größenkompatibilität

Bei deutlich zu kleinen Spenderlungen kann es prolongiert zu Pleuraergüssen oder sogar Pleuraempyemen kommen. Atelektasen, Sekretretention und hämodynamische Kompromittierung können die Folge einer zu großen Spenderlunge sein (Hwang et al. 2016).

Laut den Richtlinien zur Organtransplantation der Bundesärztekammer gilt „eine Spenderlunge als größenkompatibel, wenn die berechnete TLC des Spenders bis zu 10% geringer oder bis zu 20% größer als die berechnete (...) TLC des Empfängers ist.“ (Bundesärztekammer 2017)

Die predicted total lung capacity (pTLC) basiert auf einer Formel der European Respiratory Society, welche in Abhängigkeit von Größe und Geschlecht bei lungengesunden Patienten die Totale Lungkapazität vorhersagen soll. Die Formel gilt für Patienten im Alter von 18-70 Jahren und einer Größe von $\geq 120\text{cm}$ (Bundesärztekammer 2017; Ouwens et al. 2002). Von Eurotransplant werden die folgenden Formeln verwendet:

Männlicher Spender: $\text{TLC [L]} = 7,99 \times [\text{height in m}] - 7,08$

Weiblicher Spender: $\text{TLC [L]} = 6,60 \times [\text{height in m}] - 5,79$

Für die jeweiligen Empfänger kommen die gleichen Formeln zur Anwendung (Eurotransplant 2014).

Die pTLC reflektiert nicht die tatsächliche TLC bei Patienten im Endstadium einer Lungenerkrankung (Eberlein et al. 2013). Neben der pTLC gibt es die Möglichkeit das Lungenvolumen mittel Bodyplethysmographie (aTLC) zu vermessen. Patienten mit einer restriktiven Lungenerkrankung haben eher eine unterdurchschnittliche TLC ($\text{aTLC} < \text{pTLC}$) und auch die Größe der Thoraxhöhle ist aufgrund verkleinerter Abstände zwischen den Rippen vermindert. Bei Patienten mit Lungenfibrose konnte man feststellen, dass die aTLC im Median 3 Liter unter der pTLC lag. Patienten mit einer obstruktiven Erkrankung habe eine überdurchschnittliche TLC ($\text{aTLC} > \text{pTLC}$), hier vergrößert sich die Thoraxhöhle aufgrund vergrößerter Abstände zwischen den Rippen und einem abgeflachten

Zwerchfell. Bei diesen Patienten war die aTLC im Median 1,5 Liter höher als die pTLC (Bundesärztekammer 2017; Hwang et al. 2016; Mason et al. 2009).

Lungenvolumenmessungen mittels CT (TLCct) sind ebenfalls möglich. Hwang et al. konnten bei Lungentransplantations-Kandidaten zeigen, dass die TLCct unabhängig des Erkrankungsbild (Obstruktiv oder Restriktiv) kleiner ist als die pTLC. In der restriktiven Gruppe war der Effekt jedoch ausgeprägter, hier war die TLCct im Mittel 2,02 Liter geringer als die pTLC. In der Obstruktiven Gruppe betrug die Differenz lediglich 1,13 Liter (Hwang et al. 2016).

Das optimale Größenverhältnis zwischen Spender- und Empfänger-lunge, in Abhängigkeit der Grunderkrankung sowie die beste Methode um das Lungenvolumen des Empfängers zu bestimmen, sind derzeit noch unklar (Hwang et al. 2016).

Unter Verwendung der pTLC für das Lungenvolumen des Empfängers konnte unabhängig der Grunderkrankung gezeigt werden, dass eine Überdimensionierung des Spenderorgans mit einem besseren Überleben verbunden und die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines BOS reduziert ist (Bundesärztekammer 2017; Eberlein et al. 2013; Eberlein, Permutt, et al. 2012).

Bei Patienten mit Lungenemphysem ist unter Verwendung der aTLC sowohl eine Über- als auch eine Unterdimensionierung des Spenderorgans mit einem schlechteren Überleben verbunden. In der genannten Studie wurden sowohl Single- als auch bilaterale Lungentransplantationen eingeschlossen (Bundesärztekammer 2017; Mason et al. 2009).

Für CT Vermessungen fehlen Aussagen zur Korrelation zwischen einer Größendiskrepanz und dem Outcome.

1.5. Pectoralis muscle area (PMA)

Sarkopenie ist definiert als Verlust von Muskelmasse und -funktion im Rahmen des Alterns, aufgrund von Mangelernährung, physikalischer Inaktivität oder aufgrund chronischer Erkrankungen. Bei Lungentransplantations-Patienten konnte gezeigt werden, dass eine verminderte präoperative Muskelmasse mit einer erhöhten Mortalität, einer verlängerten Beatmungsdauer, einer verlängerten Verweildauer auf der Intensivstation und mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine postoperative Tracheotomie einhergeht (Kelm et al. 2016; Weig et al. 2016). In den genannten Studien wurde die Muskelmasse im Bereich der Lendenwirbelsäule vermessen. Eine weitere Möglichkeit den Muskelstatus des Patienten zu evaluieren ist die Pectoralis Muscle Area (PMA). Hierbei wird die Muskelfläche der Brustmuskeln knapp oberhalb des Aortenbogens vermessen (Kim et al. 2017). Für Patienten mit COPD konnte gezeigt werden, dass die Pectoralis Muscle Area invers mit der Schwere der Erkrankung korreliert (McDonald et al. 2014). Bei Lungentransplantations-

Patienten zeigte sich, dass Patienten mit COPD im Verhältnis zur Körpergröße ($PMI = PMA \text{ cm}^2/\text{m}^2$) präoperativ eher niedrige PMI Werte haben und diese nach der Transplantation wieder ansteigen und Patienten mit Lungenfibrose eher höhere PMI Werte haben und diese nach der Transplantation abfallen. Hohe präoperative PMI-Werte gehen mit einer verlängerten Intensivverweildauer nach einer Lungentransplantation einher. Es fehlen weitere Untersuchungen für die Korrelation zwischen präoperativen PMI Werten und dem Outcome (Gloria et al. 2017).

1.6. Fragestellung der Arbeit

In der folgenden retrospektiven Arbeit habe ich untersucht, ob eine Größendiskrepanz unter Verwendung der aTLC bzw. der TLCct zwischen Spender- und Empfänger-lunge vorliegt und ob eine mögliche Größendiskrepanz unter Verwendung der TLCct Einfluss auf das Outcome hat. Im Rahmen der Regressionsanalysen wurde der präoperative PMI- Wert als Kovariate berücksichtigt und ebenfalls untersucht ob dieser einen Einfluss auf das Outcome hat. Zusätzlich erfolgte eine zeitliche Darstellung der PMI Werte für die unterschiedlichen Grunderkrankungen.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

In meiner Arbeit analysierte ich retrospektiv die Daten aller Patienten, die im Zeitraum vom 10.12.2011 bis zum 31.08.2016 im Klinikum Großhadern eine Doppellungentransplantation erhielten und bei denen im Rahmen der Evaluationsuntersuchungen mindestens eine CT-Untersuchung des Thorax angefertigt wurde. Vor Beginn des Forschungsvorhabens wurde die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München konsultiert und ein zustimmendes Votum eingeholt.

2.2. Patientenbezogene Daten

Alle patientenbezogenen Daten wurden anhand der Fallnummer oder des Geburtsdatums aus den klinikinternen Datenbanken (LAMP, Klinisches Arbeitsplatzsystem (KAS) und Narkodata) bezogen.

Folgende Daten wurden erhoben:

Größe, Geschlecht, Gewicht, Grunderkrankung, Datum der Transplantation, letzter LAS vor Transplantation, Lungenfunktionsdiagnostik (präoperativ [kleinster zeitlicher Abstand zum präoperativen CT], 6 und 12 Monate postoperativ), Einsatz einer ECMO (prä-/intra-/post-operativ), Beatmungsdauer bis zur initialen Extubation, prä-/post-operative Tracheotomie, Intensivverweildauer in Tagen, Dauer der Transplantation, Ischämiezeiten, CMV-Status des Empfängers und Spenders, primär offener Thorax, Volumenreduktion bei der initialen OP, Überleben 30 Tage/ 6 Monate/ 1 Jahr.

Sowohl bezüglich der Lungenfunktionsdiagnostik als auch der CT-Diagnostik wurde bei mehreren vorhandenen Untersuchungen diejenige Diagnostik mit dem kürzesten zeitlichen Abstand zur durchgeführten Transplantation gewählt.

2.2.1. Primary graft dysfunction (PGD)

PGD wurde 72 Stunden nach Reperfusion der zweiten transplantierten Lunge erhoben. Wie in den Guidelines der International Society of Heart and Lung Transplantation beschrieben, wurden je nach Horowitz-Quotient und Röntgenbefund 4 Schweregrade der PGD definiert (Snell et al. 2017; Veit et al. 2019):

Grade	Pulmonary edema on chest X-ray	PaO ₂ /FiO ₂ ratio
PGD grade 0	No	Any
PGD grade 1	Yes	> 300
PGD grade 2	Yes	200 to 300
PGD grade 3	Yes	< 200

Abbildung 2: Primary Graft Dysfunction, Grading

Im Falle einer Sauerstofftherapie über eine Nasenbrille oder Sauerstoffmaske wurde je nach Röntgenbefund (Ödem ja oder nein) Grad 1 bzw. 0 vergeben. Jeder Patient mit ECMO-Therapie wurde als Grad 3 gewertet.

2.2.2 Spenderinformationen

Die jeweiligen Spenderinformationen (Größe, Gewicht, paO_2 und FiO_2) wurden aus den Donor-Sheets von Eurotransplant im Transplantationszentrum der LMU eingeholt.

2.3. Bildgebung und Verarbeitung

Zur CT-Volumetrie der Lunge gibt es verschiedene Software-Pakete, welche alle auf demselben Prinzip basieren. Automatisiert werden die zur Lunge gehörenden Voxel in einer CT-Diagnostik identifiziert und anschließend das Lungenvolumen daraus berechnet. Es konnte gezeigt werden, dass verschiedene Software-Pakete, unter anderem auch das Osirix MD System ähnliche Ergebnisse für das berechnete Lungenvolumen erzielen (Nemec et al. 2015). Für die Lungenvolumenmessung haben wir uns, wie andere Autoren auch, für Hounsfield Werte zwischen -400 und -1024 HU entschieden (Hwang et al. 2016). Für einen unteren Schwellenwert zwischen -200 bis -400 HU konnten keine signifikanten Unterschiede im gemessenen Lungenvolumen festgestellt werden (Kauczor et al. 1998). Für die Vermessung von Skelettmuskeln sind Hounsfield Grenzwerte zwischen -30 bis +150 HU häufig verwendete Werte (Hayashi et al. 2016). Die Identifikation des Schnittbildes knapp oberhalb des Aortenbogens zur Messung der PMA ist einfach zu reproduzieren und wurde bereits von mehreren anderen Arbeitsgruppen verwendet (Kim et al. 2017; McDonald et al. 2014). Im Rahmen der Lungenvolumenvermessung konnte als Limitation der Methode festgestellt werden, dass bei Vorliegen verschiedener Pathologien (z.B. Pneumothorax, Pleuraerguss) der Lunge die Messung nicht mehr korrekt durchgeführt werden konnte.

2.3.1. CT Diagnostik

Im Rahmen der Evaluations Untersuchungen erhalten alle Patienten, die für eine Lungentransplantation gelistet werden, ein CT-Thorax. Es wurde darauf geachtet, dass die CT-Bilder in Inspiration entstanden sind, dass das CT mit dem kleinsten zeitlichen Abstand zur Transplantation sowie keine low-dose CTs verwendet wurden.

2.3.2. OsirixMD-System

Zur Lungenvolumenvermessung und Bestimmung der pectoralis muscle area wurde das OsirixMD-System (OsiriX MD v.8.0.2.) der Firma Pixmeo auf einem Mac Mini (2,6 GHz Intel Core i5, 8GB 1600 MHz DDR3) verwendet.

2.3.3. Lungenvolumenvermessung und Erfassen der pectoralis muscle area

2.3.3.1. Ablauf der Lungenvolumenmessung

Zur Erfassung des Lungengewebes unter Ausschluss der umgebenden Weichteilgewebe und der großen Gefäße innerhalb der Lunge wurde das Hounsfield-Fenster zwischen -1024 bis -400 HU gesetzt (Hwang et al. 2016). Die Isolation des Lungengewebes wurde mit dem Programm Osirix wie folgt durchgeführt (Ariani, Carotti, and Gutierrez 2014):

1. Öffnen des entsprechenden CTs mit dem Programm Osirix (Abbildung 3)
2. Auswahl Menüpunkt: ROI -> Grow Region (Abbildung 4)
3. In dem sich öffnenden Fenster: 1. Festlegen der HU-Grenzen, 2. Lungengewebe markieren, 3. Berechnen (Abbildung 5)
4. Auswahl Menüpunkt: ROI -> ROI-Volumen -> berechne Volumen (Abbildung 6)
6. Visuelle Kontrolle in der 3D-Darstellung ob die gesamte Lunge dargestellt wird und ob fälschlicherweise anderes Gewebe miterfasst wurde (Abbildung 7)



Abbildung 3: Osirix CT Lunge

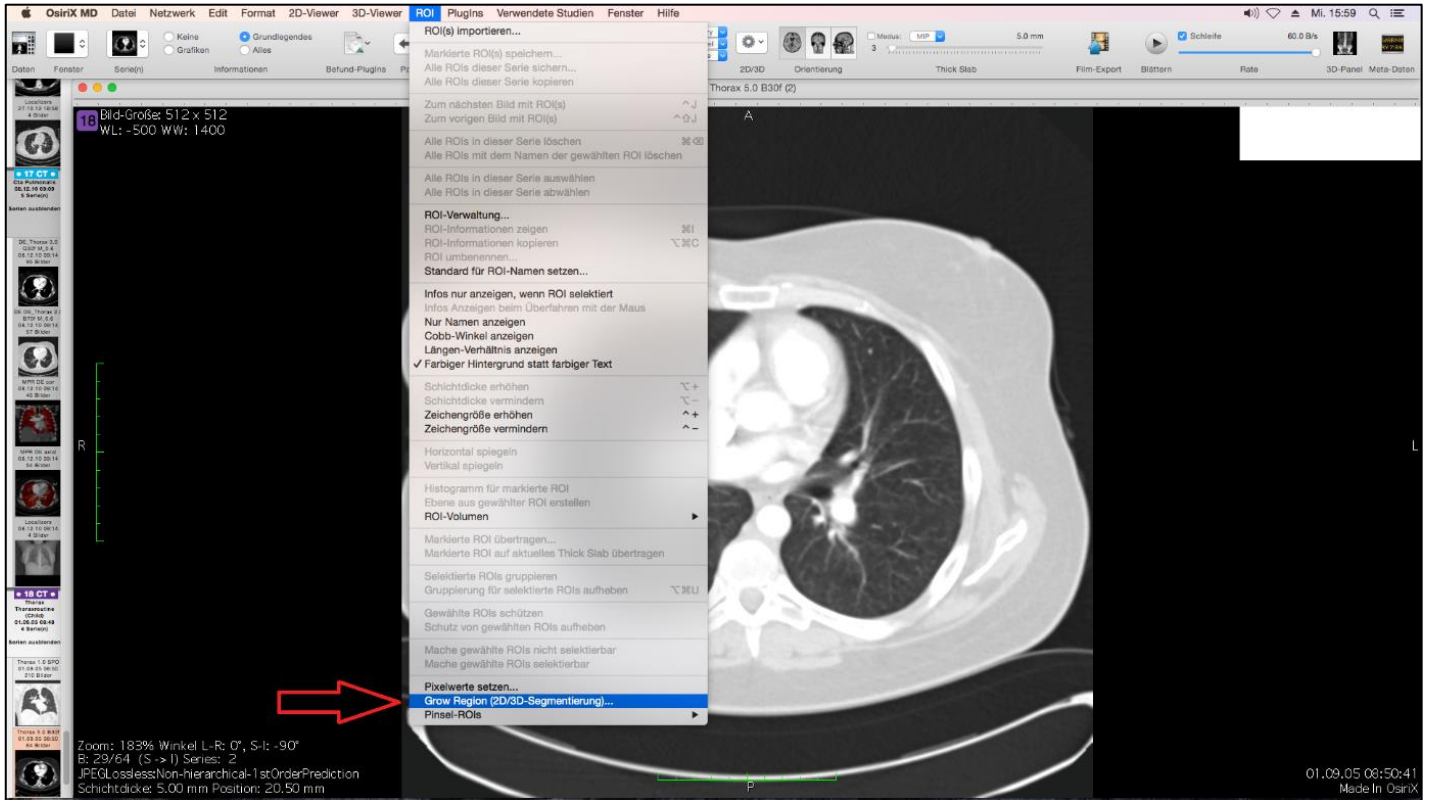


Abbildung 4: Osirix CT Lunge, Grow Region

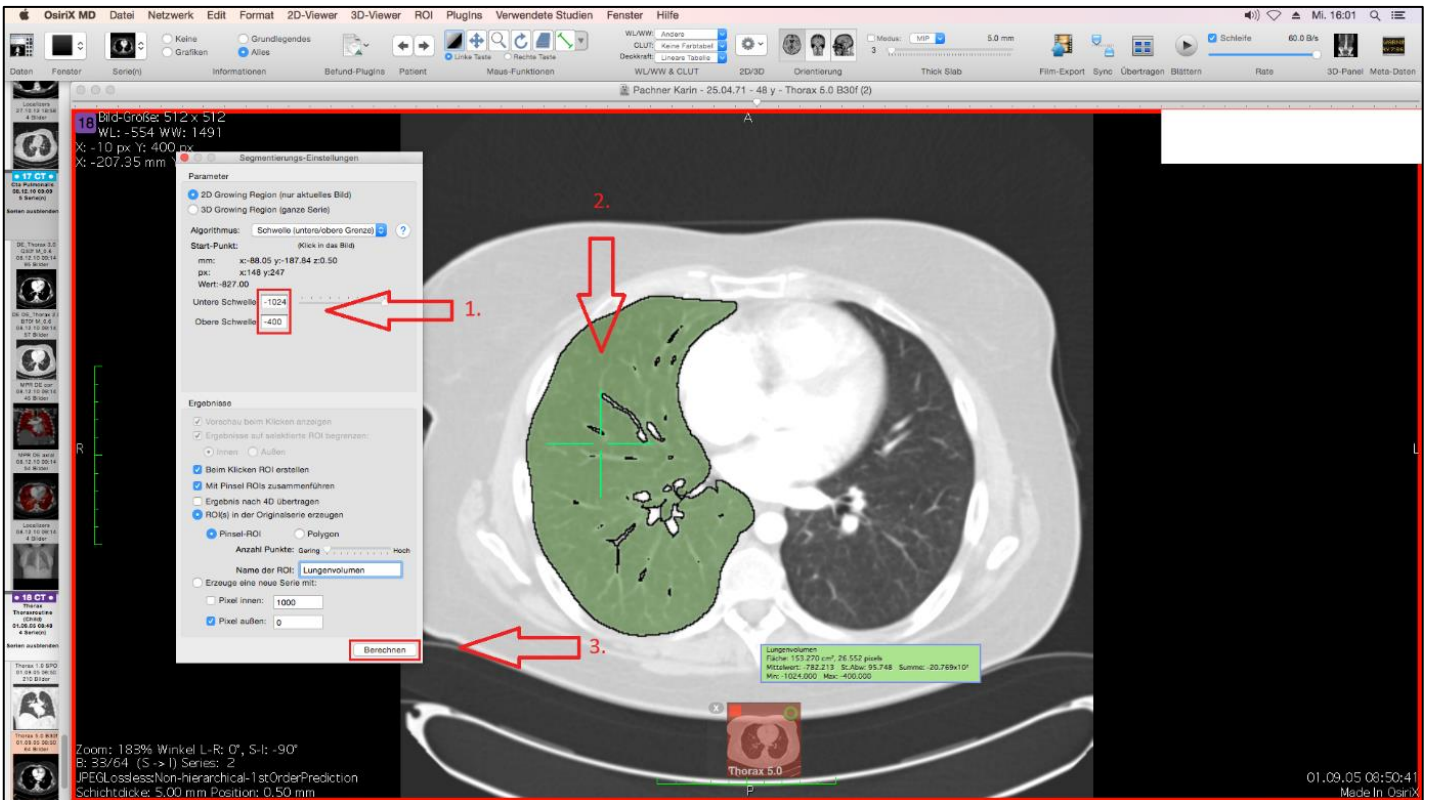


Abbildung 5: Osirix CT Lunge, 1. HU einstellen, 2. Lungengewebe markieren, 3. Berechnen

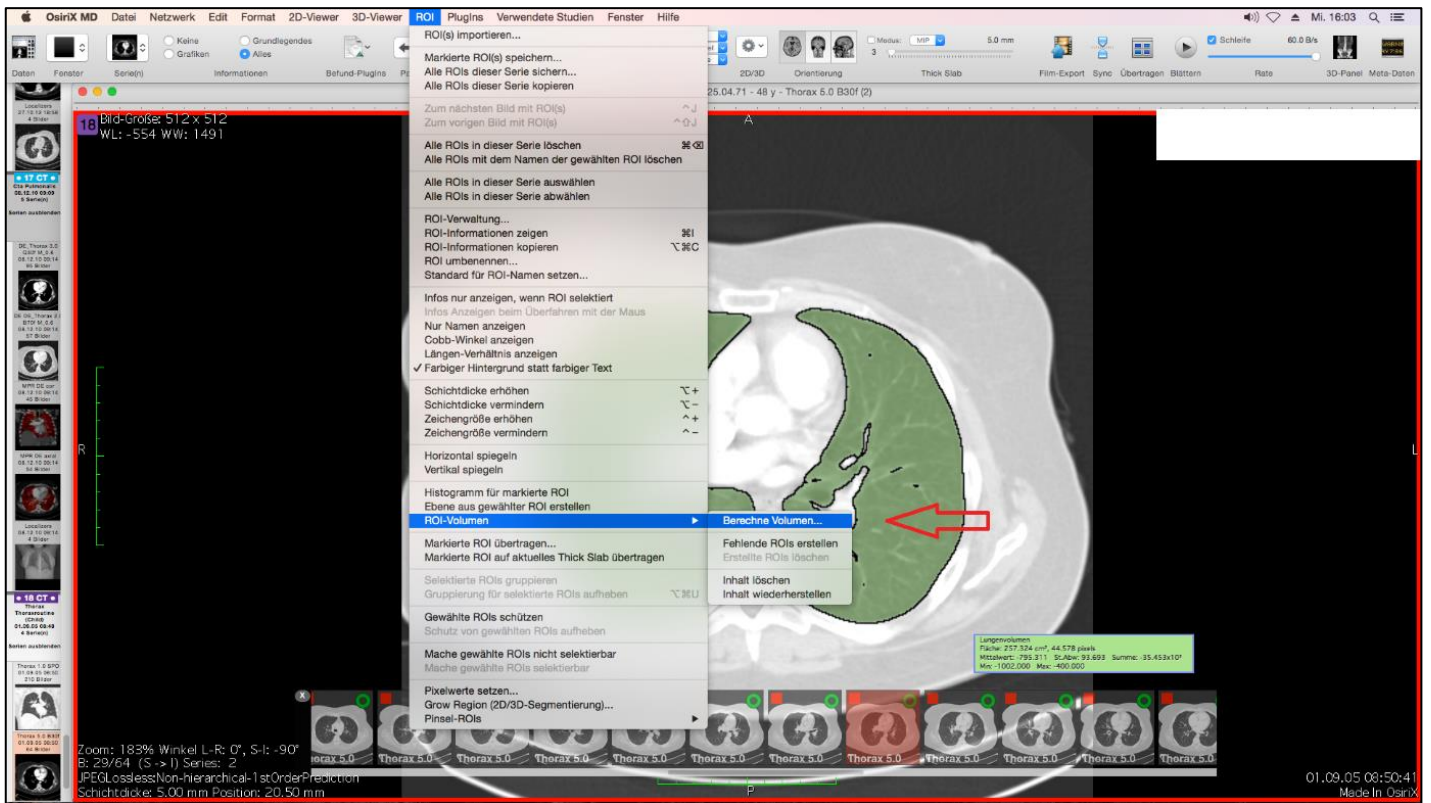


Abbildung 6: Osirix CT Lunge, ROI-Volume, Berechne Volumen

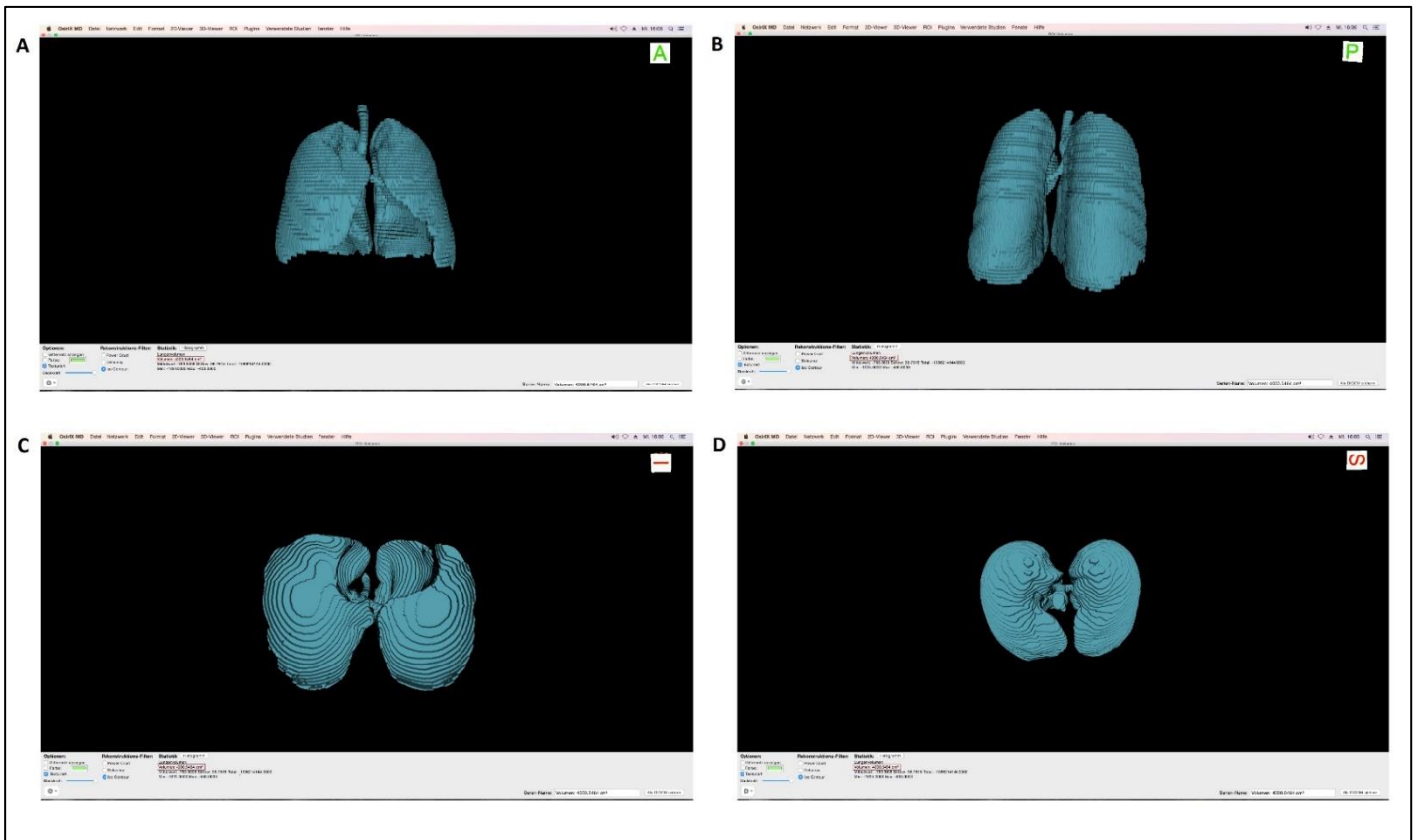


Abbildung 7: Osirix 3D-Modell Lunge, A anterior, B posterior, C inferior, D superior

2.3.3.2. Pectoralis muscle area und Berechnung Pectoralis muscle index

Die Messung der pectoralis muscle area wurde, wie von anderen Autoren beschrieben, auf einem einzelnen Schnittbild apikal des Aortenbogens und einem Hounsfield-Fenster zwischen -30 bis +150 HU durchgeführt (Hayashi et al. 2016; Kim et al. 2017). Die Messung mit dem Programm Osirix wurde wie folgt durchgeführt:

1. Öffnen des entsprechenden CTs mit dem Programm Osirix, Identifikation des Aortenbogens (Abbildung 8)
2. CT nach apikal verfolgen, bis die supraaortalen Gefäßabgänge erkennbar sind (Abbildung 9)
3. Pectoralis major und minor beidseitig umranden mit Hilfe des „Stift-Tools“ (Abbildung 10 und 11)
4. Auswahl Menüpunkt: ROI -> Grow Region (Abbildung 12)
6. In dem sich öffnenden Fenster: 1. Festlegen der HU-Grenzen, 2. Muskelgewebe markieren, 3. Berechnen (Abbildung 13)
7. Visuelle Kontrolle, ob das Muskelgewebe korrekt erfasst wurde (Abbildung 14)
8. Gegebenenfalls eindeutig falsch zugewiesene Areale mit dem „Pinsel-Tool“ entfernen (nicht dargestellt)

Der PMA Wert wird dann im Verhältnis zur Körpergröße in m^2 als pectoralis muscle index (PMI) angegeben $PMI = (PMA \text{ in } cm^2 / \text{Körpergröße in } m^2)$



Abbildung 8: Osirix CT PMA, CT auf Höhe Aortenbogen

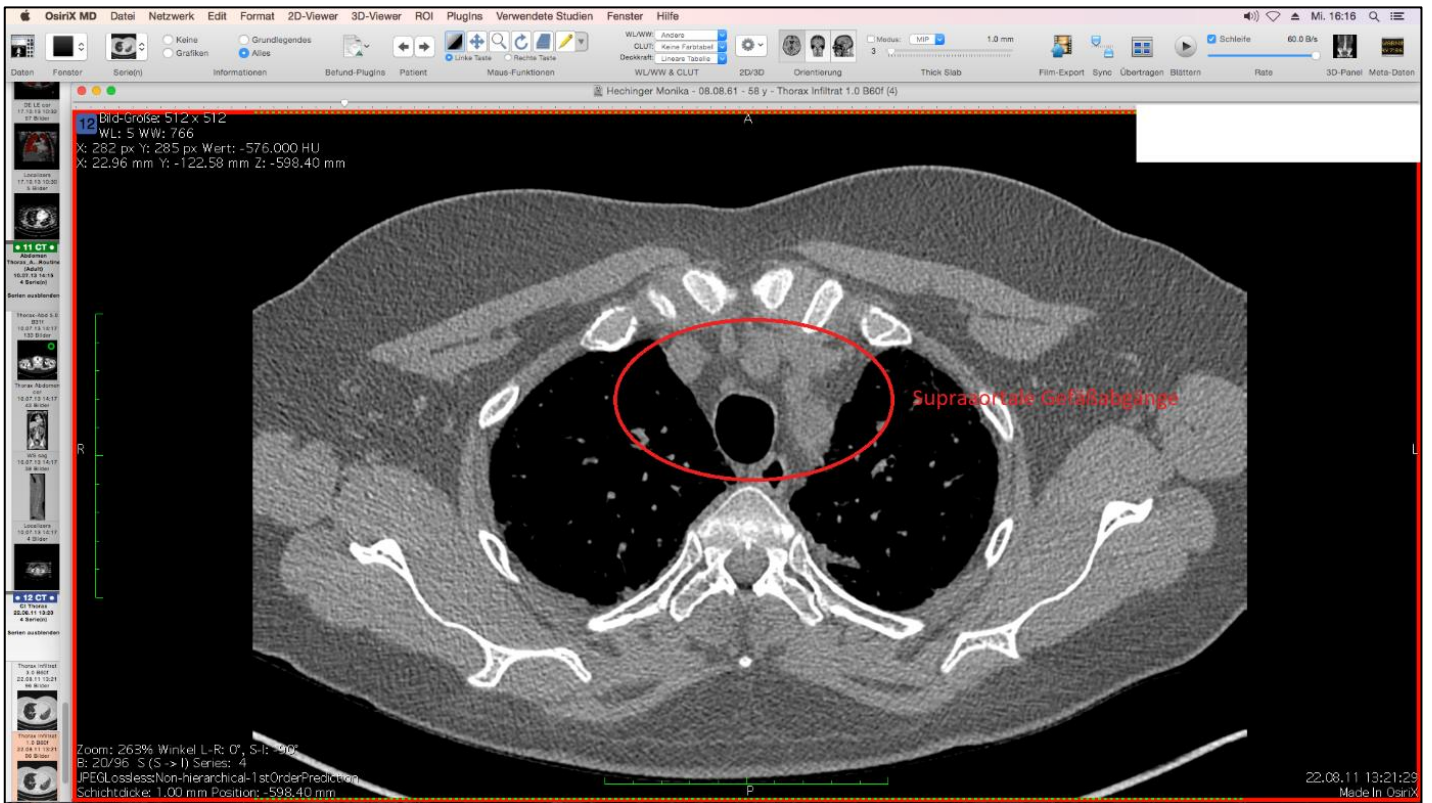
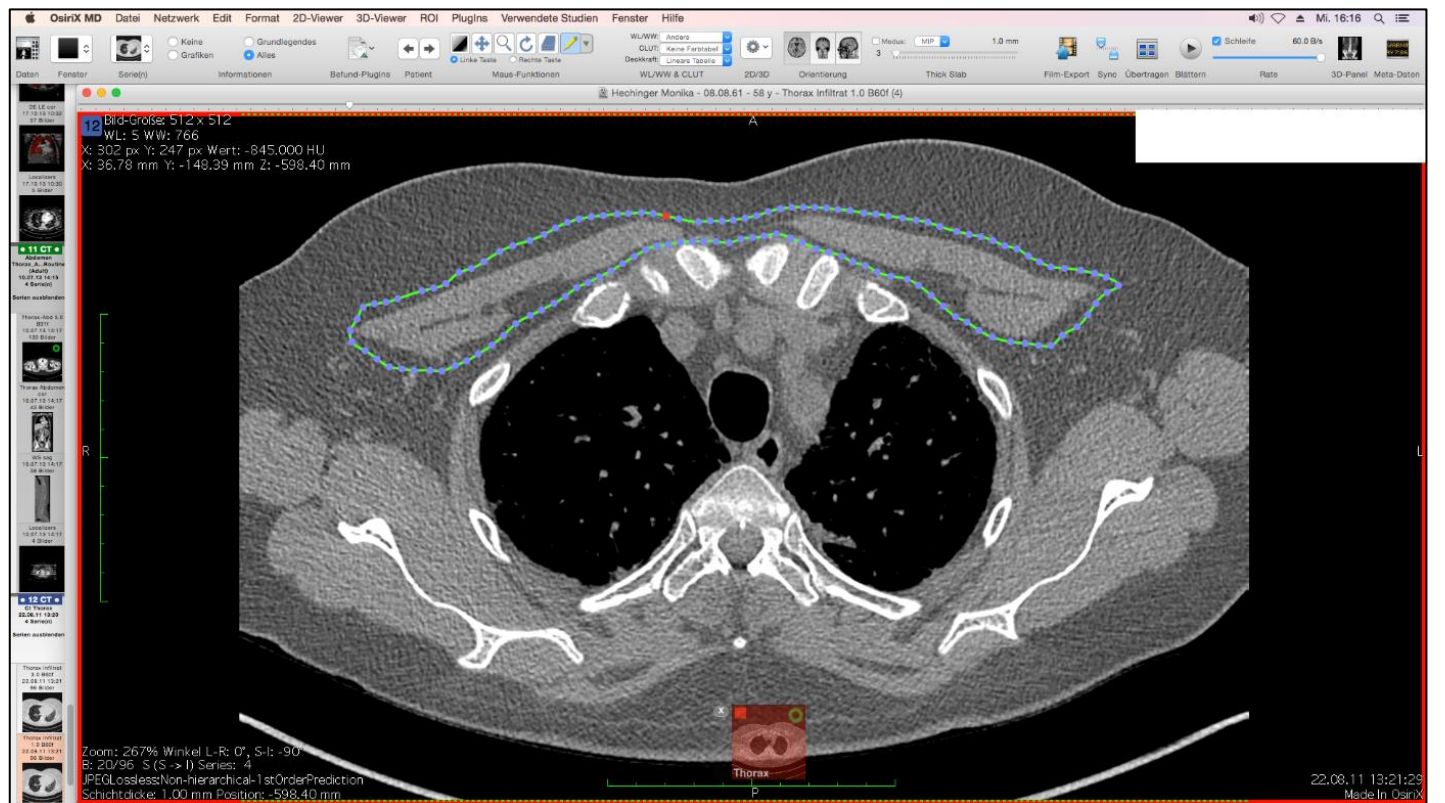
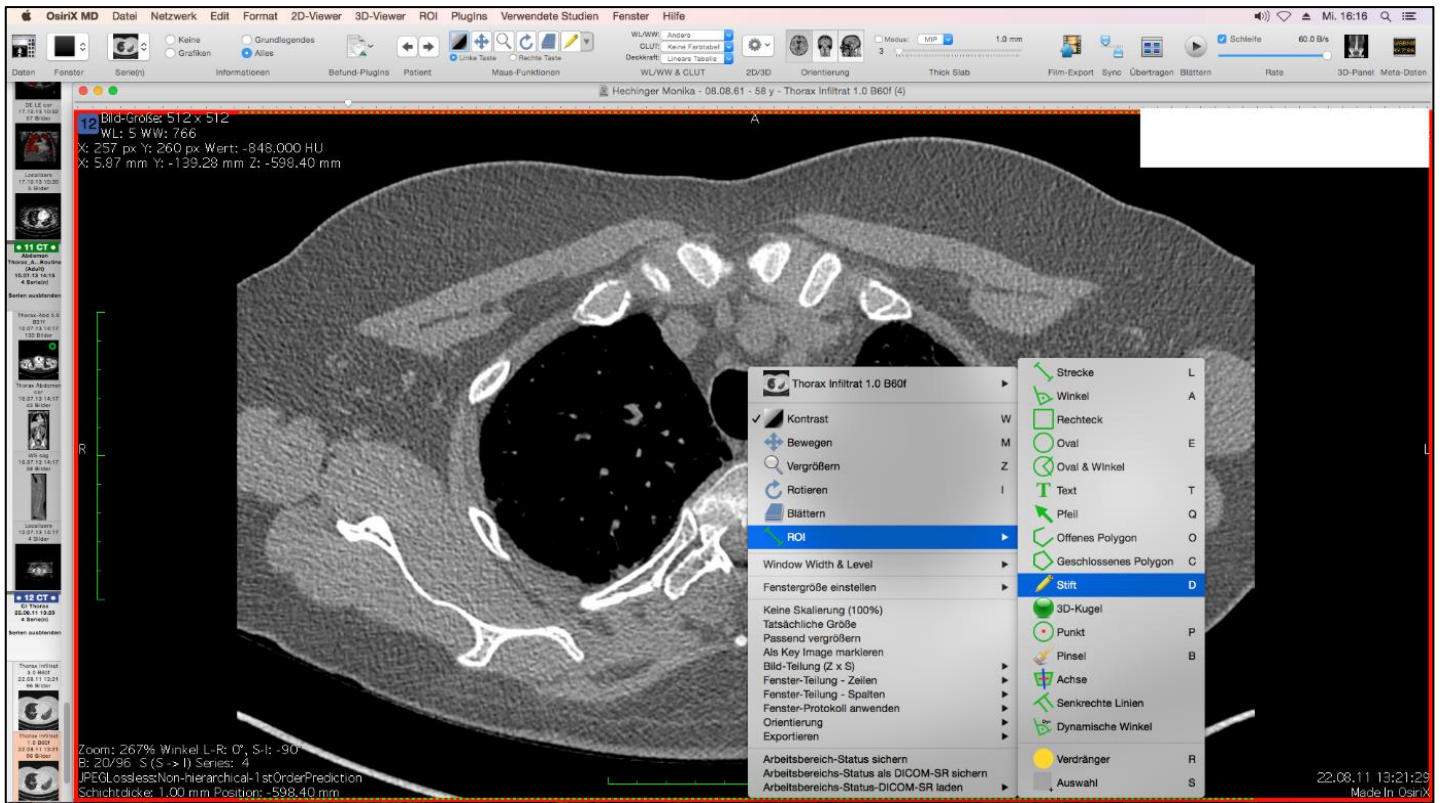


Abbildung 9: Osirix CT PMA, CT nach apikal verfolgen bis supraaortale Gefäßabgänge sichtbar



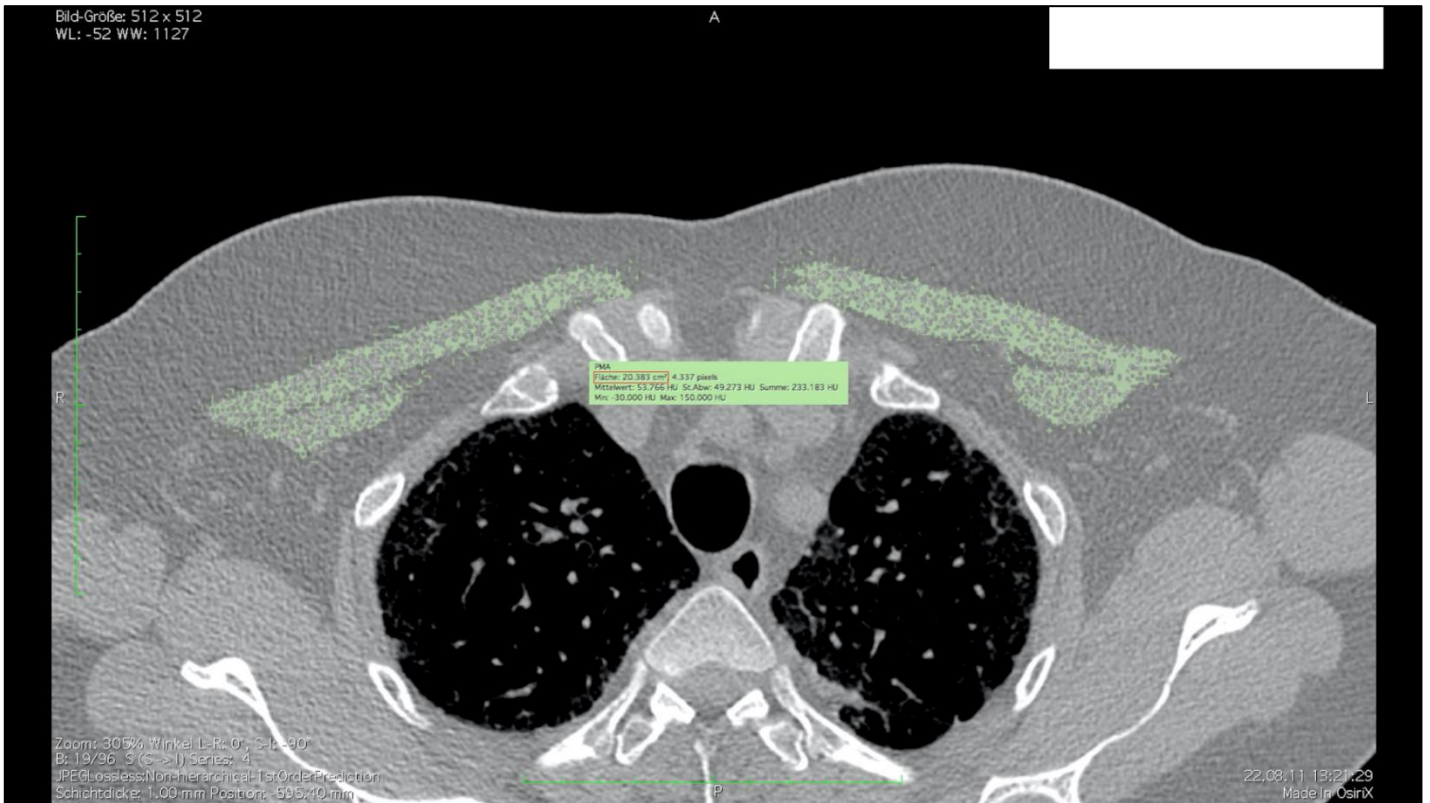


Abbildung 14: Osirix CT PMA, Kontrolle

2.3.3.3. Validierung des Prozesses

Zur Validierung der Methodik wurden bei je 5 zufällig ausgewählten Patienten aus den beiden Gruppen (obstruktiv und restriktiv) das Lungenvolumen und die pectoralis muscle area durch zwei unabhängige Untersucher vermessen.

2.4. Berechnung der verschiedenen Quotienten als Maß der Größendiskrepanz

Um das Ausmaß einer Größendiskrepanz zwischen den verschiedenen Werten zu ermitteln wurden folgende Quotienten gebildet:

- pTLCd/pTLCr: Vergleich der predicted total lung capacity zwischen Spender (d=donor) und Empfänger (r=recipient)
- pTLCr/ctTLCr: Vergleich der pTLCr mit der Lungenvolumenmessung mittels CT des Empfängers
- pTLCd/ctTLCr: Vergleich der pTLCd mit der ctTLCr
- ctTLCr/aTLCr: Vergleich der ctTLCr mit der Bodyplethysmographie (a=actual)
- pTLCd/aTLCr: Vergleich der pTLCd mit der aTLCr

Je größer die Abweichung der Quotienten von 1, desto größer ist der Unterschied zwischen den beiden verglichenen Werten. Für die $pTLCd/pTLCr$ -, $pTLCd/ctTLCr$ -, $pTLCd/aTLCr$ -Ratio wurden Werte >1 als überdimensionierte Spenderorgane und Werte <1 als unterdimensionierte Spenderorgane bezeichnet. Im Rahmen der Regressionsanalysen wurde anhand der $pTLCd/ctTLCr$ -Ratio untersucht, ob ein zunehmender Größenunterschied (zunehmende Abweichung von 1) zwischen der predicted total lung capacity des Spenders und der CT-Volumetrie des Empfängers Einfluss auf das Outcome hat.

2.4. Statistik und Software

2.4.1. Statistische Analyse

In der Demographie-Tabelle sind die Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels t-Test oder Chi-Quadrat-Test untersucht.

Für die verschiedenen Quotienten ($pTLCd/pTLCr$, $pTLCr/ctTLCr$, $pTLCd/ctTLCr$, $ctTLCr/aTLCr$, $pTLCd/aTLCr$) wurde in einem ersten Schritt untersucht ob die Werte für die einzelnen Quotienten vom Krankheitsbild abhängen. Konnte die Hypothese einer fehlenden Abhängigkeit vom Krankheitsbild nicht verworfen werden, so wurden Beobachtungen aus beiden Gruppen verwendet, um die Hypothese eines Ratio-Werts von 1 zu untersuchen. Konnte eine Abhängigkeit vom Krankheitsbild nachgewiesen werden, so wurde die anschließende Analyse in beiden Gruppen getrennt durchgeführt. In allen Fällen wurden simulationsbasierte Hypothesentests durchgeführt, um Abweichungen von Verteilungsannahmen korrekt zu berücksichtigen.

Für den postoperativen Verlauf der PMI-Werte wurden Unterschiede zwischen den Gruppen mittels t-Test untersucht. Unterschiede innerhalb einer Gruppe, zu den verschiedenen Zeitpunkten wurden mittels ANOVA gefolgt von einem post-hoc Tukey Test untersucht.

Um den Einfluss des Quotienten $pTLCd/ctTLCr$ auf verschiedene Zielgrößen zu analysieren, wurden verschiedene Regressionsmodelle angepasst. Der untersuchte Quotient wurden dabei jeweils getrennt als Einflussfaktor berücksichtigt. Als Kontrollvariablen wurden jeweils Horowitz-Spender, ECMO „bridge to transplant“, Beatmung prä-OP, Ischämiezeit gesamt, LAS sowie PMI berücksichtigt.

In Abhängigkeit des Skalenniveaus der Zielgröße wurde verschiedene Typen von Regressionsmodellen angepasst. Für numerische Zielgrößen wurden multiple Regressionsmodelle bzw. generalisierte additive Modelle angepasst. Letztere erlauben die Berücksichtigung eines nicht-linearen Einflusses einer Kontrollvariable ohne die funktionale Form explizit angeben zu müssen. Um Annahmen des multiplen Regressionsmodells (wie eine symmetrische Verteilung der Zielgröße) zu gewährleisten, wurde statt der Beatmungs-/Intensivdauer die jeweils logarithmierte Dauer als Zielgröße verwendet. Die binären Zielgrößen wurden mithilfe logistischer Regressionsmodelle

analysiert und für die ordinal skalierte Variable PGD 72h wurde ein ordinales Regressionsmodell angepasst. Für jedes Regressionsmodell wurden alle genannten Kontrollvariablen anfangs berücksichtigt, aber anhand von Modellwahlkriterien wurden Kontrollvariablen ohne Erklärungsgehalt dann wieder schrittweise entfernt.

Für alle statistischen Analysen wurde ein p-Wert $<0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Die Beurteilung der Inter- und Intraobserver-Reliabilität erfolgte mithilfe des intraclass correlation coefficient (ICC).

2.4.2. Software

Die Erfassung aller Daten wurde mit dem Programm Microsoft Excel durchgeführt. Die statistischen Analysen und graphischen Darstellungen erfolgten mit den Programmen R, SPSS und Microsoft Excel.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

	N	% von LuTx gesamt	% von DoLuTx	% von CT- Volumetrie möglich	% von PMI- Messung möglich
Studienzeitraum: 21.12.2011 -08.07.2016					
Lungentransplantationen gesamt:	274	100%			
Doppellungentransplantationen:	186	68%	100%		
CT-Volumetrie möglich:	117		63%	100%	
Obstruktive Erkrankung:	48			41%	
Restriktive Erkrankung:	62			53%	
Pulmonaler Hypertonus:	7			6%	
CT Messung nicht möglich:	32		17%		
Kein CT vorhanden:	37		20%		
Single-Lungentransplantationen:	86	31%			
Doppellungentransplantationen + Lebertransplantation:	2	1%			
PMI (nur bei Patienten mit CT-Volumetrie)					
Messung möglich:	114			97%	100%
Obstruktive Erkrankung:	46				40%
Restriktive Erkrankung:	61				54%
Pulmonaler Hypertonus:	7				6%

Tabelle 1: Studienzeitraum und durchgeführte CT-Vermessungen

In der untersuchten Zeitspanne zwischen Dezember 2011 und Juli 2016 wurden am Klinikum Großhadern 274 Lungentransplantationen durchgeführt. Darunter waren 186 Doppellungentransplantationen, 86 Single-Lungentransplantationen sowie 2 kombinierte Leber- und Lungentransplantationen.

Von den 186 Doppellungentransplantationen konnte bei 117 Patienten eine präoperative CT-Volumetrie durchgeführt werden. Bei 32 Patienten war zum Beispiel aufgrund von ausgeprägten Pleuraergüssen eine CT Messung nicht möglich. Bei 37 Patienten war kein präoperatives CT vorliegend.

Von den 117 vermessenen CTs konnten 48 Patienten der restriktiven Gruppe und 62 Patienten der obstruktiven Gruppe zugeordnet werden. 7 Patienten hatten als Grunderkrankung einen pulmonalen Hypertonus und werden somit nicht in die Studie eingeschlossen (Tabelle 1).

Tabelle 2 zeigt die wichtigsten demographischen Daten der Spender, des Organs und der Empfänger. Von den insgesamt 110 Spendern waren 50% männlich, 41,8% weiblich und bei 8,2% waren keine Angaben zum Geschlecht vorhanden. Je nach Krankheitsgruppe des Empfängers (restriktiv oder obstruktiv) unterschieden sich die Spenderorgane weder hinsichtlich des Horowitz-Quotienten noch der pTLC.

Bei den Empfängern zeigten sich je nach Erkrankung signifikante Unterschiede bezüglich Alter, der TLCct, der aTLC, dem Schweregrad des PGF72, der Häufigkeit einer präoperativen Beatmung sowie den präoperativen PMI-Werten.

Patienten in der restriktiven Gruppe waren im Mittel älter, hatten eine niedrigere TLCct und aTLC, waren seltener präoperativ beatmet, zeigten einen ausgeprägteren PGF72 und höhere präoperative PMI-Werte.

	Gesamt	Restriktiv	Obstruktiv	p value
N	110	62	48	
Spender:				
Größe [m]	1,76 ± 0,09	1,75 ± 0,08	1,76 ± 0,09	0,39
Geschlecht (männlich/weiblich/keine Daten)	55/46/9	30/27/5	25/19/4	0,69
Horowitz Quotient	427,56 ± 146,46	438,81 ± 173,35	413,5 ± 101,72	0,40
Predicted total lung capacity in Litern	6,48 ± 1,08	6,41 ± 1,08	6,57 ± 1,08	0,48
Organ:				
Ischämiezeit gesamt [h]	15:50	16:12	15:26	0,34
Empfänger:				
Alter [Jahre]	49,63 ± 11,31	54,21 ± 8,06	43,73 ± 12,14	<0,001
Größe [m]	1,71 ± 0,09	1,71 ± 0,09	1,70 ± 0,09	0,7
Geschlecht (männlich/weiblich/keine Daten)	55/55/0	34/28/0	21/27/0	0,34
Predicted total lung capacity [l]	6,06 ± 1,12	6,13 ± 1,13	5,96 ± 1,10	0,43
CT-Volumetrie [l]	4,19 ± 2,23	2,51 ± 0,89	6,37 ± 1,41	<0,001
Total lung capacity Bodyplethysmographie [l]	5,25 ± 2,57	3,37 ± 1,02	7,74 ± 1,76	<0,001
Beatmungsdauer [h]	334,64 ± 523,71	293,79 ± 420,36	387,66 ± 629,24	0,38
Postoperative Tracheotomie [N]	30 (37,5%)	17 (37,8%)	13 (37,1%)	1,00
Intensivdauer [Tage]	23,88 ± 30,12	24,45 ± 31,78	23,15 ± 27,81	0,82
Primär offener Thorax (ja/nein/keine Daten)	5/103/2	5/57/0	0/46/2	0,07
Volumenreduktion primäre OP (ja/nein/keine Daten)	6/101/3	4/57/1	2/44/2	0,70
Überleben 30 Tage [N]	106 (96,4%)	58 (93,5%)	48 (100%)	0,13
Überleben 6 Monate [N]	100 (90,1%)	57 (91,9%)	43 (89,6%)	0,75
Überleben 1a [N]	97 (88,2%)	54 (87,1%)	43 (89,6%)	1,00
Post-OP V-V ECMO (ja/nein/keine Daten)	19/97/0	7/55/0	6/42/0	1,00
PGF72 keine Angabe	16	10	6	0,01
PGF72 Grade 0	28	9	19	
PGF72 Grade 1	29	17	12	
PGF72 Grade 2	10	5	5	
PGF72 Grade 3	27	21	6	
LAS	49,40 ± 17,04	50,86 ± 15,67	45,87 ± 19,51	0,34
ECMO "bride to transplant" [N]	6 (5,5%)	1 (1,6%)	5 (10,4%)	0,08
Beatmung prä-OP [N]	8 (7,3%)	1 (1,6%)	7 (14,6%)	0,02
PMI prä-OP [cm ² /m ²]	10,56 ± 3,22	11,24 ± 3,15	9,74 ± 3,15	0,02
PMI 6 Monate [cm ² /m ²]	8,45 ± 2,88	8,35 ± 2,90	8,60 ± 2,90	0,72
PMI 12 Monate [cm ² /m ²]	8,62 ± 3,22	8,65 ± 3,44	8,57 ± 3,00	0,90

Tabelle 2: Tabelle zu den demographischen Daten Spender/Organ/Empfänger. Werte dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung

3.2. Vergleich der predicted total lung capacity zwischen Spender und Empfänger

Abbildung 15 zeigt den Vergleich der predicted total lung capacity zwischen Spender und Empfänger.

Es zeigt sich, dass sowohl restriktive als auch obstruktive Patienten ein überdimensioniertes Spenderorgan erhalten haben ($pTLCd/pTLCr > 1$). Kein signifikanter Unterschied findet sich zwischen den beiden Gruppen.

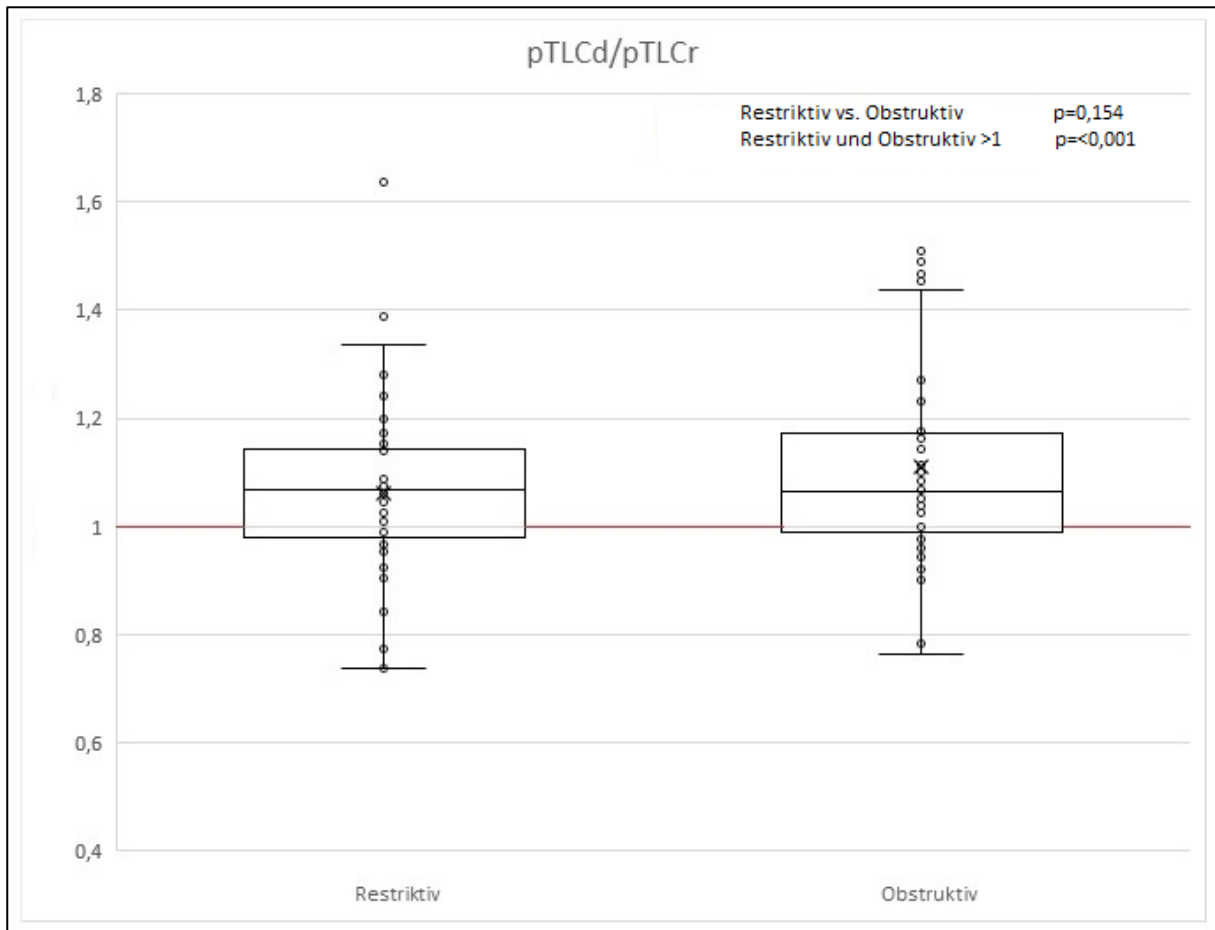


Abbildung 15: Vergleich der predicted total lung capacity zwischen Spender (d =donor) und Empfänger (r = recipient), je nach Erkrankung. Kein signifikanter Unterschied zwischen restriktiv ($1,06 \pm 0,16$) und obstruktiv ($1,11 \pm 0,19$) ($p=0,154$). Für beide Erkrankungsgruppen Mittelwerte signifikant >1 ($p=<0,001$)

3.3. Vergleich der predicted total lung capacity mit der CT-Volumetrie

3.3.1. Vergleich der predicted total lung capacity des Empfängers mit der CT-Volumetrie des Empfängers

Abbildung 16 zeigt den Vergleich zwischen der predicted total lung capacity und der CT-Volumetrie beim Empfänger. Es ist zu sehen, dass bei restriktiven Erkrankungen die pTLC das Lungenvolumen im Vergleich zur CT-Volumetrie überschätzt (pTLCr/ctTLCr >1) wohingegen bei obstruktiven Erkrankungen das Lungenvolumen unterschätzt wird (pTLCr/TLCr <1).

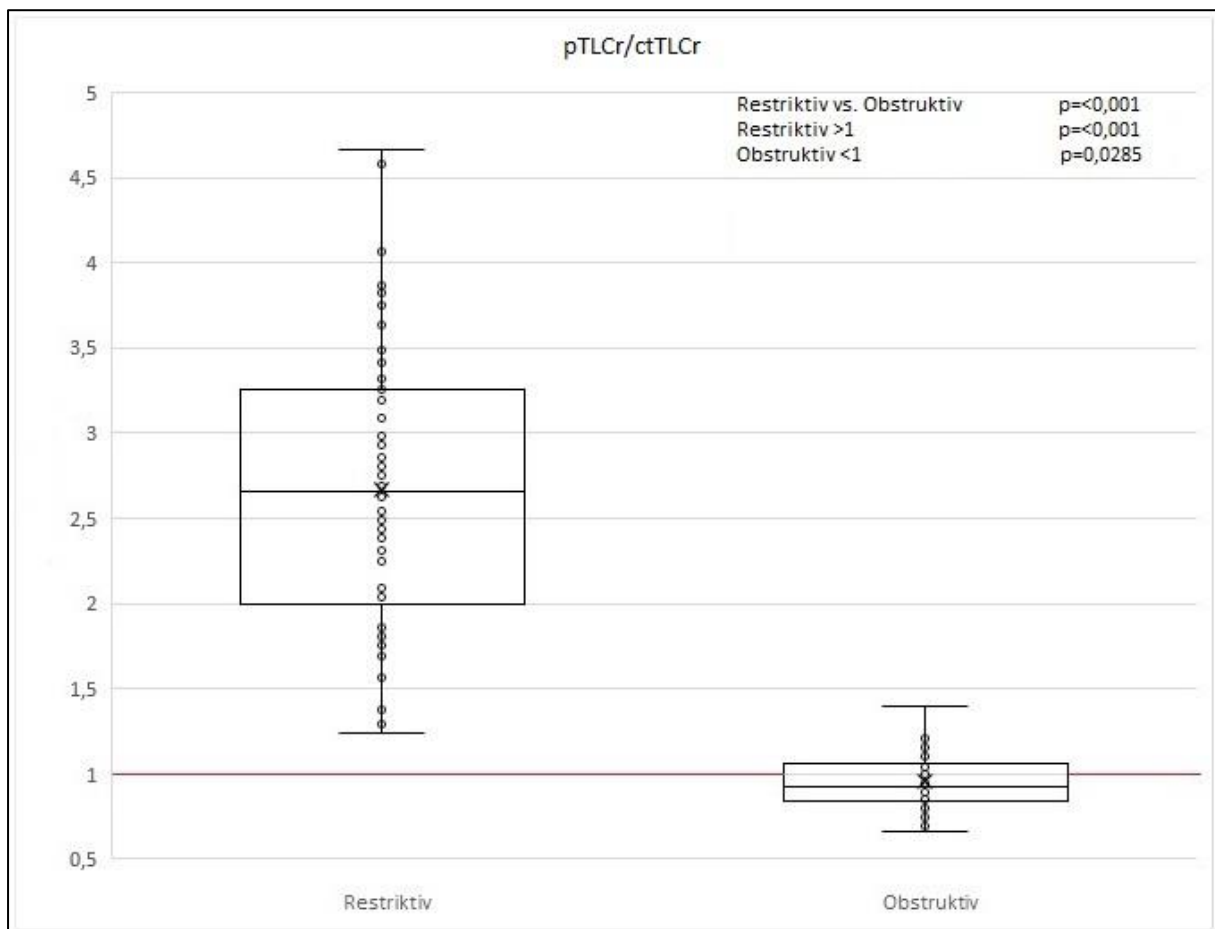


Abbildung 16: Vergleich der predicted total lung capacity Empfänger mit der CT-Volumetrie Empfänger, je nach Erkrankung. Signifikanter Unterschied zwischen restriktiv ($2,67 \pm 0,80$) und obstruktiv ($0,96 \pm 0,16$) ($p < 0,001$). Restriktive Gruppe signifikant >1 ($p < 0,001$). Obstruktive Gruppe signifikant <1 ($p = 0,0285$), 18 Werte <1 ; 30 Werte >1 .

3.3.2. Vergleich der predicted total lung capacity des Spenders mit der CT-Volumetrie des Empfängers

In Abbildung 17 wird nun die CT-Volumetrie des Empfängers im Verhältnis zu der predicted total lung capacity des Spenders betrachtet. Hier zeigt sich, dass in der restriktiven Gruppe ausschließlich überdimensionierte Organe transplantiert werden (Alle Werte für $pTLCd/ctTLCr > 1$). In der obstruktiven Gruppe kann man beobachten, dass sowohl über- als auch unterdimensionierte Organe transplantiert werden. Hier erhielten 25 Patienten (57%) ein überdimensioniertes ($pTLCd/ctTLCr > 1$) und 19 Patienten (43%) ein unterdimensioniertes Spenderorgan ($pTLCd/ctTLCr < 1$).

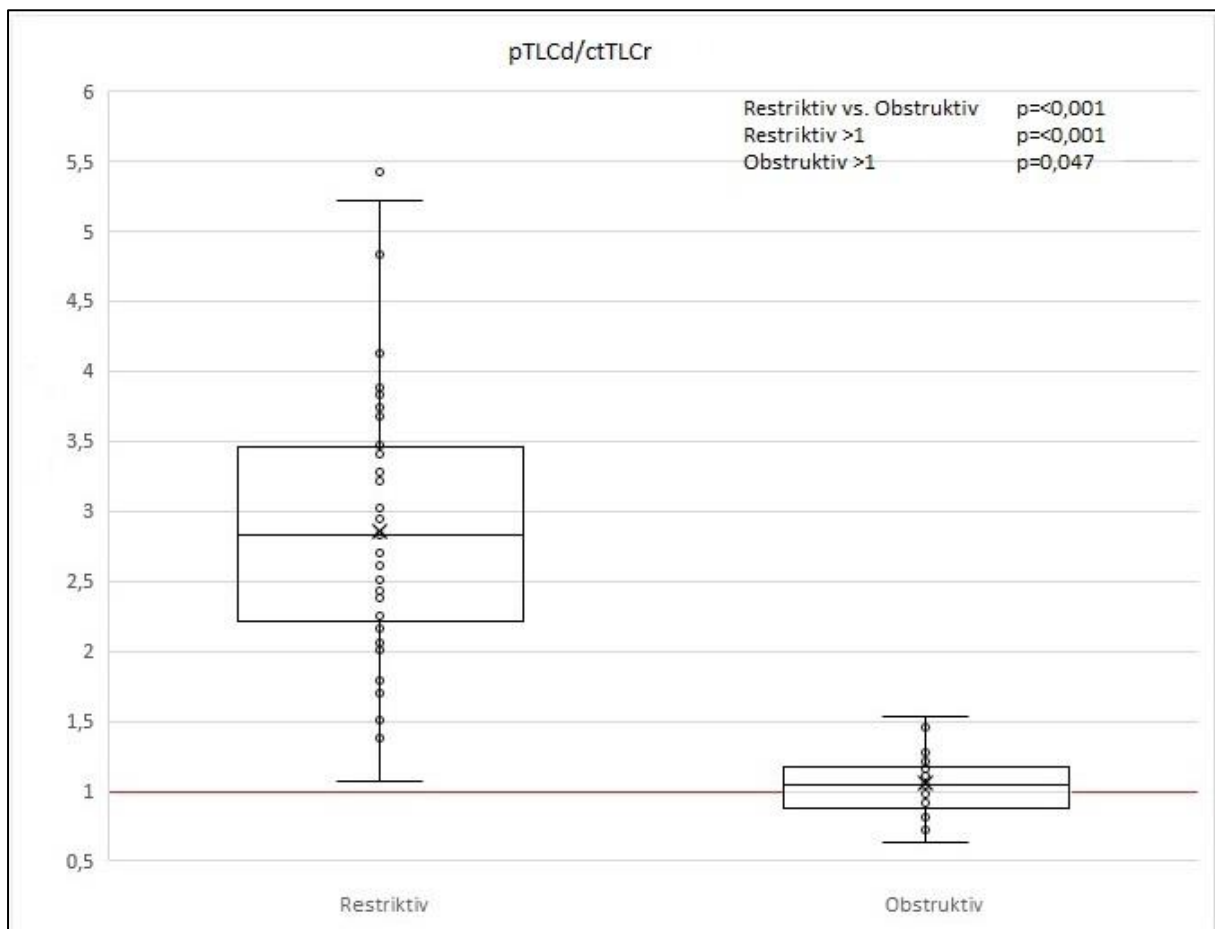


Abbildung 17: Vergleich der predicted Total Lung Capacity Spender mit der CT-Volumetrie Empfänger, je nach Erkrankung. Signifikanter Unterschied zwischen restriktiv ($2,86 \pm 0,92$) und obstruktiv ($1,05 \pm 0,20$) ($p < 0,001$). Restriktive Gruppe signifikant > 1 ($p < 0,001$). Obstruktive Gruppe signifikant > 1 ($p = 0,047$) (19 Werte < 1 ; 25 Werte > 1)

3.4. Vergleich der CT-Volumetrie mit der Bodyplethysmographie

Abbildung 18 zeigt, dass unabhängig von der Erkrankung die Lungenkapazität in der Bodyplethysmographie größere Werte ergibt als die der CT-Volumetrie ($ctTLCr/aTLCr < 1$). Die relative Diskrepanz zwischen der $aTLCr$ und $ctTLCr$ war in der restriktiven Gruppe ausgeprägter.

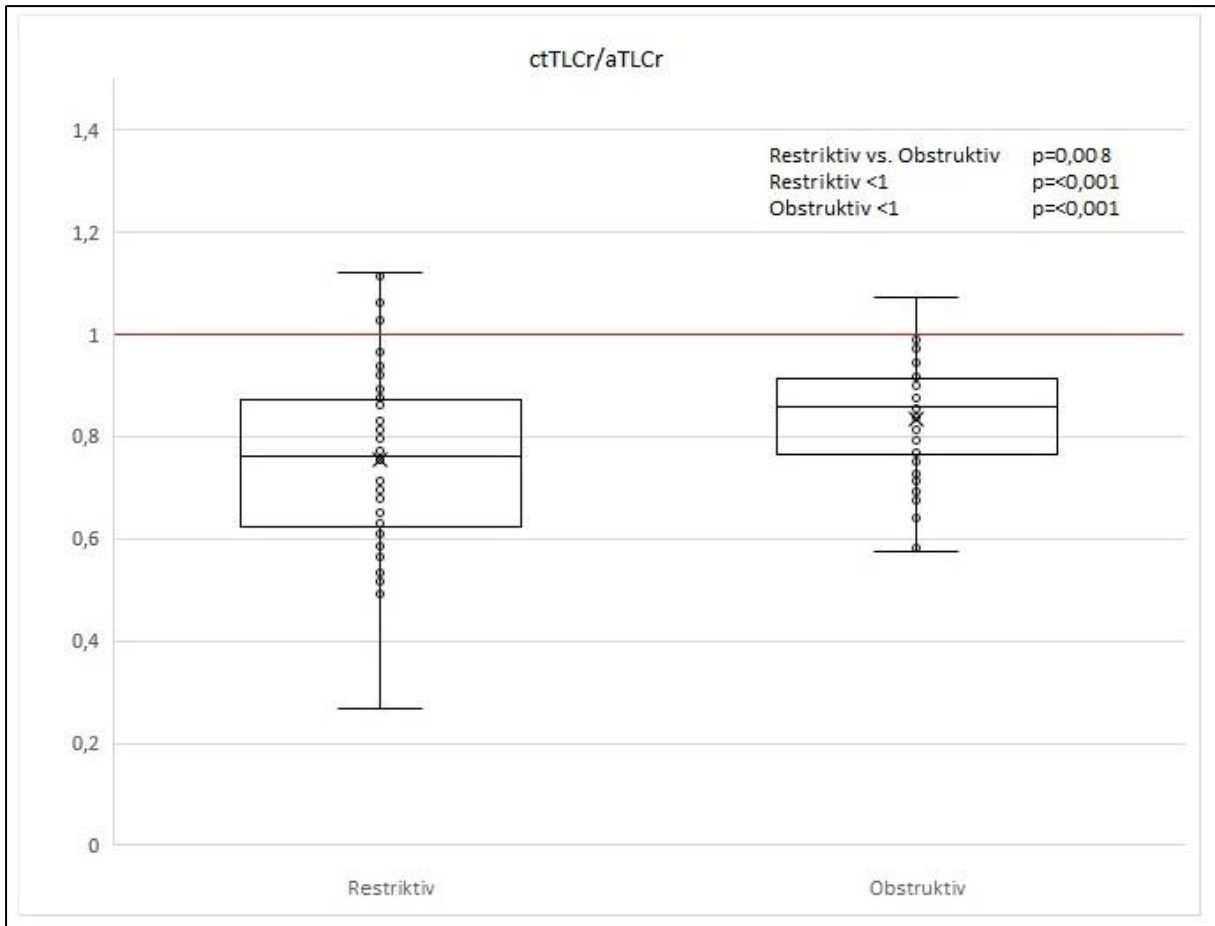


Abbildung 18: Vergleich der CT-Volumetrie mit der TLC Bodyplethysmographie (aTLC) des Empfängers, je nach Erkrankung. Signifikanter Unterschied zwischen Restriktiv ($0,75 \pm 0,17$) und Obstruktiv ($0,83 \pm 0,11$) ($p=0,008$). Beide Gruppen signifikant <1 (Restriktiv $p=<0,001$, Obstruktiv $p=<0,001$)

3.5. Vergleich der predicted total lung capacity des Spenders mit der Bodyplethysmographie

In Abbildung 19 wird, wie zuvor für die CT-Volumetrie (Abbildung 17), die aTLCr mit der pTLCd verglichen. Auch hier zeigt sich, dass innerhalb der restriktiven Gruppe fast ausschließlich überdimensionierte Organe transplantiert werden (pTLCd/aTLCr nur 1 Wert <1). In der obstruktiven Gruppe werden erneut sowohl über- als unterdimensionierte Organe transplantiert. Bei 12 Patienten (29%) war die pTLCd/aTLCr > 1 und bei 30 Patienten (71%) war die pTLCd/aTLCr < 1.

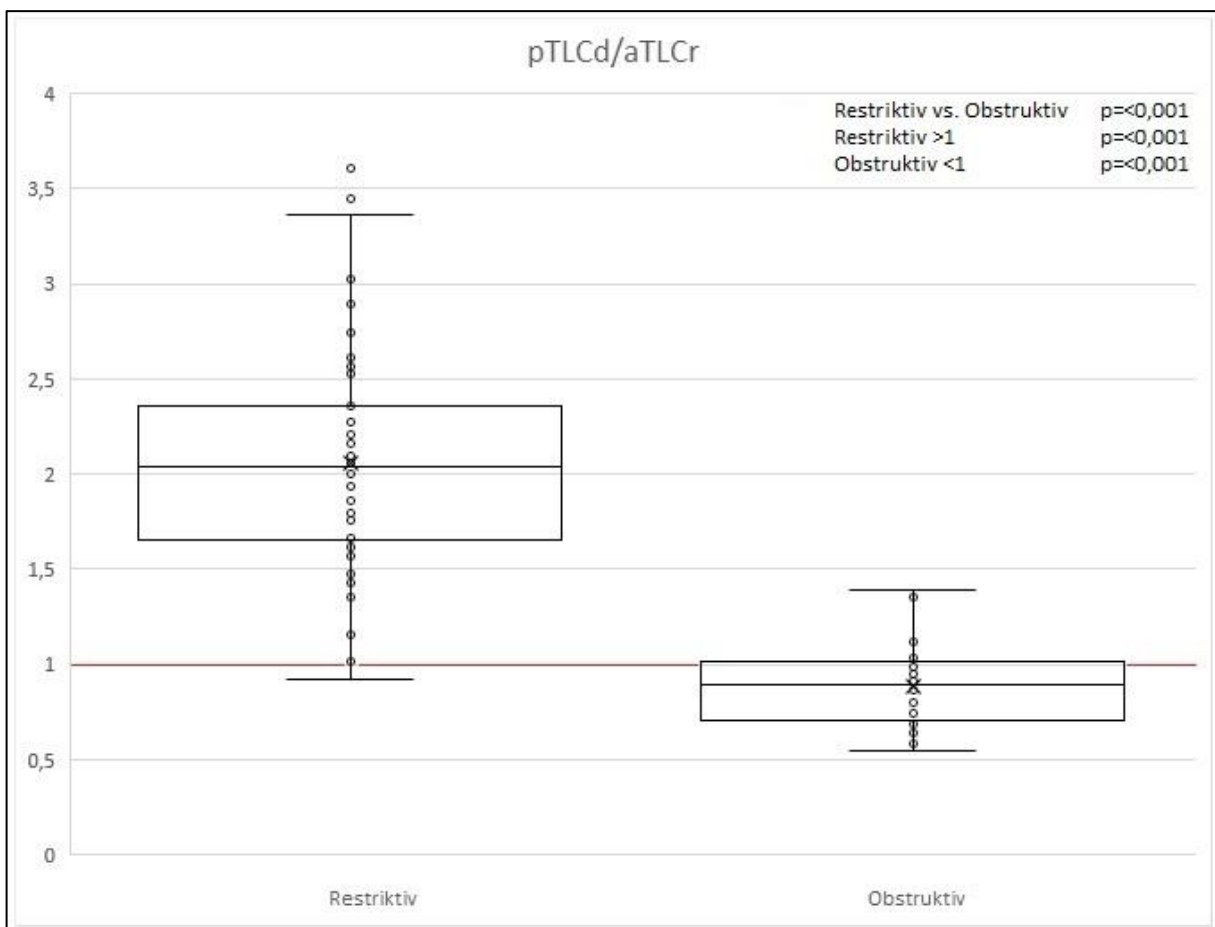


Abbildung 19: Vergleich der predicted total lung capacity Spender mit der aTLC Empfänger, je nach Erkrankung. Signifikanter Unterschied zwischen restriktiv ($2,05 \pm 0,58$) und obstruktiv ($0,88 \pm 0,20$) ($p < 0,001$). Restriktive Gruppe signifikant >1 ($p < 0,001$). Obstruktive Gruppe signifikant <1 ($p < 0,001$).

3.6. Pectoralis muscle index

Abbildung 20 zeigt den postoperativen Verlauf des pectoralis muscle index (pectoralis muscle area in $\text{cm}^2/\text{Körpergröße}$ in m^2). Innerhalb der restriktiven Gruppe zeigt sich sowohl nach 6 Monaten als auch nach 12 Monaten ein signifikanter Abfall im Vergleich zu den präoperativen Werten. Für die obstruktive Gruppe ergibt sich kein signifikanter Unterschied der PMI-Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten.

Zwischen den beiden Gruppen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den präoperativen PMI-Werten. Der präoperative PMI bei Patienten mit einer restriktiven Grunderkrankung war $11,24 \pm 3,15$ im Vergleich zu $9,74 \pm 3,15$ bei Patienten mit einer obstruktiven Grunderkrankung ($p=0,016$). Nach 6 bzw. 12 Monaten zeigten sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

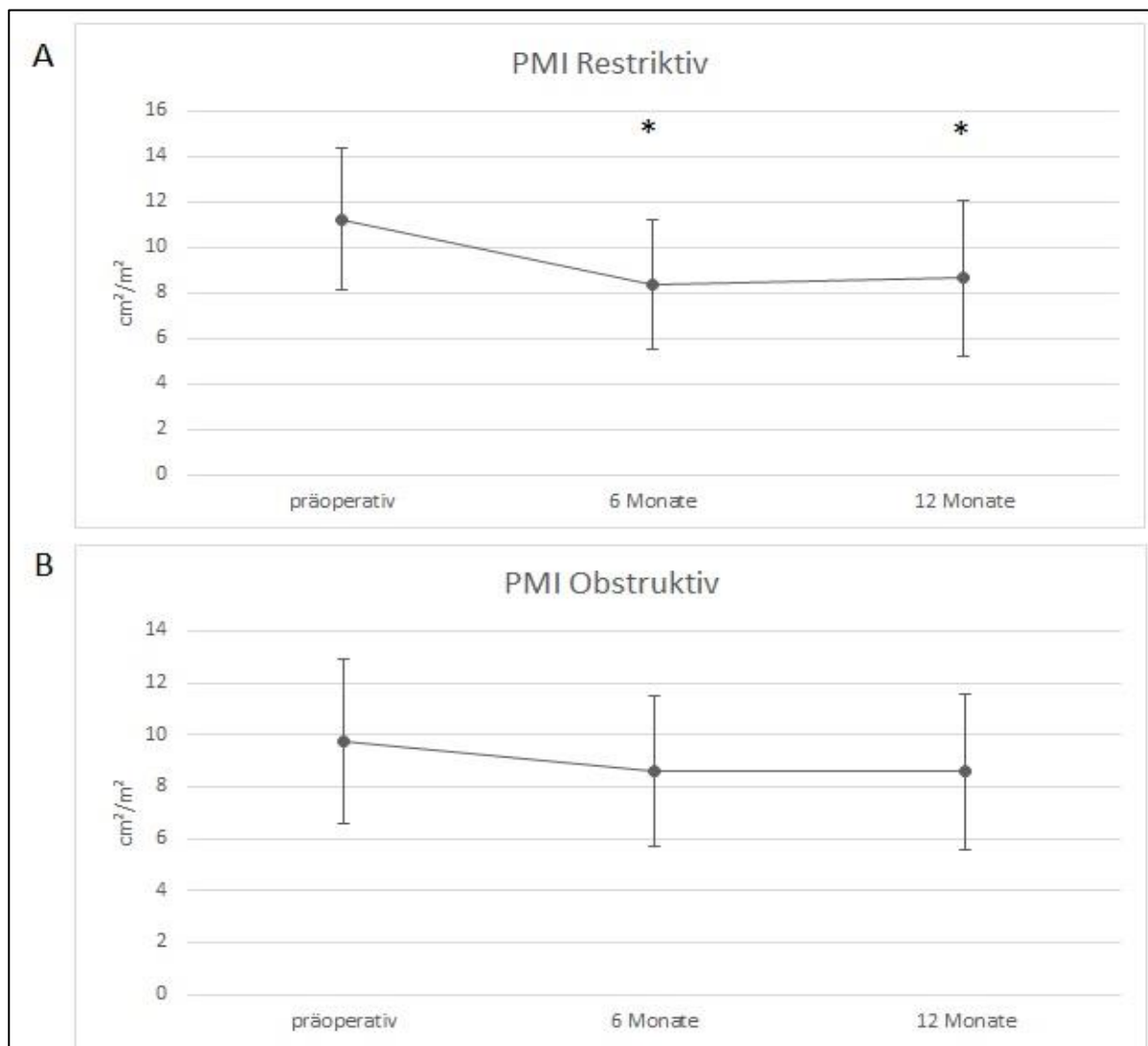


Abbildung 20: Verlauf des PMI innerhalb der Gruppen restriktiv und obstruktiv. A Innerhalb der restriktiven Gruppe signifikanter Unterschied zu den Zeitpunkten 6 Monate ($8,36 \pm 2,90$) ($p < 0,001$) und 12 Monate ($8,65 \pm 3,44$) ($p < 0,001$) im Vergleich zu präoperativ ($11,24 \pm 3,15$). B Innerhalb der obstruktiven Gruppe kein signifikanter Unterschied zu den verschiedenen Zeitpunkten (Präoperativ $9,74 \pm 3,15$, 6 Monate $8,60 \pm 2,90$, 12 Monate $8,57 \pm 3,00$) ($p=0,12$). *=signifikanter Unterschied im Vergleich zu präoperativ durch ANOVA und post-hoc Tukey Test

3.7. Regressionsanalysen

3.7.1. Modell Beatmungsdauer

Variable	Kovariate	Schätzwert	Standardfehler	T-Wert	P-Wert
Logarithmierte Beatmungsdauer	pTLCd/ctTLCr (Zunehmende Abweichung von 1)	0.086185	0.232734	0.370	0.7127
	Weibliches Geschlecht Patient	-1.033120	0.556898	-1.855	0.0693
	Weibliches Geschlecht Spender	0.790049	0.494404	1.598	0.1161
	Krankheitsbild Obstruktiv	0.689957	0.568295	1.214	0.2302
	Größe Patient	-3.238794	2.490513	-1.300	0.1992
	Beatmung prä-OP (nein)	-0.734210	0.988574	-0.743	0.4610
	PMI	0.002179	0.060655	0.036	0.9715
	LAS	0.016950	0.013015	1.302	0.1985

Tabelle 3: Regressionsanalyse Beatmungsdauer

Es zeigt sich kein Einfluss einer zunehmenden Größendiskrepanz zwischen Spender- und Empfängerlung auf die logarithmierte Beatmungsdauer. Auch die untersuchten Kovariaten zeigen keine Korrelation zur Beatmungsdauer.

3.7.2. Modell postoperative Tracheotomie

Variable	Kovariate	Schätzwert	Standardfehler	Z-Wert	P-Wert
Postoperative Tracheotomie	pTLCd/ctTLCr (Zunehmende Abweichung von 1)	-0.111428	0.439867	-0.253	0.8000
	Weibliches Geschlecht Patient	1.978598	0.969973	2.040	0.0414 *
	Weibliches Geschlecht Spender	-1.773228	0.998281	-1.776	0.0757
	Krankheitsbild Obstruktiv	-0.887939	1.044364	-0.850	0.3952
	Alter Patient	-0.004728	0.010260	-0.461	0.6449
	PMI	0.029845	0.116036	0.257	0.7970
	LAS	-0.045884	0.018458	-2.486	0.0129 *

Tabelle 4: Regressionsanalyse postoperative Tracheotomie

Es zeigt sich kein Einfluss einer zunehmenden Größendiskrepanz zwischen Spender- und Empfängerlung auf die Notwendigkeit einer postoperativen Tracheotomie. Für die untersuchten Kovariaten zeigt sich, dass weibliche Patienten häufiger eine Tracheotomie benötigten und ein zunehmender LAS mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine postoperative Tracheotomie einhergeht.

3.7.3. Modell Intensivverweildauer

Variable	Kovariate	Schätzwert	Standardfehler	T-Wert	P-Wert
Logarithmierte Intensivverweildauer	pTLCd/ctTLCr (Zunehmende Abweichung von 1)	0.092682	0.143494	0.646	0.5210
	Weibliches Geschlecht Spender	0.701121	0.276448	2.536	0.0141 *
	Krankheitsbild Obstruktiv	0.489791	0.380277	1.288	0.2031
	Gewicht prä-OP	0.006551	0.010023	0.654	0.5161
	Beatmung prä-OP (nein)	-0.295961	0.544913	-0.543	0.5892
	PMI	-0.011833	0.039465	-0.300	0.7654
	LAS	0.017961	0.007998	2.246	0.0288 *

Tabelle 5: Regressionsanalyse Intensivverweildauer

Es zeigt sich kein Einfluss einer zunehmenden Größendiskrepanz zwischen Spender- und Empfängerlung auf die logarithmierte Intensivverweildauer. Für die untersuchten Kovariaten zeigt sich, dass sowohl ein erhöhter LAS als auch ein Spenderorgan eines weiblichen Spenders mit einer verlängerten logarithmierten Intensivverweildauer einhergehen.

3.7.4. Modell 1-Jahres-Überleben

Variable	Kovariate	Schätzwert	Standardfehler	Z-Wert	P-Wert
Überleben 1a	pTLCd/ctTLCr (Zunehmende Abweichung von 1)	0.343419	0.794898	0.432	0.666
	Krankheitsbild Obstruktiv	1.759089	1.990680	0.884	0.377
	Größe Patient	7.460147	9.215544	0.810	0.418
	Gewicht prä-OP	-0.028940	0.063215	-0.458	0.647
	Alter Patient	0.006347	0.017069	0.372	0.710
	LAS	-0.008541	0.026903	-0.317	0.751
	Ischämiezeit Gesamt	0.003288	0.002715	1.211	0.226
	PMI	0.090207	0.177850	0.507	0.612

Tabelle 6: Regressionsanalyse 1-Jahres- Überleben

Es zeigt sich kein Einfluss einer zunehmenden Größendiskrepanz zwischen Spender- und Empfängerlung auf das 1-Jahres-Überleben. Auch alle anderen untersuchten Kovariaten beeinflussen nicht die Wahrscheinlichkeit, das nächste Jahr zu überleben.

3.7.5. Modell postoperative V-V ECMO

Variable	Kovariate	Schätzwert	Standardfehler	Z-Wert	P-Wert
Postoperative V-V Ecmo	pTLCd/ctTLCr (Zunehmende Abweichung von 1)	0.19810	0.49493	0.400	0.6890
	Krankheitsbild Obstruktiv	0.01271	1.32103	0.010	0.9923
	Größe Patient	5.84178	4.30432	1.357	0.1747
	Alter Patient	-0.01345	0.01291	-1.042	0.2973
	LAS	-0.04820	0.01890	-2.551	0.0108 *
	PMI	-0.06946	0.14554	-0.477	0.6332

Tabelle 7: Regressionsanalyse postoperative V-V ECMO

Es zeigt sich kein Einfluss einer zunehmenden Größendiskrepanz zwischen Spender- und Empfängerlung auf die Notwendigkeit einer postoperativen V-V ECMO. Für die untersuchten Kovariaten zeigt sich, dass ein zunehmender LAS mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine postoperative V-V ECMO einhergeht.

3.7.6. Modell PGD 72h

Variable	Kovariate	Schätzwert	Standardfehler	Z-Wert	P-Wert
PGD72h	pTLCd/ctTLCr (Zunehmende Abweichung von 1)	-0.09311	0.30463	-0.306	0.75988
	Krankheitsbild Obstruktiv	-1.69236	0.68037	-2.487	0.01287 *
	Beatmung prä-OP (nein)	-2.20866	0.81567	-2.708	0.00677 **
	PMI	0.03365	0.06215	0.541	0.58819

Tabelle 8: Regressionsanalyse PGD 72h

Es zeigt sich kein Einfluss einer zunehmenden Größendiskrepanz zwischen Spender- und Empfängerlung auf das Ausmaß des PGD 72h (Grad 0-3). Patienten mit einer restriktiven Grunderkrankung als auch Patienten, die präoperativ beatmet wurden hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit, einen höheren PGD 72h- Grad zu erreichen.

3.7.7. Primär offener Thorax

Von insgesamt 110 Patienten wurde bei lediglich 5 Patienten der Thorax primär nicht verschlossen. Bei 103 Patienten konnte der Thorax initial verschlossen werden. Bei 2 Patienten fanden sich im OP Bericht keine Angaben zum Thoraxverschluss. Die ungleiche Verteilung der Gruppen (primär offener Thorax ja/nein) lies keine Regressionsanalyse zu. Es zeigte sich jedoch, dass alle Patienten mit einem primär offenen Thorax der restriktiven Gruppe angehören und das Spederorgan (pTLCd) mindestens doppelt so groß war wie das Empfängerorgan (ctTLCr) ($pTLCd/ctTLCr$ - Ratio > 2) (Abbildung 21).

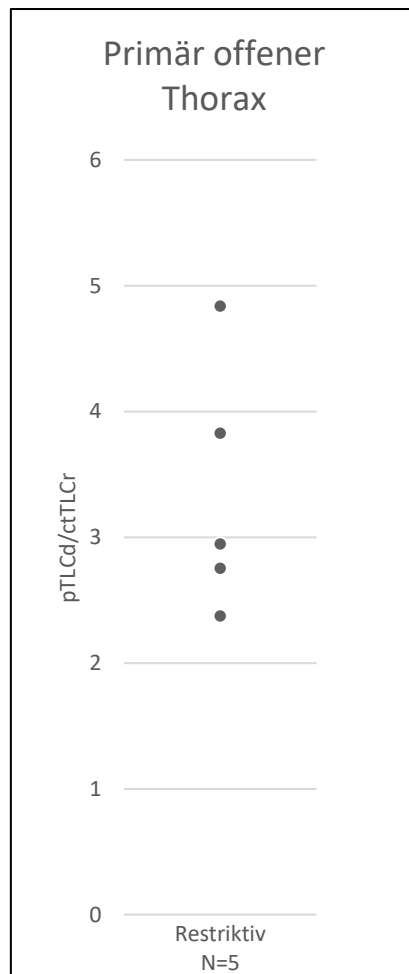


Abbildung 21: pTLCd/ctTLCr der Patienten mit primär offenem Thorax. Alle Patienten innerhalb der restriktiven Gruppe. Minimum 2,4; Maximum 4,84

3.8. Inter- und Intraobserver-Reliabilität

Sowohl für die CT-Volumetrie als auch die PMA Messungen zeigt sich eine sehr hohe Inter- und Intraobserver-Reliabilität (Abbildung 22). Für die Intraobserver-Reliabilität wurden die Ergebnisse eines Untersuchers zu zwei verschiedenen Zeitpunkten (1a und 1b) und für die Interobserver-Reliabilität die Ergebnisse von zwei verschiedenen Untersuchern (1a und 2) miteinander verglichen.

(N=10)	Untersucher 1a	Untersucher 1b	Untersucher 2	ICC (interobserver)	ICC (intraobserver)
CT-Volumetrie in Litern	4,41±1,8	4,41±1,9	4,40±1,8	0,99	1
Pectoralis muscle area in cm ²	33,52±10,4	31,68±12,41	29,00±11,54	0,96	0,97

Tabelle 9: Intraclass correlation coefficient für Volumen und PMA Messungen

4. Diskussion

Im Rahmen unserer Arbeit haben wir die predicted total lung capacity zwischen Spender und Empfänger verglichen. Es zeigte sich, dass sowohl in der obstruktiven als auch in der restriktiven Gruppe die pTLC des Spenders größer als die des Empfängers war (pTLCd/pTLCr-Ratio >1). Es wurden somit überwiegend überdimensionierte Organe transplantiert.

Unter Verwendung der pTLCd/pTLCr-Ratio konnten Eberlein et al. in mehreren Studien zeigen, dass eine Überdimensionierung des Spenderorgans mit einem besseren Outcome assoziiert ist. In einer großen Studie mit 4520 Patienten nach Doppellungentransplantation konnte gezeigt werden, dass unabhängig der Grunderkrankung jede Erhöhung der pTLCd/pTLCr-Ratio um 0,1 die Sterblichkeit nach einem Jahr um 7% vermindert (Eberlein et al. 2013). In der gleichen Arbeit war das Risiko einer Grad 3 PGD für Patienten mit einer pTLCd/pTLCr-Ratio >1 um 39% erniedrigt im Vergleich zu Patienten mit einer pTLCd/pTLCr-Ratio < 1. Hier war der Effekt vor allem für Patienten zu beobachten, die eine restriktive Erkrankung oder einen pulmonalen Hypertonus hatten (OR 0,52). Für Patienten mit COPD war das Risiko nicht signifikant erhöht (OR 0,72) (Eberlein et al. 2015). In einer kleineren Studie mit 70 Patienten konnte gezeigt werden, dass eine pTLCd/pTLCr-Ratio < 1 mit einem erhöhten Risiko einer PGD, häufigeren postoperativen Tracheotomien und einem verlängerten Krankenhausaufenthalt nach der Transplantation einhergeht. Es wurde jedoch kein Unterschied in der Beatmungsdauer, der Re-Intubationsrate, der Häufigkeit einer postoperativen ECMO und den Infektionsraten festgestellt (Eberlein, Arnaoutakis, et al. 2012).

Auch in den Richtlinien zur Organtransplantation der deutschen Ärztekammer findet sich dementsprechend die Tendenz, eher größere Organe zu transplantieren. So gilt eine Spenderlunge als größenkompatibel „wenn die berechnete TLC des Spenders bis zu 10% geringer oder bis zu 20% größer als die berechnete TLC des Empfängers ist“ (Bundesärztekammer 2017). Unsere Ergebnisse zeigen, dass man auch in unserer Institution eher überdimensionierte Spenderorgane nach der pTLCd/pTLCr-Ratio transplantiert.

Eine mögliche Erklärung für das bessere Outcome bei überdimensionierten Spenderorganen ist, dass ein zu kleines Gefäßsystem der Spenderlunge im Verhältnis zum Empfänger zu erhöhten pulmonalarteriellen Drücken führt und so das Risiko für eine PGD erhöht. Eine weitere Erklärung könnte sein, dass das gewählte Tidalvolumen während der Beatmungsperiode nach einer Transplantation in der Praxis nach den Charakteristika des Empfängers und nicht der Spenderlunge gewählt wird und somit bei zu kleinen Spenderorganen nicht der Strategie einer lungenprotektiven Beatmung entspricht (Eberlein et al. 2015).

Des Weiteren haben wir die pTLCr mit den Ergebnissen der CT-Volumetrie verglichen. Bei einer restriktiven Erkrankung überschätzt die pTLCr die CT-Volumetrie ($pTLCr > ctTLCr$) und bei einer obstruktiven Erkrankung unterschätzt die pTLCr die CT-Volumetrie ($pTLCr < ctTLCr$). In der restriktiven Gruppe war dieser Effekt deutlich ausgeprägter. Hier zeigte sich eine pTLCr/ctTLCr-Ratio von 2,67 im Vergleich zur obstruktiven Gruppe mit einer pTLCr/ctTLCr-Ratio von 0,96. In einer Studie mit 92 Patienten konnten Hwang et al. zeigen, dass unabhängig von der Grunderkrankung die ctTLCr kleiner als die pTLCr war. Der Effekt war in der restriktiven Gruppe ausgeprägter. Hier zeigte sich die ctTLCr im Mittel um 2,02 Liter kleiner als die pTLCr. In der obstruktiven Gruppe betrug die Differenz lediglich 1,13 Liter. Es bleibt also festzuhalten, dass in dieser, anders als in unserer Arbeit, auch in der obstruktiven Gruppe die ctTLCr kleiner war als die pTLCr. In der genannten Arbeit wurde für die pTLCr ebenfalls die Formel der European Respiratory Society verwendet. Zur Lungenvolumenvermessung wurde ein anderes System verwendet (Aquarius Intuition). Das Hounsfield-Fenster lag in unserer Arbeit zwischen -400 HU bis -1024 HU, wie von Hwang et al. vorgeschlagen (Hwang et al. 2016). Wie bereits erwähnt, kommen unterschiedliche Software-Pakete zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich des Lungenvolumens (Nemec et al. 2015). Das Aquarius Intuition System wurde in dieser Arbeit zwar nicht untersucht, es erscheint jedoch nicht plausibel, dass die widersprüchlichen Ergebnisse auf eine andere Software zurück zu führen sind. Eine mögliche Erklärung könnte in der Tiefe der Inspiration gefunden werden. In einer Studie mit 72 Patienten lag der in der CT-Volumetrie gemessene Unterschied des Lungenvolumens zwischen Expiration und Inspiration im Mittel bei 1,47 Litern (Kauczor et al. 1998). Allerdings wurde sowohl in unserer Arbeit als auch in der Arbeit von Hwang et al. darauf geachtet, dass die verwendeten CT-Bilder in Inspiration entstanden sind.

Bezüglich der transplantierten Spenderorgane zeigt sich dann im Vergleich zur CT-Volumetrie ($pTLCd/ctTLCr$), dass innerhalb der fibrotischen Gruppe ausschließlich überdimensionierte Organe transplantiert wurden ($pTLCd/ctTLCr$ -Ratio = 2,86). Für die obstruktive Gruppe zeigen sich im Mittel ebenfalls zu große Spenderorgane ($pTLCd/ctTLCr$ -Ratio = 1,05). Es ist allerdings anzumerken, dass innerhalb der obstruktiven Gruppe sowohl zu große (25 Patienten (57%) mit $pTLCd/ctTLCr > 1$) als auch zu kleine (19 Patienten (43%) mit $pTLCd/ctTLCr < 1$) Spenderorgane transplantiert wurden. Interessant ist hier der Vergleich der Mittelwerte der pTLCr/ctTLCr (0,96) und der pTLCd/ctTLCr (1,05). Der zu verzeichnende Anstieg von 0,96 auf 1,05 spiegelt wohl auch die Tatsache wider, dass man unter Verwendung der pTLCd/pTLCr-Ratio zu eher überdimensionierten Spenderorganen tendiert.

Vergleicht man nun zusammenfassend die pTLCd/pTLCr-Ratio mit der pTLCd/ctTLCr-Ratio zeigt sich unter Verwendung der CT-Volumetrie vor allem innerhalb der restriktiven Gruppe eine erhebliche

Zunahme der Größendiskrepanz zwischen Spender und Empfänger. In der restriktiven Gruppe zeigt sich im Mittel eine pTLCd/pTLCr-Ratio von 1,06 und eine pTLCd/ctTLCr-Ratio von 2,86. Für Patienten mit einer obstruktiven Erkrankung zeigt sich im Mittel eine pTLCd/pTLCr-Ratio von 1,11 eine pTLCd/ctTLCr-Ratio von 1,05 und somit eine geringere Veränderung der Größenkompatibilität.

Unklarheit besteht bezüglich der optimalen Methode, um das Lungenvolumen von Patienten vorherzusagen (Hwang et al. 2016). Unter Verwendung der pTLCd/pTLCr-Ratio tendiert man zu überdimensionierten Spenderorganen. Hinsichtlich der größenadaptierten Organallokation nach Lungenvolumenmessung mittels CT-Volumetrie fehlten bisher Aussagen zum Outcome nach einer Lungentransplantation.

In unserer Arbeit versuchten wir herauszufinden, ob unter Verwendung der CT-Volumetrie eine zunehmende Größendiskrepanz zwischen Spender und Empfänger (zunehmende Abweichung der pTLCd/ctTLCr von 1) Einfluss auf das Outcome nach einer Lungentransplantation hat.

In den verschiedenen Regressionsanalysen zeigte sich kein Einfluss bezüglich der Beatmungsdauer, der Häufigkeit einer postoperativen Tracheotomie, der Intensivverweildauer sowie dem 1-Jahres Überleben. Für die Notwendigkeit eines primär offenen Thorax konnte bei einer zu geringen Fallzahl keine Regressionsanalyse durchgeführt werden. Es war jedoch auffällig, dass ein primär offener Thorax nur innerhalb der restriktiven Gruppe vorkam und das Spenderorgan (pTLCd) mindestens doppelt so groß war wie das Empfängerorgan (ctTLCr) (pTLCd/ctTLCr- Ratio > 2).

Bei zu großen Spenderorganen stellt ein primär offener Thorax eine etablierte chirurgische Option dar, um das Ausmaß der PGD zu reduzieren (Shigemura et al. 2014). Trotz der geringen Fallzahl (primär offener Thorax N=5) zeigt sich, dass die CT-Volumetrie Hinweis auf ein deutlich zu großes Spenderorgan geben kann (pTLCd/ctTLCr-Ratio >2). Dies scheint vor allem bei restriktiven Erkrankungen eine Rolle zu spielen. Innerhalb der obstruktiven Gruppe gab es keinen Patienten mit einer pTLCd/ctTLCr-Ratio >2. Das Maximum der pTLCd/ctTLCr-Ratio innerhalb dieser Gruppe lag bei 1,53.

Die Wahrscheinlichkeit, einen höheren Grad der PGD72h zu haben, war bei Patienten mit einer restriktiven Erkrankung deutlich erhöht. Das Ausmaß einer zunehmenden Größendiskrepanz scheint hierbei keine Rolle zu spielen.

Auch in der Literatur zeigt sich, dass Patienten mit einer COPD ein deutlich geringeres Risiko für eine PGD haben als Patienten mit einer Fibrose. Es gibt vielseitige Risikofaktoren für das Ausmaß der PGD. So scheinen das weibliche Geschlecht, ein hoher BMI, die Notwendigkeit von Transfusionen und der extrakorporalen Zirkulation das Risiko für eine PGD zu erhöhen (Liu et al. 2014). Auch ein präoperativ bestehender pulmonaler Hypertonus ist ein anerkannter Risikofaktor für das Auftreten einer PGD

(Whitson et al. 2006). Patienten mit fibrotischen Lungenerkrankungen haben häufiger einen pulmonalen Hypertonus als Patienten mit einer obstruktiven Erkrankung. Bei fibrotischen Erkrankungen der Lunge wird die Prävalenz eines pulmonalen Hypertonus mit 30-40% beschrieben (Behr and Ryu 2008).

Neben den oben genannten Risikofaktoren können wir nicht mit Sicherheit ausschließen, dass die Größendiskrepanz per se auch mitverantwortlich war für den höheren Schweregrad der PGD. Eine zunehmende Größendiskrepanz innerhalb der restriktiven Gruppe scheint das Risiko für eine PGD zwar nicht zu erhöhen, allerdings liegt bei Patienten mit einer restriktiven Erkrankung, unter Verwendung der pTLCd/ctTLCr-Ratio, insgesamt eine deutlich ausgeprägtere Größendiskrepanz zwischen Spender- und Empfängerlunge vor als bei Patienten mit einer obstruktiven Erkrankung.

Bei Patienten mit einer restriktiven Erkrankung vermindern sich die Abstände zwischen den Rippen und die Thoraxhöhle ist verkleinert. Bei Patienten mit einer obstruktiven Erkrankung nehmen die Abstände zwischen den Rippen zu und zusätzlich zeigt sich ein abgeflachtes Zwerchfell. Die Thoraxhöhle ist somit vergrößert (Hwang et al. 2016). Da sich unter den weiteren untersuchten Variablen kein Einfluss einer zunehmenden Größendiskrepanz zeigt, ist es möglich, dass die oben genannten Prozesse schnell reversibel sind und somit andere Faktoren das kurz- und mittelfristige Outcome beeinflussen.

Unabhängig der Erkrankung zeigte sich, dass die Lungenkapazität in der CT-Volumetrie kleinere Werte ergibt als die Bodyplethysmographie ($ctTLCr/aTLCr < 1$). So war in unserer Arbeit die $ctTLCr$ innerhalb der obstruktiven Gruppe im Mittel um 25% und innerhalb der restriktiven Gruppe im Mittel um 17% kleiner als die $aTLCr$. Ähnliche Ergebnisse zeigt die Literatur. In einer Studie mit 72 Patienten konnten Kauczor et al. zeigen, dass die CT-Volumetrie im Mittel um 12% kleinere Werte für die TLC ergibt als die Lungenfunktionsdiagnostik. Es wurde nicht nach Erkrankung unterschieden. Patienten mit Fibrose, Obstruktion, aber auch pulmonalen Tumoren wurden in die Studie eingeschlossen (Kauczor et al. 1998). Bei 71 Patienten mit COPD konnten Garfield et al. ebenfalls zeigen, dass die $ctTLC$ ($5,34 \pm 1,2$ Liter) signifikant kleiner war als die $aTLC$ ($6,46 \pm 1,28$ Liter) (Garfield et al. 2012).

Eine Erklärung für die Differenz zwischen der CT-Volumetrie und der Bodyplethysmographie ist die liegende Position der Patienten während der CT Aufnahme im Vergleich zu einer sitzenden Position während einer Lungenfunktionsdiagnostik. In der Lungenfunktionsdiagnostik kann sich die TLC um 500 ml je nach Lage unterscheiden (Kauczor et al. 1998). Wir können nicht abschließend sagen, welche Methode (Bodyplethysmographie oder CT-Volumetrie) besser geeignet ist, das tatsächliche Volumen bei Patienten mit einer terminalen Lungenerkrankung vorherzusagen.

Patienten, die für eine Lungentransplantation gelistet werden, bekommen routinemäßig ein CT-Thorax. Somit ist es möglich, präoperativ die Querschnittsfläche der Brustmuskeln auf einer Ebene zu bestimmen. Für Muskelmessungen im Bereich der Lendenwirbelsäule konnte gezeigt werden, dass Sarkopenie mit einer erhöhten Mortalität nach Lungentransplantation einhergeht (Kelm et al. 2016). Bei herzchirurgischen Patienten, die ein linksventrikuläres Unterstützungsverfahren (LVAD) benötigen, konnte man feststellen, dass niedrigere PMI-Werte mit einem schlechteren Überleben einhergehen.

Gloria et al. konnten zeigen, dass präoperative PMI-Werte bei Patienten, welche eine Lungentransplantation erhalten keinen Einfluss auf die Beatmungsdauer, die Häufigkeit einer Wiederaufnahme auf eine Intensivstation, die Anzahl der Patienten die aus dem Krankenhaus entlassen werden können und das 3-Jahres Überleben haben. Es zeigte sich jedoch ein Einfluss auf die Intensivverweildauer. Patienten in der obersten Quartile der präoperativen PMI-Werte waren im Mittel 14 Tage und Patienten der niedrigsten Quartile im Mittel 6,5 Tage auf Intensivstation (Gloria et al. 2017).

In unserer Arbeit zeigte sich kein Einfluss der präoperativen PMI-Werte auf die untersuchten Outcome Parameter wie in den Regressionsanalysen dargestellt.

Bei Patienten mit einer Lungenfibrose als Grunderkrankung kam es zu einem signifikanten Abfall des PMI nach 6 bzw. 12 Monaten. Bei Patienten mit einer obstruktiven Lungenerkrankung zeigte sich keine signifikante Änderung des PMI, es war lediglich ebenfalls ein leichter Abfall des PMI zu beobachten.

Ähnliche Ergebnisse konnten Gloria et al. zeigen. Hier kam es bei Patienten mit Fibrose ebenfalls zu einem signifikanten Abfall des PMI. Bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen zeigte sich postoperativ ebenfalls keine signifikante Änderung des PMI, es war jedoch ein nicht signifikanter Anstieg des PMI zu beobachten. Sowohl in unserer Arbeit als auch bei Gloria et al. hatten Patienten mit einer restriktiven Erkrankung im Mittel signifikant höhere präoperative PMI-Werte als Patienten mit einer obstruktiven Erkrankung. In unserer Arbeit war der präoperative PMI bei Patienten mit einer restriktiven Erkrankung $11,24 \pm 3,15$ im Vergleich zu $9,74 \pm 3,15$ bei Patienten mit einer obstruktiven Erkrankung. Bei Gloria et al. war der präoperative PMI bei Patienten mit COPD $6,4 \pm 2,5$ und bei Patienten mit einer Lungenfibrose $8,8 \pm 2,7$. Somit war der Mittelwert der präoperativen PMI-Werte in unserer Arbeit sowohl in der obstruktiven als auch der restriktiven Gruppe höher als bei Gloria et al.

Dieser Unterschied könnte sich dadurch erklären, dass in der genannten Arbeit die PMA Messung auf Höhe der Carina durchgeführt wurden, wohingegen in unserer Arbeit oberhalb des Aortenbogens gemessen wurde (Gloria et al. 2017).

Welche Mechanismen für die unterschiedlichen präoperativen PMI-Werte sowie die postoperativen Veränderungen zwischen den verschiedenen Erkrankungen verantwortlich sind, ist derzeit noch unklar. Für Patienten mit COPD konnte bereits gezeigt werden, dass die Pectoralis Muscle Area invers mit der Schwere der Erkrankung korreliert (McDonald et al. 2014). Eine systemische Inflammation, oxidativer Stress, Hypoxie oder eine Veränderung des mitochondrialen Stoffwechsels sind mögliche Ursachen, die diesen Umstand erklären könnten (Gloria et al. 2017). Bei Patienten mit restriktiven Erkrankungen kommt es aufgrund von Veränderungen des Lungenparenchyms zu einer Zunahme der Atemarbeit (Grund and Siegert 2016). Die Zunahme der Atemarbeit könnte eine Hypertrophie der Muskeln nach sich ziehen und somit die erhöhten präoperativen PMI-Werte bei Patienten mit restriktiven Erkrankungen erklären. Bei den postoperativen Veränderungen der PMI-Werte ist auch an den Einfluss verschiedener Pharmaka zu denken. So konnte beispielweise für Steroide gezeigt werden, dass diese die Muskelkraft im Rahmen einer Akuttherapie der akuten Abstoßungsreaktion nach einer Lungentransplantation negativ beeinflussen (Nava et al. 2002).

5. Zusammenfassung und Aussicht

In unserer Arbeit zeigten sich in Abhängigkeit der Grunderkrankung deutlich unterschiedliche Werte für die pTLC im Vergleich zur CT-Volumetrie bzw. der Bodyplethysmographie. Unter Verwendung der CT-Volumetrie ergibt sich vor allem für Patienten mit einer fibrotischen Lungenerkrankung eine deutlich ausgeprägtere Größendiskrepanz zwischen Spender- und Empfängerlung als unter Verwendung der pTLC. Eine zunehmende Größendiskrepanz zeigte jedoch keinen Einfluss auf die untersuchten Outcome-Parameter. Die besonderen anatomischen Größenverhältnisse scheinen jedoch bei Patienten mit einer fibrotischen Grunderkrankung häufiger zur Notwendigkeit eines primär offenen Thorax zu führen. Die CT-Volumetrie ergab bei Patienten mit einer fibrotischen Lungenerkrankung im Mittel eine TLC von $2,51 \pm 0,89$ Litern. Mittels CT-Messung würde dies bei lungengesunden Probanden in Abhängigkeit des Geschlechts dem Lungenvolumen eines 13-Jährigen bzw. einer 15-Jährigen entsprechen (Gollogly et al. 2004). Man könnte nun überlegen, ob man bei fibrotischen Patienten CT-Messungen berücksichtigt und diesen Patienten besonders kleine Spenderorgane zukommen lässt, um den besonderen anatomischen Verhältnissen zu entsprechen. Allerdings konnten wir in unsere Arbeit keine Hinweise finden, dass dies das Outcome positiv beeinflussen könnte, zumal andere Arbeiten unter Verwendung der pTLC zeigen konnte, dass überdimensionierte Spenderorgane mit einem besseren Outcome einhergehen. Erschwerend kommt das große Missverhältnis zwischen Patienten auf der Warteliste und der Anzahl an Spenderorganen hinzu (Kamler and Pizanis 2013). Es scheint wenig realistisch, Patienten mit einer restriktiven Erkrankung überwiegend Organe von jugendlichen Spendern zukommen zu lassen.

Der PMI scheint in unsere Arbeit keine Vorhersage für das Outcome nach einer Lungentransplantation zuzulassen. Eine der Voraussetzungen für ein verbessertes Outcome nach Lungentransplantation ist die sorgfältige Patientenselektion (Weig et al. 2016). Da fast alle Patienten im Rahmen der Listung für eine Lungentransplantation ein CT-Thorax erhalten, scheint es sinnvoll, den Einfluss des PMI an einer größeren Studienpopulation zu untersuchen um gegebenenfalls doch einen Zusammenhang zwischen präoperativen PMI-Werten und dem Outcome zu erkennen.

Sowohl für die Lungenvolumetrie als auch die PMA-Messung war die Methodik schnell erlernbar und zeigte eine hohe Reproduzierbarkeit.

6. Literaturverzeichnis

- Aigner, C et al. 2004. "Size-Reduced Lung Transplantation : An Advanced Operative Strategy to Alleviate Donor Organ Shortage." *Transplantation Proceedings* 36: 2801–5.
- Ariani, Alarico, Marina Carotti, and Marwin Gutierrez. 2014. "Utility of an Open-Source DICOM Viewer Software (OsiriX) to Assess Pulmonary Fibrosis in Systemic Sclerosis : Preliminary Results." *Rheumatology International* 34: 511–16.
- Behr, J., and J. H. Ryu. 2008. "Pulmonary Hypertension in Interstitial Lung Disease." *European Respiratory Journal* 31(6): 1357–67.
- Braun, Jörg, and Arno J. Dormann. 2009. *Klinik Leitfaden Innere Medizin*. 11. Auflag. Elsevier.
- Bundesärztekammer. 2017. "Richtlinie Zur Organtransplantation Gem. § 16 TPG." *Deutsches Ärzteblatt*.
- Christie, Jason D et al. 2005. "The Effect of Primary Graft Dysfunction on Survival after Lung Transplantation." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 171: 1312–16.
- Diamond, Joshua M et al. 2017. "Report of the International Society for Heart and Lung Transplantation Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction , Part II : Epidemiology , Risk Factors , and Outcomes — A 2016 Consensus Group Statement of the International Society for Heart and Lung." *Journal of Heart and Lung Transplantation* 36(10): 1104–13.
- Dolch, Michael E et al. 2009. "Veno-Venous ECMO for Bridge to Lung Transplantation." *ASA Abstracts*.
- Eberlein, Michael, Solbert Permutt, et al. 2012. "Lung Size Mismatch in Bilateral Lung Transplantation Is Associated With Allograft Function and Bronchiolitis Obliterans Syndrome." *Chest* 141(2): 451–60.
- Eberlein, Michael, George J. Arnaoutakis, et al. 2012. "The Effect of Lung Size Mismatch on Complications and Resource Utilization after Bilateral Lung Transplantation." *Journal of Heart and Lung Transplantation* 31(5): 492–500.
- Eberlein, Michael et al. 2013. "Lung Size Mismatch and Survival After Single and Bilateral Lung Transplantation." *The Annals of Thoracic Surgery* 96(2): 457–63.
- Eberlein, Michael et al. 2015. "Lung Size Mismatch and Primary Graft Dysfunction after Bilateral Lung Transplantation." *Journal of Heart and Lung Transplantation* 34(2): 233–40.

- Eurotransplant. 2014. "Chapter 6 ET Thoracic Allocation System (EThAS)." *Eurotransplant Manual*.
- Fischer, Stefan et al. 2007. "Extracorporeal Membrane Oxygenation for Primary Graft Dysfunction After Lung Transplantation: Analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Registry." *Journal of Heart and Lung Transplantation* 26(5): 472–77.
- Fuehner, T, T Welte, and J Gottlieb. 2012. "Lungentransplantation." *Internist*: 567–74.
- Garfield, Jamie L. et al. 2012. "Total Lung Capacity by Plethysmography and High-Resolution Computed Tomography in COPD." *International Journal of COPD* 7: 119–26.
- Gloria, Van Hoang, W Li Christina, Goutham Dronavalli, and Amit D Parulekar. 2017. "Determinants of Pre- - Transplantation Pectoralis Muscle Area (PMA) and Post- - Transplantation Change in PMA in Lung Transplant Recipients." *Clinical Transplantation* 31: 1–8.
- Gollogly, Sohrab et al. 2004. "The Volume of Lung Parenchyma as a Function of Age: A Review of 1050 Normal CT Scans of the Chest with Three-Dimensional Volumetric Reconstruction of the Pulmonary System." *Spine* 29(18): 2061–66.
- Gottlieb, Jens et al. 2017. "Lungentransplantation in Deutschland Nach Einführung Des Lung Allocation Score." *Deutsches Ärzteblatt* 114: 179–85.
- Grund, D., and E. Siegert. 2016. "Lungenfibrose Bei Rheumatischen Erkrankungen." *Zeitschrift für Rheumatologie* 75(8): 795–808.
- Hayashi, Naomi et al. 2016. "Low Skeletal Muscle Density Is Associated with Poor Survival in Patients Who Receive Chemotherapy for Metastatic Gastric Cancer." *Oncology Reports* 35: 1727–31.
- Hoopes, C et al. 2011. "The Impact of Pretransplant Mechanical Ventilation on Short- and Long-Term Survival After Lung Transplantation." *American Journal of Transplantation* 11: 2197–2204.
- Hoopes, Charles W et al. 2013. "Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Bridge to Pulmonary Transplantation." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 145(3): 862–68.
- Hwang, Sung Ho et al. 2016. "Comparison of Predicted Total Lung Capacity and Total Lung Capacity by Computed Tomography in Lung Transplantation Candidates." *Yonsei Medical Journal* 57(4): 963–67.
- Kamler, M., and N. Pizanis. 2013. "Aktueller Stand Der Lungentransplantation." *Herz- Thorax- Gefäßchirurgie*: 235–42.

- Kauczor, Hans-Ulrich et al. 1998. "Assessment of Lung Volumes Using Helical CT at Inspiration and Expiration : Comparison with Pulmonary Function Tests." *American Journal of Roentgenology* 171: 1091–95.
- Kelm, Diana J. et al. 2016. "Pre-Transplant Wasting (as Measured by Muscle Index) Is a Novel Prognostic Indicator in Lung Transplantation." *Clinical Transplantation* 30(3): 247–55.
- Kim, Young Saing et al. 2017. "Single Cross-Sectional Area of Pectoralis Muscle by Computed Tomography – Correlation with Bioelectrical Impedance Based Skeletal Muscle Mass in Healthy Subjects." *Clinical Physiology and Functional Imaging* 37(5): 507–11.
- Liu, Yao, Yi Liu, Lili Su, and Shu Juan Jiang. 2014. "Recipient-Related Clinical Risk Factors for Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis." *PLoS ONE* 9(3).
- Mason, David P. et al. 2009. "Matching Donor to Recipient in Lung Transplantation: How Much Does Size Matter?" *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 137(5): 1234–40.
- McDonald, Merry Lynn N. et al. 2014. "Quantitative Computed Tomography Measures of Pectoralis Muscle Area and Disease Severity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Cross-Sectional Study." *Annals of the American Thoracic Society* 11(3): 326–34.
- Nava, S. et al. 2002. "Weakness of Respiratory and Skeletal Muscles after a Short Course of Steroids in Patients with Acute Lung Rejection." *European Respiratory Journal* 20(2): 497–99.
- Nemec, Stefan F. et al. 2015. "Comparison of Four Software Packages for CT Lung Volumetry in Healthy Individuals." *European Radiology* 25(6): 1588–97.
- Ouwens, J. P. et al. 2002. "Size Matching in Lung Transplantation Using Predicted Total Lung Capacity." *European Respiratory Journal* 20(6): 1419–22.
- Piper, Wolfgang. 2013. *Innere Medizin*. 2. Auflage. Springer Verlag.
- Roissant, Rolf, Christian Werner, and Bernhard Zwißler. 2012. *Die Anästhesiologie*. 3. Auflage. Springer Verlag.
- Rubin, Lewis. 1997. "Primary Pulmonary Hypertension." *The New England Journal of Medicine* 336(2): 111–17.
- Schuba, Barbara et al. 2018. "Five-Year Experience Using the Lung Allocation Score: The Munich Lung Transplant Group." *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 54(2): 328–33.
- Schünke, Michael et al. 2018. *PROMETHEUS Innere Organe*. 5. Auflage. Thieme.

- Shigemura, Norihisa et al. 2014. "Delayed Chest Closure after Lung Transplantation: Techniques, Outcomes, and Strategies." *Journal of Heart and Lung Transplantation* 33(7): 741–48.
- Silbernagl, Stefan, Agamemnon Despopoulos, and Andreas Draguhn. 2018. *Taschenatlas Physiologie*. 9. Auflage. Thieme.
- Snell, Gregory I et al. 2017. "ISHLT CONSENSUS REPORTS Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction , Part I : Definition and Grading — A 2016 Consensus Group Statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation." *Journal of Heart and Lung Transplantation* 36(10): 1097–1103.
- Sommer, N. et al. 2016. "Pulmonale Hypertonie: Was Ist Neu in Der Therapie?" *Anaesthesist* 65(8): 635–52.
- Sommerwerck, U. et al. 2014. "Lungentransplantation." *Herz* 39: 74–83.
- Todd, Jamie L, and Scott M Palmer. 2011. "Bronchiolitis Obliterans Syndrome." *CHEST* 140(2): 502–8.
- Veit, Tobias et al. 2019. "Pirfenidone Exerts Beneficial Effects in Patients with IPF Undergoing Single Lung Transplantation." *American Journal of Transplantation* 19(8): 2358–65.
- Weig, Thomas et al. 2016. "Core Muscle Size Predicts Postoperative Outcome in Lung Transplant Candidates." *Annals of Thoracic Surgery* 101(4): 1318–25.
- Whitson, Bryan A. et al. 2006. "Risk Factors for Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation." *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 131(1): 73–80.
- Wilhelm, Wolfram. 2013. *Praxis Der Intensivmedizin*. 2. Auflage. Springer Verlag.

7. Anhang

7.1. Kontraindikationen bei der Lungentransplantation

Tab. 1 Kontraindikationen bei der Lungentransplantation	
Absolute Kontraindikationen	<p>Tumorerkrankungen in den letzten 2 Jahren (Empfehlung: tumorfreies Intervall ≥ 5 Jahre); Tumorerkrankung sollte selbstverständlich auch mit der zuständigen Fachdisziplin bezüglich Prognose und Malignität evaluiert werden</p> <hr/> <p>Fortgeschrittene, nicht behandelbare Dysfunktion anderer Organe (z. B. Herz, Leber, Niere); in einigen Fällen Möglichkeit eine kombinierte Organtransplantation</p> <hr/> <p>Chronische extrapulmonale Infektion ohne kurativen Ansatz (u. a. chronisch aktive virale Hepatitis B, Hepatitis C und HIV)</p> <hr/> <p>Schwerwiegende Thorax- und/oder Wirbelsäulendeformität</p> <hr/> <p>Compliance-Störung</p> <hr/> <p>Schwerwiegende psychiatrische oder psychologische Erkrankung mit eingeschränkter Fähigkeit zur Befolgung medizinischer Anordnungen</p> <hr/> <p>Psychosoziale Störung</p> <hr/> <p>Fortgeführter Substanzabusus (z. B. Tabak, Alkohol, Drogen) oder Karenz < 6 Monate</p>
Relative Kontraindikationen	<p>Alter > 65 Jahre: schlechtere Ergebnisse nach Lungentransplantationen in dieser Untergruppe [2] – wahrscheinlich aufgrund vermehrter Komorbidität; Indikationsstellung nach individueller Betrachtung des biologischen Alters</p> <hr/> <p>Kritische oder instabile Situation (Schock, invasive Beatmung, ECMO)</p> <hr/> <p>Mikrobielle Besiedelung mit hochresistenten Bakterien, Pilzen oder Mykobakterien (z. B. <i>Burkholderia cepacia</i>, <i>M. abscessus</i>)</p> <hr/> <p>Ausgeprägte Adipositas (BMI > 30 kg/m²)</p> <hr/> <p>Osteoporose, schwer oder symptomatisch</p> <hr/> <p>Deutlich eingeschränkter funktioneller Status mit eingeschränktem Rehabilitationspotenzial</p> <hr/> <p>Andere Erkrankungen noch ohne Behandlung (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, gastrointestinaler Reflux/Ulcus) – im Falle einer koronaren Herzerkrankung kann auch eine perkutane Intervention erwogen werden</p>

ECMO „extracorporeal membrane oxygenation“

(Kamler and Pizanis 2013)

8. Danksagung

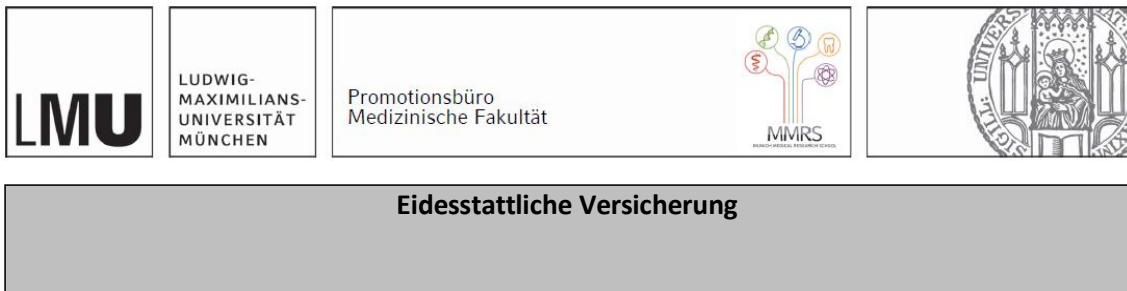
Mein ganz besonderer und herzlicher Dank für die intensive und kontinuierliche Beratung gilt meinem Betreuer PD Dr. med. Thomas Weig.

Für die Unterstützung bei der statischen Auswertung möchte ich mich bei Dr. Stephan Haug von der Fakultät für Mathematik der Technischen Universität München bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. med. Balázs Gábor Poros für die Durchführung der Kontrollmessungen.

Zuletzt möchte ich mich noch bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Michael Irlbeck für seine Unterstützung bedanken.

9. Affidavit



Philipp Geus

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

Vergleich der Lungenvolumenmessung durch CT-Volumetrie und Bodyplethysmographie mit der vorhergesagten Totkapazität bei Lungentransplantatempfängern

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, 01.04.2021

Philipp Geus