

Aus der Abteilung für Thoraxchirurgie
der Universität München
Leiter: Prof. Dr. med. Rudolf Hatz

**Bronchiale Anastomosenstenosen nach
Lungentransplantation:
Risikofaktorenanalyse und Vergleich der
bronchoskopischen Interventionen**

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

vorgelegt von
Christina Johanna Hofmann, geb. Gschwendner
aus Prien am Chiemsee
2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:
Prof. Dr. med. Hauke Winter

Mitberichterstatter:
PD Dr. Nikolaus Kneidinger
PD Dr. Jan Groetzner

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:
Dr. med. Jan Fertmann

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

Tag der mündlichen Prüfung: 04.03.2021

DISSERTATION

Ludwig-Maximilians-Universität München

Christina Johanna Hofmann

2021

Meiner Mutter

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Geschichtlicher Überblick	1
1.2. Das humane Leukozyten-Antigen-System (HLA-System)	3
1.3. Lungenallokations-Score (LAS).....	3
1.4. Häufige Komplikationen nach Lungentransplantation	5
1.4.1. Primäre Organdysfunktion	5
1.4.2. Akute Transplantatabstoßung	6
1.4.3. Infektionen.....	7
1.4.4. Chronisches Transplantatversagen (CLAD).....	8
1.4.5. Atemwegskomplikationen	9
2. Zielsetzung	15
3. Methodenteil	16
3.1. Studiendesign.....	16
3.2. Prä- und intraoperative Behandlung.....	19
3.2.1. Organkonservierung	19
3.2.2. Operationstechniken am Klinikum Großhadern	19
3.2.2.1. Operationstechnik der Einzellungentransplantation.....	19
3.2.2.2. Operationstechnik der Doppellungentransplantation	20
3.2.2.3. Operationstechnik der bronchialen Anastomosen.....	20
3.3. Postoperative Untersuchungen und Behandlungen	21
3.3.1. Immunsuppression.....	21
3.3.2. Virale, bakterielle und fungale Prophylaxe bzw. Therapie	21
3.4. Bronchoskopie und Interventionen	22
3.4.1. Bronchoskopie und Instrumentarium	22
3.4.2. Narkosetechnik	23
3.4.3. Technik der Lasertherapie	23
3.4.4. Technik der Stentapplikation.....	23
3.4.5. Sonstige Interventionen	25
3.4.6. Definition der verschiedenen bronchoskopischen Behandlungs-gruppen.....	25
3.4.7. Lungenfunktion	26
3.5. Statistik.....	27
4. Ergebnisse	28
4.1. Deskriptive Statistik	28
4.2. Analyse der Risikofaktoren	32
4.3. Einteilung der bronchialen Anastomosenstenosen in die bronchoskopischen Behandlungsgruppen	36
4.4. Einfluss der bronchoskopischen Interventionen auf die Lungenfunktion	38
4.5. Überlebenszeitanalyse der Patienten in Abhängigkeit von bronchialen Anastomosenstenosen	40
5. Diskussion	41
6. Zusammenfassung	54

Literaturverzeichnis	56
Abkürzungsverzeichnis	66
Anhang	68
Abbildungsverzeichnis	72
Tabellenverzeichnis	72
Danksagung.....	73
Eidesstattliche Versicherung	74

1. Einleitung

1.1. Geschichtlicher Überblick

Im Jahr 1963 transplantierte James Hardy die erste menschliche Lunge (1).

Der 58-jährige Patient litt unter rezidivierenden Pneumonien, an einem Plattenepithelkarzinom des linken Hauptbronchus und an einer beidseitigen terminalen Niereninsuffizienz. Er verstarb am 18. postoperativen Tag. In den histologischen Untersuchungen zeigten sich geringe Zeichen einer immunologischen Abstoßungsreaktion des Lungentransplantates. (2)

Während den folgenden 20 Jahren wurden mehr als 40 Lungen transplantiert, wobei ein Langzeitüberleben der transplantierten Patienten nicht erreicht werden konnte. Die Patienten verstarben an Abstoßungsreaktionen, Anastomosenkomplikationen oder an Infektionen. (3)

Die klinische Einführung des immunsuppressiven Arzneimittels Ciclosporin A Anfang der 1980er Jahre war entscheidend für erfolgreiche Langzeitergebnisse der Organtransplantation verantwortlich (4-7). Im Jahre 1981 gelang es B. Reitz, die erste Herz-Lungen-Transplantationen erfolgreich durchzuführen (8).

J. Cooper und die Toronto Gruppe transplantierten 1983 zwei Patienten mit Lungenfibrose jeweils einen Lungenflügel (9). Dieses Team berichtete Ende der 1980er Jahre über den Erfolg einer En-Bloc-Doppellungentransplantation (DLTX) (10). Die 42-jährige Patientin, die an einem durch Alpha-2-Antitrypsinmangel verursachten Emphysem erkrankt war, überlebte die En-Bloc-Doppellungentransplantation längerfristig und wies postoperativ hervorragende Lungenfunktionswerte auf (11). Bei der En-Bloc-DLTX wird eine tracheale Anastomose angelegt (10). Allerdings geht dieses Operationsverfahren mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Atemwegskomplikationen wie Anastomosen-dehiszenzen einher (10, 12).

1990 wurde in Washington von J. Cooper und M. Pasque die Technik der beidseitigen sequentiellen Einzellungentransplantation beschrieben. Im Gegensatz zur En-Bloc-Transplantation werden die Lungen in diesem Verfahren über zwei bronchiale Anastomosen implantiert. Auf diese Weise werden ischämiebedingte Atemwegskomplikationen reduziert. Die Vorteile dieser Operations-

methode sind ein zeitlich begrenzter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, die verkürzte Zeit des ischämischen Herzstillstandes, die Reduktion der intra- und postoperativen Blutungen und die Erhaltung der kardialen Innervation. (13)

Die Operation der sequentiellen Doppellungentransplantation dauert länger als die der En-Bloc-Doppellungentransplantation. Die Operationstechnik der sequentiellen DLTX ist aber einfacher durchzuführen. (14)

Die bilaterale sequentielle Lungentransplantation hat sich als Standardoperationsmethode zur Durchführung der DLTX etabliert (15-20).

Grundsätzlich wird zwischen der Transplantation eines Lungenflügels/Einzelungentransplantation (englisch: single lung transplantation/SLTX) und beider Lungenflügel/Doppellungentransplantation (englisch: double lung transplantation/DLTX) unterschieden. Die Wahl des Transplantationsverfahrens ist überwiegend von der bestehenden Grunderkrankung des Patienten abhängig. Weltweit stieg die Anzahl der Doppellungentransplantationen von 2002 bis 2016 für die fünf Hauptindikationen Alpha-1-Antitrypsinmangel (AAT), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), cystische Fibrose (CF), idiopathisch interstitielle Pneumonie (IIP) und interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) (ausgenommen der IIP). (21)

Im Zeitraum Januar 1995 bis Juni 2017 betrug die Anzahl der DLTX, laut der Internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation, 67,6 % aller (Erwachsenen-)Lungentransplantationen. In dieser Zeitspanne wurden 58.925 Lungen transplantiert. (22)

In Deutschland sind im Jahr 2019 insgesamt 361 Lungen nach postmortalen Spende transplantiert worden (23).

1.2. Das humane Leukozyten-Antigen-System (HLA-System)

Der Haupthistokompatibilitätskomplex wird beim Menschen als humanes Leukozyten-Antigen (englisch: human leucozyte antigen/HLA) bezeichnet. Die Gene des HLA-Systems sind als Komplex auf dem kurzen Arm des menschlichen Chromosoms 6 lokalisiert. Der Komplex wird in drei Regionen unterteilt, die als Klasse I bis III bezeichnet werden. Für die Klasse HLA-Klasse-I-Moleküle sind drei Genorte bekannt, HLA-A, -B, und -C, die die klassischen, serologisch definierten Spezifitäten kodieren. Von den Klasse-I-Genorten werden außerdem HLA-E, -F und -G, ebenfalls funktionell aktive Klasse-I-Moleküle, exprimiert. Die Genorte HLA-H, -J, -K, -L, -N, -S, -X und -Z imponieren als Pseudoantigene. Dagegen werden HLA-DM, -DO, -DP, -DQ und -DR der Klasse HLA-II Moleküle zugeordnet. Eine heterogene Gruppe von Genen, die weder der Klasse I noch der Klasse II zugeteilt werden kann, wird als Klasse-III-Gene bezeichnet. Existierende Unterschiede des HLA-Typ zwischen Spender und Empfänger werden als Mismatches, HLA-Disparitäten oder -Inkompatibilitäten bezeichnet. Das Ziel des Matchings ist, eine größtmögliche Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger zu erreichen. Grundsätzlich werden alle Oberflächen exprimierten HLA-Klasse-I- und -Klasse-II-Moleküle für die Beurteilung der HLA-Inkompatibilität betrachtet. (24)

Die HLA-Konstellation von Spender und Empfänger ist bei der Lungentransplantation nicht für die Organvergabe entscheidend (25).

1.3. Lungenallokations-Score (LAS)

Am 11.11.2011 wurde in Deutschland der Lungenallokations-Score (LAS) für die Lungentransplantation als neues Organvergabeverfahren eingeführt und löste somit das alte Vergabesystem ab, welches ausschließlich die Dringlichkeit berücksichtigte (25, 26).

Der LAS dient dazu, die Spenderlungen nach Wartelistendringlichkeit und der Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Transplantation zu verteilen. Er basiert auf dem LAS-System der Vereinigten Staaten, das im Mai 2005 eingeführt wurde. Dies beruht auf einer Analyse von prädiktiven Faktoren für die Sterblichkeit auf

der Warteliste und nach einer Lungentransplantation. Als Grundlage diene hierfür die Datenbank des United Network for Organ Sharing. Das Transplantationszentrum nimmt die Patienten auf die Warteliste auf, sammelt die für die Ermittlung des LAS erforderlichen Patientendaten und leitet diese an Eurotransplant weiter (27). Eine Aktualisierung der für die Berechnung nötigen Parameter der Wartelistenpatienten muss mindestens vierteljährlich durch die Transplantationszentren erfolgen. Die Allokation von Spenderorganen wird durch Eurotransplant vermittelt und erfolgt zunächst nach Größe der Lunge und der Blutgruppe von Spender und Empfänger. Kommen mehrere Patienten als potentielle Lungenempfänger in Frage, wird das Organ an den Patienten mit dem höchsten LAS-Punktwert vergeben. Neben der Dringlichkeit werden somit auch die potentiellen Erfolgsaussichten einer Transplantation berücksichtigt und der jeweilige Wartelistenstatus objektiviert. Die von der Bundesärztekammer publizierte Richtlinie ermöglicht jedem Patienten, der potentieller Lungen-Organempfänger ist, seine eigene Punktezahl zu berechnen und sorgt dadurch für Transparenz. (25)

Eine Überprüfung des LAS erfolgt regelmäßig durch die Ständige Kommission Organtransplantation und wird gegebenenfalls an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse angepasst. In Deutschland wird hierfür von der Vermittlungsstelle eine Datenbank geführt, die die LAS-Parameter, die Wartelistensterblichkeit, das Einjahresüberleben und definierte Parameter zur Weiterentwicklung des Scores, dem sogenannte LAS-plus, registriert. (28)

Nach den Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5. Transplantationsgesetz berechnet sich der LAS nach folgenden Parametern (29):

1. Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit auf der Warteliste für das folgende Jahr
2. Berechnung des Wartelistenindex
3. Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit für das erste Jahr nach Transplantation
4. Berechnung des Überlebensindex nach Transplantation
5. Kalkulation des LAS-Rohwertes aus Überlebensvorteil durch die Transplantation abzüglich Wartelistenindex

6. Kalkulation des endgültigen LAS durch Normalisierung des LAS-Rohwertes auf einer Skala von 0 bis 100

In den Anlagen findet sich eine Auflistung der Parameter zur Berechnung des LAS inklusive LAS plus.

Der LAS ist nur für Empfänger ab 12 Jahren gültig. Bei Kindern bis 12 Jahren wird immer automatisch ein LAS von 100 festgelegt. Aufgrund der besonderen anatomischen Brustkorb- und Lungen-Größenverhältnisse von Kindern und Jugendlichen werden die Transplantate von Spendern < 18 Jahren nach einem Schema, das Spender- und Empfängeralter berücksichtigt, alloziert. Zudem gelten Sonderregelungen für Patienten, die auf eine kombinierte Transplantation warten und an seltenen Erkrankungen leiden, die vom LAS nicht erfasst oder unvollständig abgebildet werden. (25)

1.4. Häufige Komplikationen nach Lungentransplantation

1.4.1. Primäre Organdysfunktion

Die primäre Organdysfunktion wird auch Reimplantationsödem, Reperfusionserkrankung oder Reperfusionserkrankung genannt und ist eine akute Schädigung der Lunge, die nach der Transplantation auftreten kann (30). Sie ist die häufigste Komplikation unmittelbar nach der Lungentransplantation (31). Die primäre Organdysfunktion ist durch ein Lungenödem mit diffusem alveolärem Schaden gekennzeichnet und manifestiert sich durch Hypoxämie, sowie durch den radiologischen Nachweis eines diffusen Lungeninfiltrates (30, 32-34). Die sekundären Ursachen für die Organdysfunktion müssen ausgeschlossen werden (33, 34).

Verschiedene spender- und empfängerbezogene Faktoren können zu der Entwicklung eines Reperfusionserödems führen. Dazu zählen u.a. die Organkonservierung, die Ischämiezeit (also die Zeit zwischen Ex- und Implantation des Organes), das durch die Transplantation entstehende Trauma, eine Unterbrechung des Lymphflusses, Aspiration, Pneumonien, Hirntod, Hypotension, mechanische Beatmung und Hypoxämie (30, 34, 35). Auch ein pulmonaler Hypertonus des Empfängers erhöht die Inzidenz des Reperfusionserödems (36).

Die primäre Organdysfunktion tritt bei 15 % der lungentransplantierten Patienten auf und kann mit einer signifikanten frühen Morbidität und Mortalität einhergehen (30, 31, 33). Aktuell ist keine präventive Therapie bekannt (31).

1.4.2. Akute Transplantatabstoßung

Die akute Abstoßung ist trotz der Entwicklung neuer Immunsuppressiva eine sehr häufige und ernsthafte Komplikation nach der Lungentransplantation (22, 37).

Laut der Internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation (ISHLT) erkrankte im Jahr 2018 etwa ein Drittel der erwachsenen Lungenempfänger im ersten postoperativen Jahr an einer akuten Abstoßungsreaktion. Die meisten Patienten mussten behandelt werden. (22)

Die medikamentöse Therapie der akuten zellulären Abstoßung erfolgt in den meisten Zentren mit einer hohen dreitägigen Kortikoidstoßtherapie und einer kurzfristigen Erhöhung der Immunsuppression, aber auch Antithymocytenglobulin oder Alemtuzumab (monoklonaler anti-CD52-Antikörper) werden zur Therapie der akuten Abstoßung eingesetzt (34, 37-42).

Ein HLA-Mismatch, virale Infektionen und genetische Faktoren des Empfängers werden als Risikofaktoren für die Entwicklung einer akuten Abstoßungsreaktion vermutet (39, 43, 44). Die akute zelluläre Abstoßungsreaktion ist häufig ein Grund für eine verminderte Funktion des Lungentransplantates und kann in eine chronische Abstoßung/Bronchiolitis-Obliterans-Syndrom übergehen (39). Sie kann asymptomatisch oder in Form von unspezifischen Symptomen wie Fieber, Husten, Auswurf oder als Atemnotsyndrom in Erscheinung treten (37, 39, 45).

Auch ein Abfall der FEV1 und Infiltrate in der Bildgebung (Röntgen- und/oder Computertomographie) können auf eine akute Abstoßungsreaktion hindeuten (46).

Die Diagnosestellung erfolgt meist über bronchoskopische transbronchiale Biopsien, deren histologischer Befund perivaskuläre und interstitielle Lymphozyteninfiltrate zeigt (39, 47).

Durch standardisierte histologische Kriterien können die Schweregrade der verschiedenen Abstoßungsreaktionen unterschieden werden. Hierfür werden vier Bewertungskriterien (A, B, C und D) verwendet. Die Einteilung der akuten

Abstoßungsreaktion A basiert auf perivaskulären und interstitiellen mononukleären Zellinfiltraten. Sie wird in verschiedene Schweregrade eingeteilt: A0 = keine, bis A4 = schwere. Die akute Abstoßungsreaktion B (Synonym: Atemwegssinflammation/lymphozytäre Bronchiolitis) beschreibt in fünf Schweregraden die Entzündung der kleinen Atemwege. Die chronische Abstoßung wird als gegenwärtig (C1) oder abwesend (C0) deklariert. Die chronische Gefäßabstoßung wird der Klasse D zugeordnet. (47)

1.4.3. Infektionen

Im ersten Jahr nach der Transplantation führen Infektionen häufig zum Versterben der Patienten. Auch noch Jahre nach einer Lungentransplantation sind Infektionen mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. (21)

Die Auslöser für die Infektion sind die direkte Inhalation von Mikroben, der Einsatz von immunsuppressiven Medikamenten, der unterbrochene Lymphabfluss, der reduzierte Hustenreflex und die verringerte mukoziliäre Reinigung durch die Denervierung der transplantierten Lunge (48-50).

Die endobronchialen Infektionen werden häufig durch opportunistische Keime verursacht. Das Erregerspektrum der Infektionen nach der Transplantation kann Bakterien, Viren und Pilze enthalten. Klinisch präsentieren sich solche Infektionen als Tracheitis, Bronchitis oder Pneumonie. Die Therapie besteht aus einer bronchoskopischen Drainage/Debridement und einer systemischen Antibiose. (51)

Die bakterielle Pneumonie ist die häufigste Infektion und tritt verstärkt in den ersten Monaten nach der Transplantation auf (50). Virale und fungale Pneumonien treten dagegen in geringer Zahl auf, jedoch ist ihr Verlauf oft schwerwiegender (52). Die häufigsten Pneumonie auslösenden Mikroorganismen nach Lungentransplantation sind: *Pseudomonas aeruginosa* (24,6 %), *Staphylococcus aureus* (8,1 %), CMV (10,4 %) und *Aspergillus spp.* (8,8 %) (50). In retrospektiven Studien konnten Zusammenhänge zwischen viralen und bakteriellen Infektionen und der chronischen Organdysfunktion/BOS belegt werden (53, 54). Ein frühzeitiger Erregernachweis mit konsekutiver antibiotischer bzw. antimykotischer Therapie könnte zu einer Verbesserung der Langzeit-

ergebnisse nach Lungentransplantationen führen (54).

1.4.4. Chronisches Transplantatversagen (CLAD)

Das chronische Transplantatversagen (CLAD) ist vorwiegend eine Folge der chronischen Abstoßung nach LTX und lässt sich in drei Phänotypen einteilen: das restriktive Allograft Syndrom (RAS), die neutrophile reversible Allograftdysfunktion (NRAD) und die Bronchiolitis Obliterans (BO) (55).

Die neutrophile reversible Allograftdysfunktion (NRAD) ist durch einen Anstieg der FEV1 nach Azithromycin-Behandlung, dem Vorhandensein von ≥ 15 % Neutrophilen in der bronchoalveolären Lavage (BAL) sowie einer fehlenden Infektion gekennzeichnet und ist mit einer guten Prognose verbunden (56). Das restriktive Allograft Syndrom (RAS) zeigt einen Abfall der FEV1 um 20 % sowie ein restriktives Lungenfunktionsmuster, das mit einem Abfall der totalen Lungenkapazität (TLC) um mindestens 10 % einhergeht (57).

Ein früh in Erscheinung tretendes chronisches Transplantatversagen, eine frühere Entwicklung des NRAD und das Entstehen eines restriktiven Allotransplantat-Syndroms sind nach der Diagnosestellung einer CLAD mit einem schlechteren Überleben verbunden (58).

Das Bronchiolitis-Obliterans-Syndrom (BOS) bzw. die chronische Abstoßungsreaktion ist eine häufige Erkrankung nach der Lungentransplantation und geht im Langzeitverlauf mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher (21). Die Internationale Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation berichtete, dass im Zeitraum zwischen Januar 1994 bis Juni 2016 nach fünf Jahren bereits 41 % der überlebenden erwachsenen Patienten an BOS erkrankt waren. Nach zehn Jahren stieg die Wahrscheinlichkeit, an BOS zu erkranken, auf knapp 66 % an. (21, 22)

Die Erkrankung kann sehr variabel verlaufen (59, 60). Aufgrund der Obstruktion der kleinen Atemwege leiden die Patienten an einer progressiven Reduktion des Atemflusses (60). Die Zunahme des zellarmen eosinophilen Bindegewebes in der Submukosa von Bronchiolen führt zu einem teilweisen oder kompletten Verschluss des betreffenden Bronchiolus, der häufig mit Mukostase einhergeht (39). Aufgrund der heterogenen Entwicklung der betroffenen Lungenabschnitte

der Bronchiolitis Obliterans und des sporadischen Befalls der Atemwege ist eine pathologische Diagnose aus gewonnenen transbronchialen Biopsien schwer zu sichern und wenig sensitiv (39, 60, 61).

Ein von der ISHLT unterstütztes Komitee entwickelte im Jahre 1993 eine Standardnomenklatur zur klinischen Diagnosestellung der BOS (CLAD). Erstmals erfolgte eine Differenzierung zwischen BO und BOS. Das BOS beschreibt eine Organdysfunktion, für die kein pathologischer Beweis vorliegen muss. (60, 62)

Hingegen wird der Begriff Bronchiolitis Obliterans/BO zur Beschreibung der histologisch nachgewiesenen Diagnose verwendet (60). Die klinische Diagnose der BOS erfordert eine anhaltende Reduzierung der FEV1, die keiner anderen spezifischen Ursache zugeordnet werden kann (59, 62).

Seit den Änderungen des Systems zur Graduierung von Abstoßungsreaktionen nach Lungentransplantationen 2006 teilt die ISHLT die Bronchiolitis obliterans (Grad C) in C0 (keine BO) und C1 (Nachweis einer BO) ein (39, 47). Neben viralen, bakteriellen und fungalen Infektionen, sowie der akuten Abstoßungsreaktion, scheint auch die Refluxösophagitis (GERD) ein potentieller Risikofaktor für die Entwicklung eines BOS (CLAD) zu sein (53, 54, 63, 64). Die Therapie der chronischen Abstoßungsreaktion besteht vor allem in einer Augmentation der Immunsuppression (65). In neueren Studien konnte durch den Einsatz des Antibiotikums Azithromycin, der extrakorporalen Photophorese, sowie der chirurgischen Behandlung des GERD therapeutische Erfolge erzielt und die Auftretenswahrscheinlichkeit von BOS (CLAD) reduziert werden (66-68).

1.4.5. Atemwegskomplikationen

Dank verbesserter chirurgischer Techniken, der Einführung neuer Immunsuppressiva, optimierter Organkonservierung und einer verbesserten peri- und postoperativen Behandlung ist die Inzidenz von Atemwegskomplikationen innerhalb der letzten 30 Jahre von ca. 60 - 80 % auf 5 - 24 % gesunken (18, 69-74). Dennoch sind die Atemwegskomplikationen nach LTX und vor allem die Entwicklung von bronchialen Stenosen weiterhin mit einer erhöhten Morbidität assoziiert (20, 69). Kontroverse Studienergebnisse liegen zu dem Einfluss der

Atemwegskomplikationen auf das Überleben der betroffenen Patienten vor (20, 75-78).

Die Atemwegskomplikationen können asymptomatisch sein oder mit Fieber, Husten, Dyspnoe, einem verlängerten Luftleck der transplantierten Lunge, Pneumothorax, Pneumomediastium oder einem subcutanem Emphysem auftreten und zu einer Mediastinitis mit Sepsis führen (71, 79).

Es existieren viele Faktoren, die die Entstehung von Atemwegskomplikationen an den bronchialen Anastomosen beeinflussen. Die Reanastomosierung der Spenderlunge erfolgt nach offenem Absetzen des Empfänger- und Spenderbronchus immer in einem potentiell kontaminierten Feld mit kolonisierten Pathogenen, die oft „multidrug“-resistent sind. Zudem ist es nur selten möglich, eine komplett spannungsfreie Anastomose zu erstellen, da die Bronchialnaht durch die Überdruckbeatmung bis zum Zeitpunkt der Extubation unmittelbar unter Zugbelastung steht. (80)

Die pathophysiologischen Vorgänge, die zu Atemwegskomplikationen führen, konnten bislang nicht eindeutig aufgeklärt werden. Bronchiale Komplikationen werden am häufigsten der Ischämie des Spenderbronchus zugeschrieben. (78)

Physiologisch erfolgt die Perfusion der Atemwege über die Bronchialarterien und die Äste der Pulmonalarterie. Die Arteriae bronchiales entspringen aus den Interkostalräumen und der absteigenden Aorta, ziehen über den Lungenhilus und begleiten die Bronchien bis in die Bronchioli respiratori. Kleine Arteriolen durchsetzen die Atemwegsmuskulatur und durchdringen den submukösen Plexus. In diesem Plexus kommunizieren die bronchiale und die pulmonalarterielle Perfusion über die Kollateralen. (81)

Bei der Entnahme der Lunge werden die Arteriae bronchiales durchtrennt, die im Rahmen der Lungentransplantation routinemäßig nicht re-anastomosiert werden (20, 81, 82). Aus diesem Grund steht die bronchialarterielle Versorgung dem Spenderbronchus in der unmittelbaren Zeit nach der Lungentransplantation nicht zur Verfügung (81). Die Unterbrechung des bronchialen Kreislaufes führt zu einem unphysiologisch niedrigen Sauerstoffdruck des peribronchialen Gewebes. Neben einer erhöhten Gefahr für Infektionen und BOS kann dies auch eine verschlechterte Anastomosenheilung hervorrufen. (83)

Die Störung des Blutflusses kann eine Verknöcherung, Verkalkung oder Fragmentierung eines oder aller Bronchialknorpel als Folge haben (84, 85).

Verschiedene Operationsverfahren wurden entwickelt, um durch eine verbesserte Revaskularisierung die Entstehung von Atemwegskomplikationen zu verringern. In der Vergangenheit konnte durch ein Kürzen des Spenderbronchus bis unmittelbar vor den Abgang des Oberlappenbronchus eine Reduktion der Atemwegskomplikationen erzielt werden (86, 87).

Neben der Ischämie des Spenderbronchus werden auch andere Parameter als Risikofaktoren für die Entwicklung bronchialer Anastomosenstenosen nach der Lungentransplantation vermutet. Zu diesen zählen bakterielle, virale oder fungale Atemwegsinfektionen, teleskopartig erstellte bronchiale Anastomosen, eine bestehende Größendiskrepanz von Spender- und Empfängerbronchus, die postoperative mechanische Beatmung, die Intubationszeit, Dauer der Beatmung des Spenders, das Alter des Empfängers, auftretende Reperfusionsoedeme, akute Abstoßungsreaktionen und unzureichende Organkonservierung (15, 18-20, 71, 77, 88, 89).

Kontrovers wird auch ein Zusammenhang zwischen der Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten und dem Auftreten von Atemwegskomplikationen nach LTX diskutiert. Es wurde ein vermehrtes Vorkommen von bronchialen Wundheilungsstörungen unter Immunsuppression beschrieben (90, 91). Viele Forschungsgruppen haben in der Vergangenheit den Einfluss von Glukokortikoiden auf die bronchiale Heilung untersucht. In Publikationen wird unter dem Einsatz von Glukokortikoiden sowohl ein Anstieg der Atemwegskomplikationen als auch ein positiver Effekt auf die bronchiale Wundheilung beschrieben (7, 51, 92, 93).

Auch kardiovaskuläre Faktoren scheinen einen Einfluss auf die Entwicklung von Atemwegskomplikationen zu haben. Hierzu zählen eine reduzierte kardiale Auswurfleistung, Hypotension und Dehydratation. Eine Risikoreduktion kann durch eine Optimierung der Herzfunktion, Kontrollen des Herz-Kreislaufs und des Flüssigkeitshaushalts erfolgen. (81)

In der Vergangenheit wurden mehrere Definitionen und Einteilungen bzw. Klassifikationssysteme von Atemwegskomplikationen publiziert (20, 71, 78, 94-99).

Allerdings wurde keines der Klassifikationssysteme von der Transplantationsgemeinschaft anerkannt. Aus diesem Grunde stellte die Internationale Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation (ISHLT) 2018 ein

Graduierungssystem vor, das eine standardisierte Beschreibung der endoskopischen Veränderungen der Atemwege in den frühen und späten Stadien der Heilung ermöglicht. Die pathophysiologischen Veränderungen werden in Ischämie/Nekrose, Dehiszenz, Stenose und Malazie eingeteilt und bilden die Haupteinheiten des Systems. Auch die Lokalisation der Atemwegskomplikationen im Tracheobronchialbaum und das Maß der Ausweitung werden berücksichtigt. (99)

Grundsätzlich lassen sich sechs klinisch relevante Atemwegskomplikationen unterscheiden, zu denen die fibrotische Atemwegsstenose, die bronchiale Nekrose und Dehiszenz, das exophytische Granulationsgewebe, die Bronchomalazie, sowie bronchiale Fisteln und Atemwegsinfektionen zählen (81).

Nach wie vor ist die bronchiale Dehiszenz eine sehr ernste Atemwegskomplikation, die nach der Lungentransplantation auftreten kann, schwer zu behandeln ist und mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (19, 78, 100). Die Dehiszenz kann partiell oder vollständig in Erscheinung treten (96). Das Management der Dehiszenz ist von den Symptomen und der Ausprägung abhängig (51). Als Ultima Ratio steht eine chirurgische Revision mit Anfertigung einer Re-Anastomose, einer Flap-Bronchoplastie oder einer Re-Transplantation zur Verfügung (81).

Bei einer Malazie tendieren die Atemwege während des Atmens oder Hustens dazu, zu kollabieren. Meist ist sie eine Folge von Ischämie, Infektionen oder eine veränderte Antwort der Bronchialwand auf eine Immunsuppression. Zu den Symptomen zählen Dyspnoe und Stridor, die meist während der Übung, des Hustens oder Keuchens in Erscheinung treten. (79)

Die tracheobronchiale Malazie kann diffus oder an den Atemwegsanastomosen auftreten und ist nicht selten mit dem Auftreten von bronchialen Stenosen verbunden (51). Zur Behandlung ist gewöhnlich ein Stenteinsatz erforderlich (79). Nach einer Lungentransplantation kann das Auftreten von exophytem Granulationsgewebe eine Atemwegsobstruktion verursachen (78). Zu den Behandlungsmöglichkeiten zählen ein Debridement des Granulationsgewebes mittels Zange, die Yttrium-Aluminium-Garnet-Laser-Phototherapie (YAG-Laser), die Kryotherapie, die Ballondilatation und die Stentimplantation (78, 101-103). Eine hochdosierte endobronchiale Brachytherapie könnte für ausgewählte Patienten, die an einem refraktären, hyperplastischen Granulationsgewebe

leiden, das wiederholt Atemwegsstenosen verursacht, eine effektive Behandlungsform darstellen (104).

Die bronchialen Stenosen sind die größte Gruppe der Atemwegskomplikation nach LTX (18, 19, 69, 79). Die Inzidenz der bronchialen Anastomosenstenosen liegt weltweit zwischen ca. 1,6 % und 32 % (18, 69, 78, 105-107). Ihre Auftretenswahrscheinlichkeit ist in den ersten Monaten nach der Lungentransplantation am höchsten (69, 71, 74, 77).

Obwohl die Mehrheit der bronchialen Stenosen an den bronchialen Anastomosen auftreten, entwickeln sich in seltenen Fällen, bevorzugt distal der Anastomose segmentale meist den Bronchus Intermedius betreffende, bronchiale Stenosen (ca. 2,5 - 3 %) (73, 84, 105).

Neben einer Gewebnekrose kann eine Dehiszenz-Heilung oder eine Infektion ursächlich für die bronchialen Stenosen sein. Auch ein spontanes Auftreten der bronchialen Stenosen wurde beschrieben. Bronchiale Stenosen basieren auf einer unspezifischen ischämischen Atemwegsentzündung. Zunehmend entstehen Verengungen und die Ausbildung einer fibrotischen Membran, die zu einem vollständigen Verschluss des Bronchus führen kann. (81)

Die Lebensqualität der Patienten, die an einer signifikanten zentralen Atemwegsstenose leiden, ist häufig durch das Auftreten von Dyspnoe, Kurzatmigkeit, (produktivem) Husten, Stridor, Erstickungsgefühlen, respiratorischer Insuffizienz, rezidivierenden Atemwegsinfektionen und Inappetenz/Appetitlosigkeit stark beeinträchtigt (19, 81, 89, 108, 109). Atemwegsobstruktionen, Schleimretention und Pneumonien bei Diffusionsstörung können mit den obstruktiven Atemwegskomplikationen assoziiert sein (81). Andererseits gibt es auch klinisch beschwerdefreie Patienten, deren Stenose durch eine Kontrollbronchoskopie entdeckt wird (89).

Die Diagnose der bronchialen Stenose erfolgt vor allem durch die Bronchoskopie. Ferner können bronchiale Stenosen durch eine Computertomographie (mit einer dreidimensionalen multiplanaren Rekonstruktion) oder mittels Lungenfunktion festgestellt werden. (81)

Die FEV1 ist der wichtigste Parameter für eine Obstruktion der unteren Atemwege und ist dementsprechend bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, wie einer bronchialen Stenose, reduziert (110).

Die interventionelle Bronchoskopie wird häufig zur Therapie der bronchialen

Stenosen eingesetzt. Zu den endoskopischen Interventionsmöglichkeiten zählen mechanische, thermische, radiotherapeutische und medikamentöse Verfahren (81). Die Patienten werden mittels Ballondilatation, Laser- und Kryotherapie oder dem Einsatz eines bronchialen Stents behandelt (19, 100, 107-109, 111). Die Wahl der ersten Maßnahme ist dabei vom Lokalbefund abhängig (81). In den meisten Fällen ist die konservative Behandlung der Stenosen erfolgreich (105). Jedoch können die bronchialen Stenosen durch das in Folge der Behandlung entstehende Trauma und Granulationsgewebe aufrecht erhalten werden (105). In solchen Fällen ist eine chirurgische Behandlung der Stenose nötig. So stellen die Lungenresektion (Lobektomie, Sleeve-Resektion) und die Re-Transplantation für bronchoskopieresistente bronchiale Stenosen eine effektive Behandlungsform dar. (105, 112, 113)

Diese tiefgreifenden Interventionen sind jedoch nur selten erforderlich (78).

2. Zielsetzung

Trotz verbesserter chirurgischer Techniken, neuer Immunsuppressiva und einer optimierter Organkonservierung zählen die bronchialen Stenosen noch immer zu den häufigsten Komplikationen nach Lungentransplantationen.

Auch wenn Risikofaktoren für die Entstehung von benignen Atemwegskomplikationen bekannt sind, existieren keine Publikationen, die sich in einer großen Fallzahl mit der Entwicklung und Behandlung bronchialer Anastomosenstenosen nach Lungentransplantation befassen.

Das Ziel dieser Dissertation war es, anhand einer retrospektiven, unizentrischen Studie die folgenden Fragen, die sich im Zusammenhang mit bronchialen anastomotischen Stenosen nach LTX stellen, zu beantworten:

1. Existieren unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung von Anastomosenstenosen nach Lungentransplantation?
2. Lassen sich in Abhängigkeit von der bronchoskopischen Intervention (Dilatation, Laser, Stent) bei Patienten mit Anastomosenstenose nach Lungentransplantation Unterschiede in Hinblick auf die Lungenfunktion (FEV1, VK) feststellen?
3. Unterscheidet sich das Kurz- und Langzeitüberleben der Patienten mit Anastomosenstenosen nach Lungentransplantation von dem Überleben der Patienten, die keine bronchiale Anastomosenstenose entwickelt haben?

3. Methodenteil

3.1. Studiendesign

Für diese Dissertation wurden retrospektiv 319 Lungentransplantationen an 315 Patienten (154 männlich und 161 weiblich) auf die Entwicklung postoperativer bronchialer anastomotischer Stenosen untersucht. Unter den 319 Lungentransplantationen befanden sich fünf Re-Transplantationen. Diese Lungentransplantationen wurden zwischen Januar 2001 und Februar 2011 am Klinikum der Universität München (LMU) Standort Großhadern durchgeführt.

Es wurden 24 Patienten, die innerhalb der ersten 30 Tage nach der Transplantation verstarben, von der Studie ausgeschlossen, so dass 295 Lungentransplantationen in die Auswertung eingingen.

Das Studienkollektiv bestand aus 110 Einzellungen- und 185 Doppelungentransplantationen. Die Gesamtanzahl der beobachteten bronchialen Anastomosen betrug somit 480.

In unserer Studie wurden Patienten, die eine Herzlungentransplantation erhielten, nicht berücksichtigt. Die Follow-up-Daten der Patienten wurden bis Mai 2012 erfasst. Das mittlere Follow-up betrug 1538 Tage.

Es wurden alle bronchialen Anastomosenstenosen erfasst, die sich nach einer Lungentransplantation entwickelten (SLTX und DLTX) und eine bronchoskopische Intervention benötigten.

Die multivariate Analyse zur Identifikation potentieller Risikofaktoren von bronchialen Anastomosenstenosen erfolgte anhand eines generalisierten linearen Modelles. Zudem wurde ein Vergleich der verschiedenen Behandlungsgruppen bezüglich der Änderung der Vitalkapazität und der FEV1 durchgeführt. Eine genauere Erläuterung der Lungenfunktions-Parameter erfolgt im Abschnitt 3.4.7.

Die Überlebenszeitanalyse wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode untersucht. Als Datengrundlage diente eine durch das Klinikum Großhadern prospektiv geführte Lungentransplantationsdatenbank. Des Weiteren wurden Dokumentationen aus der chirurgischen und internistischen Endoskopie, der Anästhesie, der Intensivstation, dem pathologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität-München, dem HLA-Labor (Labor für Immungenetik und molekulare Diagnostik der LMU), der Kardiotechnik und der Mikrobiologie ausgewertet.

Ergänzend wurden Operationsberichte und Arztbriefe analysiert.

Die potentiellen Risikofaktoren wurden in vier Gruppen eingeteilt:

- spenderbezogene Risikofaktoren
- empfängerbezogene Risikofaktoren
- prä-, intra- und postoperative Faktoren
- mikrobiologische und immunologische Faktoren

Als spendenbezogener Parameter erfolgte eine Evaluation des Spendenalters.

Als Basis-Parameter für die empfängerbezogene Risikofaktorenanalyse wurden die Grunderkrankung bzw. die Indikation zur Lungentransplantation, das Geschlecht und das Alter der Empfänger, sowie vorgenommene Re-Transplantationen ausgewählt.

Zusätzlich wurde die Bedeutung der folgenden Parameter als unabhängiger Prognosefaktor für das Auftreten von postoperativen bronchialen Anastomosenstenosen erfasst:

- seitengetrennte Ischämiezeit links/rechts [min]
- Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM)
- Verwendung der extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)
- invasive Beatmungszeit [Tagen]

Als invasive Beatmungszeit wurde der Zeitraum auf der Intensivstation bis zur Extubation, oder bis zur endgültigen Dekanülierung bei Tracheostomapatienten bzw. bis zu deren Verlegung definiert.

- Operationsdauer [min]
- Reperfusionsoedem

Als Kriterien der primären Organdysfunktion zählten ein Horowitz-Quotient (Oxygenierungsindex) < 200 mmHg, sowie ein radiologischer Nachweis von diffusen pulmonalen Infiltraten, für die keine sonstige erkennbare Ursache eruiert werden konnte. Zusätzlich wurden Befunde aus Arztbriefen ausgewertet und die Patienten im Rahmen der Transplantation-sambulanz in regelmäßigen Abständen nachgesorgt. Im Falle einer respiratorischen Verschlechterung erfolgte die Anfertigung eines Röntgen-Thorax. Die Befundung wurde von einem Arzt mit langjähriger fachlicher Expertise in der Lungentransplantation vorgenommen.

- akute Abstoßungsreaktion

Die Diagnose einer akuten Abstoßungsreaktion wurde anhand der histologischen Auswertung der transbronchialen Biopsie im pathologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München gestellt.

Die akute Abstoßungsreaktion wurde mit 0 (= keine) und 1 (= Vorliegen) einer akuten Abstoßungsreaktion bewertet.

Das Auftreten einer akuten Abstoßung wurde bis zu einem Jahr nach der Lungentransplantation untersucht.

Die im Folgenden aufgezählten mikrobiologischen und immunologischen Faktoren wurden als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung von Atemwegsstenosen in der Datenbank erfasst:

- positiver postoperativer Aspergillen-Status des Empfängers (bis zwölf Monate nach der Lungentransplantation)
- positiver Pseudomonas-Nachweis des Empfängers prä- und postoperativ (drei Monate vor und bis zu zwölf Monate nach der Lungentransplantation)
Als Material für die Besiedlung bzw. Infektion der bronchialen Anastomosenstenosen mit Aspergillen- und/oder Pseudomonaden-Arten dienten Bronchusabstriche, Sputum bzw. endotracheale und bronchiale Sekrete, die aus der bronchoalveolären Lavage, der Bronchoskopie und aus der endotrachealen Absaugung gewonnen wurden.
- positiver CMV-Status des Spenders
- positiver prä- und postoperativer CMV-Status des Empfängers (bis zu zwölf Monate nach Lungentransplantation)
- HLA-Mismatch(es) von Spender und Empfänger

In Zusammenarbeit mit dem Labor für Immunogenetik und molekulare Diagnostik der LMU wurden die Anzahl der Mismatches für HLA-A, -B, -DQ und -DR analysiert.

3.2. Prä- und intraoperative Behandlung

3.2.1. Organkonservierung

Alle Spenderorgane wurden in Perfadex-Lösung konserviert und antegrad gespült.

3.2.2. Operationstechniken am Klinikum Großhadern

3.2.2.1. Operationstechnik der Einzellungentransplantation

Der operative Zugang für die Einzellungentransplantation erfolgte nach sterilem Abwaschen und Abdecken des Patienten in Seitenlage über eine anterolaterale Thorakotomie in Höhe des vierten Interkostalraumes. Im Anschluss an die Blutstillung wurde der Thorax eröffnet und die Lunge von der Ventilation abgehängt. Folgend wurden bestehende Verwachsungen der Lunge zur Pleura parietalis gelöst und das Ligamentum pulmonale durchtrennt. Nach vorderer und hinterer Hilusumschneidung wurde das Perikard unterhalb des Nervus phrenicus eröffnet, die Einmündung der Unterlappen- und Oberlappenvene präpariert und der Vorhof unterfahren. Im nächsten Schritt wurde die Pulmonalarterie intraperikardial dargestellt und angeschlungen. Anschließend wurde der Vorhof mit einer Satinsky-Klemme intrapericardial und die Pulmonalarterie zentral ausgeklemmt. Daraufhin wurden die Pulmonalarterie und die beiden Lungenvenen peripher abgesetzt. Der Hauptbronchus wurde mit einem Skalpell unmittelbar proximal des Oberlappenbronchus durchtrennt. Nach der Pneumektomie des Empfängers und der Kaltpräparation des Spenderorgans erfolgte die Anastomosierung des Spender- und Empfängerbronchus. Die ausführliche Beschreibung der operativen Anfertigung der bronchialen Anastomose erfolgt im Abschnitt 3.2.2.3.

Anschließend wurden die Pulmonalvene und danach die Pulmonalarterie durch eine fortlaufende Naht mit einer nicht resorbierbaren fortlaufenden Naht (Prolene 5.0) anastomosiert. Vor der Freigabe des Blutstroms über die neu angelegte Anastomose erfolgte eine Entlüftung der Anastomosen, um eine Luftembolie zu verhindern.

3.2.2.2. Operationstechnik der Doppellungentransplantation

Die Operationstechnik der Doppellungentransplantation entspricht weitgehend den im Abschnitt 3.2.2.1. beschriebenen Arbeitsschritten der Einzelungentransplantation.

Die bilaterale sequentielle Lungentransplantation erfolgte in Rückenlage. Als Zugangsweg diente die Clamshellinzision oder eine beidseitige anterolaterale Thorakosternotomie in Höhe des vierten Interkostalraumes. Die Implantation der beiden Lungenflügel erfolgte ebenfalls sequentiell, beginnend mit der funktionell schlechteren Seite.

3.2.2.3. Operationstechnik der bronchialen Anastomosen

Sowohl bei der Einzel- als auch bei der Doppellungentransplantation wurde im Beobachtungszeitraum standardmäßig die End-zu-End-Anastomosentechnik angewandt.

Hierfür wurde die Bronchushinterwand fortlaufend mit einem monofilen resorbierbaren Faden (Maxon 5-0) genäht. Anschließend erfolgte die Amierung des fortlaufenden Fadens mit jeweils einzelnen Maxon 5-0-Fäden. Dann wurden die Vorderwandnähte zum Adaptieren der Pars cartilaginea als Einzelknopfnähte mit Maxon 5-0 vorgelegt und anschließend von peripher nach zentral geknotet. Soweit möglich wurde abschließend zur Deckung der Anastomose ein gestielter perikardialer Fettlappen mantelförmig um die Anastomose geschlagen und mit einzelnen Nähten fixiert.

Die Dichtigkeit der Anastomose wurde unmittelbar nach Fertigstellung der Naht durch eine intraoperative Bronchoskopie und einer Unterwasserblähprobe mit pulmonalen Drücken bis 30 cm H₂O getestet.

Eine direkte bronchial-arterielle Revaskularisierung wurde nicht praktiziert. Während des Beobachtungszeitraums wurde die Operationstechnik nicht verändert. Die Lungentransplantation wurde von allen vier tätigen Transplantationschirurgen in gleicher Weise durchgeführt.

Der Einsatz der Teleskoptechnik erfolgte nur im Falle eines Größenmissverhältnisses des Durchmessers von Spender- und Empfängerbronchus. Je nach vorliegender Diskrepanz der Bronchusdurchmesser wurde entweder der

Spenderbronchus in den Empfängerbronchus bzw. umgekehrt geschoben.

3.3. Postoperative Untersuchungen und Behandlungen

3.3.1. Immunsuppression

Alle Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2001 bis zum 01.03.2011 in Großhadern lungentransplantiert wurden, erhielten postoperativ, soweit keine medikamenten-assoziierten Probleme auftraten, eine immunsuppressive Triple-Therapie bestehend aus folgenden Medikamenten:

- Tacrolimus/Prograf® (Zielspiegel postoperativ: 10 - 12 ng/ml)
- Mykofenolat-Mofetil/CellCept® (2 x1 g/d)
- Prednisolon (die ersten zwei postoperativen Wochen: 2 x 40 mg/d, anschließende Reduktion, alle 3 Tage um 5 mg bis zur Erhaltungsdosis von 10 - 15 mg/d)

Um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern, wird diese Immunsuppression von den lungentransplantierten Patienten lebenslang fortgesetzt. Eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie erfolgte nur dann, wenn schwerwiegende Nebenwirkungen (z. B. Niereninsuffizienz, ausgeprägte neurologische Nebenwirkungen, Lymphome) auftraten.

Im Falle einer akuten Abstoßungsreaktion wurden die Patienten drei Tage mit einer hochdosierten intravenösen Dosis Methylprednisolon behandelt.

3.3.2. Virale, bakterielle und fungale Prophylaxe bzw. Therapie

Als Schutz vor einer Herpesinfektion wurden alle Patienten postoperativ mit Aciclovir (Virusstatikum) behandelt. Cytomegalivirus-seropositive Patienten erhielten eine Ganciclovir Prophylaxe für die ersten 30 Tage, in dieser Zeit wurde die Aciclovir Prophylaxe abgesetzt. Um eine Infektion mit Pneumocystis carinii (jiroveci) vorzubeugen, bekamen die Patienten prophylaktisch das Antibiotikum Cotrimoxazol (960 mg/2 x Woche) verabreicht.

Zur Vorbeugung von Pilzinfektionen erfolgten eine Inhalationstherapie mit Amphotericin B, sowie eine zusätzliche orale Nystatin-Therapie.

Virale oder fungale Infektionen wurden entsprechend behandelt. Die Therapie bakterieller Infektionen erfolgte antibiogrammgerecht.

3.4. Bronchoskopie und Interventionen

3.4.1. Bronchoskopie und Instrumentarium

Die flexible fiberoptische Bronchoskopie wurde routinemäßig postoperativ eingesetzt, um den Heilungszustand der bronchialen Anastomosen zu beurteilen. Im Anschluss an die Lungentransplantation erfolgte die erste bronchoskopische Untersuchung standardmäßig nach einer Woche.

Bronchoskopische Verlaufskontrollen mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) und transbronchialen Biopsien wurden nach drei, sechs und zwölf Monaten durchgeführt. Anschließend wurden die lungentransplantierten Patienten jährlich zur Bronchoskopie einbestellt.

Weitere Kontrollbronchoskopien wurden bei Dyspnoe, persistierendem Husten oder Fieber, einer Lungenfunktionsverschlechterung oder unklaren pulmonalen Infiltraten vorgenommen.

Seit 1995 wird in unserer thoraxchirurgischen Abteilung die flexible Bronchoskopie standardmäßig mit einem Videobronchoskop der Firma Olympus durchgeführt.

Sowohl für die flexible als auch für die starre Bronchoskopie wurden entsprechende Fass-, Biopsie- und Tupferzangen, Injektionsnadeln und Ballonkatheter benötigt. Die bronchoskopische Stentapplikation erforderte zudem eine Durchleuchtungseinrichtung (114).

3.4.2. Narkosetechnik

Im Regelfall wurden die bronchoskopischen Interventionen in Vollnarkose über eine Larynxmaske durchgeführt. Alternativ wurden die Patienten endotracheal intubiert oder mittels Jet-Ventilation beatmet. Die Überwachung der Patienten während der Intervention erfolgte durch EKG, Pulsoxymetrie, nichtinvasive oder invasive Blutdruckkontrollen und ggf. arterielle Blutgasanalyse. Die Anwendung der Kapnometrie war häufig durch den Luftverlust bei bronchoskopischer Absaugung erschwert. Im unmittelbaren Anschluss an die bronchoskopische Intervention erfolgte in der Regel die Extubation und die Patienten wurden für einige Stunden auf der Intermediate-Care-Station überwacht. (114)

3.4.3. Technik der Lasertherapie

Die Patienten wurden mit einem Nd:Yag-Laser (1064 nm, mediLas fibertom 4100, Dornier) behandelt. Über flexible Quarz-Lichtleiter wurde die Laserenergie (25 - 40 Watt) berührungsfrei mit kontinuierlicher Luftkühlung appliziert. Um eine Selbstentzündung im Tracheobronchialsystems zu verhindern, wurde während der Lasertherapie der FiO₂ auf 30 - 40 % limitiert. In problematischen Situationen, in denen es zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung kam, musste die Lasertherapie unterbrochen und der Patient vorübergehend mit reinem Sauerstoff beatmet werden. (114)

3.4.4. Technik der Stentapplikation

Zum Einsatz in das bronchiale System stehen beschichtete und unbeschichtete Metallstents (Stahl oder Nitinol) sowie Kunststoffstents (Silikon) zur Verfügung. Nitinol, eine Legierung aus Nickel-Titan, ist ein superelastisches Biomaterial (115). In der Universitätsklinik Großhadern kamen als Metallstents (Durchmesser 8 - 20 mm, Länge 2 - 8 cm) sogenannte Wallstents (Stahl, Schneider, nicht mehr im Handel verfügbar) und Ultraflexstents (Nitinol, Microvasive/Boston Scientific) mit und ohne Beschichtung zum Einsatz. Die bronchialen Stenosen der transplantierten Patienten wurden auch mit Kunststoffstents (Durchmesser 6 - 22 mm,

Länge 2 - 8 cm) Polystents (Rüsch) versorgt. Es erfolgte weder der Einsatz von Dumon-Stents aus Silikon zur Überbrückung von Hauptbronchusstenosen (Endoxane®, Axion) noch der von dynamischen Y-Stents („Freitags-Stents“) zur gleichzeitigen Schienung der Trachea und beider Hauptbronchien (Rüsch). Die Voraussetzung zur Stentapplikation war eine bronchoskopische Passierbarkeit der Stenose mit dem zugehörigen Ein-führungsbesteck. Bei Stenosen, die mit dem Bronchoskop nicht passiert werden konnten, wurde das Gewebe mechanisch durch Laser oder Argon-Plasma-Koagulation abgetragen oder die Stenose durch Ballondilatation erweitert. Nach Markierung des Anfangs und des Endes der Stenose durch intramurale Injektion von je 0,1 ml Lipidol (Guerbert) wurden die Metallstents nach broncho-skopischer Einlage eines Führungsdrahtes mit dem Einführungsbesteck (Außen-durchmesser 5,2 - 5,4 mm) in komprimierter Form unter Durchleuchtung über den zuvor über die Stenose platzierten Seldinger-Draht vorgeschoben und im Bereich der Stenose platziert. Die anschließende Freisetzung der Stents erfolgte von distal, was zu einer Stentverkürzung führt. Nach erfolgter Platzierung wurde der Stent ggf. noch mit einem Ballon dilatiert, um diesen soweit wie möglich an die Bronchialwand anzumodellieren und eine Dislokation des Stents nach Implantation zu verhindern. Nicht korrekt platzierte Stents wurden mit einer Faszange über ein flexibles oder starres Bronchoskop entweder unter bronchoskopischer Kontrolle zurückgezogen oder entfernt. Nach äußerer Endothelialisierung, insbesondere der unbeschichteten Stents, ist eine Extraktion nur schwer durchzuführen und erforderte oftmals eine Fragmentierung des Stents. Vor Implantation von Polyflex-Stents müssen diese komprimiert und in das Einführungsbesteck geladen werden (Außen-durchmesser von 7 - 13 mm bei Stents mit 6 - 22 mm Innendurchmesser). Die Platzierung des verwendeten Einführungsbesteckes erfolgte über ein starres Bronchoskop in die Trachea oder ebenfalls über einen Draht unter fluoroskopischer oder direkter flexibel-bronchoskopischer Kontrolle.

(114)

3.4.5. Sonstige Interventionen

Für die Argon-Plasma-Koagulation (APC 300, Erbe) wurden axiale Sonden („Straight Fire“) oder auch „Side Fire“-Sonden zur lateralen Applikation verwendet. (114)

Gelegentlich wurden die bronchialen Anastomosenstenosen mittels Ballondilatation bougiert. Hierfür wurden Ballondilatatoren mit flexiblem Durchmesser (Rigiflex) Boston Scientific CRE™ Pulmonale Ballondilatatoren OTW mit druckgesteuerter radialer Expansion (12 - 15 mm) eingesetzt.

In Ausnahmefällen erfolgte die Anwendung einer Endobrachytherapie oder die Inzision der Stenose durch Einsatz eines Nadel- oder Seitenpapillotoms oder einer Sklerosierungsnadel. Wenn erforderlich, wurde eine mechanische Gewebeabtragung der bronchialen Stenose durch eine Endo-Zange oder durch ein Mukosamesser durchgeführt.

3.4.6. Definition der verschiedenen bronchoskopischen Behandlungsgruppen

Zum Vergleich der verschiedenen Behandlungsmodalitäten erfolgte eine Gliederung in vier Behandlungsgruppen:

Tabelle 1: Definition der Behandlungsgruppen

Behandlungsgruppe	bronchoskopische Behandlungsmethode
0	Lasertherapie
1	primäre Stentimplantation
2	initiale Lasertherapie, dann Stenteinsatz
3	sonstige Interventionen z.B. Ballondilatation

Eine Einstufung in die Behandlungsgruppe 0 erfolgte bei Stenosen, die ein- oder mehrmalig gelasert wurden. Auch Stenosen, die vor oder nach der Lasertherapie eine oder mehrere Behandlungen aus der Gruppe 3 erhielten, wurden der Gruppe 0 zugeordnet.

Der Gruppe 1 wurden Atemwegsstenosen zugeordnet, die primär (ein- oder

mehrmals) mit einem Stent versorgt wurden. Die Einordnung in die Behandlungsgruppe 1 erfolgte auch, wenn eine Lasertherapie oder eine andere mechanische Intervention nach Implantation des Stents vorgenommen wurde.

Der Behandlungsgruppe 2 wurden Patienten zugeteilt, deren Atemwegsstenosen initial ein- oder mehrmalig gelasert und im weiteren Verlauf mit einem oder mehreren Stents therapiert wurden. Mechanische Interventionen konnten bei diesen Patienten vor oder nach der Laser- bzw. Stenttherapie erfolgt sein. Sonstige bronchoskopische Interventionen wie eine Ballondilatation, Behandlungen mit Argon-Plasma-Koagulation, Mukosamesser, Draht, Zange, Inzision, Sklerosierungsnadel, Endobrachytherapie und (Seiten/Nadel)-Papillotomie wurden in die Behandlungsgruppe 3 eingegliedert.

3.4.7. Lungenfunktion

Um den Erfolg der verschiedenen bronchoskopischen Interventionen zu vergleichen, wurde bei den Patienten regelmäßig eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt und die Vitalkapazität und die expiratorische Einsekunden-Kapazität/FEV1 vor und nach der jeweiligen Intervention erfasst (Gruppe 0 - 4).

Die Untersuchung der Lungenfunktion wurde im zeitlichen Abstand von einem bis 15 Tagen vor bzw. nach der Bronchoskopie durchgeführt.

Die Vitalkapazität ist eine in der Spirometrie gemessene Kenngröße der Lungenfunktion. Sie ist ein Maß für das maximal bewegbare Luftvolumen und ist die Summe des expiratorischen Reservevolumens, des Atemzugvolumens und des inspiratorischen Reservevolumens. Somit ist die Vitalkapazität ein Maß für die Atembreite. Eine erniedrigte Vitalkapazität kann bei einer restriktiven Ventilationsstörung oder bei einer obstruktiven Lungenerkrankung in Erscheinung treten. Die FEV1 (Synonym Einsekundenkapazität oder forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde) definiert sich als das maximale innerhalb der ersten Sekunde der Exhalation auszuatmende Volumen. Sie ist der wichtigste Parameter für die Beurteilung einer Obstruktion der unteren Atemwege und ist bei obstruktiven Atemwegserkrankungen reduziert. (110)

3.5. Statistik

Alle Daten wurden retrospektiv erhoben. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Programme „R“, Version 3.2.2. (2015-08-14) und „SPSS“, Version 24 (2017).

Die Zielgröße „bronchiale Anastomosenstenosen“ ist eine binäre Variable. Daher erfolgte die multivariate Analyse von potentieller metrischer und kategorialer Risikofaktoren durch die Regressionsanalyse mittels Logit-Modell.

Um mögliche signifikante Unterschiede der vier Behandlungsgruppen auf die Änderung der Lungenfunktion (Differenz der Vitalkapazität und der FEV1) zu untersuchen, wurde der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Der Kruskal-Wallis-Test ist ein nicht-parametrischer-Test, der als Alternative zur Varianzanalyse (Anova) verwendet wurde. Die Anova konnte in dieser Arbeit einerseits aufgrund der geringen Fallzahlen und andererseits wegen der Verletzung der Annahme der Varianzhomogenität nicht angewandt werden.

Zur graphischen Darstellung der Daten wurden Boxplots erstellt.

Um die statistische Signifikanz zu gewährleisten, wurde $p < 0,05$ gewählt. Hierfür wurden die p-Werte auf drei Dezimalstellen gerundet.

Zum Vergleich der Überlebenszeiten der Patienten mit und ohne bronchiale Anastomosenstenosen wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt.

Es wurden ein Log-Rank- und ein Breslow-Test durchgeführt. Als statistisch signifikant wurden p-Werte von $< 0,05$ gewählt. Die graphische Darstellung erfolgte mittels Kaplan-Meier-Kurven.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Statistik

Insgesamt wurden 295 Lungentransplantationen auf die Entwicklung bronchialer Anastomosenstenosen untersucht. Das Studienkollektiv bestand aus 110 Einzellungen- und 185 Doppellungentransplantationen.

Das mittlere Patientenalter der Einzellungentransplantierten betrug 56,7 Jahre und das der Doppellungentransplantierten 44,1 Jahre.

Das Auftreten einer bronchialen Anastomosenstenose konnte nach 60 LTX (59 Patienten, eine Re-Transplantation) von 295 LTX festgestellt werden (20,34 %).

Insgesamt traten über den Beobachtungszeitraum 70 bronchiale Stenosen auf (23,73 % bronchiale Stenosen von 295 LTX bzw. 14,58 % bronchiale Stenosen von $\Sigma N = 480$ Anastomosen). Von den 70 Anastomosenstenosen waren 38 rechtsseitig und 32 linksseitig.

Eine beidseitige interventionsbedürftige Atemwegsstenose trat bei 10 Patienten auf. Ein Patient, der re-transplantiert wurde, entwickelte nach beiden Transplantationen eine einseitige bronchiale Stenose. Bei einem anderen Patienten manifestierte sich nach einer Re-Transplantation eine beidseitige Anastomosenstenose. Allerdings lag die erste Transplantation dieses Patienten vor unserem Beobachtungszeitraum.

Von den 185 Doppellungentransplantationen entwickelte sich bei 51 Anastomosen eine Stenose. Davon waren 31 Stenosen einseitig und 10 Stenosen beidseitig. 19 bronchiale Anastomosenstenosen traten nach den 110 Einzellungen-transplantationen auf (siehe Abbildung 1).

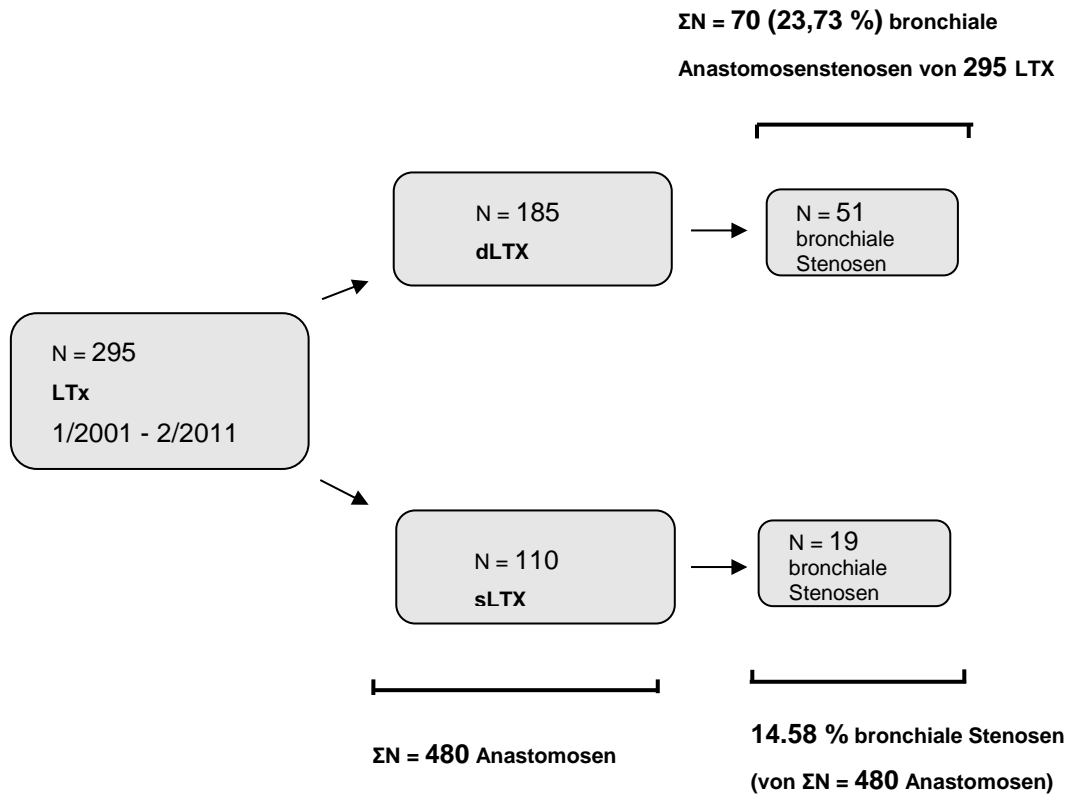


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Aufteilung der LTX

Zur Risikofaktorenanalyse wurden, wie in Tabelle 2 dargestellt, die Indikationen/Grunderkrankungen der Organempfänger in 5 Gruppen gegliedert:

Tabelle 2: Gruppeneinteilung der LTX-Indikationen

Gruppe	LTX-Indikationen	Anzahl n [%]
1	Cystische Fibrose	41 [13,90]
2	COPD/AAT	97 [32,88]
3	Lungenfibrose	117 [39,66]
4	Sonstige Erkrankungen z.B. LAM, BOS, Eisenmenger- Reaktion	31 [10,51]
5	Sarkoidose	9 [3,05]

In Abbildung 2 wurden die LTX-Indikationen aller 295 Lungentransplantationen (292 Patienten) als Kreissektoren abgebildet.

Dargestellt ist die absolute und prozentuale Verteilung der fünf wesentlichen Indikationsgruppen bezogen auf die Anzahl der gesamten Lungentransplantationen (LTX-Gesamt).

Von den 295 Lungentransplantationen wurden 13,9 % (n = 41) wegen einer cystischen Fibrose durchgeführt. 97 Lungentransplantationen (32,88 %) erfolgten bei Patienten mit einer COPD/AAT. Bei 117 Patienten (39,66 %) mit einer Lungenfibrose und bei 31 Patienten mit „sonstigen Erkrankungen“ (10,51 %) wurde eine LTX vorgenommen. Zudem wurden neun Patienten, die an Sarkoidose litten, (3,05 %) lungentransplantiert.

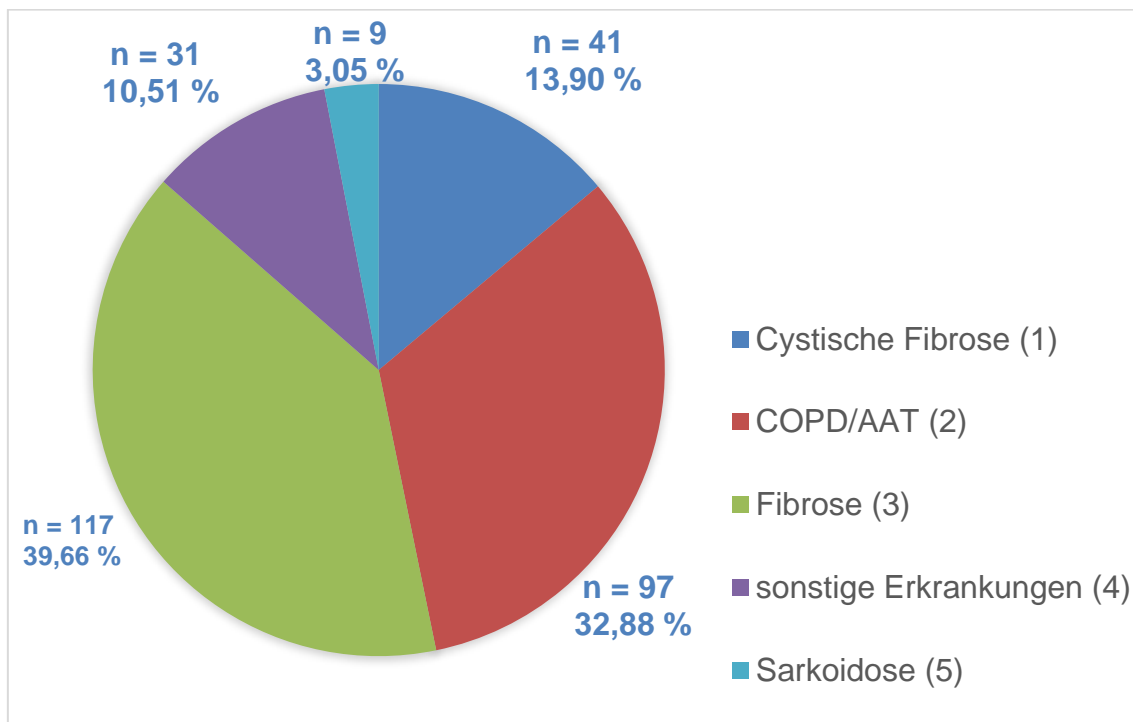


Abbildung 2: LTX-Gesamt - Indikationsverteilung

Abbildung 3 stellt den absoluten und prozentualen Anteil von bronchialen Anastomosenstenosen in Abhängigkeit von der Grunderkrankung dar.

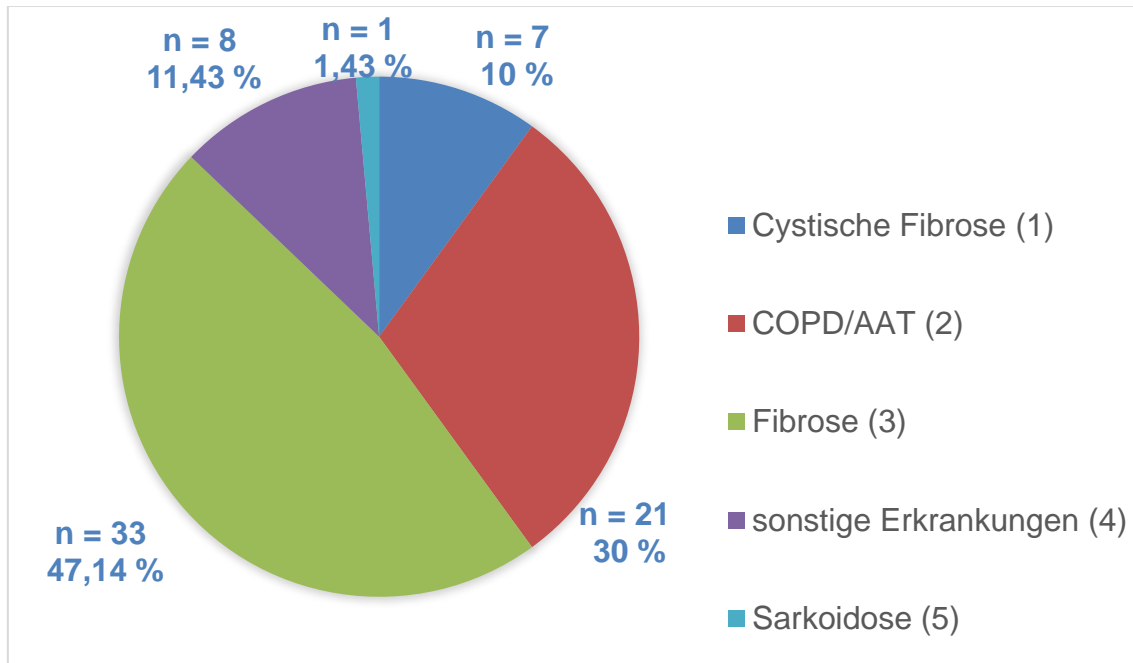


Abbildung 3: Bronchiale Anastomosenstenosen - Indikationsverteilung

4.2. Analyse der Risikofaktoren

Zur Identifikation potentieller Risikofaktoren erfolgte die Regressionsanalyse unter Anwendung eines generalisierten linearen Modelles (GLM). Als Datengrundlage diente ein Teildatensatz aus den 295 Beobachtungen, der die Ischämiezeit für beidseitig transplantierte Patienten beinhaltet. In die Berechnung ging ein mögliches HLA-DQ-Mismatch nicht mit ein, da diese Variable nur sporadisch erfasst werden konnte. Der Aspergillenstatus des Empfängers vor der Lungentransplantation und die Seite der LTX wurden in der Analyse ebenfalls nicht berücksichtigt.

Als binäre Zielvariable wurde das Auftreten von bronchialen Anastomosenstenosen nach Lungentransplantation festgelegt (ja/nein).

Tabelle 3: Risikofaktorenanalyse

Risikofaktoren	p-Wert	Absoluter Anteil der bronchialen Stenosen(n) an den Gesamtstenosen [%]
COPD/AAT	0,036	21/70 [30]
Fibrose	0,004	33/70 [47,14]
Sarkoidose	0,809	1/70 [1,43]
„Sonstige“	0,063	8/70 [11,43]
Re-Transplantation	0,380	2/70 [2,86]
Spenderalter [Jahren]	0,111	-
Ischämiezeit links [min]	0.070	-
Ischämiezeit rechts [min]	0.474	-
HLM-Einsatz	0,395	17/70 [24,29]
ECMO-Einsatz	0,989	0/70 [0]
Invasive Beatmungszeit [Tage]	0,812	-
Operations-Dauer [Minuten]	0,798	-
Reperfusionsoedem	0,120	15/70 [21,43]
Positiver postoperativer Aspergillen-Status des Empfängers	0.000041	32/70 [45,71]

Positiver präoperativer Pseudomonaden-Status des Empfängers	0.943	6/70 [8,57]
Positiver postoperativer Pseudomonaden-Status des Empfängers	0.181	21/70 [30]
Positiver CMV-Status des Spenders	0.501	23/70 [32,86]
Positiver präoperativer CMV-Status des Empfängers	0.208	36/70 [51,43]
Positiver postoperativer CMV-Status des Empfängers	0.668	13/70 [18,57]
HLA-A einfaches Mismatch	0,386	28/70 [40]
HLA-B einfaches Mismatch	0,090	17/70 [24,29]
HLA-B doppeltes Mismatch	0,431	39/70 [55,71]
HLA-DR einfaches Mismatch	0,771	24/70 [34,29]
HLA-DR doppeltes Mismatch	0,716	29/70 [41,43]
Protektive Faktoren	p-Wert	Absoluter Anteil der bronchialen Stenosen(n) an den Gesamtstenosen
HLA-A doppeltes Mismatch	0,023	22/70 [31,43]
Akute Abstoßungsreaktion	0,048	21/70 [30]
Weibliches Geschlecht des Empfängers	0,014	29/70 [41,43]
Alter des Empfängers	0,012	-

Bei Patienten mit COPD/AAT traten signifikant häufiger bronchiale Anastomosenstenosen auf ($p = 0,036$). Die Wahrscheinlichkeit, eine bronchiale Stenose zu entwickeln, war 11,246 mal größer als bei Patienten mit einer cystischen Fibrose. Patienten mit einer Fibrose hatten ebenfalls ein signifikant höheres Risiko ($p = 0,004$), eine Stenose zu entwickeln. Bei diesen Patienten war die Wahrscheinlichkeit, eine bronchiale Stenose zu entwickeln, 21,115 mal so groß wie bei Patienten mit einer cystischen Fibrose.

Im Gegensatz dazu war das Risiko für die Entwicklung einer bronchialen Anastomosenstenose bei Patienten mit Sarkoidose ($p = 0,809$) und „sonstigen Erkrankungen“ ($p = 0,063$) nicht signifikant erhöht.

Eine Re-Transplantation hatte in dieser Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das Entstehen einer bronchialen Anastomosenstenose.

Das Spenderalter konnte nicht als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von bronchialen Anastomosenstenosen nach LTX identifiziert werden.

Bei bilateraler Lungentransplantation war die Ischämiezeit weder der linken noch der rechten Lunge ein unabhängiger Prognosefaktor für das Auftreten einer Anastomosenstenose nach LTX. Auch der intraoperative Einsatz der HLM oder ECMO war kein unabhängiger Prognosefaktor für die Entwicklung von Anastomosenstenosen nach DLTX.

Die Zeitspanne der invasiven perioperativen Beatmungszeit und das Auftreten eines Reperfusionssödems waren ebenfalls keine unabhängigen Risikofaktoren für die Entwicklung von bronchialen Anastomosenstenosen nach DLTX.

Zudem wurde ein möglicher Einfluss mikrobiologischer Faktoren auf die Entwicklung von bronchialen Stenosen nach LTX analysiert.

Die postoperative Besiedlung bzw. Infektion der Atemwege der Lungentransplantat-Empfänger mit Aspergillus-Arten korrelierte signifikant mit der Ausbildung einer bronchialen Anastomosenstenose ($p = 0,000041$).

Die Wahrscheinlichkeit, eine Stenose zu entwickeln, war für Empfänger mit einer Aspergillen-Besiedlung/-Infektion der Atemwege im Vergleich zu Empfängern ohne Aspergillen-Besiedelung/-Infektion 11,941 mal größer.

Weder ein prä- noch postoperativer Pseudomonadennachweis konnte als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von bronchialen Anastomosenstenosen nachgewiesen werden ($p > 0,1$).

Auch ein positiver CMV-Status des Spenders oder des Empfängers (prä- und postoperativ) korrelierte nicht signifikant mit dem Vorkommen bronchialer Anastomosenstenosen.

Zur Beurteilung der Bedeutung der HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger wurden die HLA-Loci und die Anzahl der Mismatches von Spender und Empfänger HLA-A, HLA-B, HLA-DR und HLA-DQ untersucht. Da HLA-DQ nur sporadisch erfasst werden konnte, ging dieser Parameter nicht in die statistische Auswertung ein.

Das Vorliegen eines Mismatches an zwei HLA-A-Loci war ein signifikanter protektiver Faktor ($p = 0,023$). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer bronchialen Anastomosenstenose war bei dem Vorhandensein eines doppelten HLA-A-Mismatches signifikant geringer, als bei einem fehlenden und bei einem einfachen HLA-A-Mismatch.

Im Gegensatz dazu waren Mismatches im HLA-B- und HLA-DR-Locus nicht signifikant mit der Entwicklung von bronchialen Anastomosenstenosen assoziiert.

Bei Patienten, die eine akute Abstoßungsreaktion entwickelten, lag eine geringere Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung einer bronchialen Anastomosenstenose vor, als bei den Patienten, die keine akute Abstoßungsreaktion entwickelten.

Das weibliche Geschlecht war ein signifikanter protektiver Faktor ($p = 0,014$). Männer entwickelten häufiger bronchiale Anastomosenstenosen als Frauen. Die Wahrscheinlichkeit, eine bronchiale Anastomosenstenose nach DLTX zu entwickeln, nimmt mit zunehmendem Alter des Empfängers signifikant ab.

Steigt das Alter des Empfängers beispielsweise um ein Jahr an, dann erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, eine bronchiale Anastomosenstenose zu entwickeln, um $e(-0,0765) = 0,927$.

4.3. Einteilung der bronchialen Anastomosenstenosen in die bronchoskopischen Behandlungsgruppen

Tabelle 4: Einteilung der bronchialen Stenosen in Behandlungsgruppen

Gruppe	Behandlung	rechtsseitige Stenosen n [%]	linksseitige Stenosen n [%]	Gesamtzahl der Stenosen n [%]
0	Lasertherapie	23 [32,86]	14 [20]	37 [52,86]
1	primärer Stenteinsatz	2 [2,86]	7 [10]	9 [12,86]
2	Laser, Stent	3 [4,29]	8 [11,43]	11[15,71]
3	sonstige Interventionen	10 [14,29]	3 [4,29]	13 [18,57]
Summe		38 [54,29]	32 [45,71]	70 [100]

Insgesamt traten 38 rechtsseitige interventionsbedürftige bronchiale Anastomosenstenosen nach SLTX und DLTX auf. Von diesen wurden 23 Stenosen primär mit dem Laser rekanalisiert. Im Falle einer Restenose erfolgte bei drei Stenosen nach initialer Lasertherapie eine Stentimplantation. Zwei rechtsseitige bronchiale Anastomosenstenosen wurden primär mit einem Stent versorgt. Zehn rechtsseitige bronchiale Stenosen wurden mit anderen Maßnahmen, wie beispielsweise einer Ballondilatation, rekanalisiert.

Es wurden insgesamt 32 linksseitige bronchiale Stenosen nach Einzel- oder Doppellungentransplantation behandelt. Davon wurden 14 Stenosen mittels Lasertherapie rekanalisiert. Bei acht linksseitigen Stenosen, die primär mittels Lasertherapie behandelt wurden, war im Verlauf aufgrund einer Restenose ein Stenteinsatz erforderlich. Sieben linksseitige bronchiale Anastomosenstenosen wurden primär mit einer Stentimplantation versorgt. Drei linksseitige bronchiale Stenosen wurden mit anderen Maßnahmen, wie beispielsweise einer Ballondilatation, erweitert.

Während des Beobachtungszeitraumes wurden insgesamt 70 bronchiale Stenosen therapiert. Mittels Lasertherapie wurden 37 rechts- und linksseitige bronchiale Stenosen behandelt. Elf Stenosen, die initial mit einer Lasertherapie

rekanalisiert wurden, entwickelten im Verlauf eine Restenose und wurden mit einem Stent versorgt. Insgesamt neun links- und rechtsseitige Stenosen wurden primär mittels Stentimplantation und 13 Stenosen mit sonstigen Therapien behandelt.

In vier Fällen war ein wiederholter Stenteinsatz aufgrund von im Verlauf auftretenden Stentkomplikationen notwendig, dies entspricht 20 % aller implantierten Stents der Gruppe 1 und 2.

4.4. Einfluss der bronchoskopischen Interventionen auf die Lungenfunktion

Um einen möglichen Effekt der Therapie auf die postinterventionelle Lungenfunktion (Vitalkapazität/FEV1) zu untersuchen, wurde die nicht-parametrische Varianzanalyse des Kruskal-Wallis-Tests durchgeführt. Die Vitalkapazität und die FEV1 wurden vor und nach der Intervention (1 bis 15 Tage) erfasst und retrospektiv ausgewertet. Die Lungenfunktionsparameter wurden bei 36 von 70 bronchialen Stenosen erhoben.

Zwischen den vier Behandlungsgruppen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich einer Änderung der Vitalkapazität festgestellt werden ($p = 0,19$).

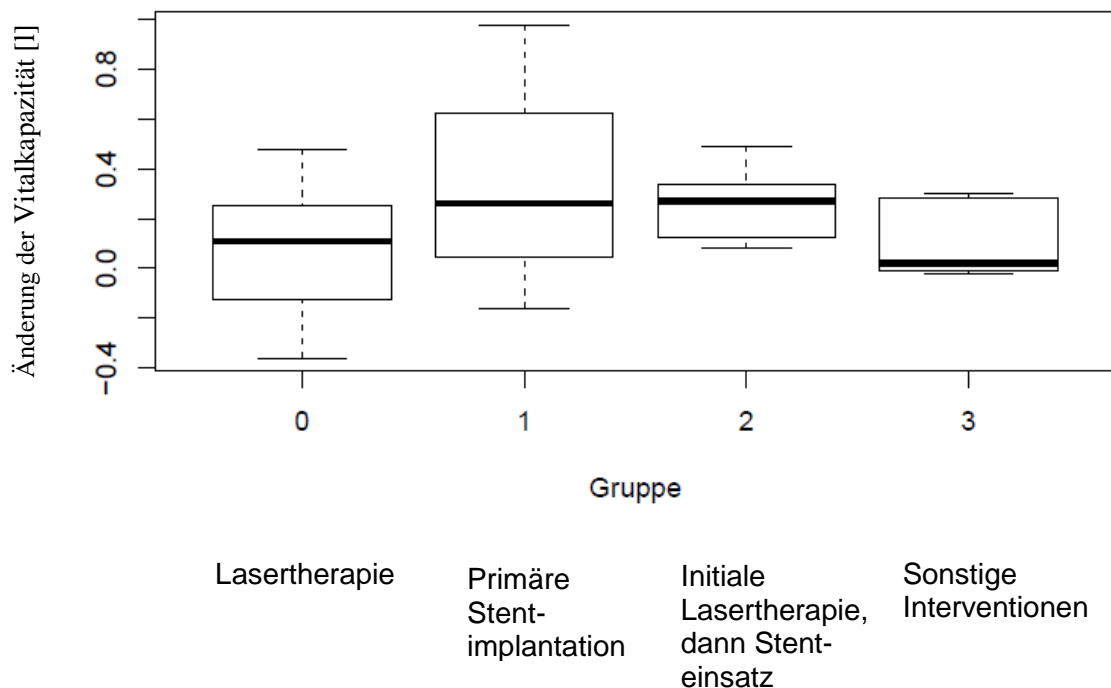


Abbildung 4: Änderung der Vitalkapazität in Abhängigkeit der Behandlungsgruppe

Im Gegensatz dazu fand sich eine statistisch signifikante Verbesserung der FEV1 bei Patienten, deren bronchiale Anastomosenstenosen primär mittels Laser rekanalisiert wurden und zweizeitig einen Stent implantiert bekamen (Abbildung 5).

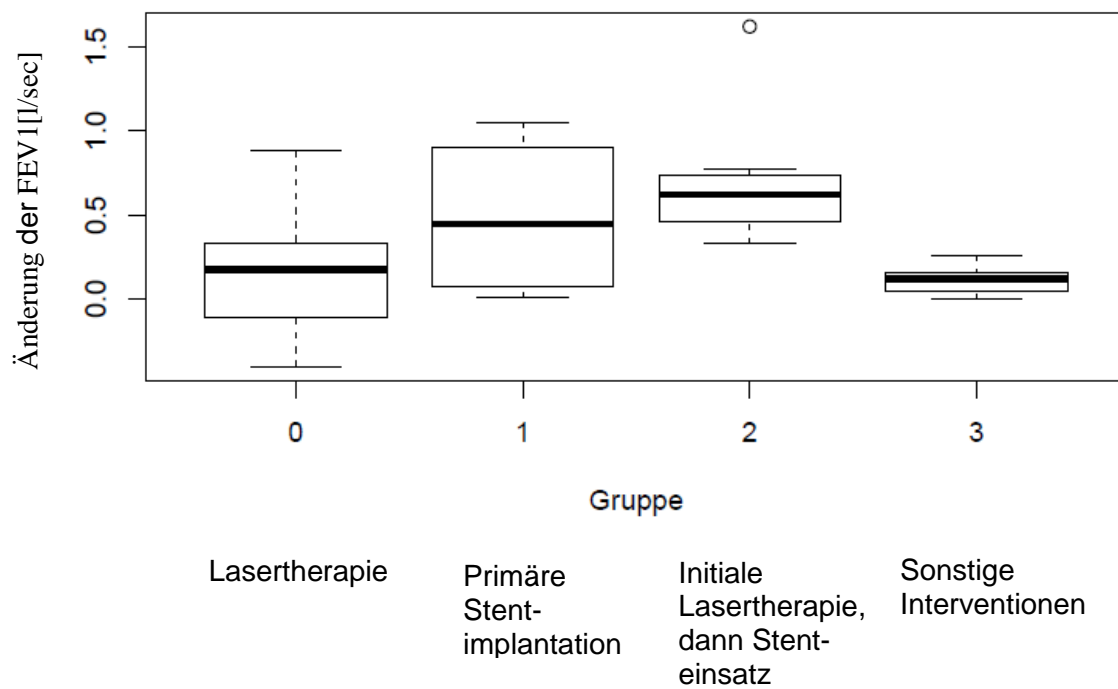


Abbildung 5: Änderung der FEV1 in Abhängigkeit der Behandlungsgruppe

4.5. Überlebenszeitanalyse der Patienten in Abhängigkeit von bronchialen Anastomosenstenosen

Kaplan-Meier-Überlebenskurven

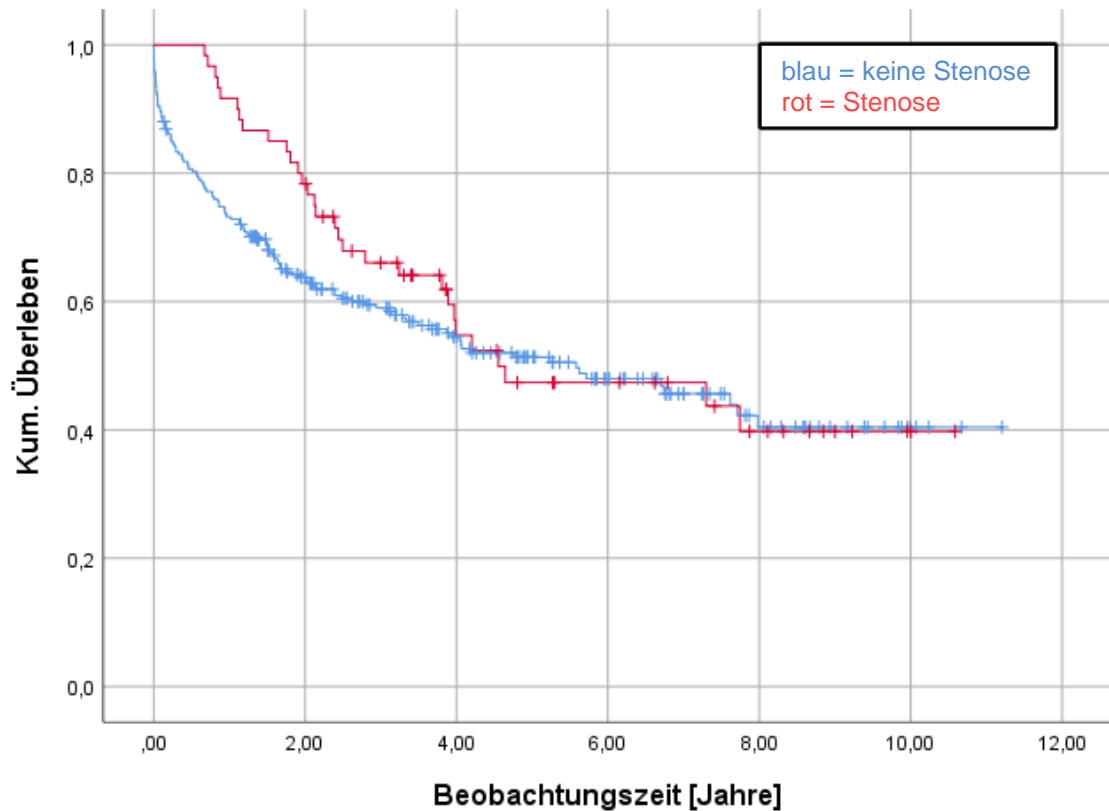


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurven

In den ersten vier Jahren nach der LTX zeigte sich zwischen den Patienten mit und ohne bronchiale Anastomosenstenose ein Unterschied im Überleben. Patienten mit bronchialen Anastomosenstenosen wiesen im Vergleich zu der Gruppe ohne Stenosen initial ein höheres Überleben auf. Ein durchgeführter Breslow-Test, der den Anfang der Kurven stärker gewichtet, zeigte einen größeren Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen als der Log-Rank-Test. Allerdings war der Unterschied zwischen den Patientengruppen weder im Breslow-Test ($p = 0,06$; Freiheitsgrad 1; Chi-Quadrat 3,531) noch im Log-Rank-Test ($p = 0,371$; Freiheitsgrad 1; Chi-Quadrat 0,801) signifikant. Das mediane Überleben und das Langzeitüberleben der beiden Patientengruppen unterschieden sich nicht.

5. Diskussion

Die bronchialen Stenosen sind die häufigste Atemwegskomplikation nach LTX (18, 19, 69, 79). Die Inzidenz der bronchialen Anastomosenstenosen wird weltweit nach LTX zwischen 1,6 % - 32 % angegeben (18, 69, 78, 105-107).

In unserer Arbeit wurden 70 bronchiale Anastomosenstenosen erfasst. Dies entspricht 23,73 % bronchiale Stenosen bezogen auf 295 Lungentransplantationen bzw. 14,58 % bronchiale Stenosen bezogen auf 480 Bronchusanastomosen. Unsere beobachtete Inzidenz bronchialer Anastomosenstenosen ist vergleichbar mit der Inzidenz, die von anderen Forschungsgruppen beschrieben wurde (18, 69, 78, 105-107).

Die pathophysiologischen Vorgänge, die zu Atemwegskomplikationen führen, sind immer noch nicht vollständig aufgeklärt. Die Ischämie des Spenderorgans wird als eine der Hauptursachen für die Entstehung von Atemwegskomplikationen nach LTX, einschließlich bronchialen Stenosen und Bronchomalazie, vermutet. (78)

Es wurden verschiedene Operationsverfahren und -methoden entwickelt, um durch eine verbesserte Revaskularisierung die Entstehung von Atemwegskomplikationen zu verringern.

Die Lungentransplantation wird routinemäßig ohne Anastomosierung der Bronchialarterien durchgeführt (20, 82). Postoperative Stenosen entstehen, wenn der Spenderbronchus aufgrund einer mangelnden Gefäßversorgung ischämisch wird, da die Ausbildung eines Kollateralkreislaufs der Pulmonalarterie sich erst in etwa zwei bis vier Wochen nach der Transplantation ausbildet (20, 73, 78, 116).

Seit langem wird über den Einsatz und den Erfolg der bronchialarteriellen Revaskularisierung/BAR im Rahmen der Lungentransplantation diskutiert.

Die BAR ist ein technisch sehr anspruchsvolles Operationsverfahren, zu dem es weltweit nur begrenzte Erfahrungen gibt. Neben der Operationszeit wird durch Anwendung dieses Verfahrens auch die Ischämiezeit verlängert. (117)

Zudem geht die Revaskularisation der Bronchialarterien mit einem erhöhten

intraoperativen Blutungsrisiko einher (117, 118). Laut Wilson et al. ist eine bronchiale Revaskularisation nicht nötig, um eine zuverlässige bronchiale Heilung zu erzielen (16).

Pettersson et al. und Courad et al. nehmen an, dass durch eine Re-Anastomosierung der Bronchialarterien eine Reduktion der Atemwegsischämie, der Atemwegskomplikationen, der Infektionen und der akuten Abstoßungsreaktionen erzielt werden kann. Zudem vermuten sie eine verbesserte tracheale Heilung und ein verzögertes Einsetzen eines BOS bzw. einer CLAD. (118, 119) Eine multizentrische, randomisierte, klinische Studie zur Evaluation der BAR wurde bislang nicht durchgeführt.

Eine mögliche Alternative für die Reanastomosierung der Bronchialarterie stellt die Umwicklung der Bronchialen Anastomose mit einem durchbluteten Gewebelappen dar. In einem Hundexperiment konnte die Revaskularisation des distalen Bronchus durch eine Umwicklung der Bronchusanastomose mit einem gestielten Omentumlappen, einem gestielten Interkostalmuskels oder eines Transplantates der inneren Brustwandarterie beschleunigt werden. (120)

Auch die Operationstechnik zur Anfertigung der bronchialen Anastomose beeinflusst möglicherweise die Entstehung bronchialer Anastomosenstenosen nach LTX. In den verschiedenen Transplantationszentren wird keine einheitliche Technik zur Erstellung der bronchialen Anastomosen verwendet. In der Vergangenheit konnte durch ein Kürzen des Spenderbronchus bis unmittelbar vor den Abgang des Oberlappenbronchus eine Reduktion der Atemwegskomplikationen erzielt werden (87, 121).

Über die Anfertigung von bronchialen Anastomosen in der Teleskoptechnik existieren kontroverse Meinungen. Sowohl FitzSullivan als auch von Weder propagieren, das teleskopartige Ineinanderstecken von Spender- und Empfängerbronchus zu vermeiden (17, 87). In verschiedenen Studien konnte die „Teleskop-Technik“ als signifikanter Risikofaktor für die Entstehung bronchialer Atemwegskomplikationen nach LTX, einschließlich der Entstehung bronchialer Stenosen, identifiziert werden (15, 20, 71, 74, 106, 122). Moreno et al. und Date et al. konnten keinen Unterschied in der Inzidenz von Atemwegskomplikationen in Abhängigkeit der verwendeten Anastomosetechniken (End-zu-End- versus Teleskoptechnik) feststellen (19, 74). Im Gegensatz hierzu fanden Alvarez et al.

unter der Anwendung der Teleskoptechnik weniger Atemwegskomplikationen nach Lungentransplantation (18).

In unserem Transplantationszentrum wurde während des Beobachtungszeitraumes (2001 bis 2011) standardmäßig eine End-zu-End-Anastomosen-technik mit fortlaufender Naht der Hinterwand und Einzelknopfnähten im Bereich der Vorderwand angewandt. Die Teleskoptechnik wurde lediglich bei einer Größendiskrepanz von Spender- und Empfängerbronchus verwendet. Eine Aussage über einen möglichen Einfluss der verschiedenen Operationstechniken auf die Entstehung bronchialer Anastomosenstenosen ist in unserem Patienten-gut nicht möglich.

Ein wesentliches Ziel dieser Arbeit war es, mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung von bronchialen Anastomosenstenosen nach LTX zu identifizieren.

Wir vermuteten, dass ein höheres Lebensalter des Lungentransplantat-spenders ein Risikofaktor für die Entwicklung bronchialer Anastomosenstenosen nach LTX ist. In unserer retrospektiven Auswertung können wir keinen relevanten Zusammenhang zwischen dem Alter des Spenders und der Häufigkeit des Auftretens bronchialer Stenosen aufzeigen. Auch andere Forschungsgruppen konnten in retrospektiven Studien keinen Zusammenhang zwischen dem Spenderalter und der Entwicklung von Atemwegskomplikationen nachweisen (15, 17-20, 74).

Ferner kann die Grunderkrankung des Lungentransplantatempfängers einen potentiellen Einfluss auf die Entstehung von postoperativen bronchialen Anastomosenstenosen haben. In unserer Auswertung stellte die Grunderkrankung COPD/AAT einen signifikanten, unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung bronchialer Anastomosenstenosen dar ($p = 0,036$). Auch Patienten mit einer Lungenfibrose hatten ein signifikant erhöhtes Risiko, Anastomosenstenosen zu entwickeln ($p = 0,004$).

Unsere Beobachtungen werden von Na Cho et al. bestätigt. Sie konnten zeigen, dass Empfänger, die an idiopathischer Lungenfibrose oder Bronchiektasen (nicht-cystische Fibrose) erkrankt waren, häufiger an frühen Atemwegskomplikationen litten, als Empfänger mit anderen Grunderkrankungen. Zu den frühen Atemwegskomplikationen zählten Stenosen, Verengungen,

Granulationen, Nekrosen, Dehiszenzen, Fisteln und Infektionen. (123)

Im Gegensatz zu unseren Beobachtungen und der von Na Cho et al. fanden eine Vielzahl von Autoren keinen Zusammenhang zwischen der Grunderkrankung und dem Auftreten bronchialer Atemwegsstenosen bzw. -komplifikationen (16, 17, 20, 74, 77, 89, 124).

Häufig ist der Bronchusdurchmesser bei Fibrose- und Mukoviszidosepatienten verkleinert. Eine bestehende Größeninkongruenz zwischen Spender- und Empfängerbronchus könnte daher bei diesen Patienten an der Entwicklung bronchialer Anastomosenstenosen beteiligt sein.

Ein möglicher Einfluss eines Größenmismatches von Spender- und Empfängerlung auf das Entstehen von Atemwegskomplikationen wurde bereits von einigen Arbeitsgruppen untersucht. In einer von Eberlein et al. veröffentlichten Studie konnte festgestellt werden, dass zu kleine allogene Transplantate mit einer höheren Inzidenz und Schwere von Atemwegskomplikationen einhergehen (125). Große Empfänger konnten in der multivariaten Analyse einer retrospektiven Studie von Van de Wauwer et al. als signifikanter Risikofaktor für Atemwegskomplikationen innerhalb des ersten Jahres nach LTX identifiziert werden (20). Murthy et al. konnten in ihrer Studie ein Größenmismatch von Spender und Empfänger als Risikofaktor von Atemwegskomplikationen nachweisen (71). Obwohl die Körpergröße ein wichtiger Prädiktor für die Organgröße ist, bezieht sie nicht den Einfluss des Geschlechts auf die Organgröße mit ein (126). Die Lungengröße kann besser durch die vorhergesagte totale Lungkapazität (pTLC), die sich aus Größe, Geschlecht und Alter ableiten lässt, geschätzt werden (126).

Vermutlich wird es in Zukunft sinnvoll sein, die pTLC und das Geschlecht als neue Parameter für die Allokation von Spenderlungen einzuführen, um Probleme an der Anastomose durch vorhersehbare Größenmismatches zu minimieren.

In der Vergangenheit wurde auch ein möglicher Einfluss des Geschlechts des Lungentransplantatempfängers auf die Entwicklung von postoperativen bronchialen Stenosen vermutet. In einer von Awori Hayanga et al. publizierten Studie konnte das männliche Geschlecht als Prädiktor für ein erhöhtes Risiko von Atemwegskomplikationen eruiert werden (75). Dies konnte auch von Castleberry

et al. bestätigt werden. Er konnte in einer Studie mit > 9300 Patienten zeigen, dass männliche Empfänger häufiger bronchiale Stenosen entwickeln. (127)

Auch in unserer Studie war das Risiko, eine bronchiale Anastomosenstenose nach LTX zu entwickeln, bei Männern höher als bei Frauen.

Im Gegensatz zu unserem Ergebnis, dem von Hayanga et al. und Castleberry et al. konnten andere Studien keinen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht des Empfängers und dem Auftreten von Atemwegskomplikationen bzw. bronchialen Stenosen nachweisen (15, 17, 19, 74, 89, 123).

Auch ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Alter des Empfängers zum Zeitpunkt der Lungentransplantation und dem Auftreten bronchialer Anastomosenstenosen wurde diskutiert. In unserer Studie korrelierte ein zunehmendes Alter des Empfängers mit einer signifikant geringeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von bronchialen Anastomosenstenosen. Entsprechend zu unseren Beobachtungen konnten auch Thistlethwaite et al. ein junges Alter des Empfängers als Risikofaktor für die Entwicklung von Atemwegsstenosen nachweisen (77, 128). In der Publikation von Thistlethwaite et al. war ein Alter < 45 Jahren ein unabhängiger Risikofaktor für die Ausbildung von Atemwegsstenosen nach LTX (77).

Im Gegensatz hierzu konnten Awori Hayanga et al. in ihrer Studie ein höheres Alter des Empfängers als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von Atemwegskomplikationen nachweisen (OR 1.01, p = 0,01) (75).

Moreno et al. und andere konnten in ihren Studien das Patientenalter nicht als unabhängigen Prognosefaktor für die Entwicklung von Atemwegskomplikationen identifizieren (15, 18, 19, 89, 123).

Es kann vermutet werden, dass als Folge einer Re-Transplantation mehr Narbengewebe entsteht und somit die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von bronchialen Anastomosenstenosen steigt.

In unserer Studie konnten wir keinen Zusammenhang zwischen einer Re-Transplantation und der Ausbildung bronchialer Anastomosenstenosen aufzeigen. Bislang wurde dieser Faktor in keiner uns bekannten Publikation als eigenständiger Parameter untersucht. Ruttmann et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass vorausgegangene Lungenoperationen nicht signifikant mit der

Entwicklung von bronchialen Komplikationen assoziiert waren (15).

Die Durchblutung insbesondere der Anastomose ist ein entscheidender Faktor für die Abheilung der Naht.

Wir vermuteten, dass mit der Zunahme der Ischämiezeit während der Lungentransplantation das Risiko für die Ausbildung von bronchialen Anastomosenstenosen steigt. Überraschenderweise konnte in unserer Studie weder die Ischämiezeit der linken noch der rechten Lunge als unabhängiger Risikofaktor für die Ausbildung bronchialer Anastomosenstenosen identifiziert werden. Die Wahrscheinlichkeit, eine Stenose auszubilden, nahm mit zunehmender Ischämiezeit der Lunge sogar ab. Auch in anderen Studien konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten bronchialer Atemwegskomplikationen nach LTX und der Ischämiezeit nachgewiesen werden (15-20, 71, 74, 77, 89, 124).

Bis vor zehn Jahren wurde bei kardiopulmonalen Problemen, die im Rahmen der Lungentransplantation auftraten, regelhaft die Herz-Lungen-Maschine eingesetzt. Die HLM wurde in den letzten Jahren fast vollständig durch die ECMO ersetzt.

Einige Arbeitsgruppen untersuchten einen möglichen Einfluss des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine während der Lungentransplantation auf die Entwicklung von Atemwegskomplikationen. Weder in unserer Studie noch in den Publikationen anderer Arbeitsgruppen konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausbildung von Atemwegskomplikationen bzw. Anastomosenstenosen nach LTX und der Verwendung der Herz-Lungen-Maschine nachgewiesen werden (15, 18-20, 74).

Auch bei dem Einsatz der ECMO konnte in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang zum Auftreten bronchialer Anastomosenstenosen aufgezeigt werden. Diese Beobachtung wird auch von Shofer et al. bestätigt, die in einer unizentrischen retrospektiven Studie nach dem intra- und postoperativen Einsatz der ECMO nicht vermehrt zentrale Atemwegsstenosen nach Lungentransplantationen nachweisen konnten (89).

Auch die perioperative Beatmungsdauer kann möglicherweise einen Einfluss auf

das Entstehen von bronchialen Atemwegskomplikationen haben, da durch den erhöhten intrabronchialen Druck im Rahmen der Überdruckbeatmung die Mikrozirkulation abnimmt.

Colt et al. konnten zeigen, dass eine verlängerte mechanische Beatmungszeit der Empfänger vor der Lungentransplantation ein signifikanter Risikofaktor für die Ausbildung von Atemwegsstenosen ist (128).

In den retrospektiven Studien von Moreno et al., Alvarez et al., Date et al. und Choong et al. wurde eine verlängerte postoperative mechanische Beatmungszeit des Empfängers als Risikofaktor für die Entstehung bronchialer Atemwegskomplikationen ermittelt (18, 19, 74, 124).

In unserer Auswertung fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Beatmungszeit der Patienten nach LTX und der Ausbildung bronchialer Anastomosenstenosen. Auch Colt et al. und Weder et al. fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der postoperativen mechanischen Beatmung und der Entwicklung bronchialer Stenosen (17, 128).

Ein Vergleich der Beatmungszeit zwischen den verschiedenen Studien erscheint aufgrund der uneinheitlichen Definition von Beatmung, den verschiedenen Beatmungsformen und der Definition der Beatmungszeit der Patienten schwierig. In unserer Klinik wurde die Beatmungszeit auf der Intensivstation in Tagen erfasst. Künftige Studien sollten eine prospektive Dokumentation der mechanischen Beatmung anstreben und die Beatmungsdauer in Stunden erfassen.

Wir vermuteten, dass ein Reperfusionsodem nach LTX als Folge einer protrahierten mechanischen Beatmung auftreten kann. Diese Hypothese wird von den Ergebnissen von Ruttman et al. unterstützt. Sie konnten eine Korrelation zwischen dem Auftreten eines Reperfusionsoedems und einer verlängerten invasiven Beatmung aufzeigen. (15)

Im Gegensatz zu den Beobachtungen von Ruttman et al. fand sich weder in der Studie von Moreno et al. noch bei uns ein Zusammenhang zwischen der Ausbildung eines Reperfusionsoedems und der Entstehung von Atemwegskomplikationen (15, 19).

Die Dauer der Operation erwies sich in unserer Auswertung ebenfalls nicht als

Risikofaktor für die Ausbildung von bronchialen Anastomosenstenosen. Auch Weder et al. konnten in ihrer Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Operationsdauer und der Ausbildung von Atemwegsstenosen aufzeigen (17).

Obwohl in der Vergangenheit zahlreiche Risikofaktoren von Atemwegskomplikationen nach LTX analysiert wurden, gibt es aktuell keine weiteren Studien, in denen die Operationsdauer der LTX als potentieller Faktor betrachtet wurde (15, 18-20, 71, 74).

Patienten, die nach der Lungentransplantation eine akute Abstoßungsreaktion aufwiesen, entwickelten signifikant weniger häufig bronchiale Anastomosenstenosen als Patienten, die keine akute Abstoßungsreaktion aufwiesen.

Im Gegensatz zu unseren Beobachtungen zeigten Castleberry et al. und Thistlethwaite et al., dass Patienten, die eine akute Abstoßungsreaktion entwickelten, eine erhöhte Inzidenz von bronchialen Atemwegsstenosen aufweisen (15, 77, 127). Andere Studien konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der akuten Abstoßung und der Entstehung von Atemwegskomplikationen nachweisen (17, 18, 78).

Widersprüchliche Ergebnisse finden sich bei der Analyse des Einflusses einer SLTX im Vergleich zur DLTX für das Entstehen bronchialer Atemwegskomplikationen.

Sowohl Chhajed et al. als auch Date und sein Team konnten in ihren Untersuchungen zeigen, dass Atemwegskomplikationen häufiger nach Einzellungen- als nach Doppellungentransplantation auftreten (74, 101).

Dagegen kamen Moreno et al. in ihrer Studie 2008 zu dem Schluss, dass die Doppellungentransplantation ein Risikofaktor für das Ausbilden von Komplikationen an den Anastomosen ist (19).

Andere retrospektive Studien, die sich mit Atemwegskomplikationen nach LTX beschäftigten, konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der LTX (SLTX versus DLTX) und dem Auftreten von bronchialen Stenosen feststellen (15-18, 20, 89). In unserer Regressionsanalyse wurden nur Patienten nach DLTX berücksichtigt, so dass ein Vergleich zwischen SLTX und DLTX nicht möglich ist.

Neben bakteriellen und viralen Infektionen finden sich bei transplantierten Patienten häufig Pilzinfektionen (51).

In den ersten zwölf Monaten nach der Transplantation stellen Infektionen eine häufige Todesursache für die Patienten dar. Auch im Langzeitverlauf sind Infektionen mit einem hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für lungen-transplantierte Patienten verbunden. (21)

Möglicherweise sind bakterielle, virale und fungale Atemwegsinfekte mit der Entwicklung bronchialer Anastomosenstenosen nach LTX assoziiert.

Die Unterbrechung der bronchialen Durchblutung während der Lungentransplantation führt zu einem unphysiologisch niedrigen Sauerstoffpartialdruck des peribronchialen Gewebes, der u. a. eine Ursache für eine verminderte Wundheilung und die Ausbildung von Infektionen darstellt, das durch das offene Absetzen des Empfänger- und Spenderbronchus und dem Freisetzen von kolonisierten Pathogenen im OP Feld begünstigt wird. (83) (80). Ferner wird die Entwicklung von endobronchialen Infektionen durch den notwendigen postoperativen Einsatz von Immunsuppressiva und Steroiden erhöht (51). Am häufigsten finden sich unter den Pilzinfektionen nach LTX Aspergillus-Spezies wieder (48).

In unserer Studie war der Nachweis von Aspergillen in den Atemwegen ein unabhängiger Risikofaktor ($p = 0,000041$) für die Entwicklung von bronchialen Anastomosenstenosen.

Auch andere Arbeitsgruppen konnten einen Zusammenhang zwischen Pilzinfektionen und dem Auftreten von Atemwegskomplikationen feststellen, bzw. die Aspergilleninfektion als Risikofaktor für die Entwicklung von Atemwegskomplikationen nach LTX identifizieren (19, 69, 77, 89, 98).

Es bleibt unklar, ob die Aspergillen die zentralen Atemwegskomplikationen verursachen oder einfach nur als Opportunisten das nekrotische Gewebe besiedeln (89). Die Unterscheidung zwischen einer Aspergillen-Kolonisation und einer -Infektion kann anhand klinischer Symptome und bronchoskopischer Hinweise erfolgen (51).

Nach Shofer et al. treten die ersten Pilzinfektionen vor der Ausbildung zentraler Atemwegskomplikationen auf (89).

Daher sollten alle Lungentransplantatempfänger einem engmaschigen bronchoskopischen Aspergillus-Screening unterzogen werden.

Patienten, die an cystischer Fibrose erkrankt sind, weisen eine höhere Anfälligkeit für eine pulmonale Kolonisierung/Infektion mit *P. aeruginosa* auf (129). Auch in unserem Patientenkollektiv konnten häufig Pseudomonaden, insbesondere bei Patienten mit Mukoviszidose, isoliert werden.

In der multivariaten Analyse war weder ein prä- noch ein postoperativer Pseudomonaden-Nachweis des Empfängers mit einem signifikant erhöhten Risiko assoziiert, bronchiale Anastomosenstenosen zu entwickeln.

Choong et al. konnten hingegen eine präoperative *Pseudomonas-cepacia*-Infektion als statistisch signifikanten Risikofaktor für die Entstehung von bronchialen Atemwegskomplikationen nach Lungentransplantation bei Kindern ermitteln (124). Moreno et al. fanden in ihrem Patientenkollektiv heraus, dass zwischen dem 30. und 90. postoperativen Tag nach LTX bei Patienten mit Atemwegskomplikationen häufiger eine Kolonisation mit gramnegativen Bakterien (*Pseudomonas capacia*) zu beobachten ist (19). Auch Thistlethwaite et al. konnten eine Korrelation zwischen einer Infektion mit Pseudomonaden und der Ausbildung von Atemwegsstenosen nach Lungentransplantation nachweisen (77).

Durch die Transplantation von CMV-seropositiven Spenderlungen in CMV-seronegative Empfänger besteht ein erhebliches Risiko Cytomegalieviren auf die CMV-negativen Empfänger zu übertragen (130). CMV zählt zu den häufigsten Pneumonie auslösenden Mikroorganismen nach Lungentransplantation (50).

Wir konnten keinen statistisch signifikanten Einfluss des CMV-Status des Empfängers weder vor noch nach der Lungentransplantation auf die Entwicklung bronchialer Anastomosenstenosen nach LTX nachweisen. Auch ein positiver CMV-Status des Spenders korrelierte in unserer Auswertung nicht mit der Entstehung von bronchialen Anastomosenstenosen.

Moreno et al. bestätigen unsere Ergebnisse. In ihrer multivariaten Analyse war die CMV-Infektion/Erkrankung kein unabhängiger Risikofaktor für die Ausbildung von Atemwegskomplikationen nach LTX. (19)

Auch Weder et al., Date et al. und Choong et al. konnten keinen Einfluss des CMV-Status/Infektion auf die bronchiale Heilung bzw. Entwicklung von Atemwegskomplikationen bei erwachsen Empfängern bzw. bei Kindern nachweisen (17, 74, 124).

HLA-Mismatches von Spender und Empfänger bahnen möglicherweise die Entwicklung von BOS (131-135). Die Entwicklung von spenderspezifischen Anti-HLA-Antikörpern nach LTX wurde mit der Entwicklung von BOS und einer erhöhten Mortalität in Verbindung gebracht (136).

Schulmann et al. konnten Mismatches zwischen Spendern und Empfängern an den HLA-DR- und HLA-B-Loci als Risikofaktor für eine frühe Abstoßung nach der Lungentransplantation identifizieren (44).

In einer anderen Publikation zeigten Schulmann et al. in der univariaten Ergebnisauswertung, dass ein Mismatch im HLA-A-Loci ein Risikofaktor für die Obliterative Bronchiolitis darstellt (131). Auch Kroshus et al. und Sundaresan et al. konnten diese Beobachtungen bestätigen (132, 133). Laut Chalermkulrat et al. führt eine steigende Anzahl der kombinierten HLA-A- und HLA-B-Mismatches zu einer Zunahme der Schwere der BOS (134). Auch ein HLA-DR-Mismatch scheint ein Risikofaktor für die Entwicklung von BOS und von Organversagen zu sein (135).

Es existieren keine Publikationen, die den Einfluss der HLA-Kompatibilität/Diskompatibilität auf die Entwicklung bronchialer Anastomosenstenosen nach LTX untersuchen. Im Rahmen unserer Untersuchung konnten wir zeigen, dass Patienten mit einem doppeltem HLA-A-Mismatch signifikant weniger häufig bronchiale Anastomosenstenosen entwickeln ($p = 0,023$). Diese Beobachtung könnte an der geringen Patientenanzahl unserer unizentrischen Studie liegen. In einer geplanten multizentrischen Studie könnte die Bedeutung der HLA-Mismatches anhand eines größeren Patientenkollektives genauer analysiert werden.

Die interventionelle Bronchoskopie wird häufig zur Diagnostik und Therapie der bronchialen Stenosen eingesetzt.

Zur erfolgreichen Behandlung ist meist eine multimodale Therapie notwendig. Oft werden bronchiale Stenosen nach LTX primär mittels Ballondilatation behandelt. (51)

Allerdings gelingt nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten eine langfristig erfolgreiche Behandlung der bronchialen Stenose. (51, 78, 101, 107). Nach einer Ballondilatation kommt es häufig zu einem Wiederauftreten der Stenosen, so dass eine endobronchiale Stentimplantation erforderlich ist (78, 101, 137). Auch

in unserem Patientenkollektiv lässt sich diese Beobachtung bestätigen. Die alleinige Ballondilatation bronchialer Anastomosenstenosen führt häufig nur zu einer geringen und nur kurzfristig bestehenden Verbesserung der FEV1 und der Vitalkapazität. Bei schweren, langstreckigen und rezidivierenden Stenosen sind zusätzliche primäre bronchoskopische Behandlungen, wie die Lasertherapie und/oder die Stentimplantation, notwendig.

De Gracia et al. behandelten in ihrer prospektiven Studie alle bronchialen Stenosen, die sich nach Lungentransplantation entwickelten primär mittels Ballondilatation. Mit der Ausnahme eines Patienten führte die Ballondilatation bei allen Patienten zu einem initialen Behandlungserfolg. Es konnte eine Zunahme des luminalen Durchmessers, ein signifikanter Anstieg der forcierten Vitalkapazität ($2,1 \pm 0,8$ l vs. $2,4 \pm 1,0$ l, $p = 0,01$), sowie eine Linderung der Beschwerden beobachtet werden. Ein nicht-signifikanter Anstieg der FEV1 konnte ebenfalls beobachtet werden. Im Langzeit-Follow-up zeigten 50 % der Patienten mit bronchialen Stenosen nach durchschnittlich vier bronchoskopischen Ballondilatationen eine anhaltende suffiziente Weitung des Bronchiallumens (fünf von zehn). Eine Stentimplantation war bei fünf Stenosen (unilateral bei drei Patienten und bilateral bei einem Patienten) notwendig. Aufgrund einer frustranen bronchoskopischen Ballondilatation war bei einem Patienten mit einer linksseitigen Hauptbronchusstenose eine sofortige Stentimplantation erforderlich. Die anderen Stenosepatienten benötigten erst im Verlauf einen Stenteinsatz. (107)

In einer Studie von Chhajed et al. konnten Patienten mit bronchialen Stenosen nach LTX erfolgreich durch Implantation eines Stents behandelt werden. Die durchschnittliche Verbesserung der FEV1 nach der Implantation eines Gianturco-Stents betrug 670 ± 591 ml, eines Wall-Stents 613 ± 221 ml und eines Ultraflex-Stents 522 ± 391 ml. (138)

Abdel-Rahman et al. berichteten von einer Inzidenz von 11,9 % bronchialer Anastomosenstenosen nach LTX (60/503 Anastomosen). Diese Atemwegstenosen wurden mit selbstexpandierenden Metallstents behandelt. Die Stentimplantation führte zu einer sofortigen funktionellen Verbesserung der FEV1 um durchschnittlich 25 %. (139)

In unserem Kollektiv wurden bei den meisten Patienten selbstexpandierende

Nitinol-Stents verwendet.

Eine signifikante Änderung der Vitalkapazität konnten wir zwischen den Behandlungsgruppen nicht feststellen ($p = 0,19$). Jedoch zeigte sich eine Zunahme der FEV1. Die Patienten, deren bronchiale Anastomosenstenosen primär mittels Laser rekanalisiert und zweizeitig gestentet wurden, wiesen im Vergleich zu den anderen Behandlungsgruppen eine signifikante postinterventionelle Steigerung der FEV1 auf ($p = 0,012$).

Auch andere Arbeitsgruppen konnten eine Verbesserung der FEV1 durch den Einsatz von endobronchialen Metall- und Silikonstents erzielen (69, 77, 78, 89, 137, 140, 141).

Die bronchialen Anastomosenstenosen sind mit einer hohen Morbidität behaftet (20, 69). Der Einfluss von Atemwegskomplikationen auf das Überleben der betroffenen Patienten wird kontrovers diskutiert. Einige Autoren beschreiben eine erhöhte Mortalität von Patienten mit Atemwegskomplikationen (20, 75, 76), andere hingegen konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben von Patienten mit Atemwegskomplikationen bzw. Atemwegsstenosen nachweisen (18, 69, 77, 78).

Auch wir konnten keinen signifikanten Unterschied im Überleben der Patienten mit und der ohne Stenosen ermitteln (Log-Rank-Test $p = 0,37$).

Thistlethwaite et al. fanden ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Überleben der Patienten mit und ohne Stenose nach LTX. Die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug 68 % in der Gruppe der LTX-Patienten ohne Stenose und 85 % in der Gruppe der Patienten, die zur Behandlung einer Stenose mittels Stent behandelt wurden ($p = 0,058$) (77).

Sowohl unsere Überlebenszeitanalyse als auch die von Thistlethwaite et al. zeigt einen Trend zu einem besseren Überleben von Patienten mit einer Stenose. Dies könnte durch die engmaschige Nachsorge der Stenosepatienten begründet sein.

6. Zusammenfassung

Während der letzten Jahrzehnte ist die Inzidenz von Atemwegskomplikation nach Lungentransplantationen dank verbesserter chirurgischer Techniken, der Einführung neuer Immunsuppressiva, optimierter Organkonservierung und einer verbesserten peri- und postoperativen Behandlung deutlich gesunken (18, 69-74, 78). Bronchiale Stenosen sind die am häufigsten auftretende Atemwegskomplikationen nach LTX (18, 19, 69, 79). Die Inzidenz der bronchialen Anastomosenstenosen nach Lungentransplantation wird weltweit mit etwa 1,6 % - 32 % angegeben (18, 69, 78, 105-107). Die Lebensqualität der betroffenen Patienten ist oft durch Symptome der respiratorischen Insuffizienz wie Dyspnoe, (produktivem) Husten, Stridor, rezidivierenden Atemwegsinfektionen und Appetitlosigkeit stark beeinträchtigt (19, 81, 89, 108, 109).

In unserer Studie traten über den Beobachtungszeitraum von zehn Jahren (2001 bis 2011) bei 480 Anastomosen 70 bronchiale Anastomosenstenosen (14,58 %) auf.

Zur Identifikation potentieller Risikofaktoren erfolgte die Regressionsanalyse unter Anwendung eines generalisierten linearen Modelles (GLM). Patienten mit einer COPD/AAT ($p = 0,036$) oder einer Fibrose ($p = 0,004$) hatten ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung einer bronchialen Anastomosenstenose. Die postoperative Besiedlung bzw. Infektion der Atemwege der Lungentransplantatempfänger mit Aspergillen war in unserer Studie ein signifikanter Risikofaktor für die Ausbildung bronchialer Anastomosenstenosen ($p = 0.000041$) und konnte auch von anderen Arbeitsgruppen als potentieller unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Atemwegskomplikationen bestätigt werden (77, 89, 123). Daher sollten alle Lungentransplantatempfänger einem engmaschigen bronchoskopischen Aspergillus-Screening unterzogen und im Falle einer Erkrankung konsequent antimykotisch therapiert werden.

Als unabhängige protektive Faktoren konnten in unserer Studie das weibliche Geschlecht, das Alter des Empfängers, das Vorliegen einer akuten Abstoßungsreaktion und ein doppeltes HLA-A-Mismatch identifiziert werden.

Bei der Behandlung der Patienten mit Atemwegsstenosen nach LTX konnte mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests gezeigt werden, dass Patienten deren bronchiale Anastomosenstenosen mittels Laser rekanalisiert wurden und im Anschluss einen Stent implantiert bekamen, die größte mediane postinterventionelle Steigerung der FEV1 aufwiesen.

Ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen der Gruppe der Patienten mit bronchialen Anastomosenstenosen und der Patientengruppe, die keine Stenosen entwickelten, konnte nicht ermittelt werden (Log-Rank-Test $p = 0,37$).

Unseres Erachtens wäre eine konsequente prospektive Erfassung der Bronchusstenosen anhand eines international anerkannten Klassifikationsmodelles, das den Heilungszustand der bronchialen Anastomose beschreibt, sinnvoll. In der Vergangenheit wurden Klassifikationsmodelle publiziert (20, 71, 78, 94-99), die jedoch bislang von der Internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation (ISHLT) nicht anerkannt wurden. Aus diesem Grunde stellte die ISHLT 2018 ein Graduierungssystem vor, das eine standardisierte Beschreibung der endoskopischen Veränderungen der Atemwege in den frühen und späten Stadien der Heilung ermöglicht (99). Diese Unterteilung könnte helfen, die Inzidenz postoperativer bronchialer Anastomosenstenosen weltweit besser zu erfassen und zu vergleichen und dazu beitragen, die bisher noch unzureichend bekannte Pathophysiologie der bronchialen Atemwegskomplikationen, insbesondere der Stenosen, weiter zu erforschen und somit das Outcome der Patienten zu verbessern.

Literaturverzeichnis

1. Davis RD, Jr., Pasque MK. Pulmonary transplantation. *Ann Surg.* 1995;221(1):14-28.
2. Hardy JD, Eraslan S, Webb WR. TRANSPLANTATION OF THE LUNG. *Ann Surg.* 1964;160:440-8.
3. Jenkinson SG, Levine SM. Lung transplantation. *Dis Mon.* 1994;40(1):1-38.
4. Reichart B, Reichenspurner H, Meiser B. Heart-lung transplantation in 1990--indications, surgical technique, postoperative complications and outcome. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;38(5):271-5.
5. Modry DL, Oyer PE, Jamieson SW, Stinson EB, Baldwin JC, Reitz BA, et al. Cyclosporine in heart and heart-lung transplantation. *Can J Surg.* 1985;28(3):274-80, 82.
6. Cohen DJ, Loertscher R, Rubin MF, Tilney NL, Carpenter CB, Strom TB. Cyclosporine: a new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Ann Intern Med.* 1984;101(5):667-82.
7. Goldberg M, Lima O, Morgan E, Ayabe HA, Luk S, Ferdman A, et al. A comparison between cyclosporin A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung autotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;85(6):821-6.
8. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med.* 1982;306(10):557-64.
9. Toronto Lung Transplant Group. Unilateral Lung Transplantation for Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine.* 1986;314(18):1140-5.
10. Patterson GA, Cooper JD, Goldman B, Weisel RD, Pearson FG, Waters PF, et al. Technique of successful clinical double-lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1988;45(6):626-33.
11. Patterson GA, Cooper JD, Dark JH, Jones MT. Experimental and clinical double lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;95(1):70-4.
12. Patterson GA, Todd TR, Cooper JD, Pearson FG, Winton TL, Maurer J. Airway complications after double lung transplantation. Toronto Lung Transplant Group. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1990;99(1):14-20; discussion -1.
13. Pasque MK, Cooper JD, Kaiser LR, Haydock DA, Triantafillou A, Trulock EP. Improved technique for bilateral lung transplantation: rationale and initial clinical experience. *Ann Thorac Surg.* 1990;49(5):785-91.
14. Burton CM, Milman N, Carlsen J, Arendrup H, Eliassen K, Andersen CB, et al. The Copenhagen National Lung Transplant Group: survival after single lung, double lung, and heart-lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation.* 2005;24(11):1834-43.
15. Ruttmann E, Ulmer H, Marchese M, Dunst K, Geltner C, Margreiter R, et al. Evaluation of factors damaging the bronchial wall in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(3):275-81.

16. Wilson ICH, A.; Healey, M.;. Healing of the bronchus in pulmonary transplantation. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 1996;10(7):521-6.
17. Weder W, Inci I, Korom S, Kestenholz PB, Hillinger S, Eich C, et al. Airway complications after lung transplantation: risk factors, prevention and outcome. Eur J Cardiothorac Surg. 2009;35(2):293-8; discussion 8. Epub 2008 Nov 11.
18. Alvarez A, Algar J, Santos F, Lama R, Aranda JL, Baamonde C, et al. Airway complications after lung transplantation: a review of 151 anastomoses. Eur J Cardiothorac Surg. 2001;19(4):381-7.
19. Moreno P, Alvarez A, Algar FJ, Cano JR, Espinosa D, Cerezo F, et al. Incidence, management and clinical outcomes of patients with airway complications following lung transplantation. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;34(6):1198-205. Epub 2008 Sep 27.
20. Van De Wauwer C, Van Raemdonck D, Verleden GM, Dupont L, De Leyn P, Coosemans W, et al. Risk factors for airway complications within the first year after lung transplantation. Eur J Cardiothorac Surg. 2007;31(4):703-10. Epub 2007 Feb 15.
21. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dobbels F, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2011. J Heart Lung Transplant. 2011;30(10):1104-22.
22. ISHLT. Lung transplantation, adult recipients [cited 2019/22/11/]. Available from: <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp>.
23. DSO. Transplantierte Lungen in Deutschland (pm Spende) Prozentuale Veränderung zum Vorjahr - Januar bis Dezember [cited 2020/27/03/]. Available from: <https://dso.de/DSO-Infografik-Slider/image021.png>.
24. Waßmuth R. Einführung in das HLA-System. Dresden: ecomed Medizin; 2005.
25. Strüber M, Reichenspurner H. Die Einführung des Lungenallokations-Scores für die Lungentransplantation in Deutschland. Dtsch Arztebl International. 2011;108(45):2424-.
26. Hartert M, Senbaklavaci m, Gohrbandt B, Fischer BM, Buhl R, Vahl CF. Lungentransplantation Therapieoption bei Lungenerkrankungen im Endstadium. Dtsch Arztebl International. 2014;111(7):107-16.
27. Eurotransplant. Die Verteilung von Spenderorganen [cited 2019/15/11/]. Available from: http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=pat_germany.
28. BDO e. V. Lung Allocation Score (LAS) [cited 2020/25/04/]. Available from: <https://bdo-ev.de/fachbereiche/lunge-herz-lunge/lung-allocation-score-las/>.
29. Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG 2013 [cited 2016/31/10/]. Available from: <http://www.aerzteblatt.de/pdf/110/6/a241.pdf>.
30. de Perrot M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(4):490-511.
31. Lee JC, Christie JD. Primary graft dysfunction. Clinics in chest medicine. 2011;32(2):279-93.
32. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition.

- A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(10):1454-9. Epub 2005 Jun 4.
33. Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HI, Litzky L, Blumenthal NP, Kaiser LR, et al. Primary graft failure following lung transplantation. *Chest*. 1998;114(1):51-60.
 34. Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(14):1081-91.
 35. Unruh HW. Lung preservation and lung injury. *Chest Surg Clin N Am*. 1995;5(1):91-106.
 36. King RC, Binns OA, Rodriguez F, Kanithanon RC, Daniel TM, Spotnitz WD, et al. Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(6):1681-5.
 37. Martinu T, Howell DN, Palmer SM. Acute cellular rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(2):179-88. Epub 2010 Mar 30.
 38. Reams BD, Musselwhite LW, Zaas DW, Steele MP, Garantziotis S, Eu PC, et al. Alemtuzumab in the treatment of refractory acute rejection and bronchiolitis obliterans syndrome after human lung transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(12):2802-8. Epub 007 Oct 9.
 39. Wohlschlager J, Sommerwerck U, Jonigk D, Rische J, Baba HA, Muller KM. Lung transplantation and rejection. Basic principles, clinical aspects and histomorphology. *Pathologe*. 2011;32(2):104-12.
 40. Zheng HX, Zeevi A, McCurry K, Schuetz E, Webber S, Ristich J, et al. The impact of pharmacogenomic factors on acute persistent rejection in adult lung transplant patients. *Transpl Immunol*. 2005;14(1):37-42. Epub 2004 Dec 7.
 41. Vilchez RA, Dauber J, McCurry K, Iacono A, Kusne S. Parainfluenza Virus Infection in Adult Lung Transplant Recipients: An Emergent Clinical Syndrome with Implications on Allograft Function. *American Journal of Transplantation*. 2003;3(2):116-20.
 42. Palmer SM, Miralles AP, Lawrence CM, Gaynor JW, Davis RD, Tapson VF. Rabbit Antithymocyte Globulin Decreases Acute Rejection After Lung Transplantation. *Chest*. 1999;116(1):127-33.
 43. Quantz MA, Bennett LE, Meyer DM, Novick RJ. Does human leukocyte antigen matching influence the outcome of lung transplantation? an analysis of 3,549 lung transplantations. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2000;19(5):473-9.
 44. Schulman LL WA, McGregor C, Galantowicz ME, Suci-Foca NM, Itescu S. Mismatches at the HLA-DR and HLA-B Loci Are Risk Factors for Acute Rejection after Lung Transplantation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;157(6):1833-7.
 45. Dabbs ADV, Hoffman LA, Iacono AT, Zullo TG, McCurry KR, Dauber JH. Are symptom reports useful for differentiating between acute rejection and pulmonary infection after lung transplantation? *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. 2004;33(6):372-80.
 46. Hanley ME, Welsh CH. *Diagnosis and treatment in pulmonary medicine*. New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sidney, Toronto: Lange Medical Books/McGraw-Hill Companies; 2003

47. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(12):1229-42.
48. Remund KF, Best M, Egan JJ. Infections relevant to lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(1):94-100.
49. Speich R, van der Bij W. Epidemiology and Management of Infections after Lung Transplantation. *Clinical Infectious Diseases.* 2001;33 (Supplement 1):S58-S65.
50. Aguilar-Guisado M, Givalda J, Ussetti P, Ramos A, Morales P, Blanes M, et al. Pneumonia after lung transplantation in the RESITRA Cohort: a multicenter prospective study. *Am J Transplant.* 2007;7(8):1989-96.
51. Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(1):79-93.
52. Maurer JR, Tullis DE, Grossman RF, Vellend H, Winton TL, Patterson GA. Infectious complications following isolated lung transplantation. *Chest.* 1992;101(4):1056-9.
53. Khalifah AP, Hachem RR, Chakinala MM, Schechtman KB, Patterson GA, Schuster DP, et al. Respiratory viral infections are a distinct risk for bronchiolitis obliterans syndrome and death. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(2):181-7. Epub 2004 May 6.
54. Valentine VG, Gupta MR, Walker JE, Jr., Seoane L, Bonvillain RW, Lombard GA, et al. Effect of etiology and timing of respiratory tract infections on development of bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(2):163-9.
55. Gauthier JM, Hachem RR, Kreisel D. Update on Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Current transplantation reports.* 2016;3(3):185-91.
56. Verleden SE, Vandermeulen E, Ruttens D, Vos R, Vaneylen A, Dupont LJ, et al. Neutrophilic reversible allograft dysfunction (NRAD) and restrictive allograft syndrome (RAS). *Seminars in respiratory and critical care medicine.* 2013;34(3):352-60.
57. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, Roberts HC, Hwang DM, Haroon A, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation.* 2011;30(7):735-42.
58. Verleden GM, Vos R, Verleden SE, De Wever W, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, et al. Survival determinants in lung transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Transplantation.* 2011;92(6):703-8.
59. Hayes D. A review of bronchiolitis obliterans syndrome and therapeutic strategies. *Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2011;6(1):92.
60. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21(3):297-310.
61. Chamberlain D, Maurer J, Chaparro C, Idolor L. Evaluation of transbronchial lung biopsy specimens in the diagnosis of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1994;13(6):963-71.

62. Cooper JD, Billingham M, Egan T, Hertz MI, Higenbottam T, Lynch J, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1993;12(5):713-6.
63. King BJ, Iyer H, Leidi AA, Carby MR. Gastroesophageal reflux in bronchiolitis obliterans syndrome: a new perspective. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(9):870-5.
64. Parada MT, Alba A, Sepulveda C. Bronchiolitis obliterans syndrome development in lung transplantation patients. *Transplant Proc.* 2010;42(1):331-2.
65. Estenne M, Hertz MI. Bronchiolitis Obliterans after Human Lung Transplantation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2002;166(4):440-4.
66. Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T, Golpon H, Simon A, Welte T. Long-Term Azithromycin for Bronchiolitis Obliterans Syndrome After Lung Transplantation. *Transplantation.* 2008;85(1):36-41
10.1097/01.tp.0000295981.84633.bc.
67. Hartwig MG, Anderson DJ, Onaitis MW, Reddy S, Snyder LD, Lin SS, et al. Fundoplication after lung transplantation prevents the allograft dysfunction associated with reflux. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(2):462-8; discussion; 8-9.
68. Morrell MR, Despotis GJ, Lublin DM, Patterson GA, Trulock EP, Hachem RR. The efficacy of photopheresis for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2010;29(4):424-31.
69. Herrera JM, McNeil KD, Higgins RS, Coulden RA, Flower CD, Nashef SA, et al. Airway complications after lung transplantation: treatment and long-term outcome. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(3):989-93; discussion 93-4.
70. Wildevuur CR, Benfield JR. A review of 23 human lung transplantations by 20 surgeons. *Ann Thorac Surg.* 1970;9(6):489-515.
71. Murthy SC, Blackstone EH, Gildea TR, Gonzalez-Stawinski GV, Feng J, Budev M, et al. Impact of anastomotic airway complications after lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(2):401-9, 9.e1-4.
72. Pearson FG. Lung transplantation: the Toronto experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1989;3(1):6-11.
73. van Berkel V, Guthrie TJ, Puri V, Krupnick AS, Kreisel D, Patterson GA, et al. Impact of anastomotic techniques on airway complications after lung transplant. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(1):316-20; discussion 20-1.
74. Date H, Trulock EP, Arcidi JM, Sundaresan S, Cooper JD, Patterson GA. Improved airway healing after lung transplantation. An analysis of 348 bronchial anastomoses. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110(5):1424-32; discussion 32-3.
75. Awori Hayanga JW, Aboagye JK, Shigemura N, Hayanga HK, Murphy E, Khaghani A, et al. Airway complications after lung transplantation: Contemporary survival and outcomes. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation.* 2016.

76. Chhajed PN, Malouf MA, Glanville AR. Bronchoscopic dilatation in the management of benign (non-transplant) tracheobronchial stenosis. *Intern Med J.* 2001;31(9):512-6.
77. Thistlethwaite PA, Yung G, Kemp A, Osbourne S, Jamieson SW, Channick C, et al. Airway stenoses after lung transplantation: incidence, management, and outcome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2008;136(6):1569-75.
78. Kshetry VR, Kroshus TJ, Hertz MI, Hunter DW, Shumway SJ, Bolman RM, 3rd. Early and late airway complications after lung transplantation: incidence and management. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(6):1576-83.
79. Anile M, Diso D, Rendina EA, Venuta F. Airway anastomosis for lung transplantation. *Journal of thoracic disease.* 2016;8(Suppl 2):S197-203.
80. Murthy SC, Gildea TR, Machuzak MS. Anastomotic airway complications after lung transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2010;15(5):582-7.
81. Kroegel C, Hekmat K, Moser A, Happe J, Walther R, Reissig A. [Airway complications following lung transplantation - clinic, diagnosis, and interventional management]. *Pneumologie.* 2011;65(5):293-307. Epub 2011 May 9.
82. Pettersson GB, Yun JJ, Norgaard MA. Bronchial artery revascularization in lung transplantation: techniques, experience, and outcomes. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15(5):572-7.
83. Herold U, Jakob H, Kamler M, Thiele R, Tochtermann U, Weinmann J, et al. Interruption of bronchial circulation leads to a severe decrease in peribronchial oxygen tension in standard lung transplantation technique. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;13(2):176-83.
84. Hasegawa T, Iacono AT, Orons PD, Yousem SA. Segmental nonanastomotic bronchial stenosis after lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(4):1020-4.
85. Kaditis AG, Gondor M, Nixon PA, Webber S, Keenan RJ, Kaye R, et al. Airway complications following pediatric lung and heart-lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(1):301-9.
86. Pinsker KL, Veith FJ, Kamholz SL, Montefusco C, Emeson E, Hagstrom JW. Influence of bronchial circulation and corticosteroid therapy on bronchial anastomotic healing. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1984;87(3):439-44.
87. FitzSullivan E, Gries CJ, Phelan P, Farjah F, Gilbert E, Keech JC, et al. Reduction in airway complications after lung transplantation with novel anastomotic technique. *The Annals of thoracic surgery.* 2011;92(1):309-15.
88. Nunley DR, Gal AA, Vega JD, Perlino C, Smith P, Lawrence EC. Saprophytic fungal infections and complications involving the bronchial anastomosis following human lung transplantation*. *Chest.* 2002;122(4):1185-91.
89. Shofer SL, Wahidi MM, Davis WA, Palmer SM, Hartwig MG, Lu Y, et al. Significance of and risk factors for the development of central airway stenosis after lung transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2013;13(2):383-9.

90. Groetzner J, Kur F, Spelsberg F, Behr J, Frey L, Bittmann I, et al. Airway anastomosis complications in de novo lung transplantation with sirolimus-based immunosuppression. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(5):632-8.
91. King-Biggs MB, Dunitz JM, Park SJ, Kay Savik S, Hertz MI. Airway anastomotic dehiscence associated with use of sirolimus immediately after lung transplantation. *Transplantation*. 2003;75(9):1437-43.
92. Inui K, Schafers HJ, Aoki M, Becker V, Ongsiek B, Kemnitz J, et al. Bronchial circulation after experimental lung transplantation. The effect of long-term administration of prednisolone. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;105(3):474-8; discussion 8-9.
93. Rendina EA, Venuta F, Ricci C. Effects of low-dose steroids on bronchial healing after sleeve resection. A clinical study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1992;104(4):888-91.
94. Shennib H, Massard G. Airway complications in lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1994;57(2):506-11.
95. Chhajed PN, Tamm M, Glanville AR. Role of flexible bronchoscopy in lung transplantation. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2004;25(4):413-23.
96. Dutau H, Vandemoortele T, Laroumagne S, Gomez C, Boussaud V, Cavailles A, et al. A new endoscopic standardized grading system for macroscopic central airway complications following lung transplantation: the MDS classification. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2014;45(2):e33-8.
97. Ludwig C, Stoelben E. A new classification of bronchial anastomosis after sleeve lobectomy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 144(4):808-12.
98. Couraud L, Nashef SA, Nicolini P, Jougon J. Classification of airway anastomotic healing. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1992;6(9):496-7.
99. Crespo MM, McCarthy DP, Hopkins PM, Clark SC, Budev M, Bermudez CA, et al. ISHLT Consensus Statement on adult and pediatric airway complications after lung transplantation: Definitions, grading system, and therapeutics. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2018;37(5):548-63.
100. Kapoor BS, May B, Panu N, Kowalik K, Hunter DW. Endobronchial stent placement for the management of airway complications after lung transplantation. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18(5):629-32.
101. Chhajed PN, Malouf MA, Tamm M, Spratt P, Glanville AR. Interventional Bronchoscopy for the Management of Airway Complications Following Lung Transplantation. *Chest*. 2001;120(6):1894-9.
102. Sonett JR, Keenan RJ, Ferson PF, Griffith BP, Landreneau RJ. Endobronchial management of benign, malignant, and lung transplantation airway stenoses. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;59(6):1417-22.
103. Maiwand MO, Zehr KJ, Dyke CM, Peralta M, Tadjkarimi S, Khagani A, et al. The role of cryotherapy for airway complications after lung and heart-lung transplantation. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 1997;12(4):549-54.

104. Tendulkar RD, Fleming PA, Reddy CA, Gildea TR, Machuzak M, Mehta AC. High-dose-rate endobronchial brachytherapy for recurrent airway obstruction from hyperplastic granulation tissue. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;70(3):701-6.
105. Marulli G, Loy M, Rizzardi G, Calabrese F, Feltracco P, Sartori F, et al. Surgical treatment of posttransplant bronchial stenoses: case reports. *Transplant Proc*. 2007;39(6):1973-5.
106. Garfein ES, McGregor CC, Galantowicz ME, Schulman LL. Deleterious effects of telescoped bronchial anastomosis in single and bilateral lung transplantation. *Annals of transplantation: quarterly of the Polish Transplantation Society*. 2000;5(1):5-11.
107. De Gracia J, Culebras M, Alvarez A, Catalan E, De la Rosa D, Maestre J, et al. Bronchoscopic balloon dilatation in the management of bronchial stenosis following lung transplantation. *Respir Med*. 2007;101(1):27-33. Epub 2006 Jun 13.
108. Cosano Povedano A, Munoz Cabrera L, Cosano Povedano FJ, Rubio Sanchez J, Pascual Martinez N, Escribano Duenas A. Endoscopic treatment of central airway stenosis: five years' experience. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(6):322-7.
109. Sheski FD, Mathur PN. Long-term results of fiberoptic bronchoscopic balloon dilation in the management of benign tracheobronchial stenosis. *Chest*. 1998;114(3):796-800.
110. Renz-Polster HK, S. *Basislehrbuch Innere Medizin*. München, Jena: Urban & Fischer in Elsevier; 2008.
111. Phillips MJ. Stenting therapy for stenosing airway diseases. *Respirology*. 1998;3(4):215-9.
112. Popov AF, Rajaruthnam D, Zych B, Bahrami T, Simon AR, Carby M, et al. Pulmonary resection for airway complication after lung transplantation in a patient with cystic fibrosis: a case report. *Transplant Proc*. 2011;43(10):4036-8.
113. Schafers HJ, Schafer CM, Zink C, Haverich A, Borst HG. Surgical treatment of airway complications after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107(6):1476-80.
114. Spelsberg F, Hüttl T, Reinmiedl J, Winter H, Weidenhagen R, Schildberg F. Endoskopische Therapie der Trachealstenose mit Laser, Argon-Plasma-Koagulation und/oder Stent. *Viszeralchirurgie*. 2002;37:243-9.
115. Ducic Y, Khalafi RS. Use of endoscopically placed expandable nitinol tracheal stents in the treatment of tracheal stenosis. *The Laryngoscope*. 1999;109(7 Pt 1):1130-3.
116. Siegelman SS, Hagstrom JW, Koerner SK, Veith FJ. Restoration of bronchial artery circulation after canine lung allotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1977;73(5):792-5.
117. Tong MZ, Johnston DR, Pettersson GB. The role of bronchial artery revascularization in lung transplantation. *Thoracic surgery clinics*. 2015;25(1):77-85.
118. Pettersson GB, Karam K, Thuita L, Johnston DR, McCurry KR, Kapadia SR, et al. Comparative study of bronchial artery revascularization in lung transplantation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2013;146(4):894-900 e3.

119. Couraud L, Baudet E, Martigne C, Roques X, Velly JF, Laborde N, et al. Bronchial revascularization in double-lung transplantation: a series of 8 patients. Bordeaux Lung and Heart-Lung Transplant Group. *The Annals of thoracic surgery*. 1992;53(1):88-94.
120. Turrentine MW, Kesler KA, Wright CD, McEwen KE, Faught PR, Miller ME, et al. Effect of omental, intercostal, and internal mammary artery pedicle wraps on bronchial healing. *Ann Thorac Surg*. 1990;49(4):574-8; discussion 9.
121. Pinsker KL, Koerner SK, Kamholz SL, Hagstrom JW, Veith FJ. Effect of donor bronchial length on healing: a canine model to evaluate bronchial anastomotic problems in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1979;77(5):669-73.
122. Garfein ES, Ginsberg ME, Gorenstein L, McGregor CC, Schulman LL. Superiority of end-to-end versus telescoped bronchial anastomosis in single lung transplantation for pulmonary emphysema. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2001;121(1):149-54.
123. Cho EN, Haam SJ, Kim SY, Chang YS, Paik HC. Anastomotic Airway Complications after Lung Transplantation. *Yonsei Med J*. 2015;56(5):1372-8.
124. Choong CK, Sweet SC, Zoole JB, Guthrie TJ, Mendeloff EN, Haddad FJ, et al. Bronchial airway anastomotic complications after pediatric lung transplantation: incidence, cause, management, and outcome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2006;131(1):198-203.
125. Eberlein M, Arnaoutakis GJ, Yarmus L, Feller-Kopman D, Dezube R, Chahla MF, et al. The effect of lung size mismatch on complications and resource utilization after bilateral lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2012;31(5):492-500.
126. Eberlein M, Reed RM. Donor to recipient sizing in thoracic organ transplantation. *World journal of transplantation*. 2016;6(1):155-64.
127. Castleberry AW, Worni M, Kuchibhatla M, Lin SS, Snyder LD, Shofer SL, et al. A comparative analysis of bronchial stricture after lung transplantation in recipients with and without early acute rejection. *The Annals of thoracic surgery*. 2013;96(3):1008-17; discussion 17-8.
128. Colt HG, Janssen JP, Dumon JF, Noirclerc MJ. Endoscopic management of bronchial stenosis after double lung transplantation. *Chest*. 1992;102(1):10-6.
129. Flume PA, Egan TM, Paradowski LJ, Detterbeck FC, Thompson JT, Yankaskas JR. Infectious complications of lung transplantation. Impact of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(6):1601-7.
130. Baltesen M, Messerle M, Reddehase MJ. Lungs are a major organ site of cytomegalovirus latency and recurrence. *Journal of virology*. 1993;67(9):5360-6.
131. Schulman LL, Weinberg AD, McGregor CC, Suci-Foca NM, Itescu S. Influence of donor and recipient HLA locus mismatching on development of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):437-42.
132. Kroshus TJ, Kshetry VR, Savik K, John R, Hertz MI, Bolman RM, 3rd. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung

- transplantation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1997;114(2):195-202.
133. Sundaresan S, Mohanakumar T, Smith MA, Trulock EP, Lynch J, Phelan D, et al. HLA-A locus mismatches and development of antibodies to HLA after lung transplantation correlate with the development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation*. 1998;65(5):648-53.
 134. Chalermkulrat W, Neuringer IP, Schmitz JL, Catellier DJ, Gurka MJ, Randell SH, et al. Human leukocyte antigen mismatches predispose to the severity of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation*. *Chest*. 2003;123(6):1825-31.
 135. van den Berg JW, Hepkema BG, Geertsma A, Koeter GH, Postma DS, de Boer WJ, et al. Long-term outcome of lung transplantation is predicted by the number of HLA-DR mismatches. *Transplantation*. 2001;71(3):368-73.
 136. Morrell MR, Pilewski JM, Gries CJ, Pipeling MR, Crespo MM, Ensor CR, et al. De novo donor-specific HLA antibodies are associated with early and high-grade bronchiolitis obliterans syndrome and death after lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2014;33(12):1288-94.
 137. Fernandez-Bussy S, Akindipe O, Kulkarni V, Swafford W, Baz M, Jantz MA. Clinical experience with a new removable tracheobronchial stent in the management of airway complications after lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2009;28(7):683-8.
 138. Chhajed PN, Malouf MA, Tamm M, Glanville AR. Ultraflex stents for the management of airway complications in lung transplant recipients. *Respirology*. 2003;8(1):59-64.
 139. Abdel-Rahman N, Kramer MR, Saute M, Raviv Y, Fruchter O. Metallic stents for airway complications after lung transplantation: long-term follow-up. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014;45(5):854-8.
 140. Dutau H, Cavailles A, Sakr L, Badier M, Gaubert JY, Boniface S, et al. A retrospective study of silicone stent placement for management of anastomotic airway complications in lung transplant recipients: short- and long-term outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(6):658-64. Epub 2010 Feb 4.
 141. Higgins R, McNeil K, Dennis C, Parry A, Large S, Nashef SA, et al. Airway stenoses after lung transplantation: management with expanding metal stents. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 1994;13(5):774-8.

Abkürzungsverzeichnis

AAT	Alpha-1-Antitrypsinmangel
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BAR	Bronchialarterielle Revaskularisierung
BO	Bronchiolitis obliterans
BOS	Bronchiolitis obliterans Syndrom
BMI	Body-Mass-Index
CF	Cystische Fibrose
CLAD	Chronisches Transplantatversagen
CMV	Zytomegalievirus
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DLTX	Doppelseitige Lungentransplantation
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
FEV1	Expiratorische Einsekundenkapazität oder forciertes expiratorisches Volumen
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GERD	Refluxösophagitis
GLM	Generalisiertes lineares Modell
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HLM	Herz-Lungen-Maschine
H ₂ O	Wasser
IIP	Idiopathisch interstitielle Pneumonie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
ISHLT	Internationale Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LAM	Lymphangioliomyomatose
LAS-Score	Lungenallokations-Score
LTX	Lungentransplantation

NRAD	Neutrophile reversible Allograftdysfunktion
pTLC	Vorhergesagte totale Lungenkapazität
RAS	Restriktives Allograft Syndrom
SEMAS	Selbstexpandierende Metallstents
SLTX	Einzellungentransplantation
spp.	Species pluralis
YAG-Laser	Yttrium-Aluminium-Garnet-Laser-Phototherapie

Anhang

Parameter zur Berechnung des Lung Allocation Score (inkl. LAS plus)
nach den Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5.
TPG

I. Allgemeine Parameter

- Geburtsdatum
- Größe (cm)
- Gewicht (kg)
- Diagnose der Lungenerkrankung
- funktioneller Status (ohne Unterstützung, leichte Unterstützung, volle Unterstützung)
- Diabetes (unbekannt, insulinabhängig, kein Diabetes, nicht insulinabhängig)
- Beatmung (keine, CPAP, BiPAP, kontinuierlich invasiv, intermittierend invasiv)
- Sauerstoffbedarf (kein, in Ruhe, nur nächtlich, nur bei Belastung)
- Sauerstoffbedarf (L/min oder %)
- forcierte Vitalkapazität (% Soll)
- systolischer Pulmonalisdruck (mmHg)
- mittlerer Pulmonalisdruck (mmHg)
- mittlerer Lungenkapillarenverschlussdruck (mmHg)
- aktueller Kohlendioxid-Partialdruck (mmHg)
- maximaler Kohlendioxid-Partialdruck (mmHg)
- minimaler Kohlendioxid-Partialdruck (mmHg)
- Kohlendioxid-Partialdruck, Anstieg (%)
- 6-Minuten-Gehtest (m)
- Sauerstoffsättigung am Belastungsende (%)
- Kreatinin (mg/dl)
- glomeruläre Filtrationsrate < 40 ml/min ja/nein
- Bilirubin (µmol/l)
- Koagulopathie (INR > 2, Thrombozyten < 50 Tsd/µl) ja/nein
- i. v. Prostanoiden ja/nein
- Pneumothorax mit Drainage ja/nein
- kombiniertes Transplantationsverfahren ja/nein
- extrakorporale Unterstützung (kein, interventionell lung assist, ECMO)

II. Diagnose der Lungenerkrankung

- allergische bronchopulmonale Aspergillose
- Alpha-1- Antitrypsin-Mangel
- Alveolarproteinose
- Amyloidose
- ARDS
- BOOP/organisierende Pneumonie
- Bronchiektasie
- Bronchoalveoläres Karzinom
- Bronchopulmonale Dysplasie
- Karzinoidtumor
- chronische Pneumonitis des Kindesalters
- variabler Immundefekt
- kongenitale Malformation
- konstriktive Bronchiolitis
- COPD/Lungenemphysem
- CREST Syndrom - pulmonale Hypertension
- CREST Syndrom - restriktive Verlaufsform
- cystische Fibrose (Mukoviszidose)
- Ehlers-Danlos-Syndrom
- Eisenmenger-Syndrom mit Vorhofseptum Defekt
- Eisenmenger-Syndrom mit multipler kongenitaler Anomalie
- Eisenmenger-Syndrom mit anderer Erkrankung
- Eisenmenger-Syndrom mit persistierendem Ductus arteriosus
- Eisenmenger-Syndrom mit Ventrikelseptumdefekt
- eosinophiles Granulom
- fibrocavitäre Lungenerkrankung
- fibrosierende Mediastinitis
- Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)
- granulomatöse Lungenerkrankung
- Hermansky-Pudlak-Syndrom
- Hypersensitivitätspneumonitis/exogen allergische Alveolitis
- Hypogammaglobulinämie
- idiopathische Lungenfibrose

- Inhalationstrauma/Verbrennung
- Kartagener-Syndrom
- Lungenretransplantation/Transplantatversagen bei Abstoßung
- Lungenretransplantation/Transplantatversagen unspezifisch
- Lungenretransplantation/Transplantatversagen obliterative Bronchiolitis
- Lungenretransplantation/Transplantatversagen obstruktive Verlaufsform
- Lungenretransplantation/Transplantatversagen andere
- Lungenretransplantation/Transplantatversagen primäres Transplantatversagen
- Lungenretransplantation/restriktives Transplantatversagen
- Lupus erythematodes, systemischer
- Lymphangioliomyomatose
- lymphatische interstitielle Pneumonitis
- gemischte Bindegewebserkrankung (Mixed connective tissue disease)
- obliterative Bronchiolitis (nicht Z. n. Lungentransplantation)
- obstruktive Lungenerkrankung, chronische
- Berufserkrankung
- paraneoplastische pemphigusassoziierte Lungenerkrankung
- Polymyositis
- portopulmonale Hypertension
- primäre Ziliäre Dyskinesie
- idiopathische pulmonale Hypertension
- idiopathic pulmonale Hämosiderose
- andere fibrosierende Lungenerkrankung
- pulmonale hyalinisierende Granulome
- pulmonale Telangiektasie - pulmonale Hypertension
- pulmonale Telangiektasie, restriktive
- pulmonale Thromboembolie disease
- pulmonal vaskuläre Erkrankung
- pulmonale venoocclusive Erkrankung
- Pulmonalstenose
- rheumatoide Erkrankung
- hypoplastische Lungenerkrankung
- Sarkoidose
- Schwachman-Diamond-Syndrom

- Sklerodermie - pulmonale Hypertension
- Sklerodermie, restriktive Verlaufsform
- sekundäre pulmonale Hypertension
- Silikose
- Sjögren-Syndrom
- Surfactantprotein B-Mangel
- Teratom
- chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
- tuberöse Sklerose
- M. Wegener - Bronchiektasie
- M. Wegener

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Aufteilung der LTX.....	29
Abbildung 2: LTX-Gesamt - Indikationsverteilung	30
Abbildung 3: Bronchiale Anastomosenstenosen - Indikationsverteilung	31
Abbildung 4: Änderung der Vitalkapazität in Abhängigkeit der Behandlungsgruppe	38
Abbildung 5: Änderung der FEV1 in Abhängigkeit der Behandlungsgruppe	39
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurven	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der Behandlungsgruppen.....	25
Tabelle 2: Gruppeneinteilung der LTX-Indikationen.....	29
Tabelle 3: Risikofaktorenanalyse	32
Tabelle 4: Einteilung der bronchialen Stenosen in Behandlungsgruppen.....	36

Danksagung

Hiermit bedanke ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Hauke Winter für die Überlassung des Themas, seine wissenschaftliche, methodische und freundliche Unterstützung während der gesamten Erstellungszeit dieser Dissertation.

Ein ganz besonderer Dank gilt zudem Herrn Dr. med. Fertmann für seine anhaltende hervorragende Betreuung, konstruktiven Diskussionen und Mithilfe während aller Phasen dieser Doktorarbeit.

Ich bedanke mich vielfach bei Herrn PD Dr. Fritz Spelsberg für seine freundlichen Erläuterungen der bronchoskopischen Interventionen.

Dank schenke ich Herrn Prof. Dr. Helmut Küchenhoff, Frau Johanna Brandt und Heidi Seibold aus dem Institut für Statistik (LMU) und Herrn Dr. med. Alexander Crispin aus dem Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (LMU) für die statistische Betreuung und Mitwirkung in der Ergebnisauswertung.

Weiterhin bedanke ich mich bei den Kollegen aus der Pneumologie, Herrn PD Dr. med. Michael Dolch aus der Anästhesiologie, Frau PD Dr. med. Tessa Kauke und Herrn Georg von Welser aus der Immunogenetik, dem Team der Transplantationsambulanz, den Kollegen des pathologischen Institutes und der Kardiotechnik, Herrn Peter Pfaller aus der Mikrobiologie für die freundliche und gute interdisziplinäre Unterstützung und Zusammenarbeit.

Mein größter Dank gilt meiner über alles geliebten und viel zu früh verstorbenen Mutter, die mich mein ganzes Leben lang begleitet, gefördert und mir meinen Werdegang ermöglicht hat. Gemeinsam mit meinem Ehemann Andreas hat sie mich unaufhaltsam an der Erstellung dieser Dissertationsschrift unterstützt und motiviert.

Eidesstattliche Versicherung

Christina Johanna Hofmann

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

„Bronchiale Anastomosenstenosen nach Lungentransplantation:
Risikofaktorenanalyse und Vergleich der bronchoskopischen Interventionen“
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.

Christina Hofmann

Übersee, 14.03.2021