

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	DIE PANKREASTRANSPLANTATION.....	1
1.1.1	<i>Geschichte der Pankreastransplantation.....</i>	<i>1</i>
1.1.2	<i>Die Simultane Pankreas – Nieren – Transplantation.....</i>	<i>2</i>
1.1.3	<i>Entwicklung der Operationstechnik.....</i>	<i>4</i>
1.1.4	<i>Immunsuppression nach PNTX.....</i>	<i>5</i>
1.2	DIABETES MELLITUS.....	9
1.2.1	<i>WHO – Definition.....</i>	<i>9</i>
1.2.2	<i>Häufigkeit des Diabetes mellitus.....</i>	<i>9</i>
1.2.3	<i>Diabetes mellitus Typ 1 – Pathophysiologie, Klinik und konventionelle Therapie.....</i>	<i>10</i>
1.2.4	<i>Das diabetische Spätsyndrom.....</i>	<i>11</i>
1.2.5	<i>Bedeutung der Pankreastransplantation für die Therapie des Typ 1 – Diabetes.....</i>	<i>11</i>
1.3	ZIEL DER ARBEIT.....	12
2	MATERIAL UND METHODEN.....	14
2.1	STUDIENDESIGN.....	14
2.1.1	<i>Definition der zu untersuchenden Variablen.....</i>	<i>14</i>
2.1.2	<i>Definition der postoperativen Komplikationen.....</i>	<i>16</i>
2.2	PATIENTEN.....	17
2.2.1	<i>Ein – und Ausschlusskriterien zur Pankreastransplantation.....</i>	<i>19</i>
2.2.2	<i>Patientenkollektiv dieser Studie.....</i>	<i>19</i>
2.2.3	<i>Durchführung der Pankreastransplantation am Virchow – Klinikum der Charité Berlin ..</i>	<i>20</i>
2.3	SPENDER.....	22
2.3.1	<i>Ausschlusskriterien.....</i>	<i>22</i>
2.3.2	<i>Spenderkollektiv dieser Studie.....</i>	<i>22</i>
2.4	DATENERFASSUNG.....	23
2.5	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	25
3	ERGEBNISSE.....	26
3.1	HÄUFIGKEITEN DER UNTERSUCHTEN KOMPLIKATIONEN.....	26
3.2	AUSWERTUNG DER SPENDERMERKMALE.....	28
3.2.1	<i>Alter.....</i>	<i>28</i>
3.2.2	<i>Geschlecht.....</i>	<i>34</i>
3.2.3	<i>Body Mass Index.....</i>	<i>36</i>
3.2.4	<i>Blutgruppe.....</i>	<i>43</i>

Inhaltsverzeichnis

3.2.5	<i>Verweildauer Intensivstation</i>	45
3.2.6	<i>Serumlipase vor der Organentnahme</i>	47
3.2.7	<i>Katecholamingabe</i>	50
3.2.8	<i>Asystolie</i>	51
3.2.9	<i>Blutprodukte</i>	54
3.3	AUSWERTUNG DER ORGANENTNAHME	57
3.3.1	<i>Entnahmeteam</i>	57
3.3.2	<i>Konservierungslösung</i>	58
3.3.3	<i>Perfusionsqualität</i>	60
3.3.4	<i>Kalte Ischämiezeit</i>	61
3.3.5	<i>Warme Ischämiezeit</i>	65
3.4	AUSWERTUNG DER ORGANTRANSPLANTATION – PERIOPERATIV.....	69
3.4.1	<i>Drainage des exokrinen Pankreassekretes</i>	69
3.4.2	<i>Venöse Anastomose des Pankreastransplantates</i>	72
3.4.3	<i>Reperfluionsfluss</i>	74
4	DISKUSSION	75
4.1	SPENDERMERKMALE.....	76
4.1.1	<i>Alter</i>	76
4.1.2	<i>Geschlecht</i>	78
4.1.3	<i>BMI</i>	80
4.1.4	<i>Blutgruppe</i>	82
4.1.5	<i>Verweildauer Intensivstation</i>	83
4.1.6	<i>Serumlipase vor der Organentnahme</i>	84
4.1.7	<i>Katecholamingabe</i>	85
4.1.8	<i>Asystolie und Warme Ischämiezeit</i>	87
4.1.9	<i>Blutprodukte</i>	89
4.2	ORGANENTNAHME	90
4.2.1	<i>Entnahmeteam</i>	90
4.2.2	<i>Konservierungslösung und Perfusionsqualität</i>	92
4.2.3	<i>Kalte Ischämiezeit</i>	95
4.3	ORGANTRANSPLANTATION – PERIOPERATIV.....	96
4.3.1	<i>Drainage des exokrinen Pankreassekretes</i>	96
4.3.2	<i>Venöse Anastomose des Pankreastransplantates</i>	98
4.3.3	<i>Reperfluionsfluss</i>	99
5	ZUSAMMENFASSUNG	101
6	LITERATURVERZEICHNIS	103

7	ANHANG.....	109
7.1	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	109
7.2	TABELLENVERZEICHNIS.....	111
7.3	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	113
7.4	SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	116
7.5	CURRICULUM VITAE	117
7.6	PUBLIKATIONEN.....	119
7.7	DANKSAGUNG	120

1 Einleitung

1.1 Die Pankreastransplantation

1.1.1 Geschichte der Pankreastransplantation

Im Jahre 1966 transplantierten Lillehei und Kelly weltweit zum ersten Mal ein Pankreas [1]. Seitdem wurden bis zum 31.12.2004 weltweit 23000 Pankreastransplantationen an die „International Pancreas Transplant Registry“ [2] gemeldet. 17000 dieser Transplantationen wurden innerhalb der Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt, so dass den US – amerikanischen Zentren für die Pankreastransplantation eine besondere Bedeutung zukommt. Die erste Transplantation eines Pankreas in Deutschland wurde 1979 im Münchener Klinikum Großhadern vorgenommen [3].

Der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) wurden bis zum Jahr 2007 2425 in Deutschland transplantierte Pankreata gemeldet. 2009 wurden insgesamt 115 isolierte oder kombinierte Pankreastransplantationen in den 21 deutschen Transplantationszentren durchgeführt und es wurden 190 Patienten neu zur Pankreastransplantation angemeldet [4].

Trotz anfänglich hoher Komplikationsraten aufgrund problematischer Operationstechniken und fehlender Immunsuppression, gilt die kombinierte Pankreas – Nieren – Transplantation (simultaneous pancreas – kidney – transplantation, SPK, PNTX) mittlerweile als Therapie der Wahl für Patienten mit Typ – 1 – Diabetes und terminaler Niereninsuffizienz [1]. Seit den ersten Pankreastransplantationen, die durch eine sehr hohe peri – und postoperative Morbidität und Mortalität und inakzeptable 1 – Jahres – Organfunktionsraten gekennzeichnet waren, haben sich die Ergebnisse in Bezug auf Organfunktion und Patientenüberleben deutlich verbessert [1] [5] [6]. Die 1 – Jahres – Pankreasfunktionsrate wird mit 85% nach SPK, 78% für die auf eine Nierentransplantation erfolgte Pankreastransplantation (pancreas after kidney transplantation, PAK) und 77% [6] bzw. 79% [7] nach alleiniger Pankreastransplantation (pancreas transplantation alone, PTA, PTX) angegeben. Das 1 – Jahres – Patientenüberleben liegt mittlerweile bei über 95% [6] [8]. Die 10 – Jahres – Patientenüberlebensrate nach PNTX beträgt über 70% [1]. Diese guten Ergebnisse konnten durch eine kontinuierliche Weiterentwicklung der Ope-

rationstechnik, die Einführung verbesserter Immunsuppressiva und Konservierungslösungen erreicht werden.

Trotzdem ist in den letzten Jahren ein kontinuierlicher Rückgang der Pankreastransplantationen in Deutschland zu verzeichnen. Wurden im Jahr 2000 deutschlandweit noch 244 Pankreata transplantiert, waren es 2006 nur noch 141 [4]. Im Gegensatz dazu stieg die Zahl der transplantierten Pankreata in den USA kontinuierlich an. Im Jahre 2004 wurden in den USA an etwa 131 Zentren insgesamt etwa 1400 Pankreastransplantationen vorgenommen [6].

1.1.2 Die Simultane Pankreas – Nieren – Transplantation

Mit einem Anteil von 78% ist die simultane Pankreas – Nieren – Transplantation die häufigste Art der Pankreastransplantation, gefolgt von der Pankreastransplantation nach bereits erfolgter Nierentransplantation (PAK) mit 18% [9]. Die alleinige Pankreastransplantation (PTX) wird dagegen nur in 5% aller Pankreastransplantationen durchgeführt [9].

Betrachtet man alle drei Formen der Pankreastransplantation, findet sich bei der PNTX die beste 1 – Jahres – Pankreasfunktionsrate und das beste Langzeitorganüberleben [1] [6] [9] [10] [11]. Verglichen mit der isolierten Nierentransplantation, finden sich bei der PNTX die gleichen 1 – Jahres – Patienten – und Nierentransplantatüberlebensraten. Allerdings kommt es nach PNTX vor allem im ersten Jahr nach der Transplantation häufiger zu Komplikationen und Reoperationen als nach alleiniger Nierentransplantation [1] [6] [9] [10] [11]. Verglichen mit anderen soliden Organtransplantationen ist die PNTX mit sehr hohen Komplikationsraten verbunden. Nur bei der isolierten Pankreastransplantation findet sich eine noch größere Zahl postoperativer Komplikationen [12] [13].

Die wichtigste Indikation für die PNTX ist in Deutschland der Diabetes mellitus Typ 1 mit terminaler Niereninsuffizienz als Folge eines diabetischen Spätsyndroms [1]. Die durchschnittliche Diabetesdauer zum Zeitpunkt der Transplantation wird mit 23 – 27 Jahren angegeben [9]. Das Ziel der Transplantation ist es, sowohl die Nierenfunktion als auch eine euglykämie Stoffwechsellage wieder herzustellen und ein Fortschreiten des diabetischen Spätsyndroms zu verhindern [8].

In den USA werden seit längerem auch Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz auf die Warteliste der PNTX gesetzt und möglichst noch vor Einsetzen einer Dialysepflichtigkeit transplantiert [1] [14]. Der Anteil dieser Patienten beträgt mittlerweile ca. 40%. Diese präemptive Transplantation findet auch zunehmend in europäischen Zentren Anwendung [1].

Robertson et al. untersuchten im Jahre 1999 die Langzeitergebnisse von 16 Patienten, die sich 10 – 18 Jahre zuvor einer Pankreastransplantation unterzogen hatten. Bei allen Patienten konnten auch nach dieser langen Zeitspanne normale Blutzucker – und HbA1c – Werte festgestellt werden [15]. Diese guten Ergebnisse decken sich auch mit dem von Drognitz et al. 2004 veröffentlichten Bericht über die Langzeitergebnisse von 78 PNTX – Patienten, die sie über einen Zeitraum von 5 bis 10 Jahren beobachteten [16]. Die Pankreastransplantation kann bei dialysepflichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 eine dauerhafte Euglykämie erzielen und sie kann die Überlebensraten dieser Patienten im Vergleich zu Patienten auf der Warteliste für eine Transplantation deutlich verbessern [9] [17] [7]. Des Weiteren stellt sie die einzige kausale Therapie des Typ 1 – Diabetes dar und verspricht eine dauerhafte von exogener Insulinzufuhr unabhängige Normalisierung des Glukosestoffwechsels [9] [18] [17].

Um als Standardtherapie für den Typ 1 – Diabetes weltweit Akzeptanz zu finden, muss sich die Komplikationsrate der PNTX mit der der alleinigen Nierentransplantation (kidney transplantation alone, KTA, NTX) messen lassen, da diese im Gegensatz zur PNTX als relativ sicher, nur mit einem geringen chirurgischen und immunologischen Risiko behaftet, gilt. Noch immer sind die Notwendigkeit von Relaparatomien sowie die Häufigkeit von Rejektionen und anderen Komplikationen bei der PNTX größer als bei der NTX [9] [11]. Als häufigste Komplikationen nach erfolgter PNTX müssen Transplantatthrombosen (5 – 8%), Rejektionen, Transplantatpankreatitis (10 – 20%) und Komplikationen, die durch operative technische Probleme entstehen, wie z.B. Austritt von Pankreasenzymen in die freie Bauchhöhle durch Leckagen und Nachblutungen, genannt werden. Auch Infektionen im Bereich des Operationsgebietes stellen ein häufiges Problem dar. Die häufigste Ursache für einen Verlust des Pankreastransplantates ist die Transplantatthrombose. [5] [9] [12] [19]

Als Kontraindikationen für die Durchführung einer PNTX gelten, wie bei Transplantationen allgemein, das Vorhandensein einer malignen Erkrankung, nicht behandelte psychiatrische Erkrankungen, Drogenabhängigkeit, die Unfähigkeit, die Tragweite des Eingriffs zu erfassen und Non – Compliance [5] [9] [20]. Manche Autoren nennen auch eine schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) bzw. Makroangiopathie, eine unbehandelte koronare Herzkrankheit (KHK), eine Adipositas und ein Empfängeralter über 55 Jahre als Kontraindikationen [5] [20].

1.1.3 Entwicklung der Operationstechnik

Erstmalig wurde ein Pankreas 1966 von Lillehei und Kelly transplantiert [1]. Diese erste Pankreastransplantation erfolgte als Segmenttransplantation, bei der man ausschließlich den Pankreasschwanz transplantierte. Der Ductus Wirsungianus wurde ligiert, so dass kein Abfluss des Pankreassekretes mehr stattfinden konnte. Diese Technik führte zu einer großen Anzahl postoperativer Pankreatitiden durch die Freisetzung aktivierter Pankreasenzyme mit entsprechenden Gewebeschädigungen [1].

1983 führten Sollinger et al. an der Universität von Wisconsin die Pankreatikozystostomie als Möglichkeit der Drainage des exokrinen Pankreassekretes ein [5]. Diese Technik wurde 1987 durch Nghiem und Corry verfeinert, die das Pankreas zusammen mit einem blind verschlossenen Duodenalsegment mit einer exokrinen Drainage über die Blase transplantierten [1] [9]. Diese Form der Transplantation ist als sogenannte Duodenozystostomie mittlerweile weltweit etabliert [2].

Eine weitere Methode zur Ableitung des Pankreassekretes ist die enterale Drainage mit entweder einer Seit – zu – Seit – Duodenojejunostomie oder seltener einer nach Y – Roux ausgeschalteten Dünndarmschlinge [21] [1].

Die Blasendrainage ist mit Komplikationen wie Dehydratation, metabolischer Azidose und urologischen Problemen, wie z.B. chronische Zystitis und Urethrastrikturen, verbunden. Da diese Komplikationen häufig zu einer Umwandlung in eine enterale Drainage führen, manche Autoren sprechen von bis zu 25%, wird weltweit zunehmend die enterale Drainage als primäre Ableitung des Pankreassekretes gewählt [1] [5] [18] [22]

[23]. Seit 1995 ist die Zahl der enteralen Drainagen stark angestiegen, so dass seit 2001 die enterale Drainage bei über 70% der Pankreastransplantationen die Methode der Wahl zur Ableitung des exokrinen Pankreassekretes darstellt [1] [5] [18] [22] [23].

Eine Möglichkeit der venösen Drainage ist die durch Gaber et al. eingeführte Methode der portalvenösen Drainage, bei der der venöse Anschluss mittels der Vena portae des Transplantats an die Vena mesenterica superior des Empfängers erfolgt [24]. Einige Autoren bevorzugen dieses operative Vorgehen mit der Begründung, dass das Resultat mit den natürlichen Bedingungen der exo – und endokrinen Drainage vergleichbar ist und es nicht zu einer unphysiologischen Hyperinsulinämie kommt, wie sie bei einer systemisch venösen Drainage über die Vena cava inferior oder die Vena iliaca externa durch Umgehung des „First – Pass – Effektes“ der Leber entstehen kann [1] [8] [25]. Trotzdem wird der größte Teil aller Pankreastransplantationen mit systemisch venöser Drainage über die Vena cava inferior oder die Vena iliaca externa durchgeführt und nur etwa 20% mit portal – venöser Drainage, da es Hinweise für ein geringeres Thrombose- und Thromboembolierisiko dieser Operationstechnik gibt [18] [26].

Bei der Organentnahme verbleibt der Truncus coeliacus in der Regel bei dem ebenfalls entnommenen Lebertransplantat [1]. In diesem Fall muss die Arteria mesenterica superior distal des Abgangs der Arteria pancreaticoduodenalis inferior durchtrennt und mit einem Patch der Aorta entnommen werden [1] [21] [27]. Zur arteriellen Gefäßrekonstruktion beim Empfänger muss eine so genannte Back – table – Präparation erfolgen. Dabei werden die am Pankreas verbliebene Arteria lienalis und die Arteria mesenterica superior durch die Iliakalbifurkation des Spenders als so genanntes Beckenarterieninterponat zusammen geführt [1] [21] [27].

1.1.4 Immunsuppression nach PNTX

Die Entdeckung der immunsuppressiven Wirkung von Kortikosteroiden und des Wirkstoffes Azathioprin Anfang der 60er Jahre bildete die Grundlage der medikamentösen Immunsuppression. Darauf folgten Anti – Lymphozytenglobuline und Cyclosporin, das 1976 erstmalig vorgestellt wurde und den Durchbruch in der Transplantationsmedizin brachte [28]. Mit der Einführung von Cyclosporin 1983 ließ sich die bis dahin durch

chronische Rejektionen schlechte 1 – Jahresfunktionsrate transplantierte Organe deutlich verbessern [28].

Heute stehen weitere potente Immunsuppressiva zur Verfügung. Als Standardimmunsuppression nach PNTX gilt eine Quadruple – Therapie bestehend aus einem Calcineurin – Inhibitor (Cyclosporin oder Tacrolimus), einem Antimetabolit (Mycophenolat Mofetil oder Azathioprin), Kortikosteroiden und einer Induktionstherapie in Form monoklonaler (Basiliximab oder Daclizumab) oder polyklonaler (ATG) Antikörper [29] [30]. Außerdem steht seit einigen Jahren Rapamycin (Sirolimus®) als neuestes Immunsuppressivum in der Pankreastransplantation zur Verfügung [29] [30].

1.1.4.1 Kortikosteroide

Kortikosteroide wirken antiinflammatorisch und immunsuppressiv. Diese Wirkung beruht auf einer Inhibition von Zytokinen und einer verminderten Expression von Adhäsionsmolekülen in dendritischen Zellen sowie in Makrophagen, was die Interaktion zwischen T – Lymphozyten und antigenpräsentierenden Zellen stört [31].

Besonders eignen sich Kortikosteroide zur Therapie akuter Abstoßungsreaktionen. Ihr Einsatz in der Dauertherapie ist durch zahlreiche dosisabhängige Nebenwirkungen wie Osteoporose, eine diabetische Stoffwechsellage, Dyslipidämie und Hautveränderungen eingeschränkt [31].

1.1.4.2 Calcineurininhibitoren (Cyclosporin A und Tacrolimus)

Cyclosporin A (Sandimmun®, Novartis Pharmaceuticals) ist ein lipophiles zyklisches Peptid und ein Metabolit des Pilzes *Tolypocladium inflatum* Gams. Cyclosporin bildet im Zytoplasma von T – Lymphozyten einen Komplex mit dem Protein Cyclophilin und hemmt so die Phosphatase Calcineurin. Durch die Hemmung des Calcineurins fehlt die Aktivierung des „nuclear factor of activated T cells“ (NF – AT), wodurch die Transkription von Interleukin 2 und weiterer Zytokine der T – Zellen verhindert wird [28] [31]. Die Gabe kann oral erfolgen, doch die enterale Aufnahme erfolgt dabei nicht vollständig und unterliegt starken Schwankungen. Deshalb kommt seit 1995 eine Mikroemulsion (Sand-

immun® Neoral, Novartis Pharma) zum Einsatz, die die klassische ölbasierte Darreichungsform weitestgehend ersetzt hat [31]. Wegen seiner Nephrotoxizität, aber auch wegen weiterer Nebenwirkungen, wie z.B. neurologische Beschwerden, Hepatotoxizität und eines vermehrten Auftretens von Malignomen, vor allem bei höheren Dosierungen, wird Cyclosporin nicht als Monotherapie, sondern in Kombination mit anderen Immunsuppressiva eingesetzt [28] [31].

Tacrolimus (Prograf®, Astellas Deutschland GmbH, Advagraf®, Astellas Deutschland GmbH) stammt von dem Pilz *Streptomyces tsukabensis* ab. Es hemmt genauso wie Cyclosporin das Calcineurin, allerdings über eine Komplexbildung mit „FK – 506 – binding Protein 12“ (FKBP – 12). Seine Wirkung ist zehn – bis hundertfach so potent wie die des Cyclosporins. Tacrolimus kann ebenfalls oral gegeben werden, hat aber eine nur sehr geringe orale Bioverfügbarkeit. Genauso wie Cyclosporin wirkt Tacrolimus nephrotoxisch [28] [31]. Im Rahmen einer großen pharmakologischen Studie (Euro – SPK), bei der PNTX – Patienten untersucht wurden, konnte der Vorteil von Tacrolimus gegenüber Cyclosporin nachgewiesen werden [32] [33]. Das schon länger verfügbare Prograf® wird zweimal am Tag eingenommen. Seit 2007 ist in Form von Advagraf® eine retardierte Version des Tacrolimus auf dem Markt erhältlich, die nur noch einmal täglich eingenommen werden muss. Die Wirksamkeit beider Medikamente ist vergleichbar, angewandt wird Advagraf® bisher nach Leber – und Nierentransplantation [34, 35]. Es liegen bisher aber keine Untersuchungen der Wirksamkeit des Advagraf® bei der PTX oder PNTX vor.

1.1.4.3 Antimetabolite (Mycophenolat Mofetil)

Mycophenolat Mofetil (MMF, CellCept®, Roche Pharmaceuticals) wird aus einer Spezies des Penicillin (*Penicillium glaucum*) isoliert und in der Leber zu Mycophenolsäure umgewandelt. Durch Mycophenolsäure kommt es zu einer nicht kompetitiven Hemmung eines der Schlüsselenzyme in der Purinsynthese: der Inosin – Monophosphat - Dehydrogenase (IMPDH). Dies führt zu einem zytostatischen Effekt auf Lymphozyten [28] [31]. Die wichtigsten Nebenwirkungen des MMF sind Knochenmarksdepression,

Thrombozytopenie sowie gastrointestinale Beschwerden, besonders Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Günstig ist vor allem die nur geringe Nephrotoxizität [31].

1.1.4.4 Rapamycin (Sirolimus®, Wyeth Europa Ltd.)

Rapamycin ist ein Makrolidantibiotikum aus Streptomycetes-Bakterien (*Streptomyces hygroscopicus*). Rapamycin wirkt über eine Komplexbildung mit dem Protein mTOR (mammalian Target of Rapamycin). Auf diesem Weg kommt es über verschiedene Zwischenschritte zu einer Hemmung der T – Zellaktivierung [28] [31]. Zusätzlich zu der immunsuppressiven Wirkung finden sich auch antiproliferative Effekte, die zur Zeit Gegenstand von Untersuchungen in der Tumorthherapie sind [36]. Im Gegensatz zu den Calcineurin – Inhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus ist Sirolimus selbst nicht nephrotoxisch, kann aber auf lange Sicht die Nephrotoxizität anderer Substanzen verstärken. Zu den bedeutsamsten Nebenwirkungen zählt die Hyperlipidämie [31].

1.1.4.5 Monoklonale und polyklonale Antikörper (Daclizumab, Basiliximab und ATG)

Daclizumab (Zenapax®, Roche Pharmaceuticals) ist ein humanisierter rekombinanter Antikörper auf IgG1 – Basis. Bei Basiliximab (Simulect®, Novartis Pharmaceuticals) handelt es sich um einen chimären (Maus/Mensch) monoklonalen Antikörper. Beide wirken als immunsuppressive monoklonale Antikörper, die an den Interleukin-2-Rezeptoren auf aktivierten T-Zellen mit hoher Selektivität binden, deren Proliferation verhindern und damit die Interleukin-2 gesteuerte Abstoßungsreaktion über die T-Lymphozyten unterdrücken. Sie werden im Rahmen einer immunsuppressiven Standardtherapie als so genannte Induktionstherapie gegeben [28] [31] [37]. Daclizumab kann zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen führen, weitere Nebenwirkungen sind Schlaflosigkeit, Tremor, Kopfschmerzen, arterielle Hypertonie, Dyspnoe, verschiedene Störungen des Gastrointestinaltrakts, Skelettmuskulaturschmerzen und Ödeme [31]. Nebenwirkungen durch Basiliximab sind vor allem Harnwegsinfektionen, Infektionen der oberen Atemwege, Virusinfektionen, Verstopfung, Übelkeit und Kopfschmerzen [31].

Bei ATG (ATG - Fresenius®, Fresenius) und OKT3 (Orthoclone OKT3®, Janssen-Cilag) handelt es sich um polyklonale Antikörper gegen aktiviertes T – Lymphozyten – Globulin. ATG wird aus Kaninchen und OKT3 aus Mäusen gewonnen [31]. Bei beiden Medikamenten stehen als Nebenwirkungen Fieber und Schüttelfrost im Vordergrund [28] [31] [37].

1.2 Diabetes mellitus

1.2.1 WHO – Definition

Der Diabetes mellitus ist eine chronische Erkrankung, verursacht durch ein ererbtes oder erworbenes Defizit der Insulinproduktion durch die B – Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas oder durch eine Ineffektivität des produzierten Insulins. Dieses Defizit resultiert in einer dauerhaft erhöhten Blutglukosekonzentration, welche zu einer Schädigung vor allem der Blutgefäße und Nerven führt [38].

Beim Typ 1 – Diabetes (IDDM, insulin dependent diabetes mellitus) kommt es zu einer Verminderung oder einem Ausfall der körpereigenen Insulinproduktion. Er entwickelt sich in den meisten Fällen bei Kindern oder Jugendlichen, tritt aber zunehmend häufig auch in höherem Alter auf [38].

1.2.2 Häufigkeit des Diabetes mellitus

Weltweit waren der WHO im Jahr 2003 mehr als 180 Millionen Menschen mit Diabetes mellitus bekannt. Dies entspricht einem Anteil von 5,1% der erwachsenen Bevölkerung. Und diese Zahl wird sich nach Schätzungen der WHO und der internationalen Diabetesvereinigung (IDF) bis zum Jahr 2025 auf ca. 333 Millionen erhöhen. Im Jahr 2005 starben weltweit ca. 1,1 Millionen Menschen an den Folgen ihrer Diabeteserkrankung [38].

In den USA und Europa leiden etwa 5% der Bevölkerung an einem Diabetes mellitus, wobei man von einer hohen Dunkelziffer von etwa 40 bis 50 % unerkannter Diabetiker

ausgehen muss [39]. Bei ca. 90% dieser Diabetiker handelt es sich um einen Typ 2 – Diabetes und nur etwa 10% sind von einem Typ 1 – Diabetes betroffen [39].

1.2.3 Diabetes mellitus Typ 1 – Pathophysiologie, Klinik und konventionelle Therapie

Pathophysiologisch liegt dem Typ 1 – Diabetes eine Zerstörung der B – Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas zugrunde. Diese wird durch eine Autoimmuninsulinitis verursacht und führt zu einem absoluten Insulinmangel. Als Ursache für diese Autoimmuninsulinitis gelten vor allem genetische Faktoren. Dafür spricht, dass etwa 20% der Typ 1 – Diabetiker eine positive Familienanamnese haben und sich bei mehr als 90% die HLA – Merkmale DR3 und / oder DR4 finden [40].

Durch den daraus entstehenden absoluten Insulinmangel kommt es zu einer Hyperglykämie, die zu Symptomen wie Polyurie, Polydipsie, Nykturie, Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Leistungsschwäche, Übelkeit, Erbrechen und Bewusstseinsstörungen führt [40].

Die Therapie des Typ 1 – Diabetes besteht in einer Substitution des fehlenden Insulins. Diese Substitution kann als konventionelle Insulintherapie, als intensivierete Insulintherapie oder durch eine Insulinpumpe erfolgen [40].

Die konventionelle Insulintherapie wird mittels intermediär wirksamer Insuline oder einer Mischung eines intermediären und eines kurz wirksamen Insulins durchgeführt. Dabei wird die verordnete Insulinmenge jeweils zu festen Zeiten subkutan gespritzt. Nachteil dieser Therapieform ist der von den Mahlzeiten unabhängige und damit unphysiologisch hohe Insulinspiegel, der feste Essenszeiten erfordert [40].

Bei der intensivierten Insulintherapie versucht man, den physiologischen Zusammenhang zwischen Nahrungsaufnahme und Insulinspiegel zu imitieren. Dies geschieht, indem einmal täglich ein langwirksames Insulin zur Deckung des basalen Insulinbedarfs gespritzt und dann je nach Zeit, Menge und Zusammensetzung der Mahlzeiten eine adaptierte Menge eines kurzwirksamen Insulins als Bolus dazugegeben wird (Basis – Bolus – Prinzip) [40].

Insulinpumpen steuern den Insulinspiegel, indem sie kontinuierlich Insulin subkutan applizieren. Dabei wird eine basale, stündlich abzugebende Insulinmenge eingestellt. Der Patient ruft zusätzlich zu jeder Mahlzeit Bolusgaben über die Pumpe ab, deren Höhe entsprechend dem gemessenen Blutzuckerwert und der zugeführten Nahrungsmenge variiert [40].

1.2.4 Das diabetische Spätsyndrom

Der Begriff „diabetisches Spätsyndrom“ umfasst eine Reihe von Folgeerkrankungen, die im Rahmen einer meist langjährigen Diabeteserkrankung auftreten können [40]. Betroffen sind vor allem Patienten mit schwer einstellbaren und somit dauerhaft erhöhten Blutglukosekonzentrationen [40].

Die durch den Diabetes verursachten Gefäßschäden werden in eine unspezifische Makroangiopathie und in eine diabetesspezifische Mikroangiopathie unterteilt. Dabei ist die Makroangiopathie Ursache für die so genannte periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), das Auftreten einer koronarer Herzerkrankung (KHK) oder Arteriosklerose der supraaortalen Arterien mit der Folge ischämischer Hirninfarkte [40]. Durch die Mikroangiopathie entstehen die Krankheitszustände, die das diabetische Spätsyndrom umfasst. Dazu gehören die diabetische Retinopathie, die diabetische Neuropathie und die diabetische Nephropathie [40]. Die diabetische Nephropathie gehört weltweit zu den häufigsten Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz [38] [40].

1.2.5 Bedeutung der Pankreastransplantation für die Therapie des Typ 1 – Diabetes

Durch die intensivierete Insulintherapie und die Einführung der Insulinpumpen konnten deutliche Fortschritte in der Behandlung des Typ 1 – Diabetes erreicht werden, wenn auch diese Therapieformen keinen vollkommen physiologischen Stoffwechsel erreichen können. Die Pankreastransplantation ist die einzige kausale Therapiemöglichkeit und der einzige Weg, dem insulinabhängigen Diabetiker eine physiologische Blutzuckereinstellung, eine Euglykämie, zu ermöglichen [8]. Somit erscheint die Pankreastransplanta-

tion als der sicherste Weg, das Auftreten oder zumindest das Fortschreiten sekundärer Komplikationen in Form des diabetischen Spätsyndroms zu vermeiden [9] [20].

Im Vergleich zur alleinigen Nierentransplantation (kidney transplantation alone, KTA, NTX) beim Typ 1 – Diabetes mit terminaler Niereninsuffizienz profitieren die Patienten nach PNTX durch ein verbessertes Langzeitüberleben [20] [29] [41] [14]. Becker et al. konnten dies in einer 1999 veröffentlichten Untersuchung bestätigen, in der niereninsuffiziente Patienten mit Typ 1 – Diabetes verglichen wurden, die entweder eine alleinige Nieren – oder eine mit dem Pankreas kombinierte Transplantation erhielten [42]. Weitere Vorteile finden sich in einem verminderten Fortschreiten diabetischer Folgeerkrankungen, vor allem der diabetischen Retinopathie und Neuropathie, und einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität durch die Unabhängigkeit von der langjährigen exogenen Insulinzufuhr und vor allem auch von der Dialyse [9] [8] [17] [29]. Bei der PNTX profitieren die Patienten im Vergleich zur alleinigen Nierentransplantation zusätzlich von einem immunologischen nephroprotektiven Effekt, den das Pankreastransplantat auch für das Nierentransplantat bietet [5] [9] [12] [15] [18] [20] [29] [43] [44].

1.3 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, mögliche Einflussfaktoren auf postoperative Komplikationen während des stationären Aufenthaltes nach simultaner Pankreas – Nieren - Transplantation zu untersuchen. Dazu wurden bestimmte Eigenschaften des Organspenders, die Umstände der Organentnahme und Details der Transplantation betrachtet und mit den aufgetretenen pankreasspezifischen und chirurgischen Komplikationen sowie der Notwendigkeit von Relaparatomien verglichen.

Auf diesem Wege sollen Risikofaktoren, die möglicherweise mit erhöhten Komplikationsraten einhergehen, aufgedeckt und so die Auswahl geeigneter Spender verbessert werden. Dies scheint besonders vor dem Hintergrund wichtig, dass die Pankreastransplantation die einzige kausale Therapiemöglichkeit für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ist, nach wie vor jedoch mit einer hohen Komplikationsrate einhergeht. Eine Reduktion potentieller Risikofaktoren kann dazu beitragen die Etablierung der Pankreastransplantation in der Diabetestherapie zu unterstützen und die zusätzlichen Kosten, die

durch auftretende Komplikationen entstehen, zu vermeiden [45]. Des Weiteren macht die zunehmende Organknappheit im Eurotransplantraum es notwendig, Faktoren, wie z.B. das Alter eines Spenders, dahingehend zu prüfen, ob bisher geltende Ausschlusskriterien nicht liberalisiert und somit das Organangebot vergrößert werden kann. Speziell das Alter des Organspenders, sein Body Mass – Index, die Funktion des Herz – Kreislaufsystems und die kalte Ischämiezeit der Transplantatorgane gelten als wichtige negative prognostische Faktoren für die Ergebnisse nach simultaner Pankreas – Nieren – Transplantation und sollen in dieser Arbeit einer kritischen Prüfung unterzogen werden [46] [47].

Fragestellung im Einzelnen:

- Welchen Einfluss haben die Eigenschaften des Spenders, die Umstände der Organentnahme und bestimmte Details der Transplantationsoperation auf die postoperative Komplikationsrate?
- Welche Bedeutung hat dies für eine mögliche Liberalisierung bei der Auswahl von Pankreasspendern im Hinblick auf die allgemein herrschende Organknappheit?
- Betrachtet man das Ziel, die PNTX als Standardtherapie des Typ -1 Diabetikers so zu etablieren, dass sich eine Dialysepflichtigkeit vermeiden lässt, welche Schlüsse lassen sich aus den Ergebnissen dieser Arbeit ziehen?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Analyse der postoperativen Komplikationen von 182 Patienten nach simultaner Pankreas – Nieren – Transplantation, durchgeführt an der Klinik für Allgemein –, Viszeral – und Transplantationschirurgie der Charité Campus Virchow Klinikum.

Der Untersuchungszeitraum umfasst die simultanen Pankreas – Nieren – transplantationen, die in der Zeit vom April 1995 bis zum April 2005 durchgeführt wurden. Untersucht wurden die chirurgischen und pankreasspezifischen Komplikationen, die bei diesen Patienten postoperativ, also bis zur ersten Entlassung nach der Transplantation, auftraten. Zusätzlich wurden die Anzahl und die Ursachen der in diesem Zeitraum durchgeführten Relaparatomien betrachtet. Entscheidend für die Auswertung im Rahmen dieser Arbeit war dabei nur die Tatsache, ob eine Relaparatomie durchgeführt werden musste, unabhängig von der Anzahl der operativen Eingriffe.

Die Komplikationen und die durchgeführten Relaparatomien wurden statistisch ausgewertet, indem sie mit den zu untersuchenden Variablen hinsichtlich ihrer Häufigkeit und eines eventuell signifikanten statistischen Zusammenhanges verglichen wurden.

2.1.1 Definition der zu untersuchenden Variablen

1. Spendermerkmale:

- Alter
- Geschlecht
- Body Mass Index (BMI)
- Blutgruppe
- Zeit auf der Intensivstation vor Organentnahme in Tagen
- Letzte gemessene Serumlipase vor der Organentnahme

- Katecholamingabe (ja oder nein)
- War es vor oder während des Hirntodes zu einer Asystolie gekommen?
- Hat der Spender Transfusionen (Blutprodukte) erhalten?

Die untersuchten Spendermerkmale entsprechen bis auf die Punkte Blutgruppe und Transfusionen dem „preprocurement pancreas suitability score“ (P - PASS). Dieser wurde vom Eurotransplant Pankreas Beratungskomitee zur Qualitätssicherung bei der Auswahl geeigneter Organspender eingeführt [48] .

2. Details zur Organentnahme:

- Entnahmeteam (intern oder extern)
- Konservierungslösung
- Perfusionsqualität
- Kalte Ischämiezeit (CIT)
- Warme Ischämiezeit (WIT)

3. Details zur Organtransplantation:

- Art der Drainage des exokrinen Pankreassekretes (über die Harnblase oder als enterale Drainage)
- Art der venösen Anastomose (Vena cava oder Vena iliaca externa)
- Reperfluationsfluss

Die untersuchten Variablen können zum Teil nicht als unabhängig bezeichnet werden, da sich bei einzelnen signifikante Korrelationen untereinander finden. Dieser Zusammenhang wird in der folgenden Tabelle dargestellt.

Material und Methoden

		Untersuchte Variablen 19 bis 1																	
		19	18	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2
untersuchte Variablen 1 bis 19	1 Spenderalter		S	S							S							S	x
	2 Spendergeschlecht						S				S			S	S			S	x
	3 Spender-BMI								S									x	
	4 Spenderblutgruppe																x		
	5 Zeit auf ITS														S	x			
	6 Lipase															x			
	7 Katecholamine												S	x					
	8 Asystolie												x						
	9 Transfusion						S	S			S	x							
	10 Entnahmeteam		S	S			S	S			x								
	11 Konservierungslösung		S	S						x									
	12 Perfusion								x										
	13 CIT PTX						S	x											
	14 CIT NTX						x												
	15 WIT PTX		S	S	S	x													
	16 WIT NTX		S	S	x														
	17 exokrine Drainage		S	x															
	18 venöse Anastomose		x																
	19 Reperfluionsfluss	x																	

Tabelle 1: Korrelation der untersuchten Risikofaktoren, S = signifikant, $p < 0,05$

2.1.2 Definition der postoperativen Komplikationen

Von den aufgetretenen Komplikationen wurden als chirurgisch gewertet:

- Nachblutung
- Ileus
- Insuffizienz der Pankreasanastomose (Harnblase oder enteral)
- sekundäre Wundheilung
- intraabdominelle Hämatome
- Hämatoserom des Nierentransplantates
- Perforation des Spenderduodenum
- Abszess im Operationsgebiet

Als pankreasspezifisch gewertet wurden:

- Transplantatthrombose
- Pankreasfistel

- Transplantatpankreatitis
- Hämatoserom des Pankreastransplantates
- Pankreaspseudozyste
- Histologisch gesicherte Rejektion

Als Relaparatomie wurde jeder abdominelle operative Eingriff mit Bezug zu der stattgehabten Transplantation definiert – darunter auch Transplantatektomien. Es fanden sich folgende Indikationen:

- Nachblutung
- Transplantatpankreatitis
- Transplantatthrombose
- Anastomoseninsuffizienz
- Ischämie des Pankreastransplantates
- Hämatom
- Ileus
- Infektionen
- Ureterneuimplantation bei Harnstau
- Leckage der Harnleiterschleife

2.2 Patienten

In dem genannten Zeitraum wurden an der Charité Campus Virchow Klinikum (CVK) 199 Pankreastransplantationen durchgeführt. Der älteste der transplantierten Patienten war 62, der Jüngste 10 Jahre alt. Transplantiert wurden vor allem Patienten mit der Diagnose Diabetes mellitus Typ 1 mit terminaler oder präterminaler Niereninsuffizienz (n = 195). Weitere Diagnosen, die zur Indikationsstellung für eine Pankreastransplantation

führten, waren eine terminale bzw. präterminale Niereninsuffizienz und Pankreasdysfunktion nach hämolytisch – urämischem Syndrom (HUS) (n = 2), eine Rapid Progressive Glomerulonephritis und zusätzlich ein Diabetes Typ1 (n = 1), eine zystische Fibrose mit Leberzirrhose und Pankreasfibrose und einem daraus resultierenden sekundären Diabetes mellitus (n = 1).

Vor der Aufnahme auf die Warteliste für eine kombinierte Pankreas – Nieren - Transplantation bei Eurotransplant wurden bei jedem der Patienten umfangreiche Evaluationsuntersuchungen durchgeführt:

- Röntgen – Thorax
- Röntgen des Kiefers und der Nasennebenhöhlen
- EKG, 24h – EKG, Echokardiographie, Ergometrie, 24h – Blutdruckmessung und Lungenfunktion
- Bei Patienten über 35 Jahre zusätzlich eine Koronarangiographie, ggf. mit Revaskularisation
- Beckenübersichtsröntgenaufnahme und Doppler – Sonographie der Becken –, Bein – und Halsgefäße
- Oberbauchsonographie
- Gastroskopie zum Ausschluss eines Malignoms und Magenulzera
- Neurologische Konsiliaruntersuchung und EMG
- Psychosomatische Konsiliaruntersuchung
- Allgemeine Laboruntersuchung
- Spezielle Laboruntersuchungen (C – Peptid, Insulin, Insulin – AK, HLA – Typisierung, Virologie: EBV, HSV, CMV, Hepatitis B und C)

2.2.1 Ein – und Ausschlusskriterien zur Pankreastransplantation

Als Ausschlusskriterien für eine Pankreastransplantation gelten am CVK der Charité die allgemeinen Kontraindikationen für eine Transplantation, wie das Vorliegen einer malignen Erkrankung, akute oder chronische Infektionserkrankungen, eine nicht behandelte psychiatrische Erkrankung, Drogenabhängigkeit, die Unfähigkeit, die Tragweite des Eingriffs zu erfassen und Non – Compliance des Patienten [49]. Weitere Gründe zum Ausschluss eines Patienten sind nicht revaskularisierbare Stenosen der Iliakalstrombahn, da diese die arterielle Versorgung der transplantierten Organe gefährden können. Die Entscheidung zum Einschluss eines Patienten, also die Aufnahme auf die Warteliste bei Eurotransplant, wird am CVK der Charité überwiegend aufgrund der individuellen ärztlichen Einschätzung des zu transplantierenden Patienten gefällt.

2.2.2 Patientenkollektiv dieser Studie

In diese Studie aufgenommen wurden nur Patienten, die innerhalb des Untersuchungszeitraumes kombiniert Nieren – Pankreas – transplantiert wurden und bei denen die Indikationsstellung aufgrund eines Diabetes mellitus Typ 1 erfolgte (n = 182). Ausgeschlossen wurden Patienten, die nur eine Pankreastransplantation entweder aufgrund vorangegangener Nierentransplantation (PAK, n = 3) oder wegen Pankreastransplantatverlustes nach PNTX (n = 3) erhalten hatten und Patienten mit kombinierter Pankreas – und Lebertransplantation (n = 1). Ein weiteres Ausschlusskriterium war die PNTX aufgrund einer der oben erwähnten anderen Diagnosen (n = 3). Weitere 5 Patienten konnten aufgrund unvollständiger Datenerfassung nicht ausgewertet werden und wurden als „lost of follow up“ ausgeschlossen.

Alter (Jahre)		41,8 (± 8,09)
Geschlecht	männlich	110
	weiblich	72
BMI (kg/m²)		23 (± 3,06)
Diabetesdauer (Jahre)		28,8
Dialysedauer (Jahre)		2,13
Induktionstherapie	ATG	136
	Daclizumab	34
	andere	8
	keine / unbekannt	4
Immunsuppression	Tac / MMF / Pred	125
	Tac / Rapa / Pred	24
	CyA / MMF / Pred	24
	andere	6
	unbekannt	2

Tabelle 2: Informationen zum untersuchten Patientenkollektiv

2.2.3 Durchführung der Pankreastransplantation am Virchow – Klinikum der Charité Berlin

Die Transplantation des Pankreas erfolgt regelhaft in die rechte Fossa iliaca mit einer arteriellen Anastomose eines Beckenarterieninterponates an die Arteria iliaca communis. In den meisten Fällen wird die venöse Anastomose durch einen Anschluss an die Vena cava realisiert, seltener über die Vena iliaca externa. Das Nierentransplantat wird in die linke Fossa iliaca platziert. Die arterielle Anastomose erfolgt über die Arteria iliaca communis und die venöse Anastomose über die Vena iliaca externa.

Bis zur Mitte des Jahres 1997 wurde in der Mehrzahl der Fälle die exokrine Drainage des Pankreassekretes als Pankreatikozystostomie angelegt. Danach setzte sich zunehmend die Technik der enteralen Drainage in Form der Seit – zu – Seit – Duodenojejunostomie durch.

Die Patienten erhalten im Rahmen der immunsuppressiven Therapie eine Induktionstherapie mit ATG (ATG - Fresenius®, Fresenius) oder Daclizumab (Zenapax®, Roche). Die Gabe von Zenapax erfolgt einmalig vor dem operativen Eingriff und wird dann über 14 Tage fortgesetzt. ATG – Fresenius erhalten die Patienten gemäß dem Protokoll der EURO – SPK 01 – Studie über vier Tage.

Zur immunsuppressiven Dauertherapie werden folgende Kombinationstherapien angewandt:

- **Mycophenolat Mofetil** (MMF, Cellcept®, Roche), **Tacrolimus** (Prograf®, Astellas), **Prednison** (Decortin®, Merck) im Zeitraum von 07/1996 bis 04/2005

oder

- **Tacrolimus, Sirolimus** / Rapamycin (Rapamune®, Wyeth), **Prednison** im Zeitraum von 04/2002 bis 04/2005

oder

- **Cyclosporin** (Sandimmun®, Novartis), **Mycophenolat Mofetil, Prednison** im Zeitraum von 09/1998 bis 10/1999

Zur Infektionsprophylaxe erfolgt intraoperativ eine antibiotische Therapie mit Cefotiam oder Ceftriaxon und Metronidazol als Kombinationstherapie, die in der Regel über drei Tage fortgesetzt wird. Im Anschluss an die Transplantation erhalten die Patienten Insulin bis zur Normalisierung der Blutglukosewerte, Heparin und innerhalb der ersten postoperativen Tage Somatostatin zur Unterdrückung der exokrinen Pankreasfunktion. Die Gabe von Somatostatin erfolgt im Regelfall über eine Woche und wird bei Auffälligkeiten der Pankreasfunktion gegebenenfalls verlängert.

Zur Kontrolle der Funktion der transplantierten Organe erfolgen in der postoperativen Phase tägliche Laborkontrollen und regelmäßige Sonografien des Organparenchyms mit Doppleruntersuchungen der arteriellen und venösen Transplantatversorgung.

Die Patienten werden entlassen, sobald ihr Allgemeinzustand gut ist und sich eine zufrieden stellende Transplantatfunktion eingestellt hat. Dies bedeutet eine gute Blutzuckereinstellung, im Idealfall ohne weitere exogene Insulinzufuhr und ein Serumkreatinin möglichst unter 2mg/dl. Die ambulante Weiterbehandlung erfolgt üblicherweise multidisziplinär durch Nephrologen und Transplantationschirurgen.

2.3 Spender

2.3.1 Ausschlusskriterien

Bei der Auswahl geeigneter Organspender spielen das Erkennen und der Ausschluss von übertragbaren Krankheiten neben der vollständig erhaltenen Funktion des zu transplantierenden Organs eine besonders wichtige Rolle.

Für die simultane Pankreas – Nieren – Transplantation gelten am CVK der Charité für mögliche Organspender oder eines der zu transplantierenden Organe folgende Ausschlusskriterien:

- Gravierende Vorerkrankungen, z.B. Diabetes mellitus, Pankreatitiden in der Anamnese, Dialysepflichtigkeit, HIV – , Hepatitis C –, oder B – Infektion
- Starke Erhöhung der Lipase vor Transplantation als Zeichen einer Pankreatitis
- Morphologische Auffälligkeiten des Pankreas oder der Nieren, z.B. Zysten, Verkalkungen, Konsistenzveränderungen des Organparenchyms
- Bestehende Gefäßanomalien des Spenderorgans, die eine Gefäßrekonstruktion unmöglich machen

Als relative Kontraindikationen gelten ein hohes Lebensalter, ein Zustand nach Reanimation und ein Zustand nach einem schweren körperlichen Trauma.

2.3.2 Spenderkollektiv dieser Studie

In die Untersuchung konnten 178 Organspender einbezogen werden. Vier der insgesamt 182 Organspender mussten wegen nicht zugänglicher Akten oder unklarer Datenlage ausgeschlossen werden. Der älteste Spender der in dieser Studie erfassten Transplantationen war 58, der Jüngste 11 Jahre alt.

Alter (Jahre)		34,01 (\pm 11,98)	
Geschlecht	männlich	106	59,9%
	weiblich	71	40,1%
BMI (kg/m²)		23,57 (\pm 2,64)	
Blutgruppe	A	72	40,4%
	B	24	13,5%
	AB	9	5,1%
	0	73	41,0%
Zeit auf der Intensivstation (Tage)		3,41 (\pm 3,07)	

Tabelle 3: Übersicht Spenderkollektiv

Todesursache	Anzahl	Verteilung
SHT	70	38,5%
SAB	53	29,1%
ICB	26	14,3%
cerebrale Hypoxie	12	6,6%
Apoplex	3	1,6%
Schußverletzung Schädel	2	1,1%
Basilaristhrombose	1	0,5%
Epiduralhämatom	1	0,5%
Hirnabszess	1	0,5%
Hirnödem	1	0,5%
Intoxikation	1	0,5%
Meningitis	1	0,5%
Meningoencephalitis	1	0,5%
unbekannt	9	4,9%
Gesamt	182	100%

Tabelle 4: Todesursache aller Spender im Untersuchungszeitraum

2.4 Datenerfassung

Die Daten der im Untersuchungszeitraum transplantierten Patienten wurden aus Akten und hausinternen Datenbanken (tBase – Charite, MedVision II – MedVision AG/Unna, OpDIS II – C.A.R.U.S Hamburgische Medizinsysteme AG) zusammengetragen und pseudonymisiert in einer Microsoft Access 97 Datenbank erfasst. Diese Datenbank setzt sich aus 16 verschiedenen Datenblättern zusammen:

- Stammdaten mit pseudonymisierten Informationen zur Person des Patienten

- Immunstatus, umfasst Daten zu Blutgruppe, HLA – Typisierung und Virologie
- Evaluation und Evaluationslabor mit den Ergebnissen der durchgeführten Untersuchungen
- Spender, umfasst anonymisierte Informationen zur Person des Spenders und seine Behandlungsdaten
- Präoperativer Status mit Information darüber, ob zum Zeitpunkt der Transplantation Dialysepflicht besteht
- Operative Details mit allen zur Transplantationsoperation erfassten Daten, wie Dauer, Blutverlust, Operateur, Antibiotikaphylaxe, Diurese, Transfusionen, Anastomosenzeit, kalte Ischämiezeit und Details zur Operationstechnik
- Postoperativer Verlauf und Labor während dieses Zeitraumes, hier wurden Informationen zu allen aufgetretenen Komplikationen, Relaparatomien, Fördermengen der Drainagen, Kostenaufbau, Nierenfunktion, Beatmung sowie Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation und der postoperativen Insulingabe gesammelt
- Immunsuppression, welche Medikamente wurden initial zur Immunsuppression verwendet, gab es Umstellungen
- Transplantatfunktion, umfasst Daten zu postoperativ durchgeführten apparativen Untersuchungen (Dopplersonografien der Transplantatgefäße, CT, MRT), Messung der Urinamylase bei Blasendrainage und zu eventuell erneuter Insulin – oder Dialysepflichtigkeit oder Transplantatverlust
- Rejektion mit Informationen zu Anzahl, Schweregrad und Therapie aufgetretener Rejektionsepisoden
- Infektion mit Informationen zu Anzahl, Infektionsort, Erreger und Therapie

2.5 Statistische Auswertung

Die Auswertung der zu untersuchenden Daten erfolgte mit SPSS, Version 14.0. Bei allen erfassten Variablen wurde eine deskriptive Analyse durchgeführt. Die untersuchten Komplikationen – chirurgisch, pankreasspezifisch und die Notwendigkeit von Relaparotomien – wurden hinsichtlich ihrer Häufigkeit geprüft.

Die Auswertung der nominalskalierten Variablen, wie z.B. Geschlecht und Blutgruppe, erfolgte zunächst mittels einer Prüfung der Häufigkeitsverteilung. In einem nächsten Schritt wurden diese Variablen und die erfassten Komplikationen auf statistisch signifikante Zusammenhänge untersucht, indem zwischen diesen beiden Parametern jeweils Kreuztabellen erstellt wurden. Auf eine statistische Signifikanz wurde mittels des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson geprüft, wobei diese als eine Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ definiert und auf drei Stellen nach dem Komma gerundet wurde. Fand sich dabei eine erwartete Häufigkeit kleiner als 5 und handelte es sich um eine Vierfeldertafel, wurde der exakte Test nach Fisher zur Signifikanztestung angewandt.

Bei intervallskalierten Variablen, wie z.B. Alter, BMI und dem Laborwert Serumlipase, wurden Mittelwert, Median, Quartile, Minimum, Maximum und Standardabweichung bestimmt. Danach wurde mit Hilfe des Kolmogorov – Smirnov – Tests auf Normalverteilung geprüft. Ergab sich ein $p < 0,05$, wurde dies als signifikante Abweichung von der Normalverteilung gewertet. Auch hier fand eine Rundung auf drei Nachkommastellen statt. In der vorliegenden Untersuchung fand sich bei keiner der intervallskalierten Variablen eine Normalverteilung. Zur Signifikanztestung wurde bei diesen nicht normalverteilten Variablen der Mann – Whitney – U – Test herangezogen.

Die untersuchten Variablen korrelieren teilweise signifikant miteinander und können somit nicht alle als unabhängige Variablen betrachtet werden. Ein Beispiel hierfür sind der Body Mass – Index und das Alter des Spenders. Diese Zusammenhänge wurden analysiert und bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt.

3 Ergebnisse

Für diese Arbeit wurden die Daten von 182 kombiniert Nieren – Pankreas - transplantierten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und diabetischem Spätsyndrom hinsichtlich der postoperativ bis zur erstmaligen Entlassung nach erfolgter Transplantation aufgetretenen Komplikationen untersucht. Der Schwerpunkt der Analyse lag dabei auf den Daten der jeweiligen Organspender. Es sollte nach möglichen Einflussfaktoren auf das Outcome der Organempfänger gesucht werden. Ausgewertet wurden die Daten von 178 Organspendern, wobei sich die Zahl der auswertbaren Spender bei den verschiedenen Untersuchungsmerkmalen je nach Vollständigkeit der Unterlagen unterscheidet.

3.1 Häufigkeiten der untersuchten Komplikationen

In die Auswertung eingeflossen sind, wie oben erläutert, die pankreasspezifischen Komplikationen, die chirurgischen Komplikationen und durchgeführten Relaparatomien. Dabei zeigte sich, dass 64,8 % der untersuchten Patienten (n = 118) eine pankreasspezifische Komplikation entwickelt hatten. Für die chirurgischen Komplikationen ergab sich eine Häufigkeit von 33,5 % (n = 61) und bei 24,2 % (n = 44) der Patienten mussten eine oder mehrere Relaparatomien durchgeführt werden. Bei den pankreasspezifischen Komplikationen handelte es sich in 48,8 % (n = 88) der Fälle um histologisch gesicherte Rejektionen.

Ergebnisse

Pankreasspezifische Komplikationen (Mehrfachnennungen möglich)	Anzahl	Verteilung
Histologisch gesicherte Rejektion	88	48,8%
Transplantatpankreatitis	55	30,2%
Transplantatthrombose	9	4,9%
Pankreasfistel	6	3,3%
Pankreaspseudozyste	3	1,6%
Hämatoserom des Pankreas	1	0,5%

Tabelle 5: Übersicht pankreasspezifische Komplikationen

Chirurgische Komplikationen (Mehrfachnennungen möglich)	Anzahl	Verteilung
Sekundäre Wundheilung	26	14,3%
Nachblutung	22	12,1%
Abszess im Operationsgebiet	13	7,1%
Intraabdominelles Hämatom	12	6,6%
Ileus	6	3,3%
Insuffizienz Pankreasanastomose (Blase/enteral)	6	3,3%
Hämatoserom der Niere	1	0,5%
Perforation Spenderduodenum	1	0,5%

Tabelle 6: Übersicht chirurgische Komplikationen

Grund für Relaparatomie (Mehrfachnennungen möglich)	Anzahl	% der Relaparatomien
Nachblutung	12	27,3%
Transplantatpankreatitis gesamt	10	22,7%
Transplantatthrombose	7	15,9%
Infektionen	7	15,9%
	davon Abszesse	5
Ureterneuimplantation bei Harnstau	3	6,8%
Hämatom	1	2,3%
Ileus	1	2,3%
Anastomoseinsuffizienz	1	2,3%
Leckage Harnleiterschiene	1	2,3%
Ischämie des Pankreastransplantates	1	2,3%
Gesamt	44	24,2% des Gesamtpatientenkollektivs

Tabelle 7: Übersicht über die Ursachen für Relaparatomien, inkl. Transplantatektomien

Bei 17 der untersuchten Patienten musste während des Untersuchungszeitraumes eine Transplantatektomie durchgeführt werden. Es handelte sich bei sechs dieser Patienten um eine Entfernung beider Transplantatorgane und bei elf Patienten um eine Entfernung nur des Pankreastransplantates.

Ursachen für Transplantatverlust		Anzahl	Verteilung
Transplantatpankreatitis		4	23,5%
Transplantatpankreatitis mit Nachblutung		1	5,9%
Rejektion	mit Transplantatthrombose	3	17,6%
	mit Arrosionsblutung	1	5,9%
Transplantatthrombose		3	17,6%
Arterienstenose		1	5,9%
Infektionen		2	11,8%
Tod des Patienten		2	11,8%
Gesamt		17	100%

Tabelle 8: Übersicht Ursachen für Transplantatverlust

Die Todesursachen der zwei im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patienten waren das Auftreten einer intracerebralen Blutung und Leberversagen im Rahmen eines septischen Multiorganversagens.

3.2 Auswertung der Spendermerkmale

3.2.1 Alter

Den Einfluss des Alters der Organspender auf postoperativ auftretende Komplikationen der PNTX zu untersuchen, erschien vor dem Hintergrund wichtig, dass in manchen Zentren für die Akzeptanz des zu transplantierenden Pankreas eine Altersgrenze von 45 Jahren für den Organspender gilt [50] [51]. Der Spenderpool könnte durch eine Erhöhung der Altersgrenze erweitert und somit Wartezeiten auf Organe verkürzt werden, wenn auch die durchschnittliche Wartezeit für die PNTX im Vergleich zu anderen soliden Organtransplantationen relativ kurz ist [4]. Aus diesem Grund wurde das Alter der

Organspender hinsichtlich eines Zusammenhangs mit dem Auftreten der untersuchten Komplikationen betrachtet. Zusätzlich wurde auch die Relevanz der in der Literatur häufig erwähnten Altersgrenze von 45 Jahren einer statistischen Prüfung unterzogen.

Alter (Jahre)	
Mittelwert	34,01
Median	36
Standardabweichung	11,98
Minimum	11
Maximum	58

Tabelle 9: Altersverteilung des Spenderkollektivs

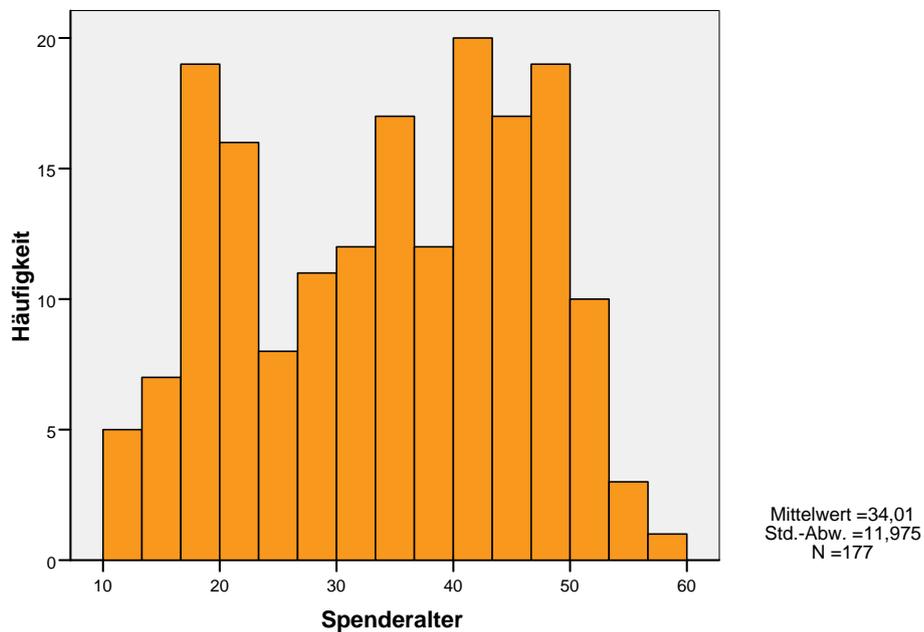


Abbildung 1: Übersicht Altersverteilung der Organspender

Bei der Auswertung des Alters der Spender fanden sich folgende Ergebnisse:

Ergebnisse

Alter (Jahre)	pankreasspezifische Komplikationen		chiurgische Komplikationen		Relaparatomien	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Mittelwert	35,43 (± 11,71)	31,35 (± 12,1)	35,92 (± 11,2)	33,03 (± 12,28)	37,81 (± 9,88)	32,78 (± 12,36)
Minimum	11	11	13	11	19	11
Maximum	56	58	54	58	52	58
Anzahl Patienten	115	62	60	117	43	134
p	0,033		0,092		0,014	

Tabelle 10: Ergebnisse Auswertung Spenderalter

Bei den pankreasspezifischen Komplikationen fand sich mit einem p von 0,033 ein statistischer Zusammenhang, der nach Prüfung des Altersmittelwertes zeigt, dass bei den Patienten, die ihre Organe von älteren Spendern erhalten haben, mehr pankreasspezifische Komplikationen auftraten.

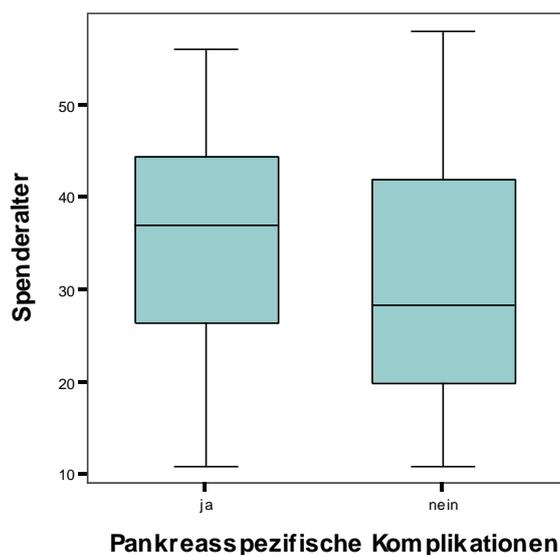


Abbildung 2: Boxplot Spenderalter und pankreasspezifische Komplikationen

Auch für die Notwendigkeit von Relaparatomien konnte mit einem p von 0,014 ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

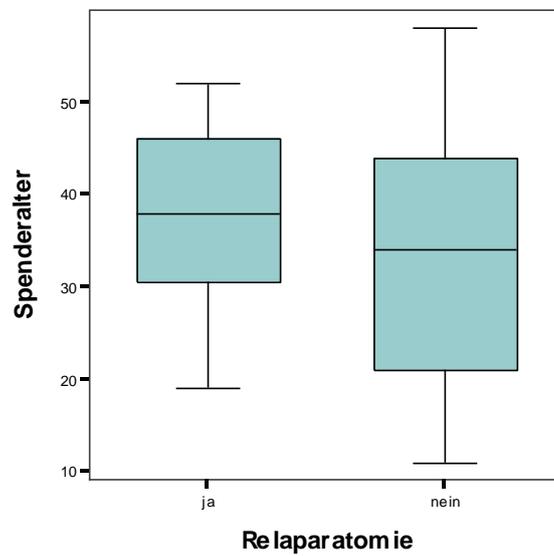


Abbildung 3: Boxplot Spenderalter und Relaparatomien

Die Auswertung zeigt einen Zusammenhang zwischen einem höheren Spenderalter und einer größeren Häufigkeit pankreasspezifischer Komplikationen und Relaparatomien.

Auch für das statistisch mit einem p von 0,096 nicht signifikant häufigere Auftreten von chirurgischen Komplikationen lässt sich grafisch und anhand der Ergebnisse eine Tendenz zu einem höheren Spenderalter ableiten.

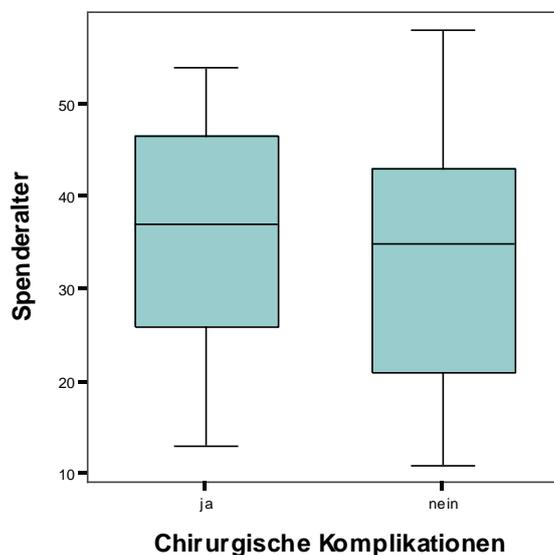


Abbildung 4: Boxplot Spenderalter und chirurgische Komplikationen

Bei der Betrachtung dieser Ergebnisse stellte sich die Frage nach der Unabhängigkeit der Variable „Spenderalter“, da es durchaus möglich erschien, dass ein höheres Alter mit einem höheren Körpergewicht einhergeht, das zu den signifikant häufigeren Komplikationen beiträgt. Deshalb sollte zusätzlich ein möglicher Zusammenhang zwischen einem in höherem Alter eventuell erhöhten Body Mass Index (BMI) untersucht werden.

Um dies zu überprüfen wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. Die Gruppe mit einem Spender mit BMI < 25 kg/m² Körperoberfläche wurde als „normalgewichtig“ definiert, die Gruppe mit einem Spender mit BMI ≥ 25 kg/m² wurde als „adipös“ bezeichnet. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

BMI (kg/m ²)	Alter (Jahre)
normalgewichtig (n = 143)	32,85 (± 12,15)
adipös (n = 33)	39,61 (± 9,09)
p	0,002

Tabelle 11: Vergleich Spenderalter und Spender – BMI

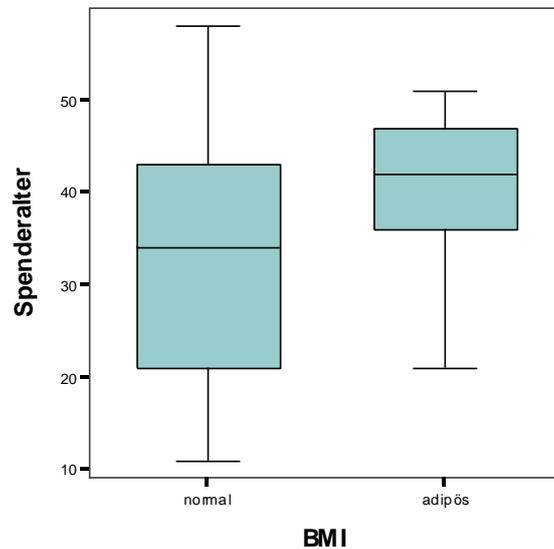


Abbildung 5: Boxplot Spenderalter und Spender – BMI

Es zeigte sich, dass die älteren Spender signifikant häufiger adipös waren als die jüngeren Spender.

Außerdem sollte untersucht werden, ob die in einigen Transplantationszentren gültige Altersgrenze von 45 Jahren für Pankreasspender in unserem Spenderkollektiv zu unterschiedlichen Ergebnissen führt. Dazu wurden die Patienten wiederum in zwei Gruppen unterteilt:

- Gruppe 1: Spender < 45 Jahre (n = 137; 77,4%)
- Gruppe 2: Spender \geq 45 Jahre (n = 40; 22,6%)

Dabei fanden sich die in der folgenden Tabelle dargestellten Ergebnisse.

Ergebnisse

	pankreasspezifische Komplikationen		chiurgische Komplikationen		Relaparatomien	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Alter < 45 Jahre	n = 68 62,8%	n = 51 37,2%	n = 42 30,7%	n = 95 69,3%	n = 30 21,9%	n = 107 78,1%
Alter >= 45 Jahre	n = 29 72,5%	n = 11 27,5%	n = 18 45%	n = 22 55%	n = 13 32,5%	n = 27 67,5%
p	0,257		0,096		0,169	

Tabelle 12: Statistische Auswertung Spenderalter < / > / = 45 Jahre

3.2.2 Geschlecht

Über eine eventuelle Abhängigkeit des Auftretens postoperativer Komplikationen vom Geschlecht des Spenders ist bisher wenig bekannt. Aus diesem Grund sollte dieser mögliche Einflussfaktor in dieser Untersuchung geprüft werden.

Von den 177 in dieser Kategorie ausgewerteten Spendern waren 106 männlichen und 71 weiblichen Geschlechts. Das entspricht einer prozentualen Verteilung von 59,9 % Männern und 40,1 % Frauen.

	pankreasspezifische Komplikationen		chiurgische Komplikationen		Relaparatomien	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
männlich (n = 106)	n = 65 61,3%	n = 41 38,7%	n = 38 35,8%	n = 68 64,2%	n = 29 27,4%	n = 77 72,6%
weiblich (n = 71)	n = 50 70,4%	n = 21 29,6%	n = 22 31%	n = 49 69%	n = 14 19,7%	n = 57 80,3%
p	0,213		0,503		0,245	

Tabelle 13: Ergebnisse Auswertung Spendergeschlecht

Bei 65 Patienten, die ihre Organe von einem männlichen Spender erhalten hatten, trat mindestens eine pankreasspezifische Komplikation auf, was einem Anteil von 61,3 % entspricht. Dagegen kam es bei 70,4 % der Patienten mit einem weiblichen Spender zu pankreasspezifische Komplikationen. Daraus ergibt sich mit einem $p = 0,213$ kein statistisch signifikanter Unterschied für das Auftreten pankreasspezifischer Komplikationen in

Abhängigkeit vom Geschlecht des Spenders. Betrachtet man die absoluten Zahlen und die grafische Darstellung der Auswertung, kann man eine Tendenz zu einer größeren Häufigkeit bei weiblichen Spendern feststellen.

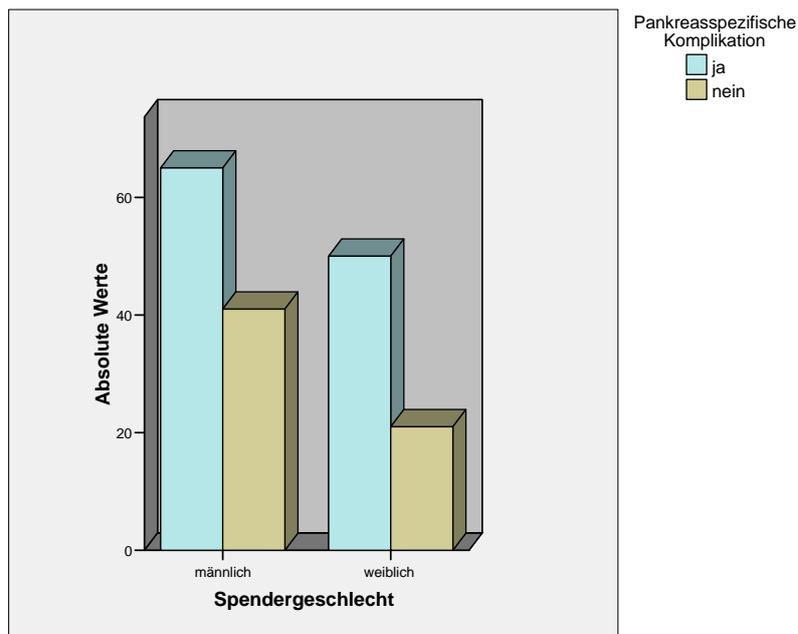


Abbildung 6: Balkendiagramm Häufigkeit Pankreasspezifische Komplikationen in Abhängigkeit vom Spendergeschlecht

Von den Patienten mit chirurgischen Komplikationen während der postoperativen Phase hatten 35,8 % einen männlichen Spender ($n = 38$) und 31% einen weiblichen Spender ($n = 22$). Auch hier fand sich mit einem p von 0,503 kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Wahl des Spendergeschlechts.

Für die Notwendigkeit von Reoperationen ergab die Analyse, dass bei 27,4 % der Patienten mit männlichem Spender und 19,7 % der Patienten mit weiblichem Spender mindestens eine Relaparatomie durchgeführt werden musste. Hieraus ergibt sich mit einem p von 0,245 ebenfalls keine statistische Signifikanz. Es lässt sich hier allerdings eine Tendenz zu häufigerer Notwendigkeit von Relaparatomien bei männlichen Spendern erkennen.

Um mögliche Einflussfaktoren auf die Variable Spendergeschlecht zu prüfen, wurde zusätzlich untersucht, inwieweit sich das Alter der Spender, bezogen auf ihr Geschlecht, unterscheidet. Dazu wurden die Variablen Alter und Geschlecht mittels des Mann – Whitney – U – Tests auf einen möglichen Zusammenhang geprüft.

Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle dargestellt:

Geschlecht	Alter (Jahre)
männlich	31,3 (± 11,39)
weiblich	38,24 (± 11,61)
p	< 0,001

Tabelle 14: Zusammenhang Alter und Geschlecht des Spenders

Es zeigt sich ein signifikant höheres Lebensalter der weiblichen Spender zum Zeitpunkt des Todes bzw. der Transplantation. Der Median liegt für die weiblichen Spender bei 38 Jahren, wohingegen er sich bei den männlichen Spendern nur bei 31 Jahren befindet.

3.2.3 Body Mass Index

Die Analyse des Einflusses des Body Mass Index (BMI in kg/m²) der Organspender auf das Auftreten postoperativer Komplikationen bei den Organempfängern wurde mit der Absicht, die Auswahl geeigneter Spender zu verbessern und somit postoperative Komplikationen zu vermeiden, durchgeführt.

Für das untersuchte Spenderkollektiv ergab sich hinsichtlich des BMI ein statistischer Mittelwert von 23,6 (± 2,64), bei einem Maximum von 33,6, und einem Minimum von 15,56.

BMI (kg/m²)	
Mittelwert	23,57
Median	23,38
Standardabweichung	2,64
Minimum	15,56
Maximum	33,6

Tabelle 15: Verteilung des BMI im Spenderkollektiv

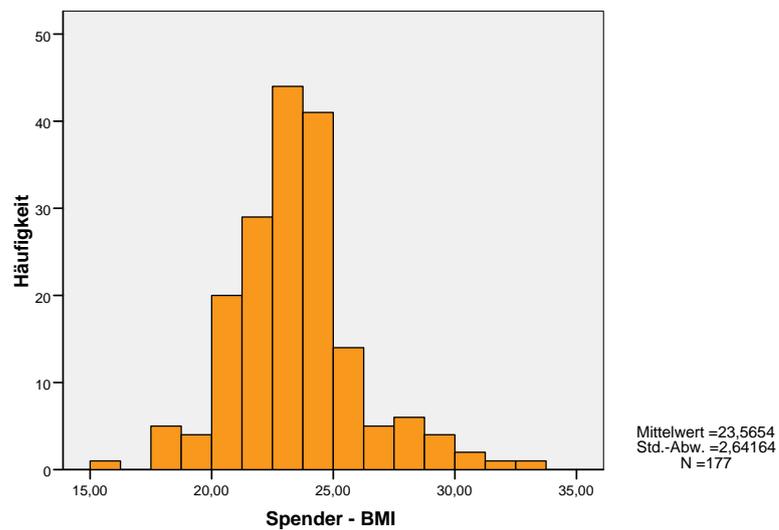


Abbildung 7: Übersicht BMI - Verteilung

Die Ergebnisse der Analyse können im Detail der folgenden Tabelle entnommen werden:

Ergebnisse

BMI (kg/m ²)	pankreasspezifische Komplikationen		chirurgische Komplikationen		Relaparatomien	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Mittelwert	23,46 (± 2,55)	23,77 (± 2,82)	24,01 (± 2,56)	23,34 (± 12,28)	24,3 (± 2,53)	23,32 (± 2,64)
Minimum	15,56	18,37	18,37	15,56	20,2	15,56
Maximum	33,6	32,14	32,14	33,6	32,14	33,6
Anzahl Patienten	115	62	60	117	43	134
p	0,873		0,167		0,03	

Tabelle 16: Ergebnisse Auswertung Spender – BMI

Ein signifikanter Zusammenhang konnte hierbei nur zwischen dem BMI des Spenders und mindestens einer Relaparatomie des Empfängers bei einem p von 0,03 festgestellt werden. Hier ist ein höherer BMI auf Seiten des Spenders mit einer gehäuften Notwendigkeit von Relaparatomien auf Seiten des Empfängers verbunden.

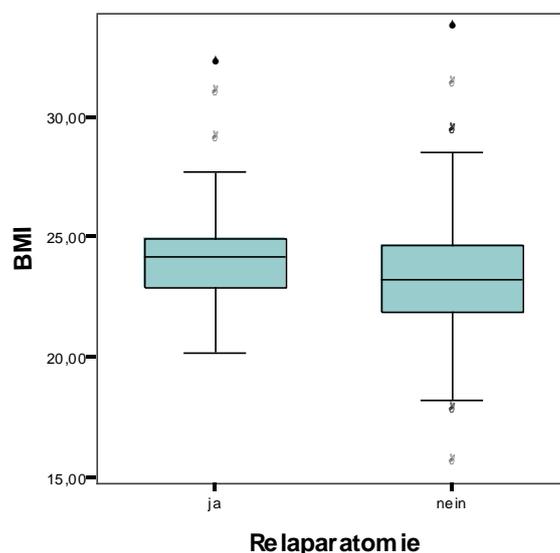


Abbildung 8: Boxplot Spender – BMI und Relaparatomien

Für das Auftreten von pankreasspezifischen und chirurgischen Komplikationen konnte kein signifikanter Zusammenhang mit dem BMI des Spenders festgestellt werden. Grafisch lässt sich jedoch ein tendenziell häufigeres Auftreten chirurgischer Komplikationen bei Spendern mit hohen BMI – Werten ablesen.

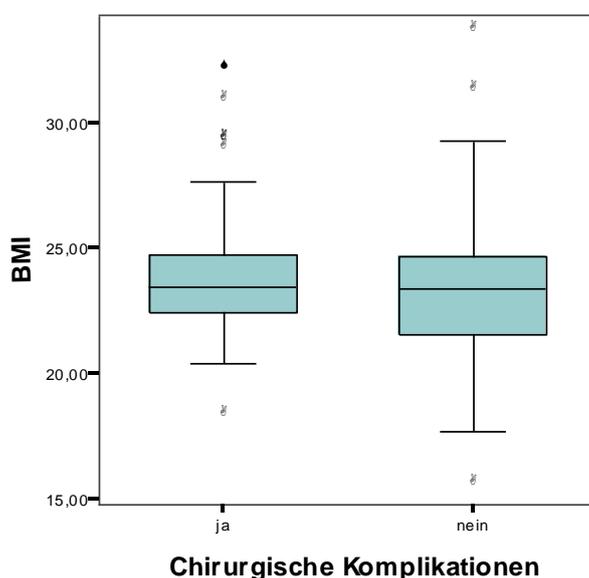


Abbildung 9: Boxplot Spender – BMI und chirurgische Komplikationen

Um den Einfluss des Spendergewichts genauer zu untersuchen und einen eventuellen Grenzwert für den negativen Einfluss zu ermitteln, wurden die Spender zunächst in eine Gruppe mit einem BMI < 25 und in eine Gruppe mit einem BMI \geq 25 unterteilt. Dabei ergab sich eine Gruppengröße von 144 Spendern mit BMI < 25 und 33 Spendern mit BMI \geq 25.

Ergebnisse

BMI (kg/m ²)	pankreasspezifische Komplikationen		chirurgische Komplikationen		Relaparatomien	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
< 25	n = 94 65,3%	n = 50 34,7%	n = 47 32,6%	n = 97 67,4%	n = 33 22,9%	n = 111 77,1%
>= 25	n = 21 63,6%	n = 12 36,4%	n = 13 39,4%	n = 20 60,6%	n = 10 30,3%	n = 23 69,7%
p	0,859		0,46		0,372	

Tabelle 17: Auswertung Spender – BMI bei Unterteilung in </>= 25 kg/m² Körperoberfläche

Es konnten keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der untersuchten Komplikationen festgestellt werden. Betrachtet man die Notwendigkeit von Relaparatomien erkennt man, dass bei den Patienten in der < 25 – Gruppe nur bei 22,9% eine Relaparatomie durchgeführt werden musste. Wohingegen in der zweiten Gruppe mit BMI >= 25 bei 30,3% der Patienten relaparatomiert werden musste. Auch bei den chirurgischen Komplikationen zeichnet sich diese Tendenz ab.

Zur weiteren Analyse wurden die Spender nochmals in zwei Gruppen, diesmal mit einem BMI <30 und einem BMI > 30, eingeteilt. Aufgrund der geringen Gruppengröße bei den Spendern mit BMI > 30 von 4 (2,3%) vs. 173 (97,7%) in der < 30 – Gruppe können die errechneten Ergebnisse nur schwer bewertet werden. Es fanden sich hier keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der untersuchten Komplikationen (pankreasspezifische Komplikationen p = 0,613, chirurgische Komplikationen p = 0,605, Relaparatomien p = 0,249).

Wie auch beim Alter des Spenders sollte die Abhängigkeit der Variable BMI von den ebenfalls untersuchten Variablen ermittelt werden. Solch eine Abhängigkeit zeigte sich bereits beim Alter des Spenders, wo die älteren Spender signifikant häufiger adipös waren. Nun sollte untersucht werden, inwieweit sich der BMI innerhalb der verschiedenen Geschlechter verhält.

	Spendergeschlecht	
	männlich	weiblich
Mittelwert	24,2 (± 2,4)	22,66 (± 2,74)
Minimum	19,53	15,56
Maximum	33,6	31,25
Anzahl n	105	71
p	< 0,001	

Tabelle 18: Vergleich Spendergeschlecht und Spender – BMI

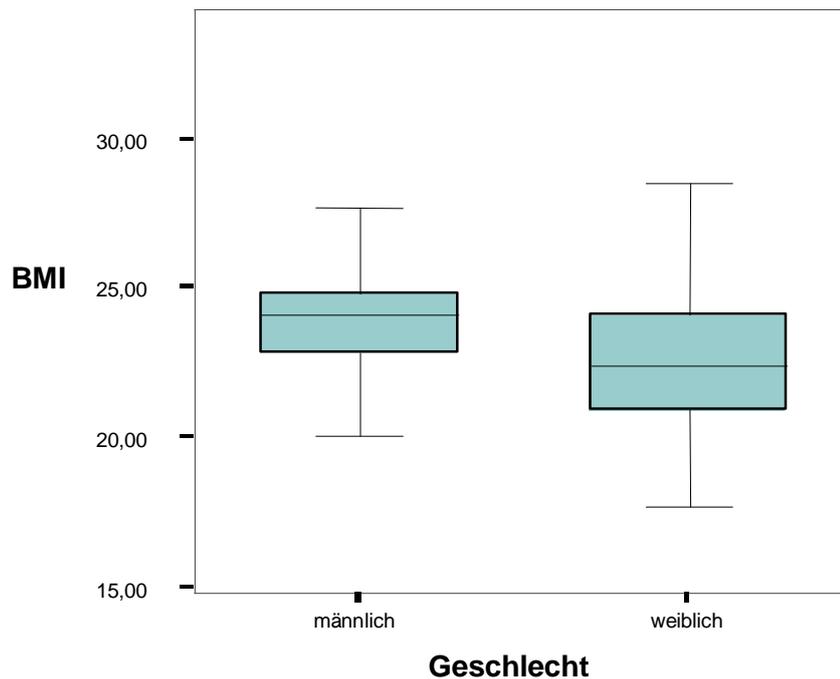


Abbildung 10: Boxplot Vergleich Spender, BMI und Spendergeschlecht

Die Analyse zeigt, dass die männlichen Spender dieser Untersuchung im Mittel einen signifikant höheren BMI haben als die weiblichen Spender. Wählt man wieder die be-

reits bei der Untersuchung der Altersverteilung des BMI angewandte Einteilung in normalgewichtig (BMI < 25 kg/m²) und adipös (BMI >= 25 kg/m²) kommt man zu folgendem Ergebnis:

		Geschlecht S		Gesamt
		männlich	weiblich	
BMI	normal	83 (58%)	60 (42%)	143
	adipös	22 (66,7%)	11 (33,3%)	33
Anzahl n		105 (59,7%)	71 (40,3%)	176
p		0,363		

Tabelle 19: Vergleich Spendergeschlecht und Spender – BMI in BMI < / > / = 25 kg/m² unterteilt

Werden die Spender in eine normalgewichtige und eine adipöse Gruppe unterteilt, lässt sich, bezogen auf das Geschlecht des Spenders, kein signifikanter Unterschied erkennen. Der Unterschied von 66,7% männlichen zu 33,3% weiblichen adipösen Spendern muss hier im Zusammenhang zu der unterschiedlichen prozentualen Verteilung der Männer (59,7% der ausgewerteten Spender) und Frauen (40,3% der ausgewerteten Spender) in der Untersuchung gesehen werden. Auch grafisch lässt sich die ähnliche Verteilung darstellen:

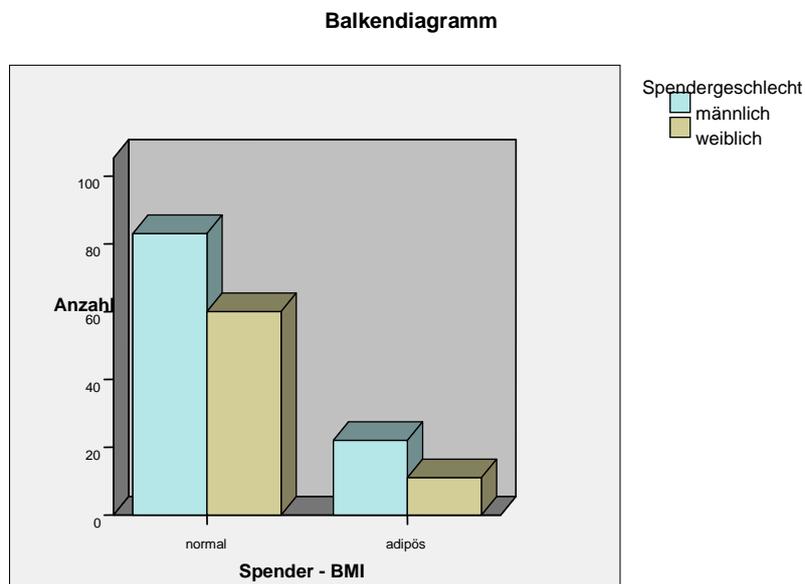


Abbildung 11: Balkendiagramm männliche und weibliche adipöse Spender

3.2.4 Blutgruppe

Es sollte untersucht werden, ob sich Unterschiede im Erfolg der PNTX in Abhängigkeit von der Blutgruppe als Eigenschaft des Spenders finden. Die Spenderblutgruppe als möglicher Prognosefaktor für die PNTX wurde bisher nicht untersucht.

Zur Auswertung konnten die Daten von 178 Spendern herangezogen werden. Es fand sich bei 73 Spendern die Blutgruppe 0 (41%) und bei 72 Spendern die Blutgruppe A (40,4%). Die Blutgruppen B und AB waren mit 13,5% (n = 24) und 5,1% (n = 9) der Spender vertreten. Diese Werte entsprechen in etwa der Normalverteilung der Blutgruppen, die sich in der europäischen Bevölkerung findet [52].

Es konnten folgende Daten ermittelt werden:

Ergebnisse

Blutgruppe	pankreasspezifische Komplikationen		chirurgische Komplikationen		Relaparatomien	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
A	n = 44 61,1%	n = 28 38,9%	n = 19 26,4%	n = 53 73,6%	n = 18 25%	n = 54 75%
B	n = 17 70,8%	n = 7 29,2%	n = 11 45,8%	n = 13 54,2%	n = 5 20,8%	n = 19 79,2%
AB	n = 7 77,8%	n = 2 22,2%	n = 2 22,2%	n = 7 77,8%	n = 2 22,2%	n = 107 78,1%
0	n = 47 64,4%	n = 26 35,6%	n = 28 38,4%	n = 45 61,6%	n = 18 24,7%	n = 557 75,3%
p	0,688		0,209		0,977	

Tabelle 20: Ergebnisse Auswertung Spenderblutgruppe

Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang für die Blutgruppe des Organspenders und das Auftreten der untersuchten Komplikationen nachgewiesen werden. Für die Relaparatomien zeigte das errechnete p von 0,977 sogar einen annähernd sicheren Ausschluss eines Zusammenhangs. Betrachtet man die chirurgischen Komplikationen, findet sich eine relative Häufung bei der Blutgruppe B mit 45,8% im Vergleich zu den anderen Blutgruppen, ohne dass sich dabei eine Signifikanz zeigt.

Da sich kein Zusammenhang zwischen einer bestimmten Blutgruppe und dem Auftreten von Komplikationen darstellte, wurden die Daten dahingehend geprüft, ob eine Übereinstimmung oder das Fehlen einer Übereinstimmung im AB0 – System bezüglich der Blutgruppe des Spenders und Empfängers zu Unterschieden führten. Dazu wurden zwei Patientengruppen gebildet. In der ersten Gruppe wurden die Patienten zusammengefasst, deren Spender die gleiche Blutgruppe hatten („Match“ – Gruppe, n = 167). In der zweiten Gruppe finden sich die Patienten, die zwar im AB0 – System kompatibel transplantiert wurden, deren Spender aber nicht die gleiche Blutgruppe hatten („Mismatch“ – Gruppe, n = 11).

Ergebnisse

	pankreasspezifische Komplikationen		chirurgische Komplikationen		Relaparatomien	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Match	n = 109 65,3%	n = 58 34,7%	n = 57 34,1%	n = 110 65,9%	n = 40 24%	n = 127 76%
Mismatch	n = 6 54,5%	n = 5 45,5%	n = 3 27,3%	n = 8 72,7%	n = 3 27,3%	n = 8 72,7%
p	0,523		0,753		0,728	

Tabelle 21: Ergebnisse Auswertung Match / Mismatch Spender – Empfänger – Blutgruppe

Es ließen sich für die beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede feststellen. Zu beachten ist die geringe Fallzahl in der Mismatch – Gruppe.

3.2.5 Verweildauer Intensivstation

Es sollte untersucht werden, inwiefern die Liegedauer des Organspenders auf einer Intensivstation einen Einfluss auf die Ergebnisse nach der Transplantation hat. Der Aufenthalt eines Patienten auf einer Intensivstation, mit all den erforderlichen medizinischen Interventionen, ist ein starker Stressfaktor für den Organismus. Die Patienten werden künstlich beatmet, parenteral ernährt und stehen oft unter dem Einfluss zahlreicher Medikamente. Gleichzeitig steigt unter der intensivmedizinischen Therapie das Infektionsrisiko. Eine lange Liegedauer auf einer Intensivstation könnte sich somit als negativer Prognosefaktor für Organqualität und damit auch für die untersuchten Komplikationen erweisen [48] [53].

In unserem Fall betrug die mittlere intensivmedizinische Liegedauer des Organspenders 3,41 Tage, bei einem maximalen Zeitraum von 16 Tagen und einem kürzesten Zeitraum von unter 24 Stunden. Eine Liegedauer von weniger als 24 Stunden wurde als 0 Tage definiert.

Ergebnisse

Zeit ITS (Tage)	
Mittelwert	3,41
Median	2
Standardabweichung	3,07
Minimum	0
Maximum	16

Tabelle 22: Übersicht Liegedauer Intensivstation

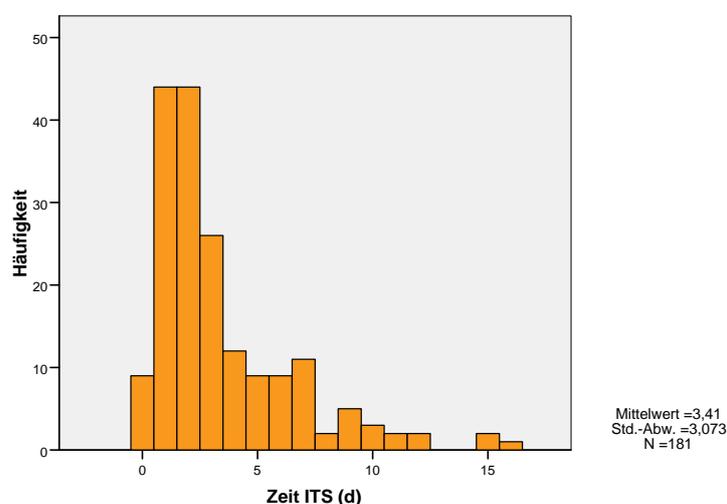


Abbildung 12: Häufigkeit Liegedauer

Liegedauer ITS (Tage)	pankreaspezifische Komplikationen		chirurgische Komplikationen		Relaparatomien	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Mittelwert	3,42 (± 3,08)	3,39 (± 3,09)	3,17 (± 2,31)	3,53 (± 3,39)	3,03 (± 2,38)	3,53 (± 3,26)
Minimum	0	0	0	0	0	0
Maximum	15	16	9	16	10	16
Anzahl Patienten	117	64	60	121	44	137
p	0,849		0,836		0,809	

Tabelle 23: Ergebnisse Auswertung intensivmedizinische Liegedauer des Organspenders

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer des Aufenthaltes des Organspenders auf einer Intensivstation und dem Ergebnis nach PNTX nachgewiesen werden. Betrachtet man die Ergebnisse kann man daraus sogar ersehen, dass sich die

mittlere Liegedauer bei allen Komplikationen im Bereich zwischen drei bis vier Tagen sogar annähernd gleicht.

3.2.6 Serumlipase vor der Organentnahme

Die Pankreaslipase wird in den exokrinen Drüsenzellen des Pankreas synthetisiert. Ihre Aufgabe ist es, im Duodenum die mit der Nahrung aufgenommenen Nahrungsfette in Fettsäuren, Glycerin und Mono- beziehungsweise Diacylglycerine aufzuspalten. In dieser Form können die Nahrungsfette als Mizellen, die mit Hilfe der Gallensalze gebildet werden, über die Enterozyten in den Blutkreislauf aufgenommen werden. Eine Erhöhung der Lipase im Serum kommt vor bei Pankreatitiden, bedingt z.B. durch Abflusshindernisse des Ductus pancreaticus bei Tumoren des Gallenganges oder des Pankreas Kopfes oder nach ERCP [54]. Somit kann eine Erhöhung der Lipase eines Organspenders ein Zeichen für eine beginnende oder schon fortgeschrittene entzündliche Reaktion oder eine durch andere Faktoren bedingte Schädigung des Organs sein. Beispiele hierfür sind eine vorübergehend verminderte Durchblutung im Rahmen einer Hypotension oder einer Asystolie, Vorerkrankungen, Lebensweise oder Todesursache des Spenders [55].

Ob eine Erhöhung der Serumlipase im Organismus des Spenders einen negativen Einfluss auf den frühen postoperativen Verlauf des Organempfängers haben könnte, sollte hier geprüft werden. Zur Auswertung wurde der jeweils letzte gemessene Serumlipasewert des Organspenders vor der Organentnahme herangezogen. Es konnten die Daten von 139 Organspendern ausgewertet werden.

Serumlipase (U/l)	
Mittelwert	77,9
Median	39
Standardabweichung	101,64
Minimum	4
Maximum	606

Tabelle 24: Übersicht über die letzten gemessenen Serumlipasewerte

Ergebnisse

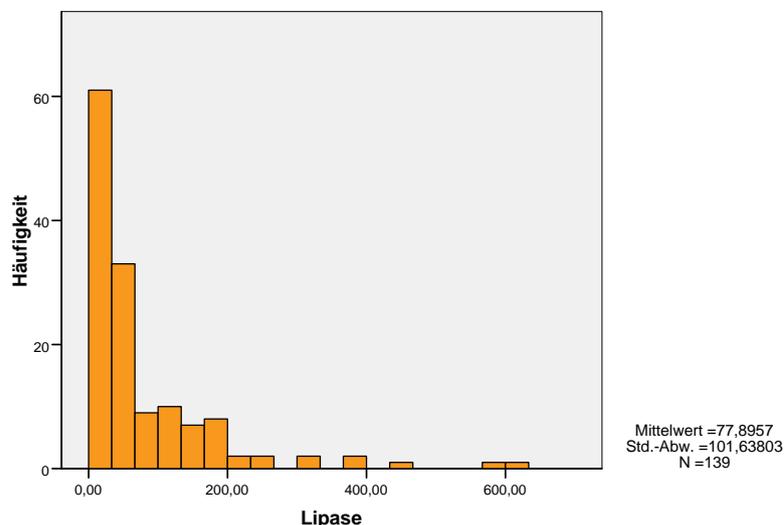


Abbildung 13: Häufigkeit der Serumlipasewerte

Serumlipase (U/l)	pankreasspezifische Komplikationen		chirurgische Komplikationen		Relaparatomien	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Mittelwert	80,22 (± 108,1)	73,76 (± 89,89)	77,96 (± 85,77)	77,87 (± 108,85)	49,91 (± 51,68)	86,27 (± 111,78)
Minimum	4	6	5	4	4	6
Maximum	606	378	434	606	183	606
Anzahl Patienten	89	50	45	94	32	107
p	0,934		0,811		0,128	

Tabelle 25: Ergebnisse Auswertung des letzten gemessenen Serumlipasewertes

Betrachtet man die Ergebnisse der Auswertung zeigt sich für keine der untersuchten Komplikationsgruppen ein signifikanter Einfluss eines erhöhten Serumlipasewertes. Interessanterweise fand sich eine größere Zahl Relaparatomien bei den Patienten, deren Spender einen vergleichsweise niedrigen Serumlipasewert hatten. Der errechnete Mittelwert bei diesen Patienten ist vergleichsweise gering und auch der maximale Serumlipasewert ist, verglichen mit den anderen Maxima, niedrig. Dieser Unterschied ist mit einem p von 0,128 nicht signifikant, lässt sich allerdings auch grafisch darstellen.

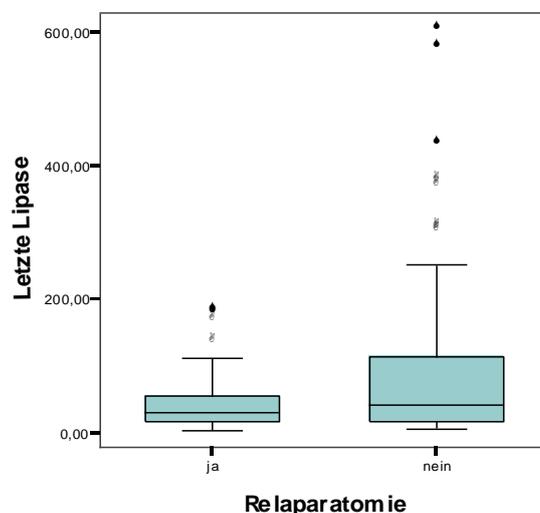


Abbildung 14: Boxplot letzte Serumlipase und Relaparatomien

Ebenfalls sollte untersucht werden, ob sich ein Zusammenhang zwischen der Länge des Aufenthaltes auf einer Intensivstation und der Höhe der letzten gemessenen Serumlipase zeigt. Die Fragestellung lautete, inwiefern sich die Länge der Liegedauer als Stressfaktor auf das Pankreas als Spenderorgan auswirkt. Es wurde angenommen, dass sich dieser Stress des Organs z.B. in Form einer beginnenden Pankreatitis und somit durch erhöhte Lipasewerte äußern könnte. Zur Analyse wurde die mittlere Liegedauer der Organspender von 3,41 Tagen herangezogen und die Patienten anhand dieser Liegedauer in zwei Gruppen unterteilt. Die Spender der ersten Gruppe hatten eine Liegedauer von $\leq 3,41$ Tagen, die der zweiten Gruppe $> 3,41$ Tage.

	Serumlipase (U/l)	
	Gruppe 1 ($\leq 3,41$ Tage)	Gruppe 2 ($> 3,41$ Tage)
Mittelwert	59,6 ($\pm 71,5$)	116,12 ($\pm 139,24$)
Minimum	4	8
Maximum	378	606
Anzahl n	94	45
p	0,005	

Tabelle 26: Vergleich Serumlipasewerte der Organspender in Abhängigkeit von der Liegedauer auf der ITS

Es zeigte sich, dass die Serumlipasewerte, der Spender, die länger als 3,41 Tage auf der Intensivstation lagen signifikant höher sind, als die der Spender mit kürzeren Liegezeiten. Zusätzlich findet sich in der Gruppe 1 ein niedrigerer Minimal – und Maximalwert als in der Gruppe 2. Dieser Unterschied ist bei den Maxima beider Gruppen besonders deutlich ausgeprägt.

3.2.7 Katecholamingabe

Die Notwendigkeit von Katecholamingaben auf Seiten des Organspenders ist ein Zeichen für eine mehr oder weniger ausgeprägte Kreislaufinstabilität. Diese wird in der Literatur als eine der wichtigen Ursachen für schlechte Transplantationsergebnisse genannt [48].

Auch in dieser Untersuchung wurde analysiert, inwieweit eine Kreislaufinstabilität und damit die Notwendigkeit von Katecholamingaben sich auf das Ergebnis nach PNTX auswirkt.

Zur Analyse konnten die Daten von 182 Spendern herangezogen werden. Davon waren 146 (85,4%) im Laufe ihres intensivmedizinischen Aufenthaltes katecholaminpflichtig

und 25 (14,6%) benötigten keine Katecholamingaben. Bei den verabreichten Katecholaminen handelte es sich um Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und Dobutamin.

Katecholamine	Dosierung (Mittelwert in µg/kg/min)
Adrenalin / Noradrenalin	0,11 (0-0,92)
Dopamin / Dobutamin	4 (0-22)

Tabelle 27: Dosierung Katecholamine

	pankreasspezifische Komplikationen		chirurgische Komplikationen		Relaparatomien	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Katecholaminpflichtig (n = 146)	n = 90 61,6%	n = 56 38,4%	n = 45 30,8%	n = 101 69,2%	n = 34 23,3%	n = 112 76,7%
Nicht katecholaminpflichtig (n = 25)	n = 20 80%	n = 5 20%	n = 11 44%	n = 14 56%	n = 9 36%	n = 16 64%
p	0,077		0,195		0,176	

Tabelle 28: Ergebnisse Auswertung Katecholaminpflichtigkeit der Organspender

Es zeigt sich eine tendenziell größere prozentuale Häufigkeit der untersuchten Komplikationen bei den Patienten mit nicht katecholaminpflichtigen Organspendern. Diese Ergebnisse sind aber statistisch nicht signifikant. Beachtet werden muss außerdem die relativ geringe Fallzahl in der Gruppe der nicht katecholaminpflichtigen Organspender.

3.2.8 Asystolie

In der Literatur gilt eine Asystolie des Spenders und die damit verbundene vorübergehende Unterbrechung der Organdurchblutung als ein negativer Prognosefaktor für die PNTX [48] [56]. Ein möglicher Einfluss auf den postoperativen Verlauf sollte auch im Rahmen dieser Arbeit analysiert werden.

Es konnten die Daten von 169 Spendern ausgewertet werden. Bei 14,8 % dieser Spender war im Verlauf eine Asystolie aufgetreten (n = 25). 85,2 % hatten keinen Herzstillstand (n = 124).

Von den 25 Spendern mit Asystolie traten bei 68 % (n = 17) pankreasspezifische Komplikationen auf. Wohingegen bei den Spendern ohne Asystolie in 63,9 % der Fälle (n = 92) eine pankreasspezifische Komplikation zu finden war. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (p = 0,692). Chirurgische Komplikationen fanden sich bei 24 % (n = 6) der 25 Patienten mit Herzstillstand im Verlauf und bei 34,7 % (n = 50) der 124 Patienten ohne Asystolie im Verlauf. Auch hier kann mit einem p von 0,293 keine Signifikanz festgestellt werden. Relaparatomien mussten bei 20 % (n = 5) der Patienten mit Asystolie durchgeführt werden. Bei den Patienten ohne Asystolie war eine erneute Operation in 26,4 % (n = 38) der Fälle notwendig. Es lässt sich bei einem p von 0,498 kein signifikanter Unterschied erkennen.

	pankreasspezifische Komplikationen		chirurgische Komplikationen		Relaparatomien	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Asystolie (n = 25)	n = 17 68%	n = 8 32%	n = 6 24%	n = 19 76%	n = 5 20%	n = 20 80%
Keine Asystolie (n = 124)	n = 92 63,9%	n = 52 36,1%	n = 50 34,7%	n = 94 65,3%	n = 38 26,4%	n = 106 73,6%
p	0,692		0,293		0,498	

Tabelle 29: Auswertung Asystolie des Organspenders

Um den Einfluss einer Unterbrechung des Kreislaufes im Sinne einer ischämischen Schädigung der zu transplantierenden Organe genauer zu untersuchen, wurde außerdem die Dauer der Asystolie betrachtet. Hierbei konnten die Daten von 21 Spendern ausgewertet werden.

Ergebnisse

Dauer Asystolie		
Minuten	Anzahl	Prozent
1	1	4,8
2	3	14,3
4	2	9,5
5	1	4,8
7	2	9,5
10	6	28,6
15	3	14,3
20	1	4,8
25	1	4,8
30	1	4,8
Gesamt	21	100

Tabelle 30: Übersicht über die Asystoliedauer

Zur Analyse wurden die untersuchten Spender in eine Gruppe mit einer Asystoliedauer von weniger als 10 Minuten und eine Gruppe mit einer Asystoliedauer von 10 oder mehr Minuten unterteilt. Dabei fanden sich die in der folgenden Tabelle dargestellten Ergebnisse:

Asystolie (min)	pankreasspezifische Komplikationen		chirurgische Komplikationen		Relaparatomien	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
< 10	n = 4 44,4%	n = 5 55,6%	n = 1 11,1%	n = 8 88,9%	n = 0 0%	n = 9 100%
>= 10	n = 10 90,9%	n = 1 9,1%	n = 3 27,3%	n = 8 72,7%	n = 3 27,3%	n = 8 72,7%
p	0,05		0,591		0,218	

Tabelle 31: Auswertung Asystoliedauer bei Unterteilung in </>= 10 Minuten

Es zeigte sich, dass bei den Patienten, deren Transplantate einer Kreislaufunterbrechung von 10 oder mehr Minuten ausgesetzt waren, signifikant häufiger pankreasspezifische Komplikationen auftraten.

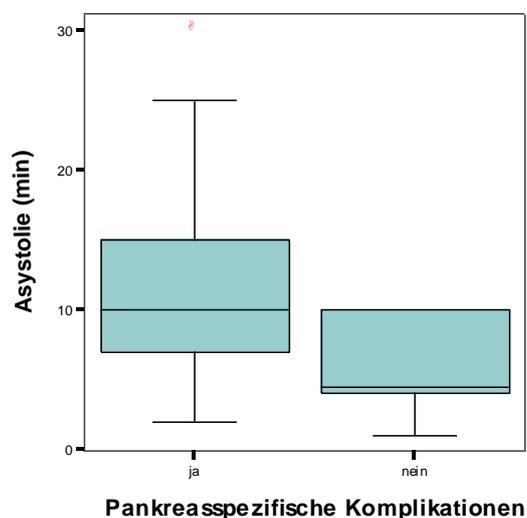


Abbildung 15: Boxplot Asystoliedauer und pankreasspezifische Komplikationen

3.2.9 Blutprodukte

In der Literatur ist in den letzten Jahren die Gabe von Blutprodukten auch bei schwerkranken Patienten kritisch diskutiert worden. Zu den mit der Gabe von Blutprodukten verbundenen Komplikationen gehören Transfusionsreaktionen, erhöhte Mortalität und Morbidität, eine verlängerte Hospitalisation und das Risiko bakterieller und viraler Infektionen [57] [58]. Es sollte untersucht werden, ob sich die Gabe von Blutprodukten negativ auf die frühen Ergebnisse nach PNTX auswirkt.

Analysiert wurden die Daten von 170 Spendern. 79 (46,5%) dieser Spender hatten im Verlauf ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation ein oder mehrere allogene Transfusionen mit Blutprodukten (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate und/ oder Fresh Frozen Plasma) erhalten. Die Zahl der Spender, die keine Transfusionen benötigten, betrug 91 (53,5%).

	pankreasspezifische Komplikationen		chirurgische Komplikationen		Relaparatomien	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Transfusion (n = 79)	n = 45 57%	n = 34 43%	n = 23 29,1%	n = 56 70,9%	n = 15 19%	n = 64 81%
Keine Transfusion (n = 91)	n = 65 71,4%	n = 26 28,6%	n = 33 36,3%	n = 58 63,7%	n = 28 30,8%	n = 63 69,2%
p	0,049		0,323		0,078	

Tabelle 32: Ergebnisse Auswertung Transfusionen des Organspenders

Im Vergleich entwickelten die Patienten, deren Organspender keine Transfusionen erhalten hatten mehr Komplikationen als die Patienten mit transfundierten Spendern. Im Falle der pankreasspezifischen Komplikationen ist dieser Unterschied mit einem p von 0,049 sogar signifikant. Aber auch bei den chirurgischen Komplikationen und den Relaparatomien kann man diese Tendenz erkennen, wenn auch die p – Werte hier nur 0,323 bzw. 0,078 betragen.

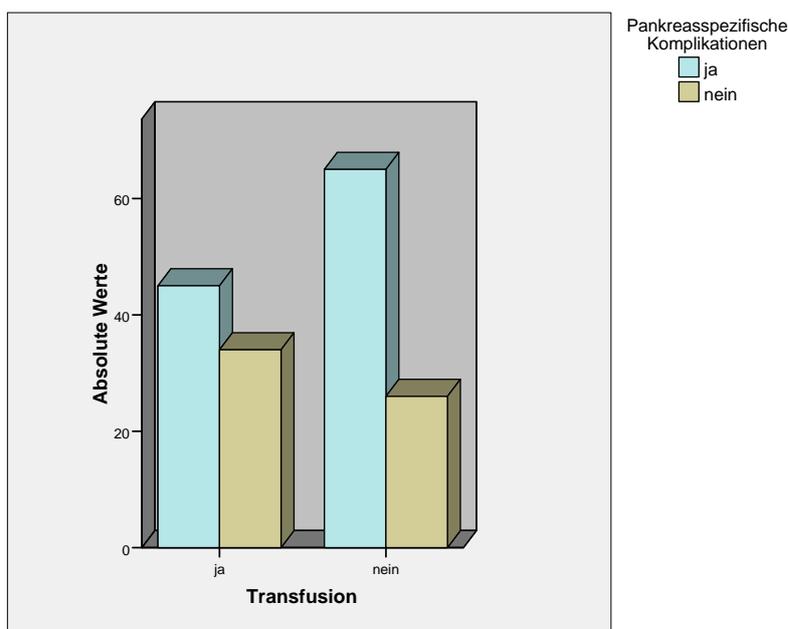


Abbildung 16: Balkendiagramm Transfusionen des Organspenders und pankreasspezifische Komplikationen

Ergebnisse

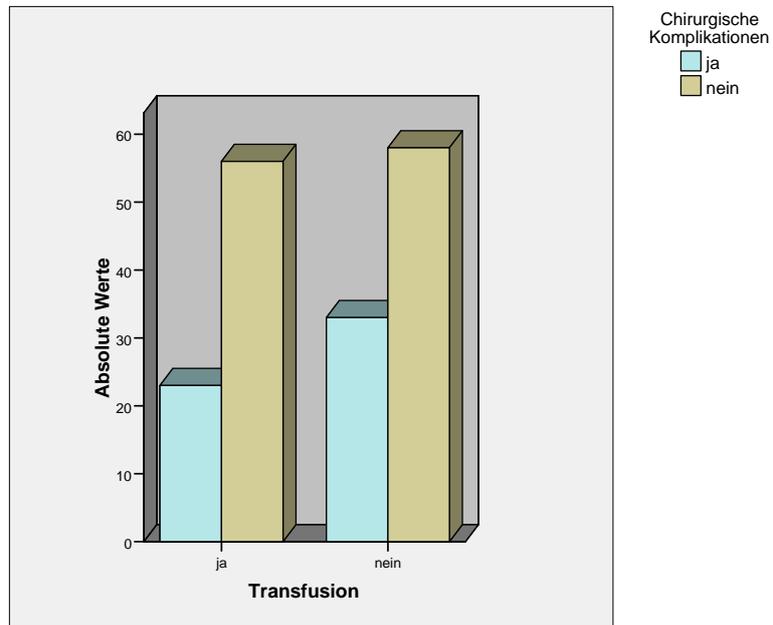


Abbildung 17: Balkendiagramm Transfusionen des Organspenders und chirurgische Komplikationen

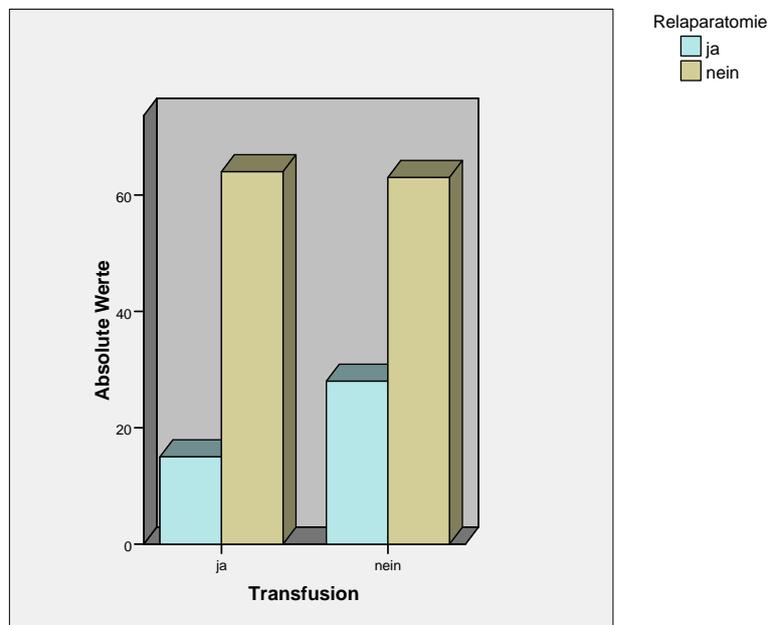


Abbildung 18: Balkendiagramm Transfusionen des Organspenders und Relaparatomien

3.3 Auswertung der Organentnahme

3.3.1 Entnahmeteam

Ob sich Unterschiede im frühen Outcome für die PNTX – Patienten durch die Entnahme der Organe durch ein Team des Virchow - Klinikums (intern) oder durch ein Team eines anderen Krankenhauses (extern) ergeben, wurde analysiert, um den Einfluss der Organauswahl und der Qualität der Organentnahme durch verschiedene Operationsteams zu erfassen.

Hierbei zeigte sich, dass bei 49,4 % der aufgrund der Datenlage auswertbaren 168 Spender (n = 83) die Organentnahme durch ein hauseigenes bzw. internes Team erfolgte. Bei 50,6 % (n = 85) der Spender nahm ein externes Team die Organentnahme vor.

Bei 63,9 % (n = 53) der durch ein internes Team operierten Spender traten pankreas-spezifische Komplikationen auf. Die Häufigkeit bei den extern operierten Spendern ist mit 64,7 % (n = 55) sehr ähnlich (p = 0,908). 33,7 % (n = 28) der Patienten, deren Organe durch ein internes Team entnommen wurden, und 34,1 % (n = 9) der Patienten, deren Organe durch ein externes Team entnommen wurden, hatten eine chirurgische Komplikation (p = 0,958). Relaparotomiert wurden 22,9 % der Patienten (n = 19) mit Entnahme durch ein internes Team und 25,9 % der Patienten (n = 22) mit Entnahme durch ein externes Team (p = 0,652).

	pankreasspezifische Komplikationen		chirurgische Komplikationen		Relaparatomien	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Internes Entnahmeteam (n = 83)	n = 53 63,9%	n = 30 36,1%	n = 28 33,7%	n = 55 66,3%	n = 19 22,9%	n = 64 77,1%
Externes Entnahmeteam (n = 85)	n = 55 64,7%	n = 30 35,3%	n = 29 34,1%	n = 56 65,9%	n = 22 25,9%	n = 63 74,1%
p	0,908		0,958		0,652	

Tabelle 33: Ergebnisse Auswertung Entnahmeteam

3.3.2 Konservierungslösung

Für eine erfolgreiche Organtransplantation ist die Wahl der am besten geeigneten Konservierungslösung von Bedeutung. Die Konservierungslösung muss dabei möglichst gründlich sämtliches Blut aus den Gefäßen des Organs auswaschen, das Organ von innen heraus kühlen und muss unter anderem als Energieträger für die Zellen des Organs fungieren [59] [60] .

Im untersuchten Zeitraum wurden im Virchow – Klinikum im Rahmen der kombinierten Pankreas - Nieren – Transplantation Organe verwendet, die mit der so genannten University of Wisconsin – Lösung (UW, Viaspan®; Bristol – Myers Squibb), oder der Histidin – Tryptophan – Ketoglutarat – Lösung (HTK, Custodiol®; Essential Pharmaceuticals) konserviert wurden.

Es konnten Daten von 171 Spendern erhoben werden. Die Organe von 143 dieser Spender, dies entspricht 83,6%, wurden mit UW – Lösung konserviert und nur bei 28 Transplantationen (16,4%) wurde die HTK – Lösung verwendet.

	pankreasspezifische Komplikationen		chirurgische Komplikationen		Relaparatomien	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
UW (n = 143)	n = 88 61,5%	n = 55 38,5%	n = 42 29,4%	n = 101 70,6%	n = 34 23,8%	n = 109 76,2%
HTK (n = 28)	n = 21 75%	n = 7 25%	n = 14 50%	n = 14 50%	n = 9 32,1%	n = 19 67,9%
p	0,175		0,033		0,351	

Tabelle 34: Ergebnisse Auswertung Konservierungslösung

Im Ergebnis zeigt sich ein signifikant häufigeres Auftreten von chirurgischen Komplikationen bei den Patienten, deren Transplantate in HTK – Lösung konserviert wurden ($p = 0,033$). Auch bei den pankreasspezifischen Komplikationen zeichnet sich eine Tendenz zu weniger Komplikationen bei der Verwendung von UW – Lösung ab, der hier errechnete Unterschied ist mit einem p von 0,175 allerdings nicht signifikant. Beachtet werden muss bei der Interpretation der Ergebnisse die kleine Fallzahl in der HTK – Gruppe.

Ergebnisse

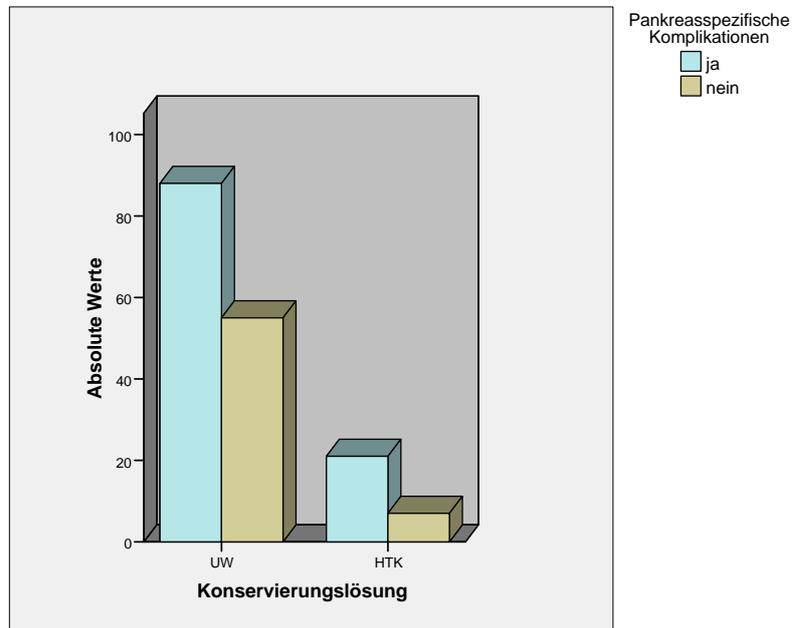


Abbildung 19: Balkendiagramm Konservierungslösung und pankreasspezifische Komplikationen

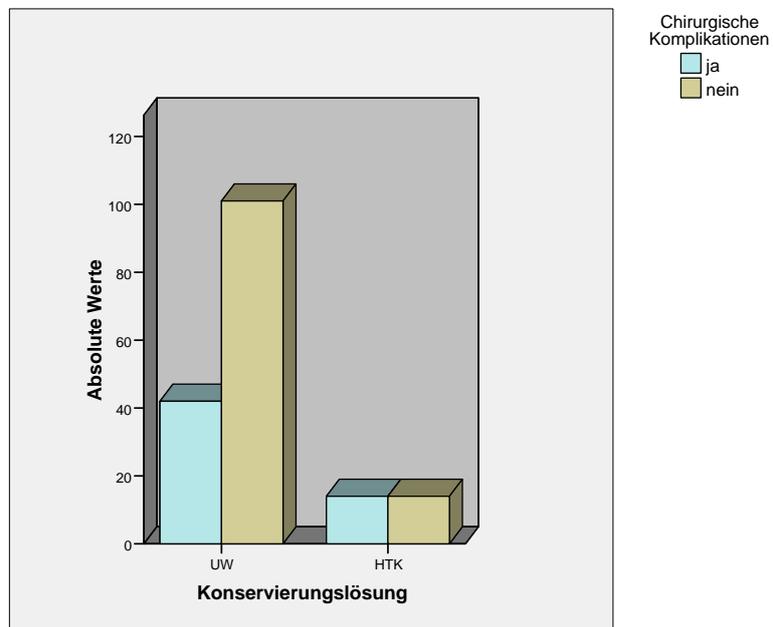


Abbildung 20: Balkendiagramm Konservierungslösung und chirurgische Komplikationen

3.3.3 Perfusionsqualität

Als Perfusion wird das Durchspülen der zu transplantierenden Organe mit der Konservierungslösung bezeichnet. Dieser Vorgang findet noch im Körper des Organspenders statt. Die Qualität der Perfusion hat großen Einfluss auf die Qualität der Konservierung des Transplantates. Eine gute Perfusion führt zu einer verbesserten Konservierung des Organs und somit zu einer besseren Tolerierung der bevorstehenden Ischämiezeit. Aus diesem Grund wird sie vom Operateur des Entnahmeteams in die Kategorien „gut“, „akzeptabel“ oder „schlecht“ unterteilt.

Für die Auswertung der Qualität der Perfusion standen die Daten von 155 Spendern zur Verfügung. Dabei zeigte sich, dass bei der überwiegenden Mehrzahl der Spender (97,4 %, n = 151) die Perfusion als gut eingeschätzt worden war. Lediglich bei 2,6 % (n = 4) war von einer akzeptablen Perfusion die Rede. Bei keinem der ausgewerteten Spender fand sich eine als schlecht beurteilte Perfusion.

Bei der großen Mehrzahl der Patienten, die ihre Organe von einem Spender mit guter Perfusion erhalten hatten, traten in 66,2 % der Fälle (n = 100) pankreasspezifische Komplikationen auf. Chirurgische Komplikationen fanden sich bei 36,4 % dieser Patienten (n = 55). Relaparatomien mussten bei 26,5 % durchgeführt werden.

Bei den Patienten, die die Transplantate von Spendern mit akzeptabler Perfusion erhalten hatten, fanden sich weder chirurgische Komplikationen, noch mussten diese Patienten erneut operiert werden. Lediglich bei einem Patienten kam es zu einer pankreasspezifischen Komplikation, was einer Häufigkeit von 25 % der insgesamt vier Patienten entspricht.

Ergebnisse

	pankreasspezifische Komplikationen		chirurgische Komplikationen		Relaparatomien	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Gute Perfusion (n = 151)	n = 100 66,2%	n = 51 33,8%	n = 55 36,4%	n = 96 63,6%	n = 40 26,5%	n = 111 73,5%
Schlechte Perfusion (n = 4)	n = 1 25%	n = 3 75%	n = 0 0%	n = 4 100%	n = 0 0%	n = 4 100%
p	0,122		0,17		0,299	

Tabelle 35: Ergebnisse Auswertung Perfusion

Aufgrund fehlender Fälle in der Gruppe „schlechte Perfusion“ sind die errechneten Ergebnisse nicht aussagekräftig. Hier kann wegen der geringen Anzahl von Patienten kein Vergleich mit der Gruppe „gute Perfusion“ angestellt werden.

3.3.4 Kalte Ischämiezeit

Die so genannte kalte Ischämiezeit (cold ischemia time, CIT) entspricht dem Zeitraum vom Beginn der Kälteperfusion bis zum Beginn der Anastomosierung des Transplantates im Körper des Organempfängers. Während dieser Zeit wird das Organ auf + 4°C bis + 8°C gekühlt gehalten. Der Einfluss der CIT sollte am hier untersuchten Patientenkollektiv analysiert werden.

Die mittlere CIT der bei uns im Rahmen der PNTX transplantierten Pankreata betrug 585,22 Minuten ($\pm 170,77$), was einem Zeitraum von 9 Stunden und 45 Minuten entspricht. Die kürzeste CIT lag bei 215 Minuten (3 Stunden und 35 Minuten) und die längste CIT bei 1080 Minuten (18 Stunden).

Kalte Ischämiezeit PTx (min)	
Mittelwert	585,22
Median	626
Standardabweichung	170,77
Minimum	215
Maximum	1080

Tabelle 36: Übersicht kalte Ischämiezeit der Pankreastransplantate

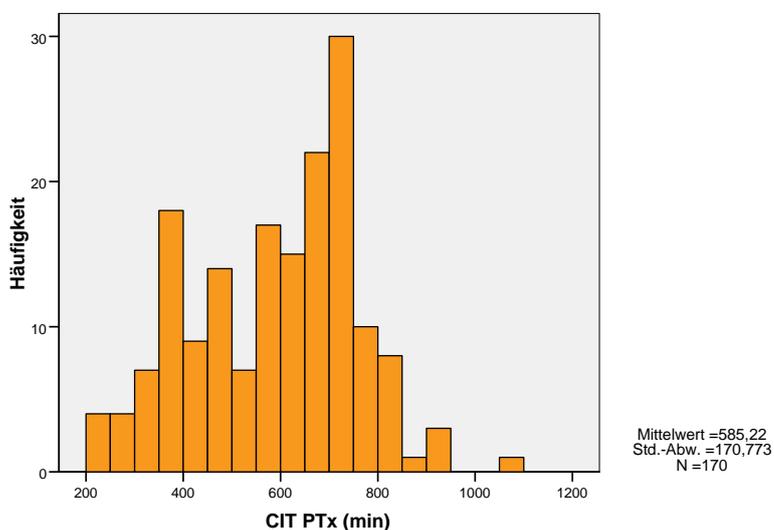


Abbildung 21: Übersicht Verteilung der kalten Ischämiezeit der Pankreastransplantate

Die mittlere CIT der transplantierten Nieren entsprach 658,19 Minuten ($\pm 173,03$; 10 Stunden und 58 Minuten). Dabei fanden sich ein minimaler Zeitraum von 240 Minuten (4 Stunden) und ein maximaler Zeitraum von 1170 Minuten (19 Stunden und 30 Minuten).

Kalte Ischämiezeit NTx (min)	
Mittelwert	658,19
Median	690
Standardabweichung	173,03
Minimum	240
Maximum	1170

Tabelle 37: Übersicht kalte Ischämiezeit der Nierentransplantate

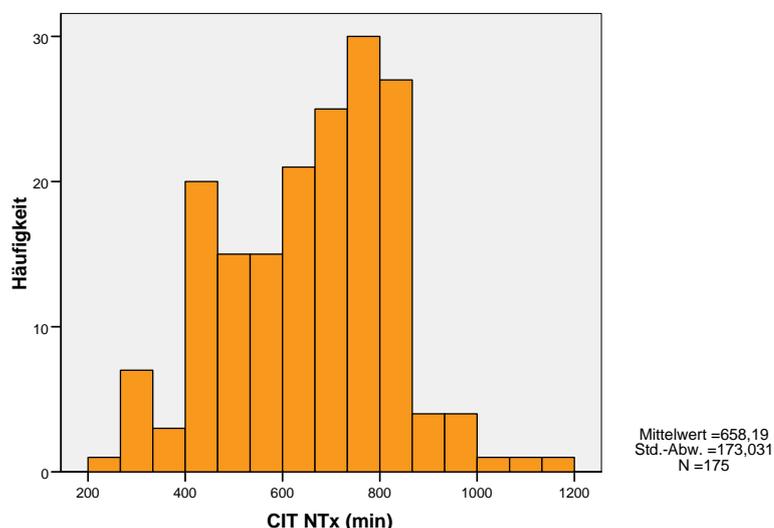


Abbildung 22: Übersicht Verteilung der kalten Ischämiezeit der Nierentransplantate

Es ließen sich für die kalte Ischämiezeit des Pankreastransplantats keine statistisch signifikanten Unterschiede im Auftreten von pankreasspezifischen Komplikationen ($p = 0,909$), chirurgischen Komplikationen ($p = 0,143$) oder der Notwendigkeit einer Relaparatomie ($p = 0,963$) ermitteln. Betrachtet man allerdings die Mittelwerte der CIT bei den chirurgischen Komplikationen und ihre grafische Darstellung lässt sich feststellen, dass die Patienten, bei denen mindestens eine chirurgische Komplikation auftrat tendenziell sogar kürzere kalte Ischämiezeiten des Pankreastransplantates hatten.

Ergebnisse

CIT PTx (min)	pankreasspezifische Komplikationen		chirurgische Komplikationen		Relaparatomien	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Mittelwert	585,13 (± 179,25)	585,39 (± 153,62)	560,33 (± 194,46)	597,77 (± 156,92)	589,48 (± 194,51)	583,82 (± 163,05)
Minimum	215	240	215	240	215	220
Maximum	1080	870	1080	930	1080	907
Anzahl Patienten	114	56	57	113	42	128
p	0,909		0,143		0,963	

Tabelle 38: Ergebnisse Auswertung kalte Ischämiezeit der Pankreastransplantate

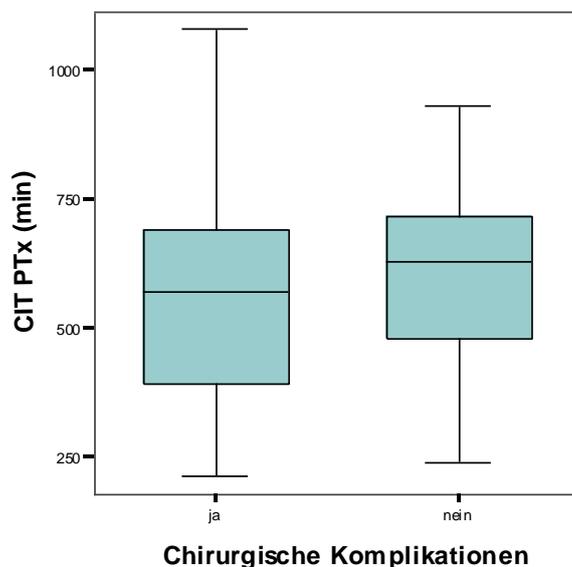


Abbildung 23: Boxplot CIT PTx und chirurgische Komplikationen

Auch für die kalte Ischämiezeit des Nierentransplantats zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer der CIT und dem Auftreten der untersuchten Komplikationen (pankreasspezifisch $p = 0,975$, chirurgisch $p = 0,263$ und Relaparatomien $p = 0,82$).

CIT NTx (min)	pankreasspezifische Komplikationen		chirurgische Komplikationen		Relaparatomien	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Mittelwert	658,77 (± 180,95)	657,05 (± 157,82)	639,61 (± 199,26)	667,64 (± 158,14)	669,11 (± 206,02)	654,52 (± 161,18)
Minimum	240	330	240	330	240	307
Maximum	1170	987	1170	1035	1170	987
Anzahl Patienten	116	59	59	116	44	131
p	0,975		0,263		0,82	

Tabelle 39: Ergebnisse Auswertung kalte Ischämiezeit der Nierentransplantate

3.3.5 Warme Ischämiezeit

Die warme Ischämiezeit (warm ischemia time, WIT) kann in eine erste und eine zweite WIT unterteilt werden. Die erste WIT ist definiert als der Zeitraum zwischen der Unterbrechung der Organdurchblutung im Körper des Spenders und dem Beginn der Kälteperfusion des Organs. Bei der zweiten WIT handelt es sich um den Zeitraum zwischen Entnahme des Organs aus der gekühlten Konservierungslösung und dem Wiederanschluss an den Empfängerkreislauf, also die abgeschlossene Anastomosierung. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die zweite warme Ischämiezeit der Transplantate analysiert.

Für die transplantierten Pankreata ergab sich eine mittlere WIT von 29,87 Minuten. Die kürzeste erfasste WIT dauerte 15 Minuten, die längste 50 Minuten.

Warme Ischämiezeit PTx (min)	
Mittelwert	29,87
Median	30
Standardabweichung	6,84
Minimum	15
Maximum	50

Tabelle 40: Übersicht WIT Pankreastransplantate

Ergebnisse

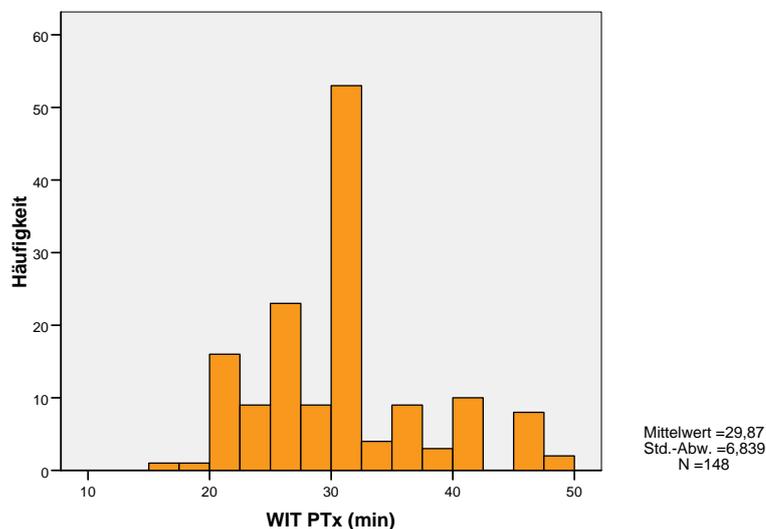


Abbildung 24: Übersicht Verteilung WIT der Pankreastransplantate

Bei der statistischen Auswertung konnte für die Dauer der WIT des Pankreastransplantates und dem Auftreten der untersuchten Komplikationen kein statistisch eindeutig signifikanter Zusammenhang ermittelt werden.

WIT PTx (min)	pankreasspezifische Komplikationen		chirurgische Komplikationen		Relaparatomien	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Mittelwert	30,5 (± 6,85)	28,53 (± 6,69)	31,16 (± 7,24)	29,23 (± 6,57)	31,57 (± 8,32)	29,31 (± 6,21)
Minimum	15	18	20	15	18	15
Maximum	50	45	50	45	50	45
Anzahl Patienten	101	47	49	99	37	111
p	0,07		0,093		0,129	

Tabelle 41: Ergebnisse Auswertung warme Ischämiezeit Pankreastransplantate

Ergebnisse

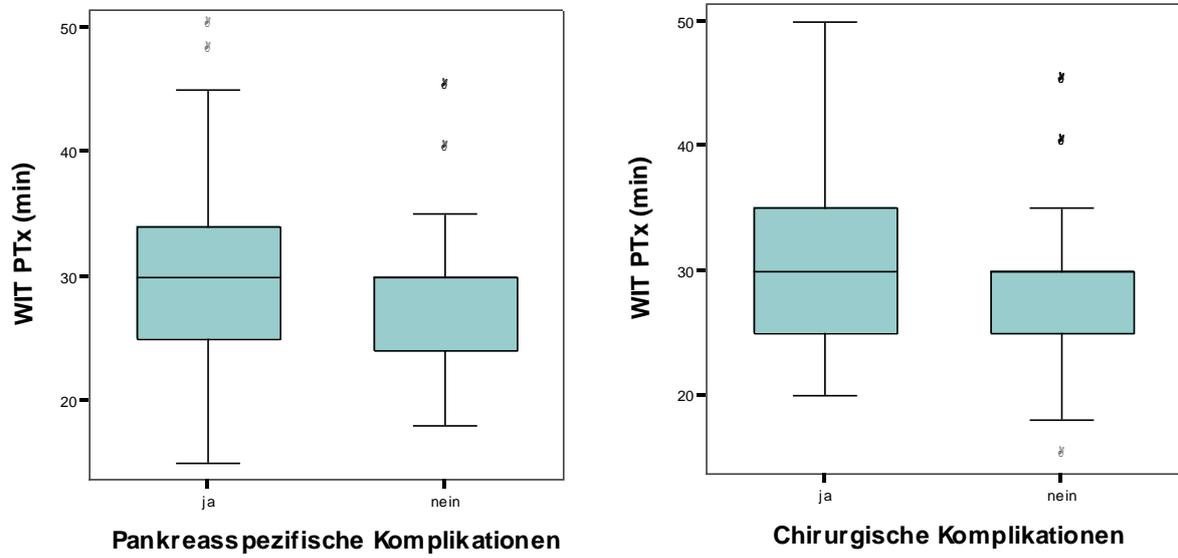


Abbildung 25: Boxplot WIT PTx und pankreasspezifische Komplikationen und Boxplot WIT PTx und chirurgische Komplikationen

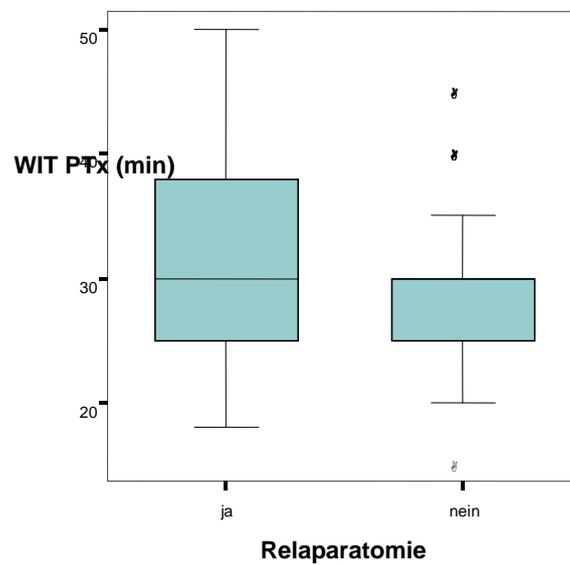


Abbildung 26: Boxplot WIT PTx und Relaparatomien

Die Auswertung zeigt eine geringere mittlere WIT bei den Patienten, die keine der untersuchten Komplikationen entwickelten. Das ermittelte Maximum ist bei allen Patienten, bei denen mindestens eine Komplikation auftrat immerhin um fünf Minuten länger als bei den übrigen Patienten. Zwar ist dieser Unterschied nicht statistisch signifikant, man erkennt aber, dass eine möglichst kurze WIT von Vorteil für das Pankreastransplantat ist. Auch grafisch lässt sich darstellen, dass die Patienten, bei denen postoperative Komplikationen zu verzeichnen waren, eine eher höhere WIT hatten, als die Patienten, bei denen keine Komplikationen auftraten.

Die mittlere WIT der Nierentransplantate betrug 29,81 Minuten, bei einer minimalen Dauer von 19 und einer maximalen Dauer von 60 Minuten.

Warme Ischämiezeit NTx (min)	
Mittelwert	29,81
Median	30
Standardabweichung	5,73
Minimum	19
Maximum	60

Tabelle 42: Übersicht WIT Nierentransplantate

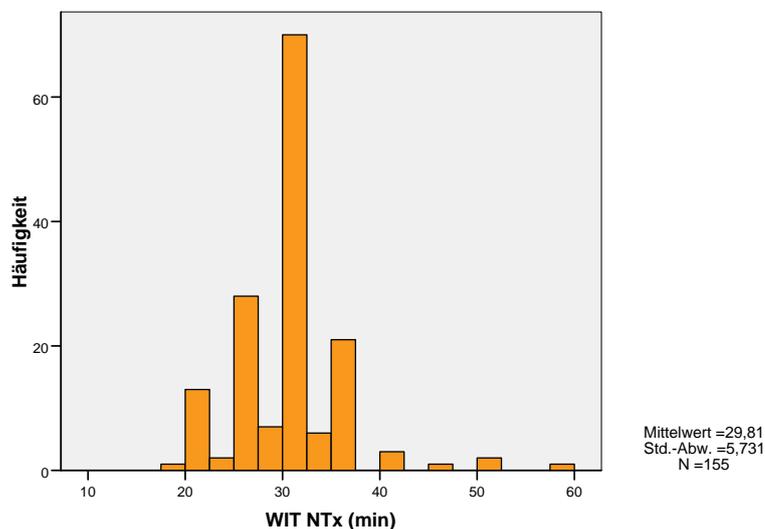


Abbildung 27: Übersicht Verteilung WIT der Nierentransplantate

Für die Dauer der WIT der transplantierten Nieren und die untersuchten Komplikationen konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

WIT NTx (min)	pankreasspezifische Komplikationen		chirurgische Komplikationen		Relaparatomien	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Mittelwert	30,17 (± 6,29)	29,13 (± 4,43)	29,77 (± 5,51)	29,84 (± 5,86)	30,71 (± 6,16)	29,52 (± 5,58)
Minimum	19	20	20	19	20	19
Maximum	60	37	50	60	50	60
Anzahl Patienten	102	53	51	104	38	117
p	0,842		0,63		0,235	

Tabelle 43: Ergebnisse Auswertung warme Ischämiezeit Nierentransplantate

3.4 Auswertung der Organtransplantation – perioperativ

3.4.1 Drainage des exokrinen Pankreassekretes

Möglichkeiten zur Drainage des exokrinen Pankreassekretes nach einer Pankreas-
transplantation ist einerseits die Blase und andererseits das Ileum als so genannte en-
terale Drainage. Bei den im Virchow Klinikum der Charité transplantierten Patienten

wurde bis Mitte 1997 hauptsächlich die Blasendrainage als Duodenozystostomie zur Drainage durchgeführt. Seitdem wird bevorzugt die enterale Drainage angewandt. Da in der Literatur von einer Häufung urologischer Komplikationen und damit verbundener Relaparatomien zur Umwandlung in eine enterale Drainage berichtet wird, sollte in dieser Untersuchung das Patientenkollektiv ebenfalls im Hinblick auf den Vorteil der enteralen Drainage untersucht werden [5] [18] [23].

Es konnten die Daten von 179 transplantierten Patienten zur Auswertung verwendet werden. Davon erhielten 11,2 % (n = 20) vornehmlich im Zeitraum bis Mitte 1997 eine Blasendrainage und 88,8 % (n = 159) eine enterale Drainage.

	pankreasspezifische Komplikationen		chirurgische Komplikationen		Relaparatomien	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Blasendrainage (n = 20)	n = 12 60%	n = 8 40%	n = 4 20%	n = 16 80%	n = 2 10%	n = 18 90%
enterale Drainage (n = 159)	n = 105 66%	n = 54 34%	n = 56 35,2%	n = 103 64,8%	n = 42 26,4%	n = 117 73,6%
p	0,593		0,174		0,108	

Tabelle 44: Ergebnisse Auswertung Blasendrainage vs. enterale Drainage

Bei den Patienten mit enteraler Drainage erbrachte die Auswertung eine Komplikationsrate von 66 % bei den pankreasspezifischen Komplikationen (n = 105) und 35,2 % bei den chirurgischen Komplikationen (n = 56). Relaparatomien waren bei 26,4 % (n = 42) der Patienten mit enteraler Drainage erforderlich.

Für die mit einer Blasendrainage versorgten Patienten ergaben sich Häufigkeiten von 60 % (n = 12) für die pankreasspezifischen Komplikationen, 20 % (n = 4) für die chirur-

Ergebnisse

gischen Komplikationen und 10 % (n = 2) für die durchgeführten Relaparatomien. Insgesamt zeigt die Auswertung eine Tendenz zu mehr chirurgischen Komplikationen und mehr Relaparatomien bei den Patienten, die mit einer enteralen Drainage versorgt wurden. Hier bleibt aber die geringe Fallzahl bei den Blasendrainagen im Vergleich zu den enteralen Drainagen zu beachten, da diese eventuell die Ergebnisse verfälschen könnten.

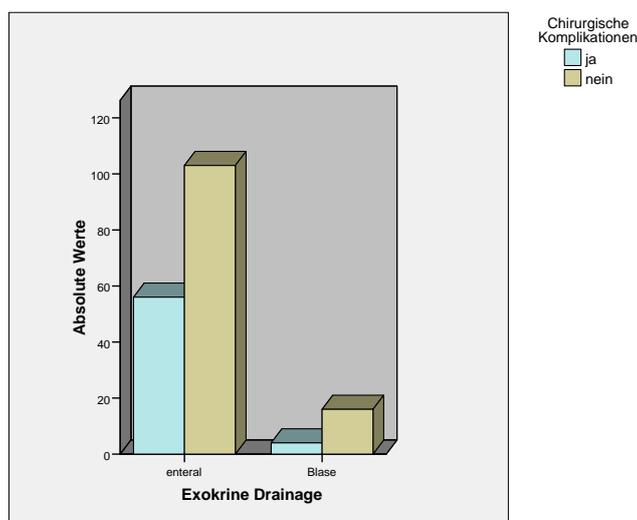


Abbildung 28: Balkendiagramm exokrine Drainage und chirurgische Komplikationen

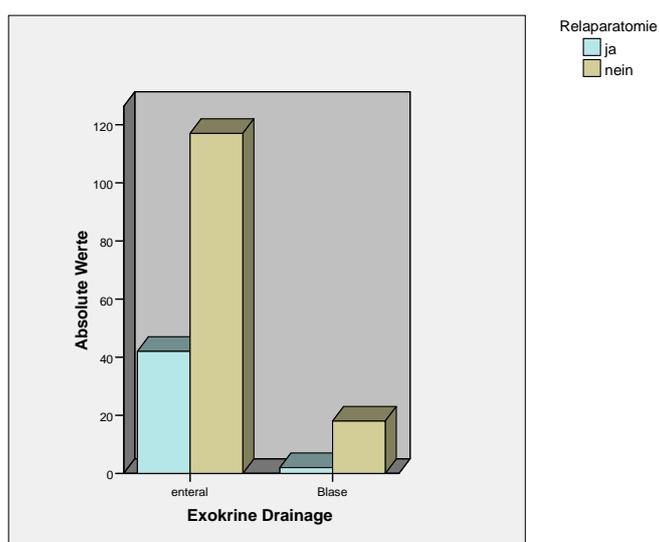


Abbildung 29: Balkendiagramm exokrine Drainage und Relaparatomien

3.4.2 Venöse Anastomose des Pankreastransplantates

Die im Virchow Klinikum transplantierten Patienten erhielten ausnahmslos eine systemisch venöse Drainage, da das von einigen Autoren beschriebene Problem einer Hyperinsulinämie nach Transplantation als vernachlässigbar gering und das Risiko einer Thrombose bei portalvenöser Drainage über die Vena mesenterica gegenüber der systemisch venösen Drainage als größer erachtet wird. Geprüft werden sollte, ob sich bei der venösen Drainage über die Vena iliaca externa Vorteile gegenüber der häufiger durchgeführten venösen Drainage über die Vena cava inferior zeigen.

Es lagen bei 156 Patienten auswertbare Informationen vor. Der überwiegende Teil dieser Patienten (n = 137, die entspricht 87,8 %) wurde mit einer venösen Anastomose über die Vena cava versorgt. Lediglich bei 19 Patienten (12,2 %) wurde der venöse Abfluss über eine Anastomose mit der Vena iliaca externa realisiert.

	pankreasspezifische Komplikationen		chirurgische Komplikationen		Relaparatomien	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
V. cava inferior (n = 137)	n = 90 65,7%	n = 47 34,3%	n = 50 36,5%	n = 87 63,5%	n = 38 27,7%	n = 99 72,3%
V. iliaca externa (n = 19)	n = 11 57,9%	n = 8 42,1%	n = 4 21,1%	n = 15 78,9%	n = 2 10,5%	n = 17 89,5%
p	0,505		0,185		0,16	

Tabelle 45: Ergebnisse Auswertung venöse Anastomose

Betrachtet man die Ergebnisse dieser Auswertung kann man hier ein tendenziell häufigeres Auftreten von chirurgischen Komplikationen und Relaparatomien bei den Patienten erkennen, deren venöse Drainage mit einer Anastomose über die Vena iliaca externa realisiert wurde. Es handelt sich jedoch in keinem dieser Fälle um Komplikationen aufgrund einer Transplantatthrombose. Auch hier muss man die Ergebnisse in Anbetracht der geringen Fallzahl der Vena iliaca externa – Anastomosen kritisch beurteilen.

Ergebnisse

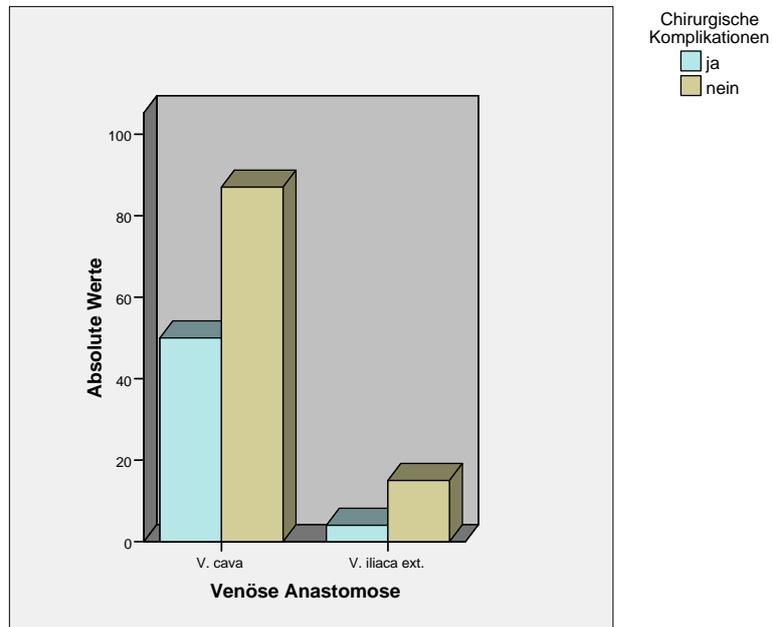


Abbildung 30: Balkendiagramm venöse Anastomose und chirurgische Komplikationen

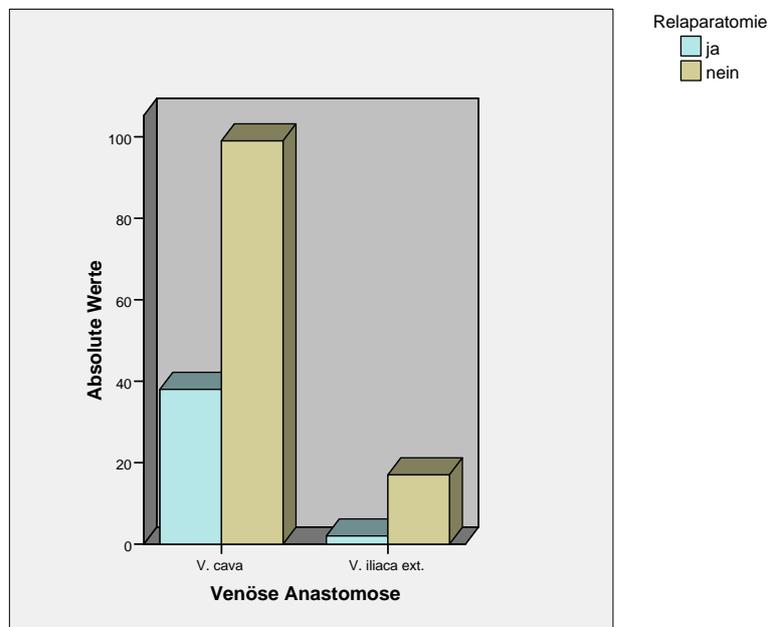


Abbildung 31: Balkendiagramm venöse Anastomose und Relaparatomien

3.4.3 Reperusionsfluss

Bei der Untersuchung der Qualität des Reperusionsflusses sollte überprüft werden, ob ein reduzierter Reperusionsfluss zu einem gehäuften Auftreten postoperativer Komplikationen führen kann. Ein reduzierter Reperusionsfluss könnte durch eine verlängerte Reperusionsischämie das Risiko postoperativer Pankreatitiden erhöhen und insgesamt ein Parameter für operativ schwierige Verhältnisse und ein erhöhtes Risiko früher Komplikationen sein.

Von 159 in dieser Kategorie auswertbaren Patienten hatten 96,2 % (n = 153) einen guten und 3,8 % (n = 6) einen reduzierten Reperusionsfluss. Diese geringe Fallzahl macht die Interpretation der Ergebnisse schwierig. Trotzdem sollen diese im Folgenden dargestellt werden.

	pankreasspezifische Komplikationen		chirurgische Komplikationen		Relaparatomien	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Reperusionsfluss gut (n = 153)	n = 99 64,7%	n = 54 35,3%	n = 55 35,9%	n = 98 64,1%	n = 37 24,2%	n = 116 75,8%
Reperusionsfluss reduziert (n = 6)	n = 5 83,3%	n = 1 16,7%	n = 1 16,7%	n = 5 83,3%	n = 3 50%	n = 3 50%
p	0,665		0,666		0,168	

Tabelle 46: Ergebnisse Auswertung Reperusionsfluss

Man kann deutliche Unterschiede im prozentualen Auftreten der untersuchten Komplikationen bei gutem und bei reduziertem Reperusionsfluss erkennen. Betrachtet man diese Unterschiede, scheinen Relaparatomien bei reduziertem Reperusionsfluss doppelt so häufig wie bei gutem Reperusionsfluss notwendig zu sein. Auch pankreasspezifische Komplikationen treten bei reduziertem Reperusionsfluss zu 20% häufiger auf. Hierbei spielt aber vermutlich auch die geringe Fallzahl von nur sechs Patienten eine entscheidende Rolle, die im Grunde keinen Vergleich der prozentualen Ergebnisse erlaubt.

4 Diskussion

Die Transplantation des Pankreas ist die einzige Möglichkeit, den Typ 1 – Diabetes kausal zu behandeln. Sie kann ein Fortschreiten diabetischer Folgeschäden wie Retinopathie, Neuropathie und Niereninsuffizienz verhindern [1] [9] bzw. rechtzeitig durchgeführt ist die Pankreastransplantation die beste Option ein Auftreten dieser Komplikationen zu vermeiden [1]. Dies gilt vor allem für Patienten, deren Blutzuckerspiegel mittels exogener Insulinzufuhr nur schwer auf normalem Niveau einzustellen ist. Da aber die Pankreastransplantation noch immer mit den höchsten Komplikationsraten aller soliden Organtransplantationen verbunden ist, konnte sie sich als therapeutische und gleichzeitig präventive Maßnahme für Typ 1 – Diabetiker vor Einsetzen einer Niereninsuffizienz bislang nicht durchsetzen [6] [12]. Wullstein et al. verglichen in einer retrospektiven Analyse die Morbidität von Patienten nach simultaner Pankreas – Nieren – und alleiniger Nierentransplantation und fanden dabei eine erhöhte Krankenhausmorbidität, bestimmt vor allem durch Relaparatomien und Wundinfektionen, der Patienten nach PNTX [12].

Auch für die Pankreastransplantation gilt, dass das Missverhältnis zwischen Organangebot und der Nachfrage weltweit immer weiter zunimmt [48]. Gleichzeitig stieg die Zahl der Patienten auf der Warteliste für eine PNTX sehr stark an, in der Zeit von 1995 bis 2005 um mehr als 150% [2] [7], wobei die Anzahl der durchgeführten Pankreas – Nieren – Transplantationen im selben Zeitraum nur wenig, etwa um 21%, angestiegen ist [46] [51] [61]. Die Zeit auf der Warteliste für eine PNTX hat sich verlängert, wenn sie auch mit durchschnittlich 12 Monaten im Vergleich zu anderen soliden Organtransplantationen noch relativ kurz ist [1] [7]. Der Grund hierfür liegt darin, dass denjenigen Patienten, die auf eine kombinierte Transplantation von Pankreas und Niere warten, bei der Organvergabe der Vorzug vor der alleinigen Nieren – oder Pankreastransplantation gegeben wird. Durch die Verlängerung der Wartezeit kam es laut IPTR zu einem Anstieg der Todesfälle auf der Warteliste der PNTX von 85 auf 95 pro 1000 Patientenjahre [2]. Einer der Gründe für diesen Organmangel könnten die besonders hohen Anforderungen, die aufgrund der hohen Komplikationsraten an die Organspender der SPK gestellt werden, darstellen [46].

Betrachtet man diese Fakten, wird die Notwendigkeit, mehr Spender zu rekrutieren deutlich. Um dies zu erreichen, sollte in dieser Arbeit untersucht werden, inwieweit eine Erweiterung von Kriterien, die bislang teilweise als Ausschlusskriterien gelten, wirklich zu einem schlechteren Outcome für die Organempfänger oder das transplantierte Organ führen. Außerdem sollten in Anbetracht der immer noch sehr hohen Komplikationsrate der PNTX im Vergleich zu anderen soliden Organtransplantationen die negativen Einflussfaktoren auf das Outcome kritisch betrachtet werden. Ziel für die Zukunft könnte es sein, die Pankreastransplantation durch Reduktion aller negativen Einflussfaktoren so sicher zu machen, dass sie auch Patienten ermöglicht werden kann, bei denen es noch nicht zu einer terminalen Niereninsuffizienz gekommen ist. Im besten Fall, um das Fortschreiten der diabetischen Folgeschäden und somit auch die Verschlechterung der Nierenfunktion zu verhindern.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Arbeit dargestellt und hinsichtlich ihrer Bedeutung für die PNTX und somit für die Therapie des Typ 1 – Diabetes mit terminaler Niereninsuffizienz besprochen werden.

4.1 Spendermerkmale

4.1.1 Alter

Gemeinhin werden bisher nur Organspender, die jünger als 45 Jahre sind für die Pankreasspende zugelassen. Diese Altersgrenze ist ein in der Literatur häufig diskutiertes Thema [46] [51] [61] [62]. Neben einer kardiovaskulären Todesursache und der Kreislaufinstabilität des Spenders gilt besonders das Alter über 45 Jahre als negativer Prognosefaktor für die Ergebnisse der PNTX [46] [51] [63]. Es mehren sich aber die Hinweise, dass auch ein höheres Spenderalter sowie eine kardiovaskuläre Todesursache und die Übergewichtigkeit des Spenders nicht zwangsläufig zu schlechteren Transplantationsergebnissen führen [46] [51] [61] [64].

Salvalaggio et al. analysierten die Daten von 8850 simultan Pankreas – Nieren – transplantierten Patienten, von denen 776 die Organe von Spendern > 45 Jahren („alte Spender“) erhalten hatten. Sie fanden dabei heraus, dass die Patienten nach PNTX mit

einem alten Spenderorgan einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patienten auf der Warteliste für die Transplantation haben [51]. Boggi et al. fanden in ihrer retrospektiven Analyse von 100 Pankreastransplantationen mit erweiterten Spenderkriterien (Alter >45, Kreislaufinstabilität mit Katecholamingaben) ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Transplantationsergebnissen der erweitert transplantierten Patientengruppe und der Gruppe der klassischen Pankreasspender. Gleichzeitig konnten sie ihren Spenderpool dabei mehr als verdoppeln [46].

Diese Beobachtungen spiegeln sich in anderen Untersuchungen wieder [64] und sie decken sich auch weitestgehend mit den Ergebnissen dieser Arbeit. Es konnte im Hinblick auf den frühen postoperativen Verlauf kein signifikanter Vorteil für die Patientengruppe mit Transplantaten von Spendern unter 45 Jahren nachgewiesen werden. Ein Überschreiten der gängigen Altersgrenze von 45 Jahren des Pankreasspenders wirkt sich für den frühen postoperativen Verlauf der in dieser Arbeit untersuchten Patienten nicht negativ aus. Wenn auch bei den Patienten mit Spenderorganen < 45 Jahren tendenziell weniger chirurgische Komplikationen auftraten.

Betrachtet man die Altersverteilung bei den untersuchten Komplikationen losgelöst von dieser Altersgrenze, sind allerdings ein signifikant selteneres Auftreten von pankreaspezifischen Komplikationen und signifikant seltener notwendige Relaparatomien bei generell jüngeren Spendern zu beobachten. Dabei ist zu beachten, dass sich bei einer Gegenüberstellung der Patienten mit und ohne entsprechende Komplikationen für das Spenderalter Mittelwerte im Bereich zwischen 31 und 38 Jahren finden. Unterschiede in dieser Alterskategorie würden in der Praxis wohl nie Anwendung in Form einer eventuellen Ablehnung z.B. eines 38 jährigen Spenders finden. Obwohl auch Stratta et al. das Alter des idealen Pankreasspenders mit 10 bis 40 Jahren angeben [64] und Odorico et al. ein höheres Spenderalter als Risikofaktor für einen schlechteren postoperativen Glukosestoffwechsel nennen [62].

Der Einfluss des höheren Spenderalters ist im Patientenkollektiv dieser Untersuchung nicht sicher von dem Einfluss des Gewichts des Organspenders zu trennen. Hier findet sich ein statistisch eindeutiger Zusammenhang zwischen Spenderalter und Spender – BMI. Ältere Spender waren demnach eher übergewichtig als jüngere und bei den Empfängern dieser Organe traten häufiger pankreasspezifische Komplikationen auf bzw.

waren häufiger Relaparatomien notwendig. Der Einfluss dieser Faktoren lässt sich nicht eindeutig trennen. Es kann daher nicht endgültig ausgeschlossen oder bestätigt werden, dass das Spenderalter ein negativer prognostischer Faktor für das frühe Outcome nach PNTX ist.

Trotzdem muss man sich die Frage stellen, ob die Ablehnung älterer Organe vertretbar ist, betrachtet man die zunehmende Organknappheit und Tatsache, dass ein Patient auf der Warteliste eine höhere Sterblichkeitsrate hat, als ein Patient mit einem „alten“ Pankreastransplantat. Selbst wenn man den Einflussfaktor BMI als mögliche Ursache für die Ergebnisse ausblendet und somit ebenfalls ein ideales Spenderalter unter 40 Jahren annimmt, bleibt diese Tatsache bestehen. Auch Singh et al. kommen in einer 2008 veröffentlichten Untersuchung zu dem Schluss, dass die Pankreata von älteren Spendern eine bisher nur unzureichend genutzte Ressource darstellen [65]. Stegall et al. gehen sogar so weit zu schlussfolgern, dass viele qualitativ gute Pankreata durch die strengen Akzeptanzkriterien und durch eine verbesserbare Kommunikation und Kooperation zwischen den organvergebenden Stellen und den Kliniken, die die Organe erhalten, für die Transplantation verloren gehen [66]. Krieger et al. kommen in einer 2003 veröffentlichten Untersuchung trotz der Tatsache, dass sie bei älteren Spendern ein leicht erhöhtes Transplantationsrisiko fanden, zu dem Schluss, dass auch „nicht ideale“ Spender den Spenderpool sinnvoll erweitern könnten [61].

Im Rahmen dieser Arbeit konnte kein Nachteil für die Patienten nachgewiesen werden, deren Organspender älter als 45 Jahre waren. Betrachtet man dieses Ergebnis, kann eine Liberalisierung der Spenderauswahl bezüglich der gängigen Altersgrenze von 45 Jahren befürwortet werden.

4.1.2 Geschlecht

Es ist bekannt, dass sowohl das Spender – als auch das Empfängergeschlecht den Transplantationserfolg bei isolierter Nieren -, Leber – und Herztransplantation beeinflussen [67]. Über einen möglichen Einfluss des Geschlechts bei der kombinierten Nieren – Pankreas – Transplantation ist bisher wenig bekannt.

Schäffer et al. untersuchten an der Universitätsklinik Bochum alle in der Zeit zwischen 1994 und 2005 bei ihnen simultan Pankreas – Nieren –transplantierten Patienten hinsichtlich der Unterschiede im Outcome für weibliche oder männliche Organspender. Dabei zeigte sich, dass die Empfänger, die das Transplantat eines weiblichen Spenders erhalten hatten signifikant früher und häufiger akute Rejektionen entwickelten. Im Langzeitverlauf stellte sich die Konstellation männlicher Spender und weiblicher Empfänger in Bezug auf die Nieren – und Pankreasfunktion als besonders günstig dar [68].

Diese Ergebnisse decken sich mit dem, in dieser Untersuchung festgestellten, tendenziell häufigeren Auftreten pankreasspezifischer Komplikationen bei Patienten, die die Organe eines weiblichen Spenders erhalten haben. Gleichzeitig findet sich für das mittlere Alter der weiblichen Spender ein signifikant höheres Lebensalter als bei den männlichen Spendern. Es ist also nicht auszuschließen, dass das Alter des Spenders die Ergebnisse bezüglich des Geschlechts negativ beeinflusst. Diese Tatsache findet sich ebenfalls in der Bochumer Studie. Ein Unterschied im Outcome nach einer Transplantation in Abhängigkeit vom Spendergeschlecht konnte für andere Organe, z.B. der Niere, des Herzens und der Leber, bereits nachgewiesen werden [67].

Es zeigt sich, dass auch bei der kombinierten Pankreas – Nieren – Transplantation das weibliche Geschlecht des Spenders ein negativer prognostischer Faktor sein kann. Geht man davon aus, dass auch ein höheres Spenderalter, das sich offenbar vor allem bei weiblichen Spendern findet, ein Risikofaktor für das Outcome nach PNTX ist, muss diese Konstellation (weiblicher Spender und höheres Lebensalter) beim postoperativen Monitoring der Patienten besonders beachtet werden. Diskutiert werden muss, ob eine engmaschigere Kontrolle der Organfunktion und ggf. eine Anpassung der Immunsuppression solcher Patienten das Auftreten postoperativer Komplikationen verhindern können.

Dass das Geschlecht für die Ergebnisse nach Pankreastransplantationen eine Rolle spielt, konnten auch Colling et al. bestätigen. Sie untersuchten diesen Aspekt bezüglich des Empfängergeschlechts und fanden ein vermehrtes Pankreastransplantatversagen innerhalb der Gruppe der weiblichen Empfänger [69].

Doch für einen Ausschluss weiblicher Spender oder ein mögliches Anpassen der Konstellation von Spender – und Empfängergeschlecht bei der Organvergabe reichen die bisher veröffentlichten Ergebnisse nicht aus. Auch müssen hier mögliche Störfaktoren wie z.B. ein höheres Lebensalter, eine größere Thromboseneigung und die Todesart des Spenders bedacht werden.

4.1.3 BMI

Eine Adipositas des Transplantatempfängers gilt für alle soliden Organtransplantationen als Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen nach der Transplantation [47]. Vor allem die Zahl der postoperativ auftretenden chirurgischen Komplikationen, wie Narbenhernien und intraabdominelle Infektionen, ist bei diesen Patienten im Vergleich zu Normalgewichtigen erhöht [47] [70] [71].

Aber auch das Übergewicht eines Spenders beeinflusst das Ergebnis der Transplantation negativ. Dies ist sowohl für die Lebertransplantation, durch eine Steatosis hepatis des Transplantates, als auch für die Nierentransplantation nachgewiesen [72] [73]. Humar et al. beschrieben diesen negativen Einfluss auch für die Pankreastransplantation [47]. Sie analysierten die Ergebnisse von 711 Pankreastransplantationen, die von ihnen in der Zeit von 1994 bis 2001 durchgeführt wurden. Dabei waren 61% der Pankreastransplantate von normalgewichtigen ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$), 28% von leicht übergewichtigen ($\text{BMI} 25 - 30 \text{ kg/m}^2$) und 11% von stark übergewichtigen Spendern ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$). Sie konnten eine deutlich höhere Inzidenz chirurgischer Komplikationen bei den Patienten mit Organen aus den Gruppen der leicht und stark übergewichtigen Patienten nachweisen. Die häufigste Ursache für diese Komplikationen waren intraabdominelle Infektionen. Die Transplantatfunktion nach einem bzw. drei Jahren unterschied sich in den verschiedenen Gruppen nicht. Krieger et al. fanden in ihrer retrospektiven Analyse von 620 PNTX – Patienten ebenfalls eine signifikant erhöhte Anzahl intraabdomineller Infektionen bei den Patienten, die ihre Organe von einem adipösen Spender erhalten hatten [61].

Aufgrund dieser höheren Komplikationsraten werden im Eurotransplantraum die Pankreata von Organspendern mit einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ nicht mehr regelhaft alloziert und meist im Rahmen einer Inselzelltransplantation genutzt [48].

Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, dass ein hoher BMI des Spenders signifikant mit einer häufigeren Notwendigkeit von Relaparatomien auf Seiten des Empfängers verbunden ist. Als mögliche Ursache kommen, wie auch bei Humar et al., intraabdominelle Infektionen in Betracht. Ursächlich für die höhere Infektionsrate können Fettdepots in und um das Pankreas sein. Durch die nur geringe Perfusion des Fettes kommt es leicht zu Nekrosen, die wiederum als Nährboden für Infektionen dienen können [47]. Aber auch hier kann das durchschnittlich höhere Alter übergewichtiger Patienten als negativer Einflussfaktor nicht ausgeschlossen werden. Der Einfluss dieser beiden Faktoren – hoher BMI und hohes Alter – lässt sich, wie auch schon bei der Analyse des Spenderalters, nicht eindeutig trennen.

Gemäß der gängigen Einteilung des BMI (bis 24,9 normalgewichtig, ab 25 bis 29,9 Übergewicht und ab 30 Adipositas [40]) erfolgte bezüglich der untersuchten Komplikationen eine detailliertere Analyse des Spendergewichts anhand dieser Klassifizierung. Dabei fanden sich keine signifikanten Unterschiede für die Patienten der Gruppen BMI < 25 , BMI ≥ 25 und der Gruppen BMI < 30 und > 30 , wobei die Auswertung des BMIs > 30 aufgrund der kleinen Gruppengröße von vier Spendern nicht repräsentativ ist. Hier kann vermutet werden, dass die Organe adipöser Spender bereits bei der Auswahl der Transplantatorgane aufgrund verminderter Qualität, z.B. durch eine Verfettung des Organs, als nicht transplantabel eingestuft und somit nicht transplantiert wurden. Oder aufgrund der oben beschriebenen Praxis im Eurotransplantraum nicht alloziert wurden.

Da die Organfunktion und das Transplantatüberleben durch den hohen BMI scheinbar nicht negativ beeinflusst werden, können übergewichtige Spender nicht generell als Pankreasspender ausgeschlossen werden [47]. Auch für einen Spender – BMI > 30 befürworten Stegall et al. in ihrer Untersuchung erweiterter bzw. möglicherweise erweiterbarer Spenderkriterien die Akzeptanzkriterien für die Pankreastransplantation zu liberalisieren [66].

Insgesamt erscheint die Adipositas des Organspenders als Risikofaktor für postoperative Infektionen und daraus resultierende Relaparatomien, dem es während der Implantation des Pankreastransplantates durch besonders sorgfältige Entfernung von Fettdepots Rechnung zu tragen gilt [47]. Trotzdem zeigen die Transplantate eine mit der von normalgewichtigen Spendern vergleichbare Funktion, so dass eine Liberalisierung der Spenderauswahl bezüglich des BMI als sinnvoll erscheint, solange die Qualität bei der Organauswahl durch eine gewissenhafte Beurteilung der Parenchymqualität gewahrt bleibt.

4.1.4 Blutgruppe

Bei der Betrachtung der Blutgruppenhäufigkeiten der Bevölkerung Mitteleuropas findet man für die Blutgruppe A eine Häufigkeit von 43,3%, für O 39,8%, für B 11,1% und für AB 5,8% [52]. Die Blutgruppen der in dieser Arbeit untersuchten Organspender weichen nur geringfügig von dieser Verteilung ab: A = 40,4%, O = 41%, B = 13,5% und AB = 5,1%.

Ein Einfluss der Spenderblutgruppe auf die Ergebnisse nach Pankreastransplantationen wurde bisher nur wenig untersucht. Hartgrink et al. führten 1988 bis 1989 eine multizentrische Studie an sechs europäischen Transplantationszentren durch, bei der sie herausfanden, dass ein Übereinstimmen der Blutgruppen von Spender und Empfänger das Überleben des Pankreastransplantates signifikant positiv beeinflusste. Gleichzeitig konnten sie feststellen, dass sich ein signifikanter Vorteil für die Blutgruppe O fand [74]. Ein möglicher Einflussfaktor könnte hier die relative Häufigkeit dieser Blutgruppe in Mitteleuropa, verbunden mit einer im Verhältnis zu anderen Blutgruppen kürzeren Wartezeit auf eine Transplantation, sein.

In der vorliegenden Arbeit konnte kein Vorteil einer der Blutgruppen bezüglich der untersuchten Komplikationen nachgewiesen werden. Auch eine Überprüfung der Daten auf eine möglicherweise erhöhte Inzidenz der untersuchten Komplikationen bei den Patienten, deren Organe zwar blutgruppenkompatibel aber nicht übereinstimmend (Gruppe „Mismatch“) transplantiert wurden, erbrachte kein signifikantes Ergebnis. Allerdings

muss hier beachtet werden, dass die Fallzahl in der Gruppe „Mismatch“ mit 11 Patienten im Vergleich zu „Match“ – Gruppe sehr gering ist.

Die Blutgruppe eines Spenders kann nicht als Prognosefaktor für das Outcome nach PNTX gewertet werden. Es besteht jedoch die theoretische Möglichkeit, dass eine seltenere Blutgruppe durch eine längere Zeit auf der Warteliste der PNTX mit schlechteren Transplantationsergebnissen verbunden ist. Denn während dieser Wartezeit findet ein stetes Fortschreiten der diabetischen Folgeerkrankungen, verbunden mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten, statt. Jedoch ist die Wartezeit auf eine PNTX verglichen mit anderen Organtransplantationen relativ kurz.

4.1.5 Verweildauer Intensivstation

Bei der Untersuchung des Einflusses der Liegedauer des Spenders auf einer Intensivstation stellt sich vor allem die Frage nach dem Einfluss der intensivmedizinischen Betreuung und der Schwere der Grunderkrankung bzw. dem Allgemeinzustand des Spenders. Der „Stressfaktor Intensivstation“ wurde bisher in verschiedenen Untersuchungen thematisiert. Während eines Aufenthaltes auf einer Intensivstation wirken physische, psychische und umweltbedingte Stressoren auf den Organismus eines Patienten ein. Solche Stressoren sind u.a Schmerz, ein fehlender Tag – Nacht – Rhythmus, Medikamente und ein permanenter Geräuschpegel z.B. durch Monitore [75]. Jackson et al. untersuchten 2009 [76] den Einfluss eines intensivmedizinischen Aufenthaltes auf die psychische Verfassung von Patienten. Eine wesentliche Rolle spielten dabei die psychische Stabilität der Patienten, aber auch der Einfluss der zahlreichen Medikamente wie Sedativa, Narkotika und organische Faktoren wie Hypoxämie und Dysregulationen des Glukosestoffwechsels. Ein Zeichen für die schwierige Situation in der sich der Organismus eines intensivmedizinisch behandelten Patienten befindet, ist das Stressulcus der Magenschleimhaut. Es handelt sich dabei um ein sehr häufig auftretendes, pathophysiologisch aber noch nicht vollständig verstandenes Krankheitsbild. Mögliche Ursachen könnten erhöhte Kortisonspiegel und die zahlreichen Medikamente sein, die intensivmedizinisch behandelte Patienten erhalten [77].

Auch Organspender sind in den meisten Fällen über einen unterschiedlich langen Zeitraum diesen Bedingungen ausgesetzt. Über den Einfluss auf das Transplantationsergebnis gibt es bisher leider keine ausführlichen Untersuchungen. Trotzdem taucht ein langer intensivmedizinischer Aufenthalt in der Literatur hin und wieder als limitierender Faktor bei der Spenderauswahl auf. So führten Vinkers et al. eine Untersuchung durch, bei der die Spender mit Hilfe des Preprocurement Pancreas Suitability Scores in geeignet oder nicht geeignet unterteilt werden sollten. Dabei wurden die Organe von Spendern mit einer intensivmedizinischen Liegedauer von drei oder mehr Tagen nicht akzeptiert [48]. Und auch Michalak et al. nennen in ihren 2003 veröffentlichten Ergebnissen einen ITS – Aufenthalt von mehr als sieben Tagen als Ausschlusskriterium für die Akzeptanz eines Spenders für die PNTX [53].

In dieser Untersuchung betrug die mittlere Liegedauer auf der ITS 3,41 Tage, bei einem Maximum von 16 Tagen und einem Minimum von unter 24 Stunden. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Länge des Aufenthaltes und dem Auftreten der untersuchten Komplikationen festgestellt werden. Bei allen Komplikationen ist die mittlere Liegedauer mit einem Zeitraum zwischen drei bis vier Tagen sogar annähernd gleich. Trotz des fehlenden Einflusses der Liegedauer auf das Auftreten von Komplikationen sollte untersucht werden, ob sich ein längerer ITS - Aufenthalt als Stressor in Form erhöhter Lipasewerte äußern könnte. Die Spender wurden anhand der mittleren Liegedauer in eine Gruppe mit einer Liegezeit von genau oder weniger als 3,41 Tagen und eine Gruppe mit einer Liegedauer von mehr als 3,41 Tagen unterteilt. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Spender, die sich länger als 3,41 Tage auf der Intensivstation aufhielten, signifikant höhere Lipasewerte hatten als die Patienten mit einer kürzeren Liegedauer.

Der Einfluss der intensivmedizinischen Behandlung und vor allem auch die Frage, ob ein längerer Aufenthalt mit einem schlechteren Outcome nach PNTX verbunden ist, wurde bisher zu wenig untersucht und sollte Gegenstand des Interesses bleiben.

4.1.6 Serumlipase vor der Organentnahme

Eine Erhöhung der Serumlipase des Spenders vor der Organentnahme könnte ein Zeichen für eine beginnende oder bereits eingetretene Schädigung des Organs sein. Aus

diesem Grund sind sowohl Serumlipase als auch Serumamylase Gegenstand des Interesses bei der Auswahl geeigneter Spender für die Pankreastransplantation.

Odorico et al. analysierten die Ergebnisse von 255 in der Zeit von 1992 bis 1996 durchgeführten PNTX. Sie konnten dabei zwar einen Zusammenhang zwischen erhöhten Amylasewerten des Spenders und dem Auftreten einer postoperativen Pankreatitis nachweisen, dieser war aber nicht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten chirurgischer Komplikationen oder einem Transplantatverlust verbunden [62]. Wullstein et al. führten eine retrospektive Analyse aller im Eurotransplant angebotenen Pankreata (n = 1360) im Zeitraum zwischen Mai 2002 und September 2003 durch [78]. Von den 1360 angebotenen Pankreata konnten 525 (38,6%) transplantiert werden. Bei den 806 (44,7%) aus medizinischen Gründen abgelehnten Pankreata fand sich ein signifikant höherer Lipasewert im Serum als bei den transplantierten Organen. Dies galt für den direkt vor Entnahme untersuchten Wert.

Gegenstand dieser Untersuchung war ebenfalls der Serumlipasewert direkt vor der Organentnahme. Es fand sich ein Mittelwert von 77,9 U/l bei einem maximalen Wert von 606 U/l und einem minimalen Wert von 4U/l. Für alle untersuchten Komplikationen konnte kein signifikanter Zusammenhang mit einer Erhöhung der gemessenen Lipasewerte ermittelt werden. Bei den 32 in die Analyse eingeschlossenen Patienten, bei denen mindestens eine Relaparatomie durchgeführt werden musste, war der Lipasewert des Spenders im Mittel mit 49,91 U/l sogar deutlich niedriger als der Durchschnitt.

Die Höhe der präoperativen Serumlipase kann in Anbetracht der in dieser Untersuchung gefundenen Ergebnisse nicht als negativer Prognosefaktor für das frühe Outcome der PNTX herangezogen werden. Die von Wullstein veröffentlichten Ergebnisse zeigen aber, dass ein hoher Lipasewert scheinbar einen wichtigen Grund für die Ablehnung eines Pankreastransplantates darstellt. Leider fehlt es bisher an genaueren Untersuchungen bezüglich des Einflusses pankreasspezifischer Laborparameter auf die Komplikationen nach Pankreastransplantationen.

4.1.7 Katecholamingabe

Die Kreislaufinstabilität eines Organspenders, die oft hochdosierte Katecholamingaben nötig macht, gilt als Risikofaktor für den Erfolg einer Transplantation, da sie mit einer

Minderperfusion der Organe und einer möglichen Minderung der Organqualität einhergeht [46] [50] [55]. Mit der Absicht, den Spenderpool der Pankreastransplantation zu erweitern, wurden in den letzten Jahren einige Untersuchungen bezüglich des negativen Einflusses der Katecholaminpflichtigkeit auf die Transplantatfunktion durchgeführt. Boggi et al. konnten im Vergleich der Patienten mit erweiterten Spenderkriterien, zu denen auch die katecholaminpflichtige Kreislaufinstabilität zählte, und denen mit normalen Spendern keine Unterschiede bezüglich der Organfunktion und der Komplikationen feststellen [46]. Wullstein et al. verglichen 1360 im Eurotransplantraum zur Transplantation angebotene Pankreata bezüglich der Frage inwieweit verschiedene Spendereigenschaften einen Einfluss darauf hatten, ob das Organ letztlich für die Transplantation akzeptiert wurde. Dabei konnte für die Katecholaminpflichtigkeit des Spenders kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden [78]. Und auch in einer Untersuchung von Kapur et al., hatte eine hämodynamische Instabilität des Spenders keine Auswirkungen im Hinblick auf die endokrine Funktion des Pankreastransplantats und das Auftreten von postoperativen Komplikationen [79].

In dieser Untersuchung waren 85,4% der Organspender (n = 146) im Laufe ihres intensivmedizinischen Aufenthaltes katecholaminpflichtig geworden und nur 14,4% (n = 25) benötigten keine Katecholamingaben. 80% der Patienten mit nicht katecholaminpflichtigen Spendern entwickelten eine pankreasspezifische Komplikation. Im Vergleich dazu waren es bei den Patienten mit katecholaminpflichtigen Spendern nur 61,6%. Allerdings ist dieser Unterschied mit einem p von 0,077 statistisch nicht signifikant. Auch bei den chirurgischen Komplikationen und der Notwendigkeit von Relaparatomien findet sich eine statistisch zwar nicht signifikante, aber größere Häufigkeit bei den nicht katecholaminpflichtigen Spendern. Beachtet werden muss aber die relativ kleine Gruppe der nicht katecholaminpflichtigen Spender, die das Ergebnis der Untersuchung verfälschen könnte.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit und in der Literatur konnten keine Hinweise auf einen negativen Einfluss der Katecholaminpflichtigkeit eines Spenders auf die Ergebnisse der Pankreastransplantationen gefunden werden. Im Gegenteil scheinen die Ergebnisse dieser Arbeit sogar darauf hinzuweisen, dass die Gabe von Katecholaminen das Auftreten postoperativer Komplikationen günstig beeinflusst. Eine mögliche Erklärung

rung hierfür sind hypotone Phasen der Spender ohne Katecholaminmedikation mit konsekutiver Minderperfusion der Organe.

Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass ein potentieller Organspender nicht kategorisch aufgrund einer vorübergehenden instabilen Kreislaufsituation mit der Notwendigkeit von Katecholamingaben abgelehnt werden sollte. Hier besteht durchaus Potential zur Liberalisierung der geltenden Richtlinien.

4.1.8 Asystolie und Warme Ischämiezeit

Eine vorübergehende Asystolie, die dem Hirntod eines Menschen vorausgehen kann, ein langer Zeitraum zwischen dem Sistieren der Kreislauffunktion eines Organspenders und der Kälteperfusion der zu transplantierenden Organe (erste warme Ischämiezeit, WIT) sowie der Zeitraum zwischen Entnahme des Organs aus der gekühlten Konservierungslösung und dem Wiederanschluss an den Empfängerkreislauf (zweite warme Ischämiezeit, WIT) sind mit einer Ischämie aller Organparenchyme verbunden. Um eine erfolgreiche Transplantation zu gewährleisten müssen diese ischämischen Zeiträume so kurz wie möglich gehalten werden.

Das Pankreas ist besonders anfällig für Schäden wie sie durch eine vorübergehende warme Ischämie entstehen können. Die Ischämie und die anschließende Reperfusion führen zu einem Ödem des Organparenchyms und zur vermehrten Freisetzung von Amylase und Lipase. Mechanismen der Organschädigung sind dabei das vermehrte Auftreten freier Radikale, eine zelluläre Azidose und eine Störung der zellulären Homöostase. Ischämien zählen zu den häufigen Auslösern akuter Pankreatitiden [80] [81].

Im Interesse verschiedener Untersuchungen steht neben der vorübergehenden Asystolie eines hirntoten Spenders (donation after brain death, DBD) aber vor allem die Organspende durch einen Patienten nach einem Stillstand der Herzaktion (donation after cardiac death, DCD). Transplantationen durch DCD – Spender wurden bisher aufgrund längerer warmer Ischämiezeiten nur selten durchgeführt [82]. D'Allessandro et al. untersuchten die Ergebnisse von Patienten die in der Zeit von Januar 1984 bis Juli 2000 einer Nieren –, Leber –, Lungen - Transplantation oder einer PNTX unterzogen worden

waren [56]. Dabei wurde unterschieden, ob die transplantierten Organe von einem DBD – oder DCD – Spender stammten. Für die PNTX zeigte sich kein signifikanter Unterschied der 5 – Jahres – Pankreas – oder Nierenüberlebensraten in beiden Gruppen. Es fand sich lediglich eine verzögerte Organfunktion und höhere Kreatininwerte in der DCD – Gruppe.

Bei den in dieser Arbeit untersuchten Spendern handelt es sich ausschließlich um DBD – Spender. Bei 14,8% (n = 25) dieser Spender war es vor oder nach der Freigabe zur Transplantation zu einer Asystolie gekommen. Die überwiegende Mehrheit der Spender (85,2%, n = 124) war nicht von einer Asystolie betroffen. Für das Auftreten der untersuchten Komplikationen konnte in den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Betrachtet man allerdings die Dauer der Asystolie in der betroffenen Spendergruppe, kommt man zu dem Ergebnis, dass eine Asystolie von 10 oder mehr Minuten signifikant häufiger das Auftreten pankreasspezifischer Komplikationen zur Folge hat als eine Asystoliedauer von unter 10 Minuten. Für die warme Ischämiezeit zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer längeren mittleren WIT sowohl des Nieren – als auch des Pankreastransplantates und dem häufigeren Auftreten von Komplikationen. Allerdings lässt sich aus der grafischen Darstellung der Ergebnisse und den erhobenen WIT – Maxima für die Pankreastransplantate ersehen, dass bei den Patienten, bei denen eine Komplikation auftrat, tendenziell längere warme Ischämiezeiten für das Pankreastransplantat zu finden waren.

Das Auftreten einer Asystolie, sei es nur vorübergehend oder als Todesursache eines Spenders im Rahmen einer DCD – Transplantation sollte kein Kriterium zur Ablehnung eines Transplantatorganes sein, da es keinen sicheren Nachweis eines schlechteren Outcomes für die PNTX gibt. Es scheint jedoch besonders wichtig zu sein, die warme Ischämiezeit für das Pankreas möglichst kurz zu halten, da hier durchaus ein negativer Prognosefaktor zu finden sein könnte. Das vermehrte Auftreten pankreasspezifischer Komplikationen bei einer höheren Asystoliedauer bestätigt die Annahme, dass das Pankreas besonders empfindlich auf ischämische Episoden reagiert und somit bei der Transplantation dieses Organs auf möglichst kurze Ischämiezeiten zu achten ist. Dies wird auch durch die in vivo bekannte besondere Ischämieempfindlichkeit des Pankreas bestätigt.

4.1.9 Blutprodukte

In den letzten Jahren wurden zunehmend häufig Untersuchungen veröffentlicht, die nicht nur die Risiken und Komplikationen, die mit der Gabe von Blutprodukten einhergehen zeigten, sondern auch ein schlechteres Outcome für schwerstkranke Patienten belegten [57] [58]. Zu den mit der Gabe von Blutprodukten verbundenen Komplikationen gehören Transfusionsreaktionen, erhöhte Mortalität und Morbidität, eine verlängerte Hospitalisation und das Risiko bakterieller und viraler Infektionen. Wegweisende Untersuchungen waren hierbei unter anderem die TRICC – (Transfusion Requirements in Critical Care) und die CRIT – Studie [83] [84].

Im Rahmen der TRICC – Studie wurden im Jahr 1999 838 Patienten untersucht [83]. Diese wurden in eine Gruppe mit restriktivem (Gabe von Erythrozytenkonzentraten ab einem Hb – Abfall unter 7g/dl) und eine Gruppe mit liberalem (Gabe von Erythrozytenkonzentraten ab einem Hb – Abfall unter 10 g/dl) Transfusionsregime unterteilt. Es fand sich ein statistisch signifikanter Anstieg kardialer und pulmonaler Komplikationen in der liberalen Gruppe. Auch die Mortalitätsraten waren höher als in der restriktiven Gruppe. Bei der TRICC handelt es sich um die einzige große prospektive und randomisierte Studie.

Die CRIT – Studie untersuchte die gängige Praxis bei der Behandlung der Anämie und der Gabe von Bluttransfusionen an 4892 Patienten [84]. Beteiligt waren daran 284 Intensivstationen an 213 Krankenhäusern in den USA. Es handelte sich um einen Beobachtungszeitraum von 30 Tagen. Es konnte gezeigt werden, dass 44% der Patienten in dieser Zeit eine oder mehr Erythrozytenkonzentrate erhielten. Außerdem stellte sich die Menge der gegebenen Erythrozytenkonzentrate als ein negativer Prognosefaktor für das Outcome der Patienten heraus.

Die Gründe für diese schlechten Ergebnisse sind noch nicht endgültig geklärt. Als eine mögliche Ursache gilt die Tatsache, dass Patienten die Transfusionen erhalten und vor allem jene, die Massentransfusionen benötigen, in der Regel eine schwerwiegendere Erkrankung haben als jene, die nicht transfundiert werden. Aber auch die Veränderungen, denen gekühlt gelagerte Erythrozyten unterliegen, wie z.B. eine herabgesetzte

Verformbarkeit im Gefäßsystem mit konsekutiver Verschlechterung der kapillären Durchblutung, können negative Einflussfaktoren sein [57] [58].

Leider fehlt es bisher an Untersuchungen, wie sich das Transfusionsregime bei der Behandlung eines Organspenders auf das Outcome nach Transplantationen auswirkt. Hier könnten sich Bluttransfusionen durch eine mögliche Aktivierung proinflammatorischer Mediatoren, eine schlechtere kapilläre Durchblutung oder aber auch durch die Tatsache, dass ein transfundierter Spender möglicherweise eine schwerwiegendere Vorerkrankung aufweist, negativ auswirken.

Von den hier untersuchten Spendern erhielten 46,5% (n = 79) eine oder mehrere Transfusionen (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate und/oder Fresh Frozen Plasma) und 53,5% (n = 91) wurden nicht transfundiert. Es zeigte sich, dass die Patienten, deren Organspender keine Transfusion erhalten hatten, signifikant häufiger pankreasspezifische Komplikationen entwickelten, als die Vergleichsgruppe. Auch für die chirurgischen Komplikationen und die Relaparatomien lässt sich dies grafisch als Tendenz darstellen. Allerdings ist dieser Unterschied nicht signifikant.

Die Tatsache, dass der Spender einer simultanen Pankreas – Nieren – Transplantation Blutprodukte erhalten hat, konnte in dieser Untersuchung nicht als negativer Prognosefaktor bestätigt werden.

Wenn auch die Transfusion eines schwerstkranken Patienten in der Literatur als ein Risiko für Mortalität und Morbidität beschrieben wird, scheint dies auf die Spenderauswahl für die PNTX dieser Arbeit keinen negativen Einfluss zu haben. Es findet sich eher eine Tendenz zu weniger postoperativen Komplikationen bei den Fällen, deren Spender transfundiert wurden. Hier scheinen weitere eingehendere Untersuchungen der aufgetretenen Komplikationen und deren Ursachen empfehlenswert.

4.2 Organentnahme

4.2.1 Entnahmeteam

Da der Erfolg einer Transplantation unter anderem auch eng mit der Qualität des entnommenen Organs verbunden ist, ist es von größter Wichtigkeit, sowohl bei der Aus-

wahl als auch bei der Entnahme des zu transplantierenden Organs, sehr sorgfältig vorzugehen.

Da in Deutschland die chirurgischen Entnahmeteams durch Mitarbeiter der deutschen Transplantationszentren mit einer entsprechenden Expertise gebildet werden und die Technik der Organentnahme weitestgehend standardisiert ist, ist die Qualität der Organentnahme in den meisten Fällen gesichert. Wobei natürlich auch Fehler bei der Organentnahme, wie z.B. eine zu kurz abgesetzte oder fehlende Mesenterialwurzel oder Verletzungen des Pankreasparenchyms dazu führen können, dass das Pankreas als „nicht – transplantabel“ eingestuft werden muss.

Die Beurteilung des zu transplantierenden Pankreas wird damit zu einem entscheidenden Faktor für das Outcome nach der Transplantation. Diese erfolgt primär durch das Entnahmeteam. Mitunter kann es dazu kommen, dass der Operateur des Entnahmeteams das Organ als transplantabel einstuft, und diese Beurteilung später bei der Back – Table – Präparation revidiert werden muss [85]. Als häufige Gründe finden sich hier eine Parenchymverfettung, deren Einschätzung sehr schwer objektivierbar ist und eine falsche Einschätzung der arteriellen und venösen Gefäßsituation, z.B. bei schwerer Arteriosklerose des Spenders. Bei der kombinierten Pankreas – Nieren – Transplantation bedeutet dies eine Einstufung als „nicht – transplantabel“ für das Pankreas und eine Weitergabe der Niere an einen Patienten auf der Warteliste für eine solitäre Nierentransplantation [85].

Vor diesem Hintergrund untersuchten wir, ob sich bei den im Virchow – Klinikum durchgeführten PNTX Unterschiede im Hinblick auf das Auftreten postoperativer Komplikationen fanden, wenn die Organentnahme durch ein hauserntes oder – internes Team durchgeführt wurde.

Dabei konnten wir eindeutig feststellen, dass sich für das Auftreten sowohl pankreaspezifischer, als auch chirurgischer Komplikationen und für die Häufigkeit notwendiger Relaparatomien keine Unterschiede fanden. 49,4% der Organentnahmen erfolgten durch ein internes und 50,6% durch ein externes Team. Für alle drei untersuchten Parameter fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied in Abhängigkeit vom Entnahmeteam.

Wichtig wäre an dieser Stelle weiterführend zu untersuchen, wie viele der extern entnommenen Pankreata als nicht – transplantabel eingestuft wurden, da in unserem Fall eventuell die Qualität der Organe durch die abschließende Beurteilung am Back – Table gesichert wurde. Es wäre möglich, dass eine größere Zahl der extern entnommenen Pankreata abgelehnt wurde, was unser Ergebnis für die externe Entnahme günstig beeinflussen würde.

Fest steht, dass eine Beeinflussung der Ergebnisse nach PNTX durch das durchführende Entnahmeteam ein schwer objektivierbarer Parameter bleibt, da hier vor allem auch die Erfahrung des Operateurs sowohl bei der Entnahme des Organs als vor allem auch bei der Beurteilung der Transplantabilität eine entscheidende Rolle spielen.

4.2.2 Konservierungslösung und Perfusionsqualität

Sobald der Kreislauf des Organspenders unterbrochen ist, beginnt für das zu transplantierende Organ eine Phase der Ischämie, die besondere Anforderungen an die Eigenschaften einer Konservierungslösung stellt und auch durch die Qualität der Perfusion beeinflusst wird.

Aufgabe der Konservierungslösung ist zum einen die Kühlung des Organs. Durch eine schnell herbeigeführte Hypothermie im Bereich von 2 – 4°C werden eine Verlangsamung des Zellstoffwechsels und ein verminderter Sauerstoffbedarf der Zellen erreicht. Die Konservierungslösung bewirkt beim ersten Durchspülen des Organs ein Herunterkühlen desselben von innen und wäscht gleichzeitig das gesamte Blut des Spenders aus den Gefäßen [59]. Diese so genannte Perfusion soll außerdem die Bildung von Thromben in den Gefäßen der zu transplantierenden Organe verhindern.

Des Weiteren muss die Konservierungslösung Elektrolyte für den Zellstoffwechsel bereitstellen und isoosmotische Verhältnisse erhalten, um ein Anschwellen der Organzellen zu verhindern. Zugewetzt werden den verwendeten Lösungen Antioxidantien (Glutathion, Vitamin E), Enzyminhibitoren (Proteasen) und vasoaktive Substanzen (Kalziumkanalblocker, Zytokinantagonisten). Diese sollen die biochemischen Prozesse, denen das nicht perfundierte Organ ausgesetzt ist, verlangsamen. Zum Erhalt natürli-

cher pH – Verhältnisse enthalten die Lösungen außerdem biochemische Puffer wie Bikarbonate, Histidin, Phosphate etc. [59].

Für die Pankreastransplantation werden vor allem drei Konservierungslösungen seit längerer Zeit angewandt. Zum einen die „University of Wisconsin“ – Lösung (UW, Viaspan®), die Celsior – Lösung (Imtix®) und die Histidin – Tryptophan – Ketoglutarat – Lösung (HTK, Custodiol®). Neu in der Pankreastransplantation ist die Institut – George – Lopes – Lösung (IGL – 1). Diese Lösungen unterscheiden sich vor allem in ihrem Kaliumgehalt und werden dementsprechend in intra – und extrazelluläre Lösungen unterteilt. Einen besonders hohen Kaliumgehalt hat die UW – Lösung und ist somit den intrazellulären Lösungen zuzurechnen. Bei IGL – 1, Celsior – Lösung und HTK handelt es sich um extrazelluläre Lösungen mit einem niedrigen Kaliumgehalt [59] [60]. Eine weitere neue Methode der Organkonservierung ist die „Zwei Schichten Methode“ (Two – layer method, TLM). Dabei handelt es sich um eine synthetische Chemikalie, Perfluorodecalin, die große Mengen Sauerstoff aufnehmen kann und die mit UW – Lösung zusammen eingesetzt wird. Perfluorodecalin, das die Oxygenierung des Pankreas verbessern kann, vermischt sich nicht mit wässrigen Lösungen, wodurch zwei Flüssigkeitsschichten entstehen, zwischen denen das Organ gelagert wird. Mit Hilfe der TLM können kalte Ischämiezeiten länger toleriert werden [59] .

Sowohl Boggi et al. als auch Manrique et al. fanden beim Vergleich von UW – mit Celsior – Lösung keinen Vorteil für eine der beiden Konservierungslösungen [86] [60] [87]. Englesbe et al. und Agarwal et al. untersuchten einen möglichen Vorteil der HTK – Lösung, konnten aber hier keinen Unterschied im Vergleich zur UW – Lösung feststellen [88] [89]. Ein wesentlicher Vorteil der HTK – Lösung kann aber in den geringeren Kosten pro Liter gesehen werden [88]. Hartgrink et al. führten 1988 bis 1989 eine multizentrische Studie mit 62 pankreastransplantierten Patienten an 6 europäischen Transplantationszentren durch. Dabei fanden sie bessere 1 – Jahresüberlebensraten bei den Pankreastransplantaten, die mit UW – Lösung konserviert worden waren [74].

Im Zeitraum bis 2000 wurden die Transplantatorgane dieser Untersuchung fast ausschließlich mit UW – Lösung konserviert. Ab dieser Zeit wurde auch zunehmend HTK als Konservierungslösung angewandt. Es zeigte sich sowohl hinsichtlich der pankreaspezifischen Komplikationen als auch für die Notwendigkeit von Relaparatomien kein

eindeutiger Vorteil für die UW – oder die HTK – Lösung. Betrachtet man jedoch die chirurgischen Komplikationen, zeigt sich hier ein signifikant besseres Ergebnis für die UW – Lösung. Lediglich 29,4% der transplantierten Patienten deren Organe in UW – Lösung konserviert waren, entwickelten eine chirurgische Komplikation. Bei den HTK – Patienten waren es 50%. Nimmt man dieses Ergebnis und betrachtet die graphischen Darstellungen (siehe Ergebnisteil) der pankreasspezifischen Komplikationen und der Relaparotomien, könnte man daraus einen tendenziell besseren Konservierungseffekt der UW – Lösung ableiten. Auch Sollinger et al. machten bei der Auswertung von 500 PNTX an der Universität von Wisconsin in der Zeit von 1985 bis 1997 die Erfahrung, dass bei den Patienten deren Transplantate mit Viaspan® konserviert worden waren, deutlich weniger Reperfusionspankreatitiden und Transplantatthrombosen auftraten [5]. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in weiteren Untersuchungen wieder [74] [90].

Die Einschätzung der Qualität der Organperfusion erfolgt durch den Explanteur und ist somit ein sehr subjektives Kriterium. Bei der überwiegenden Mehrheit der hier untersuchten Spender wurde die Qualität der Perfusion vom organentnehmenden Operateur mit „gut“ beurteilt. Lediglich bei 4 von 155 Spendern war die Perfusion als „akzeptabel“ zu bewerten. Bei der Analyse der Daten konnte kein signifikanter Unterschied für das frühe Outcome der Patienten ermittelt werden. Beachtet werden muss hier aber die sehr geringe Fallzahl in der Gruppe der „akzeptablen“ Perfusion. Diese macht die Ergebnisse wenig aussagekräftig. Außerdem muss die subjektive Beurteilung durch den Operateur bei der Interpretation von Ergebnissen beachtet werden.

Der Effekt der Konservierungslösung auf die Ergebnisse der PNTX stellt einen schwer beurteilbaren Einflussfaktor dar, da gerade hier auch die Dauer der kalten Ischämiezeit (CIT) und die Qualität der Perfusion beachtet werden muss. Die Dauer der CIT könnte zum einen das Ergebnis positiv oder negativ beeinflussen und zum anderen könnte die eine Konservierungslösung z.B. bei langer CIT einen günstigeren Effekt haben als eine andere. Hinweise darauf fanden 1997 Roels et al. [91]. In ihrer Untersuchung wurden in UW – und in HTK – Lösung konservierte Nieren mit einer CIT über 24 Stunden bezüglich ihrer initialen Funktion und des 1 – Jahres – Organüberlebens verglichen. Es zeigte sich eine verminderte primäre Funktion für die HTK – Nieren und ein 1 – Jahres – Organüberlebensrate von 92,9% für die in UW und 87,5% in HTK konservierten Nieren-

transplantate. Zu ähnlichen Ergebnissen, bezogen auf das Pankreastransplantat, kamen auch Hartgrink et al. in ihrer Untersuchung von 1989. Sie schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass sich gerade UW besonders in den Fällen als Konservierungslösung eignet, bei denen es zu einer CIT von über 12 Stunden kommt [74]. Außerdem könnte eine schlechte Perfusion durch ein erhöhtes Thromboserisiko für die Transplantatorgane trotz guter Eigenschaften der Konservierungslösung einen negativen Einfluss haben. Untersuchungen hierzu stehen noch aus.

4.2.3 Kalte Ischämiezeit

Die kalte Ischämiezeit (cold ischemia time, CIT) ist definiert als der Zeitraum vom Beginn der Kälteperfusion bis zum Beginn der Anastomosierung des Transplantates im Körper des Organempfängers. In dieser Zeit ist das Organ von der Sauerstoff – und Nährstoffzufuhr, wie sie der Blutstrom im Herz – Kreislaufsystem gewährleistet, abgeschnitten. Zellzerfallsprozesse beginnen. Wie bereits erwähnt wird durch eine Kühlung des Organs und eine optimal zusammengesetzte Konservierungslösung versucht, diese Zerfallsprozesse zu verlangsamen. Dabei ist es aber auch von größter Wichtigkeit, das Organ schnellst möglich wieder einer Blutzirkulation zuzuführen. Dies bedeutet, die CIT so kurz wie möglich zu halten.

Der Einfluss der CIT auf die Ergebnisse nach verschiedenen Organtransplantationen ist ein in der Literatur viel diskutiertes Thema. Stegal et al. veröffentlichten 2007 eine Untersuchung des Verteilungssystems der Organe im Rahmen der Pankreastransplantation [66]. Dazu analysierten sie die Daten von 1483 Pankreastransplantationen. Sie konnten keinen negativen Einfluss einer relativ längeren CIT auf das Transplantatüberleben nach PNTX bzw. PTX nachweisen. Lediglich eine CIT von <12 Stunden verglichen mit einer CIT von >24 Stunden zeigte ein schlechteres 1 – Jahres – Transplantatüberleben nach PNTX. Hogan et al. konnten in einem Versuch an transplantierten Pankreata bei Ratten nachweisen, dass sich eine lange CIT negativ auf den Stoffwechsel und das Überleben der Inselzellen auswirkt [92]. Im Rahmen der von Hartgrink 1989 durchgeführten Untersuchung fanden sich kalte Ischämiezeiten von zwei bis zu 21 Stunden. Die CIT hatte hier keinen negativen Einfluss auf das Transplantatüberleben,

selbst wenn sie einen Zeitraum von mehr als zwölf Stunden umfasste [74]. Humar et al. beschreiben dagegen eine lange kalte Ischämiezeit als Risikofaktor für das Auftreten von chirurgischen Komplikationen wie Thrombose, Leckagen und Infektionen [71].

Die mittlere CIT der in dieser Arbeit untersuchten Pankreata betrug 585,22 Minuten. Dies entspricht einem Zeitraum von 9 Stunden und 45 Minuten. Dabei umfasste die kürzeste CIT 215 Minuten (3 Stunden und 35 Minuten) und die längste CIT 1080 Minuten (18 Stunden). Bei den Nierentransplantaten fand sich eine mittlere kalte Ischämiezeit von 858,19 Minuten (10 Stunden und 58 Minuten), bei einem Maximum von 240 Minuten (4 Stunden) und einem Minimum 1170 Minuten (19 Stunden und 30 Minuten). Es konnte für die kalte Ischämiezeit beider transplantierte Organe kein statistisch signifikantes Auftreten von Komplikationen nachgewiesen werden. Allerdings zeigt sich für die chirurgischen Komplikationen eine tendenziell sogar kürzere CIT der Pankreastransplantate. Dabei handelt es sich allerdings nur um einen Unterschied von etwa 30 Minuten.

Es konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht sicher nachgewiesen werden, dass eine kurze CIT einen günstigen Einfluss auf das frühe Outcome nach PNTX hat. Allerdings ist es unbestritten, dass Ischämiezeiten zu pathophysiologischen Veränderungen im Gewebe der Organe führen, auch wenn diese scheinbar erst nach extremen Ischämiezeiten klinisch in Erscheinung treten. Ziel sollte es also weiterhin sein, Logistik und technische Details bei allen Organtransplantationen noch weiter zu verbessern, um Organschäden zu verhindern und somit optimale Ergebnisse zu erreichen.

4.3 Organtransplantation – perioperativ

4.3.1 Drainage des exokrinen Pankreassekretes

Zur exokrinen Drainage des Pankreassekretes wurde 1983 von Sollinger et al. an der Universität von Wisconsin die Pankreatikozystostomie eingeführt und diese Technik wurde 1987 von Nghiem und Corry dahingehend verfeinert, dass sie das Pankreas zusammen mit einem blind verschlossenen Duodenalsegment als Duodenozytostomie transplantierten [1] [5] [9]. Diese weltweit etablierte Methode, bis 1995 wurden über 90%

der Pankreastransplantationen mit einer Blasendrainage durchgeführt, wurde im Laufe der späten 90er Jahre immer weiter durch die enterale Drainage des exokrinen Pankreassekretes ersetzt [6]. Bis heute steht die Blasendrainage aufgrund der mit ihr verbundenen Komplikationen wie Dehydratation durch Volumenverschiebungen in den Extrazellulärraum, metabolischer Azidose durch Bikarbonatverlust und insgesamt bis zu 77% urologischen Komplikationen, wie z.B. chronische Zystitis und Urethrastrikturen, unter Kritik [9]. Da die Blasendrainage aufgrund dieser Probleme häufig in eine enterale Drainage umgewandelt werden muss, werden seit 2001 über 70% der Pankreastransplantationen primär mit einer enteralen Drainage durchgeführt [18].

Die Vorteile der Blasendrainage liegen vor allem in einem besseren Monitoring möglicher Rejektionsepisoden. Die Urinamylase kann jederzeit gemessen und als Marker der exokrinen Pankreasfunktion genutzt werden. Bei Verdacht auf eine Rejektion bietet sich die Möglichkeit der zystoskopischen Biopsie. Diese Möglichkeiten der Blasendrainage bieten vor allem bei Patienten mit PTX einen Vorteil, da bei diesen Patienten die Überwachung der Transplantatfunktion nicht durch den Kreatininwert, der von der mittransplantierten Niere abhängig ist, stattfinden kann [9]. Da mit der Verbesserung der Immunsuppression ein deutlicher Rückgang in der Häufigkeit der Rejektionsepisoden zu verzeichnen war, trat der Vorteil der Blasendrainage im postoperativen Monitoring in den Hintergrund. Außerdem fand sich bei den Patienten die initial eine Blasendrainage erhalten hatten, eine hohe Zahl komplikationsbedingter Konversionsoperationen. In der Zeit von 1996 bis 2000 wurden 9% der Blasendrainagen im ersten und 17% im dritten Jahr nach der Transplantation in eine enterale Drainage umgewandelt. Diese beiden Tatsachen führten dazu, dass sich die enterale Drainage bis heute als primäre Operationstechnik durchgesetzt hat. Bei der enteralen Drainage muss vor allem das erhöhte Risiko intraabdomineller Infektionen als häufige Komplikation genannt werden. [6] [9]

Gruessner et al. veröffentlichten 2005 die Ergebnisse ihrer Analyse der Daten aller Pankreastransplantationen, die in der Zeit von 1988 bis 2003 in den Vereinigten Staaten durchgeführt wurden [6]. Darin konnten sie zeigen, dass sich im Vergleich der Blasen – und der enteralen Drainage die 1 - Jahresfunktionsraten und die 1 – Jahresüberlebensraten der Pankreastransplantate nicht signifikant unterscheiden. Auch Fernandez

– Cruz et al. [93] und Sollinger et al. [5] konnten 1998 keinen Vorteil einer der beiden Drainagearten darstellen.

Diese Beobachtungen decken sich auch mit den Ergebnissen dieser Untersuchung. Es konnten keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der untersuchten Komplikationen gefunden werden. Insgesamt stellt sich aber eine Tendenz zu mehr Komplikationen bei den Patienten, die mit einer enteralen Drainage versorgt wurden, dar. Bei 35,2% dieser Patienten traten chirurgische Komplikationen auf und bei 26,4% waren Relaparatomien erforderlich. Demgegenüber mussten bei den Patienten mit Blasendrainage nur in 10% der Fälle Relaparatomien durchgeführt werden und nur bei 20% kam es zu chirurgischen Komplikationen. Die Interpretation dieser Ergebnisse wird aber durch die geringe Fallzahl auf Seiten der Blasendrainage erschwert. Denn einer Zahl von 159 durchgeführten enteralen Drainagen steht die relativ kleine Zahl von nur 20 Blasendrainagen gegenüber. Dies entspricht einer prozentualen Verteilung von 88,8% zu 11,2 %.

Bei der Wahl der exokrinen Drainageart bietet die Blasendrainage den Vorteil des besseren Monitorings der Transplantatfunktion, die enterale Drainage zeichnet sich durch geringere Komplikationsraten aus. Für die Transplantatfunktion und das Transplantatüberleben kann in dieser Arbeit für keine der beiden Methoden ein eindeutiger Vorteil nachgewiesen werden.

4.3.2 Venöse Anastomose des Pankreastransplantates

Bei der Wahl der venösen Drainage des Pankreastransplantates gibt es die Möglichkeit der systemisch venösen Drainage (SVD) sowohl über die Vena cava als auch über die Vena iliaca externa oder der portalvenösen Drainage (PVD), welche über die Vena mesenterica superior realisiert werden kann. In der Literatur finden sich Hinweise, dass die PVD immunologische und metabolische Vorteile für das Outcome nach PNTX bietet. Einige Autoren berichten von physiologischeren Insulinspiegeln, einer Verbesserung des Lipoproteinprofils der Patienten und einer geringeren Zahl Rejektionen [9] [26] [94]. Tang et al. konnten in einer Studie mit pankreastransplantierten Schweinen eine geringere Zahl Rejektionen bei den mit PVD transplantierten im Vergleich zu den mit SVD transplantierten Tieren nachweisen [95]. Die Vorteile der PVD bleiben jedoch umstritten,

da diese nicht endgültig nachgewiesen sind. So fanden z.B. Alonso et al. in einer Studie mit 38 Patienten im Vergleich einer PVD – mit einer SVD – Gruppe keine signifikanten Unterschiede der postoperativ erhobenen immunologischen oder metabolischen Parameter der Patienten [25]. Zu diesem Ergebnis kommen auch Becker et al. und empfehlen, die Wahl der venösen Drainage in Abhängigkeit der anatomischen Verhältnisse zu treffen [20]. Ein Unterschied im 1 – Jahrstransplantatüberleben findet sich im Vergleich der beiden venösen Drainagearten nicht [9].

Da es keinen sicheren Nachweis eines Vorteils der PVD gegenüber der SVD gibt, erhalten die meisten Patienten im Rahmen einer Pankreastransplantation eine SVD. Sie bietet den Vorteil eines größeren chirurgischen Erfahrungsschatzes und einer größeren Flexibilität bei der Wahl der exokrinen Drainageart [9].

Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten erhielten aus diesem Grund ausschließlich eine Versorgung mit der SVD. Unterschiede fanden sich nur in der Realisierung der systemisch venösen Drainage entweder über die Vena cava inferior oder über die Vena iliaca externa. Beim überwiegenden Teil der Patienten (n = 137, 87,8%) wurde die venöse Anastomose im Bereich der Vena cava inferior angelegt. Lediglich 19 Patienten (12,2 %) erhielten eine Anastomose mit der Vena iliaca externa. Chirurgische Komplikationen fanden sich bei 36,5% und Relaparatomien bei 27,7% der Patienten mit einer Vena cava – Anastomose. Demgegenüber waren es bei den Patienten mit einer Anastomose der Vena iliaca externa nur 21,1% chirurgische Komplikationen und 10,5% Relaparatomien. Dieser Unterschied ist nicht signifikant und man muss die geringen Fallzahlen in der Gruppe der Iliaca - Anastomosen beachten, es lässt sich aber eine Tendenz zu weniger Komplikationen bei der Vena iliaca externa – Anastomose erkennen.

4.3.3 Reperfluationsfluss

Die Phase der Reperfusion beginnt für die transplantierten Organe mit der Freigabe des Blutflusses im Körper des Empfängers. Man geht davon aus, dass es sich bei dieser Phase, genauso wie bei der Ischämiezeit, um eine vor allem für das Pankreas sehr sensible Phase handelt. Benz et al. [96] untersuchten mittels einer Sauerstoffsonde die

Sauerstoffsättigung des Pankreasgewebes in den ersten Minuten nach Freigabe des Blutflusses und verzeichneten in den ersten fünf Minuten einen starken Anstieg der Sauerstoffsättigung. Danach sank bei allen Organen die Sättigung zunächst ab, um dann nach etwa 60 Minuten wieder anzusteigen. Sie konnten dabei zum einen zeigen, dass bei Patienten, die im Verlauf eine Transplantatpankreatitis entwickelten, dieser zweite Anstieg der Sauerstoffsättigung nur gering ausfiel oder fehlte und dass eine niedrige Sauerstoffsättigung signifikant häufig mit einem hohen CRP – Wert des Empfängers verbunden war. Diese Beobachtungen decken sich mit einer von Schaser et al. veröffentlichten Untersuchung, bei der sie das Gewebe von sechs Leber und dreizehn Pankreastransplantaten intraoperativ mittels orthogonaler polarisierter spektraler Bildgebung (OPS) untersuchten [97]. Sie konnten nachweisen, dass mit einer mikrovaskulären Dysfunktion in der Reperfusionphase postoperativ erhöhte CRP –, Lipase – und Amylasewerte verbunden waren.

Bei den für diese Arbeit ausgewerteten Patienten konnte nachgewiesen werden, dass bei 50% der Patienten mit reduziertem Reperfluionsfluss eine Relaparatomie notwendig war, wohingegen es bei den Patienten mit guter Reperfusion nur 24,2% waren. Ähnlich stellen sich die Ergebnisse für die pankreasspezifischen Komplikationen dar. Diese traten bei 83,3% der untersuchten Patienten mit reduzierter Reperfusion auf. In der Gruppe mit guter Reperfusion waren es nur 64,7%. An dieser Stelle muss aber die geringe Fallzahl von nur 6 Patienten in der Gruppe „reduzierter Reperfluionsfluss“ betont werden. Des Weiteren sollte beachtet werden, dass die Bewertung des Reperfluionsflusses durch den Operateur nur schwer objektivierbare Ergebnisse liefert.

Benz et al. [96] konnten zeigen, dass die Reperfusion neben den Ischämiezeiten und der Konservierung des Transplantates eine wichtige Rolle für mögliche Komplikationen nach PNTX spielt. Eine wie in ihrer Untersuchung angewandte objektivierbare Messung der Sauerstoffsättigung des Pankreasgewebes, verbunden mit einem postoperativen Monitoring der CRP – Werte, könnte, bei der PNTX standardmäßig durchgeführt, wertvolle Hinweise auf zu erwartende Komplikationen geben.

5 Zusammenfassung

Die simultane Pankreas – Nieren – Transplantation hat sich seit ihrer Einführung 1966 durch eine verbesserte Operationstechnik und die Möglichkeiten neuer Immunsuppressiva zur Standardtherapie des terminal niereninsuffizienten Typ – 1 – Diabetikers entwickelt. Patienten, bei denen eine PNTX durchgeführt werden konnte, profitieren durch eine erhöhte Lebensqualität und eine geringere Mortalität, verglichen mit den Patienten auf der Warteliste für die Transplantation [6]. Frei et al. beschreiben in einem Artikel aus dem Jahr 2003 den deutlichen Überlebensvorteil für alle Patienten bis ca. 40 – 45 Jahre und fordern eine frühe PNTX für Typ – 1 – Diabetiker, möglichst noch vor Einleitung der Dialyse [17]. Es darf aber dabei nicht vergessen werden, dass es sich bei der PNTX nicht um eine lebensnotwendige Transplantation, wie z.B. die eines Herzens oder einer Leber, handelt und dass sie ein aufwendiges operatives Verfahren darstellt, das ein erfahrenes Transplantationsteam erfordert. Trotz der großen Fortschritte die für die PNTX in den letzten Jahrzehnten erzielt wurden, ist sie, verglichen mit anderen soliden Organtransplantationen, noch immer mit vielen Risiken und Komplikationen verbunden. Dies und die Tatsache, dass gut etablierte Therapiealternativen in Form von Dialyse und exogener Insulinzufuhr existieren, machen eine strenge Indikationsstellung erforderlich.

Die steigende Zahl von Patienten mit Diabetes mellitus geht mit einem zunehmenden Bedarf geeigneter Spenderorgane einher. Wenn auch die Wartezeit auf eine PNTX verglichen mit anderen Transplantationen relativ gering ist, stehen doch immer weniger Organspender zur Verfügung. Dies macht es notwendig über eine Erweiterung des Spenderpools nachzudenken und eventuell auch die Organe von nicht als ideal eingestuften Spendern für eine Transplantation zu akzeptieren. In der Literatur zeigt sich, dass selbst Patienten, die Organe von einem als nicht ideal geltenden Spender (dies betrifft vor allem Eigenschaften wie Alter, Gewicht und Body Mass Index) bekamen, eine geringere Mortalität aufwiesen als Patienten, die weiter auf eine PNTX warteten [9] [17]. Im Rahmen dieser Arbeit sollte überprüft werden, ob sich für die in der Zeit zwischen 1995 bis 2005 im Virchow Klinikum simultan Pankreas – Nieren – transplantierten Patienten ein Zusammenhang zwischen den aufgetretenen Komplikationen und bestimmten Eigenschaften der Spender, der Operationstechnik oder den Rahmenbedingungen der Transplantation feststellen lassen.

Nur das Alter des Spenders, ein erhöhter Body Mass Index und eine Asystoliedauer von zehn oder mehr Minuten konnten bei den untersuchten Patienten als statistisch signifikante negative Prognosefaktoren identifiziert werden. Die vielfach erwähnte Altersgrenze von 45 Jahren erwies sich in dieser Untersuchung allerdings nicht als relevant. Zu diesem Ergebnis kamen auch Boggi et al. 2005 [98]. Es konnte gezeigt werden, dass ein längerer Aufenthalt auf der Intensivstation mit erhöhten Lipasewerten verbunden ist, diese zeigten sich aber nicht als signifikantes Merkmal häufigerer Komplikationen. Hinweise fanden sich für einen Vorteil der Nutzung von UW – Lösung gegenüber HTK – Lösung, einen Nachteil für Patienten mit weiblichen Spendern und ein häufigeres Auftreten pankreasspezifischer Komplikationen bei reduziertem Reperusionsfluss.

Betrachtet man die untersuchten Daten, scheint eine Lockerung der Kriterien bei der Auswahl geeigneter Spender durchaus eine Möglichkeit zur Bekämpfung der herrschenden Organknappheit zu sein. Nur für wenige Eigenschaften kann ein negativer Einfluss eindeutig nachgewiesen werden und es ist nicht ausgeschlossen, dass dies durch andere Eigenschaften aufgewogen wird. Somit scheint die Anwendung eines allgemeingültigen Scores wie z.B. den P – PASS einzuführen eine sinnvolle Maßnahme, um die verschiedenen Spendermerkmale gegeneinander aufwiegen zu können [48].

6 Literaturverzeichnis

1. Drognitz, O. and U.T. Hopt, [*Pancreas transplantation: a survey on indications, surgical techniques, immunosuppression, complications and outcome*]. Zentralbl Chir, 2003. **128**(10): p. 821-30.
2. IPTR, *Annual Report 2004*. 2004.
3. Regoly-Merei, J., et al., [*Technics and results of pancreas transplantation*]. Orv Hetil, 1994. **135**(21): p. 1123-9.
4. DSO, *Organtransplantation und Transplantationszentren*. 2007, Deutsche Stiftung Organtransplantation.
5. Sollinger, H.W., et al., *Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants*. Ann Surg, 1998. **228**(3): p. 284-96.
6. Gruessner, A.C. and D.E. Sutherland, *Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004*. Clin Transplant, 2005. **19**(4): p. 433-55.
7. Andreoni, K.A., et al., *Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1996-2005*. Am J Transplant, 2007. **7**(5 Pt 2): p. 1359-75.
8. Hopt, U.T. and O. Drognitz, *Pancreas organ transplantation. Short and long-term results in terms of diabetes control*. Langenbecks Arch Surg, 2000. **385**(6): p. 379-89.
9. Larsen, J.L., *Pancreas transplantation: indications and consequences*. Endocr Rev, 2004. **25**(6): p. 919-46.
10. Schaffer, M., et al., [*Morbidity and mortality of kidney and pancreas transplantation. Analysis of 810 transplantations at one center*]. Dtsch Med Wochenschr, 2007. **132**(44): p. 2318-22.
11. Wullstein, C., et al., *Does simultaneous pancreas kidney transplantation still lead to a higher morbidity than kidney transplantation alone?* Transplant Proc, 2002. **34**(6): p. 2256.
12. Wullstein, C., et al., [*Morbidity following simultaneous pancreas/kidney transplantation*]. Chirurg, 2003. **74**(7): p. 652-6.
13. Bindi, M.L., et al., *Early morbidity after pancreas transplantation*. Transpl Int, 2005. **18**(12): p. 1356-60.
14. Becker, B.N., et al., *Preemptive transplantation for patients with diabetes-related kidney disease*. Arch Intern Med, 2006. **166**(1): p. 44-8.
15. Robertson, R.P., D.E. Sutherland, and K.J. Lanz, *Normoglycemia and preserved insulin secretory reserve in diabetic patients 10-18 years after pancreas transplantation*. Diabetes, 1999. **48**(9): p. 1737-40.
16. Drognitz, O., et al., *Long-term follow-up of 78 simultaneous pancreas-kidney transplants at a single-center institution in Europe*. Transplantation, 2004. **78**(12): p. 1802-8.
17. Frei, U., et al., [*Simultaneous pancreas and kidney transplantation--a chance for diabetic patients with renal failure*]. Dtsch Med Wochenschr, 2003. **128**(22): p. 1237-42.

18. Stratta, R.J., *Surgical nuances in pancreas transplantation*. Transplant Proc, 2005. **37**(2): p. 1291-3.
19. Sansalone, C.V., et al., *Surgical complications are the main cause of pancreatic allograft loss in pancreas-kidney transplant recipients*. Transplant Proc, 2005. **37**(6): p. 2651-3.
20. Becker, B.N., et al., *Simultaneous pancreas-kidney and pancreas transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(11): p. 2517-27.
21. Breitner, *Chirurgische Operationslehre Band XII Transplantationschirurgie*. Vol. 2. 1996: Land W., Abendroth D., Haverich A., Illner W.-D., Margreiter R. S. 123-138.
22. Burke, G.W., G. Ciancio, and H.W. Sollinger, *Advances in pancreas transplantation*. Transplantation, 2004. **77**(9 Suppl): p. S62-7.
23. Elkhammas, E.A., et al., *Simultaneous pancreas-kidney transplantation: overview of the ohio state experience*. Yonsei Med J, 2004. **45**(6): p. 1095-100.
24. Gaber, A.O., et al., *A technique for portal pancreatic transplantation with enteric drainage*. Surg Gynecol Obstet, 1993. **177**(4): p. 417-9.
25. Alonso, A., et al., *Effects of portal versus systemic venous drainage in pancreas and kidney-pancreas transplantation*. Transplant Proc, 2007. **39**(7): p. 2335-7.
26. Stratta, R.J., et al., *A 9-year experience with 126 pancreas transplants with portal enteric drainage*. Arch Surg, 2001. **136**(10): p. 1141-9.
27. Galazka, Z., et al., *A solution to organ shortage: vascular reconstructions for pancreas transplantation*. Transplant Proc, 2006. **38**(1): p. 273-5.
28. Schmied, B.M., et al., *Immunosuppressive standards in simultaneous kidney-pancreas transplantation*. Clin Transplant, 2006. **20 Suppl 17**: p. 44-50.
29. Kahl, A., W.O. Bechstein, and U. Frei, *Trends and perspectives in pancreas and simultaneous pancreas and kidney transplantation*. Curr Opin Urol, 2001. **11**(2): p. 165-74.
30. Singh, R.P. and R.J. Stratta, *Advances in immunosuppression for pancreas transplantation*. Curr Opin Organ Transplant, 2008. **13**(1): p. 79-84.
31. Karow/Lang, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Vol. 11. 2003, Pulheim: Karow, T. 786.
32. Malaise, J., et al., *Simultaneous pancreas-kidney transplantation in a large multi-center study: surgical complications*. Transplant Proc, 2005. **37**(6): p. 2859-60.
33. Steurer, W., et al., *Spectrum of surgical complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation in a prospectively randomized study of two immunosuppressive protocols*. Nephrol Dial Transplant, 2005. **20 Suppl 2**: p. ii54-62.
34. Kramer, B.K., et al., *Tacrolimus once daily (ADVAGRAF) versus twice daily (PROGRAF) in de novo renal transplantation: a randomized phase III study*. Am J Transplant. **10**(12): p. 2632-43.
35. Trunecka, P., et al., *Once-daily prolonged-release tacrolimus (ADVAGRAF) versus twice-daily tacrolimus (PROGRAF) in liver transplantation*. Am J Transplant. **10**(10): p. 2313-23.

36. Blaeser-Kiel, G., *Transplantationsnachsorge: Krebsrisiko durch innovative Immunsuppression reduzieren*. Dtsch Arztebl 2004. **101**(5): p. A-284.
37. Schulz, T., et al., *Single-shot antithymocyte globuline and daclizumab induction in simultaneous pancreas and kidney transplant recipient: three-year results*. Transplant Proc, 2005. **37**(4): p. 1818-20.
38. WHO, *Health Topics - Diabetes*. 2009.
39. Drognitz, O., *Transplantationsmedizin - Ein Leitfadens für den Praktiker*, ed. M.G. Krukemeyer. Vol. 1. 2006: de Gruyter.
40. Herold, G., *Innere Medizin*. 2004, Köln: Herold, G.
41. Smets, Y.F., et al., *Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure*. Lancet, 1999. **353**(9168): p. 1915-9.
42. Becker, B.N., et al., *Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease*. Kidney Int, 2000. **57**(5): p. 2129-35.
43. Gutierrez, P., et al., *Surgical complications and renal function after kidney alone or simultaneous pancreas-kidney transplantation: a matched comparative study*. Nephrol Dial Transplant, 2007. **22**(5): p. 1451-5.
44. Coppelli, A., et al., *The beneficial effects of pancreas transplant alone on diabetic nephropathy*. Diabetes Care, 2005. **28**(6): p. 1366-70.
45. Gruessner, A.C., et al., *Donor and recipient risk factors significantly affect cost of pancreas transplants*. Transplant Proc, 1997. **29**(1-2): p. 656-7.
46. Boggi, U., et al., *Pancreas transplantation from marginal donors*. Transplant Proc, 2004. **36**(3): p. 566-8.
47. Humar, A., et al., *The impact of donor obesity on outcomes after cadaver pancreas transplants*. Am J Transplant, 2004. **4**(4): p. 605-10.
48. Vinkers, M.T., et al., *How to recognize a suitable pancreas donor: a Eurotransplant study of preprocurement factors*. Transplant Proc, 2008. **40**(5): p. 1275-8.
49. Siewert, J.R., *Chirurgie*. Vol. 8. 2008, Heidelberg: Springer Medizin Verlag. 1038.
50. Capocasale, E., et al., *Simultaneous kidney-pancreas transplantation: the Parma Center experience*. Acta Biomed, 2007. **78**(2): p. 123-7.
51. Salvalaggio, P.R., et al., *Patient and graft survival implications of simultaneous pancreas kidney transplantation from old donors*. Am J Transplant, 2007. **7**(6): p. 1561-71.
52. Pharmazie, I.C.B., *Blutgruppen: Immunologie - Distribution of blood types*. 2009, ETH Zürich.
53. Michalak, G., et al., *Simultaneous pancreas-kidney transplantation: analysis of donor factors*. Transplant Proc, 2003. **35**(6): p. 2337-8.
54. Silbernagl, S., *Taschenatlas der Physiologie*. Vol. 4. 1991, Stuttgart: Georg thieme Verlag. 371.

55. Schareck, W.D., *Pankreas-Nieren-Transplantation - Goldstandard in der Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz bei Diabetes mellitus Typ 1*. Chir Gastroenterol, 2004. **20**: p. 36-40.
56. D'Alessandro, A.M., et al., *Donation after cardiac death: the University of Wisconsin experience*. Ann Transplant, 2004. **9**(1): p. 68-71.
57. Napolitano, L.M., *Current status of blood component therapy in surgical critical care*. Curr Opin Crit Care, 2004. **10**(5): p. 311-7.
58. Rawn, J., *The silent risks of blood transfusion*. Curr Opin Anaesthesiol, 2008. **21**(5): p. 664-8.
59. Baertschiger, R.M., T. Berney, and P. Morel, *Organ preservation in pancreas and islet transplantation*. Curr Opin Organ Transplant, 2008. **13**(1): p. 59-66.
60. Boggi, U., et al., *Pancreas preservation with University of Wisconsin and Celsior solutions: a single-center, prospective, randomized pilot study*. Transplantation, 2004. **77**(8): p. 1186-90.
61. Krieger, N.R., et al., *Underutilization of pancreas donors*. Transplantation, 2003. **75**(8): p. 1271-6.
62. Odorico, J.S., et al., *Donor factors affecting outcome after pancreas transplantation*. Transplant Proc, 1998. **30**(2): p. 276-7.
63. Schulz, T., et al., *Donors with a maximum body weight of 50 kg for simultaneous pancreas-kidney transplantation*. Transplant Proc, 2005. **37**(2): p. 1268-70.
64. Stratta, R.J., et al., *Successful simultaneous kidney-pancreas transplantation from extreme donors*. Transplant Proc, 2005. **37**(8): p. 3535-7.
65. Singh, R.P., et al., *Outcomes of extended donors in pancreatic transplantation with portal-enteric drainage*. Transplant Proc, 2008. **40**(2): p. 502-5.
66. Stegall, M.D., et al., *The rationale for the new deceased donor pancreas allocation schema*. Transplantation, 2007. **83**(9): p. 1156-61.
67. Zeier, M., et al., *The effect of donor gender on graft survival*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(10): p. 2570-6.
68. Schaffer, M., et al., *[Simultaneous pancreas-kidney transplantation. Influence of donor and recipient gender]*. Chirurg, 2007. **78**(10): p. 928-35.
69. Colling, C., et al., *Greater early pancreas graft loss in women compared with men after simultaneous pancreas-kidney transplantation*. Clin Transplant, 2005. **19**(2): p. 158-61.
70. Hanish, S.I., et al., *Obesity predicts increased overall complications following pancreas transplantation*. Transplant Proc, 2005. **37**(8): p. 3564-6.
71. Humar, A., et al., *Technical failures after pancreas transplants: why grafts fail and the risk factors--a multivariate analysis*. Transplantation, 2004. **78**(8): p. 1188-92.
72. Espejo, B., et al., *Obesity favors surgical and infectious complications after renal transplantation*. Transplant Proc, 2003. **35**(5): p. 1762-3.
73. Sawyer, R.G., S.J. Pelletier, and T.L. Pruett, *Increased early morbidity and mortality with acceptable long-term function in severely obese patients undergoing liver transplantation*. Clin Transplant, 1999. **13**(1 Pt 2): p. 126-30.

74. Hartgrink, H.H., et al., *Effect of blood group and HLA matching on pancreas graft survival with the use of UW solution*. *Transpl Int*, 1995. **8**(5): p. 366-73.
75. Lam Soh, K., et al., *Perception of intensive care unit stressors in Malaysian Federal Territory hospitals*. *Contemp Nurse*, 2008. **31**(1): p. 86-93.
76. Jackson, J.C., N. Mitchell, and R.O. Hopkins, *Cognitive functioning, mental health, and quality of life in ICU survivors: an overview*. *Crit Care Clin*, 2009. **25**(3): p. 615-28, x.
77. Quenot, J.P., N. Thiery, and S. Barbar, *When should stress ulcer prophylaxis be used in the ICU?* *Curr Opin Crit Care*, 2009. **15**(2): p. 139-43.
78. Wullstein, C., et al., *Acceptance criteria of pancreas grafts: how do surgeons decide in Europe?* *Transplant Proc*, 2005. **37**(2): p. 1259-61.
79. Kapur, S., et al., *Strategies to expand the donor pool for pancreas transplantation*. *Transplantation*, 1999. **67**(2): p. 284-90.
80. De Castro Carvalho Faria, A., *Per-operative changes and related factors during simultaneous pancreas-kidney transplantation: First experience at a Brazilian University Hospital*. *Ann Transplant* 2008. **13**(3): p. 30-34.
81. Sakorafas, G.H., G.G. Tsiotos, and M.G. Sarr, *Ischemia/Reperfusion-Induced pancreatitis*. *Dig Surg*, 2000. **17**(1): p. 3-14.
82. Johnson, S.R., et al., *Intensive care unit extubation does not preclude extrarenal organ recovery from donors after cardiac death*. *Transplantation*, 2005. **80**(9): p. 1244-50.
83. Hebert, P.C., et al., *A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group*. *N Engl J Med*, 1999. **340**(6): p. 409-17.
84. Corwin, H.L., et al., *The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States*. *Crit Care Med*, 2004. **32**(1): p. 39-52.
85. Schulz, T., et al., *[Pancreas removal by external teams]*. *Chirurg*, 2005. **76**(6): p. 581-6; discussion 586-7.
86. Boggi, U., et al., *University of Wisconsin solution versus Celsior solution in clinical pancreas transplantation*. *Transplant Proc*, 2005. **37**(2): p. 1262-4.
87. Manrique, A., et al., *Pancreas preservation with the University of Wisconsin versus Celsior solutions*. *Transplant Proc*, 2006. **38**(8): p. 2582-4.
88. Agarwal, A., et al., *Organ preservation with histidine-tryptophan ketogluatarate solution in clinical pancreas transplantation: an update of the indiana university experience*. *Transplant Proc*, 2008. **40**(2): p. 498-501.
89. Englesbe, M.J., et al., *Early pancreas transplant outcomes with histidine-tryptophan-ketoglutarate preservation: a multicenter study*. *Transplantation*, 2006. **82**(1): p. 136-9.
90. Sutherland, D.E., A. Gruessner, and K. Moudry-Munns, *Analysis of United Network for Organ Sharing (UNOS) United States of America (USA) Pancreas*

- Transplant Registry data according to multiple variables.* Clin Transpl, 1992: p. 45-59.
91. Roels, L., et al., *Inferior outcome of cadaveric kidneys preserved for more than 24 hr in histidine-tryptophan-ketoglutarate solution.* Leuven Collaborative Group for Transplantation. Transplantation, 1998. **66**(12): p. 1660-4.
 92. Hogan, A.R., et al., *Ischemic preconditioning improves islet recovery after pancreas cold preservation.* Transplant Proc, 2009. **41**(1): p. 354-5.
 93. Fernandez-Cruz, L., et al., *Should enteric drainage be used as a primary procedure instead of bladder drainage in clinical pancreas transplantation?* Transplant Proc, 1998. **30**(2): p. 430-1.
 94. Boggi, U., et al., *Outcome of 118 pancreas transplants with retroperitoneal portal-enteric drainage.* Transplant Proc, 2005. **37**(6): p. 2648-50.
 95. Tang, Y., et al., *Impact of portal versus systemic venous drainage on acute rejection of simultaneous pancreas-kidney transplantation in pig.* Transplantation, 2007. **84**(5): p. 629-33.
 96. Benz, S., et al., *Impairment of microcirculation in the early reperfusion period predicts the degree of graft pancreatitis in clinical pancreas transplantation.* Transplantation, 2001. **71**(6): p. 759-63.
 97. Schaser, K.D., et al., *In vivo imaging of human pancreatic microcirculation and pancreatic tissue injury in clinical pancreas transplantation.* Am J Transplant, 2005. **5**(2): p. 341-50.
 98. Boggi, U., et al., *Pancreas transplants from donors aged 45 years or older.* Transplant Proc, 2005. **37**(2): p. 1265-7.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht Altersverteilung der Organspender	29
Abbildung 2 : Boxplot Spenderalter und pankreasspezifische Komplikationen	30
Abbildung 3: Boxplot Spenderalter und Relaparatomien	31
Abbildung 4: Boxplot Spenderalter und chirurgische Komplikationen.....	32
Abbildung 5: Boxplot Spenderalter und Spender – BMI	33
Abbildung 6: Balkendiagramm Häufigkeit Pankreasspezifische Komplikationen in Abhängigkeit vom Spendergeschlecht	35
Abbildung 7: Übersicht BMI - Verteilung.....	37
Abbildung 8: Boxplot Spender – BMI und Relaparatomien	38
Abbildung 9: Boxplot Spender – BMI und chirurgische Komplikationen	39
Abbildung 10: Boxplot Vergleich Spender, BMI und Spendergeschlecht	41
Abbildung 11: Balkendiagramm männliche und weibliche adipöse Spender	43
Abbildung 12: Häufigkeit Liegedauer	46
Abbildung 13: Häufigkeit der Serumlipasewerte	48
Abbildung 14: Boxplot letzte Serumlipase und Relaparatomien	49
Abbildung 15: Boxplot Asystoliedauer und pankreasspezifische Komplikationen	54
Abbildung 16: Balkendiagramm Transfusionen des Organspenders und pankreasspezifische Komplikationen	55
Abbildung 17: Balkendiagramm Transfusionen des Organspenders und chirurgische Komplikationen	56
Abbildung 18: Balkendiagramm Transfusionen des Organspenders und Relaparatomien	56
Abbildung 19: Balkendiagramm Konservierungslösung und pankreasspezifische Komplikationen	59
Abbildung 20: Balkendiagramm Konservierungslösung und chirurgische Komplikationen	59
Abbildung 21: Übersicht Verteilung der kalten Ischämiezeit PTx.....	62
Abbildung 22: Übersicht Verteilung der kalten Ischämiezeit PTx.....	63
Abbildung 24: Übersicht Verteilung WIT PTx	66

Anhang

Abbildung 25: Boxplot WIT PTx und pankreasspezifische Komplikationen und Boxplot WIT PTx und chirurgische Komplikationen.....	67
Abbildung 26: Boxplot WIT PTx und Relaparatomien.....	67
Abbildung 27: Übersicht Verteilung WIT NTx.....	69
Abbildung 28: Balkendiagramm exokrine Drainage und chirurgische Komplikationen.....	71
Abbildung 29: Balkendiagramm exokrine Drainage und Relaparatomien.....	71
Abbildung 30: Balkendiagramm venöse Anastomose und chirurgische Komplikationen.....	73
Abbildung 31: Balkendiagramm venöse Anastomose und Relaparatomien.....	73

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Korrelation der untersuchten Risikofaktoren, S = signifikant, $p < 0,05$	16
Tabelle 2: Informationen zum untersuchten Patientenkollektiv	20
Tabelle 3: Übersicht Spenderkollektiv.....	23
Tabelle 4: Todesursache aller Spender im Untersuchungszeitraum	23
Tabelle 5: Übersicht pankreasspezifische Komplikationen	27
Tabelle 6: Übersicht chirurgische Komplikationen.....	27
Tabelle 7: Übersicht über die Ursachen für Relaparatomien, inkl. Transplantatektomien.....	27
Tabelle 8:Übersicht Ursachen für Transplantatverlust.....	28
Tabelle 9: Altersverteilung des Spenderkollektivs	29
Tabelle 10: Ergebnisse Auswertung Spenderalter.....	30
Tabelle 11: Vergleich Spenderalter und Spender – BMI	32
Tabelle 12: Statistische Auswertung Spenderalter $< / > / = 45$ Jahre	34
Tabelle 13: Ergebnisse Auswertung Spendergeschlecht	34
Tabelle 14: Zusammenhang Alter und Geschlecht des Spenders	36
Tabelle 15: Verteilung des BMI im Spenderkollektiv.....	37
Tabelle 16: Ergebnisse Auswertung Spender – BMI	38
Tabelle 17: Auswertung Spender – BMI bei Unterteilung in $< / > / = 25$ kg/m ² Körperoberfläche	40
Tabelle 18: Vergleich Spendergeschlecht und Spender – BMI	41
Tabelle 19: Vergleich Spendergeschlecht und Spender – BMI in BMI $< / > / = 25$ kg/m ² unterteilt	42
Tabelle 20: Ergebnisse Auswertung Spenderblutgruppe.....	44
Tabelle 21: Ergebnisse Auswertung Match / Mismatch Spender – Empfänger – Blutgruppe	45
Tabelle 22: Übersicht Liegedauer Intensivstation.....	46
Tabelle 23: Ergebnisse Auswertung intensivmedizinische Liegedauer des Organspenders	46
Tabelle 24: Übersicht über die letzten gemessenen Serumlipasewerte.....	47
Tabelle 25: Ergebnisse Auswertung des letzten gemessenen Serumlipasewertes	48

Anhang

Tabelle 26: Vergleich Serumlipasewerte der Organspender in Abhängigkeit von der Liegedauer auf der ITS ...	50
Tabelle 27: Dosierung Katecholamine	51
Tabelle 28: Ergebnisse Auswertung Katecholaminpflichtigkeit der Organspender	51
Tabelle 29: Auswertung Asystolie des Organspenders	52
Tabelle 30: Übersicht über die Asystoliedauer	53
Tabelle 31: Auswertung Asystoliedauer bei Unterteilung in \leq 10 Minuten	53
Tabelle 32: Ergebnisse Auswertung Transfusionen des Organspenders.....	55
Tabelle 33: Ergebnisse Auswertung Entnahmeteam.....	57
Tabelle 34: Ergebnisse Auswertung Konservierungslösung	58
Tabelle 35: Ergebnisse Auswertung Perfusion	61
Tabelle 36: Übersicht kalte Ischämiezeit PTx.....	62
Tabelle 37: Übersicht kalte Ischämiezeit PTx.....	63
Tabelle 38: Ergebnisse Auswertung kalte Ischämiezeit PTx	64
Tabelle 39: Ergebnisse Auswertung kalte Ischämiezeit NTx.....	65
Tabelle 40: Übersicht WIT Pankreastransplantat	65
Tabelle 41: Ergebnisse Auswertung warme Ischämiezeit Pankreastransplantat	66
Tabelle 42: Übersicht WIT Nierentransplantat.....	68
Tabelle 43: Ergebnisse Auswertung warme Ischämiezeit (Anastomosenzzeit) Nierentransplantat	69
Tabelle 44: Ergebnisse Auswertung Blasendrainage vs. enterale Drainage.....	70
Tabelle 45: Ergebnisse Auswertung venöse Anastomose.....	72
Tabelle 46: Ergebnisse Auswertung Reperfluationsfluss	74

7.3 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AK	Antikörper
ATG	Antithymozyten – Globulin
BMI	Body Mass Index
CIT	Cold ischemia time
CMV	Cytomegalie – Virus
CRP	C – reaktives Protein
CT	Computertomografie
CVK	Campus Virchow Klinikum
CyA	Cyclosporin A
d	Days
dl	Deziliter
DBD	Donation after brain death
DCD	Donation after cardiac death
DNA	Deoxyribonucleic acid
DSO	Deutsche Stiftung Organspende
EBV	Epstein – Barr – Virus
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyografie
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
FKBP 12	FK – 506 – binding protein 12
G	Gramm
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz – Virus
HLA	Human leucocyte antigen
HSV	Herpes simplex – Virus
HTK	Histidin – Tryptophan – Ketogluturat (Perfusionslösung)
HUS	Hämolytisch urämisches Syndrom

ICB	Intracerebrale Blutung
IGL-1	Institut – George – Lopes – Lösung
IDDM	Insulin dependent diabetes mellitus
IgG	Immunglobulin G
IMPDH	Inosin – Monophosphat – Dehydrogenase
IPTR	International Pancreas Transplant Registry
ITS	Intensivstation
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KTA	Kidney transplant alone
m	Meter
mg	Milligramm
min	Minuten
MMF	Mycophenolat Mofetil
NF – AT	Nuclear factor of activated T – cells
NTX	Nierentransplantation
NTx	Nierentransplantat
OPS	Orthogonale polarisierte spektrale Bildgebung
PNTX	Kombinierte Pankreas – Nieren – Transplantation
PAK	Pancreas after kidney transplantation
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
P – PASS	Preprocurement pancreas suitability score
Pred	Prednisolon
PTA	Pancreas transplantation alone
PTX	Pankreas – Transplantation
PTx	Pankreastransplantat
PVD	Portalvenöse Drainage
Rapa	Rapamycin
SAB	Subarachnoidalblutung

SHT	Schädel – Hirn – Trauma
SPK	Simultaneous pancreas – kidney – transplantation
Std.-Abw.	Standardabweichung
SVD	Systemisch venöse Drainage
Tac	Tacrolimus
TLM	Two – layer method
TRICC	Transfusion requirement in critical care
U/l	Units pro Liter
UW	University of Wisconsin (Perfusionslösung)
V.	Vena
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
WIT	Warm ischemia time

7.4 Selbständigkeitserklärung

Ich, Katharina Steinberg, geb. Lanzenberger, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „ **Simultane Pankreas – Nieren – Transplantation bei Diabetes mellitus Typ 1 – Eine Analyse spenderspezifischer Einflussfaktoren auf postoperative Komplikationen**“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den

Katharina Steinberg

7.5 Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

7.6 Publikationen

Fellmer P, Lanzenberger K, Ulrich F, Pascher A, Langrehr J, Jonas S, Kahl A, Frei U, Neuhaus P, Pratschke J

„Complication rate of pancreas retransplantation after simultaneous pancreas-kidney transplantation compared with pancreas after kidney transplantation.“

Transplant Proc. 2007 Mar;39(2):563-4

Fellmer PT, Pascher A, Kahl A, Ulrich F, Lanzenberger K, Schnell K, Jonas S, Tullius SG, Neuhaus P, Pratschke J

„Influence of donor- and recipient-specific factors on the postoperative course after combined pancreas-kidney transplantation.“

Langenbecks Arch Surg. 2010 Jan;395(1):19-25

Fellmer PT, Pascher A, Schnell K, Lanzenberger K, Ulrich F, Kahl A, Neuhaus P, Pratschke J

„Langzeitergebnisse nach kombinierter Pankreas-Nieren-Transplantation in Abhängigkeit vom Spenderalter.“

Vortrag auf dem Deutschen Chirurgenkongress 2008 (Poster)

7.7 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Neuhaus für die Möglichkeit an der Klinik für Allgemein –, Viszeral – und Transplantationschirurgie des Campus Virchow Klinikums der Charité meine Dissertation zu verfassen.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Pratschke möchte ich vor allem für seine Geduld und die Weiterbetreuung nach seinem Wechsel nach Innsbruck danken.

Besonderer Dank gebührt Herrn Dr. med. Peter Fellmer für die angenehme, vertrauensvolle Zusammenarbeit, seine zuverlässige Unterstützung während der langen Erarbeitungszeit dieser Arbeit und für viele interessante, freundschaftliche Gespräche und Anregungen.

Herrn Hippler-Benscheidt möchte ich für seine Hilfe bei der Erstellung der Datenbank PSITON und allen Fragen der Datenverarbeitung, vor allem aber auch für seine unglaubliche Geduld gegenüber all meinen Sonderwünschen und Änderungsvorschlägen danken.

Herzlich danke ich auch Frau Kulawick für die aufwendige Beschaffung der Spenderakten und ganz besonders für die Hilfe beim Transportieren der Aktenberge während meiner Schwangerschaft.

Mein Dank gilt auch Frau Telke, die sich aller Fragen und organisatorischen Probleme jederzeit freundlich angenommen hat, sowie Herrn PD Dr. Dr. Hopfenmüller für die statistische Beratung.

Ganz besonderer Dank gebührt meinem Mann Daniel für seine moralische Unterstützung und die emsige Kinderbetreuung – ohne ihn hätte ich dies alles nicht geschafft. Außerdem an meine Mutter und meinen Schwiegervater für das unerschrockene Kinderwagenschieben bei Wind und Wetter und vor allem auch an Konstanze Schnell für die freundschaftliche Zusammenarbeit und einfach für die schöne gemeinsame Zeit.