

Aus dem
CharitéCentrum 8 für Chirurgische Medizin
Chirurgische Klinik Campus Charité Mitte / Campus Virchow-Klinikum CCM/CVK
Direktor: Prof. Dr. med. Johann Pratschke

Habilitationsschrift

Solide Organtransplantation – Organvorbehandlung und Organallokation in Zeiten steten Organmangels

Zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Chirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. univ. Paul Ritschl, PhD
geboren in Wien

Eingereicht: September 2021

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Utz Settmacher
2. Gutachter: Prof. Dr. Daniel Seehofer

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abkürzungsverzeichnis	II
1 Einleitung.....	3
1.1 Solide Organtransplantation - Epidemiologie.....	3
1.2 Initiale Immunaktivierung	6
1.3 Reperfusionsschaden und Organabstoßung	9
1.4 Organallokation und Organmangel in der Lebertransplantation	11
1.5 Fragestellungen der einzelnen Projekte	14
2 Eigene Arbeiten.....	15
2.1 Die Vorbehandlung von Nierentransplantaten durch peri-operative Perfusion mit Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin resultiert in einer verbesserten Transplantatfunktion in der frühen Post- Transplantationsphase – eine prospektive, randomisierte, Placebo- kontrollierte Studie	15
2.2 Die Abstoßung von Herztransplantaten wird in Abwesenheit des aktivierenden NK Zellrezeptors NKG2D beschleunigt	31
2.3 Die Effekte der MELD-basierten Leberallokation auf Patientenüberleben und Wartelistenmortalität in einem Land mit geringer Organspenderzahl ..	44
2.4 Die Hospitalisierung vor Lebertransplantation kann das Patientenüberleben nach Transplantation vorhersagen: Eine Propensity-Score-Matching Analyse.....	60
2.5 Resultate nach Leberresektionen bei Patient*innen nach Lebertransplantation in einem Zentrum für hepatobiliäre Chirurgie	74
3 Diskussion.....	91
3.1 Transplantationsimmunologie.....	91
3.2 Optimale Organallokation in Zeiten massiven Organmangels	95
4 Zusammenfassung	100
5 Literaturverzeichnis	102
6 Danksagung	108
7 Eidesstattliche Versicherung.....	109

Abkürzungsverzeichnis

a.e.	am ehesten
AP	ATLG-perfundierte Organe
ATG	Antithymozytenglobulin
ATLG	Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin
AUC	Fläche unter der Kurve
BAR	Balance of Risk Score
CP	Kontroll-perfundierte Organe
DBD	Organspender nach Hirntod
DCD	Organspender nach Herztod
ET	Eurotransplant International Foundation
etc.	et cetera
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IQR	Interquartilsabstand
IRI	postischämischer Reperfusionsschaden
ITS	Intensivstation
LTx	Lebertransplantation
MELD	Model for End-Stage Liver Disease (Score)
MHC	Hapthistokompatibilitätskomplex
NTx	Nierentransplantation
KIZ	Kalte Ischämiezeit
ReLTx	Leberretransplantation
SOFT	Survival Outcomes Following Liver Transplantation - Score
SOT	Solide Organtransplantation

1 Einleitung

1.1 Solide Organtransplantation - Epidemiologie

Die Transplantation von soliden Organen (SOT) stellt prinzipiell die einzige Heilungsmöglichkeit für terminales Organversagen dar. Im Jahr 2019 wurde dieser Eingriff in Deutschland an 798 Nieren-, 705 Leber-, 324 Herz-, 320 Lungen-, 88 Pankreas- und 5 Dünndarmempfänger*innen durchgeführt.¹ Da Deutschland im internationalen Vergleich eine sehr niedrige Rate an Organspender*innen hat (10,8 Spender*innen pro 1 Million Einwohner*innen), warteten am 31.12.2019 immer noch 7148 Patient*innen auf eine Spenderniere, 868 auf eine Spenderleber, 722 auf ein Spenderherz, 276 auf eine Spenderlunge, 267 auf ein Spenderpankreas und 2 Patient*innen auf einen Spenderdünndarm.¹ An dieser Stelle sei erwähnt, dass in all diesen Fällen eine Transplantation zur signifikanten Verlängerung des Patientenlebens führt, obgleich es zumindest für die terminale Nieren- und Herzerkrankung auch andere potente Organersatz oder Organunterstützungsmethoden gibt (Dialyse, bzw. Kunstherz).^{2,3}

Die SOT, mit welcher sich die folgende Habilitationsschrift beschäftigt, ist grundsätzlich von Gewebe- (z.B. Hornhaut, Haut) und Zellspenden (z.B. Knochenmark) zu unterscheiden.⁴ Auch im Vergleich zu anderen üblichen Therapien, stellt die Organtransplantation eine der organisatorisch und medizinisch komplexesten Therapiemaßnahmen dar. Der grobe Ablauf einer Organtransplantation und ihrer relevantesten Teilschritte sind in Abbildung 1 zusammengefasst.

Zuerst erfolgt die Organentnahme, welche in Deutschland im Rahmen einer Lebendspende im Bekanntenkreis oder einer postmortalen Spende einer unbekannt Person erfolgen kann. Voraussetzung für eine postmortale Spende ist die Feststellung des Hirntodes, welcher dem irreversiblen Ausfall aller Hirnfunktionen entspricht. Ist dies geschehen, erfolgt die Organvermittlung über die Eurotransplant International Foundation (ET). Abhängig vom Organ erfolgt dies vornehmlich nach Dringlichkeit (z.B. Leber), nach Wartezeit (z.B. Niere) oder nach einer Kombination aus Dringlichkeit und Erfolgsaussicht (z.B. Lunge).⁵⁻⁷

Chronik der soliden Organtransplantation

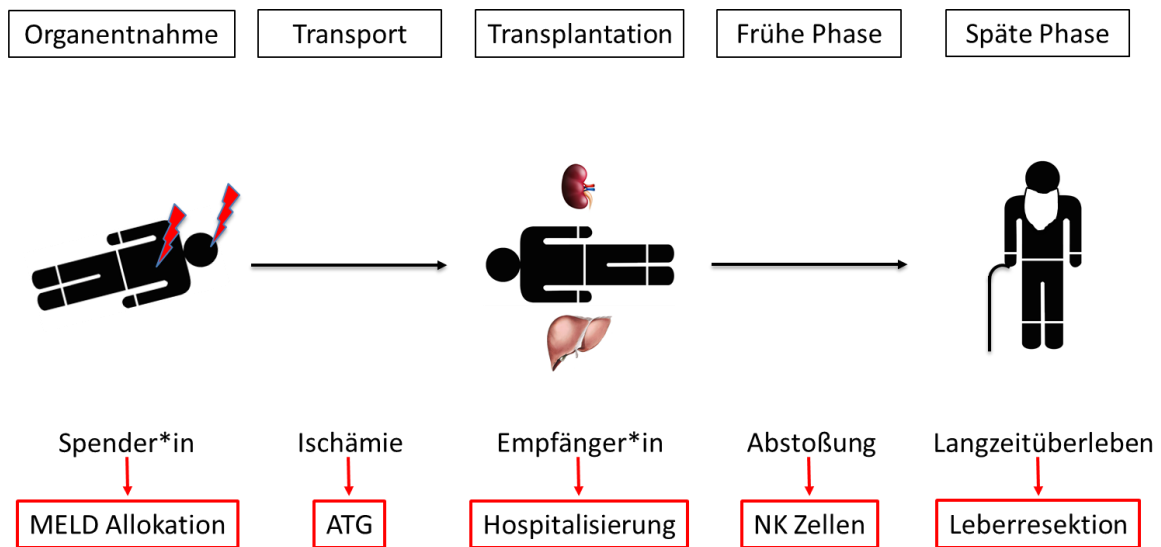


Abbildung 1: Darstellung der Komplexität einer soliden Organtransplantation anhand des chronologischen Ablaufes. Sämtliche Teilschritte müssen organisatorisch wie medizinisch optimal abgestimmt sein, um einen maximalen Transplantationserfolg im Sinne von Patient*innen- und Organüberleben zu erzielen. In den rot umrandeten Kästchen sind die Themen dieser Habilitationsschrift und ihre Zuordnung zu den einzelnen Teilschritten dargestellt. Quelle: Eigene Darstellung.

Parallel zur Organvermittlung wird die Organentnahme mittels eigener Entnahmeteams im jeweiligen Krankenhaus der Organspender*in organisiert. Die Organe werden nach Entnahme zur Konservierung mit 4°C kalten Konservierungslösungen gespült. Die Transportzeiten sind durch stringente Organisation möglichst kurz zu halten, da sich die Länge dieser sogenannten kalten Ischämiezeit (KIZ) negativ auf das Transplantationsergebnis auswirkt.^{7,8} Wenn eine entsprechende Empfänger*in für das Organ gefunden wurde, erfolgt die sofortige Transplantation und der Start der notwendigen Immunsuppression. Zu Beginn wird mittels einer besonders intensiven Induktionstherapie vor allem die initiale Immunreaktion unterdrückt. Im Verlauf kann nach und nach die Dosis der Immunsuppression auf kleinere Erhaltungsdosen reduziert werden. Nachdem der operative Teil der Transplantation abgeschlossen ist, erfolgt zunächst eine intensive postoperative Überwachung, wobei hier ein besonderes Augenmerk auf die chirurgischen Komplikationen sowie auf die Akzeptanz des neuen Organs durch das Immunsystem der Empfänger*in gelegt wird. Nach der Entlassung der Organempfänger*in aus dem Krankenhaus besteht die Aufgabe des betreuenden Teams darin, die Lebensqualität und die Organfunktion solange wie möglich zu erhalten.

In Anbetracht der stetig wachsenden Diskrepanz zwischen der Anzahl von Patient*innen auf der Warteliste und verfügbaren Organen ist es notwendig, in allen Bereichen des komplexen Themenfeldes „Transplantationsmedizin“ Fortschritte zu erzielen. Ziel der Arbeiten, welche in dieser Habilitationsschrift zusammengefasst vorgestellt und diskutiert werden, ist es, einzelne Teile dieser langen Prozesskette zu optimieren. Zu diesem Zweck wurden relevante Teilaspekte im Rahmen grundlagewissenschaftlicher und klinischer Projekte adressiert: 1) Untersuchungen zu den immunologischen Grundlagen der Transplantationsabstoßung im Mausmodell 2) Untersuchungen zu einer optimierten immunsuppressiven Therapie, Organallokation und Organerhalt im klinischen Bereich der Lebertransplantation (LTx).

1.2 Initiale Immunaktivierung

Als Quelle für transplantable Organe kommen grundsätzlich die postmortale Spende oder die Spende von Organen oder Teilen von Organen durch freiwillige Verwandte oder Bekannte im Rahmen der Lebendspende in Betracht. Medizinisch-biologisch ist bekannt, dass Lebendspenden im Vergleich zu der postmortalen Spende in einem besseren Langzeitüberleben resultieren. Dies liegt zum einen an den optimalen Bedingungen der Transplantation (e.g. kurze KIZ), gesunde Spender*in ohne Intensiv-aufenthalt vor der Organentnahme). Allerdings löst der Spenderhirntod auch (unabhängig von den optimaleren Bedingungen bei Lebendspenden) selbst eine Kaskade aus, welche sich negativ auf das spätere Outcome auswirkt.⁹ Deshalb wird insbesondere in Anbetracht des vorliegenden Organmangels versucht, die Anzahl an Lebendspenden zu maximieren. Es muss allerdings erwähnt werden, dass die Durchführung einer Lebendspende nicht in allen Organsystemen möglich ist, und somit vorwiegend für die Nierentransplantation (NTx), in geringer Zahl auch für die Leberteiltransplantation und in Ausnahmen für die Lungenteiltransplantation in Frage kommt.¹ Der Grund für die niedrige Anzahl an Lebendspenden im Rahmen der Lebertransplantation liegt darin, dass bis zu 1,1% der gesunden Spender*innen im Rahmen der Organspende mit anhaltender Invalidität oder in 0,4% mit dem eigenen Tod rechnen müssen.^{10,11} Auf der anderen Seite geht auch die verhältnismäßig häufig durchgeführte Nierenlebendspende (1628 postmortale Spenden vs. 520 Lebendspenden)¹, welche oft als harmlose Operation abgetan wird, mit relevanten Nebenwirkungen einher. Obwohl die Sterblichkeit der Spender*innen mit <0,03% extrem gering ist, besteht bei bis zu 1% aller Nierenspender*innen im Verlauf von 15 Jahren das Risiko, selbst dialysepflichtig zu werden.¹²

Somit bleibt das Gros der Patient*innen auf der Warteliste in Deutschland abhängig von der postmortalen Spende. Global kann dabei zwischen sogenannten Spender*innen nach Hirntod und solchen nach Herztod unterschieden werden. Obwohl die Akzeptanz von Organen nach Herztod zu einer massiven Erweiterung des Spenderpools führen kann – so zum Beispiel in Spanien – ist diese Art der Organspende in Deutschland aktuell rechtlich nicht erlaubt.^{13,14} Im weiteren Verlauf der Arbeit bezieht sich also der Begriff der postmortalen Spende auf die Organentnahme nach Hirntod.

Der Hirntod wurde erstmals vor über 50 Jahren als „irreversibles Koma“ definiert und legte somit den Grundstein für die moderne Transplantationsmedizin.¹⁵ Er ist

pathophysiologisch in der Regel auf ein extra- oder intrakranielles Trauma zurückzuführen, welches durch Hirndrucksteigerung zu einem Abbruch der cerebralen Perfusion führt. Die Hirntodfeststellung erfolgt von zwei unabhängigen Ärzt*innen, welche weder an der Entnahme noch an der Übertragung der Organe der Spender*in beteiligt sind. Die Hirntoddiagnostik beruht auf nicht mehr auslösbaren Hirnstammreflexen und einem fehlenden Atemantrieb („Apnoetest“) in Abwesenheit von anderen Ursachen (Ausschluss von Intoxikation, relevanter Unterkühlung und Elektrolytentgleisung).¹⁶

Unterschiedlichste Ursachen können zum Eintritt des Hirntodes führen (am häufigsten sind Schlaganfälle und Schädelhirntraumata).¹⁷ Allen Ursachen gemein ist, dass es sich um dramatische Ereignisse mit der Notwendigkeit einer tagelangen intensivmedizinischen Therapie handelt. Es verwundert dahingehend kaum, dass der Hirntod, das damit einhergehende Trauma und die nachfolgenden Therapien zu massiven pathophysiologischen Veränderungen führen, welche in letzter Konsequenz auch die einzelnen zur Transplantation geplanten Organe betreffen. Diese Veränderungen wirken sich auf sehr unterschiedliche Aspekte der körperlichen Integrität aus. Zum Beispiel kommt es nach dem Eintritt des Hirntodes zu starken hämodynamischen Veränderungen. Dieser initiale „Katecholamin-Sturm“ ist geprägt von einem massiven Anstieg des arteriellen Blutdrucks, welchem eine hypotone Phase folgt.^{18,19} Des Weiteren treten auch hormonelle Veränderungen durch den Hirntod auf. Dies ist a.e. durch die Affektion der Hypophyse mitbedingt und führt zu Alterationen des Cortisolspiegels, der Schilddrüsenhormone (T3/T4), zu einem Insulinmangel und einem Diabetes insipidus. Deswegen wird, trotz nicht eindeutiger Datenlage, eine Substitutionstherapie bei Organspender*innen eben dieser Hormone empfohlen (Kortikosteroide, Levothyroxin, Insulin und Vasopressin).^{20,21}

Sämtliche dieser Veränderungen rund um das Ableben der Organspender*in führen im Organismus zu einer systemischen Entzündungsreaktion. Wie gezeigt werden konnte, geht dies mit einer Hochregulation von proinflammatorischen Adhäsionsmolekülen wie ICAM-1 und VCAM-1 und einer konsekutiven Aktivierung von Immunzellen im Blut und im Gewebe einher.^{21,22} So konnten Weiß et al. zeigen, dass durch den Hirntod signifikant mehr CD3+ T-Zellen in Spenderlebern gefunden wurden und diese vermehrt den Aktivierungsmarker CD25 exprimierten.²³ Ebenfalls konnten im Mausmodell organschädigende aber auch therapierbare Auswirkungen auf das Komplementsystem durch den Hirntod gezeigt werden.²⁴ Die aktuelle Hypothese sagt, dass sich diese Spenderhirntod-assoziierte Entzündungsreaktion, welche schon vor der

eigentlichen Transplantation im Organ beginnt, negativ auf die Abstoßungswahrscheinlichkeit und die Organfunktion nach der Transplantation auswirkt.^{18,23} Obwohl nicht ganz unumstritten, ist die Unterdrückung dieser Entzündungsreaktion schon heute mit ein Grund, hirntote Organspender*innen mittels Kortikosteroiden zu behandeln.^{25,26}

Spenderimmunzellen, welche sich bereits bei der Organentnahme in den Organen befinden, werden auch „Passagier-Leukozyten“ genannt.²⁷ Wie bereits erwähnt werden diese durch den Spenderhirntod und dessen „Zytokinsturm“ bereits vor der Transplantation aktiviert.²⁸ Die Relevanz und vor allem die Rolle dieser Zellen sind bis dato noch nicht vollständig geklärt. Unterschiedliche experimentelle Studien zeigen einerseits, dass diese Zellen für die Entwicklung einer immunologischen Toleranz notwendig sind und andererseits ihre essenzielle Rolle im Rahmen der Organabstoßung.²⁹⁻³¹ Jedenfalls spielen diese Zellen eine wichtige Rolle in der Initiierungsphase der Organtoleranz und eignen sich deshalb als therapeutisches Ziel. Die Tatsache, dass solide Organe nicht nur einen Zelltyp des Immunsystems beherbergen führt zu der Notwendigkeit sehr spezifisch einzelne Zelltypen zu regulieren oder eine sehr breite Therapie zur Anwendung zu bringen.³² Für weiteren Therapieansatz bieten sich polyklonale Antikörper wie Antithymozytenglobulin (ATG) oder Anti-Human-T-Lymphozyten Immunglobulin (ATLG) an. Diese primär gegen T Zellen gerichteten Antikörper sind durch ihre Poliklonalität nicht eindeutig einem Zielantigen zuzuordnen und besitzen auch Spezifität gegen Adhäsionsmoleküle und andere Zellgruppen als T-Zellen.^{33,34} Des Weiteren gibt es Daten, dass ATG unabhängig von einer antigenspezifischen Immunreaktion den postischämischen Reperfusionsschaden (IRI) mindert.^{35,36} Diese breiten Effekte und die Tatsache, dass ATG/ATLG seit Jahren erprobte und zugelassene Medikamente für die Induktions- und Abstoßungstherapie darstellen³⁷, veranlasste uns dazu, eine randomisierte, einfach-verblindete, placebo-kontrollierte Studie zum Nutzen der Organspülung mittels ATLG und somit dem isolierten Wirken auf die Spenderimmun- und Endothelzellen durchzuführen.

1.3 Reperfusionsschaden und Organabstoßung

Grundsätzlich wird in der Transplantationsimmunologie zwischen dem IRI und der Abstoßungsreaktion als zwei unterschiedliche Pathomechanismen der Organschädigung unterschieden. Im klinischen Alltag treten diese beiden Effekte immer überlappend auf, sodass eine genaue Zuordnung nur mittels Biopsien und histologischer Methoden getroffen werden kann.³⁸ Im Tierexperiment kann man durch die Verwendung von syngenen (genetisch identischen) Mausstämmen die Abstoßungsreaktion verhindern und somit isoliert den IRI untersuchen. Ähnlich kann durch den Versuchsaufbau die Ischämiezeit und somit der IRI auf ein Minimum (wenige Minuten) reduziert werden, um somit im allogenen (genetisch nicht identisch, aber selbe Tierart) Setting die Abstoßung gesondert zu analysieren.³⁹

Der IRI entsteht durch die Unterbrechung der Blutzufuhr und die konsekutive Reperfusion. Diese Abfolge führt zu einer „sterilen“ Entzündung und Organschädigung. Der initiale Sauerstoff- und Nährstoffmangel in Kombination mit dem folgenden oxidativen Stress der Reperfusion, führt über verschiedenste Pathomechanismen zu Zelltod, Immunaktivierung, erhöhter Gefäßwanddurchlässigkeit und dem sogenannten „*no-reflowphenomen*“. Dieses wiederum stört durch Beeinträchtigung der Perizyten die Mikrozirkulation.^{40,41} Klinisch äußert sich der IRI in der LTx durch einen initial hohen Spitzenwert der Transaminasen, welcher mit einem schlechteren Organüberleben und einer höheren Rate an „*ischemic type biliary lesion*“ (ITBL) einhergeht.^{42,43} In der NTx führt die Verlängerung der Ischämiezeit und damit Vergrößerung des IRI zu höheren Raten von verzögerter Transplantatfunktion und auch zu einem geringeren Patientenüberleben.⁴⁴

Die Organabstoßung, bei welcher der Empfänger aufgrund von Fremddantigenen eine Rejektion des Fremdgewebes induziert, kann in verschiedene Verlaufsformen eingeteilt werden. Aufgrund des zeitlichen Verlaufes wird die akute von der chronischen Abstoßung unterschieden. Mit Zunahme des Grundlagenverständnisses kann auch anhand des Abstoßungsmusters eine Unterscheidung in zelluläre und antikörpervermittelte Abstoßung unterschieden werden. Erstere ist hauptsächlich durch T-Zellen bedingt und kann effektiv mittels Immunsuppression bekämpft werden. Da diese Form die initial prägende Form der Rejektion darstellte, sind die meisten Immunsuppressiva primär gegen diese Form der Abstoßung gerichtet. Durch die wirkungsvollen Therapien gegen T-Zellen rückt nun, vor allem in der NTx, die antikörpervermittelte Abstoßung, auch

humorale Abstoßung genannt, in den Fokus. Diese Form der Abstoßung wird durch B-Zellen und sich daraus differenzierenden Plasmazellen, deren Antikörper und das Komplementsystem getriggert.⁴⁵ Die Bedeutung dieser Form der Abstoßungsreaktion für die LTx ist aktuell noch in Diskussion.⁴⁶

Da die Organabstoßung auf Fremderkennung basiert, wurde der adaptiven Immunantwort im Rahmen der Transplantatabstoßung in der Vergangenheit der Großteil der wissenschaftlichen Aufmerksamkeit gewidmet. Das angeborene Immunsystem, welchem u.a. die Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) zuzuordnen sind, rückte erst kürzlich in den Fokus der Wissenschaft.

NK-Zellen werden durch eine Reihe aktivierender und inhibierender Rezeptoren gegen das Haupthistokompatibilitätskomplex I (MHC) Molekül gesteuert. Wenn die aktivierenden Signale überwiegen, kommt es unabhängig von einer zuvor stattgehabten antigenspezifischen Aktivierung zur Produktion von zytotoxischen Effektormolekülen, welche an mehreren Stellen Einfluss auf die Immunantwort haben.⁴⁷ Obwohl NK-Zellen ihren Namen ihrer direkten zytotoxischen Wirkung zu verdanken haben, spielen sie auch im Rahmen der Immunregulation eine Rolle, sodass eine klare Zuordnung zu Abstoßung oder Toleranz aktuell nicht möglich ist.⁴⁸ Zunehmend sicher scheint aber die Tatsache, dass NK-Zellen eine wichtige Rolle in der allogenen Immunantwort im Rahmen der SOT spielen. Unabhängig von ihrer genauen Funktion stellen diese Zellen somit ein interessantes Ziel für neue immunsuppressive Ansätze dar, weil aktuelle Standardimmunsuppressiva diese kaum zu beeinflussen scheinen.^{49,50} Aus diesem Anlass beschäftigt sich ein Teil dieser Habilitationsschrift mit dem aktivierenden NK-Zell Rezeptor NKG2D und seiner Relevanz in einem klinisch nahen, murinen Transplantationsmodell.

Das codierende Gen für NKG2D „KLRK1“ liegt im humanen Genom auf dem Chromosom 12. Obwohl vornehmlich bekannt für seine aktivierende Rolle auf NK Zellen, ist dieser Rezeptor auch auf CD8⁺ und Subgruppen von CD4⁺ T-Zellen, iNKT Zellen und $\gamma\delta$ T Zellen zu finden.⁵¹ Liganden, welche NKG2D stimulieren können, können von nahezu allen Zelltypen ausgebildet werden, wenn sie durch Infektion oder Zelltransformation gestresst sind.^{51,52} All diesen Liganden ist gemein, dass Sie strukturelle Ähnlichkeiten mit dem MHC-I Molekül haben. Dies erscheint insbesondere im Licht der allogenen Organtransplantation von Relevanz.

1.4 Organallokation und Organmangel in der Lebertransplantation

Ein zentrales Problem der Transplantationsmedizin stellt der vorherrschende Organmangel dar. Der Umgang mit diesem Problem ist vielschichtig und beginnt bei der Steigerung der Spenderzahlen (postmortale Organspender*innen und Lebendspender*innen), wobei es hier vor allem in Deutschland ein sehr großes Potential durch nicht realisierte Organspenden gibt.⁵³ Des Weiteren wird versucht, die Anzahl der Transplantationskandidat*innen durch optimale Therapie vor dem terminalen Organversagen zu minimieren. Wenn die Transplantation unausweichlich ist, kann durch eine Kombination verschiedenster Maßnahmen versucht werden, der einzelnen Patientin oder dem einzelnen Patienten ein möglichst langes Überleben bei guter Lebensqualität zu ermöglichen und somit eine unnötige Retransplantation zu vermeiden. Trotz all dieser Maßnahmen kommt bei der erwähnten Kluft zwischen Nachfrage und Angebot eine zentrale Rolle der Organallokation zu. Weltweiter Konsens ist es, Organe nach der Dringlichkeit, welche durch den Gesundheitszustand der Empfänger*in geboten ist, zu verteilen. Dadurch soll in erster Linie die Wartelistenmortalität gesenkt werden. Diese Dringlichkeit wird im Bereich der Lebertransplantation in Deutschland durch den „*Model for End-Stage Liver Disease*“ (MELD) Score definiert. Dieser berechnet sich aus den Blutwerten Bilirubin, Kreatinin und INR und gibt die Wahrscheinlichkeit an, innerhalb von drei Monaten zu versterben. Für Erkrankungen, welche durch diese drei Blutwerte nicht repräsentiert werden, erhalten Patient*innen Extrapunkte.⁵⁴ In einem MELD-Score basierten Organverteilungssystem ist ein hoher Wert notwendig, um überhaupt die Chance auf ein Spenderorgan zu bekommen. Auf der anderen Seite ist bekannt, dass hohe MELD Werte vor der Transplantation mit einem schlechteren Überleben nach der Transplantation assoziiert sind.⁵⁵ Dies steht in Widerspruch zu dem deutschen Transplantationsgesetz, in welchem die Verteilung „insbesondere nach Erfolgsaussicht und Dringlichkeit“ verlangt wird.⁵⁶

Obwohl andere Länder nach der Einführung MELD-basierter Allokationsalgorithmen von einer Abnahme der Wartelistenmortalität bei gleichbleibendem Patientenüberleben berichteten, zeigte sich in Deutschland (a.e. durch den im internationalen Vergleich hervorstechenden Spendermangel) ein anderes Bild: Es konnte seit der Einführung des MELD-Systems eine signifikante Abnahme des 3-Monatsüberlebens beobachtet werden.⁵⁷⁻⁶⁰ Dies erklärt sich durch die systemimmanente Selektion der Schwerstkranken in einem auf Dringlichkeit basierten System.

Ziel einer in dieser Habilitationsschrift angeführten Forschungsarbeiten war es, die erste Langzeitanalyse nach Einführung der MELD basierten Organalloktion in Deutschland durchzuführen.

Um dem Problem der steigenden Posttransplantationssterblichkeit entgegenzuwirken ist es unabdingbar, neben der Prädiktion der Wartelistensterblichkeit (durch den MELD Score gegeben) auch eine Vorhersage über das Überleben nach der Transplantation zu treffen. Hierfür existieren in der Literatur bereits mehrere Risiko-Scores, welche allerdings bis dato noch nicht in den Allokationsalgorithmus integriert wurden. Obwohl deren Einführung in die Organverteilung die postoperative Sterblichkeit senken würde, scheitert die Umsetzung im Moment an der Genauigkeit dieser Scores und/oder an deren Komplexität (mit bis zu 18 Variablen).⁶¹ Den besten Vorhersagewert erzielt aktuell der „*Balance of Risk*“ (BAR) Score, allerdings mit dem Nachteil, dass dieser die KIZ inkludiert, welche zum Zeitpunkt der Allokation höchstens geschätzt werden kann.^{61,62} Dieser auf Spender- und Empfängerdaten basierte BAR Score hat zudem den Nachteil, dass er bis auf „Lebenserhaltende Maßnahmen“ als Maximalvariante keinerlei weitere Komorbiditäten oder den generellen Gesundheitszustand der möglichen Empfänger*in inkludiert. Wie Bittermann et al. zeigen konnten, scheint der Aufenthaltsort vor Transplantation als Surrogatparameter für den Gesundheitszustand des Lebererkrankten einen von MELD unabhängigen Risikofaktor für das Überleben nach Transplantation darzustellen.⁶³ In einer der Arbeiten dieser Schrift haben wir uns mit dem Surrogatparameter Hospitalisierung vor Lebertransplantation im Detail beschäftigt, um diesen für ein mögliches Allokationsverfahren zu evaluieren.

Eine weitere Möglichkeit Organtransplantationen zu vermeiden und somit die Zahl der benötigten Organe zu verringern, ist es alternative Therapiemöglichkeiten zu erschließen. Das letzte Manuskript dieser Habilitationsschrift beschäftigt sich mit der operativen Therapie lokaler Pathologien in der Transplantatleber. Häufig handelt es sich dabei um die Rekurrenz oder das Neuauftreten von Tumorerkrankungen (z.B. Hepatozelluläres Karzinom (HCC)) oder lokale Gallenwegspathologien.⁶⁴ Wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind (u.a. keine Metastasierung, lokal begrenzt, möglicher langfristiger Therapieerfolg) kann auch eine Leberretransplantation (ReLTx) indiziert sein. Auf der anderen Seite ist es weltweiter Standard, dass bei lokalen Tumorerkrankungen/ Infektionen und fehlender Kontraindikation, eine Leberresektion durchgeführt wird. Klinische Daten zu Leberresektion bei Lebertransplantatempfänger*innen sind allerdings rar, da dieses Patientenkollektiv aus vielerlei Gründen eine

Hochrisikogruppe für abdominelle Major-Eingriffe darstellt und aus oben beschriebenen Gründen die Indikationen sehr eng zu stellen sind. Nichtsdestotrotz ist jede Möglichkeit eine ReLTx zu vermeiden ernsthaft zu diskutieren, da dieser Eingriff per se eine Mortalität von bis zu 46,5% aufweist.⁶⁵

1.5 Fragestellungen der einzelnen Projekte

Für die Publikationen, welche das Herzstück dieser kumulativen Habilitation bilden, wurden verschiedene Projekte im Bereich der Transplantationsmedizin durchgeführt.

Bei den Studien in den Abschnitten 2.1 und 2.2 handelt es sich um Projekte, welche sich mit dem Thema Transplantationsimmunologie beschäftigen. Hier wurden in einer tierexperimentellen Arbeit und in einem translationalen Projekt im Rahmen einer prospektiven Studie die Grundlagen der Immunaktivierung und deren Therapie erforscht. Folgende wissenschaftliche Fragestellungen wurden in diesen Projekten verfolgt:

- Kann eine präoperative Organperfusion mit dem polyklonalem Antikörper ATLG den postischämischen Reperfusionsschaden bei der Nierentransplantation verringern und somit die Transplantatfunktion verbessern?
- Welche Rolle spielt der aktivierende Rezeptor NKG2D in der akuten und chronischen Abstoßung?

Bei den vorgestellten Studien in den Abschnitten 2.3 bis 2.5 handelt es sich um retrospektive Arbeiten aus dem Bereich der LTx. Mittels Aufarbeitung der Zentrumsdaten der Charité – Universitätsmedizin Berlin und teils öffentlich zugänglicher deutschlandweiter Transplantationsdaten, wollten wir folgende, klinisch relevante Fragen klären:

- Welche Langzeiteffekte hat die Einführung eines MELD-basierten Allokationssystems auf die Wartelistenmortalität und das postoperative Patientenüberleben in Deutschland?
- Korreliert der Aufenthaltsort und die Aufenthaltsdauer vor der Lebertransplantation (häusliches Umfeld, Normalstation, Intensivstation) mit dem postoperativen Patientenüberleben?
- Kann bei ausgewählten Patienten mit lokalen Pathologien in der Transplantatleber durch eine Leberresektion das Transplantat- und Empfängerüberleben verbessert werden?

2 Eigene Arbeiten

Die Immunreaktion, welche unter anderem durch den Spendertod, den postischämischen Reperfusionsschaden, wie auch die Initiierung der Abstoßung nach einer Transplantation gestartet wird, ist maßgeblich für den Langzeiterfolg nach der Transplantation. In der ersten Publikation wurde in einer prospektiven Studie versucht mittels des potenten ATLG im Spenderorgan eine regulierende Wirkung auf diese Immunreaktion zu erwirken.

2.1 Die Vorbehandlung von Nierentransplantaten durch peri-operative Perfusion mit Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin resultiert in einer verbesserten Transplantatfunktion in der frühen Post-Transplantationsphase – eine prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie

Der nachfolgende Text basiert auf der Zusammenfassung (Abstract) der Arbeit

Graft Pre-conditioning by Peri-Operative Perfusion of Kidney Allografts With Rabbit Anti-human T-lymphocyte Globulin Results in Improved Kidney Graft Function in the Early Post-transplantation Period-a Prospective, Randomized Placebo-Controlled Trial. **Ritschl PV**, Günther J, Hofhansel L, Kühl AA, Sattler A, Ernst S, Friedersdorff F, Ebner S, Weiss S, Bösmüller C, Weissenbacher A, Oberhuber R, Cardini B, Öllinger R, Schneeberger S, Biebl M, Denecke C, Margreiter C, Resch T, Aigner F, Maglione M, Pratschke J, Kotsch K. *Front Immunol.* 2018 Aug 24;9:1911. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01911>

„Obwohl bekannt ist, dass Organe von Spender*innen mit erweiterten Spenderkriterien anfälliger für postischämischen Reperfusionsschaden sind, ist die Verwendung ebensolcher Organe tägliche Realität in der Transplantationsmedizin. Wir postulieren, dass eine perioperative Perfusion von Spendernieren mittels ATLG den Reperfusionsschaden verringert und die Transplantatfunktion verbessert.

Zu diesem Zweck führten wir eine randomisierte, einfach-verblindete, Placebo-kontrollierte Studie unter Einschluss von 50 Nierentransplantatempfänger*innen durch. Vor der Implantation der Organe wurden diese mittels ATLG perfundiert und inkubiert (AP; n=24 Nieren). Kontrollorgane (CP) wurden mittels NaCl ohne Zusätze gespült (n=26 Nieren). Der primäre Endpunkt wurde definiert als Transplantatfunktion am siebten postoperativen Tag, festgestellt anhand des Serumkreatinins.

AP-NTx Empfänger*innen zeigten in Bezug auf den primären Endpunkt eine signifikant bessere Transplantatfunktion, welche sich an Tag 7 in niedrigeren Kreatininwerten widerspiegelte. Nach 12 Monaten konnte kein therapiespezifischer Unterschied mehr festgestellt werden. In der früh-postoperativen Phase zeigte sich, dass 16 von 26 CP-NTx Patient*innen eine Dialyse benötigten, wohingegen bei den AP-NTx Empfänger*innen nur 10 von 24 dialysepflichtig waren. Keine therapiespezifischen Unterschiede wurden in Bezug auf die Detektion von verschiedenen Lymphozyten-Subgruppen in peripherem Blut gefunden. Ebenfalls zeigten sich keine Unterschiede in mRNA Analysen von 0-h Biopsien nach der Inkubation mittels ATLG in Bezug auf Expressionsmuster von Entzündungsmarkern.

Hiermit präsentieren wir die erste klinische Studie zu perioperativer Organperfusion mittels ATLG und zeigen eine damit einhergehende bessere Organfunktion in der direkt postoperativen Phase.“ (Übersetzung aus dem Originalabstrakt durch den Autor)⁶⁶

Obwohl ein breiter Ansatz der Immunsuppression vielversprechend zu sein scheint, ist es weiterhin unabdingbar die genauen Mechanismen der Transplantatabstoßung zu erforschen. Dies geschieht mit dem Ziel eine mechanistisch optimale Immunsuppression zu erzielen, um bekannte Nebenwirkungen wie opportunistische Erkrankungen, chronisches Nierenversagen oder Neoplasien bei guter Organakzeptanz zu minimieren. In der nachfolgenden Arbeit wurde die Rolle der NK Zellen und ihres Rezeptors NKG2D näher beleuchtet.

2.2 Die Abstoßung von Herztransplantaten wird in Abwesenheit des aktivierenden NK Zellrezeptors NKG2D beschleunigt

Der nachfolgende Text basiert auf der Zusammenfassung (Abstract) der Arbeit

Deletion of the activating NK cell receptor NKG2D accelerates rejection of cardiac allografts. Fabritius C, **Ritschl PV***, Resch T, Roth M, Ebner S, Günther J, Mellitzer V, Nguyen AV, Pratschke J, Sauter M, Klingel K, Kotsch K. Am J Transplant. 2017 Dec;17(12):3199-3209.*

<https://doi.org/10.1111/ajt.14467>

*geteilte Erstautorenschaft

„Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Neutralisation des aktivierenden NK-Zell Rezeptors NKG2D in Kombination mit einer Ko-Stimulationsblockade das Überleben von vaskularisierten Transplantaten verlängert. Um die zugrundeliegenden zellulären Mechanismen besser zu verstehen, transplantierten wir MHC-verschiedene BALB/c Spenderherzen in C57BL/6 Wildtypen oder NKG2D (Klrk1^{-/-}) defiziente Mäuse.

Obwohl das mediane Überleben in beiden Gruppen mit 8 Tagen gleich war, konnten wir am Tag 5 nach der Transplantation signifikant mehr NKp46+ NK-Zellen in den Transplantaten von Klrk1^{-/-}-Rezipienten finden als bei Wildtypmäusen. Begleitend waren auch signifikant mehr CD4+ T-Zellen und weniger CD8+ T-Zellen infiltriert. Im Gegensatz zu bereits publizierten Beobachtungen hat in unserer Studie die Blockade der Ko-Stimulation mittels CTLA4-Ig zu einer beschleunigten Abstoßung der Herztransplantate in Klrk1^{-/-} Empfängern geführt. Diese Resultate wurden auch in einem Experiment mit neutralisierenden Antikörpern gegen NKG2D in Wildtypmäusen bestätigt. In beiden experimentellen Settings zeigten Transplantate von Klrk1^{-/-} Empfängern signifikant höhere Werte an Interferon-γ mRNA. Gleichzeitig hatten CD4+ und CD8+ T-Zellen eine größere Degranulationskapazität und erhöhte Interferon-γ Produktion.

Zusammenfassend zeigen unsere Resultate, dass der NKG2D Rezeptor im Transplantatempfänger eine essenzielle Rolle für das Transplantatüberleben hat und die These unterstützt, dass die Beeinträchtigung von NK-Zellen die Transplantatakzeptanz negativ beeinflussen kann.“ (Übersetzung aus dem Originalabstrakt durch den Autor)⁶⁷

Neben der experimentellen Forschung steht auch die klinisch Transplantationsmedizin in dieser Habilitationsschrift im Vordergrund. Aktuell leiden Transplantationsprogramme in Deutschland unter massivem Organmangel. Deshalb muss die Organverteilung nach strengen organspezifischen Regeln erfolgen. Im Rahmen der LTx erfolgt dies hauptsächlich auf der dringlichkeitsbasierten MELD-Allokation. Eine erste Langzeitanalyse des neuen MELD-basierten Systems stellt die nachfolgende Arbeit dar.

2.3 Die Effekte der MELD-basierten Leberallokation auf Patientenüberleben und Wartelistenmortalität in einem Land mit geringer Organspenderzahl

Der nachfolgende Text basiert auf der Zusammenfassung (Abstract) der Arbeit

The Effects of MELD-Based Liver Allocation on Patient Survival and Waiting List Mortality in a Country with a Low Donation Rate. **Ritschl PV**, Wiering L, Dziodzio T, Jara M, Kruppa J, Schoeneberg U, Raschok N, Butz F, Globke B, Seika P, Maurer M, Biebl M, Schöning W, Schmelzle M, Sauer IM, Tacke F, Öllinger R, Pratschke J. *J Clin Med.* 2020 Jun 19;9(6):1929.

<https://doi.org/10.3390/jcm9061929>

„2006 wurde in Deutschland ein „*Model for End-stage Liver Disease*“ (MELD)-basiertes Allokationswesen zur Reduktion der Wartelistenmortalität eingeführt. Das Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen dieser Gesetzesänderung auf das Outcome von Lebertransplantatempfänger*innen und die Entwicklungen auf der Warteliste an unserem Zentrum und soweit möglich in Deutschland zu evaluieren. Hierzu wurden alle Lebertransplantationen bei Erwachsenen an der Charité-Universitätsmedizin Berlin retrospektiv zwischen 2005 und 2012 analysiert. Zusätzlich wurden frei verfügbare Daten von ET und der Deutschen Stiftung Organtransplantation ausgewertet.

In unserer Klinik wurden im Untersuchungszeitraum 861 Lebertransplantationen durchgeführt. Der durchschnittliche präoperative MELD Score, welcher mit den zuletzt an ET übermittelten Laborwerten berechnet wurde, stieg von 15,8 auf 20,1 (Pearson's $R=0,121$, $p<0,001$, Konfidenzintervall = 0,053-0,187). Gleichzeitig verringerte sich die Anzahl der an unserem Zentrum durchgeführten Transplantationen von 139 pro Jahr im Jahre 2005 auf 68 im Jahre 2012. Um die Organknappheit zu kompensieren stieg der relative Anteil der verwendeten Organspender*innen in Deutschland (85% versus 75% in ET Ländern ohne Deutschland). Gleichzeitig verschlechterte sich das 5-Jahres Überleben von 79,9% im Jahre 2005 auf 60,3% in 2012 ($p=0,048$). Im selben Zeitraum

hat sich der Quotient aus Wartelistenmortalität / aktiv gelistete Person in Deutschland fast verdoppelt (Spearman's Roh = 0,903, $p < 0,001$, KI = 0,634-0,977).

In Gebieten mit niedrigem Spenderaufkommen sollte die MELD-basierte Leberallokation überdacht werden und gegebenenfalls um prognostische ergebnisorientierte Faktoren erweitert werden.“ (Übersetzung aus dem Originalabstrakt durch den Autor)⁵

Aktuell wird für die Organverteilung im Rahmen der LTx hauptsächlich der Dringlichkeit beim potentiellen Empfänger Beachtung geschenkt. Es gibt jedoch Ansätze auch das Outcome nach Transplantation in einen etwaigen Allokationsalgorithmus zu integrieren. Die nachfolgende Arbeit beschäftigt sich mit dem Stellenwert der Hospitalisierung vor der Lebertransplantation in Bezug auf die Outcome-Vorhersage.

2.4 Die Hospitalisierung vor Lebertransplantation kann das Patientenüberleben nach Transplantation vorhersagen: Eine Propensity-Score-Matching Analyse

Der nachfolgende Text basiert auf der Zusammenfassung (Abstract) der Arbeit

Hospitalization Before Liver Transplantation Predicts Posttransplant Patient Survival: A Propensity Score-Matched Analysis. Wiering L, Öllinger R, Kruppa J, Schoeneberg U, Dziodzio T, Jara M, Biebl M, Dargie R, Raschzok N, Schöning W, Eurich D, Schmelzle M, Sauer IM, Pratschke J, **Ritschl PV**. *Liver Transpl.* 2020 May;26(5):628-639.

<https://doi.org/10.1002/lt.25748>

„Obwohl es schon etliche gute spenderspezifische Outcome-Prädiktoren für die LTx gibt, existieren solche Parameter auf Empfängerseite kaum. Zu diesem Zweck führten wir eine detaillierte Analyse vom Aufenthaltsort bzw. zur Krankenhausverweildauer vor LTx als potentiellen Risikofaktor für das Posttransplantationsüberleben durch.

Der präoperative Aufenthaltsort von allen Patient*innen, welche eine LTx zwischen 2005 und 2016 an der Charité – Universitätsmedizin Berlin erhielten, wurde retrospektiv unter der Verwendung eines *Propensity Score Matching* analysiert.

Zum Zeitpunkt der Organakzeptanz benötigten 226 von 1134 (19,9%) aller Empfänger*inneneine intensivstationäre Behandlung (ITS), 146 (12,9%) befanden sich auf einer Normalstation und der Großteil der Empfänger*innen (67,2%) war in der Häuslichkeit. Patient*innen, welche sich bereits im Krankenhaus befanden, zeigten im Vergleich ein deutlich schlechteres 3-Monatsüberleben (78,8% vs. 94,4%), 1-Jahresüberleben (66,3% versus 87,3%) und 3-Jahresüberleben (61,7% versus 81,7%; sämtlich $p < 0,001$). Interessanterweise zeigte sich kein Unterschied zwischen Erkrankten auf Normal- und Intensivstation in Bezug auf das 3-Jahresüberleben (61,5% versus 62,3%; $p = 0,60$). Diese Resultate blieben auch nach *Propensity Score Matching* vergleichbar. Des Weiteren zeigten Intensivpatient*innen, nicht aber Patient*innen auf der

Normalstation, eine Korrelation von Krankenhaustagen vor LTx und Patientenüberleben (1-Jahresüberleben: 1-6 Tage versus 7-14 Tage: 73,7% versus 60,5%, $p= 0,04$; 7-14 Tage versus >14 Tage, 60,5% versus 51,0%, $p= 0,006$).

Die Hospitalisierung vor Lebertransplantation hat eine wertvolle Vorhersagekraft für das Patientenüberleben nach Lebertransplantation.“ (Übersetzung aus dem Originalabstrakt durch den Autor)⁶⁸

Um den Gesamtbedarf an Spenderorganen so gering wie möglich zu halten wird im Rahmen von standardisierten Nachsorgeprogrammen versucht, die Funktion des Transplantats so lange wie möglich aufrechtzuerhalten und mögliche Langzeitfolgen der Immunsuppression zu behandeln. Bei Empfänger*innen von Lebertransplantaten gibt es gelegentlich lokale Pathologien, welche nur mittels Leberresektion oder einer ReLTx therapiert werden können. Eine Fallserie des seltenen Eingriffs der Transplantatteilresektion wurde im letzten Manuskript dieser Arbeit analysiert.

2.5 Resultate nach Leberresektionen bei Patient*innen nach Lebertransplantation in einem Zentrum für hepatobiliäre Chirurgie

Der nachfolgende Text basiert auf der Zusammenfassung (Abstract) der Arbeit

*Outcomes of Liver Resections after Liver Transplantation at a High-Volume Hepatobiliary Center. Pohl JMO, Raschok N, Eurich D, Pflüger M, Wiering L, Daneshgar A, Dziodzio T, Jara M, Globke B, Sauer IM, Biebl M, Lurje G, Schöning W, Schmelzle M, Tacke F, Pratschke J, **Ritschl PV***, Öllinger R*. J Clin Med. 2020 Nov 17;9(11):3685. <https://doi.org/10.3390/jcm9113685>*

*geteilte Letztautorenschaft

„Obwohl weltweit bereits mehr als eine Million Lebertransplantationen durchgeführt wurden gibt es bis dato nur vereinzelt Manuskripte über Leberresektionen nach Lebertransplantationen. Wir berichten in dieser Studie über 14 Patient*innen, welche eine solche Prozedur zwischen September 2004 und 2017 erhalten haben. Die Hauptindikationen für die Leberresektion stellten das HCC (n=5) und Gallengangspathologien (n=5) dar. Andere Gründe für die Resektionen waren Abszesse (n=2), die Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung (n=1) und ein benigner Tumor. Die Leberresektion erfolgte im Median 120 Monate nach der Transplantation (Interquartilsabstand (IQR): 56,5 – 199,25). Der präoperative MELD-Score war 11 (IQR: 6,75 – 21). Schwerwiegende Komplikationen, definiert durch einen Clavien-Dindo Score von größer III, traten in 5 von 14 Patient*innen auf (36%). Wir verglichen Patient*innen aus der Kohorte, für welche als Therapieoption auch eine Retransplantation in Frage gekommen wäre, mit Patient*innen, welche eine ReLTx bekommen haben (ausgeschlossen wurden Indikationen bei frühen Organverlusten, n=44). Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass diese späten ReLTx im Median 117 Monate nach der Erst-Transplantation bei einem medianen MELD score von 32 (IQR: 17,5-37) stattgefunden haben, konnte gezeigt werden, dass Patient*innen nach Leberresektion ein

vergleichbares 3-Jahres Überleben hatten wie späte Organempfänger*innen nach ReLTx (50.0% vs. 59.1%; $p = 0.733$). Verglichen mit der ReLTx stellt die Leberresektion eine sehr selten durchgeführte Therapiemaßnahme mit signifikant kürzerem Krankenhaus- (durchschnittlich 25 Tage, IQR: 8,75-49; $p = 0,034$) und intensivstationärem Aufenthalt (durchschnittlich 2 Tage, IQR: 1-8; $p = 0,001$) mit akzeptablen Komplikationsraten und Patientenüberleben dar.“ (Übersetzung aus dem Originalabstrakt durch den Autor)⁶⁹

3 Diskussion

Die Arbeiten, auf welchen diese Habilitationsschrift fußt, sind einerseits dem Themenbereich Transplantationsimmunologie, andererseits der Organallokation zuzuordnen. Zu ersterem zählt eine tierexperimentelle Studie und eine translationale randomisierte Interventionsstudie (siehe **Kapitel 2.1 und 2.2**). Die anderen wissenschaftlichen Projekte beschäftigen sich mit der 2006 in Deutschland eingeführten MELD-basierten Organallokation im Bereich der Lebertransplantation und ihren Folgen (siehe **Kapitel 2.3 bis 2.5**). Im folgenden Abschnitt dieser Schrift werden diese beiden inhaltlichen Blöcke separat diskutiert.

3.1 Transplantationsimmunologie

Seit der ersten erfolgreichen Nierentransplantation durch Joseph E. Murray im Jahre 1954 gelang der globalen Gemeinschaft von Wissenschaftlern ein enormes Wissen über Gewebeverträglichkeit, Gewebetoleranz und -abstoßung zu generieren.⁷⁰ Murrays initialer Erfolg war darin begründet, genetisch idente Zwillinge als Spender-Empfängerkombination auszusuchen und somit die allogene Abstoßungsreaktion zu umgehen. Heutzutage ist durch den Einsatz moderner immunsuppressiver Therapieregime selbst eine Transplantation über die ABO-Blutgruppen-Kompatibilität hinweg möglich.⁷¹ Nichtsdestotrotz ringt die moderne Transplantationsmedizin immer noch mit großen Problemen wie (chronischem) Transplantatverlust, unerwünschten Wirkungen der Immunsuppressiva, Mangel an geeigneten Spenderorganen und der sich aus dieser Not ergebenden schlechten Organqualität, welche die Möglichkeiten des lebensrettenden Organersatzes massiv limitieren.

Die hier vorgestellten Arbeiten aus dem Bereich der Immunologie haben entscheidende neue Erkenntnisse erbracht:

- Die präoperative Perfusion von Spendernieren mit dem polyklonalen T-Zell Antikörper ALTG führt mittels konzentrierter Wirkung im Zielorgan zu einer Verbesserung der Organfunktion nach 7 Tagen, bei vernachlässigbarer systemischer Immunsuppression.
- Die Inhibierung/Abwesenheit des aktivierenden NK-Zell Rezeptor NKG2D führt zu einer vermehrten Infiltration von NK-Zellen und in einem chronischen Abstoßungsmodell zu einem beschleunigten Organverlust.

Wie in der Einleitung beschrieben, führt der Spenderhirntod zu vielen pathophysiologischen Veränderungen, welche in einer schlechteren Organfunktion resultieren, verglichen zu Organen von Lebendspendern.⁹ Diese Veränderungen spiegeln sich in einer Hirntod-assoziierten Entzündungsreaktion wider.^{23,25,72,73} Es konnte gezeigt werden, dass, wie in der Literatur beschrieben, der Hirntod zu einer Immunaktivierung in sämtlichen untersuchten Organen (Herz, Leber, Niere, Milz) führt. Interessanterweise zeigten einige Parameter in dieser Analyse ein organspezifisches Regulationsmuster.⁷⁴ Wie in **Kapitel 2.1** beschrieben, haben wir um dieser Organspezifität gerecht zu werden eine randomisierte Interventionsstudie zur Organvorbehandlung, im Gegensatz zur Spendervorbehandlung, durchgeführt.⁶⁶ Experimentell konnte bereits ein positiver Effekt von ATG/ATLG auf den IRI gezeigt werden.^{35,36} Darüber hinaus stellt ATLG ein jahrzehntelang erprobtes Immunsuppressivum im Bereich der Organtransplantation dar.³⁷ Diese beiden Tatsachen bewegten uns dazu, bereits vor der Transplantation Spendernieren damit zu perfundieren. Neben dem IRI stellen auch die beschriebenen organständigen, durch den Hirntod aktivierten Immunzellen ein weiteres Ziel für die Therapie mittels ATLG dar. Der primäre Endpunkt der Studie war die Nierenfunktion nach 7 Tagen gemessen am Kreatinin, welche durch die ATLG-Perfusion verglichen zur Kontrolle signifikant verbessert wurde. Obwohl diese Gruppe in der Tendenz auch weniger verzögerte Transplantatfunktionen zeigte, konnte im Langzeitverlauf keine Verbesserung der Nierenfunktion nachgewiesen werden. Die Ergebnisse dieser Studie sind dennoch aus zweierlei Gründen äußerst relevant. Zum einen konnte erstmals in einer prospektiven Interventionsstudie die Sicherheit einer Antikörpertherapie in der Organvorbehandlung demonstriert werden und zum anderen konnte ein, wenn auch auf das Kurzzeitergebnis beschränkter Effekt, von dieser Perfusion mittels ATLG gezeigt werden. Beide Aspekte werden perspektivisch eine Rolle im Rahmen der aufkommenden Maschinenperfusion spielen. In einer parallel durchgeführten Interventionsstudie wurde derselbe Ansatz der Organspülung mittels ATLG im Rahmen der LTx durchgeführt. Im Gegensatz zu den hier gezeigten Daten in der NTx, konnten keine signifikanten Unterschiede im primären oder einem der sekundären Endpunkte für die Lebertransplantation gezeigt werden.⁷⁵ Solche immunologischen Unterschiede zwischen verschiedenen Organsystemen im Rahmen der SOT sind jedoch bereits aus anderen Bereichen bekannt. So zeigen sich diese u.a. bei dem Versuch der experimentellen Toleranzinduktion, im Ausmaß der benötigten Immunsuppression, dem Gelingen einer „*operational tolerance*“ (erfolgreiches Absetzen aller Immunsuppressiva

unter Erhalt der Organfunktion) und der Anfälligkeit für (antikörpervermittelte) Abstoßung.⁷⁶⁻⁷⁸ Die durch das Aufkommen der Maschinenperfusion in den Vordergrund gerückte Möglichkeit, Organe vor der Implantation zu konditionieren bzw. zu optimieren, wird dieser Organspezifität gerecht werden müssen.⁷⁹ Aktuell wird durch die Perfusion alleine oder in Kombination mit beigefügtem Sauerstoff/Sauerstoffträgern eine Verbesserung der Organfunktion erzielt.⁸⁰⁻⁸² Wenn erst die optimalen Perfusionsbedingungen (e.g. hypotherm oder normotherm, Perfusiondauer, etc.) gefunden worden sind, wird voraussichtlich im nächsten Schritt die medikamentöse Optimierung der Organe angestrebt werden. Insbesondere die normotherme Perfusion scheint ideal zu sein, um lokal, ohne systemische Wirkung, Einfluss auf präexistente Organschäden zu nehmen und diesen entgegen zu wirken.^{79,83} Folgt man unseren Studienergebnissen würde sich hier ATLG anbieten, um Teil einer solchen präoperativen Organoptimierungsstrategie zu werden.

Um die (auch im Rahmen der Maschinenperfusion) optimale, organsystemspezifische Therapie der Immunregulation und IRI- Verminderung zu finden, ist es weiterhin unerlässlich, die grundlegenden Mechanismen und Protagonisten der Schädigung zu erforschen. Die publizierte Arbeit aus **Kapitel 2.2** setzt sich insbesondere mit den NK-Zellen und deren Rolle in der Organabstoßung auseinander.⁶⁷ Da diese keine antigenspezifischen Rezeptoren besitzen, wie T- und B-Zellen, werden sie dem angeborenen Immunsystem zugerechnet.⁴⁷ Ihre Steuerung erfolgt über aktivierende (z.B. NKG2D) und inhibitorische Rezeptoren (welche u.a. das eigene MHC I erkennen).⁵² NKG2D erkennt Liganden (z.B. MICA/B, Rae-1, etc.), welche strukturelle Ähnlichkeit zum MHC-I Molekül besitzen und von infizierten Zellen und auch Tumorzellen hochreguliert werden.⁵² Bezüglich ihrer Bedeutung in der Organtransplantation gibt es in der Literatur widersprüchliche Forschungsergebnisse. *Harper et al.* konnten zeigen, dass in einem chronischen Abstoßungsmodell in der Maus in Abwesenheit der NK-Zellen die Organe schneller abgestoßen werden, weil NK-Zellen die Immunreaktion durch das Töten von spezifischen Spenderimmunzellen („*passenger leukocytes*“) hemmen.⁸⁴ Auf der anderen Seite wurde gezeigt, dass insbesondere die Inhibition des NKG2D Rezeptors in Kombination mit einer Ko-Stimulationsblockade zu einer deutlichen Verlängerung des Transplantatüberlebens führt.^{85,86} In unserer Studie wurde bei anderem Setup in einer NKG2D (KLRG1-Genlocus) Knockout-Maus gezeigt, dass die Abstoßung bei gleichzeitiger Ko-Stimulationsblockade verstärkt wird. Unsere Studienergebnisse zeigen dahingehend eine immunregulatorische Wirkung des NKG2D Rezeptors.

Es muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass der Rezeptor NKG2D nicht ausschließlich auf NK-Zellen, sondern auch auf CD8⁺ T-Zellen und dendritischen Zellen vorkommt.^{52,85} Tatsächlich sehen wir in unseren Ergebnissen durch den Knockout des NKG2D Rezeptors auch eine Verschiebung im T-Zell-Kompartiment hin zu vermehrt CD4⁺ Zellen und einer verstärkten T-Zell-Aktivierung, gemessen an der Interferon γ Produktion und der Degranulationskapazität. Dies spricht dafür, dass die Abwesenheit/Blockade von NKG2D zu einer robusteren T-Zellantwort führt. Diese Theorie wird durch erst unlängst publizierte Daten aus einem chronischen Herztransplantationsmodell in der Ratte unterstützt, in welchem gezeigt werden konnte, dass eine NK-Zell-Depletion ebenfalls zu einer verfrühten Abstoßung, und die zusätzliche Gabe von NK-Zellen zur Organtoleranz geführt haben.⁸⁷ Obwohl die endgültige Entscheidung, ob NK-Zellen förderlich oder negativ für das Transplantatüberleben sind, nicht geklärt ist, zeigen alle diese Arbeiten, dass diesen in der Klinik bislang wenig beachteten Zellen eine zentrale Rolle zukommt.

3.2 Optimale Organallokation in Zeiten massiven Organmangels

Allen Transplantationsprogrammen gemein ist das Grundproblem des steten Organmangels. Neben den fehlenden Organspender*innen, wird dieser durch neu entstehende Transplantationsindikationen zusätzlich befeuert. So wurde u.a. unlängst gezeigt, dass auch Patient*innen mit nicht-resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms von einer LTx profitieren können.⁸⁸ Versuche, die Spenderzahlen zu optimieren oder durch alternative Therapiemöglichkeiten eine Organtransplantation zu umgehen, zeigten bis dato nur geringe Erfolge.⁵³ Dies führt dazu, dass je Organsystem eigene Verteilungsregeln aufgestellt werden müssen, um eine faire, objektive Transplantatverteilung zu garantieren. Da in der Nierentransplantation durch die Dialyse ein adäquates Ersatzverfahren zur Verfügung steht, sind die Wartezeit und der Abgleich der humanen Leukozytenantigene (HLA) in Deutschland die ausschlaggebenden Parameter für die Organallokation.⁷ Organsysteme, bei denen es kein solches Unterstützungs-/Ersatzverfahren gibt, z.B. bei terminalen Lebererkrankungen, ist die Wartezeit keine sinnvolle Variable für eine gerechte Organverteilung.⁸⁹ Seit Dezember 2006 ist daher in Deutschland die Allokation mittels MELD-basiertem System festgelegt.⁹⁰ Dieses ausschließlich auf Dringlichkeit basierende System (der MELD Score gibt die Wahrscheinlichkeit an, innerhalb von 3 Monaten ohne Transplantation zu versterben) wurde mit dem Ziel, die Wartelistenmortalität zu senken eingeführt. Ob jedoch das relativ simple System der MELD-basierten Organallokation in seiner jetzigen Form die beste Variante der Organverteilung darstellt, wird von vielen Seiten bezweifelt.^{58,91}

Die hierzu durchgeführten retrospektiven Analysen haben diesbezüglich neue Erkenntnisse für die Diskussion der Organverteilungsgerechtigkeit und den Organerhalt gebracht:

- Mit der ersten Langzeitanalyse bei Lebertransplantatempfänger*innen nach der Einführung der MELD-basierten Organverteilung konnten wir zeigen, dass diese bei den in Deutschland herrschenden Bedingungen (u.a. Spendermangel) zu keiner Verbesserung der Wartelistenmortalität geführt hat und durch die Selektion der Schwerstkranken das Gesamtüberleben der Empfänger*innen nach Transplantation abgenommen hat.
- Mittels Analyse unserer Zentrumsdaten konnten wir darlegen, dass die Hospitalisation vor Lebertransplantation und insbesondere die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung vor Transplantation mit einem signifikant

schlechteren Überleben nach Transplantation einherging. Dahingehend stellen die Hospitalisierung per se, aber auch die Intensität und die Zeitdauer der benötigten Behandlung, prognostisch wertvolle Parameter dar.

- In der bislang größten Fallserie von Leberresektionen bei lebertransplantierten Patient*innen konnten wir demonstrieren, dass diese Operation zwar einen Hochrisikoeingriff darstellt, jedoch im Vergleich zu Therapiealternativen (z.B. ReLTx) zu einem vergleichbaren Ergebnis führte.

Ursprünglich wurde der MELD Score entwickelt, um die Sterblichkeit nach transjugulärem intrahepatischen portosystemischen Shunt vorherzusagen.⁹² Von der Verwendung als universeller Leberallokationsscore war in der ersten Publikation im Jahre 2000 keine Rede. Dennoch wurde der aus drei Blutwerten (Bilirubin, Kreatinin, INR) berechnete Score in vielen Ländern, unter ihnen auch die den USA, als Grundlage für die Organallokation festgelegt.⁹³ Um Erkrankungen gerecht zu werden, deren Schweregrad durch diese drei Werte nicht adäquat abgebildet wird (z.B. beim hepatozellulären Karzinom mit noch erhaltener Leberfunktion) sind in diesen Systemen auch immer standardisierte Ausnahmen inkludiert. Betroffene erhalten zusätzliche MELD-Punkte. Patient*innen mit den meisten MELD-Punkten bekommen in ihrer Blutgruppe das nächste Organangebot. Eine initiale Analyse der Systemänderung nach Einführung der MELD-basierten Allokation in Deutschland (Zentrum Leipzig) zeigte den gewünschten Effekt einer verringerten Wartelistenmortalität bei gleichbleibender Posttransplantationsmortalität.⁹⁴ Daten aus Hannover wiesen im Gegensatz dazu signifikant schlechtere Ergebnisse in der MELD-Ära nach.⁶⁰ In der ersten deutschlandweiten Analyse 4 Jahre nach MELD-Einführung zeigte sich bei reduzierter Wartelistenmortalität eine deutlich erhöhte postoperative Mortalität.⁹⁰ Dies stand in Zusammenhang mit systembedingt steigenden MELD-Werten vor der Transplantation, welche einer kränkeren Empfängerpopulation zuzuordnen sind. Ein hoher MELD-Score spiegelt nicht nur die Wahrscheinlichkeit vor der Transplantation zu versterben wider, sondern ist auch mit einem schlechteren Ergebnis nach der Organverpflanzung assoziiert.⁹⁵ Die Daten des Berliner Transplantationszentrums aus Kapitel **2.3** bestätigen, dass die präoperativen MELD-Werte durch die Bevorzugung von hoch-MELD Patient*innen stetig gestiegen sind.⁵ Damit zusammenhängend hat sich seit der MELD-basierten Allokation auch das Langzeitüberleben (5-Jahre) signifikant verschlechtert. Bezüglich der Wartelistenmortalität konnten sich wegen des deutlich veränderten Listungsverhaltens der Zentren in dem neuen Allokationssystem keine absolut validen Aussagen

treffen lassen. Es scheint aber nicht zu der erhofften Verbesserung gekommen zu sein. Eine weitere Hauptaussage aus der Studie ist die Tatsache, dass es am ehesten auf Grund des steten Spendermangels in Deutschland zu einer im europäischen Vergleich liberaleren Akzeptanz von marginalen Organen kam. Dies drückt sich auch in bereits publizierten Studien durch steigendes Spenderalter und erhöhte „*Donor Risk*“-Indizes, einem Maß für die Qualität der Spenderorgane, aus.⁹⁰ Diese Gesamtentwicklung führt regelhaft zu Diskussionen, ob das Prinzip „Der Kränkste zuerst“, insbesondere unter dem vorherrschenden Spendermangel, das richtige System für Deutschland darstellt.⁹⁵

Eine mögliche Lösung des Problems bestünde darin, in den Allokationsalgorithmus auch die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation zu integrieren. Dies wurde bereits im Zusammenhang mit anderen Organsystemen, wie bei der Lungentransplantation im „*Lung Allocation Score*“,realisiert.⁹⁶ Hierbei werden neben der Notwendigkeit auch Parameter für die Erfolgchance in die Allokation integriert. Dies wird durch die MELD-basierte Allokation von Lebertransplantaten in Deutschland im Moment nur bedingt durchgeführt. Dies bedeutet, dass dem Transplantationsgesetz in Deutschland, welches eine Verteilung nach Dringlichkeit und Erfolgsaussicht vorsieht, nicht genüge getan wird.⁵⁶ Allerdings bleibt zu klären, wie die Erfolgsaussicht am besten definiert und vorhergesagt werden kann. Die Gretchenfrage „Wann ist krank zu krank?“ muss evidenzbasiert beantwortet werden, weil in letzter Konsequenz exkludierten Patient*innen lebensverlängernde Organtransplantationen vorenthalten werden. Zur Beantwortung dieser Frage existieren bereits eine Vielzahl an verschiedenen Prognosewerkzeugen. In einer Studie, in der sechs der wichtigsten Outcomescores verglichen wurden, zeigten der SOFT Score (*Survival Outcomes Following Liver Transplantation*) und der BAR Score (*Balance-of-risk*) die besten Vorhersagen für Überleben und Komplikationen.⁶¹ Die Integration des SOFT Score in ein Organverteilungssystem scheint aber nicht sinnvoll möglich, da sich dieser Score aus 18 Variablen zusammensetzt, welche mitunter nicht einfach zu aktualisieren sind (z.B. Enzephalopathie, Pfortaderthrombose). Um eine Chancengleichheit für alle gelisteten Personen zu garantieren, muss eine stete Aktualisierung einfach durchzuführen sein. Der BAR Score scheint in der Umsetzung deutlich realistischer, inkludiert allerdings die KIZ, welche zum Zeitpunkt der Organallokation höchstens abgeschätzt werden kann. Obwohl Bar- und SOFT Score die beste Diskriminierung in Bezug auf die Vorhersage der

3-Monatsmortalität oder schwerer Komplikationen haben, scheint eine Fläche unter der Kurve (AUC) von unter 0,8 für die Integration in die Allokation zu niedrig zu sein.⁶¹

Inhalt der Arbeit in Kapitel **2.4** war es, die Hospitalisation vor Lebertransplantation als Risikofaktor im Detail zu analysieren.⁶⁸ Hintergrund dieser Idee war die klinische Beobachtung, dass Patient*innen, welche sich vor der Transplantation längere Zeit auf einer ITS befanden, ein deutlich schlechteres Ergebnis nach Transplantation zeigten, obwohl nach dem MELD-Score eigentlich ein besserer Verlauf zu erwarten war. Zudem ist der Aufenthaltsort (häusliches Umfeld, Stationärer Aufenthalt, Intensivstation) vor Transplantation auch ein Spiegel dafür, in welchem Maße die Lebererkrankung und die Summe der Komorbiditäten eines Patienten kompensiert sind. Obwohl dies logisch und selbsterklärend klingt, gab es bis zu unserer Analyse nur sehr oberflächliche Daten zur Hospitalisation vor Lebertransplantation. Andere Forschungsgruppen und wir konnten zeigen, dass Empfänger*innen, welche sich zum Zeitpunkt der Organakzeptanz in der Häuslichkeit befanden, ein deutlich besseres Outcome hatten als bereits stationäre Patient*innen.^{63,68,97,98} Zusätzlich zur existierenden Literatur konnten wir zeigen, dass sich prinzipiell Rezipienten von Normalstation nicht von Patienten der ITS unterscheiden. Allerdings zeigte sich bei der Analyse der Liegedauer ein deutlicher Unterschied, wenn sich die Transplantationskandidat*innen länger als eine Woche auf ITS befanden. Für Normalstationspatient*innen konnten wir keine zeitliche Korrelation zum Outcome feststellen. Die Quintessenz unserer Analyse ist, dass man sich bei der Akzeptanz von Organen für hospitalisierte Empfänger*innen über das signifikant schlechtere Outcome bewusst sein muss. Bei Transplantationskandidat*innen, welche bereits über 7 Tage auf der ITS verbracht haben, sollte jede Lebertransplantation kritisch und interdisziplinär evaluiert werden. Wir halten es für sinnvoll, diesen Parameter in eine etwaige Outcome-basierte Organallokation zu inkludieren, da der Aufenthaltsort und die Aufenthaltsdauer eines Patient*innen jederzeit zu klären und somit auch im Falle der zeitkritischen Organallokation gut angewendet werden kann. Natürlich müsste auch hier, um etwaiges missbräuchliches Verhalten von Transplantationsmedizinern zu unterbinden, ein striktes Regelwerk etabliert werden.⁹⁹

Die letzte Arbeit dieser Schrift in Kapitel **2.5** beschäftigt sich mit dem Versuch in einem durch Spendermangel geprägten Transplantationsprogramm Patienten mit lokalen Pathologien dennoch eine Therapiemöglichkeit im Sinne einer Transplantatteilresektion anzubieten.⁶⁹ Der vorherrschende Spendermangel zeigt sich in dieser Arbeit indirekt an zwei Phänomenen. Zum einen konnte durch die Leberresektion bei 9 von 14

Patient*innen eine ReLTx verhindert werden, welche die einzig andere alternative Therapie dargestellt hätte.⁶⁹ Zum anderen ist klar gezeigt, dass Gallengangspathologien, eine Hauptindikation für Leberresektion in unserer Kohorte, bei höherem Spenderalter und langer KIZ, also bei marginalen Organen, gehäuft vorkommen.⁴³ Wie wir zeigen konnten, ist in Deutschland die Akzeptanz von marginalen Organen im Vergleich zu anderen Ländern im Eurotransplant-Bereich seit der Einführung der MELD-basierten Allokation sprunghaft angestiegen.⁵ Dies ist ein Indiz dafür, dass grenzwertige Organe in Deutschland aus der Not vermehrt akzeptiert werden, welche möglicherweise letzten Endes vermehrt Gallengangspathologien ausbilden.

Die Tatsache, dass die Arbeit in Kapitel **2.5** mit 14 Patient*innen die größte aktuell publizierte Kohorte an Leberresektionen nach LTx darstellt, zeigt die Rarität des Eingriffes. Dieser Umstand ist sicherlich mehreren Gründen geschuldet. Zum einen muss eine Indikation vorliegen, bei welcher der Patient von diesem Hochrisikoeingriff auch onkologisch/infektiologisch profitiert, im Sinne einer isoliert auf die Leber begrenzten Erkrankung. Des Weiteren ist die immunsupprimierte, voroperierte Patient*in im Vergleich zu einer Patient*in mit regulärer Leberresektion, selbst verglichen mit Major-Resektionen bei perihilären Karzinomen, einer deutlich höheren Mortalität ausgesetzt.¹⁰⁰ Zu guter Letzt können diesen lokalen Pathologien auch alternativ mit einer ReLTx therapiert werden. Wir konnten zeigen, dass bei entsprechend guter Transplantatfunktion die Leberresektion einer ebenfalls riskanten ReLTx gleichwertig zu sein scheint und somit den deutschlandweiten Spenderpool entlastet. An dieser Stelle muss allerdings erwähnt werden, dass durch die Heterogenität und die geringe Größe der Gruppen in der oben vorgestellten Studie keine endgültige Aussage getroffen werden kann. Es kann aber festgehalten werden, dass insbesondere in Ermangelung passender Spenderorgane die Leberresektion nach Lebertransplantation eine sinnvolle Therapieoption darstellt.

4 Zusammenfassung

Die Organtransplantation stellt zum heutigen Zeitpunkt die einzige kurative Behandlung von terminalem Organversagen dar. Diese komplexe Prozedur setzt sich aus einer Vielzahl von Einzelschritten zusammen. Von der Organentnahme bei zumeist hirntoten Spender*innen, über Organtransport und Konservierung, Empfänger- und Spenderselektion, der Transplantation per se, der Immunsuppression und dem postoperativen Komplikationsmanagement führt der Weg hoffentlich zum angestrebten Langzeitüberleben des Organempfängers bei gut erhaltener Lebensqualität (Abbildung 1). An all diesen Stationen der Organtransplantation ergeben sich zwangsläufig Fragestellungen, welche wissenschaftlicher Aufarbeitung bedürfen. Die Arbeiten dieser kumulativen Habilitationsschrift knüpfen an unterschiedlichen Stellen dieses Prozesses an und liefern damit einen Beitrag zur Optimierung der SOT.

Im immunologischen Teil der Arbeit wurde mit einem innovativen Ansatz versucht, die initiale Immunreaktion nach der Transplantation, welche u.a. durch den Hirntod, die Initiation der allogenen Abstoßung und den postischämischen Reperfusionsschaden induziert wird, zu therapieren. In einer klinischen Interventionsstudie, in welcher mittels ATLG Perfusion von Nierentransplantaten, eben diese Immunreaktion und andere Pathomechanismen des postischämischen Reperfusionsschaden behandelt werden sollten, konnten wir zeigen, dass dies mit einer signifikant verbesserten Transplantatfunktion in der frühen postoperativen Phase einherging.

In einer tierexperimentellen Studie wurde die Rolle des Rezeptors NKG2D auf Natürlichen Killerzellen untersucht. Obwohl deren Bedeutung bei der Organtransplantation bis dato noch nicht geklärt ist, konnte gezeigt werden, dass die Abwesenheit dieses Rezeptors zu einer Veränderung der Immunantwort und gleichzeitig zu einer Beschleunigung der Abstoßungsreaktion führte. Dies unterstreicht, dass NK-Zellen neben ihrer Fähigkeit zur Zellyse auch regulatorische Funktionen zukommen.

In den drei klinischen Arbeiten, welche im Bereich der Lebertransplantation durchgeführt wurden, konnte dargestellt werden, dass es durch die 2006 eingeführte MELD-basierte Organverteilung, welche eine Priorisierung der Schwerstkranken vorsieht, zu einer Verschlechterung des Patientenüberlebens nach Transplantation wie auch einer erhöhten Wartelistenmortalität geführt hat. Insbesondere Patient*innen, welche sich seit mehr als einer Woche auf der Intensivstation in Behandlung befanden, hatten eine besonders hohe Mortalität nach der Lebertransplantation. In Anbetracht des steten

Organmangels sollte dahingehend eine erneute Diskussion in Deutschland über eine faire, auf Dringlichkeit aber auch auf Erfolgsaussicht ausgerichtete Organallokation geführt werden.

Wenn die Transplantation erst erfolgreich überstanden ist, gilt es die Organfunktion durch eine möglichst enge Nachbetreuung so lange wie möglich zu erhalten. Im Rahmen dieser Jahrzehnte langen Nachsorge fand sich bei einem kleinen Teil der Patient*innen eine auf das Transplantat beschränkte lokale Pathologie, welcher einer dringenden Therapie bedurfte (z.B. HCC-Rezidiv, Abszesse, Gallengangspathologien). In einer Fallserie von 14 solchen Patienten konnten wir zeigen, dass die Resektion dieser Prozesse im Rahmen einer Transplantatteilresektion eine mögliche Therapiealternative zu einer etwaigen ReLTx darstellt. Nach adäquater Patientenselektion kann hiermit, ohne Verwendung begrenzter Spenderorgane, ein vergleichbares Ergebnis zur ReLTx erreicht werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Eurotransplant. Annual Report 2019. <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2020/06/Annual-Report-2019.pdf>. Accessed 18.12.2020, 2020.
2. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant*. 2011;11(10):2093-2109.
3. Miller L, Birks E, Guglin M, Lamba H, Frazier OH. Use of Ventricular Assist Devices and Heart Transplantation for Advanced Heart Failure. *Circ Res*. 2019;124(11):1658-1678.
4. Chinen J, Buckley RH. Transplantation immunology: solid organ and bone marrow. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S324-335.
5. Ritschl PV, Wiering L, Dziudzio T, et al. The Effects of MELD-Based Liver Allocation on Patient Survival and Waiting List Mortality in a Country with a Low Donation Rate. *J Clin Med*. 2020;9(6).
6. Gottlieb J, Smits J, Schramm R, et al. Lung Transplantation in Germany Since the Introduction of the Lung Allocation Score. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(11):179-185.
7. Bundesärztekammer. Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Nierentransplantation https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Niere_0912013.pdf. Accessed 18.12.2020, 2020.
8. Summers DM, Johnson RJ, Allen J, et al. Analysis of factors that affect outcome after transplantation of kidneys donated after cardiac death in the UK: a cohort study. *Lancet*. 2010;376(9749):1303-1311.
9. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med*. 1995;333(6):333-336.
10. Nagata R, Akamatsu N, Nakazawa A, et al. Sex differences in postsurgical skeletal muscle depletion after donation of living-donor liver transplantation, although minimal, should not be ignored. *BMC Surg*. 2020;20(1):119.
11. Kim PT, Testa G. Living donor liver transplantation in the USA. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2016;5(2):133-140.
12. Lentine KL, Lam NN, Segev DL. Risks of Living Kidney Donation: Current State of Knowledge on Outcomes Important to Donors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(4):597-608.
13. Minambres E, Rubio JJ, Coll E, Dominguez-Gil B. Donation after circulatory death and its expansion in Spain. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23(1):120-129.
14. Lomero M, Gardiner D, Coll E, et al. Donation after circulatory death today: an updated overview of the European landscape. *Transpl Int*. 2020;33(1):76-88.
15. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA*. 1968;205(6):337-340.
16. Aboubakr M, Alameda G. Brain Death Criteria. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL)2020.
17. Jochmans I, Fieuws S, Tieken I, Samuel U, Pirenne J. The Impact of Implantation Time During Liver Transplantation on Outcome: A Eurotransplant Cohort Study. *Transplant Direct*. 2018;4(6):e356.

18. Watts RP, Thom O, Fraser JF. Inflammatory signalling associated with brain dead organ donation: from brain injury to brain stem death and posttransplant ischaemia reperfusion injury. *J Transplant.* 2013;2013:521369.
19. Perez Lopez S, Otero Hernandez J, Vazquez Moreno N, Escudero Augusto D, Alvarez Menendez F, Astudillo Gonzalez A. Brain death effects on catecholamine levels and subsequent cardiac damage assessed in organ donors. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(8):815-820.
20. Turco LM, Glorsky SL, Winfield RD. Hormone replacement therapy in brain-dead organ donors: a comprehensive review with an emphasis on traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;86(4):702-709.
21. Anwar A, Lee JM. Medical Management of Brain-Dead Organ Donors. *Acute Crit Care.* 2019;34(1):14-29.
22. Nijboer WN, Schuurs TA, van der Hoeven JA, et al. Effect of brain death on gene expression and tissue activation in human donor kidneys. *Transplantation.* 2004;78(7):978-986.
23. Weiss S, Kotsch K, Francuski M, et al. Brain death activates donor organs and is associated with a worse I/R injury after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7(6):1584-1593.
24. Atkinson C, Floerchinger B, Qiao F, et al. Donor brain death exacerbates complement-dependent ischemia/reperfusion injury in transplanted hearts. *Circulation.* 2013;127(12):1290-1299.
25. Kotsch K, Ulrich F, Reutzel-Selke A, et al. Methylprednisolone therapy in deceased donors reduces inflammation in the donor liver and improves outcome after liver transplantation: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2008;248(6):1042-1050.
26. Reindl-Schwaighofer R, Kainz A, Jelencsics K, et al. Steroid pretreatment of organ donors does not impact on early rejection and long-term kidney allograft survival: Results from a multicenter randomized, controlled trial. *Am J Transplant.* 2019;19(6):1770-1776.
27. Burlingham WJ, Braun RK, Meyer KC. Passenger Leukocytes Revisited: One Passenger That Refuses to Leave the Airspace. *Am J Transplant.* 2016;16(8):2247-2249.
28. Schwarz P, Custodio G, Rheinheimer J, Crispim D, Leitao CB, Rech TH. Brain Death-Induced Inflammatory Activity is Similar to Sepsis-Induced Cytokine Release. *Cell Transplant.* 2018;27(10):1417-1424.
29. Zeng F, Morelli AE. Extracellular vesicle-mediated MHC cross-dressing in immune homeostasis, transplantation, infectious diseases, and cancer. *Semin Immunopathol.* 2018;40(5):477-490.
30. Graca L, Cobbold SP, Waldmann H. Identification of regulatory T cells in tolerated allografts. *J Exp Med.* 2002;195(12):1641-1646.
31. Larsen CP, Morris PJ, Austyn JM. Migration of dendritic leukocytes from cardiac allografts into host spleens. A novel pathway for initiation of rejection. *J Exp Med.* 1990;171(1):307-314.
32. Resch T, Ashraf MI, Ritschl PV, et al. Disturbances in iron homeostasis result in accelerated rejection after experimental heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(7):732-743.
33. Michallet MC, Preville X, Flacher M, Fournel S, Genestier L, Revillard JP. Functional antibodies to leukocyte adhesion molecules in antithymocyte globulins. *Transplantation.* 2003;75(5):657-662.

34. Stauch D, Dernier A, Sarmiento Marchese E, et al. Targeting of natural killer cells by rabbit antithymocyte globulin and campath-1H: similar effects independent of specificity. *PLoS One*. 2009;4(3):e4709.
35. Beiras-Fernandez A, Chappell D, Hammer C, Thein E. Influence of polyclonal anti-thymocyte globulins upon ischemia-reperfusion injury in a non-human primate model. *Transpl Immunol*. 2006;15(4):273-279.
36. Cicora F, Roberti J, Lausada N, et al. Donor preconditioning with rabbit anti-rat thymocyte immunoglobulin ameliorates ischemia reperfusion injury in rat kidney transplantation. *Transpl Immunol*. 2012;27(1):1-7.
37. Webster AC, Wu S, Tallapragada K, Park MY, Chapman JR, Carr SJ. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD004756.
38. Jeong HJ. Diagnosis of renal transplant rejection: Banff classification and beyond. *Kidney Res Clin Pract*. 2020;39(1):17-31.
39. Chong AS, Alegre ML, Miller ML, Fairchild RL. Lessons and limits of mouse models. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(12):a015495.
40. Chen GY, Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(12):826-837.
41. Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation. *Nat Med*. 2011;17(11):1391-1401.
42. Dar WA, Sullivan E, Bynon JS, Eltzschig H, Ju C. Ischaemia reperfusion injury in liver transplantation: Cellular and molecular mechanisms. *Liver Int*. 2019;39(5):788-801.
43. Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G, et al. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*. 2010;23(1):14-22.
44. Debout A, Foucher Y, Trebern-Launay K, et al. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int*. 2015;87(2):343-349.
45. Garces JC, Giusti S, Staffeld-Coit C, Bohorquez H, Cohen AJ, Loss GE. Antibody-Mediated Rejection: A Review. *Ochsner J*. 2017;17(1):46-55.
46. Cheng EY. The Role of Humoral Alloreactivity in Liver Transplantation: Lessons Learned and New Perspectives. *J Immunol Res*. 2017;2017:3234906.
47. Resch T, Fabritius C, Ebner S, Ritschl P, Kotsch K. The Role of Natural Killer Cells in Humoral Rejection. *Transplantation*. 2015;99(7):1335-1340.
48. Pontrelli P, Rascio F, Castellano G, Grandaliano G, Gesualdo L, Stallone G. The Role of Natural Killer Cells in the Immune Response in Kidney Transplantation. *Front Immunol*. 2020;11:1454.
49. Yazdani S, Callemeyn J, Gazut S, et al. Natural killer cell infiltration is discriminative for antibody-mediated rejection and predicts outcome after kidney transplantation. *Kidney Int*. 2019;95(1):188-198.
50. Ashraf MI, Sarwar A, Kuhl AA, et al. Natural Killer Cells Promote Kidney Graft Rejection Independently of Cyclosporine A Therapy. *Front Immunol*. 2019;10:2279.
51. Lanier LL. NKG2D Receptor and Its Ligands in Host Defense. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(6):575-582.
52. Kumar S. Natural killer cell cytotoxicity and its regulation by inhibitory receptors. *Immunology*. 2018;154(3):383-393.

53. Schulte K, Borzikowsky C, Rahmel A, et al. Decline in Organ Donation in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(27-28):463-468.
54. Schilsky ML, Moini M. Advances in liver transplantation allocation systems. *World J Gastroenterol.* 2016;22(10):2922-2930.
55. Linecker M, Krones T, Berg T, et al. Potentially inappropriate liver transplantation in the era of the "sickest first" policy - A search for the upper limits. *J Hepatol.* 2018;68(4):798-813.
56. Justiz BdJufVsdBf. Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG). <https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/TPG.pdf> Accessed 18.12.2020, 2020.
57. Palmiero HO, Kajikawa P, Boin IF, Coria S, Pereira LA. Liver recipient survival rate before and after model for end-stage liver disease implementation and use of donor risk index. *Transplant Proc.* 2010;42(10):4113-4115.
58. Dutkowski P, Oberkofler CE, Bechir M, et al. The model for end-stage liver disease allocation system for liver transplantation saves lives, but increases morbidity and cost: a prospective outcome analysis. *Liver Transpl.* 2011;17(6):674-684.
59. Agopian VG, Petrowsky H, Kaldas FM, et al. The evolution of liver transplantation during 3 decades: analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single center. *Ann Surg.* 2013;258(3):409-421.
60. Weismuller TJ, Negm A, Becker T, et al. The introduction of MELD-based organ allocation impacts 3-month survival after liver transplantation by influencing pretransplant patient characteristics. *Transpl Int.* 2009;22(10):970-978.
61. Schlegel A, Linecker M, Kron P, et al. Risk Assessment in High- and Low-MELD Liver Transplantation. *Am J Transplant.* 2017;17(4):1050-1063.
62. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg.* 2011;254(5):745-753; discussion 753.
63. Bittermann T, Makar G, Goldberg DS. Early post-transplant survival: Interaction of MELD score and hospitalization status. *J Hepatol.* 2015;63(3):601-608.
64. Catalano G, Urbani L, Biancofiore G, et al. Hepatic resection after liver transplantation as a graft-saving procedure: indication criteria, timing and outcome. *Transplant Proc.* 2004;36(3):545-546.
65. Triguero Cabrera J, Zambudio Carroll N, Gonzalez Martinez S, et al. Analysis of Indications and Results in Liver Retransplantation: Is Late Retransplantation Worthwhile? *Transplant Proc.* 2018;50(2):598-600.
66. Ritschl PV, Gunther J, Hofhansel L, et al. Graft Pre-conditioning by Peri-Operative Perfusion of Kidney Allografts With Rabbit Anti-human T-lymphocyte Globulin Results in Improved Kidney Graft Function in the Early Post-transplantation Period-a Prospective, Randomized Placebo-Controlled Trial. *Front Immunol.* 2018;9:1911.
67. Fabritius C, Ritschl PV, Resch T, et al. Deletion of the activating NK cell receptor NKG2D accelerates rejection of cardiac allografts. *Am J Transplant.* 2017;17(12):3199-3209.
68. Wiering L, Ollinger R, Kruppa J, et al. Hospitalization Before Liver Transplantation Predicts Posttransplant Patient Survival: A Propensity Score-Matched Analysis. *Liver Transpl.* 2020;26(5):628-639.

69. Pohl JMO, Raschzok N, Eurich D, et al. Outcomes of Liver Resections after Liver Transplantation at a High-Volume Hepatobiliary Center. *J Clin Med*. 2020;9(11).
70. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Renal homotransplantation in identical twins. 1955. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(1):201-204.
71. Scurt FG, Ewert L, Mertens PR, Haller H, Schmidt BMW, Chatzikyrkou C. Clinical outcomes after ABO-incompatible renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;393(10185):2059-2072.
72. Pratschke J, Wilhelm MJ, Kusaka M, et al. Accelerated rejection of renal allografts from brain-dead donors. *Ann Surg*. 2000;232(2):263-271.
73. Wilhelm MJ, Pratschke J, Beato F, et al. Activation of the heart by donor brain death accelerates acute rejection after transplantation. *Circulation*. 2000;102(19):2426-2433.
74. Ritschl PV, Ashraf MI, Oberhuber R, et al. Donor brain death leads to differential immune activation in solid organs but does not accelerate ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol*. 2016;239(1):84-96.
75. Ritschl PV, Günther J, Hofhansel L, et al. Perioperative Perfusion of Allografts with Anti-Human T-lymphocyte Globulin Does Not Improve Outcome Post Liver Transplantation—A Randomized Placebo-Controlled Trial. 2021;10(13):2816.
76. Tasdogan BE, Ma M, Simsek C, Saberi B, Gurakar A. Update on Immunosuppression in Liver Transplantation. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2019;9(2):96-101.
77. Benitez C, Londono MC, Miquel R, et al. Prospective multicenter clinical trial of immunosuppressive drug withdrawal in stable adult liver transplant recipients. *Hepatology*. 2013;58(5):1824-1835.
78. Taner T, Gandhi MJ, Sanderson SO, et al. Prevalence, course and impact of HLA donor-specific antibodies in liver transplantation in the first year. *Am J Transplant*. 2012;12(6):1504-1510.
79. Weissenbacher A, Vrakas G, Nasralla D, Ceresa CDL. The future of organ perfusion and re-conditioning. *Transpl Int*. 2019;32(6):586-597.
80. Moers C, Smits JM, Maathuis MH, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2009;360(1):7-19.
81. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature*. 2018;557(7703):50-56.
82. Dutkowski P, Schlegel A, de Oliveira M, Mullhaupt B, Neff F, Clavien PA. HOPE for human liver grafts obtained from donors after cardiac death. *J Hepatol*. 2014;60(4):765-772.
83. DiRito JR, Hosgood SA, Tietjen GT, Nicholson ML. The future of marginal kidney repair in the context of normothermic machine perfusion. *Am J Transplant*. 2018;18(10):2400-2408.
84. Harper IG, Ali JM, Harper SJ, et al. Augmentation of Recipient Adaptive Alloimmunity by Donor Passenger Lymphocytes within the Transplant. *Cell Rep*. 2016;15(6):1214-1227.
85. Kim J, Chang CK, Hayden T, et al. The activating immunoreceptor NKG2D and its ligands are involved in allograft transplant rejection. *J Immunol*. 2007;179(10):6416-6420.
86. Chen H, Xia J, Zhang L, et al. NKG2D blockade attenuated cardiac allograft vasculopathy in a mouse model of cardiac transplantation. *Clin Exp Immunol*. 2013;173(3):544-552.

87. Beetz O, Kolb J, Buck B, et al. Recipient natural killer cells alter the course of rejection of allogeneic heart grafts in rats. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220546.
88. Simoneau E, D'Angelica M, Halazun KJ. Liver transplantation for colorectal liver metastasis. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019;24(2):175-181.
89. Garcia Martinez JJ, Bendjelid K. Artificial liver support systems: what is new over the last decade? *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):109.
90. Schlitt HJ, Loss M, Scherer MN, et al. [Current developments in liver transplantation in Germany: MELD-based organ allocation and incentives for transplant centres]. *Z Gastroenterol*. 2011;49(1):30-38.
91. Freeman RB. MELD: the holy grail of organ allocation? *J Hepatol*. 2005;42(1):16-20.
92. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864-871.
93. Freeman RB, Jr., Wiesner RH, Harper A, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl*. 2002;8(9):851-858.
94. Benckert C, Quante M, Thelen A, et al. Impact of the MELD allocation after its implementation in liver transplantation. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(7-8):941-948.
95. Weismuller TJ, Fikatas P, Schmidt J, et al. Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany--limitations of the 'sickest first'-concept. *Transpl Int*. 2011;24(1):91-99.
96. Egan TM, Murray S, Bustami RT, et al. Development of the new lung allocation system in the United States. *Am J Transplant*. 2006;6(5 Pt 2):1212-1227.
97. Sibulesky L, Heckman MG, Taner CB, et al. Outcomes following liver transplantation in intensive care unit patients. *World J Hepatol*. 2013;5(1):26-32.
98. Rana A, Witte ED, Halazun KJ, et al. Liver transplant length of stay (LOS) index: A novel predictive score for hospital length of stay following liver transplantation. *Clin Transplant*. 2017;31(12).
99. Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in Germany. *Liver Transpl*. 2016;22(8):1136-1142.
100. Jansson H, Olthof PB, Bergquist A, et al. Outcome after resection for perihilar cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: an international multicentre study. *HPB (Oxford)*. 2021.

6 Danksagung

Auf einmal ist sie doch geschafft, die Habilitation!

Weil ich, weil man, alleine nur wenig schaffen kann, möchte ich Danke sagen.

Zuerst meiner lieben Frau.

Danke Johanna, dass du mir den Raum und die Zeit gegeben hast, hier jetzt diese Zeilen schreiben zu dürfen; dass du dich sorgst um Joseph, unseren Liebling, um mich, um uns!

Weiters möchte ich mich bedanken bei meinen klinischen wie auch wissenschaftlichen Lehrerinnen und Lehrern.

Professor Johann Pratschke, welcher mich an die Charité gebracht hat und von oberster Stelle meinen Werdegang zum akademischen Chirurgen orchestriert.
Professorin Katja Kotsch, meiner Doktormutter, welche mich 2011 auf den wissenschaftlichen Pfad gebracht hat, der hier gipfelt.

Professor Robert Öllinger, welcher mich seitdem wir uns kennen akademisch, persönlich und klinisch fördert.

Dr. Leke Wiering, meiner ersten Doktorandin, die durch ihr unermüdliches Engagement, ihr Drängen, ihren Idealismus viele Arbeiten dieser Habilitation erst mit Leben gefüllt hat.

Dr. Maximilian Sohn, meinem Kooperationspartner aus München, welcher trotz der Distanz zu einem innigen Freund und verlässlichen, wissenschaftlichen Partner wurde.

Nicht genannt, aber nicht vergessen, möchte ich den unzähligen Wissenschaftler*innen, Kolleg*innen, Freund*innen und insbesondere meiner Familie danken für die Unterstützung und manche Richtung, die sie meinem Leben und auch dieser Arbeit gegeben haben.

Alleine ist man nichts.

7 Eidesstattliche Versicherung

Erklärung (§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité)

Hiermit versichere ich, dass

weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde

die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden

mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Datum

Dr. med. univ. Paul Ritschl, PhD