

Charakterisierung einer operativen Lernkurve der Nierentransplantation an  
einem Ausbildungszentrum

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich–Wilhelms–Universität  
Bonn

Ilja Seifert  
aus Moskau/Russland  
2013

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Guido Fechner
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Walther Kuhn

Tag der Mündlichen Prüfung: 18.10.2013

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Stefan C. Müller

## **Widmung**

Ich möchte diese Arbeit allen Patienten widmen, die eine Organtransplantation erhalten haben oder werden. Mögen Sie die Nutznießer hoher medizinischer Qualität und chirurgischer Exzellenz, von Sorgfalt und besonderer Einsatzbereitschaft der Transplanteure und ihrer Teams sein.



## Inhaltsverzeichnis

Widmung	3
Abkürzungsverzeichnis	7
<b>1. Einleitung</b>	
1.1 Organtransplantation im Überblick	8
1.1.1 Definitionen	8
1.1.2 Organspende	9
1.1.3 Transplantationsorgane und Indikationen	10
1.1.4 Transplantationsimmunologie	12
1.2 Nierentransplantation	
1.2.1 Geschichte	15
1.2.2 Indikationen	16
1.2.3 Kontraindikationen	28
1.2.4 Vorbereitung	31
1.2.5 Operationstechnik	31
1.2.6 Komplikationen	36
1.2.7 Nachsorge	41
1.3 Lernkurve	
1.3.1 Definition	44
1.3.2 Einflussfaktoren	44
1.3.3 Anwendungen/Probleme	45
1.4. Fragestellung	47

**2. Patienten und Methoden**

2.1 Patienten	48
2.2 Statistik	48
2.3 Untersuchte Parameter	49

**3. Resultate**

3.1 Operationszeit	50
3.2 Anastomosenzeit	54
3.3 Komplikationen	55
3.4 Revisionsraten	56
3.5 1–Jahres–Transplantatfunktion	61

**4. Diskussion** 64**5. Zusammenfassung** 69**6. Literaturverzeichnis** 71**7. Danksagung** 77**8. Lebenslauf** 78

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ANV	Akutes Nierenversagen
BAG	Bundesamt für Gesundheit
CMV	Zytomegalie-Virus
DJ	Doppel J (Harnleiterschiene)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRG	Diagnosis related groups
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EBV	Epstein-Barr-Virus
EHEC	Enterohämorrhagische Escherichia Coli
EKG	Elektrokardiogramm
ESRD	End Stage Renal Disease
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HLA	Human Leucocyte Antigen
ICD	International Classification of Diseases
Ig	Immunglobulin
IFN	Interferon
IL	Interleukin
i.v.	intravenös
MHC	Major Histocompatibility Complex
LDL	Low Density Lipoprotein
mTor	mammalian Target of rapamycin
mRNA	messenger-RNA
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
RIFLE	Risk Injury Failure Loss ESRD
RNA	Ribonukleinsäure
TNF	Tumornekrosefaktor
USRDS	United States Renal Disease Survey
V.	Vena

# 1. Einleitung

## 1.1 Organtransplantation im Überblick

### 1.1.1 Definitionen

Die Organtransplantation bezeichnet die Übertragung eines Organs entweder innerhalb desselben oder in einen anderen Organismus.

1.1.1.1 Es wird unterschieden nach der Art der Transplantation.

- a) Autogene Transplantation bezeichnet die Transplantation von Gewebe oder Organen innerhalb desselben Organismus (z.B. Spalthaut, Nebenschilddrüse).
- b) Syngene Transplantation bezeichnet die Übertragung von Geweben oder Organen zwischen genetisch identischen Individuen einer Spezies (z.B. eineiige Zwillinge).
- c) Allogene Transplantation bezeichnet die Übertragung von Geweben oder Organen zwischen genetisch verschiedenen Individuen einer Spezies (z.B. Nierentransplantation einer Leichenniere). Hierbei kann noch zwischen Lebendspende, also Entnahme von Organen (z.B. ein Organ von paarig vorhandenen Organen wie bei der Niere, Organteilen (z.B. der Leber) oder Geweben (z.B. Knochenmark, bzw. Stammzellübertragung) aus einem lebendigen und auch nach der Spende weiterhin lebensfähigen Organismus und einer Leichenspende aus einem nicht mehr selbständig lebensfähigen Organismus unterschieden werden.
- d) Xenogene Transplantation bezeichnet die Übertragung von Geweben oder Organen zwischen Organismen unterschiedlicher Arten (z.B. Schweineherzklappen als humanen Klappenersatz).
- e) Dominotransplantation bezeichnet die Übertragung eines Gewebes oder Organs eines Spenderorganismus an mehrere Empfängerorganismen.



1.1.1.2 Außerdem kann nach dem Ort der Transplantation unterschieden werden.

- a) Eine orthotope Transplantation bezeichnet die Übertragung von Organen oder Geweben nach Entfernung eines kranken Organs an dessen oder deren Stelle (z.B. Herztransplantation).
- b) Eine heterotope Transplantation bezeichnet die Übertragung von Organen oder Geweben an eine andere Stelle im Organismus, oft unter Belassung des kranken, eigenen Organs (z.B. Nierentransplantation).

### **1.1.2 Organspende**

Die Leitlinien für die Organspende und die Transplantation basieren juristisch auf dem Transplantationsgesetz vom 1.12.1997 (Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen). Eine Novellierung des Gesetzes ist am 01.08.2012 in Kraft getreten. Hierin ist die Zustimmungslösung beibehalten worden. Sie ist allerdings erweitert worden um eine zweijährlich durch die Krankenkassen durchzuführende Befragung zur Spendebereitschaft mit der Bitte um eine Entscheidung.

Es bestehen zwei Möglichkeiten der Organspende.

#### **1.1.2.1 Postmortale Organspende**

Die postmortale Organspende ist zulässig, wenn der Spender zu Lebzeiten in die Spende eingewilligt und diesen Willen in einem Organspendeausweis dokumentiert oder ein nächster Angehöriger im Sinne des Transplantationsgesetzes zugestimmt hat (Zustimmungslösung). Der Tod (Hirntod) des Spenders muss nach aktuellem Stand der Wissenschaft von zwei unabhängigen Ärzten übereinstimmend festgestellt und dokumentiert werden. Der Eingriff zur Organentnahme darf nur durch einen Arzt vorgenommen werden. Im gesamten Prozess ist die Würde des Spenders zu wahren.

### 1.1.2.2 Lebendspende

Die Lebendorganspende ist zulässig, wenn sich Spender und Empfänger in besonderer persönlicher Verbundenheit nahe stehen. Nur einwilligungsfähige und volljährige Personen, bei denen nach ärztlicher Beurteilung die Spende das Operationsrisiko nicht übersteigt und geeignet ist die Beschwerden zu lindern oder die Krankheit zu heilen, sind für eine Spende zugelassen. Außerdem darf nicht zeitgleich ein postmortales Organ zur Verfügung stehen.

Eine Ethikkommission der jeweiligen Landesärztekammer ist beauftragt abschließend Stellung zu nehmen, um eine Unfreiwilligkeit oder Organhandel auszuschließen.

Die Verteilung, die sogenannte Allokation, der Organe erfolgt in Deutschland, den BeNeLux-Ländern, Österreich, Slowenien und Kroatien nach objektiven Kriterien mit Hilfe eines Punktesystems der Organisation Eurotransplant in Leiden, Niederlande.

## 1.1.3 Transplantationsorgane und Indikationen

### 1.1.3.1 Niere

Indikation zur Nierentransplantation besteht bei terminaler Niereninsuffizienz mit bestehender oder abzusehender (präemptive Transplantation) Dialysepflichtigkeit.

### 1.1.3.2 Leber

Indikation zur Lebertransplantation besteht bei chronischem (meist Leberzirrhose) oder akutem (z.B. bei fulminanter Hepatitis durch Knollenblätterpilzvergiftung) Leberversagen, bei primären Malignomen der Leber mit Ausschluss von extrahepatischer Filialisierung und Unmöglichkeit der Resektion sowie bei einigen seltenen genetischen Defekten, z.B. familiärer Amyloidose, hereditärer Oxalose oder familiärer Hypercholesterinämie (LDL-Rezeptormangel).

### 1.1.3.3 Herz

Indikation zur Herztransplantation besteht, wenn die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit ohne Transplantation aufgrund einer Herzinsuffizienz geringer ist als die entsprechende Überlebenswahrscheinlichkeit mit Transplantation. Die Indikationsstellung erfolgt mit Hilfe standardisierter Scores, welche prognoserelevante Parameter wie z.B. Herzfrequenz, maximale Sauerstoffaufnahme, koronare Herzerkrankung oder Blockbild im EKG enthalten.

### 1.1.3.4 Lunge

Hierbei wird nach Einzellungen- und Doppellungentransplantation unterschieden. Die Indikation für die Einzellungentransplantation besteht bei fibrosierenden Erkrankungen, wie z.B. der idiopathische Lungenfibrose, Sarkoidose oder progressiver systemischer Sklerodermie.

Die Indikation für die Doppellungentransplantation besteht bei Mukoviszidose, generalisierten Bronchiektasien und alpha-1-Antitrypsinmangel. Außerdem wird die Indikation bei jüngeren Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) gestellt. Bei einer vorbestehenden pulmonalen Hypertonie mit einer daraus resultierenden Rechtsherzinsuffizienz besteht auch die Möglichkeit einer kombinierten Herz-Lungen-Transplantation (z.B. bei einem komplexen Vitium mit Eisenmengersyndrom).

### 1.1.3.5 Pankreas

Die Indikation zur Pankreastransplantation besteht bei Diabetes mellitus Typ I. Diese Patienten leiden häufig gleichzeitig an einer Niereninsuffizienz, so dass hier auch die Indikation zu einer simultanen Pankreas-Nieren-Transplantation möglich ist.

Die Pankreastransplantation kann also simultan, solitär, bei noch guter Nierenfunktion oder auch sequentiell nach zuvor durchgeführter Nierentransplantation erfolgen.

### 1.1.3.6 Überblick Transplantationsorgane

Einen Überblick über die Anzahl der weltweit durchgeführten Transplantationen unterteilt nach Organen und jeweiligem Transplantatüberleben liefert die folgende Grafik (Abb. 1):

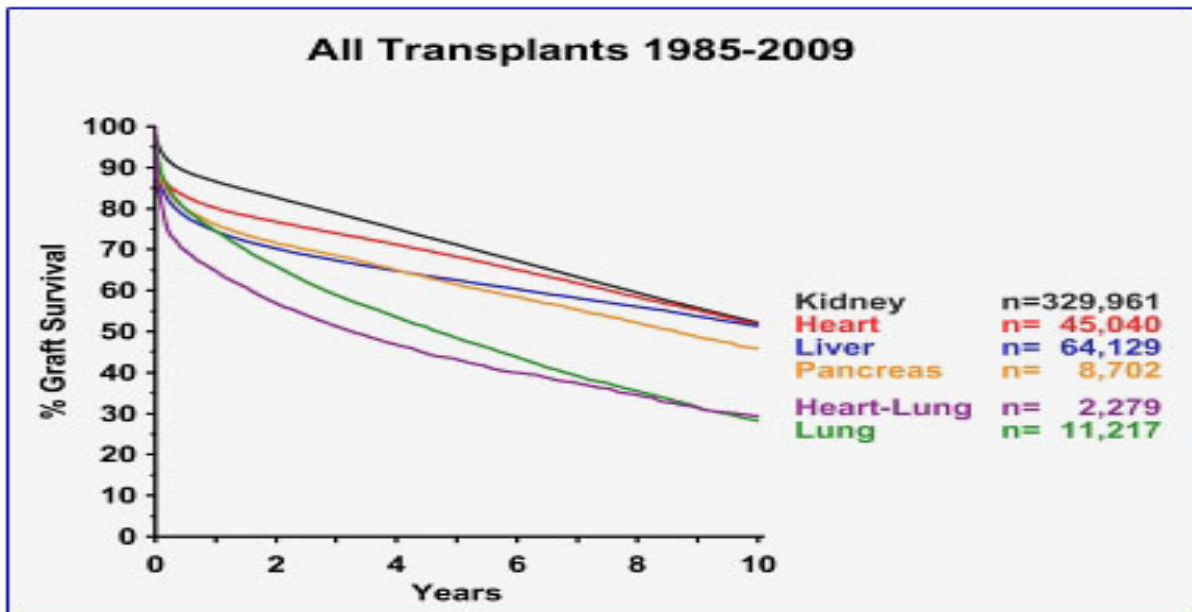


Abb.1: Transplantatüberleben (Jahre) der wichtigsten Organtransplantationen weltweit nach Daten der CTS (Collaborative Transplant Study: 400 Transplantationszentren in 45 Ländern weltweit)

## 1.1.4 Transplantationsimmunologie

### 1.1.4.1 Kompatibilität

Organtransplantationen werden in den meisten Fällen als allogene Transplantationen, also Übertragungen zwischen genetisch nicht identischen Organismen durchgeführt. Ein wichtiger Faktor für das Gelingen ist daher die Verhinderung einer Immunreaktion zwischen Empfänger und Spenderorgan. Die Kompatibilität zwischen Empfänger- und Spenderantigenen ist hierfür entscheidend. Diese Antigene befinden sich in Form von großen Molekülen auf den Zelloberflächen. Man nennt sie MHC-Antigene (major-histocompatibility-complex). Eine Unverträglichkeit zwischen diesen Antigenen führt bei

einer Transplantation zu einer T-Zell-vermittelten Immunantwort, welche eine Abstoßungsreaktion (host-versus-graft-Reaktion) zur Folge hat.

Die menschlichen MHC-Antigene werden HLA (human-leucocyte-antigen) genannt. Sie befinden sich auf den Oberflächen der Leukozyten und werden nach ihrem Genlocus klassifiziert. Für die Kompatibilität bei der Transplantation sind besonders Klasse-I-Antigene (HLA-A, HLA-B, HLA-C) und Klasse-II-Antigene (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ) sowie die klassischen Blutgruppenantigene A und B von Bedeutung.

Eine Inkompatibilität bei den genannten HLA-Antigenen und/oder der Blutgruppe führt zu einer frühen, schweren Abstoßung des transplantierten Organs.

Es gibt jedoch noch weitere Antigene, die zu Abstoßungen führen können. Diese werden in einer separaten Kreuzprobe zwischen Empfängerserum und Spenderlymphozyten getestet. Besonders bei Spenderorganen, die Immunzellen enthalten, z.B. Knochenmark oder auch Leber, kann es auch zu einer Reaktion des Transplantats gegen den Empfänger kommen, eine graft-versus-host-Reaktion.

Eine klinische Kompatibilitätstestung besteht daher aus drei Untersuchungen:

- HLA-Typisierung
- ABO-Blutgruppenbestimmung
- Kreuzprobe zwischen Empfängerserum und Spenderlymphozyten (sogenanntes cross match (Bartels et al., 2006)).

Ein positiver cross-match-Test stellte bis vor einigen Jahren eine absolute Kontraindikation für eine Transplantation dar. Für die Blutgruppenkompatibilität galt bis vor etwa zehn Jahren das gleiche. Inzwischen existieren jedoch Verfahren, mit deren Hilfe es möglich wird, auch blutgruppenverschiedene Spender-Empfänger-Paare (erstmals 2004 in Freiburg durch Günter Kirste) und HLA-mismatch-Situationen zu transplantieren (Tyden et al., 2005b; Tyden et al., 2005a; Tyden et al., 2006; Genberg et al., 2007; Tyden et al., 2007; Genberg et al., 2008; Guthoff et al., 2009), (Opelz et al., 1999).

#### 1.1.4.2 Abstoßungsreaktionen

- a) Eine hyperakute Abstoßung tritt innerhalb weniger Stunden nach Transplantation durch vorher vorhandene zytotoxische Antikörper im Empfängerserum auf. Es kommt zur Zerstörung des Endothels und der vollständigen Thrombosierung aller Gefäße des Transplantats.
  
- b) Die akute Abstoßung entsteht durch eine T-Zell-Aktivierung. Sie tritt innerhalb der ersten drei Monate nach Transplantation auf.
  
- c) Eine chronische Abstoßung tritt Monate bis Jahre nach der Transplantation auf. Eine multifaktorielle, nicht nur immunologische Genese wird hierfür angenommen (Nakorchevsky et al., 2010; Racusen und Regele, 2010).

#### 1.1.4.3 Immunsuppressive Therapie

Zur Vermeidung der Abstoßungsreaktionen ist eine immunsuppressive Therapie notwendig. Hier werden verschiedene Schemata eingesetzt.

Man unterscheidet die präoperative Induktionstherapie, die lebenslange Erhaltungstherapie und die Therapie von Abstoßungsreaktionen. Die Schemata zur Behandlung in den jeweiligen Phasen sind ständigen Veränderungen entsprechend dem aktuellen Stand der Forschung unterworfen.

An unserer Klinik wird initial bei allen Patienten eine Kombination aus Ciclosporin, Mycophenolatmofetil und Prednison eingesetzt.

## 1.2 Nierentransplantation

### 1.2.1 Geschichte

Die Nierentransplantation wurde nach ersten Tierversuchen an Hunden 1902 in Wien durch Emerich Ullmann (1861-1937) beim Menschen erstmals am 23.12.1954 erfolgreich in Boston durch Joseph Murray nach Lebendspende bei eineiigen Zwillingen durchgeführt. Die erste Leichennierentransplantation erfolgte 1962 unter Immunsuppression ebenfalls in Boston.

In Deutschland transplantierten erstmals 1963 in Berlin Wilhelm Brosig und Reinhardt Nagel eine Niere. Inzwischen haben allein in Deutschland 65.326 Nierentransplantationen stattgefunden (1963-2009, DSO)(Abb. 2).

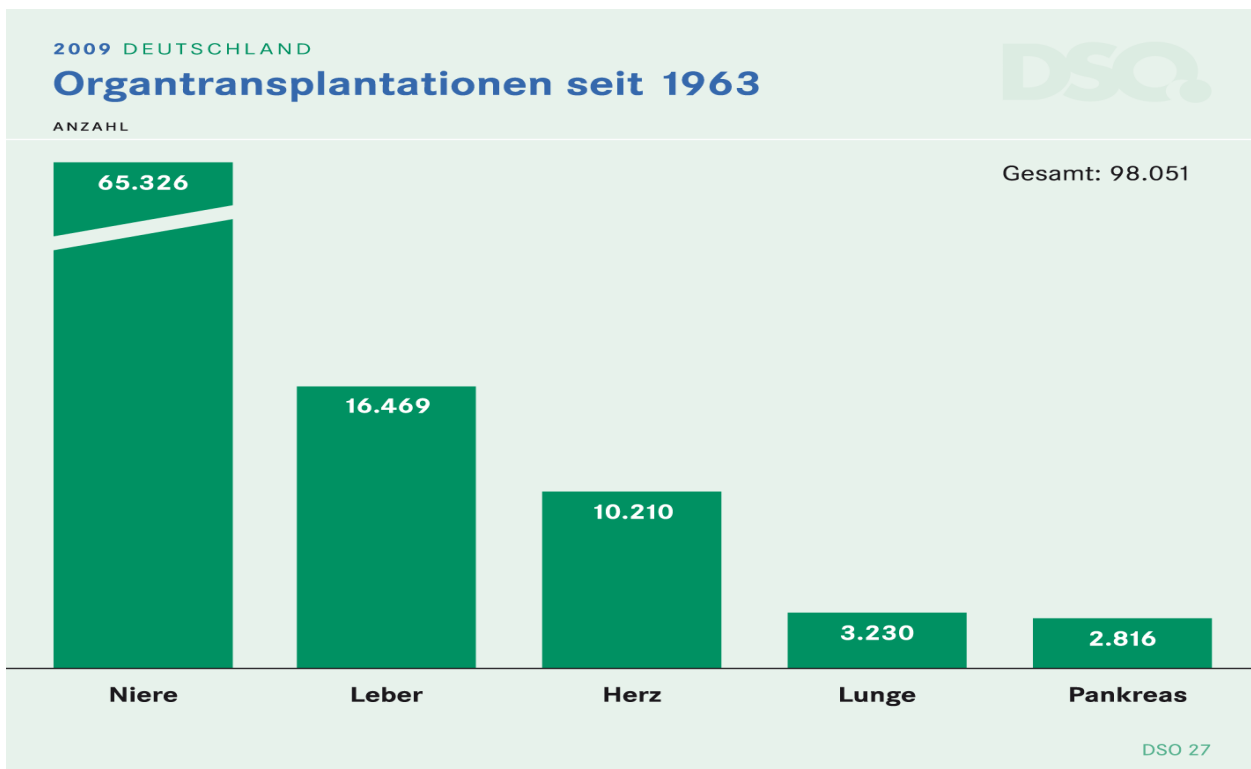


Abb.2: Organtransplantationen in Deutschland seit 1963 nach Daten der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO), Stand 2010

## 1.2.2 Indikationen

Die Indikation zur Nierentransplantation besteht bei Versagen oder absehbarem Versagen der Nierenfunktion, der Niereninsuffizienz Stadium V (siehe unten). Die Niereninsuffizienz kann entweder als chronischer Prozess, als Komplikation oder Spätfolge einer Vielzahl von Erkrankungen oder auch akut auftreten. Am häufigsten ist die terminale Niereninsuffizienz (Dialysepflicht) als Endstadium einer chronischen Niereninsuffizienz.

Die Erfolgsgeschichte der Transplantation ist vor allem dem großen Unterschied in der Lebenserwartung und Lebensqualität im Vergleich zu anderen Therapieverfahren bei terminaler Niereninsuffizienz geschuldet. Gegenüber den verschiedenen Dialyseformen führt die Transplantation zu einer Verdopplung der Lebenserwartung (Niechzial et al., 1999; Wolfe et al., 1999; Kao et al., 2010).

Aktuell warten über 8000 Dialysepatienten in Deutschland auf eine Spenderniere. Die durchschnittliche Wartezeit beträgt etwa 5 bis 6 Jahre (2010, DSO).

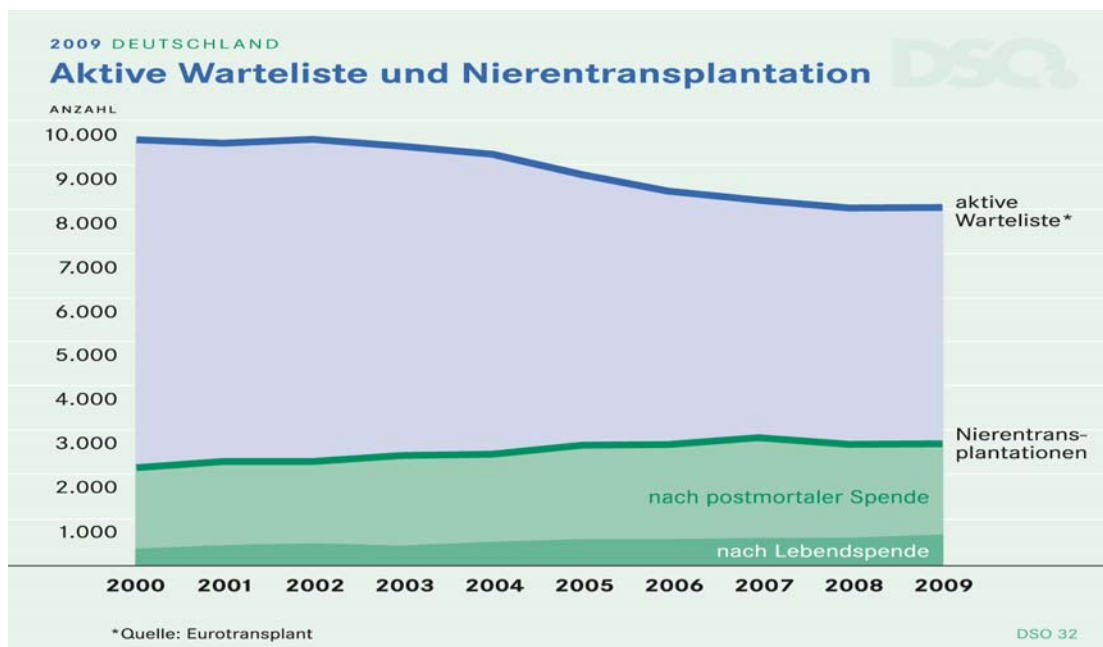


Abb.3: Anzahl der Patienten auf der aktiven Warteliste und Anzahl der Nierentransplantationen nach Lebendspende und nach postmortaler Spende von 2000 bis 2009 (DSO nach Daten von Eurotransplant)



### 1.2.2.1 Chronische Niereninsuffizienz

#### a) Definition und Stadieneinteilung

Die Chronische Niereninsuffizienz bezeichnet eine mindestens drei Monate bestehende Verringerung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) auf unter 60 ml/min/1,73 qm unabhängig von der Ursache sowie eine Proteinurie in 2 von 3 Proben von mehr als 30 mg/g Albumin zu Kreatinin.

Anhand von Proteinurie und glomerulärer Filtrationsrate wird die chronische Nierenkrankheit in fünf Schweregrade eingeteilt (Tab.1).

Stadium	GFR	ICD-10	Proteinurie nachweisbar	keine Proteinurie nachweisbar
1*	> 89	N18.1*	Nierenkrankheit mit normaler Nierenfunktion*	Normalbefund
2*	60 - 89	N18.2*	Nierenkrankheit mit milder Nierenfunktionseinschränkung*	Milde Nierenfunktionseinschränkung, aber <b>keine</b> Nierenkrankheit**
3	30 - 59	N18.3	Nierenkrankheit mit moderater Nierenfunktionseinschränkung***	
4	15 - 29	N18.4	Nierenkrankheit mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung***	
5	< 15	N18.5	Chronisches Nierenversagen***	

\*) Im Stadium 1 und 2 ist zur Diagnose einer Nierenkrankheit immer der Nachweis von Eiweiß im Urin oder ein krankhafter Befund in einem bildgebenden Verfahren erforderlich.

\*\*\*) Menschen mit einer milden Nierenfunktionseinschränkung (GFR 60-89 ml / min / 1,73m<sup>2</sup>), bei denen keine Proteinurie oder andere krankhafte Veränderungen an den Nieren festgestellt werden, sind nicht nierenkrank.

\*\*\*) In den Stadien 3 bis 5 gründet sich die Diagnose ausschließlich auf eine glomeruläre Filtrationsrate unter 60 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>.

Tab.1: Dargestellt ist die Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz, modifiziert nach [www.wikipedia.de](http://www.wikipedia.de), Chronische Niereninsuffizienz vom 06.05.2011, nach National Kidney Foundation, 2002 (Levey et al., 2005),(KDIGO, 2009)

## b) Inzidenz

In Westeuropa erkranken etwa 10 pro 100 000 Einwohner pro Jahr; in den USA 60 pro 100 000 Einwohner pro Jahr (Herold, 2008).

## c) Ätiologie

Die wichtigsten Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz zum Zeitpunkt der Aufnahme einer Nierenersatztherapie, also im Stadium 5, sind mit 32% bzw. 23% Diabetes mellitus Typ II und hypertonusbedingte Nephrosklerose. Es folgen Glomerulonephritis mit 13% und interstitielle Nephritis mit 8%.

Weitere Ursachen sind idiopathische (8%), zystische Nierendegeneration (4%), Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung (4%), Diabetes mellitus Typ I (3%) und angeborene Erkrankungen (1%).

Unter Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung werden zusammengefasst:

- Lupusnephritis
  - Goodpasture-Syndrom
  - Monoklonale Gammopathien
  - Amyloidose
  - Vaskulitiden (Mikroskopische Polyangiitis, Wegener'sche Granulomatose, Churg-Strauss-Syndrom)
  - Anti-Phospholipid-Syndrom
  - Hämolytisch-urämisches Syndrom
  - Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
- (Caskey et al., 2006).

#### d) Pathophysiologie

Die Mechanismen der Entstehung der Niereninsuffizienz sind vielfältig und komplex. Die Thematik kann in diesem Rahmen nur skizziert werden.

Eine progrediente chronische Niereninsuffizienz spiegelt meist einen zunehmenden Verlust von Nephronen aufgrund einer nierenschädigenden Grunderkrankung, meist eines Diabetes mellitus oder eines arteriellen Hypertonus, wider. Die Kompensation bedingt eine Druckerhöhung im Glomerulum und damit eine Hyperfiltration. Längerfristig entsteht durch die damit verbundene Ausschüttung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, insbesondere Angiotensin II, eine erhöhte glomeruläre Permeabilität. Diese erhöhte Permeabilität erzeugt einen Verlust der Siebfunktion des Glomerulums. Im Urin zeigt sich dieser Verlust der Filtrationsfunktion durch eine vermehrte Eiweißausscheidung, eine Proteinurie (Herold, 2008).

Schreitet dieser Prozess weiter voran, sind die Kompensationspotentiale der Nieren irgendwann ausgeschöpft und es kommt zu einem Anstieg ausscheidungspflichtiger Substanzen im Serum. Ein üblicher Marker hierfür ist das Kreatinin im Serum, da es fast ausschließlich renal eliminiert wird.

Der laborchemisch nachweisbare Anstieg der sogenannten Retentionswerte tritt jedoch erst spät auf, nämlich ab einer Glomerulären Filtrationsrate von unter 50 ml/min, also einem bereits 50 - 70%-igen Verlust der Nierenfunktion (Abb.4).

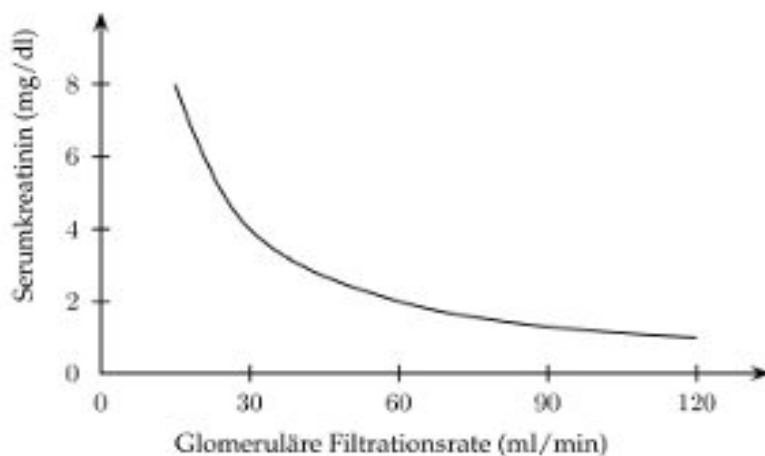


Abb.4: Verhältnis von Glomerulärer Filtrationsrate und Serumkreatinin (Manski, 2011)

Es gibt daher zahlreiche wissenschaftliche Bemühungen um eine genauere und sensiblere Bestimmung der Nierenfunktion. Diese ist im klinischen Routinebetrieb nicht direkt bestimmbar, sondern nur indirekt über einen Marker, wie z.B. das Kreatinin im Serum. Die Kriterien für einen solchen Marker beinhalten die vollständige renale Elimination aus dem Organismus sowie die möglichst fehlende Rückresorption bzw. tubuläre Sezernierung. Außerdem sollte dieser Marker unabhängig von anderen individuellen Faktoren wie Muskelmasse, Infektionen, Gewicht, Alter und ähnliches sein. Über einen radioaktiv markierten, extern applizierten Marker lassen sich diese Anforderungen erfüllen, doch ist ein solches Vorgehen aus strahlenhygienischen und Praktikabilitäts- und Kostengründen nicht routinemäßig sinnvoll.

Die Diskussion dreht sich daher sowohl um die besten endogenen Marker als auch um die beste Formel zur Berechnung der GFR. Zahlreiche Autoren haben Formeln entwickelt, die entweder auf den Serumspiegeln des Kreatinin (Abb.5) oder des Cystatin C (Abb.6) beruhen (Bolke et al., 2012; Pelzer, 2012).

Am bekanntesten sind die Formeln nach Cockcroft–Gault und die nach der gleichnamigen Studie benannte MDRD–Formel (Modification of Diet in Renal Disease 1999,(Levey et al., 1999)).

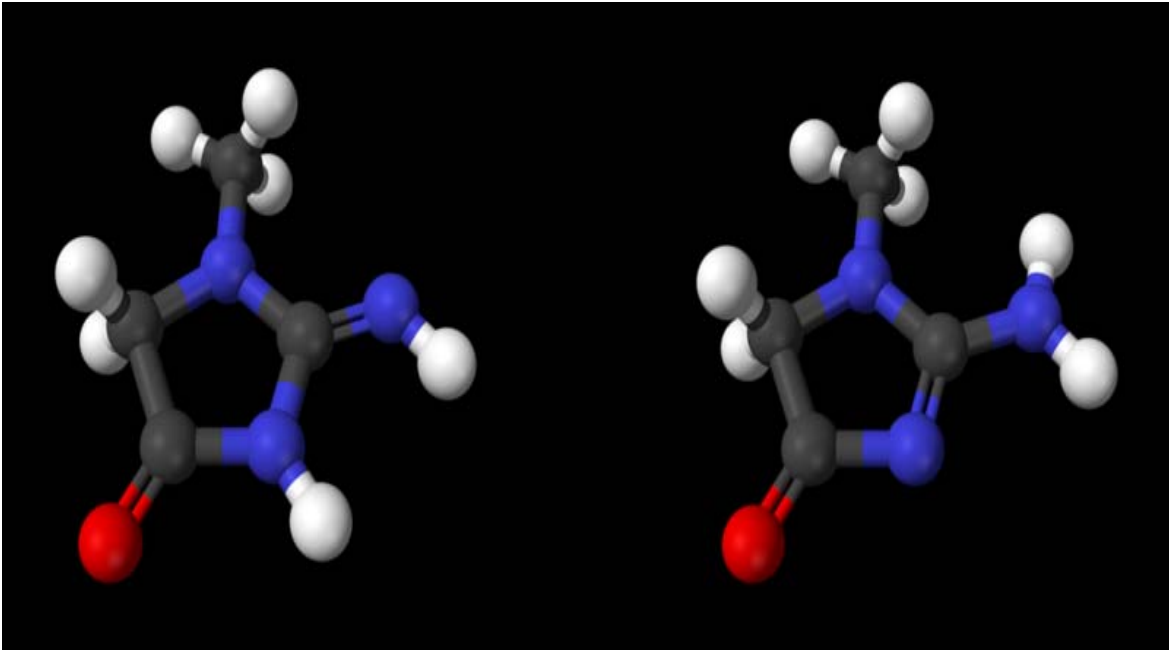


Abb.5: Kreatinin: 3D–Ball-Modell von Wikimedia, download 12.04.2012.

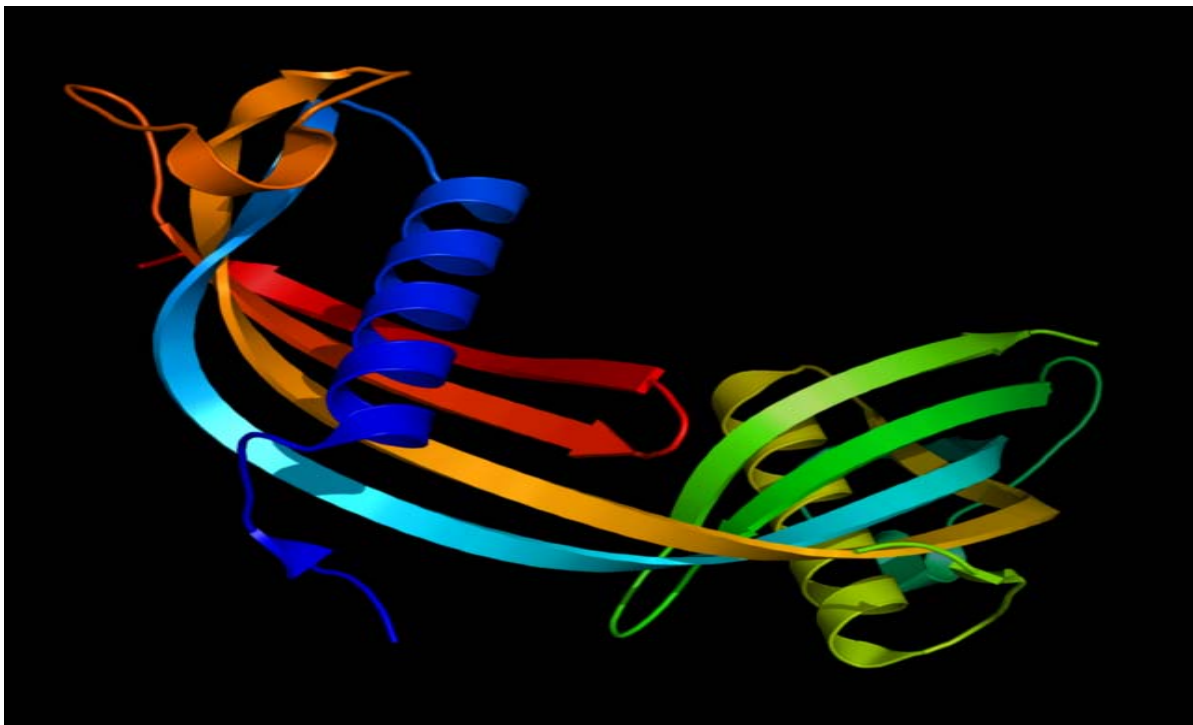


Abb.6: Cystatin C: 3D–Struktur molekular (Janowski et al., 2004)

#### e) Therapie der chronischen Niereninsuffizienz

Es kommen drei Therapieansätze oder deren Kombination in Frage. Die zur Niereninsuffizienz führende Grunderkrankung und ihre Symptome werden meist konservativ behandelt.

Ist die Niereninsuffizienz terminal, kommen Nierenersatzverfahren wie Hämodialyse, Hämofiltration und Peritonealdialyse, oder eine Nierentransplantation zur Anwendung.

#### f) Gesundheitsökonomische Aspekte

Die Kosten der Transplantation sind bedeutend geringer als für die Dialysebehandlung. Sie betragen beispielsweise in der Schweiz 37.400 Euro für die Nierentransplantation versus 144.500 Euro für die Hämodialyse (mittlere Kosten pro gerettetes Lebensjahr laut BAG Schweiz 2004 und (Perovic und Jankovic, 2009)).

Für Deutschland lassen sich folgende Zahlen anführen. 2006 gab es nach OECD-Angaben 66.508 Dialysepatienten in Deutschland. Bei durchschnittlichen Kosten von 55.000 Euro pro Jahr pro Patient ist von Dialysenkosten in der Größenordnung von 3,65 Milliarden Euro pro Jahr auszugehen (Keller et al., 2007).

Demgegenüber stehen die Kosten für eine Nierentransplantation, die mit einer einmaligen Summe von 46.000 €/Patient beziffert werden, sowie den Nachsorgebehandlungskosten, die inklusive der Immunsuppression pro Jahr und Patient ca. 10.000 € betragen (Arbeitskreis Organspende; Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2004).

2006 wurde in Deutschland eine Nierentransplantation im DRG - System mit durchschnittlich 21.000 Euro abgebildet (Oheim D, 2006). Dies entspricht bei ca. 3000 Transplantationen (inklusive Lebendspenden) jährlich 63 Millionen Euro. Trotz Nachsorge und der Notwendigkeit einer Dauermedikation sind diese Beträge im Vergleich zur Dialyse also deutlich geringer.

### 1.2.2.2 Akute Niereninsuffizienz

#### a) Definition und Stadieneinteilung

Unter einem akuten Nierenversagen (ANV), bzw. einer akuten Niereninsuffizienz versteht man einen abrupten - innerhalb von 48 h - eintretenden Einbruch der Nierenfunktion gegenwärtig definiert als:

- Anstieg des Serumkreatinins von  $> 0,3$  mg/dl (rund  $25 \mu\text{mol/l}$ ) in 24 h oder Anstieg um 50 % vom Ausgangswert

oder die

- Reduktion des Urinvolumens auf weniger als  $0,5$  ml/kg Körpergewicht pro Stunde über einen Zeitraum von mehr als 6 Stunden (Kielstein, 2006).

Auch das akute Nierenversagen wird in verschiedene Stadien unterteilt (Tab.2).

### Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung

RIFLE- Stadium	AKIN- Stadium	Serum-Kreatinin	Urin-Ausscheidung
<b>Risk</b>	<b>1</b>	1,5 - bis 2 - facher Kreatininanstieg (RIFLE / AKIN) oder Kreatininanstieg $\geq 0,3$ mg/dl (AKIN)	$< 0,5$ ml/kg/h für 6 h
<b>Injury</b>	<b>2</b>	2 - bis 3 - facher Kreatininanstieg	$< 0,5$ ml/kg/h für 12 h
<b>Failure</b>	<b>3</b>	$> 3$ - facher Kreatininanstieg oder Serum-Kreatinin $> 4$ mg/dl mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5$ mg/dl	$< 0,3$ ml/kg/h für 24 h oder fehlende Urinausscheidung ( <u>Anurie</u> ) für 12 h
<b>Loss</b>	*	Dauerhaftes Nierenversagen für $> 4$ Wochen	
<b>ESRD</b>	*	Dauerhaftes Nierenversagen für $> 3$ Monate	

\*) Die RIFLE-Stadien „Loss“ und „ESRD“ werden als Spätfolgen der akuten Nierenschädigung in der AKIN-Stadieneinteilung nicht mehr berücksichtigt

Tab.2: Dargestellt ist die Stadieneinteilung des ANV, modifiziert nach [www.wikipedia.de](http://www.wikipedia.de), Akute Niereninsuffizienz, download vom 30.05.2011 (Bellomo et al., 2004; Mehta et al., 2007)

#### b) Inzidenz

Die Häufigkeit des Akuten Nierenversagens, bzw. der akuten Niereninsuffizienz (ANV) liegt in Europa bei ca. 300 Fällen pro Jahr pro 1 Million Einwohner, wobei sich große Unterschiede je nach Definition des ANV ergeben (172 - 620 Fälle/Jahr/1 Million Einwohner) (Kielstein, 2006). Betroffen sind 1 - 5% aller in der westlichen Welt im Krankenhaus behandelten Patienten und über 10% der Patienten auf Intensivstationen.



### c) Ätiologie

Man unterscheidet nach dem Ort der ursächlichen Schädigung zwischen prärenalem, intrarenalem und postrenalem Nierenversagen. Hierbei entfallen ca. 60% auf prärenale, 35% auf intrarenale und 5% auf postrenale Ursachen.

### d) Pathophysiologie

#### aa) Prärenales ANV

Eine verminderte Durchblutung führt hierbei zum Funktionsverlust der Nieren. Die Minderdurchblutung hat eine reaktive Ausschüttung von Katecholaminen und antidiuretischem Hormon (ADH) zur Folge. Es kommt zu einer Abnahme der Natriurese und zum Anstieg der Urinosmolalität. Dieser Mechanismus ist primär physiologisch; er führt ab einem individuellen Schwellenwert jedoch zu einem Zusammenbrechen der Kompensationsmechanismen und damit zum Sistieren der Nierenfunktion.

Als Ursachen für diese Kaskade kommen in Frage:

- Abnahme des Blutvolumens durch Blutverlust oder Exsikkose
- Kreislaufschock unterschiedlicher Genese mit Abfall des Herzzeitvolumens und des arteriellen Mitteldrucks
- systemische Vasodilatation, z.B. durch Sepsis
- Zytokin-vermittelte renale Vasokonstriktion
- renale Vasokonstriktion bei hepatorenalem Syndrom.

#### bb) Intrarenales ANV

Als Korrelat kommen folgende pathologische Befunde in Frage:

- akute interstitielle Nephritis
- akute Tubulusnekrose
- akute Glomerulonephritis.

Diese Befunde zeigen sich in einer Tubulusobstruktion durch abgelöste, nekrotisierte Epithelien mit konsekutiver Sauerstoffunterversorgung. Diese wiederum löst eine Drosselung der zuführenden Blutversorgung über den tubuloglomerulären Feedbackmechanismus aus. Auch hier kommt es dann zur Abnahme der glomerulären Filtration.

Es kommen akute und chronische Ursachen für diese Nekrosen in Frage:

- akute Tubulusnekrose: ischämisch, toxisch, septisch, durch hepatorenales Syndrom
- akute interstitielle Nephritis durch Allergien auf nichtsteroidale Antirheumatika, Antibiotika, etc.
- parainfektios bei Infektionen durch z.B. CMV, EBV, Leptospiren
- makrovaskuläre Erkrankungen wie Vaskulitis, Atheroembolien, Thrombembolien
- mikrovaskuläre Erkrankungen wie Rapid-progressive Glomerulonephritis, IgA-Nephritis, Hämolytisch-urämisches Syndrom (z.B. durch EHEC-Infektion).

#### cc) Postrenales ANV

Ursächlich ist hierbei eine Obstruktion in den ableitenden Harnwegen z.B. durch

- angeborene Missbildungen im Bereich der Nieren, Harnleiter, Blase oder Urethra
- erworbene Abflusshindernisse (z.B. durch Steine im Rahmen einer Urolithiasis oder postentzündliche, narbige Stenosen) im Bereich der Nierenbecken, Harnleiter, Blase oder Urethra
- maligne Tumoren
- gynäkologische Erkrankungen und operative Komplikationen
- iatrogen durch fehlplazierte oder verstopfte Blasenkateter oder Ureterkateter
- medikamentös induziert (Anticholinergika, Neuroleptika) bei vorbestehender Abflussbehinderung, z.B. bei Prostataadenom.

## e) Therapie

Vorrangig ist, wenn irgend möglich, die Behandlung der zum ANV führenden Grunderkrankung. Außerdem steht ein breites Spektrum an symptomatischen Therapiekonzepten zur Verfügung.

Sollten diese Ansätze nicht ausreichen, wird empfohlen frühzeitig, d.h. vor Erreichen eines akut urämischen Zustandes, eine extrakorporale Nierenersatztherapie einzuleiten. Anzumerken ist, dass die Mortalitätsrate mit etwa 60 % der Intensivpatienten beim ANV auch heute noch sehr hoch ist. Meist ist das ANV hier im Rahmen eines Multiorganversagens anzutreffen; also mit einer schwer zu behandelnden Grunderkrankung mit sich gegenseitig prognostisch negativ beeinflussenden Komponenten (Herold, 2008).

Klinisch ist der Ablauf klassischerweise in vier Phasen eingeteilt:

- Induktion: Auftreten der Schädigung, Abnahme der Nierenperfusion, der glomerulären Filtration; symptomlose Phase
- Manifestation: Hier unterscheidet man zwei verschiedene Ausprägungen, die oligurische und die nicht oligurische (letztere beinhaltet eine bessere Prognose). Es finden hierbei ein Anstieg der Retentionsparameter und eine Abnahme der glomerulären Filtration statt. Diese Phase kann Tage bis Wochen andauern.
- Polyurische / diuretische Phase: Diese Phase ist durch Polyurie gekennzeichnet und kann Tage andauern.
- Restitution: Bei 80 - 90% der betroffenen Patienten kommt es zu einer vollständigen Erholung der Nierenfunktion nach Ablauf von Wochen bis Monaten. Bei den restlichen Patienten bleibt eine chronische Niereninsuffizienz unterschiedlicher Schwere zurück.

Der vollständige Verlauf ist bei Intensivpatienten heute selten zu beobachten; eher bei nicht intensivpflichtigen Krankenhauspatienten.

### 1.2.3 Kontraindikationen

#### 1.2.3.1 Absolute Kontraindikationen

Als absolute Kontraindikationen für die Nierentransplantation gelten:

- akute und aktive Infektionen (wenn unter Kontrolle, ist eine Anmeldung zur Nierentransplantation möglich)
- nicht sanierbare, chronische Entzündungen (z.B. Osteomyelitis, Bronchiektasien, Tuberkulose)
- metastasierte Malignome
- therapierefraktäre Herzinsuffizienz
- schwere, generalisierte Angiosklerose (koronar, peripher, zerebral)
- Zustand nach Beckenvenenthrombose mit partiellen Gefäßverschlüssen
- schwere, respiratorische Insuffizienz
- fortgeschrittene Leberinsuffizienz Child B und C (gegebenenfalls Indikation zur kombinierten Nieren–Leber–Transplantation möglich)
- noch aktiver Verlauf einer entzündlichen Nierenerkrankung (systemischer Lupus erythematodes, Goodpasture-Syndrom, Wegener-Granulomatose, rapid–progressive Glomerulonephritis, Anti-glomeruläre Basalmembran (GBM) - Antikörper
- Glomerulonephritis mit Antikörpernachweis)
- akute intermittierende Porphyrie
- progressive generalisierte Amyloidose mit kardialer Beteiligung
- Adipositas mit Body Mass Index über 40 kg/qm
- unkontrollierter Drogenabusus und Tablettenmissbrauch
- Noncompliance.

Weitere absolute Kontraindikationen sind zentrumsspezifisch möglich.

#### 1.2.3.2. Relative Kontraindikationen

Die relativen Kontraindikationen für die Nierentransplantation kann man unterscheiden nach Risikofaktoren für den Transplantatempfänger und solchen für das Transplantat, bzw. die Transplantatfunktion.

## a) Risikofaktoren für den Transplantatempfänger:

- Diabetes mellitus (insulinpflichtig und nicht insulinpflichtig)
- vaskuläre Erkrankungen: Koronare Herzkrankheit, transitorische ischämische Attacke (erst nach symptomfreien Intervall von 6 Monaten eine Transplantation möglich) oder Zustand nach Apoplex, periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Malignome (erfolgreich mit kurativer Zielsetzung behandelt): je nach Entität 2 bis 5 Jahre Rezidivfreiheit erforderlich
- chronische Lebererkrankungen:
  - Leberzirrhose Child-Stadium A
  - chronische aktive Hepatitis: persistierend HBs-Antigen positiv, Hepatitis-B: Virus-DNA positiv, Hepatitis-C: Virus-DNA positiv
- Cholelithiasis: Cholezystektomie vor Transplantation erforderlich
- chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa; (Remission zum Transplantationszeitpunkt erforderlich)
- chronische Pankreaserkrankungen:
  - chronisch rezidivierende Pankreatitiden
  - Zysten (gegebenenfalls abklären)
- schweres Ulkusleiden:
  - Magenulcera,
  - Duodenalulcera
- Divertikulose / Divertikulitis
- systemischer Lupus erythematoses mit Prednisolontagesdosis unter 10 mg und normal oder gering erhöhten ANA- und Anti-DNA-Antikörperspiegeln
- Sklerodermie
- Tuberkulose (nur unter Prophylaxe mit Isoniazid für ein Jahr 1 Tablette pro Tag bei Zustand nach aktiver TBC, bzw. radiologischem Nachweis alter Herde; nicht bei positivem Tuberkulintest)
- Polyzystische Nierenerkrankung: Abklärung von Aneurysmata präoperativ erforderlich, insbesondere Hirnbasisgefäße
- Amyloidose
- Adipositas mit Body Mass Index über 35 kg/qcm

- Rauchen
- Psychosoziale Situation:
  - Schizophrenie,
  - Suizidgefahr,
  - selbständige Überwachung der Medikamenteneinnahme nicht garantiert
  - ungenügende deutsche Sprachkenntnisse, Analphabetismus,
  - Deblität
- AIDS.

b) Risikofaktoren für das Transplantat:

- immunologisches Risiko: präformierte, zytotoxische HLA-Antikörper durch Bluttransfusionen, Schwangerschaften und Mehrfachtransplantationen,
- rekurrende Glomerulonephritiden:
  - fokale segmentale Glomerulosklerose,
  - membranproliferative Glomerulonephritis Typ I und II,
  - IgA-Nephritis,
  - membranöse Glomerulonephritis,
  - Alport-Syndrom,
  - hämolytisch-urämisches Syndrom beim Erwachsenen,
  - Purpura Schoenlein-Henoch,
  - gemischte essentielle Kryoglobulinämie,
  - fibrilläre Glomerulonephritis,
- urologische Probleme: z.B. Blasenektropie oder hochgradige Schrumpfblass,
- primäre Oxalose Typ I,
- Zystinose,
- Morbus Fabry (Schmelz, 2010).

## **1.2.4 Vorbereitung**

Die diagnostische Vorbereitung auf eine Nierentransplantation gleicht einem interdisziplinären Parcours, den die Patienten durchlaufen müssen. Die Parameter unterscheiden sich in Details von Zentrum zu Zentrum, doch die Grundpfeiler sind weltweit gleich. Am Anfang stehen natürlich eine ausführliche Anamnese und eine gründliche körperliche Untersuchung.

### **1.2.4.1 Labordiagnostik**

Überprüft werden Blutbild, Leberwerte, Gerinnungswerte, HLA-Typisierung und eine virologische Diagnostik (HIV, CMV, Hepatitiden) durchgeführt.

### **1.2.4.2 Bildgebung**

Es werden ein Röntgen des Thorax sowie eine Sonographie des Abdomens durchgeführt (Kasiske, 1998; Kasiske et al., 2001).

## **1.2.5 Operationstechnik**

### **1.2.5.1 Operationstechnik der Organentnahmen**

Mehr als 80% aller Organentnahmen sind derzeit interdisziplinäre Multiorganentnahmen, wobei idealerweise Herz, Leber, Nieren, Lungen und Pankreas explantiert werden.

Die ausschließliche Nierenentnahme erfolgt „en bloc“ über einen transperitonealen Zugang mit einem Aortenpatch sowie einem V. cava-Patch.

Durch einen Medianschnitt vom Processus xiphoideus bis zur Symphyse wird die Abdominalhöhle eröffnet. Im Anschluss erfolgt die Freilegung des Retroperitoneums durch Umschneidung des Zökalpoles und die laterokolische Verlängerung nach kranial. Die rechte Kolonflexur sowie das Duodenum werden mobilisiert und die kraniale V. cava

dargestellt. Der rechte Harnleiter wird bis unterhalb zur Kreuzungsstelle mit den Becken-gefäßen präpariert. Anschließend erfolgen die Darstellung des linken Ureters und eine laterokolische Inzision bis zur linken Flexur.

Nach Präparation der Aortengabel und Ligatur des A. mesenterica inferior wird das Darmkonvolut vorluxiert. Es folgen die Darstellung von V. cava und der Aorta bis unterhalb des Diaphragmas und die Ligatur und Durchtrennung der A. mesenterica superior sowie des Truncus coeliacus. Daraufhin werden die A. iliaca communis und die V. cava distal ligiert. Im Anschluss wird der Perfusionskatheter in die Aorta eingeführt und ein Drainagekatheter in der kaudalen V. cava platziert.

Nach Abklemmen der Aorta und der V. cava unterhalb des Zwerchfells erfolgt die In-situ-Perfusion über den Aorten-katheter mit etwa 2000 ml auf 4°C abgekühlter Perfusionslösung (z.B. Custodiol: Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid x 6 H<sub>2</sub>O, Histidinhydrochlorid x H<sub>2</sub>O, Histidin, Tryptophan, Mannitol, Calciumchlorid x 2 H<sub>2</sub>O, 2-Oxoglutar-säure). Um die Abkühlung zu beschleunigen, wird sterile Kochsalzlösung in die Abdominalhöhle gefüllt. Nun folgt die Durchtrennung der Harnleiter unterhalb der Kreuzungsstelle und unter Schonung des periureteralen Gewebes die Präparation bis in Höhe der unteren Nierenpole. Anschließend werden Aorta und V. cava kaudal des Zwerchfells durchtrennt und beide Nieren und Harnleiter einschließlich der Fettkapsel, Nebennieren, Aorta und V. cava entnommen.

Nach der En-bloc-Resektion erfolgt die sogenannte „back table“-Präparation. Hier werden auf einem separaten Operationstisch („back table“) die Nieren unter ständiger Kühlung von Fettgewebe befreit sowie zum Ausschluss von z.B. Tumoren sorgfältig inspiziert. Aorta und V. cava werden in Längsrichtung geteilt. Bei der Präparation ist auf ausreichend große Manschetten von Aorta und V. cava sowie auf akzessorische Gefäße zu achten. Bei der rechten Niere kann die relativ kurze V. renalis mit der V. cava oder der Iliakalvene des Spenders verlängert werden. Das ermöglicht zum einen eine vereinfachte Implantation, zum anderen wird die Diskrepanz der Gefäßlänge zwischen Arterie und Vene minimiert, wodurch ein Kinking der Arterie verhindert werden kann. Zur Erhal-



tung der Harnleiterdurchblutung muss eine Feindissektion im Nierenhilus vermieden werden.

Die explantierten Nieren werden in separaten, mit Eis gekühlten Transportbehältern steril verpackt. Dem Organbehälter beigefügt wird ein ausführlicher Bericht über den Spender sowie die anatomischen Verhältnisse und Besonderheiten der Spendernieren, der sogenannte „Donor Kidney Report“.

Zur Gewebetypisierung werden mesenteriale Lymphknoten und Milz vom Spender entnommen. Bei einer Multiorganentnahme (z.B. zusätzliche Entnahme von Leber bzw. Pankreas) wird die Organentnahme entsprechend modifiziert (Hoppner und Dreikorn, 1998).

#### 1.2.5.2 Allogene Leichennierentransplantation

Die Nierentransplantation erfolgt heterotop in die Fossa iliaca.

Zuerst wird das zu transplantierende Organ im Rahmen der sogenannten „back table“ - Präparation für die Transplantation vorbereitet:

Die Niere wird vom sie umgebenden Fettgewebe befreit. Auf eine hilusnahe Präparation wird verzichtet, um die Ureterperfusion nicht zu gefährden. Der Ureter wird begutachtet nach dem Zustand der Durchblutung und Morphologie; z.B. Singularität oder Duplexität, Länge und Weite, Stenosen, etc.. Anschließend erfolgt das gleiche Procedere für die Gefäßversorgung des Transplantats. Sollten plastische Verbesserungen notwendig sein, z.B. die Verlängerung einer zu kurzen Vene mittels eines Vena-Cava-patches, finden diese Maßnahmen jetzt statt. Abschließend erfolgt eine Einschätzung des Gesamtorganstatus bezüglich der Eignung zur Transplantation. Wird diese als ausreichend gut eingeschätzt, kann die eigentliche Einpflanzung des Spenderorgans in den Empfängerorganismus beginnen.

Der Patient liegt in leicht überstreckter Rückenlage. Zuerst wird ein transurethraler Katheter unter sterilen Bedingungen eingelegt. Nun folgen ein bogenförmiger Unterbauchschnitt links bzw. rechts und das primäre Eingehen in das Retroperitoneum. Üblicherweise wird eine rechte Spenderniere in die linke Fossa iliaca transplantiert bzw.

umgekehrt. Hierdurch kommt das Nierenbecken ventral zu liegen, zudem wird so ein harmonischer Verlauf der Gefäße begünstigt.

Anschließend kann das Codman–Sperrer-System eingesetzt werden. Jetzt wird die Chorda umbilicalis lateralis identifiziert und zwischen zwei Ligaturen durchtrennt. Nun werden die Gefäße des Empfängers im Hinblick auf ihre Eignung zur Anastomosierung mit den Spendergefäßen begutachtet. Dafür werden A. und V. iliaca externa vom sie umgebenden Lymphgewebe befreit. Nun tastet man nach möglichen arteriosklerotischen Plaques, denn die Anastomose kann nur in plaquefreien Gefäßwänden sicher angelegt werden. Danach wird die V. iliaca externa mit der Satinsky-Klemme ausgeklemmt und die Venenwand inzidiert. Es folgt nach Anreichen der Niere die Naht der veno-venösen Anastomose mit nicht resorbierbarem Nahtmaterial. Jetzt wird die A. iliaca externa ausgeklemmt und die Arterienwand inzidiert. Ein kleiner Anteil der Gefäßwand wird exzidiert und die arterio-arterielle Anastomose mit nicht resorbierbarem Nahtmaterial genäht.

Nach der Freigabe der Durchblutung sollte sich die Transplantatniere spontan rosig färben. Nun muss noch sorgfältigst Blutstillung durchgeführt werden, insbesondere im Bereich des Hilus. Jetzt kann die Harnblase aufgefüllt werden. Nach Vorlegen zweier Haltefäden am Musculus detrusor vesicae wird dieser zwischen den Fäden durchtrennt. Nun folgen eine Inzision der Blasenschleimhaut und die Präparation des Transplantat-ureters auf die passende Länge und die Spatulation desselben.

Jetzt kann die muko-muköse Anastomose mit resorbierbarem, monofilen Faden genäht werden. Vor der vollständigen Komplettierung der Anastomose wird meist ein Doppel J-Katheter eingelegt. Danach rekonstruiert man den Musculus detrusor vesicae mit resorbierbaren, geflochtenen Einzelknopfnähten. Erneut erfolgt sorgfältigste Blutstillung und Prüfen der Harnblase auf Dichtigkeit. Ist diese gegeben, folgt die Einlage einer Robinson-Drainage und der Verschluss der ventralen Bauchwand durch Einzelknopfnähte der Muskulatur Vicryl 0, fortlaufende Fasziennaht Vicryl 0, Subkutannaht Vicryl Rapid 3/0 und z.B. eine Klammernaht der Haut.

Der Patient wird zur postoperativen Überwachung auf die Medizinische Intensivstation gebracht.

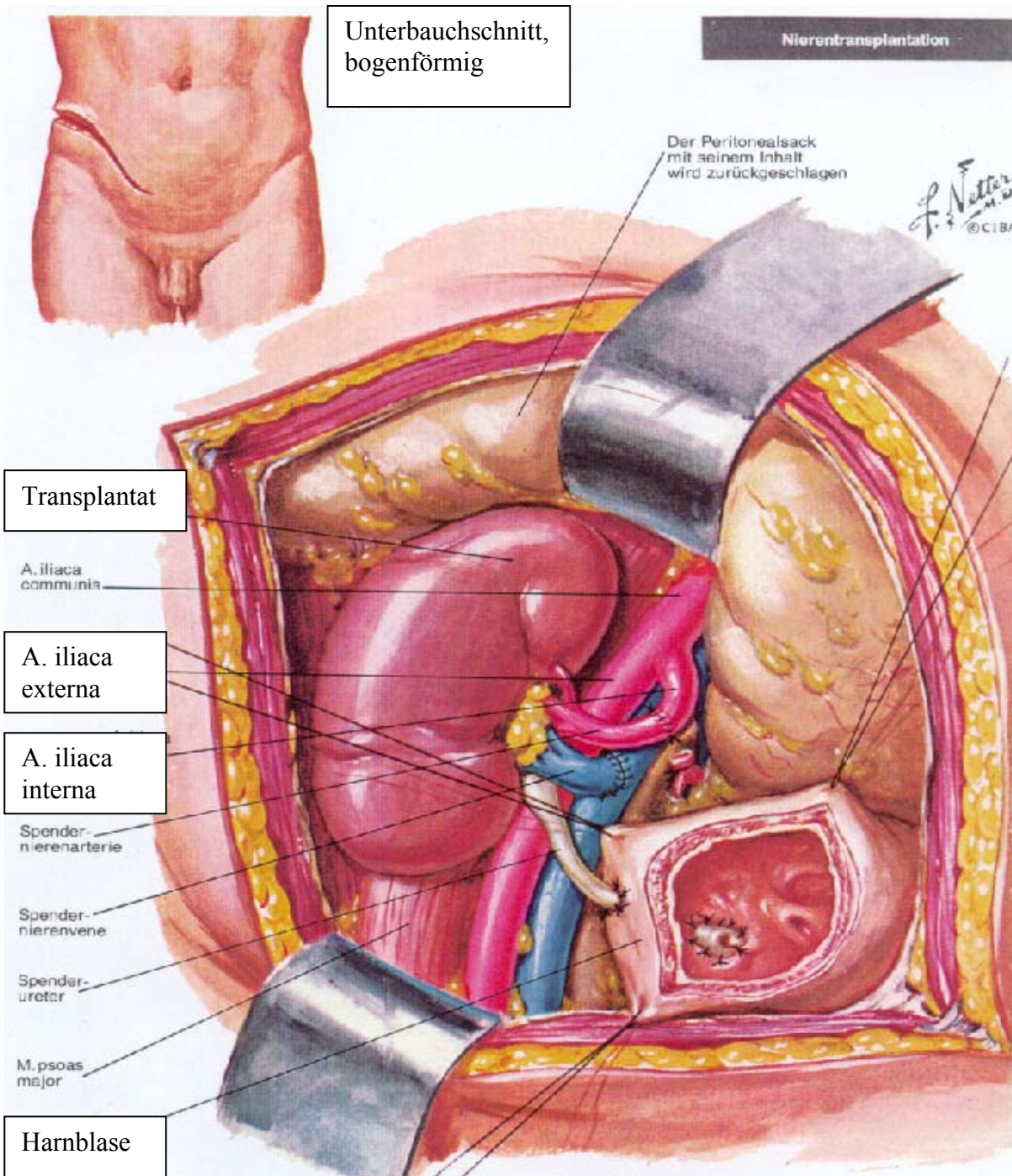


Abb.7: Die hier dargestellte Situation mit End-zu-Endanastomose an die A. iliaca interna und Ureterozystoneostomie intravesikal nach Politano-Leadbetter, modifiziert nach (Netter, 1976) sind heute nicht mehr 1.Wahl. Bevorzugt werden aktuell die End-zu-Seit-Anastomose mit der A. iliaca externa sowie die Ureterozystoneostomie extravesikal nach Lich-Gregoir (Abb. 8)

## 1.2.6 Komplikationen

Hier kann unterschieden werden nach urologischen Komplikationen, wie z.B. einer Harnleiterstenose und allgemein-chirurgischen Komplikationen, wie z.B. einer Wundheilungsstörung oder Wundinfektion sowie gefäßchirurgischen Komplikationen wie z.B. einer Arterienstenose im Anastomosenbereich oder Blutungen.

Insgesamt gefährden nichturologische Komplikationen in stärkerem Maße den Langzeiterfolg einer Transplantation und sind daher besonders wichtig zu beachten und zu verhindern (Fechner et al., 2008c).

### 1.2.6.1 Stenosen der Nierenarterie

Für Stenosen der Nierenarterie gibt es sowohl operative als auch prädisponierende Faktoren.

Zu den prädisponierenden Faktoren zählen lange Kaltischämiezeit des Transplantats, eine CMV-Infektion, erhöhte Serumlevel von LDL-Cholesterin und Kalziumphosphat und atherosklerotische Gefäßsituationen. Als postoperatives Diagnostikum ist eine initial schlechte Transplantatfunktion zu nennen, d.h. die Notwendigkeit vorübergehender postoperativer Dialyse (Patel et al., 2001; Etemadi et al., 2011).

Als operative Faktoren betrachtet man z.B. eine zu lange Arterie (Gefahr des sogenannten kinkings), Unterschiede in den Gefäßweiten, Abklemmverletzungen und falsche Nähetechnik (Henning et al., 2009).

Bevorzugt wird eine End-zu-Seit-Anastomose zur A. iliaca externa angelegt, da hierbei die Wahrscheinlichkeit einer Stenosierung geringer ist als bei der früher üblichen End-zu-End-Anastomose mit der A. iliaca interna (Werner et al., 2003).

Neben der direkten Gefahr durch eine ungenügende Versorgung des Transplantatorgans erhöht die Nierenarterienstenose außerdem das Risiko einer akuten Rejektion (Audard et al., 2006).

Therapeutisch stehen drei Wege zur Verfügung: rein konservativ medikamentös, radiologisch-interventionell und offen chirurgisch. Als Goldstandard hat sich die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) etabliert (Henning et al., 2009; Seratnahaei et al., 2011).

Die konservative Therapie ist begleitend grundsätzlich empfohlen. Die chirurgische Gefäßrevision ist als ultima ratio nach Scheitern der PTA anzusehen.

#### 1.2.6.2 Lymphozelen

Hauptursache für Lymphozelen sind intraoperativ eröffnete und dann insuffizient verschlossene (Clip/Ligatur) Lymphbahnen. Außerdem treten sie im Rahmen von Abstoßungsreaktionen vermehrt auf. Je nach Zentrum tritt diese Komplikation laut Literatur in 0,6 – 26% der Fälle auf (Bailey et al., 2003; Atray et al., 2004; Cakmak et al., 2009).

Lymphozelen können lokal Beschwerden verursachen, aber auch durch Verdrängung den Harnleiter, die Gefäßversorgung zum Transplantat oder auch den venösen Abfluss aus dem entsprechenden Bein kompromittieren. Dies kann letztendlich zum Transplantatverlust, zum Lymphödem der abhängigen Extremität oder zu einer Beinvenenthrombose führen. Außerdem ist eine Infektion der Lymphozele möglich.

Als Therapieoptionen bieten sich die Punktion, Drainageeinlage, gegebenenfalls mit Sklerotherapie (z.B. mit Instillation von Doxycyclin) und die Fensterung zum Peritoneum an. Therapie der Wahl ist bei symptomatischen Lymphozelen die laparoskopische Fensterung zum Peritoneum. Kleine Lymphozelen, welche asymptomatisch sind, bedürfen keiner Therapie (Lucewicz et al., 2011).

#### 1.2.6.3 Harnleiterstenosen / Urinleckagen

Komplikationen durch Engen im Harnleiter oder Leckagen nach Ureterozystoneostomie kommen in 6 bis 14% der Fälle vor laut Literatur (Melchior, 2008).

Stenosen können aufgrund von Narben, ungenügender Gefäßversorgung des Ureters (z.B. durch „radikale Entnahmetechnik“), Kinking oder auch durch Abdrücken durch andere Strukturen (zumeist Gefäße) entstehen.

Leckagen sind zumeist an den Anastomosen oder auch selten im Bereich des Nierenbeckens oder der Nierenkelche lokalisiert. Am geringsten ist die Wahrscheinlichkeit für deren Auftreten im Anastomosenbereich des Harnleiters nach unserer Erfahrung bei der Technik nach Röhl (modifiziert nach Lich/Gregoir (Abb.8) und der intraoperativen Einlage einer Doppel J-Harnleiterschleife.

Die Therapie ist in aller Regel offen chirurgisch. Es kommen je nach Lokalisation und Ursache die Harnleiterneueinpflanzung, Ureterureterostomie, eine Harnleiterübernahtung oder auch eine Pyelozystostomie in Frage (Burmeister et al., 2006).

## Ureterozystoneostomie nach Lich-Gregoir

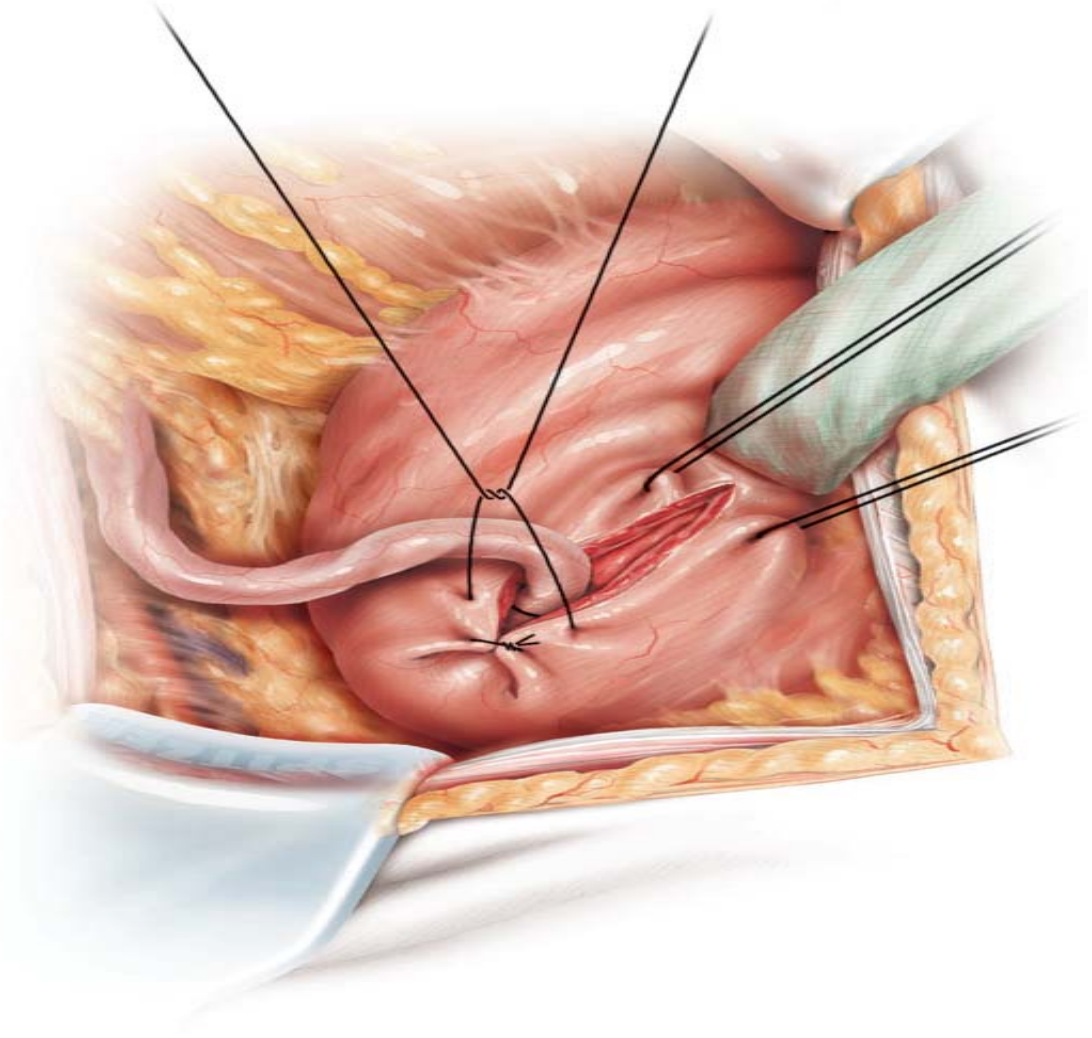


Abb.8a

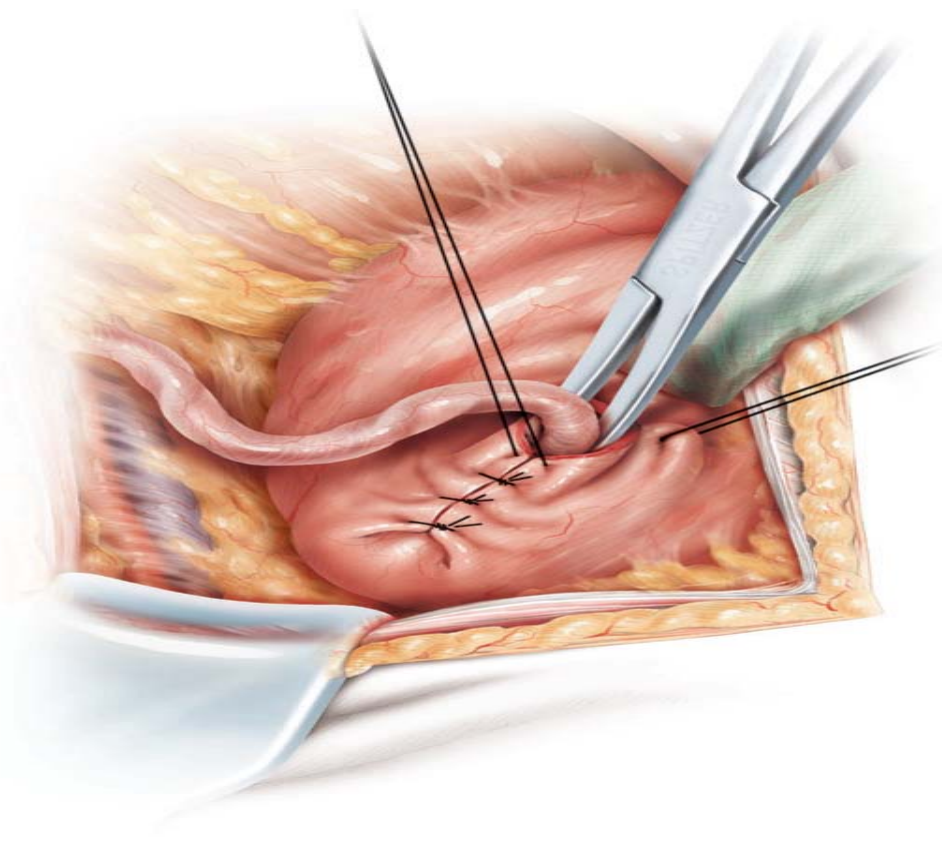


Abb.8b

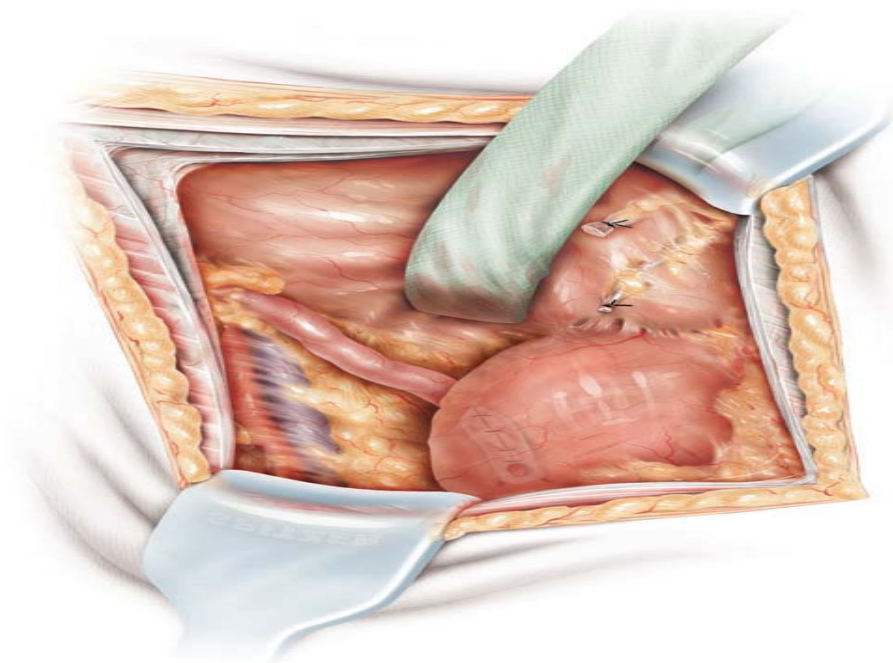


Abb.8c

Abb.8a-c: Dargestellt sind die Operationsschritte der extravasikalen Ureterozystoneostomie nach Lich-Gregoir. Diese Methode der Harnleitereinpflanzung gilt aktuell als die komplikationsärmste und langfristig sicherste (Riedmiller und Gerharz, 2008)



#### 1.2.6.4 Urinfisteln

Sie stellen eine Manifestationsform der Urinleckage dar und werden dementsprechend (s.o.) zumeist offen chirurgisch behandelt. Möglich ist auch zuerst ein Therapieversuch durch Einlage einer Doppel J-Schiene, sollte eine solche noch nicht liegen.

#### 1.2.6.5 Blutungen/Nachblutungen

Als Therapieoptionen stehen radiologisch-interventionelle Techniken, wie Transkatheter arterielle Embolisation (TAE) und die offene chirurgische Revision zur Verfügung. Die superselektive Embolisation hat sich für das Langzeittransplantatüberleben als die günstigere Methode etabliert und die offene Revision als ultima ratio hinter sich gelassen (Fechner et al., 2008a).

### 1.2.7 Nachsorge

Unmittelbar postoperativ erfolgt die Betreuung zumeist auf der internistischen Intensivstation, anschließend der nephrologischen Normalstation. Nach etwa 20 Tagen Aufenthalt insgesamt ist die Entlassung in die ambulante Betreuung möglich. Es folgen 3-monatliche Kontrollen in der Transplantationsambulanz eines Zentrums. Ein großer Teil des Erfolgs einer Transplantation entscheidet sich erst jetzt. Durch die Weiterentwicklung der immunsuppressiven Schemata können Probleme wie die akute Abstoßung besser therapiert werden und ebenso das kurz- und mittelfristige Transplantatüberleben sowie das Überleben der Empfänger entscheidend verbessert werden.

#### 1.2.7.1 Postoperative Nachsorge

Hier werden mehrfach täglich die Vitalzeichen (Blutdruck, Puls, Temperatur, Atemfrequenz) sowie die Urinausscheidung über ein Bilanzierungsprotokoll kontrolliert. Außerdem erfolgen regelmäßige Kontrollen der Laborparameter (Retentionsparameter, Entzündungszeichen, Leberwerte, Blutbild, etc.) und sonographische Kontrollen.

### 1.2.7.2 Ambulante Nachsorge

Folgende Substanzklassen werden zur Immunsuppression nach Nierentransplantation eingesetzt:

1. Calcineurininhibitoren (CNI)
2. DNA-Synthesehemmer wie Mycophenolatmofetil (MMF) und Azathioprin oder mTOR („mammalian target of rapamycin“) - Inhibitoren
3. Glukokortikoide sowie als
4. Induktionstherapie monoklonale oder polyklonale Antikörper.

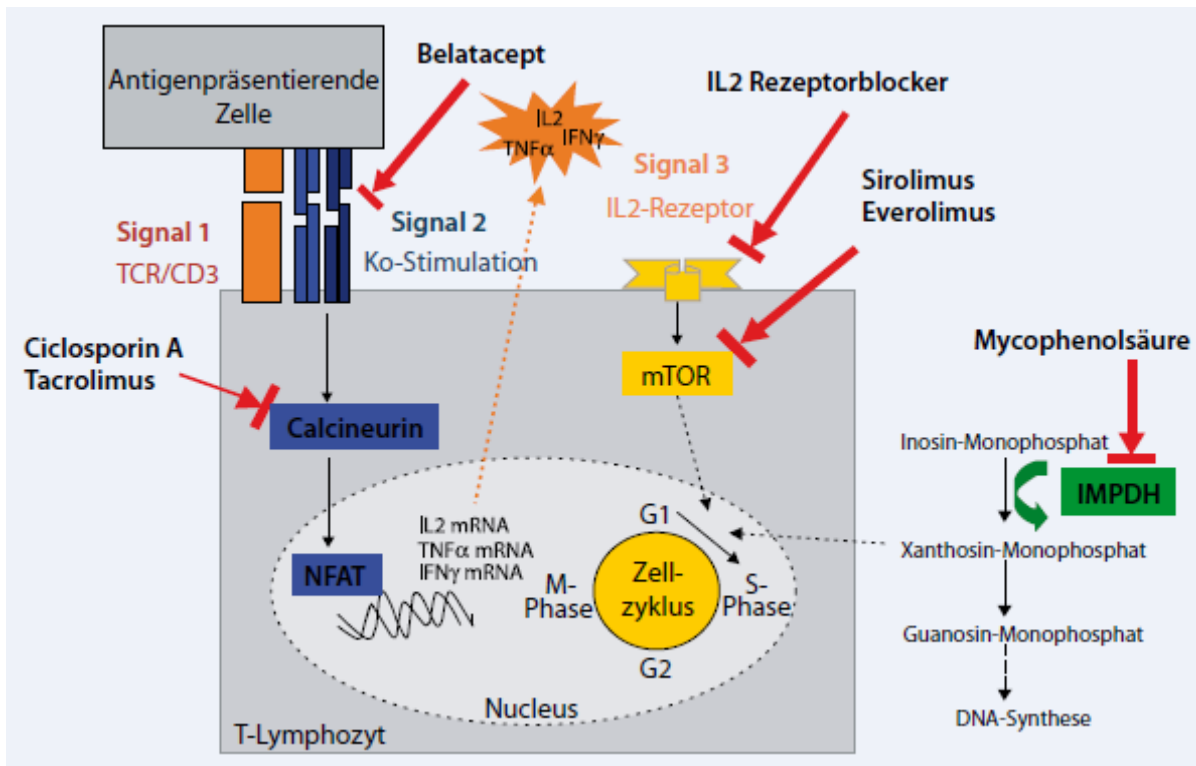


Abb.9: Dargestellt sind schematisch die Wirkmechanismen der in der Transplantationsmedizin eingesetzten Immunsuppressiva: Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Cyclosporin A), Mycophenolsäure, Belatacept und der mTor-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) (Kihm et al., 2011)

IMDPH: Inosinmonophosphatdehydrogenase; NFAT: nuclear factor of activated t-cells; TCR: T-Zell-Rezeptor

Es gibt verschiedene Schemata, nach denen die genannten Substanzen verordnet werden. Initial kommt meist eine Kombination aus einem Calcineurininhibitor (z.B. Ciclosporin A, Tacrolimus), einem Mycophenolsäurepräparat (z.B. Mycophenolatmofetil (MMF)) und Steroiden (z.B. Prednison) zum Einsatz. Es hat sich jedoch gezeigt, dass insbesondere in der Langzeitanwendung die Calcineurininhibitoren (CNI) nephrotoxisch wirken und daher eine Reduktion oder gar ein Absetzen derselben das Transplantatüberleben verlängert.

Komplett CNI-freie Regime zeigen allerdings erhöhte Raten an akuten Rejektionen, da das immunsuppressive Potential des MMF geringer ist. Favorisiert wird daher aktuell eine niedrig dosierte CNI-Therapie in Kombination mit MMF als Langzeittherapie, was die Vorteile beider Komponenten (gute Immunsuppression, geringe Rate akuter Rejektionen) sichert, ohne die Nachteile (Nephrotoxizität, Störungen im enterohepatischen Kreislauf) zu stark zum Tragen kommen zu lassen.

Relativ neu sind die mTor-Inhibitoren, wie z.B. Sirolimus. Deren Möglichkeiten, eventuell in Zukunft die CNI zu ersetzen, werden intensiv untersucht und kontrovers diskutiert. Eine Aussage über die Langzeittherapie steht noch aus (Kihm et al., 2011). Erste Tendenzen zeigen jedoch, dass womöglich eine Erhöhung von chirurgischen Komplikationen, insbesondere von Wundheilungsstörungen und Lymphozelen, den vermehrten Einsatz von mTor-Inhibitoren begleiten (Burgos et al., 2006; Barba et al., 2012).

An unserer Klinik wird initial bei allen Patienten eine Kombination aus Ciclosporin, Mycophenolatmofetil und Prednison eingesetzt. Im Abstoßungsfall wird Prednison 500 mg i.v. pro Tag für 3 Tage verabreicht. Im Falle einer steroidresistenten Abstoßung setzen wir in Abhängigkeit vom Befund der Transplantatbiopsie Moronab CD 3, Anti-thymozyten-Globulin oder Plasmapherese als Behandlung ein. Nach einem Abstoßungsereignis wird die Medikation zumeist von Ciclosporin zu Tacrolimus umgesetzt.

Damit sind die wichtigsten Aspekte der Nierentransplantation umrissen und ich möchte den Fokus auf den Begriff der Lernkurve lenken.

### 1.3 Lernkurve

Die Lernkurve wurde in den letzten Jahren und wird auch aktuell immer wieder diskutiert. Insbesondere wird der Begriff dann herangezogen, wenn es um die Charakterisierung der Qualität und Anforderungen an Operateure und die operative Ausbildung geht.

Beschrieben wird die durchschnittliche Anzahl der erforderlichen operativen Eingriffe bis zum Erreichen einer ausreichend guten operativen Qualität des Operateurs. Politisch relevant ist diese Anzahl an Operationen immer dann, wenn in der Diskussion über gesundheitspolitische Strukturrichtlinien mit dem Ziele der Kostenreduzierung und Standardisierung ein Schwellenwert gesucht wird. Hierbei wird oft die Lernkurve ins Feld geführt. Warum?

Ein Operateur ist gut genug, wenn er die durchschnittliche Anzahl eines bestimmten Eingriffs gemäß Statistik erledigt hat. Werden also in einer operativen Abteilung nicht entsprechend viele Operationen durchgeführt, kann er „seine“ Lernkurve nicht abschließen und wird nicht so gut sein wie andere, die dieses erreichen.

Diese Art gesundheitspolitischer Überlegungen gehen daher in die Richtung, dass Krankenhäuser mit geringeren Fallzahlen bestimmte Eingriffe nicht mehr durchführen dürfen. Doch ist die Rechnung so einfach?

Schauen wir uns das Konzept der Lernkurve nun genauer an.

#### 1.3.1 Definition

Die Lernkurve beschreibt grafisch den Zusammenhang des Erlernens einer bestimmten Menge an Wissen oder Können pro dafür benötigter Zeit.

### **1.3.2. Einflussfaktoren**

Verschiedene Faktoren beeinflussen das Aussehen der Lernkurve. Diese Faktoren bedingen und beeinflussen sich auch gegenseitig in vielfältiger Weise. Sie können in zwei Gruppen eingeteilt werden:

#### 1.3.2.1 Sachliche Faktoren:

- Vorwissen
- Talent
- Intelligenz
- Didaktik (Lehrmethoden und Lernmethoden)
- Lernkontext

#### 1.3.2.2 Psychologische Faktoren:

- Motivation
- Resonanz/Dissonanz mit dem Lehrinhalt und der Lehrerpersönlichkeit
- Erwartungen über den Inhalt des Lernstoffes und die Schnelligkeit des Lernfortschritts

### **1.3.3 Anwendungen/Probleme**

Entwickelt Ende des 19. Jahrhunderts durch Hermann Ebbinghaus (1850-1909) zur Messung eines allgemeinen Lernaufwandes, stellt die Lernkurve ein Verhältnis dar zwischen Lernfortschritt und der dafür benötigten Zeit.

Initial beschrieb die Lernkurve eine Menge erlernter Silben und die für das Erlernen benötigte Zeit. Inzwischen erfuhr das Konzept große Verbreitung in verschiedenen Fachgebieten.

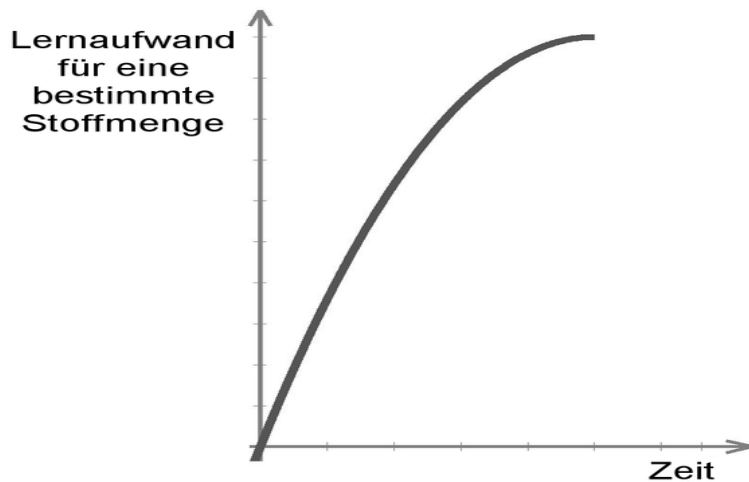


Abb.10: Die Lernkurve beschreibt das Verhältnis von Lernstoff und der für das Erlernen notwendigen Zeit

So dient die Lernkurve auch als Gradmesser zur Beurteilung eines Operateurs oder eines operativen Zentrums.

Es gibt jedoch keine allgemein gültige Definition für eine Lernkurve. Es existieren vielmehr große Unterschiede in den Parametern zur Definition einer Lernkurve, selbst innerhalb eines Fachgebietes wie z.B. der Urologie (Guru et al., 2009). So hat sich beispielsweise für die Radikale Prostatektomie zur Behandlung des Prostatakarzinoms gezeigt, dass für zuverlässig akzeptable Ergebnisse den onkologischen Befund betreffend 200 - 250 Operationen erforderlich sind, für laparoskopische Prostatektomien sogar noch deutlich mehr (Vickers et al., 2009; Secin et al., 2010). In den USA etwa erreicht kaum jeder 5. Operateur dieses Operationsvolumen in seiner Laufbahn (Savage und Vickers, 2009).

Für das Erlernen der laparoskopischen single-port-Cholezystektomie mit vorheriger Erfahrung in der multi-port-Cholezystektomie reichen hingegen 5 Operationen, um ein gutes Ergebnis für den Patienten zu erzielen (Kravetz et al., 2009). Für die roboterassistierte Radikale Zystektomie bei Urothelkarzinom der Harnblase zeigt sich nach 16 Eingriffen ein Plateau der Lernkurve (Guru et al., 2009).

Diese Aufzählung ließe sich beliebig fortsetzen; sie soll nur veranschaulichen, dass die nötigen Fallzahlen bis zum Erreichen eines Plateaus auf der Lernkurve extrem differieren. Es ist für jeden chirurgischen Eingriff je nach den spezifischen Voraussetzungen und abhängig von der Komplexität des Eingriffs eine andere Fallzahl erforderlich.

Die genannten Argumente lassen sich auf andere Fachgebiete, z.B. in die Wirtschaftswissenschaften übertragen, in denen das Konzept der Lernkurve zur Beschreibung von Produktivitätssteigerungen oder Qualitätssteigerungen bei zumeist repetitiven Fertigungsprozessen genutzt wird (Mosenä, 2011).

Beim Vergleichen von Lernkurven sind daher immer die jeweiligen Voraussetzungen und Parameter zu beachten.

#### **4. Fragestellung**

Im Fokus dieser Arbeit soll die Untersuchung der operativen Lernkurve bei der Nierentransplantation stehen. Besonderes Augenmerk richteten wir auf die Frage, ob es eine Mindestfallzahl zum Erreichen eines durchschnittlich guten Kompetenzlevels gibt, und wenn ja, wie hoch diese anzusetzen ist.

Wie lässt sich jedoch eine Kompetenz messen? Wir versuchen dies, indem wir die funktionellen Ergebnisse (Organüberleben) und Komplikationsraten betrachten – wohl wissend, dass hierbei auch viele andere Faktoren eine Rolle spielen als das nur operative Können des Transplanteurs.

Wir haben sämtliche an der Universitätsklinik Bonn durchgeführten Leichennierentransplantationen aus 25 Jahren (1985 bis 2010) retrospektiv untersucht. Eingeschlossen wurden insgesamt 437 Operationen von 21 verschiedenen Operateuren verschiedenen Ausbildungsstandes mit einem medianen Follow up von 65 Monaten. Ausgeschlossen wurden Transplantationen von Lebendspendern, da diese ausschließlich vom erfahrensten Operateur, dem Direktor der Klinik, durchgeführt wurden.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1 Patienten**

Wir haben alle an der Universitätsklinik Bonn durchgeführte Leichennierentransplantationen aus 25 Jahren (1985 bis 2010) retrospektiv untersucht. Es wurden 437 Operationen von 21 verschiedenen Operateuren durchgeführt mit einem follow up von 0 bis 138 Monaten und einem medianen follow up von 65 Monaten. Ausgeschlossen wurden 44 Lebendspenden; also eine Quote von 10,1%. Exemplarisch separat betrachtet werden drei Operateure mit der zahlenmäßig größten Expertise, um möglichst eine komplette Lernkurve darstellen zu können.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Transplantation 17 bis 75 Jahre alt. Das mittlere Alter betrug 49,64 Jahre. Die Patienten waren überwiegend männlichen Geschlechts (60 %).

Unter den operierten Patienten erhielten 15 Patienten (2,7%) andere Harnableitungen als in Blase, nämlich 4 in ein Conduit (1%), 3 in ein Augmentat (0,7%) sowie 4 in einen Pouch (1%).

Außerdem enthalten sind 41 kombinierte Nieren–Pankreas-Transplantationen (9,6%) und 14 kombinierte Nieren–Leber–Transplantationen (6,2%). Es wurden insgesamt 43 Re–Transplantationen durchgeführt, davon 15 (3,6%) auf der gleichen Seite, 23 (5,5%) auf der Gegenseite und 5 (1,2%) bei schon mehrfach vortransplantierten Patienten.

### **2.2 Statistik**

Die Daten wurden mittels SPSS 20.0 (IBM) für MAC OS X ausgewertet. Durchgeführt wurde zum Vergleich der Gruppen der Mann–Whitney-U-Test, der Chi-Square-Test für Komplikationsraten/Erfahrungsgruppe, Kaplan–Meier–Kurven für das Transplantatüberleben und log-rank für den Vergleich der Überlebensraten. Im Falle von  $p < 0,05$  wurde eine statistische Signifikanz angenommen.



## 2.3 Untersuchte Parameter

Als Parameter zur Untersuchung der operativen Lernkurve wählten wir die Operationszeit, Anastomosenzeit, Komplikationsrate, Revisionsrate und die 1–Jahres–Transplantatfunktion.

### 2.3.1 Operationszeit

Betrachtet wird hier die Schnitt–Naht–Zeit gemessen in Minuten.

### 2.3.2 Anastomosenzeit

Sie entspricht der Warmischämiezeit, also der Zeit, in der das Transplantat sich schon im Empfängerkörper befindet, jedoch noch keinen Anschluss an den Kreislauf hat. Sie endet mit der Freigabe des Blutflusses durch das Transplantat. Die Angabe erfolgt in Minuten.

### 2.3.3 Komplikationsrate

Erfasst wurden alle operativen Komplikationen während des Transplantationseingriffs und bis zu 24 Stunden postoperativ.

### 2.3.4 Revisionsrate

Erfasst wurden alle Komplikationen, welche ein erneutes operatives Eingreifen nötig werden ließen im Zeitraum von 24 Stunden postoperativ bis zu 1 Jahr postoperativ. Separat wurden Eingriffe bis 30 Tage nach der Transplantation erfasst.

### 2.3.5 1–Jahres–Transplantatfunktion

Erfasst wurde die Funktionsfähigkeit des Transplantats nach 12 Monaten postoperativ anhand der Retentionsparameter und der daraus resultierenden nicht vorhandenen Notwendigkeit einer Dialysetherapie. Die 1–Jahres–Transplantatfunktion wurde gewählt, da die direkten Auswirkungen operativer Faktoren in diesem Zeitraum zu Tage treten sollten.

### 3. Resultate

#### 3.1 Operationszeit

Die Operationszeit beschreibt die Schnitt–Naht–Zeit der Transplantation ohne die back table–Operationszeit. Sie betrug zwischen 75 und 780 min mit einer mittleren Dauer von 185,32 min. Diese große Bandbreite bildet die unterschiedlichen Anforderungen von einer einfachen Nierentransplantation bis hin zur kombinierten Nieren–Pankreas–Lebertransplantation oder auch einer aufwendigen Harnableitung ab (Conduit, Pouch, Neoblase).

Die Operateure wurden in 5 Erfahrungsgruppen (Level of experience, LOE) eingeteilt: Gruppe 1 hatte 1 – 10 Transplantationen absolviert, Gruppe 2: 11 - 20, Gruppe 3: 21 - 30, Gruppe 4: 31 - 40 und Gruppe 5 blickte auf einen Erfahrungsschatz von mehr als 40 Operationen.

Gruppe 1 / LOE 1	Gruppe 2 / LOE 2	Gruppe 3 / LOE 3	Gruppe 4 / LOE 4	Gruppe 5 / LOE 5
1–10 Operationen	11–20 Operationen	21–30 Operationen	31–40 Operationen	über 40 Operationen

Tab.3: Stratifizierung der Operateure nach Anzahl der durchgeführten Operationen in 5 Erfahrungsgruppen bzw. Level of experience (LOE 1 - 5)

Außerdem zeigen wir exemplarisch zur besseren Analyse der Lernkurve 3 erfahrene Operateure in ihrer individuellen Entwicklung. Hierbei wurden die durchgeführten Operationen stratifiziert in die Operationen Nummer 1 – 10, 11 – 20, 21 – 30 und über 30 (Tab.4).

Operateur 1	1.-10. Operation	11. – 20. Operation	21.-30. Operation	>30. Operation
Operateur 2	1. – 10. Operation	11. – 20. Operation	21. – 30. Operation	>30. Operation
Operateur 3	1. – 10. Operation	11. – 20. Operation	21. – 30. Operation	> 30. Operation

Tab.4: Stratifizierung ausgewählter Operateure nach Stadien der Ausbildung anhand der 1. – 10., 11. – 20., 21. – 30. und > 30. Operation

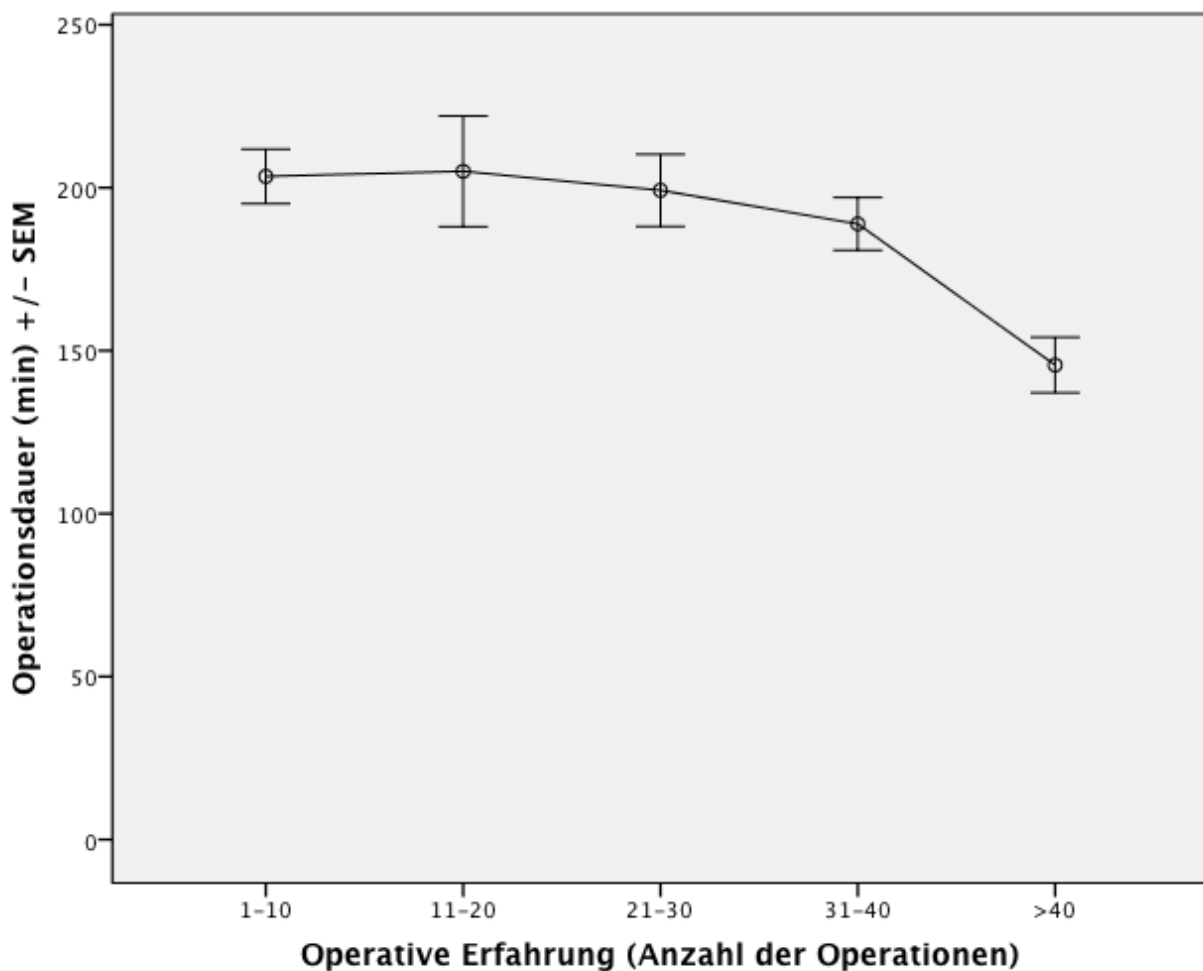


Abb.11: Die Grafik zeigt die Entwicklung der Operationsdauer in Abhängigkeit von der operativen Erfahrung. Die Operateure wurden dafür in 5 Erfahrungsgruppen (Level of experience, LOE) eingeteilt. Gruppe 1: 1 - 10 Transplantationen, Gruppe 2: 11 – 20, Gruppe 3: 21 – 30, Gruppe 4: 31 – 40, Gruppe 5: mehr als 40 Operationen.



Abb.12: Operateur 1: Entwicklung der Operationszeit in Minuten im Verlauf der Ausbildung (56 Operationen)

Die deutlichen längeren Operationszeiten in Einzelfällen sind Operationen mit anderen Harnableitungen als in die Blase zuzuordnen und dementsprechend anders zu werten. Operateur 1 darf als der erfahrenste der 3 ausgewählten Operateure gelten und war daher auch mit Operationen betraut, welche einen höheren Schwierigkeitsgrad erwarten ließen.

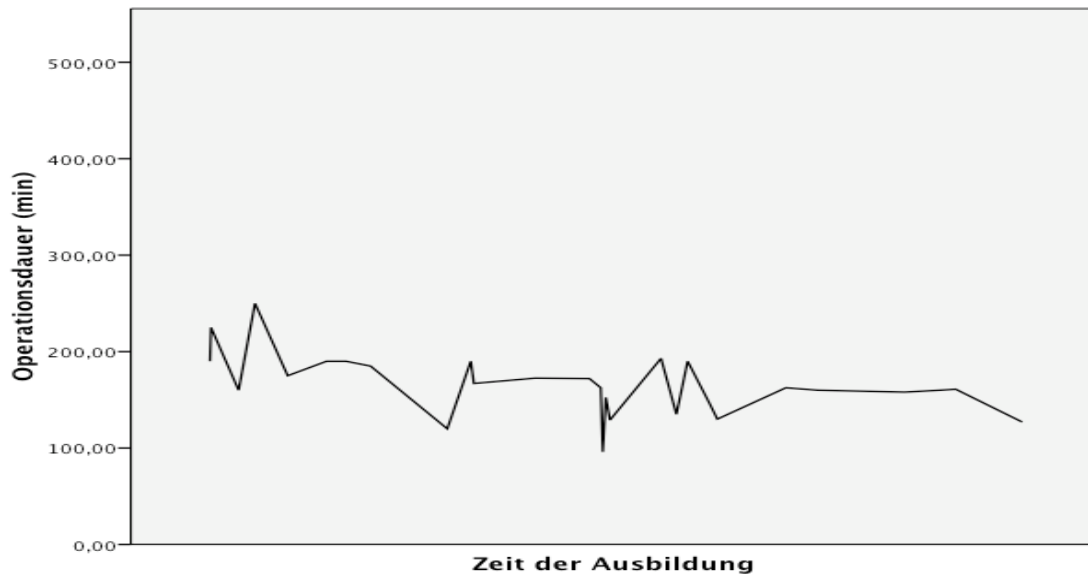


Abb.13: Operateur 2: Entwicklung der Operationszeit in Minuten im Laufe Ausbildung (33 Operationen)



Abb.14: Operateur 3: Entwicklung der Operationszeit in Minuten im Laufe der Ausbildung (44 Operationen)

Eine Tendenz hin zu kürzeren Operationszeiten ist allen drei Operateuren gemein. Dies ist normal und war zu erwarten. Zu erkennen ist aber, dass sowohl die ersten Operationszeiten als auch die entstehende mittlere Operationsdauer individuell unterschiedlich sind und im Verlauf auch bleiben.

### **3.2. Anastomosenzzeit**

Die Anastomosenzzeit beschreibt die Zeit zwischen dem Platzieren des Transplantats im Empfängersitus bis zur Freigabe des Blutstroms durch das Transplantat. Sie ist somit gleichbedeutend mit der Warmischämiezeit des zu transplantierenden Organs, also der Zeit zwischen Kühlung und Oxygenierung durch den Empfängerkreislauf. Die Anastomosenzzeit betrug zwischen 22 und 200 min mit einer mittleren Zeit von 51,56 min (Abb.15). Bei kombinierten Transplantationen ist hier nur die Zeit der Nierentransplantation gemeint. Unbeachtet sind die Zeiten der anderen Transplantate, z.B. Leber.

Festzustellen ist eine deutliche Reduktion der benötigten Zeiten mit zunehmender Erfahrung der Operateure. So beträgt die Warmischämiezeit anfangs etwa 65 Minuten. Dieser Wert sinkt schnell unter 60 Minuten. Der 40–Minutenwert in der höchsten Erfahrungsgruppe erklärt sich aus den nur wenigen Operateuren in dieser Gruppe und der Tatsache, dass diese Operateure ohnehin als die versiertesten und besten der Abteilung zu gelten haben.

Die Tendenz zur Reduktion der Anastomosenzzeit ist auch bei den drei individuell betrachteten Operateuren zu sehen (nicht abgebildet).

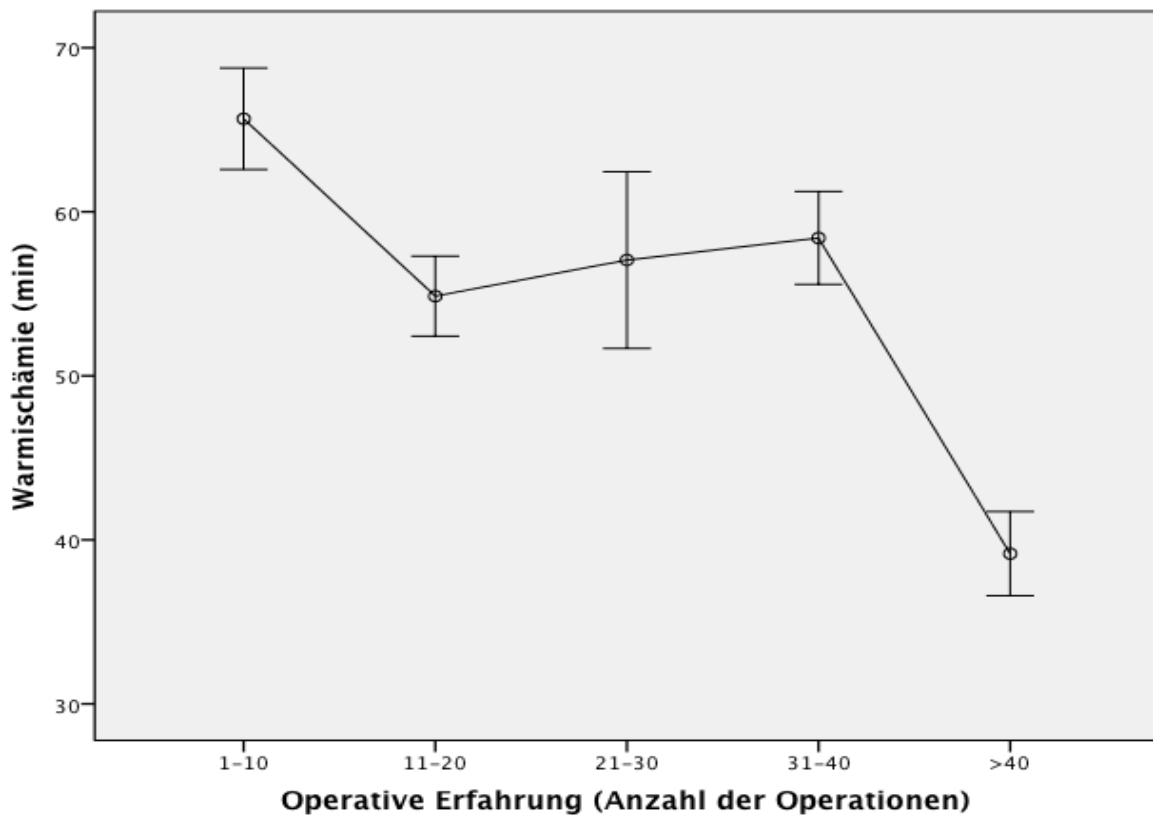


Abb.15: Entwicklung der Anastomosenzzeit (Warmischämiezeit) in Minuten in den verschiedenen Erfahrungsgruppen

### 3.3 Komplikationen

Es traten 10 (2,6%) Harnleiterstenosen auf. Davon waren 5 (1,3%) revisionsbedürftig. Wir beobachteten 28 (7,1%) Arterienstenosen. Davon erschienen uns 11 revisionsbedürftig: 10 (2,6%) operativ und 1 (0,3%) radiologisch interventionell.

Lymphozelen und/oder postoperative perirenale Hämatome wurden in 55% der Fälle diagnostiziert. Erfasst wurden hier sämtliche im sonografischen Befund dokumentierte Flüssigkeitsansammlungen postoperativ. Einbezogen sind daher alle Lymphozelen und Hämatome und ggf. Urinome. In den allermeisten Fällen waren diese Befunde nicht therapiebedürftig; 47 (10,75%) Befunde waren jedoch revisionsbedürftig.

### **3.4 Revisionsraten**

Erfasst wurden alle interventionsbedürftigen Komplikationen von 24 Stunden bis zu einem Jahr postoperativ. Stratifiziert wurde nach den oben genannten Erfahrungsgruppen 1 – 5. Außerdem wurde nach den schon bekannten Operateuren unterteilt und der individuelle Verlauf jeweils dargestellt.

Die Darstellung der Revisionen nach 30 Tagen ist mit den Revisionen 12 Monate postoperativ gleichzusetzen, da die Revisionen nur bis 30 Tage postoperativ auftraten.

Insgesamt betrug die Rate der revisionsbedürftigen Eingriffe 23% (Tab.5). Dies ist eine beachtlich geringe Rate im Vergleich zu high-volume-Centern und zur Literatur (Eufrazio et al., 2011; Cash et al., 2012; Harbell et al., 2012).



Revisionsgrund	LOE 1	LOE 2	LOE 3	LOE 4	LOE 5	Gesamt
Thrombose iliaca	0	0	1 (1,1 %)	0	0	1 (1,1 %)
Anastomose	8 (8,9 %)	2 (2,2 %)	2 (2,2 %)	2 (2,2 %)	0	14 (15,6 %)
Harnleiter	2 (2,2 %)	0	3 (3,3 %)	0	0	5 (5,6 %)
Hämatom	6 (6,7 %)	11 (12,2 %)	5 (5,6 %)	3 (3,3 %)	2 (2,2 %)	27 (30 %)
Lymphozele	6 (6,7 %)	7 (7,8 %)	5 (5,6 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)	20 (22,2 %)
Chirurgische Komplikation	3 (3,3 %)	4 (4,4 %)	1 (1,1 %)	0	0	8 (8,9 %)
Kapselruptur	0	1 (1,1 %)	0	0	0	1 (1,1 %)
Urinom	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)	0	0	0	3 (3,3 %)
Funktionsloses Transplantat	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)	0	0	0	2 (2,2 %)
Nierenvenen- thrombose	1 (1,1 %)	2 (2,2 %)	0	0	0	3 (3,3 %)
Transplantat- explantation	2 (2,2 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)	0	0	5 (5,6 %)
Radiologische Embolisation (AV – Fistel)	1 (1,1 %)	0	0	0	0	1 (1,1 %)
<b>Gesamt</b>	<b>32</b> (35,6 %)	<b>31</b> (34,4 %)	<b>18</b> (20 %)	<b>6</b> (6,7 %)	<b>3</b> (3,3 %)	<b>90</b> (100 %)

Tab.5: Gezeigt sind alle Revisionen geordnet nach Erfahrungsgruppen LOE 1 – 5 und Indikationen, für die grafische Darstellung siehe Abb.16

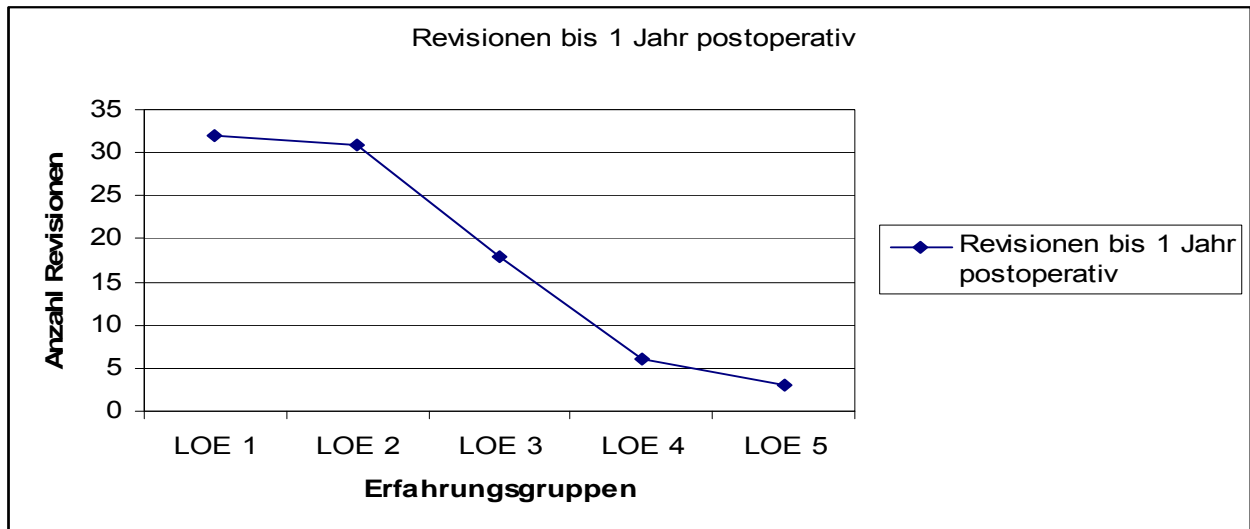


Abb.16: Dargestellt sind alle Revisionen im Zeitraum von 24 Stunden bis zu 12 Monaten postoperativ (Anzahl) und ihre Verteilung auf die Erfahrungsgruppen 1 – 5

Klar zu sehen ist hier die Tendenz zu weniger Revisionen im Verlauf der Lernkurve. Über 80% der Revisionen verteilen sich auf die Erfahrungsgruppen 1 – 3. Der restliche Anteil von unter 20% ist den Erfahrungsgruppen 4 und 5 zuzuordnen.

Exemplarisch sind die zahlenmäßig bedeutendsten Revisionsgründe, Hämatome/Lymphozelen und Probleme an den Gefässanastomosen, grafisch dargestellt (Abb.17, 18).

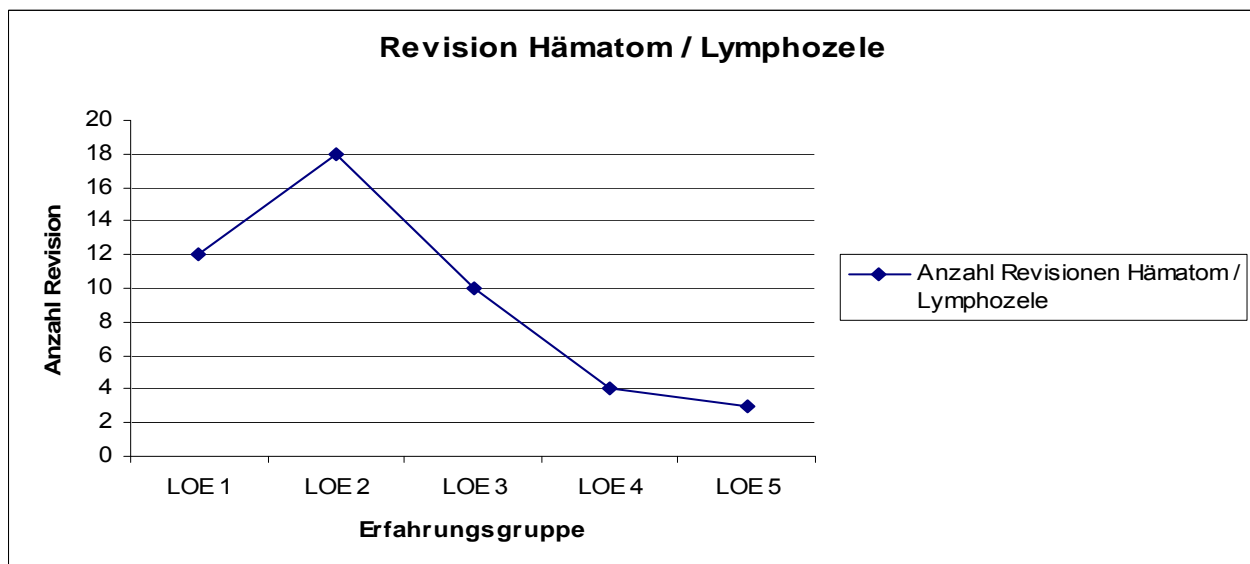


Abb.17: Dargestellt sind alle Revisionen auf Grund von Hämatom oder Lymphozele im Zeitraum von 24 Stunden bis 12 Monate postoperativ und ihre Verteilung auf die Erfahrungsgruppen 1 – 5

Auch hier ist der oben beschriebene Trend zu beobachten. 40 von insgesamt 47 (entsprechen 85%) Revisionen werden von den Erfahrungsgruppen 1 – 3 verursacht; nur 7 von den LOE 4 und 5.

Bemerkenswert ist im Unterschied zu den anderen betrachteten Subgruppen der höchste Anteil in der Erfahrungsgruppe 2 anstatt wie sonst in 1. Zu vermuten ist hier als Ursache die Reduktion oder die Abwesenheit der Assistenz eines erfahreneren, anleitenden Transplantateurs, also die ersten eigenständigen Schritte des Lernenden.

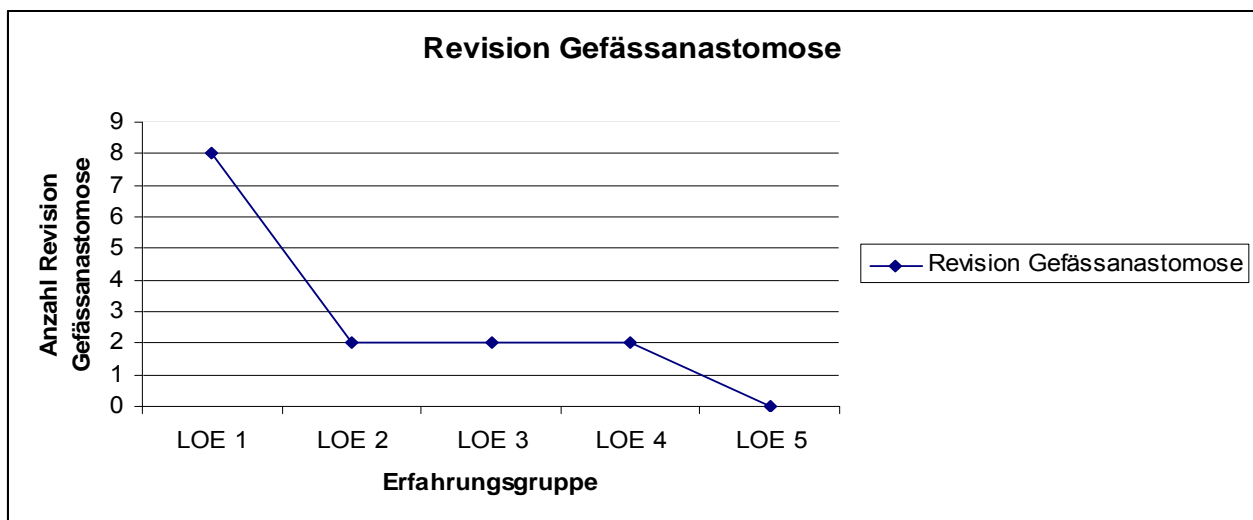


Abb.18: Dargestellt ist die Anzahl der Revisionen auf Grund von Problemen an den Gefässanastomosen und ihre Verteilung auf die Erfahrungsgruppen

Bei den revisionsbedürftigen Gefässanastomosen wiederholt sich das Bild der Gesamtbetrachtung, nämlich einer Abnahme im Verlauf der Lernkurve mit einer Verteilung von 12 zu 2 (86% zu 14%) in den Erfahrungsgruppen 1 – 3 zu 4 und 5.

Bei der individuellen Betrachtung der drei ausgewählten Operateure zeigt sich insgesamt eine Tendenz nach unten, also zu weniger Komplikationen. Dieses Ergebnis war zu erwarten.

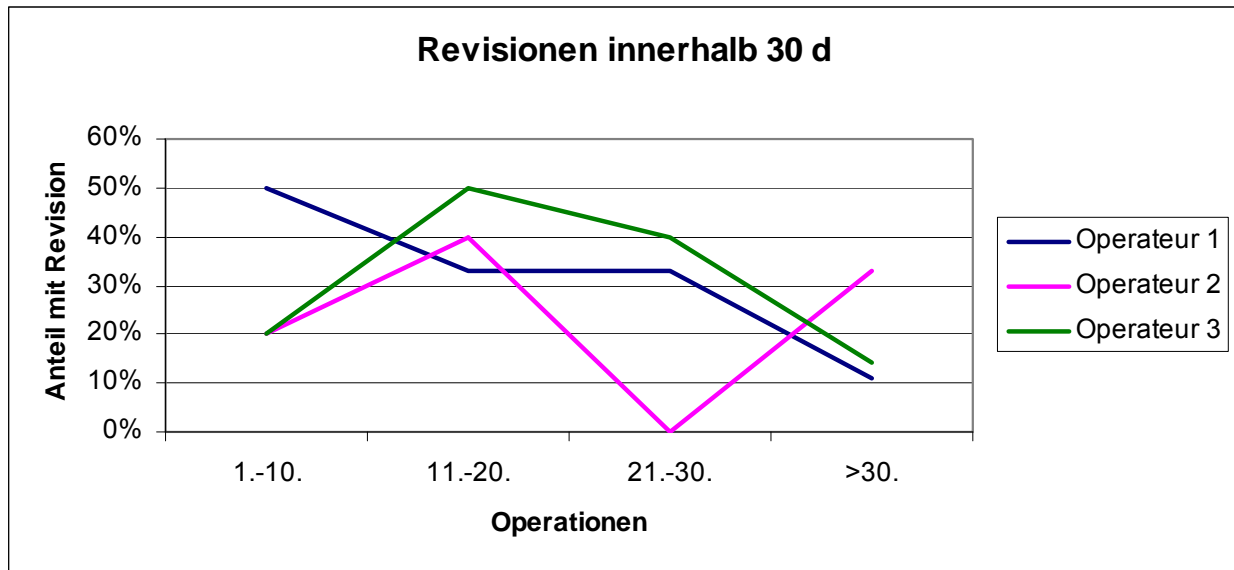


Abb.19: Dargestellt sind die Anteile an Revisionen von insgesamt durchgeführten Operationen in den Ausbildungsabschnitten 1. - 10., 11. - 20., 21.- 30., > 30 der ausgewählten Operateure 1 - 3

Operateur 1 und 3 zeigen klar eine Entwicklung in Richtung 10 % Revisionsanteil. Bei Operateur 2 ist zu bemerken, dass er lediglich 33 Operationen durchgeführt hat und daher bei einer Revision von Operation 31 bis Operation 33 der Anteil zwar statistisch momentan 33% beträgt. Es ist allerdings anhand der vorherigen Tendenz nicht von einer solch hohen Rate auszugehen.

Insgesamt ist also von einer Abnahme der revisionsbedürftigen Situationen im Laufe der Ausbildung auszugehen. Man kann ab einer Revisionsrate von ca. 10% von einem Plateau der Lernkurve und von einem sehr gut akzeptablen Niveau sprechen.

### 3.5 1-Jahres-Transplantatfunktion

Die 1-Jahres-Transplantatfunktion lässt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Erfahrungsgruppen erkennen (Abb.20). Dieselbe Tendenz sieht man auch in der individuellen Betrachtung der 3 ausgewählten Operateure im Laufe ihrer operativen Ausbildung in der Nierentransplantation (Abb.21).

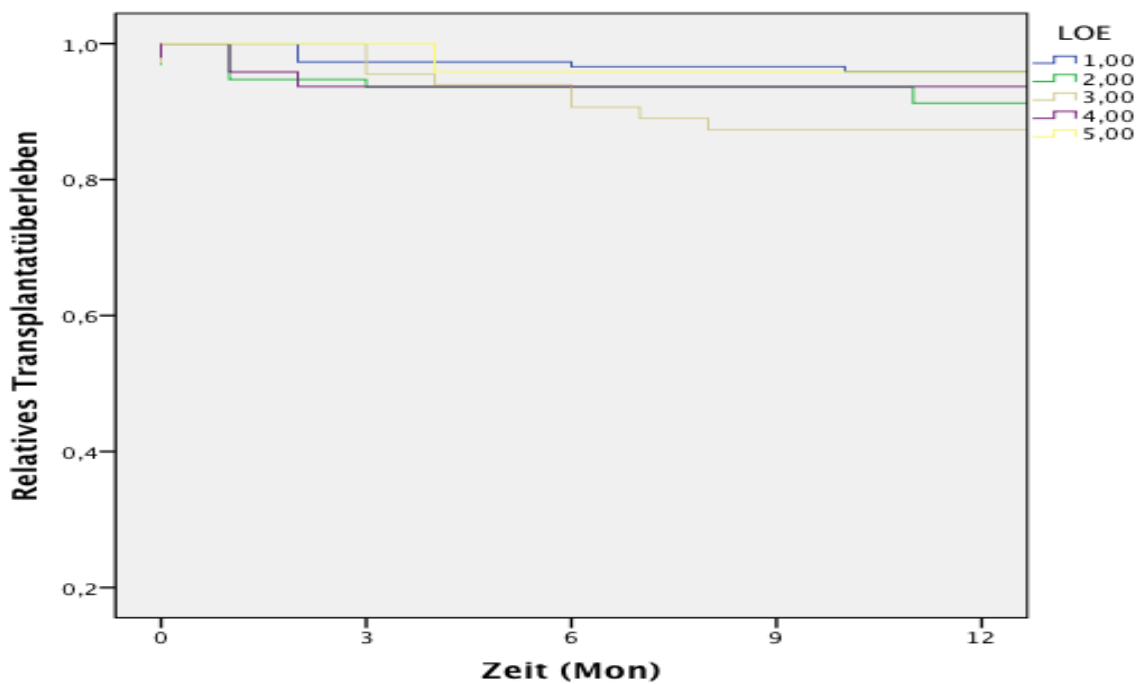


Abb.21: Dargestellt ist das relative Transplantatüberleben in Monaten und Prozenten unterteilt in die verschiedenen Erfahrungsgruppen (Levels of experience, LOE). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied

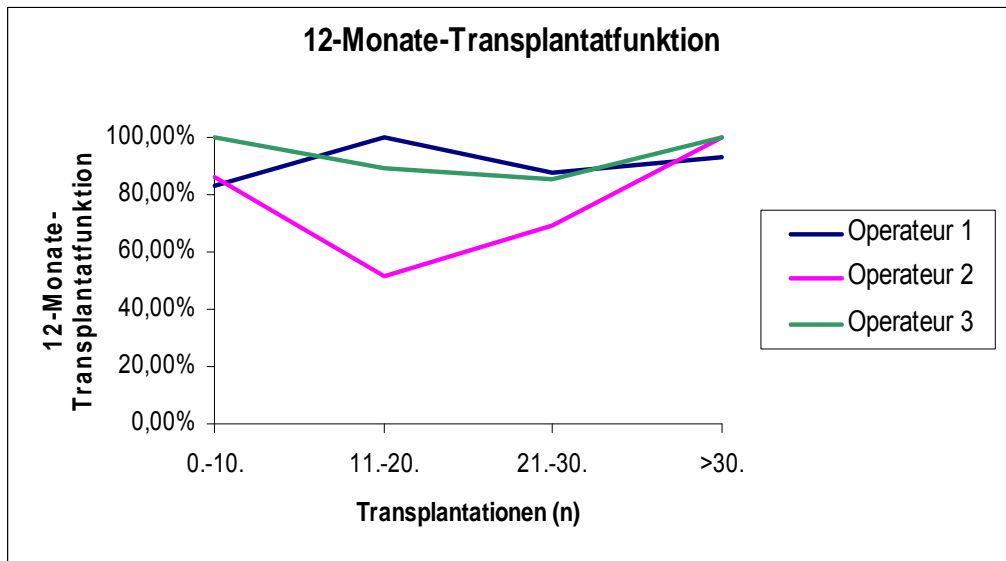


Abb.21: Anteilige 1-Jahres-Transplantatsfunktionen stratifiziert nach 1. - 10. Operation, 11. - 20. Operation, 21. - 30. Operation und > 30. Operation der ausgewählten Operateure 1 - 3

Gezeigt ist die 1-Jahres-Transplantatfunktion stratifiziert nach Anzahl der bisher durchgeführten Transplantationen. Man sieht bei Operateur 2 und 3 ein initiales Absinken der Raten, was wahrscheinlich der Reduktion der Assistenz eines erfahreneren Transplantateurs geschuldet ist. Anschließend steigt die Kurve auf eine sehr gute Rate von über 90% (Operateur 1) bzw. von 100% Operateur 2 und 3 an. Bei 30 Operationen kann daher von einem Plateau in der Lernkurve und einer international vergleichbaren Qualität mit allen anderen, auch high-volume-Centern gesprochen werden.

Dass diese guten Ergebnisse auch im weiteren follow up Bestand haben, zeigen die Transplantatfunktionsraten nach 5 und 10 Jahren, welche noch im Verlauf aufgeführt sind (Abb.22). Sie sind nochmals stratifiziert nach den 5 Erfahrungsgruppen.

Der stärkere Abfall in der Gruppe 5 ist sicher nicht mehr auf operative Faktoren zurückzuführen. Erfreulich ist jedoch zu sehen, dass die guten Ergebnisse der Gruppe 1 durchaus nachhaltig sind bis zur 10-Jahres-Marke und hier immer noch über beachtlichen 80% liegen.

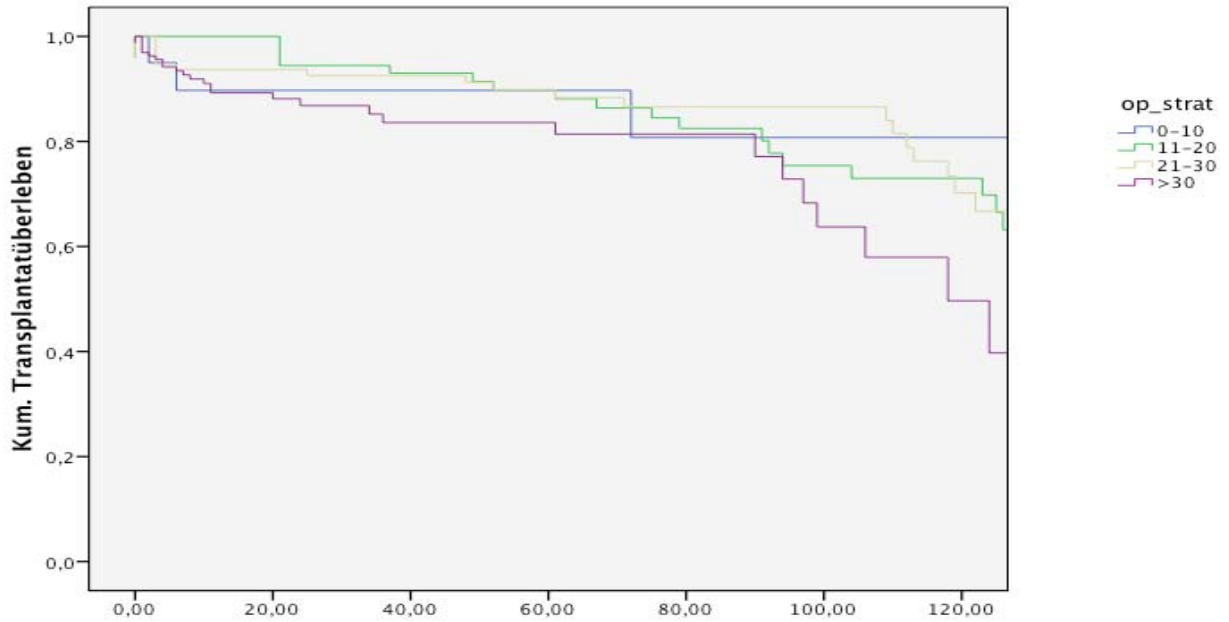


Abb.22: Dargestellt ist das kumulierte Gesamtüberleben in Prozent sowie in Monaten. Stratifiziert wurde nach 1. – 10. Operation, 11. – 20. Operation und 21. bis 30. Operation aller untersuchten Operateure

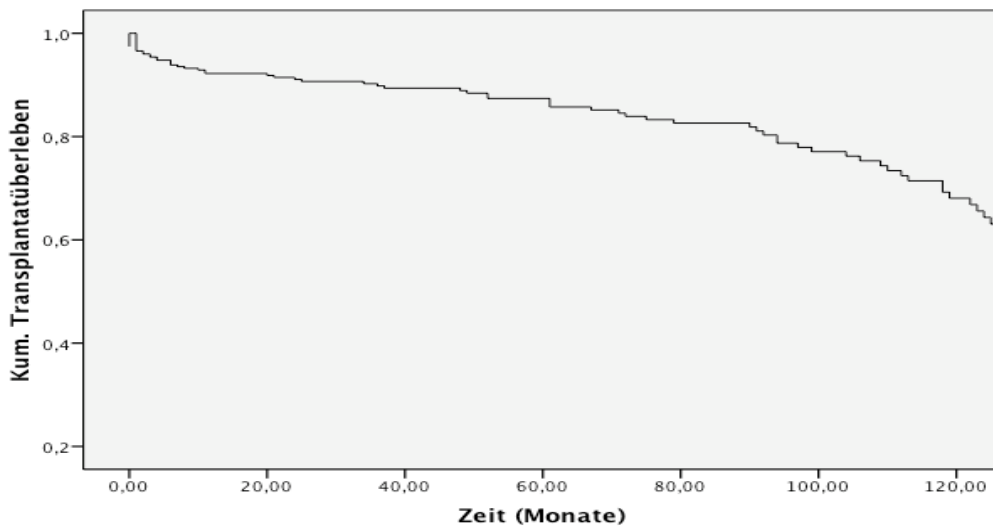


Abb.23: Dargestellt ist das kumulierte Transplantatüberleben aller untersuchten Transplantate in Monaten und Prozenten

## 4. Diskussion

Die Nierentransplantation stellt eine relativ neue Therapieform dar und nimmt eine Vorreiterfunktion für eine neue Fachdisziplin, die Transplantationsmedizin ein. Durch den wissenschaftlich-medizinischen Fortschritt sind die Möglichkeiten der Nierentransplantation ständig erweitert worden: von anfangs genetisch identischen Spender-Empfängerpaaren über Leichennierenspendern bis hin zu blutgruppenunterschiedlichen Donor-Empfänger-Situationen heute.

In der Literatur ist die operative Erfahrung des Transplantateurs bei der Nierentransplantation kein Faktor, welcher sich maßgeblich auf das outcome auswirkt, und zwar weder hinsichtlich des 1-Jahres-Transplantatüberlebens noch die längerfristige Transplantatfunktion (Gjertson, 1990),(Terasaki et al., 1998).

Beim genauen Hinsehen zeigt sich aber, dass z.B. nachts transplantierte Organe schlechtere Transplantatüberlebensraten haben und es natürlich von Vorteil ist, einen möglichst erfahrenen Transplantateur am Operationstisch zu haben (Seow et al., 2004; Fechner et al., 2008b).

Auch wenn die Nierentransplantation keine Anfängeroperation darstellt, sondern durch ausgebildete Operateure praktiziert wird, gibt es eine Lernkurve. Diese rührt zum Einen daher, dass die Operateure Urologen oder Viszeralchirurgen sind und keine Gefäßchirurgen. Zum Anderen weist jede operative Prozedur eine gewisse Lernkurve auf, selbst wenn die Einzelbestandteile der Operation aus anderen Zusammenhängen beherrscht werden.

Für die Nierentransplantationen in Bonn ist eine operative Lernkurve noch nicht aufgrund klinischer Daten untersucht worden. Insgesamt existieren in der Fachliteratur lediglich zwei Arbeiten zu diesem Thema. Eine Studie von Martins P.N. aus Boston stammt aus dem Jahre 2006 und zeigt die operative Lernkurve in einem Mausmodell (Martins, 2006).



Eine weitere Arbeit von Cash H. aus Berlin aus dem Jahre 2012 untersucht auf der Basis retrospektiver, klinischer Daten eines high-volume-Centers mit 135 Lebertransplantationen im Jahr (2011, Jahresbericht DSO) die operative Lernkurve anhand eines Vergleichs zweier Gruppen von Operateuren (Cash et al., 2012).

Doch wie ist die Qualität an einem kleineren Zentrum? Wie sieht es aus, wenn der Operateur noch in der Ausbildung ist?

Die wissenschaftliche Auswertung der bisherigen Erfahrungen zeigt, dass in besonderem Maße das Zusammenspiel und die Qualität von präoperativen, operativen und postoperativen Faktoren bis hin zur ambulanten Nachbetreuung über viele Jahre den Erfolg der Transplantation sichern.

Die Zusammenführung und Optimierung aller dieser Faktoren in einem Krankenhaus oder zumindest einer vernetzten medizinischen Versorgungsstruktur auf der Grundlage der Prinzipien der Evidence based Medicine führt zu einem sogenannten Zentrumseffekt (Gjertson, 1990; Gjertson, 2001; Gjertson, 2005). Hierunter versteht man eine Spezialisierung und eine damit verbundene Standardisierung in all den notwendigen, einflussnehmenden Faktoren auf eine Operation oder ein Verfahren, welche zu einer konstanten, überdurchschnittlichen Versorgungsqualität im Vergleich zu entsprechend nicht spezialisierten Versorgungseinrichtungen führt.

Die Universitätsklinik Bonn ist ohne Zweifel aufgrund der hier vorgestellten Ergebnisse als ein solches Zentrum anzusehen, trotz ihrer verhältnismäßig geringen Fallzahlen in der Transplantationsmedizin.

Unter der Maxime der Kostenreduktion im Gesundheitswesen sind die Lernkurve bei operativen Eingriffen und das damit verbundene Konzept von vermeintlich qualitätssichernden Mindestfallzahlen immer wieder in der Diskussion. Ein in meinen Augen wichtiger Unterschied besteht hier zwischen der gesundheitspolitisch und gesundheitsökonomisch forcierten Umstrukturierung der medizinischen Versorgungslandschaft hin zu großen spezialisierten Zentren und der tatsächlich wissenschaftlich-medizinischen Grundlage für solche Forderungen.

Nicht nur unsere Daten zeigen, dass eine differenzierte Prüfung angebrachter ist als die Generalisierung eines ökonomischen Konzepts. Die Fallzahl allein ist offensichtlich kein Qualitätskriterium. Auch ihre Erhöhung erzeugt nicht automatisch eine höhere Qualität (Gjertson, 1990).

Betrachtet man das kumulierte Transplantatüberleben im Vergleich zu internationalen Daten, so zeigt sich, dass die in Bonn erreichten Funktionsraten trotz relativ geringer Fallzahlen erheblich über dem Durchschnitt liegen. So beträgt das 5-Jahres-Transplantatüberleben über 90% in Bonn. Zum Vergleich: Die CTS-Studie der DSO beschreibt für die Leichennierentransplantation ein 5-Jahres-Transplantatüberleben von 70% (Abb.24). Diesen Wert erreichen die Bonner Transplantationen erst nach 10 Jahren (Abb.25).

Auch das schon vorher erwähnte high-volume-Center erzielt eine 5-Jahres-Rate von „nur“ 88% (Cash et al., 2012).

Unter Einbeziehung von Lebendspendentransplantationen beträgt nach Angaben der DSO die 5-Jahres-Rate im internationalen Durchschnitt 80%. Werden die Lebendspendentransplantationen deutschlandweit betrachtet, beträgt der Wert nach 5 Jahren 86%.

Das kumulierte Transplantatüberleben der in Bonn operierten Patienten liegt trotz des geringen Anteils von lediglich 10 % Lebendspenden auf diesem Niveau. Die Ergebnisse der Bonner Nierentransplantationen sind also in Bezug auf das Transplantatüberleben sowohl in Deutschland als auch international als überdurchschnittlich anzusehen. Diese Ergebnisse werden erzielt bei nur etwa 25 – 40 Nierentransplantationen pro Jahr (aktuell 31 Leichennierentransplantationen 2011 laut Jahresbericht DSO).

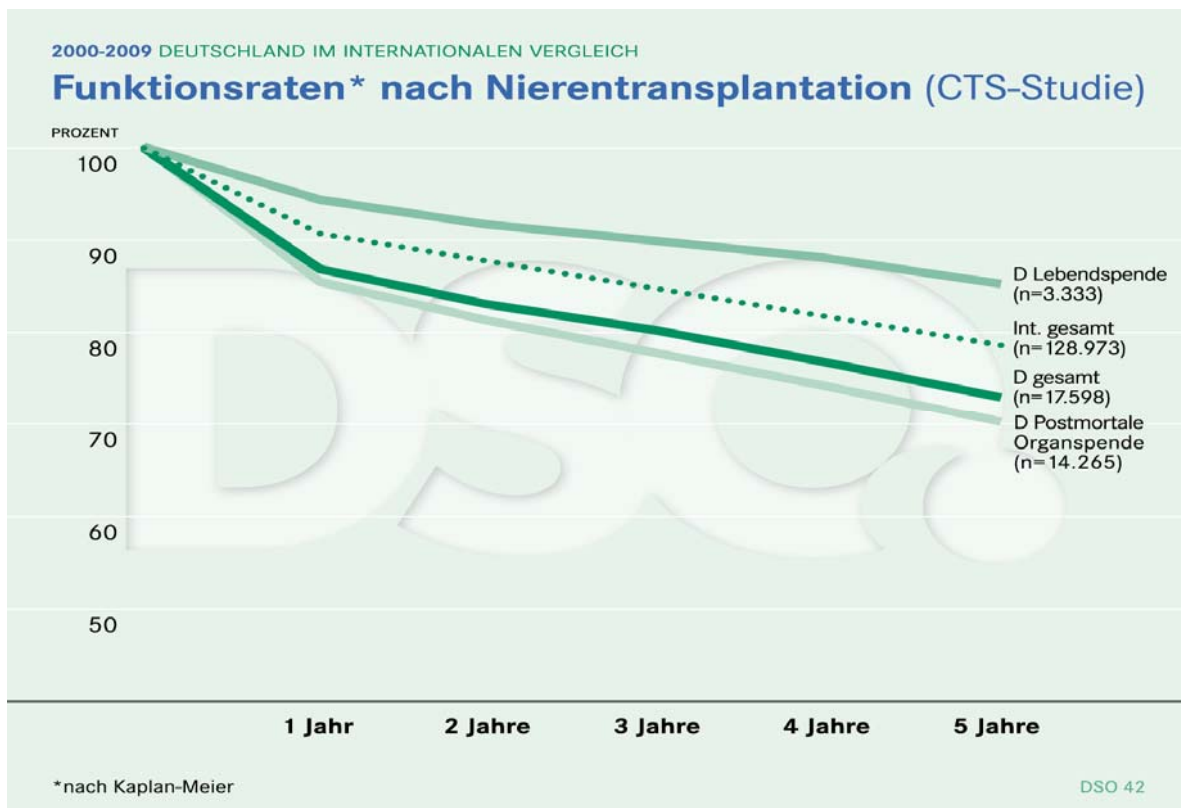


Abb.24: Kumulatives Transplantatüberleben im Vergleich Deutschland - International (DSO)

Einschränkend zur Aussagefähigkeit dieser Arbeit muss gesagt werden, dass sie lediglich retrospektive Daten auswertet. Außerdem stammen die zu Grunde liegenden Daten ausschließlich aus einem Zentrum, nämlich der Universitätsklinik in Bonn.

Schwierig gestaltet sich auch, die tatsächliche operative Qualität eines Operators im Laufe seiner Ausbildung zu bewerten. Anfangs wird immer in Anwesenheit eines erfahrenen Transplantateurs operiert, auch wenn „auf dem Papier“ der Auszubildende als Operateur geführt wird. Das Operationsergebnis fällt dadurch besser aus, als es dem Operateur allein anzurechnen ist. Es folgt eine Phase der alleinverantwortlichen Operationsarbeit. Hier entsteht eine Delle oder ein Tal in der Lernkurve, welches dann wieder aufgeholt wird. Dieser Effekt ist besonders gut bei den Operateuren 2 und 3 zu sehen (Abb.19 und 21).

Hinzu kommt der Einfluss der Arbeit des nichtärztlichen Personals. Auch deren Erfahrung und Expertise kann ein gutes Ergebnis befördern oder erschweren, ohne dass sich dieser Einfluss in unserer Betrachtung nachweisen lässt. Das gleiche ist zu sagen für die Qualität der Arbeitsabläufe, des koordinierten Zusammenspiels aller Beteiligten vom Chefarzt bis zur Putzkraft. Hierdurch wird ein gutes Operationsergebnis ebenso begünstigt oder behindert. Solche und ähnliche Faktoren, welche in einzelnen Situationen vielleicht entscheidend den Ausgang einer Operation beeinflussen können, bleiben in dieser Untersuchung unbeachtet.

## 5. Zusammenfassung

Eine Vielzahl von Erkrankungen führt mittelbar oder unmittelbar zu einer Einschränkung der Nierenfunktion, einer Niereninsuffizienz. Diese kann in verschiedenen Stadien bis hin zu einem vollständigen Versagen der Nierenfunktion, einer terminalen Niereninsuffizienz, auftreten.

Die Nierentransplantation ist die Therapie der Wahl der terminalen Niereninsuffizienz. Sie stellt allerdings ein komplexes Therapieschema dar, dessen Erfolg vom Zusammenwirken vieler Faktoren abhängt. Die operative Qualität der Transplantation ist nur ein Mosaikstein in diesem Zusammenspiel. Der Eingriff selbst erfordert organisatorische, fachliche und operativ-technische Qualifizierung. Die operative Komponente ist mit der entsprechenden Grundlagenausbildung und etwas Begabung erstaunlich schnell zu erlernen.

Zur Beschreibung eines Ausbildungsverlaufs wird häufig eine Lernkurve verwendet. Diese zeigt nach einem anfänglichen Anstieg meist einen plateauhaften Verlauf. Man geht davon aus, dass an dieser Stelle, also nach dieser Anzahl an operativen Eingriffen, eine ausreichend gute, gleichbleibende operative Qualität zu erwarten ist. Diese Lernkurve verläuft jedoch für jeden Eingriff und jeden Operateur unterschiedlich und ist daher nicht verallgemeinerbar.

Die operative Lernkurve bei der Nierentransplantation ist vergleichsweise flach; schon nach einer relativ geringen Anzahl von ca. 30 Operationen zeigt sich ein Plateau. Die Operateure arbeiten dann zwar schneller und komplikationsärmer; doch schlägt sich dieser Lernfortschritt nicht in einem besseren Transplantatüberleben nieder. Das bedeutet, dass die Nierentransplantation auch in einem Ausbildungszentrum eine sichere Therapie ist, deren operative Qualität sowohl nationalen als auch internationalen Standards entspricht.

Kleine Transplantationszentren - gemessen an der Zahl der durchgeführten Transplantationen – erzielen nicht zwangsläufig schlechtere Ergebnisse (Gjertson, 1990),(Gjertson, 2005).

Eine differenzierte Betrachtung ist notwendig, um die Qualität eines Zentrums zu bewerten. Am Beispiel der Bonner Klinik wird gezeigt, dass die Nierentransplantation auch in einem Zentrum mit relativ kleinen Fallzahlen und Operateuren, welche zum Teil noch in der Ausbildung sind, eine sichere Therapie mit sehr guten, überdurchschnittlichen Ergebnissen ist. Die ausschließliche Betrachtung der Fallzahlen reicht folglich zur Ermittlung der Operationsqualität nicht aus.

## 6. Literaturverzeichnis

- Atray NK, Moore F, Zaman F, Caldito G, Abreo K, Maley W, Zibari GB. Post transplant lymphocele: a single centre experience. *Clin Transplant* 2004; 18 Suppl 12; 46-49
- Audard V, Matignon M, Hemery F, Snanoudj R, Desgranges P, Anglade MC, Kobeiter H, Durrbach A, Charpentier B, Lang P, Grimbert P. Risk factors and long-term outcome of transplant renal artery stenosis in adult recipients after treatment by percutaneous transluminal angioplasty. *Am J Transplant* 2006; 6; 1: 95-99
- Bailey SH, Mone MC, Holman JM, Nelson EW. Laparoscopic treatment of post renal transplant lymphoceles. *Surg Endosc* 2003; 17; 12: 1896-1899
- Barba J, Rosell D, Rincon A, Robles JE, Zudaire J, Berian JM, Pascual I, Errasti P. New immunosuppressive therapies and surgical complications after renal transplantation. *Transplant Proc* 2012; 44; 5: 1275-1280
- Bartels M, Becker T, Klempnauer J. Transplantation. In: Berchtold Chirurgie München: Elsevier; 2006: 293-310
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8; 4: R204-212
- Bolke E, Schieren G, Gripp S, Steinbach G, Peiper M, Orth K, Matuschek C, Pelzer M, Lammering G, Houben R, Antke C, Rump LC, Mota R, Gerber PA, Schuler P, Hoffmann TK, Rusnak E, Hermsen D, Budach W. Cystatin C - a fast and reliable biomarker for glomerular filtration rate in head and neck cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2012; 187; 3: 191-201
- Burgos FJ, Pascual J, Quicios C, Marcen R, Fernandez A, Lopez Fando L, Ortuno J. Post-kidney transplant surgical complications under new immunosuppressive regimens. *Transplant Proc* 2006; 38; 8: 2445-2447
- Burmeister D, Noster M, Kram W, Kundt G, Seiter H. Urological complications after kidney transplantation. *Urologe A* 2006; 45; 1: 25-31

- Cakmak A, Akyol C, Can OS, Hazinedaroglu SM. Identification of post-transplant lymphocele using lymphatic mapping with isosulphane blue. *Clin Transplant* 2009; 23; 1: 137-139
- Cash H, Slowinski T, Buechler A, Grimm A, Friedersdorff F, Schmidt D, Miller K, Giessing M, Fuller TF. Impact of surgeon experience on complication rates and functional outcomes of 484 deceased donor renal transplants: a single-centre retrospective study. *BJU Int* 2012; 110; 8: 368-373
- Caskey FJ, Schober-Halstenberg HJ, Roderick PJ, Edenharter G, Ansell D, Frei U, Feest TG. Exploring the differences in epidemiology of treated ESRD between Germany and England and Wales. *Am J Kidney Dis* 2006; 47; 3: 445-454
- Etemadi J, Rahbar K, Haghighi AN, Bagheri N, Falaknazi K, Ardalani MR, Ghabili K, Shoja MM. Renal artery stenosis in kidney transplants: assessment of the risk factors. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7; 503-507
- Eufrazio P, Parada B, Moreira P, Nunes P, Bollini S, Figueiredo A, Mota A. Surgical complications in 2000 renal transplants. *Transplant Proc* 2011; 43; 1: 142-144
- Fechner G, Hauser S, Flacke S, Gerhard T, Muller SC. The role of superselective transcatheter arterial embolisation in management of complications after kidney surgery. *Aktuelle Urol* 2008a; 39; 3: 229-233
- Fechner G, Pezold C, Hauser S, Gerhardt T, Muller SC. Kidney's nightshift, kidney's nightmare? Comparison of daylight and nighttime kidney transplantation: impact on complications and graft survival. *Transplant Proc* 2008b; 40; 5: 1341-1344
- Fechner G, von Pezold C, Hauser S, Gerhardt T, Klehr HU, Muller SC. Impairment of long-term graft function after kidney transplantation by intraoperative vascular complications. *Int Urol Nephrol* 2008c; 40; 4: 869-873
- Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Berg U, Tyden G. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoabsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation* 2008; 85; 12: 1745-1754
- Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Tyden G. Long-term results of ABO-incompatible kidney transplantation with antigen-specific immunoabsorption and rituximab. *Transplantation* 2007; 84; 12 Suppl: S44-47
- Gjertson DW. Center and other factor effects in recipients of living-donor kidney transplants. *Clin Transpl* 2001; 209-221



- Gjertson DW. Revisiting the center effect. *Clin Transpl* 2005; 333-341
- Gjertson DW. Update: center effects. *Clin Transpl* 1990; 375-383
- Guru KA, Perlmutter AE, Butt ZM, Piacente P, Wilding GE, Tan W, Kim HL, Mohler JL. The learning curve for robot-assisted radical cystectomy. *Jsls* 2009; 13; 4: 509-514
- Guthoff M, Wernet D, Steurer W, Heyne N. AB0-incompatible kidney transplantation--case 13/2009. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134; 50: 2577
- Harbell J, Fung J, Nissen N, Olthoff K, Florman SS, Hanto DW, Light J, Bartlett ST, Tzakis AG, Pearson TC, Barin B, Roland ME, Stock PG. Surgical complications in 275 HIV-infected liver and/or kidney transplantation recipients. *Surgery* 2012; 152; 3: 376-381
- Henning BF, Kuchlbauer S, Boger CA, Obed A, Farkas S, Zulke C, Scherer MN, Walberer A, Banas M, Kruger B, Schlitt HJ, Banas B, Kramer BK. Percutaneous transluminal angioplasty as first-line treatment of transplant renal artery stenosis. *Clin Nephrol* 2009; 71; 5: 543-9
- Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Herold, Gerd, 2008
- Hoppner W, Dreikorn K. Technique of multiple organ procurement. Is involvement of urology indicated? *Urologe A* 1998; 37; 4: 395-399
- Janowski R, Abrahamson M, Grubb A, Jaskolski M. Domain swapping in N-truncated human cystatin C. *J Mol Biol* 2004; 341; 1: 151-160
- Kao TW, Huang JW, Hung KY, Chang YY, Chen PC, Yen CJ, Chen YM, Chu TS, Wu MS, Tsai TJ, Wu KD, Wang JD. Life expectancy, expected years of life lost and survival of hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Nephrol* 2010; 23; 6: 677-682
- Kasiske BL. The evaluation of prospective renal transplant recipients and living donors. *Surg Clin North Am* 1998; 78; 1: 27-39
- Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, Rush DN, Vazquez MA, Weir MR. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001; 1 Suppl 2; 3-95
- KDIGO. Definition, Classification and Prognosis in CKD. KDIGO Controversies Conference, London 2009

- Keller F, Dress H, Mertz A, Marckmann G. Financial incentives and dialysis. *Med Klin (Munich)* 2007; 102; 8: 659-664
- Kielstein J. Akutes Nierenversagen. In: *Dialysefibel*. G. Schoenweiß. Bad Kissingen: Abakiss-Verlags GmbH; 2006: 158-171
- Kihm L, Morath C, Zeier M. Immunsuppression after kidney transplantation. *Minerva Urol Nefrol* 2011; 63; 1: 45-57
- Kravetz AJ, Iddings D, Basson MD, Kia MA. The learning curve with single-port cholecystectomy. *Jsls* 2009; 13; 3: 332-336
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130; 6: 461-470
- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67; 6: 2089-2100
- Lucewicz A, Wong G, Lam VW, Hawthorne WJ, Allen R, Craig JC, Pleass HC. Management of Primary Symptomatic Lymphocele After Kidney Transplantation: A Systematic Review. *Transplantation* 2011; 92; 6: 663-673
- Manski D, 2011: *Urologielehrbuch.de*. [www.urologielehrbuch.de](http://www.urologielehrbuch.de) (13.10.2011)
- Martins PN. Learning curve, surgical results and operative complications for kidney transplantation in mice. *Microsurgery year* 2006; 26; 8: 590-593
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11; 2: R31
- Melchior S, Jones J. Urologische Komplikationen nach Nierentransplantation. *Transplantationsmedizin* 2008; 20; 18-20
- Mosena R, Winter E, 2011: *Lernkurve*. <http://wirtschaftslexikon.gabler.de/Archiv/9292/lernkurve-v6.html> (30.05.2011)
- Nakorchevsky A, Hewel JA, Kurian SM, Mondala TS, Campbell D, Head SR, Marsh CL, Yates JR, 3rd, Salomon DR. Molecular mechanisms of chronic kidney transplant

- rejection via large-scale proteogenomic analysis of tissue biopsies. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21; 2: 362-373
- Netter F. *Farbatlanten der Medizin, Band 2: Nieren und Harnwege*. Stuttgart: Thieme-Verlag, 1976
- Niechzial M, Grobe T, Dorning H, Raspe H, Nagel E. Changes in the quality of life after organ transplantations. *Soz Praventivmed* 1999; 44; 4: 171-183
- Oheim D HA, Loertzer H; Fornara P. Ist die Nierentransplantation unter DRG-Bedingungen noch bezahlbar? 14. Treffen Arbeitskreis Nierentransplantation, München 2006, AK Nierentransplantation
- Opelz G, Wujciak T, Dohler B. Is HLA matching worth the effort? Collaborative Transplant Study. *Transplant Proc* 1999; 31; 1-2: 717-720
- Patel NH, Jindal RM, Wilkin T, Rose S, Johnson MS, Shah H, Namyslowski J, Moresco KP, Trerotola SO. Renal arterial stenosis in renal allografts: retrospective study of predisposing factors and outcome after percutaneous transluminal angioplasty. *Radiology* 2001; 219; 3: 663-667
- Pelzer M. Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) mittels Cystatin C- und Kreatinin basierter Formeln im Vergleich zur <sup>51</sup>Cr-EDTA-Plasma Clearance (Referenzmethode) bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Düsseldorf: Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2012
- Perovic S, Jankovic S. Renal transplantation vs hemodialysis: cost-effectiveness analysis. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66; 8: 639-644
- Racusen LC, Regele H. The pathology of chronic allograft dysfunction. *Kidney Int* 2010; 78 Suppl 119; S27-S32
- Riedmiller H, Gerharz EW. Antireflux surgery: Lich-Gregoir extravesical ureteric tunnelling. *BJU Int* 2008; 101; 11: 1467-1482
- Savage CJ, Vickers AJ. Low annual caseloads of United States surgeons conducting radical prostatectomy. *J Urol* 2009; 182; 6: 2677-2679
- Schmelz S, Weidner. *Facharztwissen Urologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2010
- Secin FP, Savage C, Abbou C, de La Taille A, Salomon L, Rassweiler J, Hruza M, Rozet F, Cathelineau X, Janetschek G, Nassar F, Turk I, Vanni AJ, Gill IS, Koenig P, Kaouk JH, Martinez Pineiro L, Pansadoro V, Emiliozzi P, Bjartell A, Jiborn T,

- Eden C, Richards AJ, Van Velthoven R, Stolzenburg JU, Rabenalt R, Su LM, Pavlovich CP, Levinson AW, Touijer KA, Vickers A, Guillonneau B. The learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: an international multicenter study. *J Urol* 2010; 184; 6: 2291-2296
- Seow YY, Alkari B, Dyer P, Riad H. Cold ischemia time, surgeon, time of day, and surgical complications. *Transplantation* 2004; 77; 9: 1386-1389
- Seratnaehai A, Shah A, Bodiwala K, Mukherjee D. Management of transplant renal artery stenosis. *Angiology* 2011; 62; 3: 219-224
- Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW. Impact analysis: a method for evaluating the impact of factors in clinical renal transplantation. *Clin Transpl* 1998; 437-441
- Tyden G, Donauer J, Wadstrom J, Kumlien G, Wilpert J, Nilsson T, Genberg H, Pisarski P, Tufveson G. Implementation of a Protocol for ABO-incompatible kidney transplantation--a three-center experience with 60 consecutive transplantations. *Transplantation* 2007; 83; 9: 1153-1155
- Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO-incompatible kidney transplantation and rituximab. *Transplant Proc* 2005a; 37; 8: 3286-3287
- Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant* 2005b; 5; 1: 145-148
- Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Sedigh A, Lundgren T, Gjertsen H, Fehrman I. The Stockholm experience with ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy. *Xenotransplantation* 2006; 13; 2: 105-107
- Vickers AJ, Savage CJ, Hruza M, Tuerk I, Koenig P, Martinez-Pineiro L, Janetschek G, Guillonneau B. The surgical learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009; 10; 5: 475-480
- Werner W, Zermann DH, Schubert J. Surgical techniques in renal transplantation. *Urologe A* 2003; 42; 3: 328-337
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341; 23: 1725-1730

## **7. Danksagung**

Ich danke vor allen Herrn PD Dr. med. Guido Fechner für seine geduldige und immer motivierende Begleitung und Unterstützung im Rahmen der Betreuung dieser Arbeit. Außerdem danke ich allen sonst Beteiligten, insbesondere meiner Familie, für ihr Verständnis, Tipps und ermunternde Worte.