

ABTEILUNG FÜR ALLGEMEIN-, VISZERAL-, GEFÄß- UND TRANSPLANTATIONSCHIRURGIE

DIREKTOR: UNIV. PROF. DR. MED. CLEMENS SCHAFMAYER - MBA

PANKREASTRANSPLANTATION BEI ENDOKRINER PANKREASINSUFFIZIENZ

EINE ANALYSE VERSCHIEDENER EINFLUSSFAKTOREN IN HINBLICK AUF DAS PATIENTEN- UND TRANSPLANTATÜBERLEBEN

INAUGURALDISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES

DOKTOR DER MEDIZIN (DR. MED.)

VORGELEGT BEI DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER

UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK IM JAHR 2024

VON

LAURA SUSAN PRAHN | GEB. AM 05.08.1994 IN GRIMMA

AUS KÖSTERBECK

VERTEIDIGT AM 24.09.2025

ERSTGUTACHTER: PROF. DR. T.Y. TSUI

EINRICHTUNG: ASKLEIPIOS HARZKLINIK GOSLAR

ZWEITGUTACHTER: UNIV. PROF. DR. S. HINZ

EINRICHTUNG: UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

DRITTGUTACHTER: PROF. DR. SCHMELZLE

EINRICHTUNG: MEDIZINISCHE HOCHSCHULE HANNOVER

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00005518

MEINEM VERSTÄNDNISVOLLEN EHEMANN GEWIDMET,
WELCHER SOWOHL ANTRIEB ALS AUCH RÜCKZUGSORT FÜR MICH BILDET.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	DIABETES MELLITUS: EINE HÄUFIGE STOFFWECHSELERKRANKUNG.....	1
1.1.1	SPÄTKOMPLIKATIONEN.....	2
1.1.2	THERAPIEMÖGLICHKEITEN DES DM I.....	2
1.2	PANKREASTRANSPLANTATION	3
1.2.1	INDIKATION	3
1.2.2	ZAHLEN DER PANKREASTRANSPLANTATION.....	4
1.2.3	ARTEN DER PANKREASTRANSPLANTATION	5
1.2.4	OPERATIONSTECHNIKEN	5
1.2.5	IMMUNSUPPRESSION	7
1.2.5.1	Glukokortikoide	7
1.2.5.2	Polyklonale Antikörper.....	8
1.2.5.3	Calcineurin-Inhibitoren	8
1.2.5.4	mTor-Inhibitoren.....	9
1.2.5.5	Antiproliferative Therapie	10
1.2.5.6	Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten.....	10
1.2.6	BEDEUTUNG DER TRANSPLANTATION IN DER THERAPIE DES DM I.....	10
1.2.7	KONTRAINDIKATIONEN FÜR EINE PANKREASTRANSPLANTATION	11
1.3	DIE PANKREASTRANSPLANTATION AN DER UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK.....	11
1.4	ZIEL DER ARBEIT	13
2	MATERIAL UND METHODIK	14
2.1	STUDIENDESIGN	14
2.2	DATENERFASSUNG	14
2.3	STUDIENINHALT	15
2.3.1	DEFINITION DER ZIELVARIABLEN	15
2.3.2	DEFINITION DER EINFLUSSVARIABLEN	15
2.3.2.1	Spenderspezifische Einflussvariablen	15
2.3.2.2	Empfängerspezifische Einflussvariablen	18

2.3.2.3	Einflussvariablen der operativen Phase	19
2.3.2.4	Einflussvariablen des postoperativen Intervalls	20
2.4	STATISTISCHE AUSWERTUNG	22
3	ERGEBNISSE	23
3.1	ÜBERSICHT	23
3.2	GRUPPENEINTEILUNG DER EMPFÄNGERPATIENTEN.....	23
3.2.1	GRUPPE 1: SHORT-TERM-SURVIVAL.....	24
3.2.2	GRUPPE 2: LONG-TERM-SURVIVAL.....	25
3.2.3	GRUPPE 3: VERY-LONG-TERM-SURVIVAL	26
3.3	DESKRIPTIVE STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	27
3.3.1	SPENDERSPEZIFISCHE EINFLUSSVARIABLEN	27
3.3.1.1	Geschlecht	27
3.3.1.2	Alter zum Todeszeitpunkt.....	27
3.3.1.3	BMI	29
3.3.1.4	Dauer des Aufenthaltes auf ITS	30
3.3.1.5	Intensivtherapie: Katecholamin- und Insulinpflichtigkeit.....	32
3.3.1.6	Höhe der Serum-Lipase während der präoperativen Intensivtherapie	33
3.3.1.7	Höhe des Serum-Kreatinins während der präoperativen Intensivtherapie	35
3.3.1.8	CMV-Infektionsstatus	38
3.3.1.9	Todesursache	38
3.3.1.10	P-PASS.....	38
3.3.2	EMPFÄNGERSPEZIFISCHE EINFLUSSVARIABLEN	40
3.3.2.1	Geschlecht	40
3.3.2.2	Alter	40
3.3.2.3	BMI	42
3.3.2.4	CMV-Infektionsstatus	43
3.3.2.5	Blutgruppe.....	45
3.3.2.6	Makroangiopathie als Risikofaktor für eine schlechte Organperfusion	45
3.3.3	OPERATIVE PHASE	45
3.3.3.1	Venöse Drainage des Pankreastransplantats.....	45

3.3.3.2	Art der Transplantation.....	46
3.3.3.3	OP-Zeit	46
3.3.3.4	CIT der transplantierten Organe	47
3.3.3.5	Retransplantation	48
3.3.4	POSTOPERATIVE PHASE	49
3.3.4.1	Postoperative Komplikationen	49
3.3.4.2	Immunsuppression	52
3.3.4.3	Dauer des ITS-Aufenthaltes	53
3.3.4.4	Postoperative Dialysepflichtigkeit	54
3.3.4.5	Postoperative Insulinpflichtigkeit	54
3.4	BINÄR LOGISTISCHE REGRESSION	55
3.4.1	ZIELVARIABLE 1: TRANSPLANTATVERSAGEN ODER TOD EINES PATIENTEN INNERHALB DER ERSTEN DREI POSTOPERATIVEN MONATE.....	55
3.4.1.1	BLR mit spenderspezifischen Einflussvariablen	55
3.4.1.2	BLR mit empfängerspezifischen Einflussvariablen	56
3.4.1.3	BLR mit Einflussvariablen der operativen Phase	57
3.4.1.4	BLR mit Einflussvariablen der postoperativen Phase	59
3.4.2	ZIELVARIABLE 2: TRANSPLANTATVERSAGEN ODER TOD EINES PATIENTEN INNERHALB DER ERSTEN ZWEI POSTOPERATIVEN JAHRE	61
3.4.2.1	BLR mit spenderspezifischen Einflussvariablen	61
3.4.2.2	BLR mit empfängerspezifischen Einflussvariablen	62
3.4.2.3	BLR mit Einflussvariablen der operativen Phase	63
3.4.2.4	BLR mit Einflussvariablen der postoperativen Phase	64
4	DISKUSSION	66
4.1	ÜBERSICHT	66
4.2	ERGEBNISKRITIK.....	66
4.2.1	SPENDERSPEZIFISCHE EINFLUSSVARIABLEN	66
4.2.1.1	Spendergeschlecht ließ die Zielvariablen unbeeinflusst	67
4.2.1.2	Alter zum Todeszeitpunkt ließ die Zielvariablen unbeeinflusst.....	67
4.2.1.3	BMI erzeugte keine signifikante Beeinflussung.....	68

4.2.1.4	Todesursache übte keinerlei signifikanten Einfluss aus.....	68
4.2.1.5	Dauer des Intensivaufenthalt bot keine signifikante Beeinflussung.....	69
4.2.1.6	CMV-Antikörper-Status erbrachte keinen signifikanten Einfluss	69
4.2.1.7	P-PASS erbrachte keine signifikante Beeinflussung.....	70
4.2.1.8	Katecholamin- und Insulinpflichtigkeit hat keine signifikante Wirkung.....	70
4.2.1.9	Paraklinische Parameter ergeben kontroverse Ergebnisse	71
4.2.1.10	Interaktion zwischen Katecholaminpflichtigkeit und Serum- Kreatinin- Werten	72
4.2.2	EMPFÄNGERSPEZIFISCHE EINFLUSSVARIABLEN	73
4.2.2.1	Signifikanter Einfluss des Patientenalters auf das Langzeitüberleben	73
4.2.2.2	Kein signifikanter Einfluss der Blutgruppe	75
4.2.2.3	Kein signifikanter Vorteil des Geschlechts.....	76
4.2.2.4	Der BMI erzielt signifikante Wirkung auf das Langzeitüberleben	76
4.2.2.5	CMV-Antikörper-Status erwirkte keinen signifikanten Einfluss.....	77
4.2.2.6	Makroangiopathie als Risikofaktor für eine schlechte Organperfusion zeigte keine signifikante Beeinflussung	77
4.2.3	EINFLUSSVARIABLEN DER OPERATIVEN PHASE	78
4.2.3.1	Die Art der Venösen Drainage erzeugte keine signifikante Wirkung	78
4.2.3.2	Art der Transplantation blieb ohne signifikante Beeinflussung.....	78
4.2.3.3	OP-Zeit beeinflusst das direkte postoperative Überleben	79
4.2.3.4	Retransplantation zeigte keine signifikante Wirkung.....	79
4.2.3.5	CIT beeinflusst tendenziell das direkte postoperative Überleben.....	80
4.2.4	EINFLUSSVARIABLEN DER POSTOPERATIVEN PHASE	80
4.2.4.1	Postoperative Komplikationen	80
4.2.4.2	Immunsuppressionsschema zeigte sich nicht signifikant	81
4.2.4.3	Postoperative vorübergehende Dialysepflichtigkeit blieb ohne signifikante.. Wirkung	81
4.2.4.4	Postoperative Insulinpflichtigkeit: Warnhinweis für drohenden Transplantatfunktionsverlust	82
4.2.4.5	Dauer des ITS-Aufenthaltes hatte keinerlei Einfluss	82

4.3	LIMITATIONEN DER STUDIE	83
5	ZUSAMMENFASSUNG	84
6	LITERATURVERZEICHNIS	LXXXVI
7	ANHANG	XCIII
7.1	THESEN	XCIII
7.2	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	XCIV
7.3	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XCVI
7.4	TABELLENVERZEICHNIS	XCVII
7.5	FORMELVERZEICHNIS	XCVIII
7.6	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	XCIX
7.7	CURRICULUM VITAE: LAURA SUSAN PRAHN, GEB. KLINGBERG.....	C
7.8	DANKSAGUNG	CI

1 EINLEITUNG

1.1 DIABETES MELLITUS: EINE HÄUFIGE STOFFWECHSELERKRANKUNG

Der menschliche Körper und seine physiologischen und biochemischen Prozesse beeindrucken auf allen Ebenen durch ihre Komplexität. Regelkreise und Signalkaskaden erzeugen ein hormonelles Gleichgewicht, welches für essentielle Körperfunktionen unverzichtbar ist. Störungen einzelner Steuerelemente können für die Homöostase des Organismus verheerende Folgen nach sich ziehen.

Der Glukosestoffwechsel wird von unterschiedlichen regulierenden Organsystemen beeinflusst und kontrolliert. Ein wichtiges Kontrollzentrum bildet der endokrine Anteil des Pankreas, welcher mittels hormoneller Sekretion eine Erhöhung und Verminderung des Blutzuckerspiegels initiieren kann. Ein wichtiger Botenstoff im Kohlenhydratstoffwechsel ist das, von den β -Zellen des Pankreas produzierte Hormon, Insulin.¹ Durch eine Störung intrinsischer Regulationsmechanismen kann es zu chronischen Hyperglykämien kommen, die bei Erfüllung gewisser Diagnosekriterien als Diabetes mellitus bezeichnet werden. In Abhängigkeit von der Ätiologie des chronisch erhöhten Blutzuckerspiegels, lassen sich verschiedene Arten klassifizieren. Am häufigsten treten in der hiesigen Gesellschaft die Formen des Diabetes mellitus Typ I (DM I) und II auf. Während sich Diabetes mellitus Typ II (DM II) häufig auf dem Boden eines metabolischen Syndroms im höheren Erwachsenenalter entwickelt, spielen beim Typ I immunologische Prozesse eine tragende Rolle. Bei letzterem werden durch humorale und immunzellvermittelte Abwehrprozesse des spezifischen Immunsystems die β -Zellinseln des Pankreas angegriffen und zerstört, was zu einem absoluten Mangel des blutglukosesenkenden Hormons Insulin führt. In Akutsituationen kann sich ein DM I als Hyperglykämisches Koma mit metabolischer Azidose und Hypovolämie manifestieren und bedarf einer zügigen Therapie. Nachfolgend an die Erstmanifestation des Typ I, welche oft im Kindes- und Jugendalter stattfindet, sind jene Patienten bis an ihr Lebensende auf exogene Insulinapplikationen angewiesen und erleiden trotz optimierter Therapieregime oftmals Spätkomplikationen und Einschränkungen der Lebensqualität.² Aufgrund stetig steigender Prävalenzen in den letzten Jahren ist eine adäquate Therapie für das Vermeiden von Spätkomplikationen sowie das Erzielen einer hohen Lebensqualität unabdingbar.³

1.1.1 SPÄTKOMPLIKATIONEN

Bis zur Ausprägung der Spätkomplikationen können Monate bis Jahre vergehen. Prinzipiell entstehen sowohl mikro- und makroangiopathische Komplikationen im Laufe der Erkrankungsdauer.

Die makroangiopathischen Komplikationen, welche die großen und mittleren arteriellen Gefäße betreffen, entstehen durch eine Schädigung der innersten Schicht der Arterien, der Intima. Die Ablagerung von Stoffwechselprodukten führt zur Verkalkung sowie Verdickung der Gefäßwände und somit zur Endotheldysfunktion.⁴ Die daraus resultierende Lumeneinengung der arteriellen Gefäße kann sich klinisch in Form einer koronaren Herzkrankheit (KHK), einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) oder einer arteriellen Verschlusskrankheit der Hirnarterien(CAVK) darstellen. Lebensbedrohliche kardiovaskuläre Ereignisse in Gestalt eines Myokardinfarktes oder eines ischämischen Schlaganfalls können die Folgen sein.²

Durch dauerhaft erhöhte Blutglukosekonzentrationen kommt es im Verlauf zu einer enzym-unabhängigen Glykosylierung von Proteinen der endothelialen Basalmembran. Diese Glykosylierung führt nachfolgend zur Verdickung dieser und somit zur Verstopfung der Kapillargebiete. Diese Form der Gefäßschädigung wird Mikroangiopathie genannt und kann sich in nahezu jedem Kapillargebiet ausbilden. Klinisch lässt sich oft eine diabetische Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie nachweisen, welche zu einer terminalen Niereninsuffizienz, Erblindung und Polyneuropathie führen können. Neuropathie und Durchblutungsstörung können durch synergistisch wirkende pathologische Prozesse ebenfalls zum diabetischen Fußsyndrom führen, welches bei resultierender Nekrose und Gangrän eine Amputation der betroffenen Extremität zur Folge haben kann.²

1.1.2 THERAPIEMÖGLICHKEITEN DES DM I

Ziel der therapeutischen Anstrengungen ist die langfristige Normalisierung des Blutglukosespiegels und Vermeidung von diabetischen Spätkomplikationen. Aufgrund des absoluten Insulinmangels sind die Patienten mit DM I auf Insulingaben angewiesen. Nach adäquater Schulung kann eine intensivierte Insulintherapie (ICT) in Form eines Basis-Boluskonzeptes angewandt werden, um physiologische Insulinspiegel nachzuempfinden. Dies ist entweder in Form einer intensivierten konventionellen Insulintherapie oder einer Insulinpumpentherapie möglich. Die Herangehensweise stützt sich auf die Verabreichung des Basis-Insulinbedarfs in Kombination mit Bolusgaben in Abhängigkeit von den verzehrten Mahlzeiten. Dennoch ist eine häufige subkutane Punktion bei der ICT notwendig und das Risiko für Infektionen bei der Insulinpumpentherapie allgegenwärtig. Zur Verbesserung der physiologischen Blutglukosekonzentrationen kann auch eine operative Therapie in Betracht

gezogen werden. Hierbei werden Inselzellen oder das gesamte Pankreasorgan transplantiert, um eine Unabhängigkeit von der täglichen exogenen Insulinapplikation zu erzeugen.²

1.2 PANKREASTRANSPLANTATION

Mehrmals tägliche Insulinapplikationen und die immer wiederkehrende Fahrt zur Dialyse gehören zum Hauptbestandteil des Tages- und Wochenablaufs vieler Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Rahmen eines DM I. Mit dem Meilenstein der ersten erfolgreichen Pankreas-Nierentransplantation (PNTX) wurde 1966 durch Kelly und Lillehei der Weg für einen neuen therapeutischen Ansatz geebnet.⁵

Nach heutigen Standards unterliegt die Organspendeprozedur erprobten Abläufen. Zunächst muss eine unabhängige Diagnostik zur Feststellung des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls erfolgen und die Zustimmung zur Organspende durch die Angehörigen oder auch durch den Spenderpatienten selbst vorliegen. Anschließend wird bis zum Transplantationszeitpunkt eine organprotektive Intensivtherapie fortgeführt. Weiterhin wird eine ausführliche Diagnostik zur Feststellung von Infektionen oder Organschäden durchgeführt. Die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) begleitet diesen diagnostischen Prozess und plant die Explantation sowie den Transport der Spenderorgane. Die Vermittlung der entnommenen Organe wird nach Meldung des Transplantationsprozesses durch Eurotransplant (ET) übernommen.

Durch die Gründung von ET 1967 entstand eine übergeordnete Organisation, welche die Spender- und Empfängerpatienten aus verschiedenen europäischen Ländern verwaltet und anhand individueller und immunphänotypischer Eigenschaften eine bestmögliche Allokation der vorhandenen Organe vornimmt. Nach Auswahl des passenden Empfängers erfolgt die Implantation der Organe und der Beginn der immunsuppressiven Therapie.⁶

1.2.1 INDIKATION

Die Hauptindikation zur Transplantation der Bauchspeicheldrüse stellt der juvenile Diabetes mellitus (Typ I) mit Nachweis von Autoantikörpern im Blut dar.⁷ Hierbei ist zu beachten, dass die Transplantationsindikation vor allem für Patienten mit terminaler oder präterminaler Niereninsuffizienz zu stellen ist. Bei noch gut erhaltener Nierenfunktion muss eine individuelle Gegenüberstellung von Transplantationsrisiken und –nutzen erfolgen, da auch bei jenen Patienten die klinische Symptomatik der diabetischen Spätfolgen im Verlauf mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit sichtbar werden wird.⁶

Nach schweren abdominellen Traumata und chronischen Entzündungen der Bauchspeicheldrüse kann eine Pankreatektomie angezeigt sein. Auch bei solchen Patienten

kann eine Pankreastransplantation in Erwägung gezogen werden, um das Risiko für Spätschäden zu minimieren und die Lebensqualität zu verbessern.⁸

1.2.2 ZAHLEN DER PANKREASTRANSPLANTATION

Seit des operativen Durchbruchs in der Therapie der Pankreasinsuffizienz 1966, wurde das Verfahren der Pankreastransplantation bis Ende 2020 weltweit über 63.000 Mal praktiziert.⁹ Durch eine Weiterentwicklung der Methodik sowie einer Optimierung von Immunsuppression und Operationstechnik, hat sich das 1-Jahres-Patientenüberleben von 67% (1966) auf 98% im Jahr 2018 immens verbessert.¹⁰

Deutschlandweit warten jährlich hunderte Menschen mit Organdysfunktionen auf ein passendes Spenderorgan, wobei sich nur für einen Bruchteil der Patienten dieser Traum erfüllt. Allein zu Beginn des gewählten Betrachtungszeitraums im Jahr 2004 gab es zu den bestehenden Wartelistenpatienten 213 Neuanmeldungen für ein Spenderpankreas. 187 Wartenden konnte mittels Transplantation geholfen werden.¹¹ Schon damals zeigte sich die massive Diskrepanz zwischen Organangebot und -nachfrage deutlich.

Seit 2013 lässt sich eine kontinuierliche Abnahme von Pankreastransplantationen verzeichnen. Der Tiefpunkt wurde im Jahr 2017 mit nur 72 Transplantationen erreicht.¹² Weltweit zeichnet sich dieser Trend ebenfalls ab. Im Jahr 2020 wurden verteilt auf 42 Länder 1.970 Pankreastransplantationen durchgeführt. Im Vergleich zum Vorjahr ließ sich somit eine Abnahme der Transplantationsaktivität um 16% verzeichnen.¹³

Dieser Rückgang der Transplantationen zeigt sich natürlich auch auf Ebene des Transplantationszentrums Rostock. Während 2004 dreizehn Pankreastransplantationen stattfanden, waren es im Jahre 2016 nur noch vier. Der Abwärtstrend der Spenderzahlen lässt sich für jedes Organ feststellen.¹² Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Zum einen wird durch das Fehlen ausreichender organisatorischer Strukturen ein Meldedefizit in den Entnahmekrankenhäusern dafür verantwortlich gemacht. Dieses führt dazu, dass Patienten mit Hirnfunktionsausfall auf Intensivstationen nicht auf eine Spendertauglichkeit durch die DSO geprüft werden.¹⁴ Des Weiteren spielt eine fehlende schriftliche Zustimmung bei prinzipiell bestehender Organspendebereitschaft der Patienten eine tragende Rolle. In jenen Fällen muss die Entscheidung zur Organspende durch emotional erschütterte Angehörige getroffen werden, wodurch es oft zu einer Ablehnung dieses Prozesses kommt.¹⁵

1.2.3 ARTEN DER PANKREASTRANSPLANTATION

Eine Pankreastransplantation kann, in Abhängigkeit von Organaufkommen und Empfängercharakteristik, auf verschiedenen Wegen erfolgen. Am häufigsten zur Anwendung kommt die simultane Pankreas-Nieren-Transplantation (SPK), da die Nierentransplantation, trotz lebenslanger Immunsuppression, ein hervorragendes Nierenersatzverfahren darstellt. Ohne optimale Einstellung des bestehenden Diabetes mellitus würde jedoch die Grunderkrankung eine erneute Schädigung des Transplantats nach sich ziehen. Um diesem Prozess entgegen zu wirken, wird zeitgleich das Pankreas transplantiert und somit ein physiologischer Glukosestoffwechsel erzielt. Weiterhin gibt es die seltenere genutzte Möglichkeit der isolierten Pankreastransplantation (PTA) bei schlecht einstellbaren Diabetespatienten, Pankreastransplantatversagen oder im Einzelfall auch bei Pankreasinsuffizienzen anderer Genese. Aufgrund des vorherrschenden Spenderorganmangels ist es in einigen Fällen nicht möglich Pankreas und Niere von einem Spenderpatienten zu erhalten. Außerdem nehmen einige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz auch die Nierenlebendspende in Anspruch. In beiden Fällen kann eine zweizeitige Pankreastransplantation nach initial durchgeführter Nierentransplantation, also eine „Pancreas after Kidney“-Transplantation (PAK), im Verlauf erfolgen.^{6,16}

1.2.4 OPERATIONSTECHNIKEN

Im Laufe der Jahre etablierten sich verschiedene Herangehensweisen für die Transplantation von Niere und Pankreas. Zumeist erfolgt eine Implantation des Pankreas in die rechte und die Implantation der Niere in die linke Fossa iliaca.⁶

Als hervorstechende Diskussionspunkte zeigten sich sowohl die exokrine, als auch die endokrine Drainage des Pankreastransplantats. Zu Beginn der Pankreastransplantationen wurde eine exokrine Drainage über eine Anastomose zwischen Spenderduodenalsegment und Empfängerharnblase präferiert. Diese sogenannte Blasendrainage (BD) bot neben der leichteren Anastomosetechnik ebenfalls den Vorteil des Pankreasenzym-Monitorings über den Urin sowie die gute Punktionsmöglichkeit des Transplantats transurethral. Die vorherrschenden Komplikationen ergaben sich anhand der Nähe zum Urogenitaltrakt. Metabolische Entgleisungen durch den hohen Verlust von Natriumbikarbonat und Wasser sowie kritische Infektionen und Harnröhrenstrikturen waren die Folge.¹⁷ Seither fand ein Wandel in der chirurgischen Technik der exokrinen Drainage statt, sodass die Dünndarmdrainage (DD) zur Anwendung kam und bis heute als Standardmaßnahme durchgeführt wird. Dabei wird eine Verbindung zwischen Duodenalsegment des Spenders und einer Dünndarmschlinge, zumeist einer Jejunalschlinge, des Empfängers geschaffen.^{6,17}

Ein weiterer wichtiger Schritt in der Implantation eines Pankreas ist die Herstellung einer endokrinen Drainage. Dafür existieren grundsätzlich die Möglichkeiten des systemischen- oder des portalvenösen Abflusses. Für den venösen Anschluss des Pankreas an den systemischen Kreislauf, wird eine Anastomose zwischen Spenderpfortader und Vena iliaca communis (V. iliaca com.) bzw. Vena cava inferior (V. cava inf.) hergestellt. Alternativ kann eine Eingliederung des venösen Pankreasabflusses in den enterohepatischen Kreislauf erfolgen. Um dies zu verwirklichen, wird eine Verbindung zwischen der Spenderpfortader und der Vena mesenterica superior (V. mesent. sup.) des Empfängers geschaffen. Letztere kann bei der Prophylaxe der chronischen Hyperinsulinämie einen positiven Einfluss nehmen, da der Abfluss des Transplantats dem First-Pass-Effekt (FPE) der Leber unterliegt.⁶ Der FPE entsteht durch einen Durchfluss des venösen Blutes aus dem Verdauungstrakt durch die Lebersinus, in welchen teilweise eine Metabolisierung und Entgiftung von Wirkstoffen, Hormonen und anderer sich im Blut befindlicher Substanzen stattfinden.¹⁸ Somit wird auch das sezernierte Insulin durch die Lebersinus transportiert und teilweise metabolisiert. Bei venösem Anschluss an den systemischen Kreislauf entfällt dieser Schritt der Metabolisierung dementsprechend. Die nachfolgende Abbildung zeigt die skizzierte Darstellung einer möglichen Pankreasimplantation in die rechte Fossa illiaca mit Duodenojejunostomie und systemisch-venöser Anastomose.

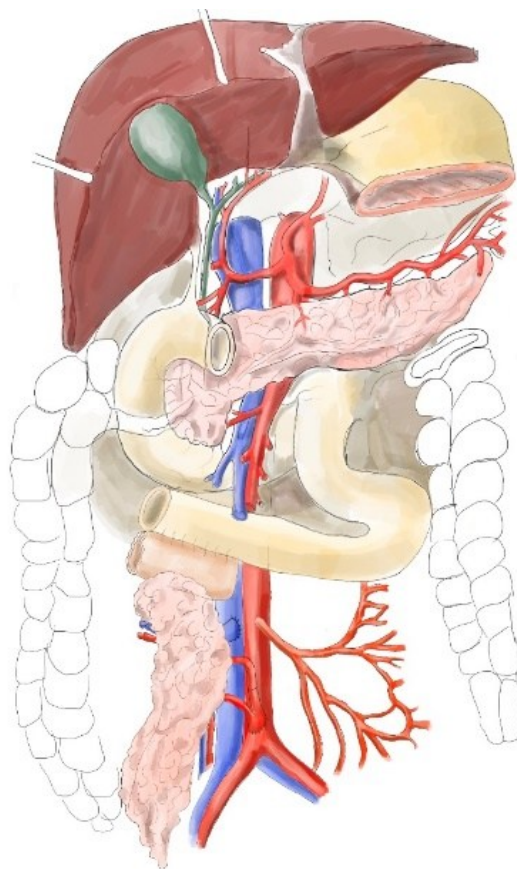


ABBILDUNG 1: PNTX MIT DUODENOJEJUNOSTOMIE UND SYSTEMISCH-VENÖSER ANASTOMOSE (EIGENE DARSTELLUNG)

1.2.5 IMMUNSUPPRESSION

Um nach erfolgreicher Transplantation einen Angriff des implantierten Gewebes durch körpereigene Immunreaktionen zu unterbinden, folgt eine immunsuppressive Therapie. Über die Jahre wurden unterschiedliche Therapiestrategien mit verschiedenen immunsuppressiven Substanzen angewendet. Die im betrachteten Intervall an der Universitätsmedizin Rostock angewendeten Arzneimittel werden im Folgenden kurz vorgestellt. Im Allgemeinen beginnt die Therapie bereits bei Narkoseeinleitung und wird postoperativ mittels Erhaltungstherapie fortgesetzt.¹⁹ Folgende Abbildung gibt einen Überblick über jene Arzneimittel und deren Angriffspunkte.

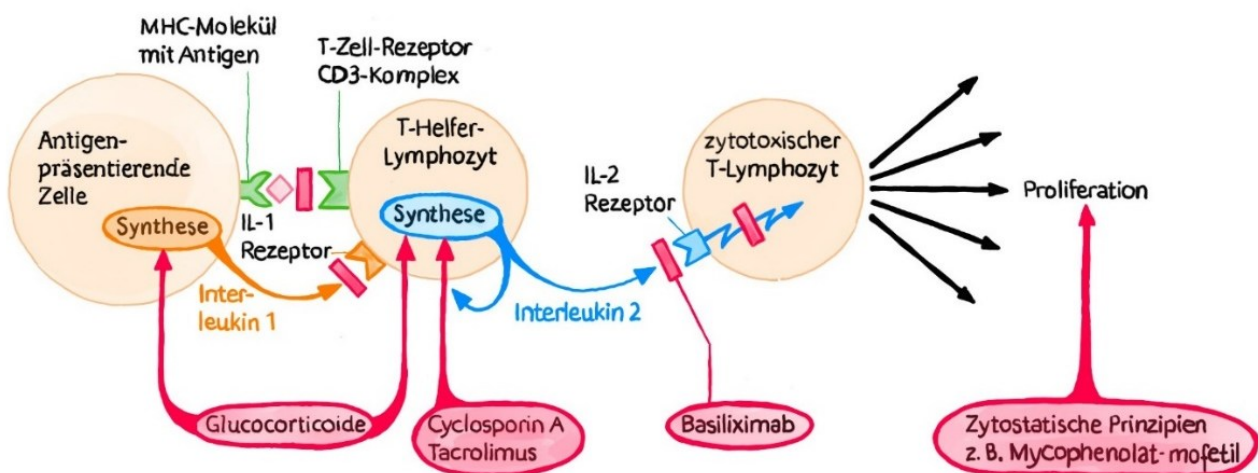


ABBILDUNG 2: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER WIRKMECHANISMEN DER IMMUNSUPPRESSIVA(EIGENE DARSTELLUNG)

1.2.5.1 Glukokortikoide

Die immunsuppressive Wirkung kommt vor allem durch eine Inhibition der zellulären Immunantwort zustande, welche maßgeblich durch eine Synthesehemmung von Interleukin-1 (IL-1) und -2 hervorgerufen wird.²⁰ Neben der gewünschten antiinflammatorischen Wirkung, beeinflussen Glukokortikoide ebenfalls den Glukosestoffwechsel und können bei Langzeittherapien im Rahmen eines iatrogenen Cushing-Syndroms zu vielfältigen Nebenwirkungen führen.²⁰

Methylprednisolon (Pred) aus der Gruppe der Glukokortikoide wurde sowohl als Induktions- als auch als initiale Erhaltungstherapie genutzt. Dabei erfolgt die erste Gabe hochdosiert intraoperativ und wird aufgrund der diabetogenen Wirkung der Glukokortikoide bis zum achten postoperativen Tag ausgeschlichen.^{19,21}

1.2.5.2 Polyklonale Antikörper

Das genutzte Antithymozytenantigen (ATG) wird aus Kaninchen gewonnen und zur Induktionstherapie der Immunsuppression bei Transplantationen genutzt. Als selektives Immunsuppressivum entfaltet es seine Wirkung auf T-Lymphozyten und verfolgt vermutlich dessen Depletion. ATG bindet Moleküle, welche im Rahmen einer Immunreaktion die zelluläre Immunantwort aktivieren. Im Folgenden kommt es zur immunvermittelten Elimination der Lymphozyten. In Folge dessen lassen sich häufig auftretende Nebenwirkungen, wie z.B. Leukopenien, erklären. Des Weiteren gehören auch Fieber, Infektionen und Hypotonie zu den einzukalkulierenden Nebenwirkungen bei der Anwendung von ATG.²²

1.2.5.3 Calcineurin-Inhibitoren

Durch die Hemmung des Enzyms Calcineurin in T-Helfer-Lymphozyten, wird ein wichtiger Signalweg, welcher unter anderem die Bildung von Interleukin-2 (IL-2) anstößt, blockiert und damit auch die davon abhängige Proliferation der Lymphozyten. Es entsteht somit eine Blockade der zellulären Immunantwort. Im Gegensatz zu den Glukokortikoiden, erfolgt ein geringerer Eingriff in den Kohlenhydratstoffwechsel.²⁰ Zwei Substanzen aus jener Stoffklasse werden klassischerweise verwendet. Folgende schematische Abbildung demonstriert zum einen die Wirkmechanismen der Calcineurin-Inhibitoren sowie zum anderen die der mTor-Inhibitoren.

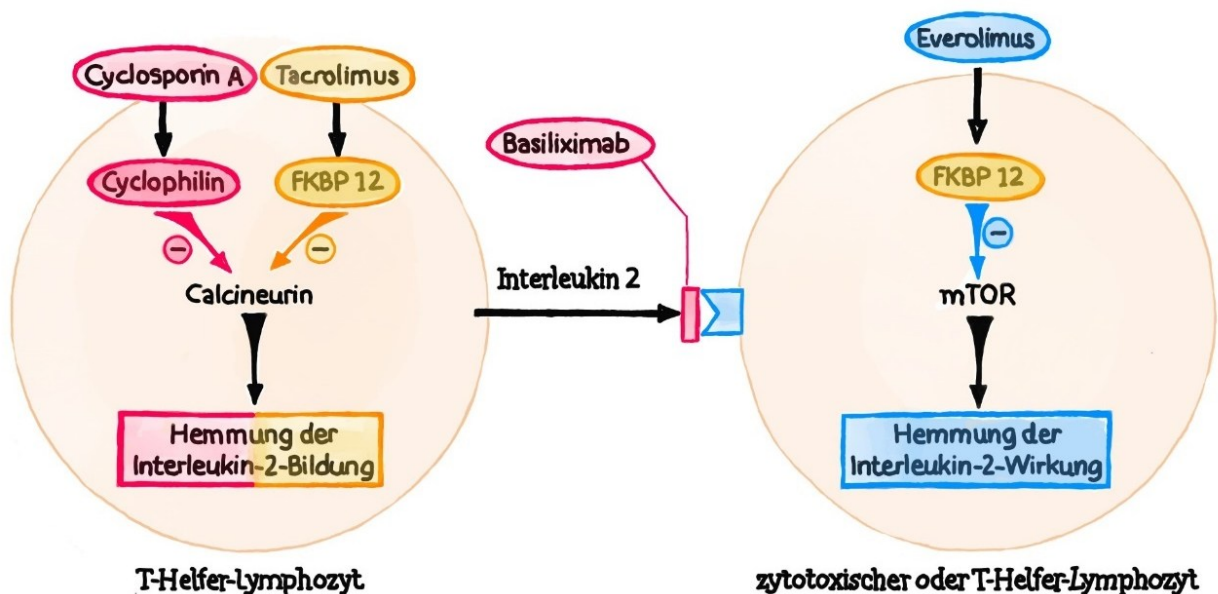


ABBILDUNG 3: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER WIRKUNG VON mTOR -UND CALCINEURIN-INHIBITOREN
(EIGENE DARSTELLUNG)

- Cyclosporin A

Seit der Einführung von Cyclosporin A (Cs A) in das Therapieregime nach Organtransplantation, konnte eine deutliche Steigerung der Erfolgsquote verzeichnet werden. Allerdings erfolgt bereits im Darmwandepithel eine Metabolisierung durch Enzyme des Cytochrom-P450-Komplexes (CYP-P450), wodurch sich eine variable Bioverfügbarkeit zwischen 20-50% (34% im Mittel) ergibt. Somit sollte die Anwendung von Cs A ein engmaschiges Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) nach sich ziehen.²³

In höheren Dosen sowie in Kombination mit anderen nephrotoxischen Substanzen, kann eine Schädigung der Nierenfunktion das Nebenwirkungsprofil dominieren. Weiterhin beeinflusst Cs A bei langfristiger Anwendung den Elektrolyt- und Cholesterinhaushalt negativ, sodass auch diese paraklinischen Parameter überprüft werden sollten. In Kombination mit einer arteriellen Hypertonie als Komorbidität steigt das kardiovaskuläre Risiko erheblich. Des Weiteren ist zu bedenken, dass gerade bei jungen Patienten mit einer längeren Lebenserwartung das erhöhte Malignomrisiko unter Cs A eine entscheidende Rolle spielen kann.²⁰

- Tacrolimus

Tacrolimus (Tac) entfaltet eine adäquate Immunsuppression im Vergleich zu Cs A bei ähnlichem Wirkmechanismus schon in deutlich geringerer Dosierung. Es unterliegt ebenfalls einer präsystemischen Verstoffwechselung durch CYP-P450 und verfügt dementsprechend über eine ähnlich schmale therapeutische Breite. Der individuelle Schwankungsbereich der oralen Bioverfügbarkeit variiert zwischen 5- 55% (Mittel: 20-25%).^{20,24} Die Therapie kann ebenfalls durch nephrotoxische Effekte erschwert werden. Des Weiteren ist eine kardiologische Mitbetreuung bei Fällen von Kardiomyopathie angeraten. Im Gegensatz zu Cs A kann Tac diabetogene Auswirkungen auf den Stoffwechsel ausbilden, was gerade bei Patienten nach Pankreastransplantation zu erheblichen Problemen führen kann.^{20,25} Initial als Reservemedikament genutzt, gilt Tac mittlerweile als manifester Teil der immunsuppressiven Therapie nach SPK.²¹

1.2.5.4 mTor-Inhibitoren

Everolimus (Ever) greift im Gegensatz zu den Calcineurin- Inhibitoren nicht in die Bildung, sondern in den Wirkmechanismus von IL-2 ein. Somit kann ohne Anstoß der Signalinduktion am Membranrezeptor für IL-2 der Lymphozyten keine Zellzyklusinduktion eingeleitet werden. Daraus folgt eine gehemmte Proliferation der Lymphozyten und somit eine immunsuppressive Wirkung.²⁰ „Innerhalb dieses Signalweges liegt eine Kinase namens mTOR („mammalian target of rapamycin“).“²⁰ Sowohl Sirolimus als auch Ever blockieren dieses Enzym und werden aufgrund dessen mTOR-Inhibitoren genannt. Zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen Hepatotoxizität, die Ausbildung peripherer Ödeme, Zytopenien und die negative

Beeinflussung des Cholesterin- und Triglyceridstoffwechsels.^{20,24} Die Immunsuppression kann auch hier eine erhöhte Rate an Malignomen in der Langzeittherapie nach sich ziehen.²⁰ Aufgrund der fehlenden Nephrotoxizität bietet sich Ever allerdings als optimaler Kombinationspartner zu Cs A oder Tac, um durch die Dosisreduktion der Calcineurin-Inhibitoren das Risiko für Nierenfunktionsstörungen zu minimieren.²⁴ Weiterhin traten bei der Therapie mit mTor-Inhibitoren im Vergleich zu antiproliferativen Substanzen wie Mycophenolat-Mofetil signifikant weniger Fälle von Cytomegalie-Infektionen in der postoperativen Phase auf.²⁶

1.2.5.5 Antiproliferative Therapie

Nach Freisetzung des aktiven Metaboliten Mycophenolsäure aus Mycophenolat-Mofetil (MMF) durch enzymatische Spaltung erfolgt ein inhibitorischer Eingriff in die Purinsynthese. Die Zellproliferation der Lymphozyten, welche bei akuten zellulären Immunreaktionen angestoßen wird, benötigt Purine in höheren Maßen. Bei Fehlen dieser, kann die Vervielfachung der Immunzellen nicht im geplanten Maße stattfinden und es kommt nachfolgend zur Immunsuppression. MMF eignet sich aufgrund der relativ guten Verträglichkeit als Kombinationspartner zur Dosisreduktion der anderen Arzneimittelkomponenten. Im Rahmen der Therapie mit MMF sind jedoch häufiger Cytomegalievirus-Infektionen, Leukopenien und Beeinträchtigungen des Magen-Darm-Traktes zu verzeichnen.^{20,26}

1.2.5.6 Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten

Eine weitere Eingriffsmöglichkeit in das Immunsystem und seine Wirkungsweisen bietet der IL-2-Rezeptor an der Membranaußenseite der Lymphozyten. Basiliximab (Basilix) inhibiert als chimärer, monoklonaler Antikörper jenen Rezeptor, an welchem IL-2 zur Signalinduktion binden müsste. Basilix ist weitestgehend gut verträglich, kann jedoch nur beginnend in Kombinationstherapie eingesetzt werden, da im Verlauf durch die reaktiv gebildeten anti-Maus-Ig-Antikörper die Wirkung von Basilix limitiert ist.^{20,24}

1.2.6 BEDEUTUNG DER TRANSPLANTATION IN DER THERAPIE DES DM I

Tägliche subkutane Punktionen, ein strikter Diätplan und regelmäßige Dialysetermine prägen das Leben vieler Patienten mit DM I. Bei suboptimaler Einstellung der diabetischen Stoffwechsellage droht der unaufhaltsame Progress der diabetischen Komplikationen mit einer nachfolgenden Reduktion der individuellen Lebensqualität. Die Entwicklung der Insulinpumpen und der damit verbundene Wegfall von mehrfach täglichen subkutanen Punktionen zur Insulinapplikation, brachte Erleichterung für ein ausgewähltes

Patientenkollektiv. Bei bereits bestehender Dialyseindikation blieben jedoch die alltäglichen Einschränkungen durch die stundenlange lebenserhaltende Therapie.²⁷

Die Implantation zweier funktionierender Organe kann neben möglichen perioperativen Komplikationen und einer lebenslangen Immunsuppression eine Befreiung von täglich medizinisch notwendigen Handlungen mit sich bringen. Des Weiteren vermag es weder eine ICT noch eine Insulinpumpentherapie eine langfristige physiologische Normoglykämie herzustellen.²⁷ Diese Möglichkeit besteht jedoch durch die Transplantation und bietet so die Möglichkeit, den Progress der Erkrankung aufzuhalten.²⁷

1.2.7 KONTRAINDIKATIONEN FÜR EINE PANKREASTRANSPLANTATION

Wenn bei Patienten mit DM I noch keinerlei diabetische Spätschäden vorliegen, überwiegt bei der Risiko-Nutzen-Abwägung einer operativen Therapie meist die Seite des Risikos. Weiterhin gilt die starke Ausprägung von Komorbiditäten, wie beispielsweise eine höhergradige Einschränkung der herz- und hirnversorgenden Durchblutung, ebenfalls als Kontraindikation für eine Transplantation. Um der psychischen und körperlichen Belastung des perioperativen Ablaufs standzuhalten, ist die Abwesenheit gravierender psychischer Erkrankungen unabdingbar. Komorbiditäten, wie maligne Erkrankungen und akute Infektionen, bilden ebenfalls eine Kontraindikation für eine Transplantation.^{7,28}

1.3 DIE PANKREASTRANSPLANTATION AN DER UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

Um eine Pankreastretransplantation als therapeutische Option einzusetzen, erfolgen in der Transplantationsambulanz der Universitätsmedizin Rostock (UMR) eine Indikationsstellung, Evaluation und Aufklärung sowie schließlich die Wartelistenanmeldung. Um den medizinischen Fortschritt zu unterstützen, gilt mit dem Einverständnis zur Operation nach detaillierter Aufklärung ebenfalls die Zustimmung zur Eingliederung in wissenschaftliche Forschungen und Arbeiten.

Eine umfassende anamnestische, körperliche, paraklinische und spezielle Umfelddiagnostik ist als Standardprozedur etabliert worden. Wichtig ist hierbei zum einen die serologische Infektionsdiagnostik. Zum anderen ist die Beurteilung der Belastbarkeit und des Fortschritts der chronischen Erkrankung ein essentieller Bestandteil der präoperativen Einschätzung. Dazu werden pneumologische und kardiologische Untersuchungen sowie Sonografien der peripheren Gefäße angefertigt. Um eine gravierende Komorbidität auszuschließen und das postoperative Infektionsrisiko durch intrinsische Infektionsherde zu minimieren, gehören sowohl eine bildgebende, gastroenterologische und zahnmedizinische Beurteilung zum Evaluationsablauf.¹⁹ Des Weiteren sind eine Blutgruppenbestimmung und HLA-Typisierung für

einen optimalen Treffer in der Spenderdatenbank erforderlich. Um die psychische Widerstandsfähigkeit und Resilienz der potentiellen Empfängerpatienten einzuschätzen, werden ebenfalls psychologische Fachkompetenzen in den Prozess einbezogen.

Nachfolgende Abbildung zeigt die gängige Checkliste des Evaluationsverfahrens der Transplantationsambulanz der UMR in allen Einzelheiten.¹⁹

Checkliste Evaluation Empfänger	Stand 28.03.2015		
Transplantationszentrum UMR			
NAME:	nicht UMR	UMR	Kommentar
VORNAME:			
GEB.-DATUM:			
Aktueller Arztbrief inkl. Anamnese, Dialysedaten		Ø	
Laboruntersuchungen:	Ø		
Diff.-BB			
Elyte, Crea, HN, GE, Albumin, BZ, HbA1c, TG, Cholesterin, Bilirubin, Transaminasen, AP, Lipase, Amylase, CK, Gerinnung (komplett), TSH, PTH, PSA			
HIV-Serologie			
HBV-Serologie			
HCV-Serologie und HCV-PCR			
TPHA			
CMV			
EBV			
HSV			
VZV			
Toxoplasmose			
Immunologie (nur bei spezieller Fragestellung): RF; ANA, ds-DANN, ANCA (p,c), ENA			
Quantiferon-Test,			
Tuberkulin Test (bei Risiko; bei spezieller Fragestellung)			
Haemocult (3x)			
Blutgruppe	Ø		
HLA-Typisierung	Ø		
Cross-Match	Ø		
DSA: ELISA, NCT, FACS (bei: Lebendspende, > 2. Tx, Sensi.)	Ø		
Abdomensonographie			
Farbduplexsonographie Beckenarterien und -venen (alle)			
Farbduplexsonographie Beinarterien (<35 Jahre; bei Zusatzkrankungen immer)			
Farbduplexsonographie Halsgefäße (>35 Jahre; bei Zusatzkrankungen immer)			
Röntgen Thorax			
Röntgen NNH: (bei spezieller Fragestellung; > 55 Jahre und Raucher)			
Lungenfunktion (>50 Jahre; > 35 Jahre und Zusatzkrankungen/Raucher)			
Kardiologie: Basisuntersuchung, Ergometrie, Herzecho			
Herzkatheter: > 55 Jahre; > 50 Jahre und Zusatzkrankungen; > 40 Jahre und Diabetes mellitus			
Gastroskopie: > 55 Jahre			
Coloskopie: > 55 Jahre			
Zahnstatus: Panoramaaufnahme			
HNO: bei auffälligem Rö-NNH oder Vorerkrankung			
Dermatologische Untersuchung			
Gynäkologie: Vorsorge inkl. PAP, Mammasonographie bzw. Mammographie			
Urologie: Fokusausschluss inkl. PSA/fPSA (>45 Jahre); Ausschluss Miktionsstörung; Urinkultur, Urinzytologie, Urinsediment			

ABBILDUNG 4: EVALUATIONSBOGEN DER UMR

Chirurgische Aufklärung	Ø		
Anästhesie Aufklärung	Ø		
Med.-Psychologische Untersuchung (bei Lebendspende, bei spezieller Fragestellung)	Ø		
Aufklärung Studien	Ø		
Antrag Kommission Lebendspende Ärztekammer	Ø		
OP-Termin			

ABBILDUNG 5: FORTSETZUNG DES EVALUATIONSBogens DER UMR

Wenn ein passendes Spenderorgan für einen Patienten aus der Transplantationsambulanz der UMR gefunden wurde, erfolgt die umgehende Benachrichtigung und stationäre Aufnahme des Patienten. Sobald die Spenderorgane nach Rostock transferiert worden sind, wird der Empfängerpatient für die Operation vorbereitet und in den Operationstrakt verbracht. Nach erfolgreicher Implantation ist in jedem Fall eine intensivmedizinische Betreuung auf der perioperativen Intensivstation gewährleistet. Abhängig von Komplikationsspektrum, Mobilisierung und erfolgreichem Kostaufbau wird eine schnellstmögliche Verlegung auf eine periphere chirurgische Station angestrebt. Nach Entlassung der Patienten werden diese in unterschiedlichen Intervallen in der Transplantationsambulanz weiterbetreut.

1.4 ZIEL DER ARBEIT

Anhand der Datenbank, die durch die Analyse entstanden ist, sollen aufschlussreiche Erkenntnisse über das Patienten- und Transplantatüberleben in Zusammenhang mit der Operationstechnik und anderen empfänger- oder spenderspezifischen Charakteristika geliefert werden.

Fragestellungen:

1. Welche Zusammenhänge lassen sich aus empfänger- und spenderspezifischen Kriterien in Bezug auf das Transplantat- und Patientenüberleben herleiten?
2. Bietet eine Art der venösen Drainage des Pankreas eventuell signifikante Vorteile für die Einstellung einer inneren Homöostase und somit für das Organ- und Patientenüberleben?
3. Welche postoperativen Frühkomplikationen erhöhen das Risiko auf ein Transplantatversagen im weiteren Verlauf?

2 MATERIAL UND METHODIK

2.1 STUDIENDESIGN

Es handelt sich um eine retrospektive Single-Center-Studie, welche das Überleben bzw. die Transplantatfunktion von 57 Patienten mit überwiegend DM I über mindestens zwei Jahre betrachtet. Es wurden alle Fälle mit ausreichend Datenmaterial einbezogen, welche im Zeitraum von 2004 bis 2016 eine SPK oder PTA in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der UMR erhielten.

Zunächst wurden verschiedenste Daten zur operativen und postoperativen Phase sowie des anschließenden Intervalls der pankreastransplantierten Patienten in einer Datenbank anonymisiert zusammengefasst. Weiterhin wurden verschiedene spender- und empfängerspezifischen Kriterien in die Analyse integriert und in einen Zusammenhang mit dem postoperativen Überleben von Transplantat und Patient gebracht.

Es wurde außerdem versucht, Prädispositionen herauszuarbeiten, welche das Risiko für ein Transplantatversagen oder den Tod des Patienten auch im weiteren Verlauf signifikant erhöhen. Somit ergaben sich in Hinblick auf das Patienten- bzw. Organüberleben verschiedene Patientengruppen, welche durch gewählte Zeitintervalle differenziert werden. Nachfolgend wird die männliche Ausprägung des Wortes Patient oder Organempfänger/-spender gebraucht, wobei ebenfalls weibliche Patienten gemeint sind.

2.2 DATENERFASSUNG

Zur Erfassung der erhobenen Patientendaten innerhalb einer Datenbank wurde die Software Microsoft Office Professional Plus, Version 1808 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) genutzt. Zur Anonymisierung wurde jedem Transplantationsfall eine Identifikationsnummer zugeteilt und die Patientendaten anschließend in die Datenbank eingepflegt. Diese beinhalten auch Informationen zur Operationsmethode und -ablauf sowie des postoperativen Intervalls. Des Weiteren wurden anonyme Spenderinformationen aus den Archiven von ET angefordert und ebenfalls in die Datenbank aufgenommen.

Die zusammengetragenen Daten bilden dementsprechend eine Schnittmenge aus Patienteninformationen des Transplantationsbüros, des Archivs der UMR und dem Archiv von ET. Enthalten sind somit Informationen sowohl über das Empfänger- als auch das Spenderkollektiv.

Die zu analysierenden Daten wurden anhand einer Datenabfrage extrahiert und in eine SPSS-Datei (SPSS Version 27 IBM, Chicago, USA) integriert.

2.3 STUDIENINHALT

Diese Studie soll mögliche statistisch signifikante Zusammenhänge im Hinblick auf das Organ- und Patientenüberleben untersuchen und dabei verschiedene Variablen und Faktoren einbeziehen. Dazu gehören sowohl Empfänger- und Spendervariablen als auch Faktoren der operativen und postoperativen Phase.

2.3.1 DEFINITION DER ZIELVARIABLEN

Folgende Zielvariablen wurden als Indikator für das Organ- und Patientenüberleben gewählt:

- Transplantatversagen oder Tod eines Patienten innerhalb der ersten drei Monate nach Transplantation: Patienten der Gruppe 1 (Short-Term-Survival)
- Transplantatversagen oder Tod eines Patienten im Nachsorgezeitraum von zwei Jahren nach Transplantation: Patienten der Gruppe 2 (Long-Term-Survival)

2.3.2 DEFINITION DER EINFLUSSVARIABLEN

2.3.2.1 Spenderspezifische Einflussvariablen

- Geschlecht

Es wurde die Geschlechtszugehörigkeit der Spenderpatienten an sich sowie geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten in Bezug auf andere Merkmale im Transplantationsverlauf untersucht.

- Alter

Es wurde das Spenderalter zum Zeitpunkt des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls untersucht.

- Body-Mass-Index

Mit einbezogen wurde der Body-Mass-Index (BMI) aus den präoperativen Evaluierungsdaten der Spender. Der BMI gilt als indirektes Maß für die Abschätzung der Körperfettmasse und wird durch das Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße gebildet.

FORMEL 1: BERECHNUNG DES BODY- MASS- INDEX

$$\text{Body – Mass – Index} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$$

Des Weiteren kann nach Höhe des BMI eine Einteilung in Gewichtsklassen und damit eine Risikoeinschätzung bezüglich Adipositas assoziierter Erkrankungen erfolgen. Als normalgewichtig gelten Patienten mit einem BMI von 18,5- 24,9 kg/m². Eine Präadipositas wird durch BMI-Werte zwischen 25- 29,9 kg/m² definiert. Ab einem BMI von 30 kg/m² lässt sich eine Adipositas diagnostizieren². Der BMI floss als Dezimalwert in die Analyse ein.

- Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation

Die Zeit, welche die Organspender vor Explantation der Organe auf der Intensivstation (ITS) verbrachten, wurde in Tagen gemessen und ebenfalls analysiert.

- Intensivtherapie: Katecholamin- und Insulinpflichtigkeit

Weiterhin wurde untersucht, welchen Einfluss eine präoperative intensivmedizinische Therapie der Organspender auf das Organüberleben der Empfänger hat. Darunter zählt sowohl ein exogener Insulinbedarf, als auch eine kreislaufunterstützende Therapie mittels Katecholaminen. Dabei floss in die Analyse ein, ob ein Spender diese Therapie benötigte oder nicht. Keinen Einfluss hatten die individuellen Dosierungen der jeweiligen Therapie bei einem Patienten.

- Höhe der Serum-Lipase während der präoperativen Intensivtherapie

Die Lipase ist ein Enzym, welches sich unter anderem im Pankreasgewebe befindet. Bei Pathologien des Pankreas kann eine Erhöhung der Enzymaktivität im Serum der Patienten nachgewiesen werden. Der Normbereich der Serum-Lipase liegt zwischen 13 – 60 Units/Liter (U/l). Im Vergleich zur Gesamtylase zeigt die Erhöhung des Enzyms Lipase eine deutlich stärkere Sensitivität und Spezifität für jegliche Formen der Pankreatitis, wobei die dreifache Erhöhung der Serum-Lipase als pathognomisch für entzündliche Prozesse im Pankreasgewebe gilt. Eine Schädigung des Pankreas kann auch im Zuge von Traumata zur Enzymerhöhung führen.²⁹

Die Beeinflussung der Zielvariablen durch Pathologien des Spenderpankreas soll über die präoperativ bestimmte Serum-Lipase der Spenderpatienten untersucht werden.

- Höhe des Serum-Kreatinins während der präoperativen Intensivtherapie

Kreatinin ist ein Abbauprodukt, welches innerhalb des Energiestoffwechsels der Muskelzelle entsteht und gänzlich in der Niere glomerulär filtriert wird. Kreatinin zählt somit zu den harnpflichtigen Substanzen und bildet eine Grundlage zur Überprüfung der Nierenfunktion. Der Normbereich des Serum- Kreatinins liegt zwischen 58–110 µmol/l und ist sowohl geschlechts- als auch altersabhängig. Eine Erhöhung des Serum-Kreatinins ist erst ab einer Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate um mehr als 50% sichtbar. Dennoch ist es ein

äußerst empfindlicher Routineparameter für akute oder chronische pathologische Prozesse, welche Einfluss auf die Nierenfunktion nehmen.²⁹ Somit wird auch das präoperative Serum-Kreatinin der Spenderpatienten als Einflussvariable miteinbezogen und analysiert.

- Cytomegalievirus-Infektionsstatus

Nach Transplantation Cytomegalievirus (CMV) positiver Organe kann es zur Primär- oder Reinfektion des Empfängers mit dem Virus kommen. Aufgrund der Immunsuppression können nachfolgend schwerer Verläufe einer CMV-Infektion entstehen. Die höchsten Inzidenzen für schwere Verläufe bestehen bei seronegativen Organempfängern und seropositiven Spendern². Der Einfluss des Infektionsstatus des Spenders wurde dementsprechend ebenfalls untersucht.

- Todesursache

Die Ursache für den irreversiblen Hirnfunktionsausfall ist bei den Spenderpatienten verschieden. Es wurde geprüft, ob die Todesursache die Zielvariablen beeinflusst. Die Todesursachen wurden in Tabelle 1 in vier Kategorien zusammengefasst. Um eine stärkere Signifikanz zu erreichen, wurde für die Eingliederung in das statistische Regressionsmodell nur in traumatische und atraumatische Todesursache unterschieden.

TABELLE 1: ÜBERSICHT ÜBER DIE TODESURSACHEN

Kategorie	Eingeschlossene Todesursachen
Hypoxischer Hirnschaden	• Aspiration • Lungenkontusion • Strangulation
Vaskuläres intrakranielles Ereignis	• Aneurysmata • intrakranielle Blutungen • Zerebrale Ischämien
Trauma	• Schädelhirntrauma (SHT) • Polytrauma • Kopfschuss (Suizid)
Atraumatisches Hirnödem	

- Preprocurement-Pancreas-Allocation-Suitability-Score

Der Preprocurement-Pancreas-Allocation-Suitability-Score (P-PASS) wurde 2009 zur Bewertung der Qualität von Spenderpankreatita etabliert und beinhaltet neun klinische und paraklinische Parameter der evaluierten Spenderpatienten. Somit werden als klinische Kriterien das Alter, der BMI, die Dauer des Aufenthalts auf ITS, die Notwendigkeit einer Katecholamintherapie (Dobutamin und Noradrenalin) und das Vorliegen des Herztodes zur Berechnung hinzugezogen. Als paraklinische Parameter fließen die Höhe von Serum-Amylase und -Lipase sowie des Serum-Natriums ein. Anhand dieser Kriterien lässt sich ein P-PASS-Wert von 9-27 ermitteln, welcher vermeintlich eine Aussage über die Beschaffenheit des Spenderpankreas zulässt.³⁰

Bei einem P-PASS-Wert <17 zeigte sich ein höheres Organüberleben im Verlauf.³¹ Jedoch lag der mittlere P-PASS für Pankreasspender aus den Jahren 2004-2014 bei 19, sodass der Grenzwert des P-PASS für Pankreasvermittlungen mittlerweile kritisch überdacht wird.³²

Der P-PASS wird als Einflussparameter für die in Rostock transplantierten Patienten in der Analyse mitbetrachtet.

2.3.2.2 Empfängerspezifische Einflussvariablen

- Geschlecht

Es wurden die Geschlechtszugehörigkeit an sich sowie die geschlechtsspezifischen Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten in Bezug auf andere Merkmale untersucht.

- Alter

Es wurde das Empfängeralter zum Zeitpunkt der Transplantation untersucht.

- BMI

Auch bei den Empfängerpatienten wurde das Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße genutzt, um den BMI zu errechnen. Auch dessen Einfluss auf das Organ- und Patientenüberleben wurde untersucht.

- CMV-Infektionsstatus

Das CMV wird zu den Herpesviren gezählt und kann bei Infektion die unterschiedlichsten klinischen Erscheinungsbilder hervorrufen. Bei über 90% der immunkompetenten infizierten Personen, zeigt sich ein asymptomatischer Verlauf der Infektion. Bei Immundefizienz kann es durch eine Primärinfektion oder Reaktivierung des Virus zu schweren Krankheitsverläufen im Körper der Patienten kommen. Da das CMV lebenslang in den Zellen des hämatopoetischen

Systems persistiert, ist auch eine endogene Reinfektion Jahre nach Erstkontakt mit dem Virus bei Schwächung des Immunsystems möglich. Eine akute Infektion kann serologisch durch hohe Immunglobulin M (IgM)-Antikörpertiter nachgewiesen werden, wobei hohe Immunglobulin G (IgG)-Antikörpertiter für eine ältere Infektion sprechen².

Da transplantierte Patienten im Anschluss eine lebenslange immunsuppressive Therapie erhalten, sollen Zusammenhänge in Bezug auf den Infektionsstatus der Patienten untersucht werden.

- Blutgruppe

Auf Grundlage des AB0-Systems, erfolgte eine Einteilung der Patienten nach Blutgruppen. Rhesusfaktoren oder weitere Antikörper wurden nicht analysiert.

- Makroangiopathie als Risiko für eine schlechte Organperfusion

Für das Vorliegen einer weitreichenden Arteriosklerose oder Makroangiopathie wurden sowohl die Diagnosen KHK und pAVK sowie der chronische Nikotinabusus im Rahmen der präoperativen Diagnostik miteinbezogen und untersucht. Dazu wurden die Komorbiditäten erhoben und die Anzahl dieser bei jedem Patienten in die Analyse integriert. So sind null bis drei Risikofaktoren für eine schlechtere Perfusion möglich. Mikroangiopathische diabetische Komplikationen wurden nicht betrachtet.

2.3.2.3 Einflussvariablen der operativen Phase

- Venöse Drainage des Pankreastreansplantats

Prinzipiell werden die zwei Möglichkeiten der systemisch- oder portalvenösen Anastomose unterschieden. Der Einfluss der gewählten venösen Drainage des Pankreastreansplantats auf das Organ- und Patientenüberleben wurde als Hauptfragestellung in die Analyse integriert.

- SPK oder PTA

Die Transplantation des Pankreas kann entweder alleinig erfolgen (PTA) oder in Kombination mit einer Spenderniere (SPK). Es wurde geprüft, ob im Empfängerkollektiv ein Vorteil der einen oder anderen Methode bestand.

- Operationszeit der Empfängeroperation

Die im Operationsprotokoll angegebene Zeit in Minuten vom ersten Schnitt bis zur Naht der Empfängeroperation wurde als Operationszeit (OP-Zeit) definiert. Sie variiert abhängig von der Operationsmethode, dem Operateur und den gegebenen Spenderorganmodalitäten.

- Erst- oder Retransplantation

Innerhalb der Transplantationshistorie des Hauses wurden manche Patienten mehrfach transplantiert, da vorher ein Organverlust stattgefunden hatte. Die Beeinflussung durch eine stattgehabte Transplantation im Vorfeld wird ebenfalls in der Studie untersucht.

- Kälte-Ischämiezeit der transplantierten Organe

Eine Spenderorganentnahme lässt sich in sechs Phasen einteilen, wobei in Phase III, nach Abklemmung der Organe von der Aorta, die Perfusion der Organe mittels gekühlter Perfusionslösung durchgeführt wird. Dadurch wird eine Temperaturenniedrigung innerhalb der Gewebe erreicht und somit eine deutliche Erniedrigung des Energie- und Sauerstoffbedarfs erzielt. Die Kälte-Ischämie-Zeit (CIT) beginnt zum Zeitpunkt der Spülung der Organe mit der gekühlten Perfusionslösung und endet mit der Reperfusion der Organe durch den Empfängerkreislauf. Die durchschnittlich tolerierte CIT des Pankreasgewebes beträgt 12-16 Stunden. Aufgrund der schon bekannten Beeinflussung der funktionellen und strukturellen Integrität der Organe durch die CIT, soll diese ebenfalls in der Analyse untersucht werden.⁶

2.3.2.4 Einflussvariablen des postoperativen Intervalls

- Postoperative Komplikationen

Darunter wurden die Komplikationen gezählt, welche postoperativ im Transplantationsaufenthalt bei den Patienten auftraten. Komplikationen, die nach erstmaliger Entlassung aus der UMR auftraten, wurden nicht mit einbezogen. Die Ausnahme bildet ein Rejektionsgeschehen, welches die Transplantatfunktion innerhalb der ersten drei Monate verschlechtert. Es wurde untersucht, ob das Auftreten bestimmter postoperativer Komplikationen die Zielvariablen beeinflussen.

Die postoperativen Komplikationen ließen sich in pankreasspezifische, chirurgische und andere Komplikationen gliedern. Gesondert betrachtet, wurde ebenfalls die Notwendigkeit einer Relaparotomie als Zeichen schwerer Komplikationen unterschiedlicher Genese.

TABELLE 2: ÜBERSICHT ÜBER DIE POSTOPERATIVEN KOMPLIKATIONEN

Pankreasspezifische Komplikationen	Chirurgische Komplikationen	Andere Komplikationen
• Transplantatpankreatitis • Transplantatischämie/Nekrose • Transplantatthrombose (venös, arteriell) • Pankreasfistel • Pankreaszyste/-pseudozyste • Akuter Rejektionsvorgang	• Nachblutung/Hämatom • Wundheilungsstörung • Platzbauch • Abszess im Operationsgebiet • Abdominelles Kompartiment • Anastomoseninsuffizienz (Duodenojejunostomie)	• Infektion inkl. Sepsis • Toxische Nephropathie

- Immunsuppression

Im untersuchten Zeitintervall wurde als Induktionstherapie in allen Fällen ATG verabreicht. Die primäre Immunsuppression der Patienten variiert, sodass sich drei Schemata unterschiedlicher Kombinationstherapien darstellen lassen.

- Schema A: ATG+ Tac+ MMF+ Pred
- Schema B: ATG+ Cs A+ MMF+ Pred
- Schema C: ATG+ Basilix+ Tac+ Ever+ Pred

Kombinationen mit zusätzlichen Immunsuppressiva wurden in Ausnahmefällen bei vorher stattgehabten Rejektionen durchgeführt, fließen jedoch in diese Einteilung nicht mit ein. Weiterhin wurde der Wechsel der immunsuppressiven Therapie aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht mit einbezogen.

- Dauer des Aufenthaltes auf ITS

Die Dauer des Aufenthalts ITS wurde in Tagen berechnet und geprüft, ob es eine Beeinflussung der Zielvariablen gab.

- Postoperative Dialysepflichtigkeit

Bei postoperativer Verschlechterung der Transplantatnierenfunktion mit Anstieg der harnpflichtigen Substanzen und Verminderung der renalen Ausscheidung war in manchen Fällen eine Nierenersatztherapie notwendig. Es wurde in der Studie untersucht, ob die Dialysepflichtigkeit des postoperativen Intervalls bis zum Verlassen der Klinik den Langzeitverlauf der Patienten beeinflusst.

- Postoperative Insulinpflichtigkeit

Bei postoperativer inadäquater Insulinproduktion wurde in einigen Fällen eine exogene Insulinzufuhr notwendig. Die Analyse betrachtet ebenfalls, ob die Insulinpflichtigkeit im postoperativen Intervall bis zum Verlassen der Klinik das Langzeitüberleben der Transplantate und Patienten beeinflusst.

2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Auswertung, mit der Frage nach den Auswirkungen auf das Langzeitüberleben von Transplantat und Patient durch die zu analysierenden Variablen, erfolgte mittels SPSS (Version 27 IBM, Chicago, USA).

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Biostatistik und medizinischer Informatik der UMR, erfolgte nach Sichtung der anonymisierten Datenbank eine statistische Beratung und eine gezielte Auswahl der statistischen Methodik, welche auf Patientenanzahl und Datenbank zugeschnitten ist.

Zur Veranschaulichung des Datensatzes wurde eine deskriptive Analyse der unterschiedlichen Merkmale durchgeführt. Für Variablen mit Nominalskalierung wurden Häufigkeitsverteilungen ermittelt. Darunter fallen erhobene Merkmale wie Geschlecht, Blutgruppe, Risiko für Arteriosklerose, CMV-Status, Todesursache, postoperative Dialyse- und Insulinpflichtigkeit und Operationsmodi, wie die venöse Drainage und die Art der Transplantation.

Für intervall- und absolutskalierte Variablen wurden die statistischen Kenngrößen Mittelwert, Standardabweichung, Median, Quartile, Minimum und Maximum ermittelt. Dies betraf die Zeiträume, das Alter, den BMI und die Laborwerte.

Um die Frage der statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen den einzelnen Merkmalen und einer Beeinflussung des Transplantat- oder Patientenüberlebens zu klären, wurde die binär logistische Regressionsanalyse herangezogen. Somit war es ebenfalls möglich, eine Beeinflussung der Variablen untereinander in Bezug auf die Zielfragestellung herauszuarbeiten und zu bewerten. P-Werte unter 5% ($p < 0,05$) wurden als signifikant gewertet und in der Auswertung auf jeweils drei Stellen nach dem Komma gerundet.

3 ERGEBNISSE

3.1 ÜBERSICHT

In der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Rostock wurden 66 Patienten zwischen dem 12.01.2004 und dem 12.11.2016 evaluiert, pankreastransplantiert und weitestgehend nachbehandelt. Neun, der in Rostock operativ versorgten, Patienten wurden aufgrund fehlender Patientenakten oder mangelnder Nachverfolgungsmöglichkeiten von der Studie ausgeschlossen.

Der Betrachtungszeitraum beginnt im Januar 2004 und endet im Dezember 2018, sodass für jeden Patienten ein minimaler betrachteter Nachsorgezeitraum von zwei Jahren besteht.

Nach Ausschluss jener neun Patienten, wurde in dieser Arbeit der Einfluss verschiedener Variablen auf das Organ- und Patientenüberleben von nunmehr 57 Patienten nach Pankreastransplantation in zwei abgesteckten Intervallen geprüft.

Von den 57 eingeschlossenen Patienten erhielten 48 eine SPK, während die restlichen neun Patienten durch eine PTA versorgt wurden. Des Weiteren bestanden innerhalb des Empfängerkollektivs zwei unterschiedliche Indikationen für eine Transplantation als Therapie der jeweiligen Grunderkrankung. Als Ursache für die endokrine Pankreasinsuffizienz bestand bei 56 transplantierten Patienten ein juveniler Diabetes mellitus Typ I mit unterschiedlicher Ausprägung der Spätkomplikationen. Nur bei einem Patienten ergab sich als Transplantationsindikation ein alkoholinduzierter Diabetes mellitus Typ 3 c aufgrund von rezidivierenden starken Schüben einer chronischen Pankreatitis mit nachfolgender Pankreasinsuffizienz.

3.2 GRUPPENEINTEILUNG DER EMPFÄNGERPATIENTEN

Es wurden anhand der gewählten Betrachtungsintervalle drei Patientengruppen etabliert. Das erste Intervall bezieht sich auf das Überleben von Transplantat und Patient in den ersten drei postoperativen Monaten (Short-Term-Survival). Anschließend folgt das Nachsorgeintervall von zwei Jahren und beinhaltet Patienten, welche initial eine gute Transplantatfunktion aufwiesen und binnen dieses Intervalls verstorben sind oder erneut auf exogene Insulingaben zurückgreifen mussten (Long-Term-Survival). Im letzten Intervall befinden sich Patienten, welche länger als zwei Jahre eine adäquate Organfunktion aufwiesen (Very-Long-Term-Survival).

TABELLE 3: GRUPPENEINTEILUNG DER PATIENTEN ANHAND DES ORGAN-/PATIENTENÜBERLEBENS

Short-Term -Survival				Long-Term-Survival	Very-LongTerm-Survival
16				6	35
Pankreatektomie		Keine Pankreatektomie		41	
Verstorben	Lebend	Verstorben	Lebend		
2	6	4	4		

28,1% (n=16) der Patienten wurden in die Gruppe des Short-Term-Survival eingeordnet, wobei 10,5% (n = 6) Patienten innerhalb dieses Zeitintervalls verstarben. Bei 14% (n=8) Organempfänger wurde eine Pankreatektomie innerhalb der ersten drei postoperativen Monate notwendig. Mit zuerst zufriedenstellender und innerhalb von zwei Jahren folgendem Verlust der Pankreastransplantatfunktion oder dem Tod in diesem Zeitintervall, ließen sich 10,5% (n=6) Patienten in die Gruppe des Long-Term-Survival eingliedern. 1,8% (n=1) Patienten verstarben in diesem Zeitintervall. 61,4% (n=35) hatten über zwei Jahre lang eine stabile Organfunktion und wurden somit in die Gruppe des Very-Long-Term-Survival sortiert.

3.2.1 GRUPPE 1: SHORT-TERM-SURVIVAL

Die Gruppe des Short-Term-Survival charakterisiert sich durch Patienten, welche innerhalb der ersten drei postoperativen Monate verstarben oder einen Verlust ihrer Transplantatfunktion in diesem Zeitraum erlitten. Von den 57 in die Studie eingeschlossenen Patienten betrifft dies 16 Transplantierte. Bei acht jener Patienten wurde eine Pankreatektomie des Spenderorgans im Verlauf notwendig. Dabei zählten akute Rejektion, Transplantatthrombose und nekrotisierende Transplantatpankreatitis zu den häufigsten Ursachen für den Verlust des Spenderorgans. Eine Übersicht über Gruppe 1 und die Indikationen für eine Pankreatektomie zeigen Tabelle 4 und 5.

TABELLE 4: ÜBERSICHT: GRUPPE 1: SHORT- TERM- SURVIVAL

Patienten	16	28,1%
Verstorben	6	10,5%
mit Pankreatektomie	2	3,5%
ohne Pankreatektomie	4	7%
Lebend	10	17,5%
mit Pankreatektomie	6	10,5%
ohne Pankreatektomie	4	7%

TABELLE 5: INDIKATIONEN ZUR PANKREATEKTOMIE IN GRUPPE 1

Indikationen zur Pankreatektomie	
Akute Rejektion mit Nekrose	1
Transplantatthrombose/Ischämie	4
Nekrotisierende Transplantatpankreatitis	3

Im Mittel verging für jene acht Patienten der Gruppe 1 eine Zeit bis zur Pankreatektomie von 17,13 ($\pm$ 26,99) Tagen (gerundeter Mittelwert $\pm$ Standardabweichung).

Zwei Patienten erlitten einen Ausfall der Transplantatfunktion aufgrund einer chronischen Abstoßungsreaktion innerhalb des ersten Intervalls, wobei die Pankreatektomie in beiden Fällen erst nach sechs Monaten erfolgte. Somit wurden diese beiden Eingriffe nicht zu den im ersten Intervall erfolgten Pankreatektomien gezählt. Ein weiterer Patient erlitt innerhalb der ersten drei postoperativen Monate eine aseptische Nekrose des Pankreastransplantats und verweigerte die Explantation, sodass auch dieser Patient nicht zu den Pankreatektomien gezählt wurde.

Sechs Organempfänger verstarben innerhalb der ersten drei Monate an infektiösen Komplikationen oder kardiovaskulären Ereignissen. Eine Übersicht über die Häufigkeiten der Todesursachen sind in Tabelle 6 aufgeführt.

TABELLE 6: ÜBERSICHT ÜBER DIE ART UND HÄUFIGKEIT DER TODESURSACHEN IN GRUPPE 1

Todesursachen innerhalb der ersten drei Monate	
Sepsis/Septischer Schock	4
Hämorrhagischer Schock bei Arrosionsblutung	1
Myokardinfarkt	1

3.2.2 GRUPPE 2: LONG-TERM-SURVIVAL

Alle Patienten, welche die ersten drei postoperativen Monate mit einer adäquaten Transplantatfunktion überlebten, jedoch innerhalb der folgenden zwei Jahre erneut von einer externen Insulinzufuhr abhängig wurden oder verstarben, bilden die Gruppe des Long-Term-Survival. Dies betrifft, bei einem gewählten Intervall von zwei Jahren, sechs Patienten, von welchen zwei ebenfalls in diesem Zeitraum dialysepflichtig wurden. Von den sechs Transplantierten dieser Gruppe verstarb ein Patient nach einem langem komplikationsreichen Krankenhausaufenthalt nach 299 Tagen an einer Sepsis mit Multiorganversagen auf der Intensivstation der UMR.

Die mittlere Zeit bis zum Pankreastransplantatversagen betrug 19 ($\pm$ 6,89) Monate (gerundeter Mittelwert $\pm$ Standardabweichung), wobei eine Patientin der Gruppe nach elf

Monaten aufgrund einer unbekannten Ursache pankreatektomiert wurde. Folgende Tabelle 7 demonstriert eine Übersicht über Gruppe 2.

TABELLE 7: ÜBERSICHT ÜBER GRUPPE 2- LONG- TERM- SURVIVAL

Patientengesamtanzahl Gruppe 2	6
verstorben	1
erneut insulinpflichtig	5
davon pankreatektomiert	1

3.2.3 GRUPPE 3: VERY-LONG-TERM-SURVIVAL

Alle restlichen 35 Organempfänger, welche die postoperativen zwei Jahre mit einer adäquaten Transplantatfunktion überlebten, wurden in die dritte Gruppe des Very-Long-Term-Survival eingegliedert. Fünf dieser Patienten waren im Mittel binnen 43,60 ($\pm 24,50$) Monaten (gerundeter Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) erneut auf eine exogene Insulinzufuhr angewiesen. Bei zwei dieser Patienten wurde aufgrund einer chronischen Rejektionsreaktion eine Pankreatektomie notwendig. Eine erneute Nierenersatztherapie benötigten fünf Patienten dieser Gruppe. Neun der sich in dieser Gruppe befindenden Patienten, verstarben bis zum Ende des Betrachtungszeitraum im Dezember 2018. Aufgrund der unterschiedlichen langen Betrachtungszeiträume, ergibt sich für die verstorbenen Patienten ein mittleres Überleben von 9,5 ($\pm 3,16$) Jahren (gerundeter Mittelwert $\pm$ Standardabweichung). Als Todesursachen ließen sich Sepsis und Malignome feststellen. Bei zwei Patienten dieser Gruppe liegen keine Informationen bezüglich der Dauer des Langzeitüberlebens vor.

TABELLE 8: ÜBERSICHT ÜBER GRUPPE 3: VERY- LONG- TERM- SURVIVAL

Patientengesamtanzahl Gruppe 3	35	61,4%
erneut insulinpflichtig	5	8,7%
davon pankreatektomiert	2	3,5%
erneut dialysepflichtig	5	9,8%

3.3 DESKRIPTIVE STATISTISCHE AUSWERTUNG

3.3.1 SPENDERSPEZIFISCHE EINFLUSSVARIABLEN

3.3.1.1 Geschlecht

Im Spenderkollektiv waren 45,6% (n=26) weiblichen und 54,4% (n=31) männlichen Geschlechts.

3.3.1.2 Alter zum Todeszeitpunkt

Im Spenderkollektiv ließ sich ein durchschnittliches Alter von 26,84 ($\pm 10,83$) Jahren (gerundeter Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) erheben. Dieses Merkmal zeigte im Shapiro-Wilks-Test keine Normalverteilung.

TABELLE 9: STATISTISCHE KENNGRÖßEN DES SPENDERALTERS ZUM TODESZEITPUNKT

Alter (Jahre)	
Mittelwert	26,84
SD	10,833
Median	24,00
Minimum	13
Maximum	48
Perzentile	
25	17,50
50	24,00
75	37,00

In Abbildung 6 ist die allgemeine Häufigkeitsverteilung des Merkmals Alter zum Todeszeitpunkt der Spenderpatienten dargestellt. Das mediane Alter der organspendenden Patienten beträgt 24 Jahre mit einer Spannweite von 35 Jahren. Der jüngste Patient im Spenderkollektiv war 13 Jahre alt.

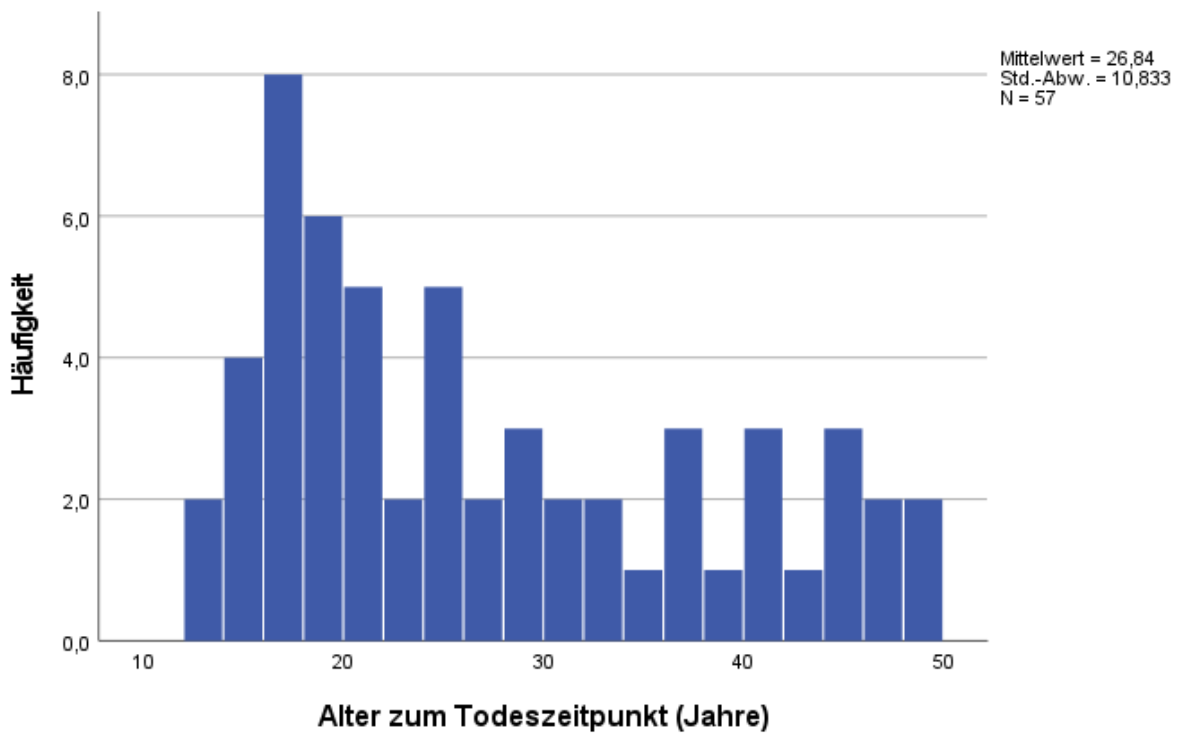


ABBILDUNG 6: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DES SPENDERALTERS ZUM TODESZEITPUNKT IN JAHREN

Der nachfolgende Boxplot (Abb.7) zeigt die statistischen Kenngrößen des Merkmals Alter in Bezug zum weiblichen oder männlichen Geschlecht. Dabei zeigte sich eine größere Spannweite des Merkmals Alter für die weiblichen Spenderinnen.

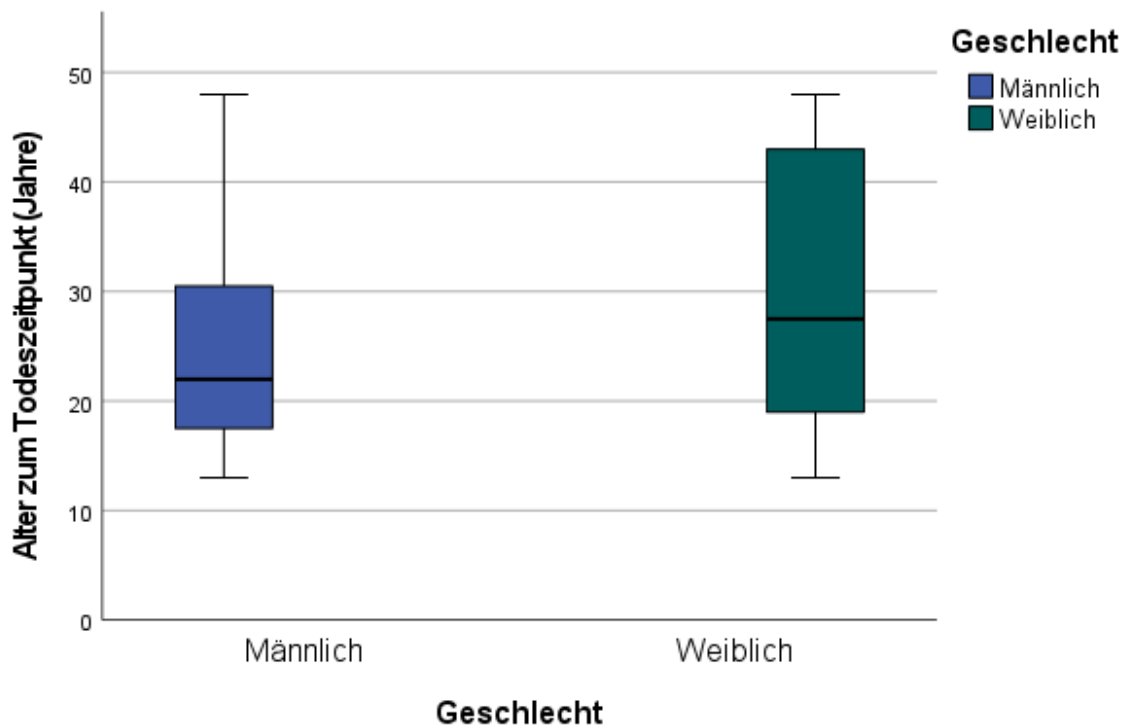


ABBILDUNG 7: SPENDERALTER ZUM TODESZEITPUNKT IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESCHLECHT

3.3.1.3 BMI

Die Spenderpatienten hatten einen durchschnittlichen BMI von 22,91 ($\pm 2,23$) kg/m² (gerundeter Mittelwert $\pm$ Standardabweichung). Eine Normalverteilung wurde mittels Shapiro-Wilk-Test bewiesen.

TABELLE 10: STATISTISCHE KENNGRÖßEN DER SPENDER- BMI

BMI (kg/m²)	
Mittelwert	22,92
Median	23
SD	2,23
Minimum	18,75
Maximum	28,63
Perzentile	
25	21,55
50	23,00
75	24,34

Die Normalverteilung zeigt sich ebenfalls in folgender Häufigkeitsverteilung des Merkmals. Unter den Spenderpatienten gab es keine Fälle von Adipositas oder Untergewichtigkeit.

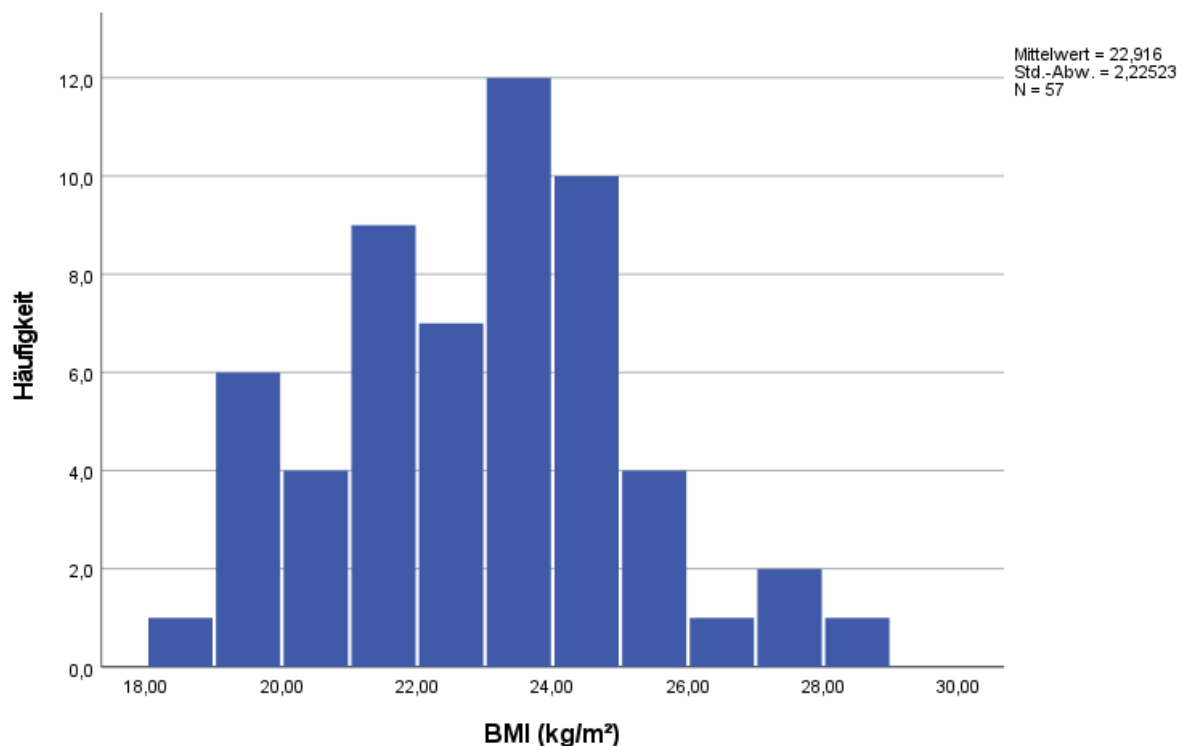


ABBILDUNG 8: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER SPENDER-BMI IN KG/M²

In den folgenden geschlechtsabhängigen Boxplots des Merkmals BMI, zeigen sich alle Fälle zwischen erster und dritter Perzentile im Bereich für Normalgewichtigkeit.

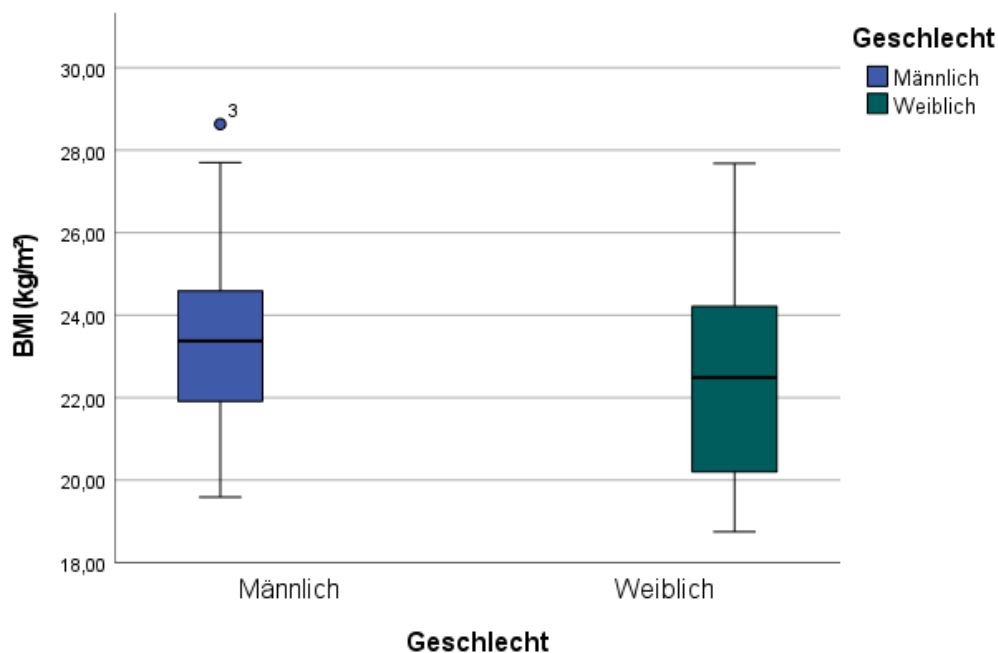


ABBILDUNG 9: HÖHE DER SPENDER-BMI IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESCHLECHT

3.3.1.4 Dauer des Aufenthaltes auf ITS

Vor der operativen Organentnahme verbrachten die Spenderpatienten durchschnittlich 4,71 ($\pm 2,23$) Tage (gerundeter Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) auf ITS. Die Dauer des Intensivaufenthaltes stellte sich als nicht normalverteilte Variable dar.

TABELLE 11: STATISTISCHE KENNGRÖßEN DER DAUER DES ITS-AUFENTHALTES IN TAGEN

Aufenthalt auf ITS (Tagen)	
Mittelwert	4,71
Median	3,00
SD	3,822
Minimum	1
Maximum	20
Perzentile	
25	2,00
50	3,00
75	5,75

Die Hälfte der Patienten verweilten zwischen zwei und sechs Tagen auf ITS. Für vier Patienten ließ sich eine Aufenthaltsdauer herausarbeiten, welche sich als Extremwerte im folgenden Boxplot zeigten. Gründe für die unterschiedliche Verweildauer ließen sich nicht aus den Archivakten erheben.

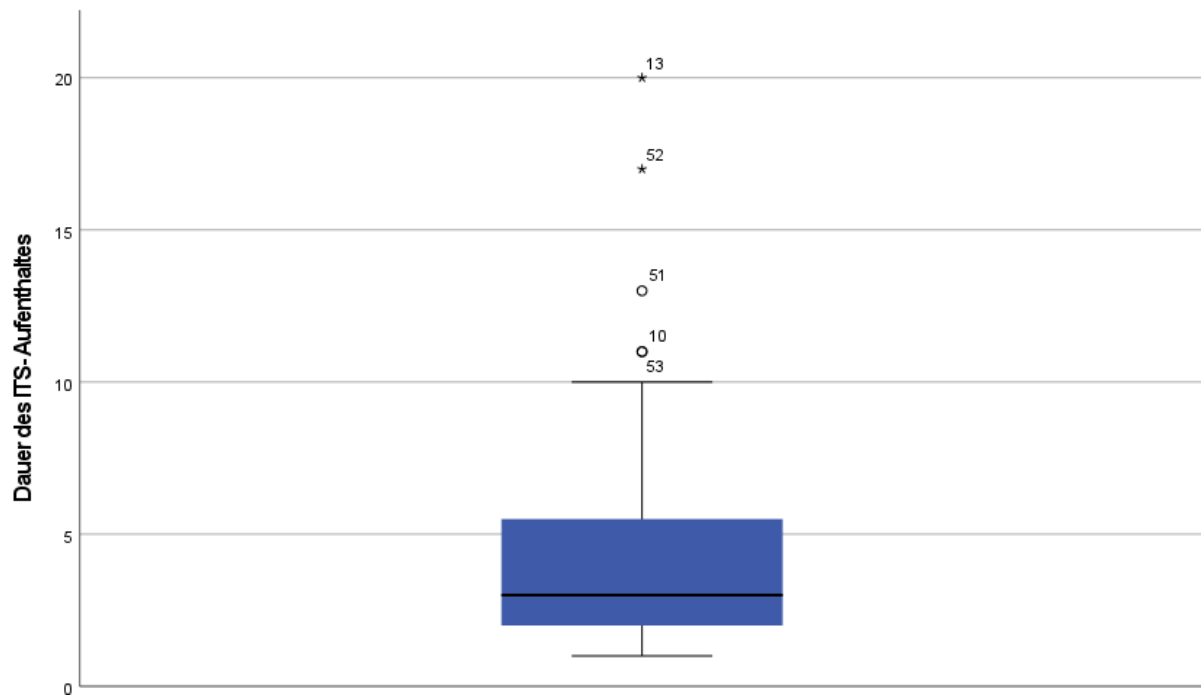


ABBILDUNG 10: DAUER DES INTENSIVAUFWENTHALTES IN TAGEN

Weiterhin zeigte sich, dass Patienten mit Trauma häufiger einen längeren Intensivaufenthalt mit dementsprechender Therapie durchlebten. Dies trifft allerdings auch auf Patienten zu, welche ein Hirnödem ohne traumatische Ursache erlitten. Die Boxplot-Darstellung in Abbildung 11 veranschaulicht die Dauer des ITS-Aufenthaltes in Tagen mit Bezug zur Todesursache der Patienten.

Der maximale Aufenthalt ließ sich bei einem Spenderpatienten mit Polytrauma feststellen.

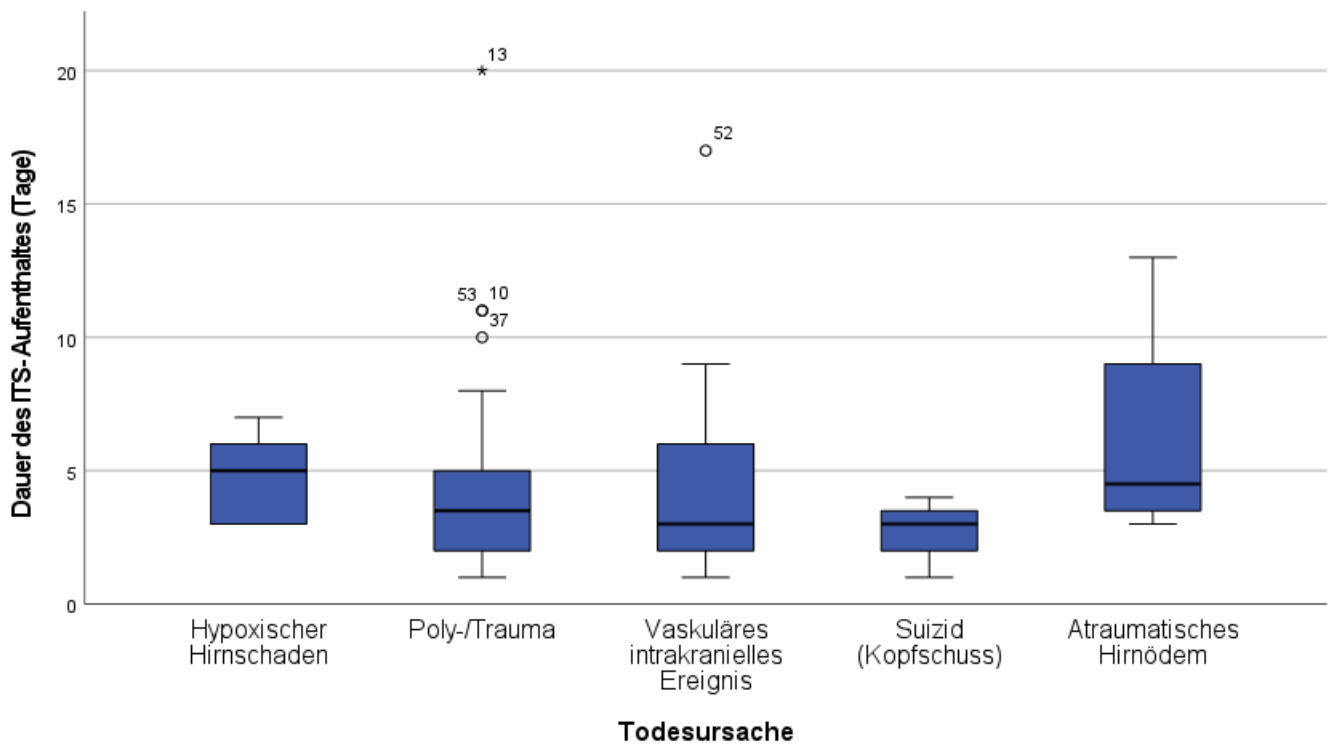


ABBILDUNG 11: DAUER DES INTENSIVAUFGENTHALTES IN TAGEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER TODESURSACHE

3.3.1.5 Intensivtherapie: Katecholamin- und Insulinpflichtigkeit

Während der Zeit auf ITS benötigten 84,2% (n=48) Katecholamine zur Kreislaufunterstützung. Bei 1,8% (n=1) lagen diesbezüglich keine Daten vor. 10, 5% (n=6) der Spenderpatienten erhielten präoperativ exogene Insulingaben.

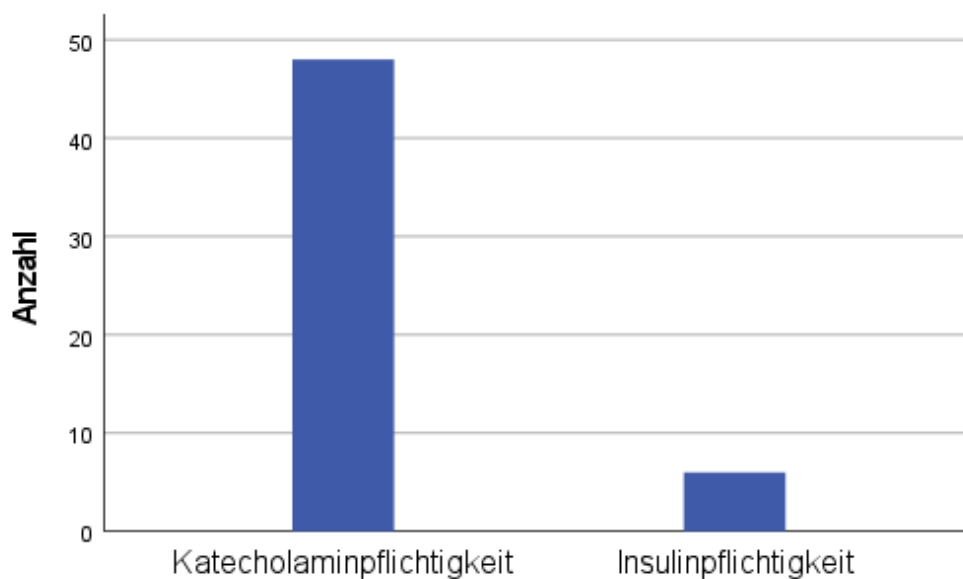


ABBILDUNG 12: HÄUFIGKEITEN DER INTENSIVTHERAPIE

3.3.1.6 Höhe der Serum-Lipase während der präoperativen Intensivtherapie

Die mediane Höhe der Serum-Lipase betrug 25,00 U/l. Aufgrund mehrerer Extremwerte beträgt das arithmetische Mittel der Serum-Lipase 53,06 ($\pm 79,53$) U/l (gerundeter Mittelwert $\pm$ Standardabweichung). Der Shapiro-Wilks-Test zeigte bei diesem Merkmal keine Normalverteilung an. Zu sechs Spenderpatienten ließ sich dieses Merkmal aus den Datenarchiven nicht erheben.

TABELLE 12: STATISTISCHE KENNGRÖßEN DER SERUM-LIPASE IN U/L

Serum-Lipase (U/l)	
Mittelwert	53,06
Median	25,00
SD	79,53
Minimum	2,0
Maximum	493,0
Perzentile	
25	16,00
50	25,00
75	51,00

Bei vorliegender Spannweite des Merkmals von 491 U/l stellt die folgende Abbildung die statistischen Kenngrößen der Serum-Lipase unter Ausschluss von zwei Extremwerten im oberen Bereich dar. Alle Fälle zwischen erster und dritter Perzentile liegen im Normbereich der aktuellen Literatur.²⁹

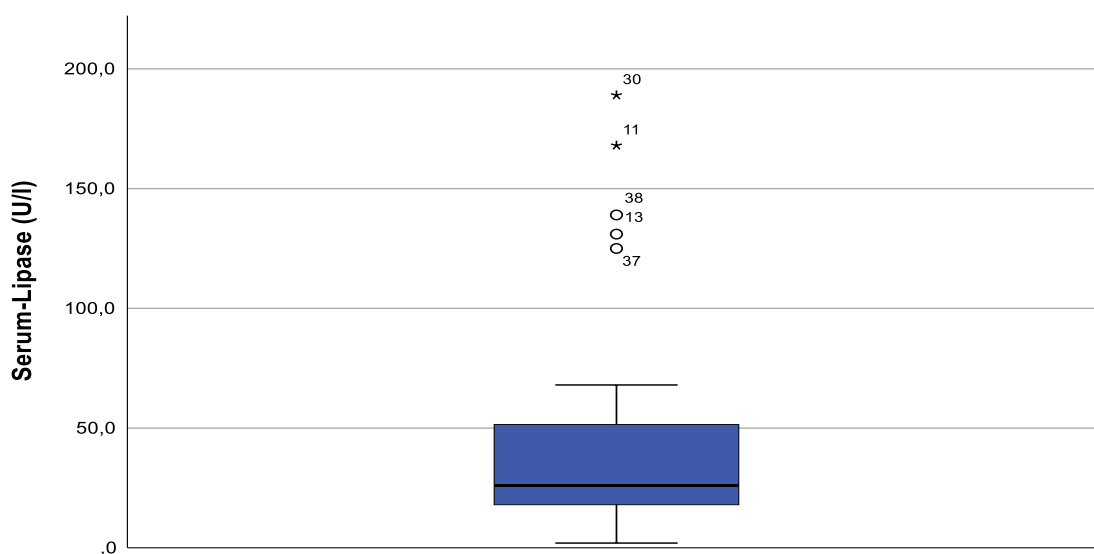


ABBILDUNG 13: HÖHE DER SERUM-LIPASE

Stress und Traumata sind häufige Ursachen für eine Erhöhung der Serum-Lipase, sodass im folgenden Punktediagramm die Höhe dieser in Abhängigkeit von der Todesursache dargestellt ist. Die Spenderpatienten, bei welchen ein Trauma die Ursache für den irreversiblen Hirnfunktionsausfall war, wiesen öfter einen erhöhten Wert der Serum-Lipase auf. Um alle Werte in folgendem Punktediagramm zu veranschaulichen, sind die Werte der Serum-Lipase in jenem Fall logarithmiert.

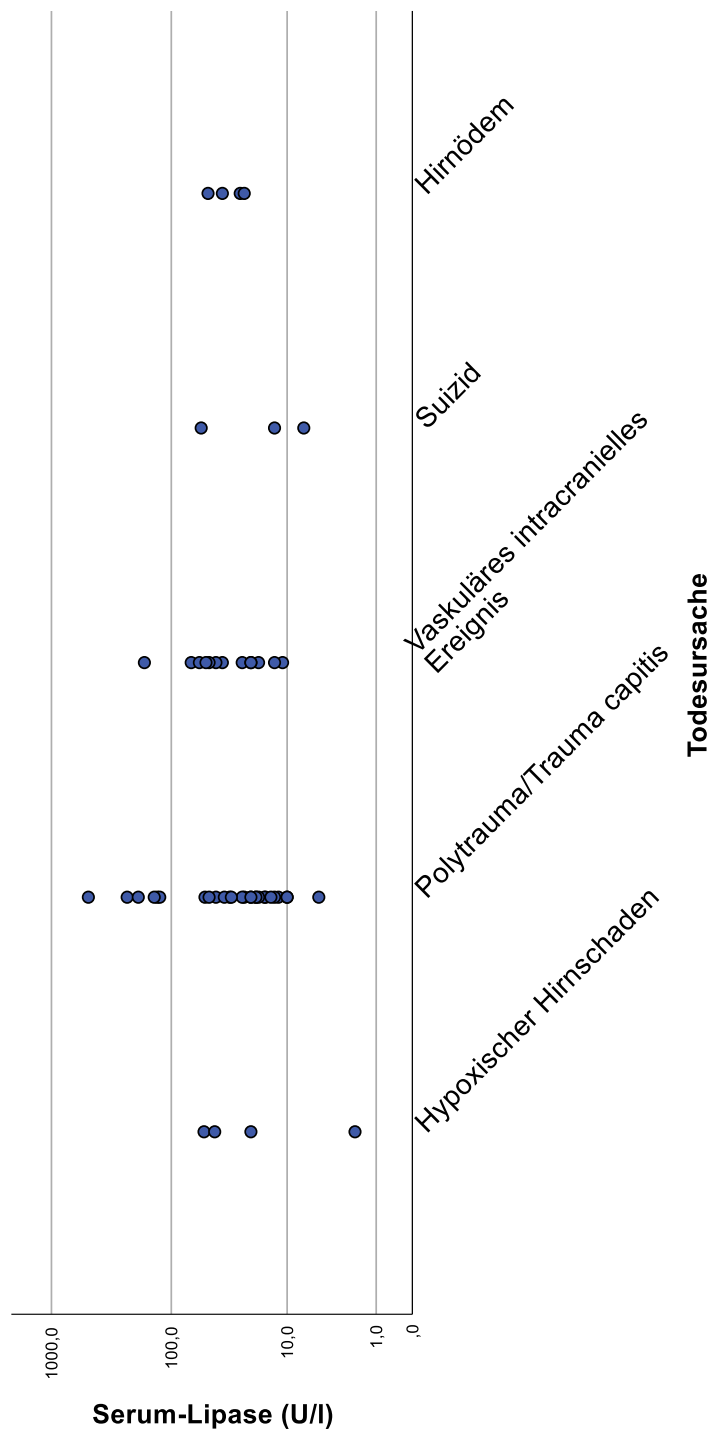


ABBILDUNG 14: LOGARITHMIERTE HÖHE DER SERUM-LIPASE IN ABHÄNGIGKEIT VON DER TODESURSACHE

3.3.1.7 Höhe des Serum-Kreatinins während der präoperativen Intensivtherapie

Bei den Spenderpatienten betrug das Serum-Kreatinin im Mittel 79,37 ($\pm 60,03$) $\mu\text{mol/l}$ (gerundeter Mittelwert $\pm$ Standardabweichung). Dieses Merkmal stellt sich im Shapiro-Wilks-Test als nicht normalverteilt dar.

TABELLE 13: STATISTISCHE KENNGRÖßEN DES SERUM-KREATININS

Serum-Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	
Mittelwert	78,37
Median	66,30
SD	60,03
Minimum	26,50
Maximum	497,00
Perzentile	
25	58,50
50	66,30
75	87,30

Unter Ausschluss eines Extremwertes im oberen Bereich, lassen sich die statistischen Kenngrößen des Serum-Kreatinins wie folgt darstellen (Abb. 15). Alle Serum-Kreatininwerte zwischen der ersten und dritten Quartile liegen im, in der Literatur angegebenen, Normbereich.²⁹

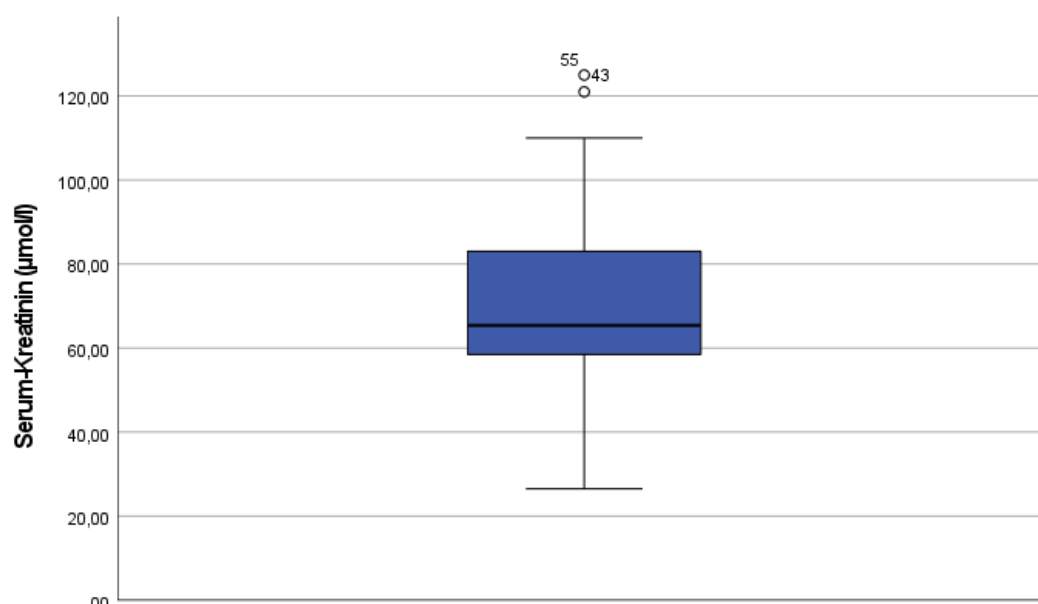


ABBILDUNG 15: HÖHE DES SERUM-KREATININS IN $\mu\text{MOL/L}$

Auch für die geschlechterspezifische Häufigkeitsverteilung des Serum-Kreatinins, erfolgte die Darstellung unter Ausschluss von zwei Extremwerten im oberen Bereich. Es stellte sich eine größere Spannweite des Merkmals bei den Spenderinnen dar, während bei beiden Geschlechtern die Werte zwischen erster und dritter Perzentile im Normbereich liegen.

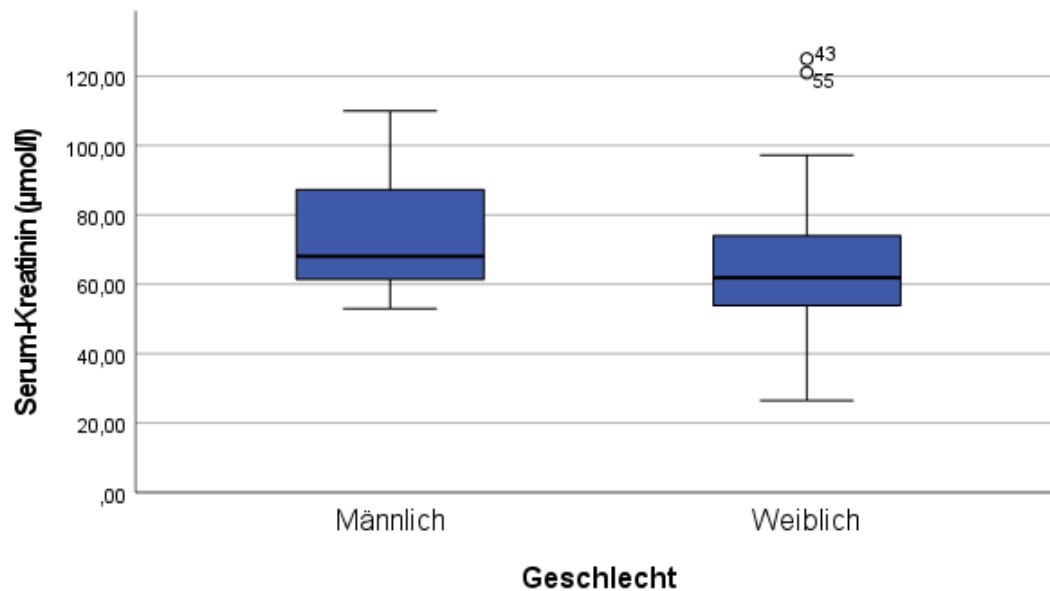


ABBILDUNG 16: HÖHE DES SERUM-KREATININS IN $\mu\text{MOL/L}$ IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESCHLECHT

Das nachfolgendem Streudiagramm (abb.17) veranschaulicht die Höhe des Serum-Kreatinins in Abhängigkeit von der Todesursache, wobei eine logarithmierte Skalierung gewählt wurde. Im Gegensatz zur Serum-Lipase, zeigte sich keine gehäufte Erhöhung der Serum-Kreatininwerte bei Traumata als Todesursache. Auffällig waren jedoch die Extremwerte bei Patienten mit Hirnödemen.

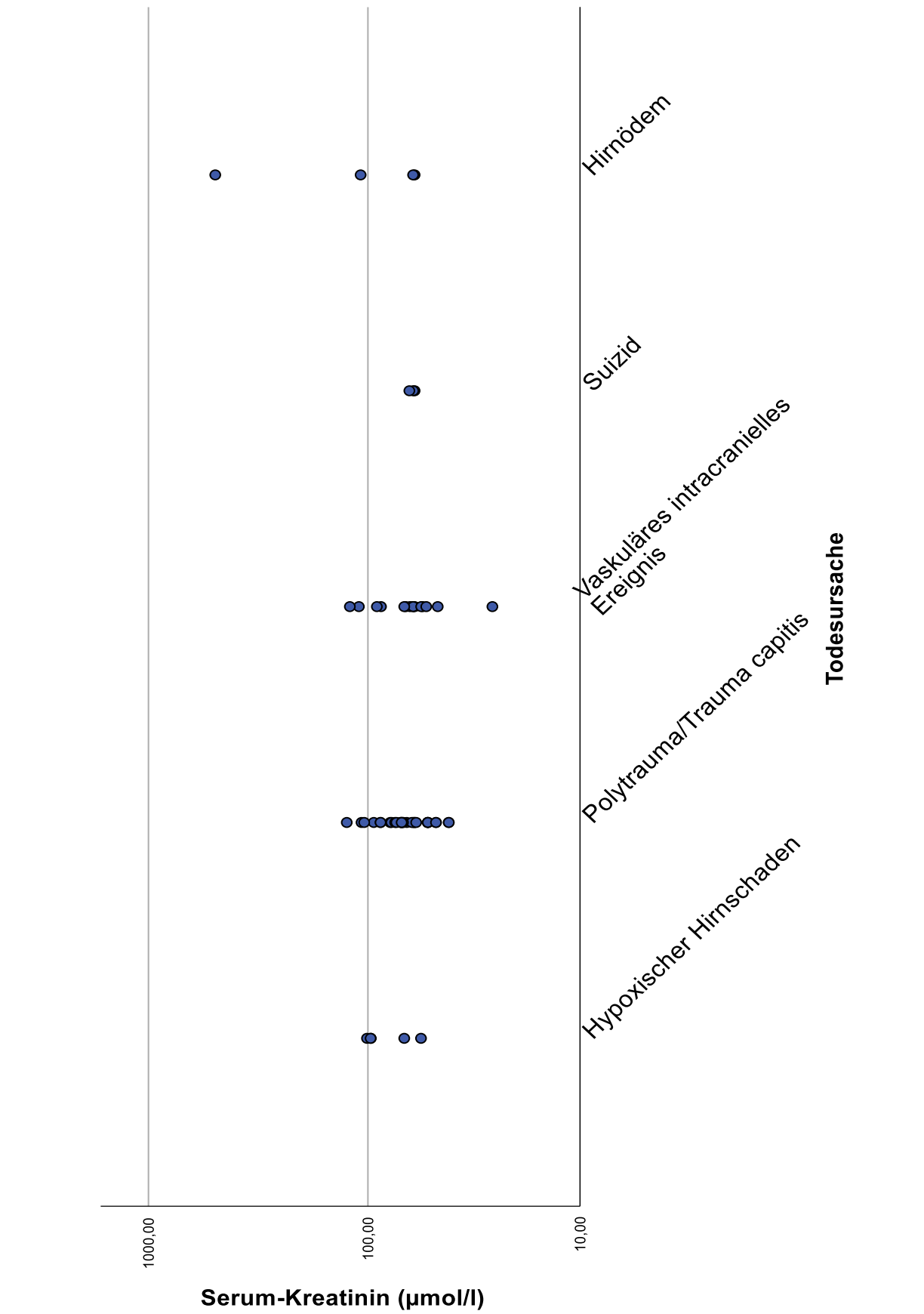


ABBILDUNG 17: LOGARITHMIERTE HÖHE DES SERUM-KREATININS IN ABHÄNGIGKEIT VON DER TODESURSACHE

3.3.1.8 CMV-Infektionsstatus

Bei 68,4% (n=39) der Organspender ließen sich in der präoperativen Diagnostik CMV-IgG-Antikörper nachweisen.

3.3.1.9 Todesursache

Als häufigste Todesursache stellte sich bei 52,6% der Spenderpatienten (n=30) das Trauma dar. Mit 26,3%, bildeten die intrakraniellen vaskulären Ereignisse die zweithäufigste Ursache für den irreversiblen Hirnfunktionsausfall. Abbildung 18 veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung der Todesursachen.

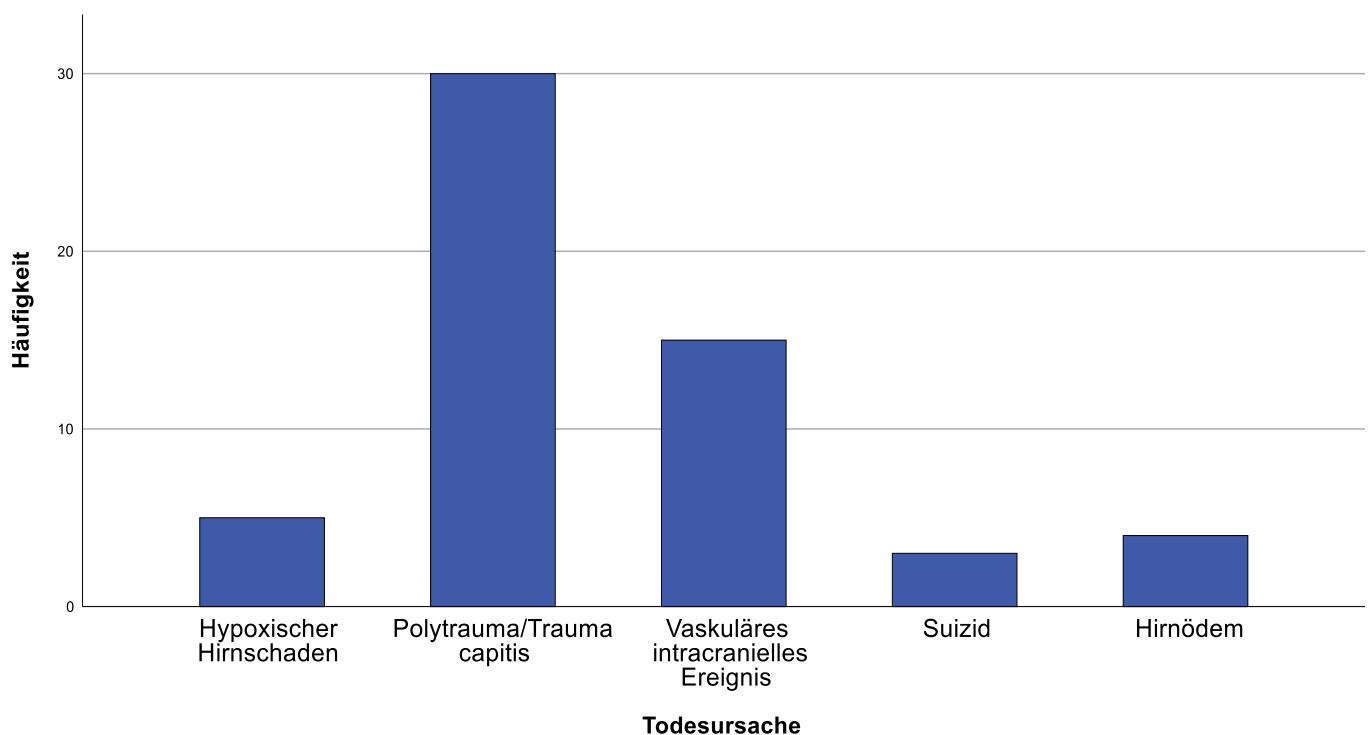


ABBILDUNG 18: HÄUFIGKEIT DER SPENDERTODESURSACHEN

3.3.1.10 P-PASS

Der P-PASS ließ sich bei 56 Spenderpatienten erheben und betrug im Mittel 15,75 ($\pm 2,48$) (gerundeter Mittelwert $\pm$ Standardabweichung). Dieser stellte sich als normalverteiltes Merkmal heraus. Median und Mittelwert der P-PASS-Werte lagen somit unter dem, von ET angegebenen, Mittel (19) von 2004-2014 der ET-Länder. Es fanden sich im Betrachtungszeitraum jedoch auch einige Patienten mit einem P-PASS-Wert größer 17.

TABELLE 14: STATISTISCHE KENNGRÖßEN DER P-PASS-WERTE

P- PASS	
Mittelwert	15,75
Median	15,50
SD	2,481
Minimum	11
Maximum	21
Perzentile	
25	13,00
50	15,50
75	18,00

Die folgende Abbildung zeigt die Häufigkeitsverteilung des P-PASS-Wertes in Abhängigkeit vom Geschlecht. Der mediane P-PASS-Wert lag bei den weiblichen Spendern über und bei den männlichen Spendern unter einem Wert von 16.

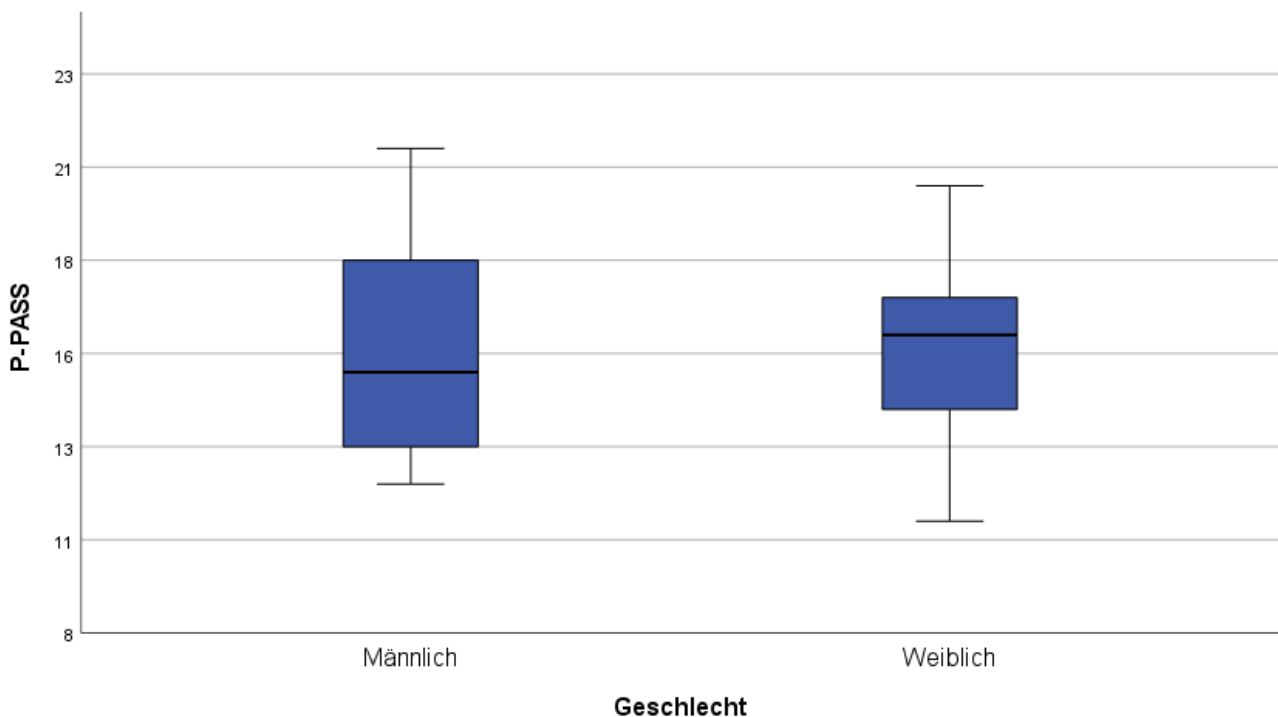


ABBILDUNG 19: HÖHE DES P-PASS-WERTES IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESCHLECHT

3.3.2 EMPFÄNGERSPEZIFISCHE EINFLUSSVARIABLEN

3.3.2.1 Geschlecht

54,4% (n = 31) der transplantierten Patienten waren männlichen und 45,6% (n=26) weiblichen Geschlechts. Im weiteren Verlauf sind verschiedene Merkmale in Abhängigkeit vom Geschlecht dargestellt.

3.3.2.2 Alter

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Transplantation betrug 45,25 ($\pm$ 9,87) Jahre (gerundeter Mittelwert $\pm$ Standardabweichung). Die Testung mittels Shapiro-Wilk-Test zeigte eine Normalverteilung des Merkmals Alter.

TABELLE 15: STATISTISCHE KENNGRÖßEN DES EMPFÄNGERALTERS

Alter (Jahre)	
Mittelwert	45,28
Median	45
SD	9,87
Minimum	25
Maximum	61
Perzentile	
25	39
50	45
75	53

Die nachfolgende Abbildung veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung des Merkmals Alter. Der jüngste Patient war zum Transplantationszeitraum 25 Jahre und der älteste 61 Jahre alt.

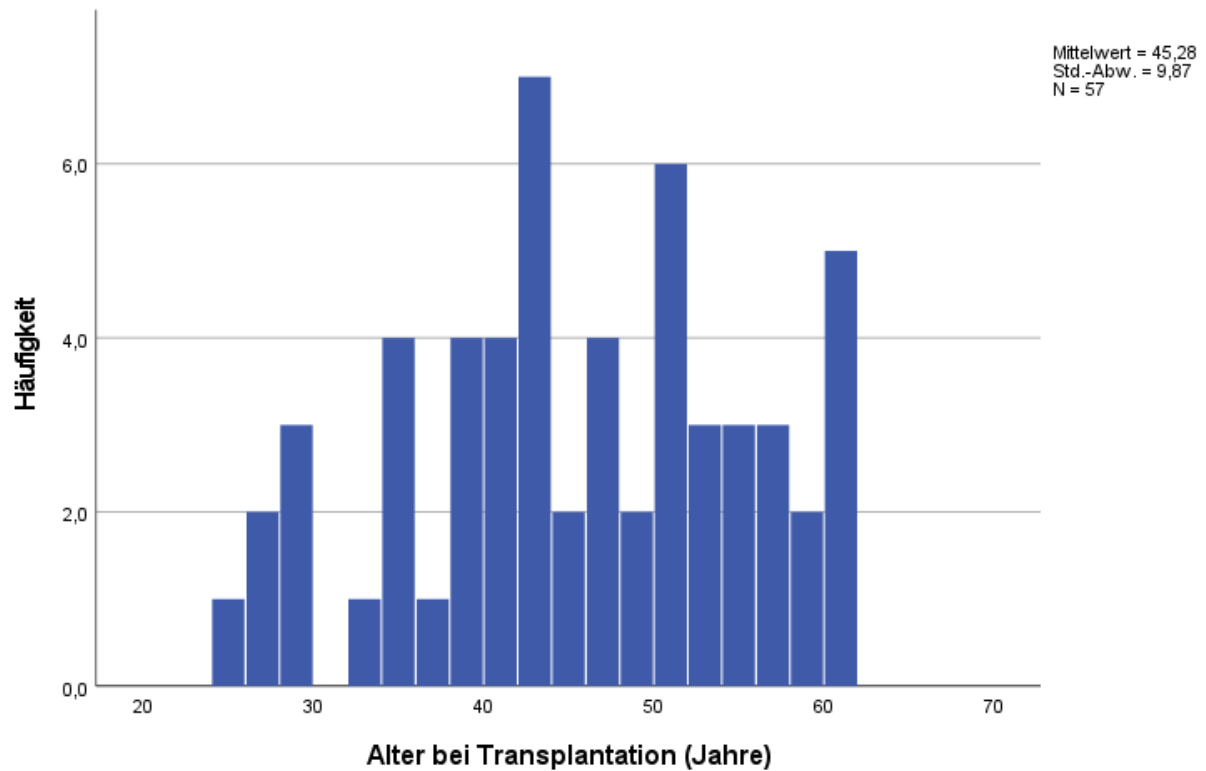


ABBILDUNG 20: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DES EMPFÄNGERALTERS ZUM ZEITPUNKT DER TRANSPLANTATION IN JAHREN

Die folgende Abbildung 21 zeigt die Verteilung des Alters bei Transplantation in Abhängigkeit vom Geschlecht. Die weiblichen Patienten waren zum Zeitpunkt der Transplantation im median älter als die männlichen.

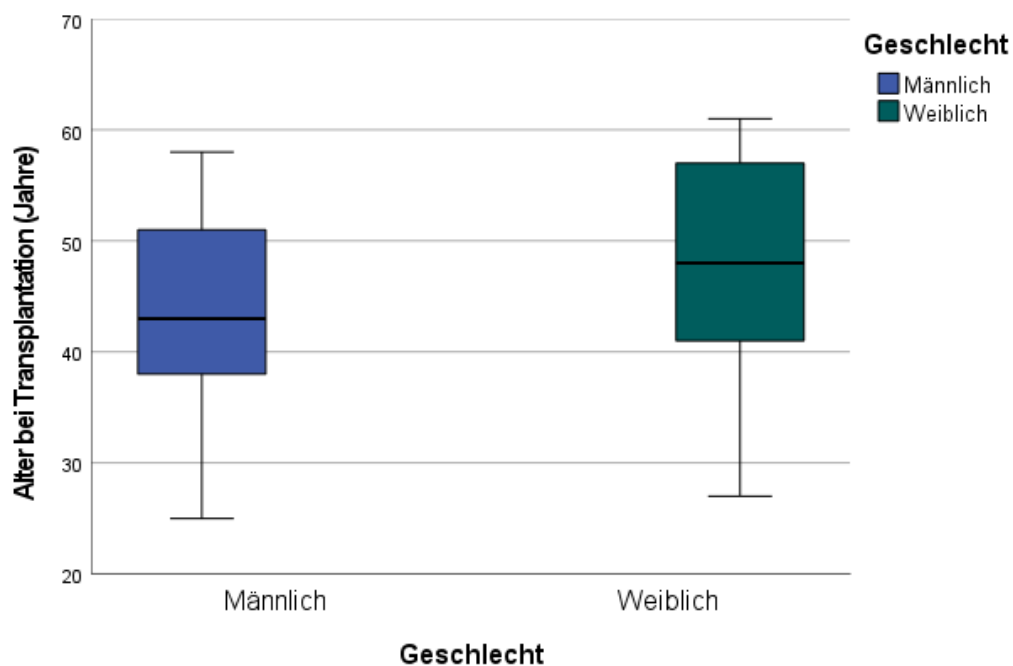


ABBILDUNG 21: EMPFÄNGERALTER BEI TRANSPLANTATION IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESCHLECHT

3.3.2.3 BMI

Im Empfängerkollektiv lag der durchschnittlich erhobene BMI bei 23,25 ($\pm 3,40$) kg/m² (gerundeter Mittelwert $\pm$ Standardabweichung). Mittels Shapiro-Wilks-Test ließ sich auch für das Merkmal BMI eine Normalverteilung feststellen.

TABELLE 16: STATISTISCHE KENNGRÖßEN DER EMPFÄNGER-BMI

BMI (kg/m ²)	
Mittelwert	23,25
Median	23,18
SD	3,40
Minimum	15,24
Maximum	33,12
Perzentile	
25	20,93
50	23,18
75	25,25

Sowohl Tabelle 16, als auch folgendes Histogramm (Abb. 22) zeigen, dass die BMI der meisten Patienten im Bereich der Normalgewichtigkeit liegen. Allerdings sind auch vermehrt Patienten mit Präadipositas und Adipositas im Empfängerkollektiv vertreten.

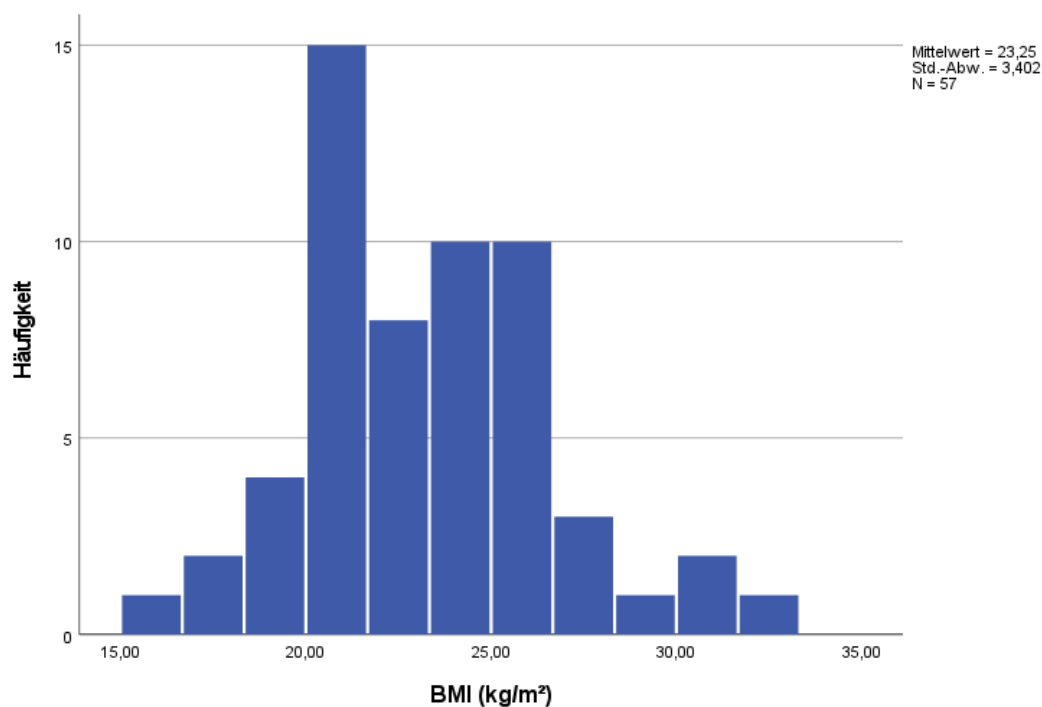


ABBILDUNG 22: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER EMPFÄNGER BMI

Folgende Boxplot-Darstellung (Abb. 23) demonstriert die statistischen Kenngrößen des BMI in Abhängigkeit vom Geschlecht. Die BMI-Werte der weiblichen Empfängerpatienten lassen sich zu großen Teilen im Bereich der Normalgewichtigkeit eingliedern.

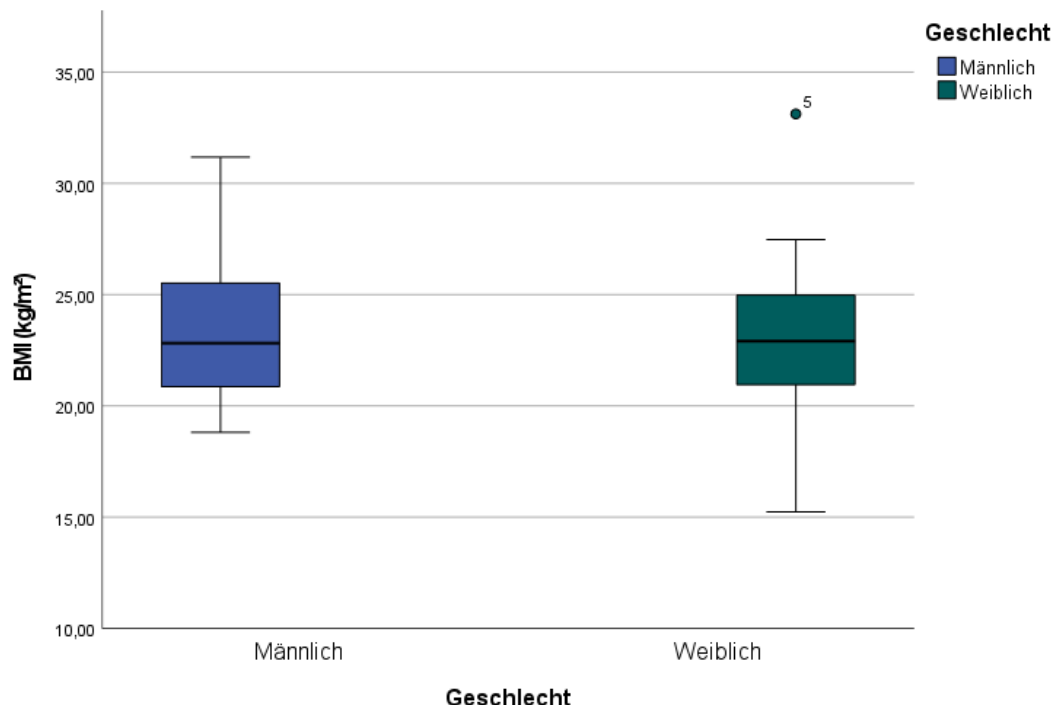


ABBILDUNG 23: HÖHE DER EMPFÄNGER-BMI IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESCHLECHT

3.3.2.4 CMV-Infektionsstatus

Im Empfängerkollektiv der Studie hatten sowohl 45,6% (n=26) einen positiven und 45,6% (n=26) einen negativen serologischen Antikörperstatus für eine stattgehabte CMV-Infektion. Bei 8,8% (n = 5) fehlten jegliche Information in den Patientenakten bezüglich des Nachweises von Antikörpern.

Die Kombination von seropositivem Spender und -negativem Empfänger, welche in der Literatur als risikobehafteter beschrieben wird, trat in 31,6% (n=18) der Fälle auf.

Die nachfolgende Abbildung zeigt für das Transplantat- und Patientenüberleben der ersten drei postoperativen Monate, die Häufigkeiten der auftretenden CMV-Serologiekombinationen. Der untere Teil des Diagramms veranschaulicht, in welche Gruppen sich die 18 Patienten mit beschriebener risikobehafteter serologischer Kombination, in Bezug auf Patienten- und Transplantatüberleben, eingliedern. Von jenen 18 Patienten, erlitten sechs ein Organversagen oder starben innerhalb der ersten drei postoperativen Monate. Zwölf jedoch überlebten die ersten drei postoperativen Monate.

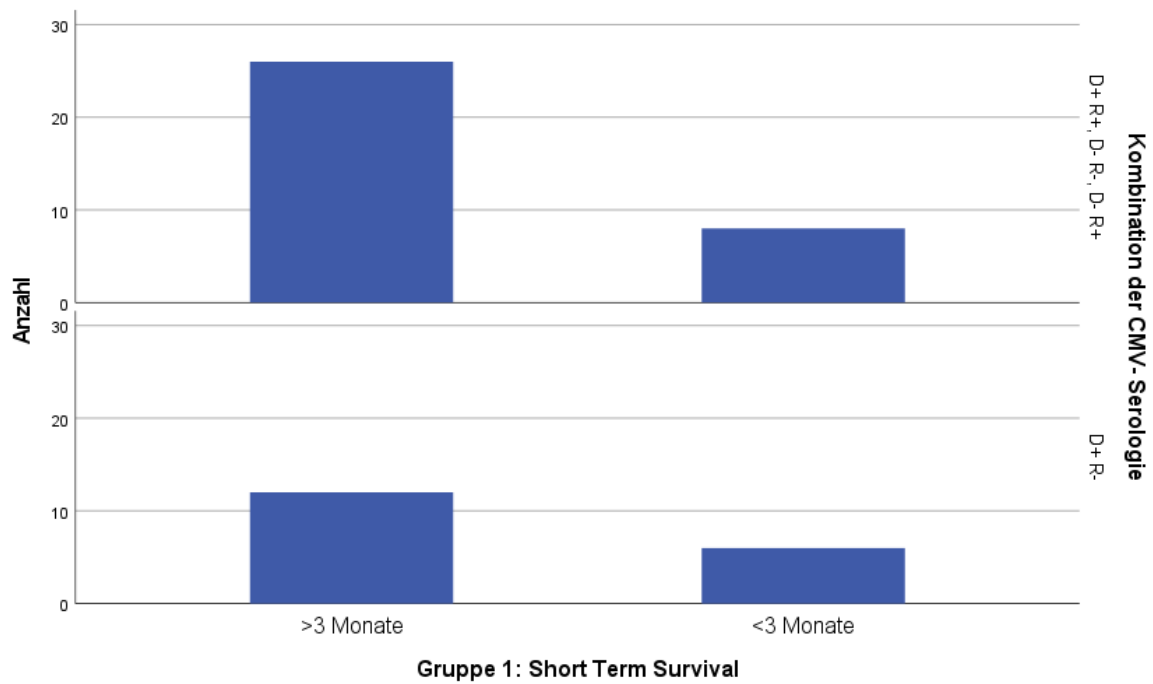


ABBILDUNG 24: PATIENTEN- UND ORGANÜBERLEBEN (3 MONATE) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER KOMBINATION DER CMV-SEROLOGIE

Für das Transplantat- und Patientenüberleben innerhalb der ersten postoperativen zwei Jahre ist in Abbildung 25 die Kombination der CMV-Serologien dargestellt. Auch hier ist im unteren Teil die, als risikobehaftet beschriebene, Kombination abgebildet. Von den zwölf Patienten mit besagter serologischer Kombination, welche die ersten drei Monate mit adäquater Organfunktion überlebten, konnten zehn diesen Status aufrechterhalten.

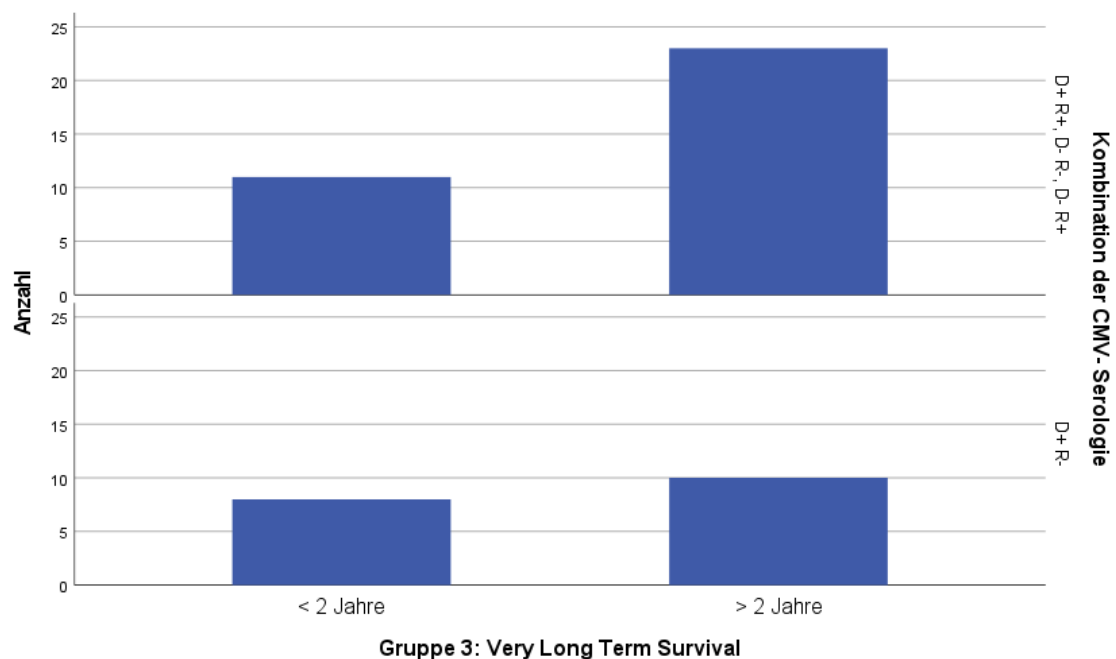


ABBILDUNG 25: PATIENTEN- UND ORGANÜBERLEBEN (2 JAHRE) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER KOMBINATION DER CMV-SEROLOGIE

3.3.2.5 Blutgruppe

Die Häufigkeitsverteilung der, nach dem ABO- System klassifizierten, Blutgruppen innerhalb der untersuchten Patienten, stellt sich in absteigender Reihenfolge wie folgt dar:

- A = 49,1% (n=28)
- 0 = 21,1% (n=12)
- B = 14,0% (n=8)
- AB = 10,5% (n=6)

Bei drei Patienten (5,3%) ließ sich dieses Merkmal anhand der archivierten Patientendaten nicht erheben.

3.3.2.6 Makroangiopathie als Risikofaktor für eine schlechte Organperfusion

Die Häufigkeitsverteilung der makroangiopathischen Komorbiditäten und Risikofaktoren lässt sich wie folgt beschreiben:

- Keine Risikofaktoren: 49,1%
- 1 Risikofaktor: 24,6%
- 2 Risikofaktoren: 15,8%
- 3 Risikofaktoren: 3,5%

Somit bot die Hälfte der Patienten keine Risikofaktoren. Nur 3,5% der Patienten hatten ein enormes kardiovaskuläres Risiko.

3.3.3 OPERATIVE PHASE

3.3.3.1 Venöse Drainage des Pankreastreansplantats

Innerhalb des betrachteten Zeitraums wurden zwei verschiedene Möglichkeiten der venösen Drainage des Pankreastreansplantats an der UMR vorgenommen.

Bei 47,4% (n=27) der durchgeführten Pankreastreansplantationen erfolgte die venöse Drainage des Pankreastreansplantats über einen portalvenösen Schenkel. In den anderen 52,6% der Fälle (n=30) wurde eine systemisch-venöse Anastomose entweder über die V. cava inf. oder die V. ilicaca comm. hergestellt.

3.3.3.2 Art der Transplantation

84,2% (n=48) der durchgeführten Operationen erfolgten als SPK und 15,8% (n=9) als PTA. Bei 56 Patienten erfolgte die exokrine Drainage des Pankreastransplantats über eine duodenojejunale Anastomose. In einem Fall musste aufgrund eines komplikationsbehafteten Verlaufs eine duodenokutane Fistel angelegt werden.

3.3.3.3 OP-Zeit

Die OP-Zeit wurde anhand der Art der Transplantation (SPK oder PTA) differenziert. Somit wurde für eine SPK an der UMR in diesem Zeitraum im Mittel 351,00 ($\pm$ 102,42) Minuten und für eine PTA im Mittel 177,29 ($\pm$ 63,47) Minuten (gerundeter Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) benötigt. Aufgrund der unvollständigen Archivdaten ließen sich bei sechs SPKs und zwei PTAs keine Operationszeiten erheben.

TABELLE 17: STATISTISCHE KENNGRÖßEN DER OP-ZEIT

OP-Zeit (Minuten)	SPK	PTA
Mittelwert	351,00	177,29
Median	328,00	183,00
SD	102,42	63,43
Minimum	139	70
Maximum	560	265
Perzentile		
25	284,25	135,00
50	328,00	183,00
75	422,50	223,00

In der Hälfte der Fälle dauerte die kombinierte Implantation von Niere und Pankreas unter 420 Minuten. Jedoch gab es einige Patienten, bei welchen deutlich höhere OP-Zeiten zu Stande kamen. Bei den PTAs gelang es in jedem Fall die Operation in weniger als 265 Minuten zu beenden.

Der Boxplot in Abbildung 26 veranschaulicht die statistischen Kenngrößen der OP-Zeit von SPK und PTA.

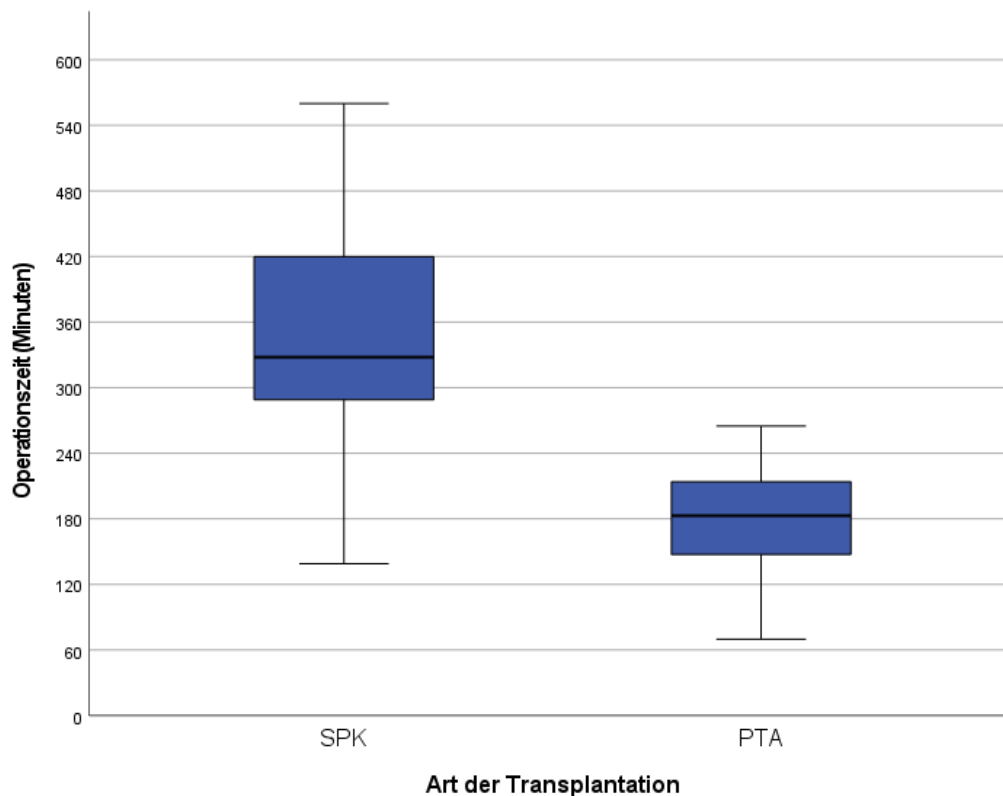


ABBILDUNG 26: STATIST. KENNGRÖßEN DER OP-ZEIT IN MINUTEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ART DER TRANSPLANTATION

3.3.3.4 CIT der transplantierten Organe

Im Mittel betrug die CIT für das Pankreas 676,48 ($\pm 159,81$) und für die Niere 694,16 ($\pm 174,05$) Minuten (gerundeter Mittelwert $\pm$ Standardabweichung). Dabei waren allerdings bei fünf Patienten keine CIT des Pankreas und bei 20 keine CIT der Niere zu ermitteln. Beide Merkmale zeigten sich im Shapiro-Wilks-Test als normalverteilt.

TABELLE 18: STATISTISCHE KENNGRÖßE KÄLTE- ISCHÄMIE- ZEIT IN MINUTEN

Kälte- Ischämie- Zeit (Minuten)	Pankreas	Niere
Mittelwert	676,48	694,16
Median	636,00	720,00
SD	159,804	174,054
Minimum	334	268
Maximum	1135	1010
Perzentile		
25	573,00	560,00
50	636,00	720,00
75	824,75	793,00

Die statistischen Kenngrößen der CIT beider Organe ist nachfolgend als Boxplot (Abb.27) dargestellt. Abhängig von Operationsplanung, Logistik und Transportdauer unterscheiden sich Spannweiten der CIT von Niere und Pankreas. In der Hälfte der Fälle betrug die CIT zwischen etwa 600 und 800 Minuten.

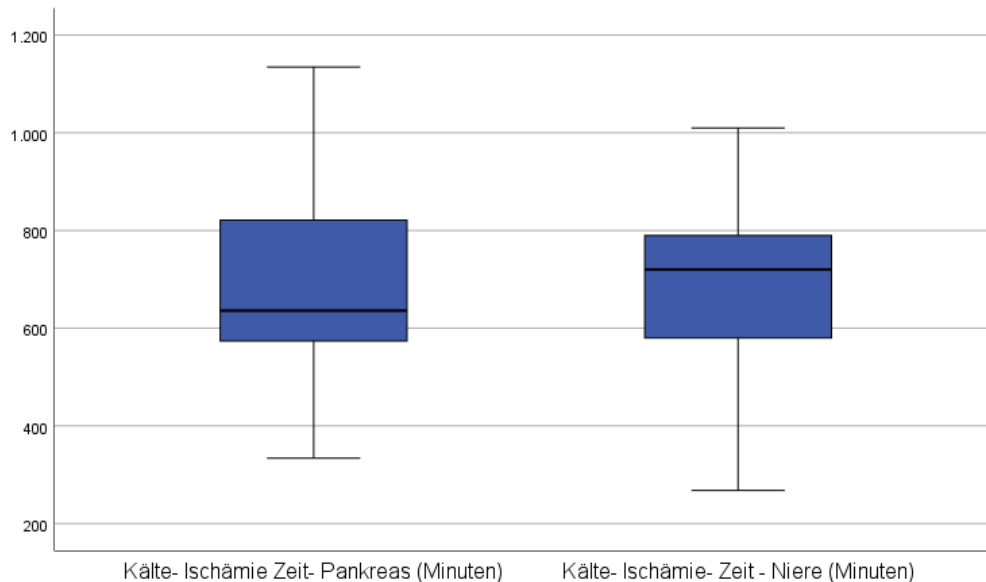


ABBILDUNG 27: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER CIT VON PANKREAS UND NIERE IN MINUTEN

3.3.3.5 Retransplantation

Innerhalb des untersuchten Zeitraumes wurden sieben Retransplantationen durchgeführt, wobei eine Patientin insgesamt drei Mal transplantiert wurde. Somit erhielten insgesamt vier Patienten eine (oder mehrere) Retransplantationen des Pankreas. Zumeist machte nach Ersttransplantation eine Abstoßungsreaktion oder eine Pankreasvenenthrombose eine Pankreatektomie und eine spätere Retransplantation notwendig.

TABELLE 19: HÄUFIGKEITEN DER RETRANSPLANTATION

Ersttransplantation	50	87,7%
Retransplantation	7	12,2%
Ursache		
Rejektion	3	5,2%
Pankreasvenenthrombose	2	3,5%
ungeklärt	2	3,5%

3.3.4 POSTOPERATIVE PHASE

3.3.4.1 Postoperative Komplikationen

Das Auftreten der postoperativen Komplikationen wurde analysiert und in pankreasspezifische, chirurgische und andere Komplikationen aufgeteilt. Aus den ersten beiden Kategorien, lassen sich Indikationen für notwendige Relaparotomien während des Transplantationsaufenthalts darstellen. Komplikationen, welche nach erstmaliger Entlassung der Patienten auftraten, flossen in diese Auswertung nicht mit ein. Eine Ausnahme stellt ein Rejektionsgeschehen dar, welches in den ersten drei Monaten zum Transplantatverlust führte. Diese wurden auch bei Auftreten nach erstmaliger Entlassung der Patienten in dieser Kategorie berücksichtigt.

Bei 78,58% der Patienten traten eine oder mehrere Komplikationen aus den genannten Kategorien auf. 64,4% (n=37) der Patienten erlitten im Transplantationsaufenthalt pankreasspezifische und ebenfalls 64,4% (n=37) chirurgische Komplikationen. Bei 42,1% der Organempfänger ließen sich andere Komplikationen feststellen. Bei einem Transplantationspatienten ließen sich aufgrund fehlender Daten keine postoperativen Komplikationen herausarbeiten.

Die folgende Abbildung verbildlicht die Häufigkeiten der verschiedenen Komplikationsarten.

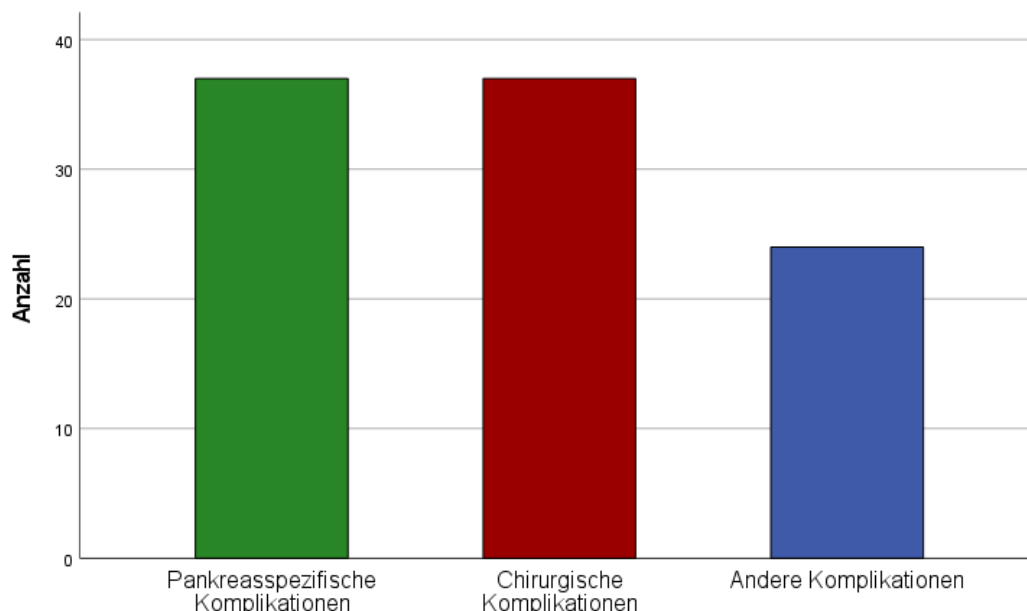


ABBILDUNG 28: HÄUFIGKEITEN DER KOMPLIKATIONSARTEN

Von den Patienten mit pankreasspezifischen Komplikationen benötigten 75,5% (n=28) einen erneuten chirurgischen Eingriff und wiesen in 78,4% der Fälle (n=29) ebenfalls chirurgische

Komplikationen auf. Dieser Zusammenhang ist nachfolgend ebenfalls in einer Häufigkeitsverteilung dargestellt.

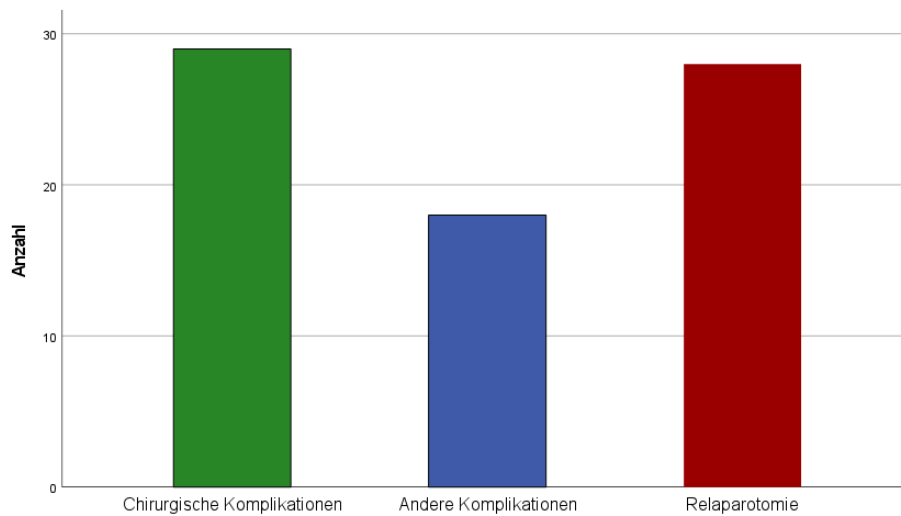


ABBILDUNG 29: HÄUFIGKEITEN ANDERER KOMPLIKATIONSARTEN UND RELAPAROTOMIEN BEI PATIENTEN MIT PANKREASSPEZIFISCHEN KOMPLIKATIONEN

Näher betrachtet, ließen sich als häufigste postoperative Komplikationen mit 53,6% (n=30) Nachblutungen oder Hämatome und mit 46,3% (n=26) die Transplantatpankreatitis detektieren. Nachfolgend ist eine detaillierte Häufigkeitsverteilung aller Komplikationen abgebildet.

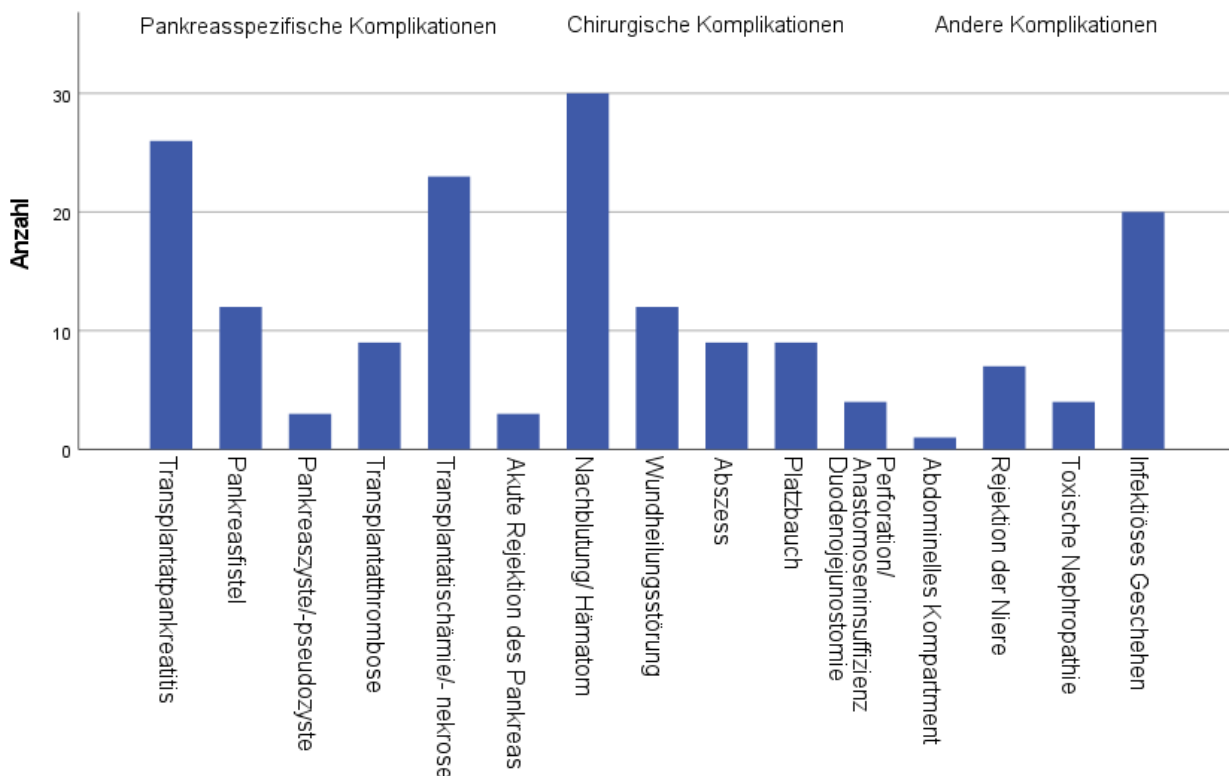


ABBILDUNG 30: HÄUFIGKEITEN DER POSTOPERATIVEN KOMPLIKATIONEN

Das Auftreten der pankreasspezifischen, chirurgischen und anderen Komplikationen ist ebenfalls tabellarisch mit Angabe genauer Häufigkeiten dargestellt (Tab. 20). Als zweithäufigste Komplikation wurde bei 41,1% der Patienten (n=23) eine Transplantatischämie oder -nekrose diagnostiziert.

TABELLE 20: HÄUFIGKEITEN DER PANKREASSPEZIFISCHEN KOMPLIKATIONEN

Übersicht über die pankreasspezifischen Komplikationen und deren Häufigkeit		
Art der Komplikation	Anzahl	Prozentuale Häufigkeit
Transplantatpankreatitis	26	46,4
Transplantatischämie/Nekrose	23	41,1
Transplantatthrombose (venös, arteriell)	9	16,1
Pankreasfistel	12	21,1
Pankreaszyste/- pseudozyste	3	5,3
Akute Rejektionsvorgang des Pankreas	3	5,3

Wie bereits erwähnt, bildete die postoperative Nachblutung die häufigste chirurgische Komplikation, gefolgt von Wundheilungsstörungen mit 21,4%.

TABELLE 21: HÄUFIGKEITEN DER CHIRURGISCHEN KOMPLIKATIONEN

Übersicht über die chirurgischen Komplikationen und deren Häufigkeit		
Art der Komplikation	Anzahl	Prozentuale Häufigkeit
Nachblutung/Hämatom	30	53,6
Wundheilungsstörung	12	21,4
Platzbauch	9	16,1
Abszess im Operationsgebiet	9	16,1
Abdominelles Kompartment	1	1,8
Anastomosensuffizienz (Duodenojejunostomie)	4	7,1

In der Kategorie der anderen Komplikationen ließ sich mit 35,1% (n=20) ein akutes Infektionsgeschehen unterschiedlicher Intensität als häufigste Problematik feststellen. In vier Fällen manifestierte sich eine fulminante Sepsis im postoperativen Verlauf.

TABELLE 22: HÄUFIGKEITEN DER ANDEREN KOMPLIKATIONEN

Übersicht über andere Komplikationen und deren Häufigkeit		
Art der Komplikation	Anzahl	Prozentuale Häufigkeit
Infektion	20	35,1%
davon Sepsis	4	7,1%
Toxische Nephropathie	4	7,1%
Rejektionsgeschehen der Niere	7	12,2%

Insgesamt waren als Zeichen für schwerwiegende Komplikationen bei 61,4% Patienten (n=35) eine oder mehrere Relaparotomien im postoperativen Intervall notwendig.

3.3.4.2 Immunsuppression

Die 57 transplantierten Patienten erhielten insgesamt drei verschiedene Immunsuppressionsschemata. Am häufigsten erhielten die Patienten die Kombination aus ATG, Tac, MMF und Pred im Sinne einer Quadrubeltherapie. Die Häufigkeiten sind nachfolgend abgebildet.

- Schema A (ATG+ Tac+ MMF+ Pred): 75,4% (n = 43)
- Schema B (ATG+ Cs A+ MMF+ Pred): 7,0% (n = 4)
- Schema C (ATG+ Basilix+ Tac+ Ever+ Pred): 17,5% (n = 10)

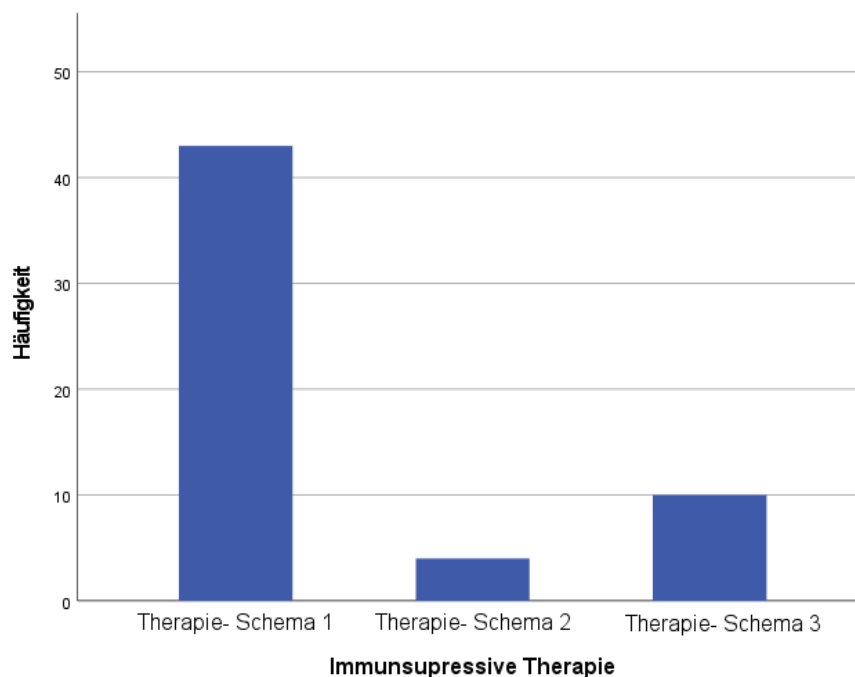


ABBILDUNG 31: HÄUFIGKEITEN DER IMMUNSUPPRESSIVEN THERAPIESCHEMATA

3.3.4.3 Dauer des ITS-Aufenthaltes

Die postoperative Phase nach der Transplantation ist abhängig von Liegedauer und Komplikationsrate der Patienten sehr individuell. Es wurde zwischen Liegedauer auf Intensiv- und Normalstation (NS) unterschieden. Die mittlere Liegedauer auf der ITS betrug 23,16 Tage ($\pm 37,75$) (gerundeter Mittelwert $\pm$ Standardabweichung). Beide Parameter unterlagen keiner Normalverteilung.

TABELLE 23: STATISTISCHE KENNGRÖßEN DES AUFENTHALTES AUF ITS UND NS IN TAGEN

Aufenthalt (Tage)	ITS	NS
Mittelwert	24,04	23,33
Median	8,50	16
SD	43,264	27,81
Minimum	2	0
Maximum	299	153
Perzentile		
25	6,00	10,00
50	8,50	16,00
75	21,50	24,00

Abhängig vom individuellen Verlauf bildete sich, vor allem in Bezug auf die Liegedauer auf der ITS, eine starke Variabilität ab. Die längste Verweildauer auf der ITS betrug 299 Tage. Der Patient mit jener langfristigen intensivmedizinischen Betreuung, starb nach einem komplikationsbehafteten postoperativen Verlauf final auf der ITS. Daraus ergibt sich bei der Verweildauer auf der NS das Minimum von 0 Tagen.

Unter Ausschluss von drei Extremwerten ließen sich die statistischen Kenngrößen der Verweildauer auf den Stationen in Abb.32 darstellen.

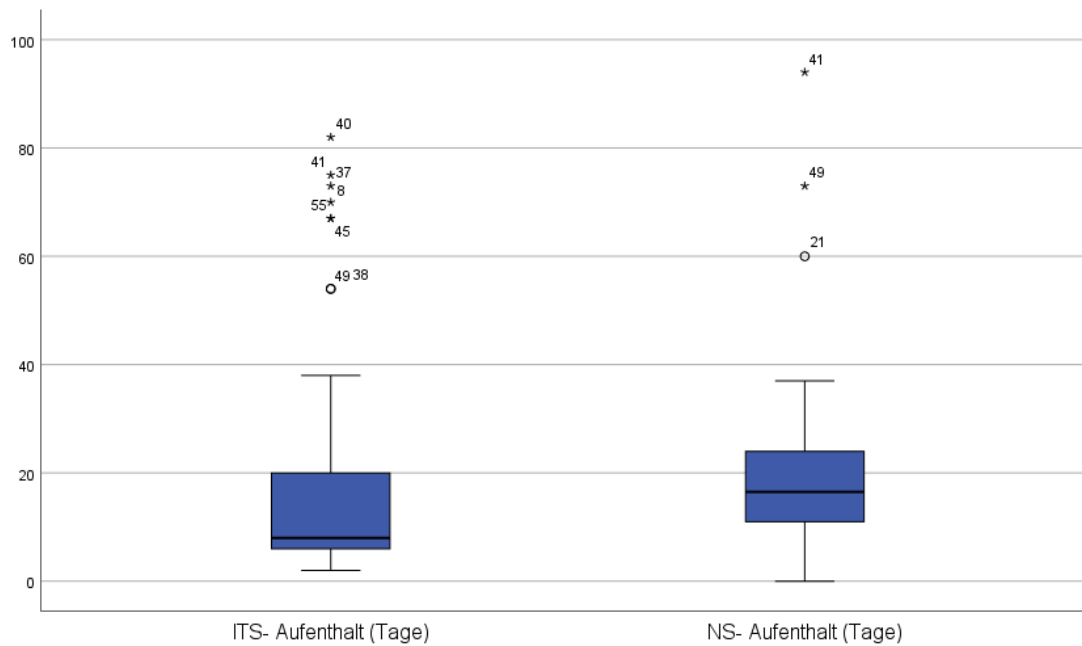


ABBILDUNG 32: STATISTISCHEN KENNGRÖßEN DER VERWEILDAUER AUF ITS UND NS IN TAGEN

3.3.4.4 Postoperative Dialysepflichtigkeit

Während des postoperativen Aufenthalts auf Intensiv- oder Normalstation benötigten 45,6% der Organempfänger (n=26) eine ein- oder mehrmalige Nierenersatztherapie.

3.3.4.5 Postoperative Insulinpflichtigkeit

28,1% der Patienten waren nach Transplantation der Organe im betrachteten Intervall auf erneute Insulingaben angewiesen.

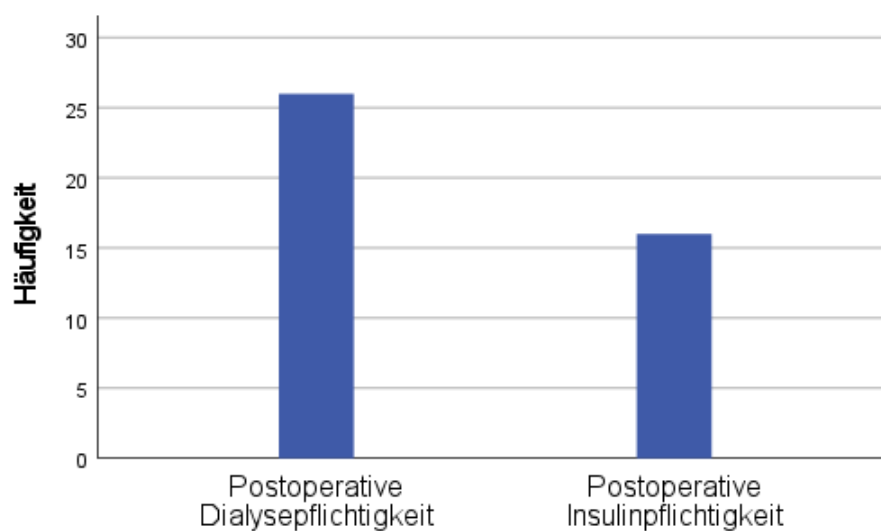


ABBILDUNG 33: HÄUFIGKEIT DER POSTOPERATIVEN DIALYSE- ODER INSULINPFLICHTIGKEIT

3.4 BINÄR LOGISTISCHE REGRESSION

Die binär logistische Regression (BLR) erfolgte anhand der Erstellung von Modellen durch SPSS, welche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der dichotome Zielvariable durch Einspeisen der Einflussvariablen errechnet und vorhersagt.³³ Durch das Fehlen einiger Daten in den einzelnen Beobachtungen, wurden kleinere Modelle mit weniger Einflussfaktoren gebildet, um das Ausschließen von zu vielen Fällen innerhalb eines Modells zu vermeiden. Nach Empfehlung des Instituts für Biostatistik, werden folgend jeweils das Odds Ratio (OR) (Exp B), die Signifikanz des Exp(B), und das 95% Wald-Konfidenzintervall für Exp(B) der einzelnen Einflussfaktoren angegeben. Als statistisch signifikante p- Werte wurden jene eingestuft, die unterhalb des gewählten Signifikanzniveaus von $p < 0,05$ liegen. Weiterhin ist die Ausprägung der OR relevant. Stellt sich jener Wert als größer eins dar, ergibt sich ein positiver Zusammenhang und umgekehrt.

Bei kategorialen Variablen gilt die jeweils nicht angegebene Ausprägung als Referenzausprägung. Einige stetige Variablen wurden logarithmiert oder zentriert, um eine adäquate Basiswahrscheinlichkeit (Intercept) für das Eintreten der Antwortkategorie zu erhalten.

3.4.1 ZIELVARIABLE 1: TRANSPLANTATVERSAGEN ODER TOD EINES PATIENTEN INNERHALB DER ERSTEN DREI POSTOPERATIVEN MONATE

Als Referenzkategorie wurde das Organ- und Patientenüberleben gewählt, welches die drei ersten postoperativen Monate überschreitet. Die Antwortkategorie bildet dementsprechend das Eintreten eines Transplantatversagens oder des Patientenversterbens innerhalb der ersten drei postoperativen Monate.

3.4.1.1 BLR mit spenderspezifischen Einflussvariablen

Bei Erstellung des Modells mittels spenderspezifischer Faktoren, konnten 84,2% der Patienten (n=48) eingeschlossen werden. Die stetigen Variablen Serum-Lipase und Serum-Kreatinin gingen in das Modell aufgrund der großen Spannbreite mit logarithmierten Werten ein.

Weiterhin wurden sowohl die logarithmierten Variablen Serum- Kreatinin und Serum-Lipase sowie P-PASS, Spender-BMI und Spenderalter mittels SPSS zentriert. Somit entstand ein akzeptabler Intercept für dieses Modell.

TABELLE 24: REGRESSIONSMODELL DER SPENDERSPEZIFISCHEN EINFLUSSVARIABLEN

Einflussvariable		Signifikanz	Exp (B)	95% Wald-Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Unterer	Oberer
Intercept		0,232	0,114	0,003	4,012
Geschlecht	M	0,072	9,659	0,817	114,198
Katecholamin- pflichtigkeit	Nein	0,238	5,679	0,317	101,710
Insulinpflichtigkeit	Nein	0,281	5,399	0,255	115,791
CMV-Status	Nein	0,172	0,204	0,021	1,999
Alter zum Todeszeitpunkt		0,486	1,040	0,931	1,162
BMI		0,469	1,192	0,741	1,918
Aufenthalt auf ITS		0,068*	0,717	0,502	1,024
Serum-Lipase		0,451	0,452	0,057	3,564
Serum-Kreatinin		<u>0,007</u>	2,215E-7	3,359E- 12	0,015
P-PASS		0,349	0788	0,479	1,297
Atraumatische Todesursache		0,292	0,343	0,047	2,512
Interaktion zwischen Katecholaminpflichtigkeit und Serum- Kreatinin		<u>0,026</u>	7804193,346	6,428	9474796885581,92

Dieses Modell wertete den Einfluss des Serum-Kreatinins als sich statistisch signifikant auswirkende Einflussvariable auf die Überlebensdauer der Patienten und Transplantate ($p=0,007$, $p<0,05$). Allerdings verringerte sich die OR in die Antwortkategorie eingegliedert zu werden um $2,215E-7$, wenn die Serum-Kreatininwerte der Spender um $1 \mu\text{mol/l}$ ansteigen. Dieser Zusammenhang wird später näher beleuchtet. Weiterhin zeigte sich eine Interaktion im Modell zwischen einer erfolgten Katecholamingabe und den gemessenen Serum-Kreatininwerten als signifikant ($p=0,026$, $p<0,05$). Außerdem lässt sich vermuten, dass die Dauer des ITS-Aufenthaltes tendenziell den Transplantationsverlauf beeinflusste ($p=0,068$, $p<0,05$).

3.4.1.2 BLR mit empfängerspezifischen Einflussvariablen

In diesem Modell der BLR konnten die Merkmale von 86% der Organempfänger eingerechnet werden. BMI und Alter der Organempfänger bei Transplantation flossen als zentrierte Werte ein.

TABELLE 25: REGRESSIONSMODELL DER EMPFÄNGERSPEZIFISCHEN EINFLUSSVARIABLEN

Einflussvariable		Signifikanz	Exp (B)	95% Wald-Konfidenzintervall für Exp (B)	
				Unterer	Oberer
Intercept		0,679	2,494	0,033	189,831
Geschlecht	M	0,127	0,231	0,035	1,519
Risikofaktoren für Arteriosklerose	0	0,193	0,105	0,004	3,131
	1	0,413	0,234	0,007	7,591
	2	0,140	0,050	0,001	2,660
	3		1		
Blutgruppe	0	0,715	1,733	0,091	33,020
	A	0,277	4,272	0,312	58,502
	AB	0,814	1,509	0,049	46,056
	B		1		
CMV- Status	Neg.	0,484	0,543	0,098	3,004
Alter bei Transplantation		0,099*	0,912	0,818	1,017
BMI		0,781	1,039	0,792	1,365

Bei den empfängerspezifischen Einflussvariablen ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Eintreten der Referenz- und Antwortkategorie darstellen. Das Empfängeralter bei Transplantation scheint tendenziell Einfluss für ein längeres Überleben, über die ersten drei postoperativen Monate hinaus, zu nehmen ($p=0,09$, $p<0,05$). Dabei wirkt sich eher ein höheres Empfängeralter bei Transplantation positiv auf das Überleben der Transplantate und Patienten aus.

3.4.1.3 BLR mit Einflussvariablen der operativen Phase

Um so viele Transplantationsfälle wie möglich einzubeziehen, wurden für die operative Phase mehrere Modelle erstellt.

Das erste Modell bewertet vier Einflussfaktoren der operativen Phase und schloss 86% jener Patientendaten ($n=49$) ein.

TABELLE 26: REGRESSIONSMODELL DER EINFLUSSVARIABLEN DER OPERATIVEN PHASE

Einflussvariable		Signifikanz	Exp (B)	95% Wald-Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Unterer	Oberer
Intercept		0,114	0,093	0,005	1,77
Art der Transplantation	SPK	0,325	0,247	0,015	4,01
OP- Zeit		<u>0,043</u>	1,008	1,000	1,02
Venöse Drainage	PV	0,926	1,069	0,261	4,37
Retransplantation	Nein	0,325	0,247	0,015	29,32

In diesem Modell zeigte sich, für das Überleben über die drei ersten postoperativen Monate hinaus, der Einfluss der OP-Dauer als signifikant ($p=0,043$, $p<0,05$). Dabei ergibt sich pro Minute OP-Zeit ein relatives Risiko von 0,008% für ein verkürztes Transplantatüberleben.

Für die CIT der Organe, wurden die Daten aller Patienten unabhängig von der Art der Transplantation mithilfe zweier Modellen analysiert. Es konnten 91,2% der Pankreasdaten ($n=52$) und 64,9% der Nierendaten ($n=37$) inkludiert werden.

TABELLE 27: REGRESSIONSMODELL DER CIT DER TRANSPLANTATE

Einflussvariable	Signifikanz	Exp (B)	95% Wald-Konfidenzintervall	
			für Exp(B)	
			Unterer	Oberer
<u>Modell 1</u>				
Intercept	0,024	0,032	0,002	0,638
CIT- Pankreas	0,108	1,003	0,999	1,007
<u>Modell 2</u>				
Intercept	0,023	0,007	0,000	0,503
CIT- Niere	0,063*	1,005	1,000	1,011

Für die CIT von Pankreas und Niere gab es keinen signifikanten Einfluss im untersuchten Patientenkollektiv. Jedoch zeigte sich eine tendenzielle Beeinflussung des postoperativen Überlebens durch die CIT der Niere ($p=0,063$, $p<0,05$). Dabei stieg die OR in die Antwortkategorie zu fallen um 1,005 bei Anstieg der CIT der Niere um eine Minute.

3.4.1.4 BLR mit Einflussvariablen der postoperativen Phase

Für die Betrachtung des postoperativen Intervalls bezog das Modell 93% der Transplantationsfälle (n=53) ein. Aufgrund der Spannweite der ITS-Liegedauer, wurde diese Variable sowohl logarithmiert als auch zentriert im Modell berücksichtigt.

TABELLE 28: REGRESSIONSMODELL DER EINFLUSSVARIABLEN DER POSTOPERATIVEN PHASE

Einflussvariable		Signifikanz	Exp (B)	95% Wald-Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Unterer	Oberer
Intercept		0,038	26,255	1,195	576,995
Chirurgische Komplikationen	Nein	0,399	0,244	0,009	6,457
Andere Komplikationen	Nein	0,767	1,460	0,120	17,773
Relaparotomie	Nein	0,611	0,459	0,023	9,199
Postoperative Dialysepflichtigkeit	Nein	0,227	0,131	0,005	3,541
Postoperative Insulinpflichtigkeit	Nein	<u>0,000</u>	0,009	0,001	0,125
Dauer des ITS- Aufenthaltes		0,840	0,662	0,012	36,381

Dabei verhielt sich eine Insulintherapie im postoperativen Klinikaufenthalt als signifikant ($p=0,000$, $p<0,05$). Wenn im klinischen postoperativen Intervall keine exogene Insulinzufuhr bei den Patienten notwendig wurde, sank für jene Patienten das OR für ein Transplantatversagen um 0,009.

Aufgrund von statistischen Störmechanismen konnten die pankreasspezifischen Komplikationen und die postoperative Immunsuppression nicht in das Modell einfließen. Im Anschluss finden sich die Kreuztabellen für die o.g. Einflussvariablen. Hierbei fällt auf, dass keine Patienten mit Organversagen innerhalb der ersten drei Monate von pankreasspezifischen Komplikationen verschont blieben. Dies erklärt den genannten Störmechanismus aufgrund des aufgetretenen Nullfeldes in der Kreuztabelle.

TABELLE 29: KREUZTABELLE: ORGANÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM AUFTRETEN PANKREASSPEZIFISCHER KOMPLIKATIONEN

		Organfunktion> 3 Monate	Organfunktion< 3 Monate	Gesamt
Pankreasspezifische Komplikationen	Nein	19	<u>0</u>	19
	Ja	21	16	37
Gesamt		40	16	56

Ähnlich verhält es sich bei der postoperativen Immunsuppression. Die Kombination B wurde nur vier Patienten verabreicht, wobei keiner jener Patienten im Anschluss ein Transplantatversagen innerhalb der ersten drei Monate aufwies

TABELLE 30: KREUZTABELLE: ORGANÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER IMMUNSUPPRESSION

		Organfunktion> 3 Monate	Organfunktion< 3 Monate	Gesamt
Immunsuppression	A	29	14	43
	B	4	<u>0</u>	4
	C	8	2	10
Gesamt		41	16	57

Um dennoch einen detaillierteren Blick auf den Einfluss von frühen pankreasspezifischen Komplikationen auf das Transplantatüberleben zu erhalten, wurde ein eigenständiges Modell mit den wichtigsten Komplikationen angefertigt.

TABELLE 31: REGRESSIONSMODELL DER PANKREASSPEZIFISCHEN KOMPLIKATIONEN

Einflussvariable		Signifikanz	Exp (B)	95% Wald-Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Unterer	Oberer
Intercept		0,012	90,423	2,665	3068,342
Transplantatpankreatitis	Nein	0,960	1,042	0,208	5,228
Pankreasfistel	Nein	0,591	0,622	0,110	3,517
Pankreaszyste/-pseudozyste	Nein	0,242	0,196	0,013	3,005
Pfortader-/Transplantatthrombose	Nein	<u>0,016</u>	0,057	0,006	0,581
Transplantatischämie/-nekrose	Nein	0,177	0,331	0,066	1,649

Jenes macht deutlich, dass das Auftreten einer Pfortader- oder Transplantatthrombose einen signifikanten Einfluss auf das frühe postoperative Überleben nimmt. Wenn bei den Patienten im postoperativen Verlauf keine Thrombose auftrat, sank das OR in die Antwortkategorie zu fallen um 0,057.

3.4.2 ZIELVARIABLE 2: TRANSPLANTATVERSAGEN ODER TOD EINES PATIENTEN INNERHALB DER ERSTEN ZWEI POSTOPERATIVEN JAHRE

Als Referenzkategorie gilt hier eine adäquate Pankreastransplantatfunktion für mehr als zwei Jahre. Die Antwortkategorie ist dementsprechend eine neu aufgetretene Insulinpflichtigkeit oder das Versterben der Organempfänger innerhalb dieser zwei Jahre des Nachsorgezeitraums.

3.4.2.1 BLR mit spenderspezifischen Einflussvariablen

In diese BLR, welche die Beeinflussung des Organ- und Patientenüberlebens innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre untersucht, konnten die Merkmale von 84,2% der Spenderpatienten (n=48) eingeschlossen werden. Auch hier gingen die Werte der Laborparameter logarithmiert ein. Des Weiteren wurden sowohl die logarithmierten Variablen Serum-Kreatinin und Serum-Lipase sowie P-PASS, Spender-BMI und Spenderalter mittels SPSS zentriert. Somit entstand ebenso ein akzeptabler Intercept für dieses Modell.

TABELLE 32: REGRESSIONSMODELL DER SPENDERSPEZIFISCHEN EINFLUSSVARIABLEN

Einflussvariable		Signifikanz	Exp (B)	95% Wald-Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Unterer	Oberer
Intercept		0,199	0,186	0,014	2,419
Geschlecht	M	0,221	2,932	0,524	16,404
Atraumatische Todesursache		0,163	0,282	0,048	1,669
Katecholamin- pflichtigkeit	Nein	0,423	2,561	0,256	25,596
Insulinpflichtigkeit	Nein	0,283	3,366	0,367	30,853
CMV-Status	Nein	0,701	0,730	0,147	3,625
Alter zum Todeszeitpunkt		0,175	1,067	0,972	1,171
BMI		0,407	1,189	0,790	1,791
Aufenthalt auf ITS		0,750	0,967	0,785	1,191
Serum-Lipase		0,901	0,892	0,147	5,405

Serum-Kreatinin	<u>0,020</u>	0,000	1,075E-7	0,247
P-PASS	0,349	0,826	0,554	1,232
Interaktion zwischen Katecholaminpflichtigkeit und Serum- Kreatinin	0,125	3288,728	0,105	103157199,681

Auch für die zweite Zielvariable ließ sich eine signifikante Beeinflussung durch das Serum-Kreatinin der Spenderpatienten ($p=0,02$, $p<0,05$) ermitteln. Es zeigte sich jedoch keine signifikante Interaktion mit einer erfolgten Katecholamingabe. Hierbei verringerte sich die OR für das Eintreten einer Transplantatdysfunktion um $1,08 \text{ E-}7$, wenn die Serum-Kreatininwerte der Organspender im Vorfeld um $1 \mu\text{mol/l}$ anstiegen.

3.4.2.2 BLR mit empfängerspezifischen Einflussvariablen

Für die Analyse des Langzeitüberlebens, konnten im Modell der empfängerspezifischen Einflussvariablen 86% der Patientendaten ($n=49$) integriert werden. Auch in diesem Fall sind für die Variablen BMI und Alter zentrierte Werte eingeflossen.

TABELLE 33: REGRESSIONSMODELL DER EMPFÄNGERSPEZIFISCHEN EINFLUSSVARIABLEN

Einflussvariable		Signifikanz	Exp (B)	95% Wald-Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Unterer	Oberer
Intercept		0,381	8,309	0,073	947,379
Geschlecht	M	0,095	0,220	0,037	1,298
Risikofaktoren für Arteriosklerose	0	0,204	0,086	0,002	3,796
	1	0,459	0,23	0,005	11,028
	2	0,116	0,029	0,000	2,403
	3		1		
Blutgruppe	0	0,704	1,699	0,110	26,153
	A	0,369	3,175	0,256	39,444
	AB	0,675	1,935	0,089	42,176
	B		1		
CMV- Status	Neg.	0,122	0,257	0,046	1,437
Alter bei Transplantation		<u>0,020</u>	0,865	0,767	0,977
BMI		<u>0,033</u>	1,446	1,030	2,030

In diesem statistischen Modell ließ sich eine signifikante Beeinflussung durch das Alter ($p=0,020$, $p<0,05$) und den BMI ($p=0,033$, $p<0,05$) der Empfänger bei Transplantation herausarbeiten. Für das Alter bei Transplantation zeigte sich ein inverser Zusammenhang. Pro gestiegenes Lebensjahr, sank die OR um 0,869 in die Antwortkategorie zu fallen und damit ein Transplantatversagen innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre zu erleiden. Entgegengesetzt dazu stieg die OR um 1,480 für ein Transplantatversagen in diesem Intervall, wenn der BMI der Empfänger um eine Einheit anstieg.

3.4.2.3 BLR mit Einflussvariablen der operativen Phase

Zur Analyse der operativen Phase konnten in das folgende Modell 86% der klinischen Fälle ($n=49$) einbezogen werden.

TABELLE 34: REGRESSIONSMODELL DER EINFLUSSVARIABLEN DER OPERATIVEN PHASE

Einflussvariable		Signifikanz	Exp (B)	95% Wald-Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Unterer	Oberer
Intercept		0,349	0,292	0,022	3,849
Art der Transplantation	SPK	0,469	0,032	0,582	6,956
OP-Zeit		0,074*	1,006	0,999	1,013
Venöse Drainage	PV	0,594	1,421	0,390	5,170
Retransplantation	Nein	0,531	0,365	0,016	8,535

Hierbei ließen sich für das Langzeitüberleben keine Einflussfaktoren seitens der operativen Phase eruieren.

Auch für die zweite Zielvariable konnte die CIT für Niere und Pankreas als Einflussfaktoren in zwei Modellen analysiert werden. Modell 1 berücksichtigt 91,2% der Pankreasdaten ($n=52$) und Modell 2 schließt aufgrund fehlender Daten nur 64,9% der Nierendaten ($n=37$) ein.

TABELLE 35: REGRESSIONSMODELL DER CIT DER TRANSPLANTATE

Einflussvariable		Signifikanz	Exp (B)	95% Wald-Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Unterer	Oberer
<u>Modell 1</u>					
Intercept		0,409	0,346	0,028	4,283
CIT- Pankreas		0,733	1,001	0,997	1,004

<u>Modell 2</u>				
Intercept	0,319	0,213	0,010	4,465
CIT- Niere	0,647	1,001	0,997	1,005

Für das Patienten- und Transplantatüberleben innerhalb der ersten zwei Jahre, konnte keine signifikante Beeinflussung durch die CIT ermittelt werden.

3.4.2.4 BLR mit Einflussvariablen der postoperativen Phase

In das BLR-Modell des postoperativen Intervalls konnten 93% der Patientendaten (n=53) einbezogen werden. Aufgrund der Spannweite der Dauer des ITS-Aufenthaltes, wurde diese stetige Variable logarithmiert und zentriert einbezogen.

TABELLE 36: REGRESSIONSMODELL DER EINFLUSSVARIABLEN DER POSTOPERATIVEN PHASE

Einflussvariable		Signifikanz	Exp (B)	95% Wald-Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Unterer	Oberer
Intercept		0,034	130,784	1,447	11820,709
Pankreasspezifische Komplikationen	Nein	<u>0,018</u>	0,028	0,001	0,548
Chirurgische Komplikationen	Nein	0,392	0,260	0,012	5,696
Andere Komplikationen	Nein	0,554	0,470	0,039	5,736
Relaparotomie	Nein	0,113	25,731	0,465	1423,233
Immun-supression	A	0,974	0,961	0,085	10,800
	B	0,553	0,289	0,005	17,433
	C		1		
Postoperative Dialysepflichtigkeit	Nein	0,079*	0,068	0,003	1,364
Postoperative Insulinpflichtigkeit	Nein	<u>0,005</u>	0,009	0,000	0,253
Dauer des ITS- Aufenthaltes		0,546	0,342	0,010	11,152

Für das Fehlen von pankreasspezifischen Komplikationen im postoperativen Verlauf, detektierte das Modell einen starken Zusammenhang ($p=0,018$, $p<0,05$) mit einem

verbesserten Patienten- und Transplantatüberleben innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre.

Somit verminderte sich ohne pankreasspezifische Komplikationen die OR in die Antwortkategorie zu fallen um 0,028.

Einen ähnlichen Zusammenhang zeigte das Modell in Bezug auf die postoperative Insulintherapie ($p=0,005$, $p<0,05$). Wenn postoperativ keine Insulingaben erforderlich waren, sank das OR für das Eintreten eines Transplantatversagens innerhalb der ersten zwei Jahre um 0,009. In Hinblick auf die Dialysepflichtigkeit ließ sich eine tendenzielle Beeinflussung des Langzeitüberlebens ablesen ($p=0,079$, $p<0,05$).

Aufgrund der Signifikanz für ein längeres Überleben bei Fehlen von postoperativen pankreasspezifischen Komplikationen, wurden diese in einem separaten Modell detaillierter untersucht. Eingeschlossen werden konnten hierbei 98,2% der Fälle ($n=56$).

TABELLE 37: REGRESSIONSMODELL DER PANKREASSPEZIFISCHEN KOMPLIKATIONEN

Einflussvariable		Signifikanz	Exp (B)	95% Wald-Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Unterer	Oberer
Intercept		0,012	90,423	2,665	3068,342
Transplantatpankreatitis	Nein	0,960	1,042	0,208	5,228
Pankreasfistel	Nein	0,591	0,622	0,110	3,517
Pankreaszyste/ -pseudozyste	Nein	0,242	0,196	0,013	3,005
Pfortader-/ Transplantatthrombose	Nein	<u>0,016</u>	0,057	0,006	0,581
Transplantatischämie/- nekrose	Nein	0,177	0,331	0,066	1,649

Das Modell, welches die detaillierten pankreasspezifischen Komplikationen betrachtet, ließ den Rückschluss auf eine Signifikanz für die Pfortader/ -Transplantatthrombose ($p=0,016$, $p<0,05$) zu. Bei fehlen jener Komplikation, verringerte sich die OR für die Verkürzung der Überlebenszeit der Transplantate um 0,057.

4 DISKUSSION

4.1 ÜBERSICHT

Die Therapiemöglichkeiten bei DMI sind in den vergangenen Jahren vielfältiger geworden. Neben intensivierten Insulinschemata und Insulinapplikation über implantierte Insulinpumpen, stellt die Pankreastransplantation eine etablierte Methode dar, um einen ausgeglichenen Glukosestoffwechsel zu gewährleisten. Für die Patienten ergibt sich eine verbesserte Lebensqualität durch die Wiedererlangung der körpereigenen Glukosestoffwechselregulation.¹⁶ Für jene Patienten mit stark ausgeprägten diabetischen Spätkomplikationen, welche im Verlauf zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können, bietet sich die SPK an. Diesbezüglich zeigte sich bei den kombiniert transplantierten Patienten ein verbessertes Langzeitüberleben im Vergleich zu isoliert nierentransplantierten und nicht transplantierten Patienten, welche auf Nierenersatzverfahren angewiesen waren.^{34,35} Weiterhin erfreulich sind die Hinweise, dass eine euglykämische Stoffwechsellage zu einer Stagnation und teilweise sogar zu einer Rückbildung von diabetischen Spätkomplikationen führen kann, wenn diese zum Zeitpunkt der Transplantation noch nicht zu weit fortgeschritten waren.³⁶

Dennoch ist und bleibt die Pankreastransplantation eine risikobehaftete und anspruchsvolle operative Therapiemöglichkeit³⁷, deren Verlauf multifaktoriell von Seiten der Empfänger, der Spender, des Operateurs und der postoperativen Betreuung beeinflusst wird. Mit einer 2-Jahres-Überlebensrate von 61,4% liegen die Ergebnisse der UMR deutlich unter den, von der DSO veröffentlichten, Ergebnissen des bundesweiten Durchschnittes von 92,75% im Jahr 2017/18.³⁸

4.2 ERGEBNISKRITIK

4.2.1 SPENDERSPEZIFISCHE EINFLUSSVARIABLEN

Die Einflussfaktoren ergeben sich aus den Daten der verstorbenen organspendenden Patienten. Zu den unbeeinflussbaren Merkmalen gehören das Alter zum Todeszeitpunkt, das Geschlecht und im weiteren Sinne auch die Todesursache. Zu den beeinflussbaren Faktoren zählen der BMI und der CMV-Antikörper-Status. Die weiteren betrachteten Parameter sind jedoch eher weniger in diese Kategorien einzuordnen, da sie größtenteils von der Todesursache und der Situation auf Intensivstation abhängig sind oder sich aus mehreren Faktoren zusammensetzen, die direkt mit dem Organspendeprozess zusammenhängen.

4.2.1.1 Spendergeschlecht ließ die Zielvariablen unbeeinflusst

Bei einer Transplantation von Organen wird nicht nur auf die Voraussetzungen der Empfänger, sondern auch auf die der Spenderpatienten geachtet und eine bestmögliche Übereinstimmung wichtiger Parameter forciert. Die Beeinflussung durch das Geschlecht der beiden Seiten, sowie durch eine Geschlechterübereinstimmung oder Nicht-Übereinstimmung, war Gegenstand verschiedener Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen.

Jene Studien zeigen, dass vor allem auch die Kombination der Geschlechter von Spender und Empfänger von Bedeutung sein könnte. So ist die Kombination eines weiblichen Spenders und eines männlichen Empfängers als prognostisch ungünstig in Hinblick auf das Gesamtüberleben zu bewerten.³⁹ Schäffer et al. zeigte in seiner Analyse, dass die gegensätzliche Kombination von männlichem Spender und weiblichen Empfänger bei SPKs die Wahrscheinlichkeit für ein sehr gutes Gesamtüberleben erhöht.⁴⁰

Demgegenüber stellen sich die Langzeitergebnisse der retrospektive betrachteten Kohorte von Messner et al. in Innsbruck, welche ergaben, dass die gleich- oder ungleichgeschlechtliche Kombination von Spender- und Empfängergeschlecht auf das Langzeitüberleben keinerlei signifikante Auswirkung hatte.⁴¹

Die hier vorliegende Arbeit betrachtet die Einwirkung des Spendergeschlechts auf das Langzeitüberleben isoliert. Es konnte im Rahmen der BLR kein signifikanter Einfluss auf das Patienten- und Transplantatüberleben innerhalb beider untersuchter Intervalle ausgemacht werden. Somit blieb auch das Long-Term-Überleben innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre vom Spendergeschlecht unbeeinflusst.

4.2.1.2 Alter zum Todeszeitpunkt ließ die Zielvariablen unbeeinflusst

Das Alter der Spenderpatienten zu ihrem Todeszeitpunkt ging als unbeeinflussbares Merkmal in die Analyse ein. Ein Großteil der Literatur sieht das Spenderalter als sehr relevanten Risikofaktor für ein späteres Transplantatversagen oder Versterben der Empfänger. Es finden sich gehäuft Altersgrenzen von 45 oder 50 Jahren. Transplantate von Spendern oberhalb dieses Grenzwertes, verursachen in der postoperativen Phase vermehrt Komplikationen wie Transplantatthrombosen, duodenale Anastomoseinsuffizienzen sowie intraabdominelle Infektionen.^{42–45} Über den Einsatz von pädiatrischen Spenderpatienten gibt es sehr unterschiedliche Berichte und Ergebnisse.⁴⁵

Die Auswertung der Daten der UMR zeigte keine nennenswerte Beeinflussung des Überlebens von Transplantat und Patient durch das Spenderalter. Allerdings war der älteste Spenderpatient 48 Jahre und der jüngste 13 Jahre alt, sodass ein dementsprechend altes oder

junges Spenderkollektiv in der betrachteten Kohorte nicht zu finden war. Somit erklären sich diese unterschiedlichen Ergebnisse ebenfalls mit einem Blick auf das untersuchte Kollektiv.

4.2.1.3 BMI erzeugte keine signifikante Beeinflussung

Der BMI als Maß für die Körperfettmaße der Spender floss ebenfalls in diese Analyse ein. In der Literatur finden sich vielfältige Studien über den gravierenden Einfluss des Spender-BMI auf des Transplantationsgeschehen. Humar et al. zeigte in seiner Analyse ein signifikant erhöhtes Vorkommen von Transplantatthrombose und intraabdominellen Infektionen in der Gruppe der adipösen Spenderpatienten mit einem BMI über 30 kg/m². Diese Komplikationen erzeugen konsekutiv ein herabgesetztes Überleben der Empfänger und deren Transplantate.^{46,47} Ähnliches gilt auch für untergewichtige Spenderpatienten, deren filigrane Anatomie eine erhöhtes Maß an chirurgischen Fertigkeiten erfordert.⁴⁸

Die hier vorliegende Analyse brachte diesbezüglich das Ergebnis hervor, dass der Spender-BMI kein signifikantes Einflussmerkmal darstellte. Allerdings muss hervorgehoben werden, dass die betrachtete Kohorte nur eine begrenzte Variabilität der BMI-Werte beinhaltet. Es fanden sich keine untergewichtigen und nur wenige präadipöse Spender im Kollektiv. Somit lässt sich sagen, dass ein normaler Spender-BMI durchaus als ein prognostisch günstiger Faktor für den Transplantationsverlauf gesehen werden kann.

4.2.1.4 Todesursache übte keinerlei signifikanten Einfluss aus

Von ET wurden verschiedene Todesursachen der Spender erhoben. Für eine übersichtliche Eingruppierung in das bestehende Regressionsmodell, wurden jene Ursachen in traumatisch und atraumatisch unterteilt. Als atraumatische Todesursachen gelten atraumatische Hirnödeme, intrakranielle vaskuläre Ereignisse, Suizide und der hypoxische Hirnschaden. Als traumatisch gilt jedes Polytrauma oder jede anderweitig traumatische Ursache für den Tod des Spenders. Aufgrund mangelnder Datenlage wurden Herzkreislaufstillstände im Rahmen der erfolgten Notfallbehandlungen nicht miterfasst. Die Regressionsmodelle zeigten, dass die Art des Todeseintrittes keinen signifikanten Einfluss auf das Kurz- oder Langzeitüberleben der Transplantate und Spender ausübte. Tatsächlich erzielten die Pankreata der traumatisch zu Tode gekommenen Spender in der Literatur bessere Ergebnisse. Allerdings ist in diesem Kontext wichtig aufzuzeigen, dass Traumata auch zu einer Schädigung des Organs selbst führen können und somit im schlimmsten Fall auch zu Unbrauchbarkeit eines Organs. Weiterhin ist womöglich eher weniger die Todesursache selbst der entscheidende Faktor, sondern das kardiovaskuläre Risikoprofil der Spender. Nicht grundlos haben Patienten mit metabolischem Syndrom sowie ältere Patienten ein höheres Risiko an einem vaskulären

Ereignis zu versterben. Spenderpatienten, die einem intrakraniellen vaskulären Ereignis erlagen, haben meist ein erhöhtes systemisches kardiovaskuläres Risiko, welches ebenfalls die Pankreasgefäße und damit auch die Perfusion nach Transplantation beeinflussen kann.⁴⁵

4.2.1.5 Dauer des Intensivaufenthalt bot keine signifikante Beeinflussung

Die Liegedauer auf der ITS ist u.a. abhängig von der Todesursache, der Einwilligung zur Organspende, der Dauer der Hirntoddiagnostik und der Allokation. Denkbar ist aus diesem Grund eine merkbare Beeinflussung durch eventuelle Kreislaufinstabilitäten und Nebenwirkungen einer verlängerten Intensivtherapie. Diese Beeinflussung ließ sich jedoch in dieser multivariaten Studie nicht abbilden. Für keine der beiden betrachteten Zeitintervalle des Transplantat- und Patientenüberlebens ergab sich im Zusammenhang mit allen anderen Variablen eine signifikante Beeinflussung. Diesbezüglich gibt es wenig klare Richtlinien und Analysen. In einer polnischen Analyse über angebotene und akzeptierte Spenderorgane, war die maximale Liegezeit auf sieben Tage begrenzt.⁴⁹ Auch italienische Analysen der Allokationsprozesse zeigten, dass Organe von Patienten, welche länger als vier Tage auf der ITS verbrachten, seltener zur Organspende angenommen worden sind. Die mittlerer Liegedauer der hier betrachteten Spender betrug 3,7 Tage und liegt damit unter beiden erwähnten zeitlichen Grenzwerten. Herausgestochen sind jedoch die im betrachteten Zeitraum aufgetretenen Ausnahmen. Trotz der längsten festgestellten Liegedauer von 20 Tagen, erzeugten diese wenigen Fälle keine signifikante Beeinflussung des Transplantat- und Patientenüberlebens innerhalb der ersten drei postoperativen Monate oder der ersten zwei postoperativen Jahre.

4.2.1.6 CMV-Antikörper-Status erbrachte keinen signifikanten Einfluss

Wie auch bei den Empfängerpatienten gehört die Abklärung infektiologischer Geschehen zum Routineprocedere im diagnostischen Block des Organspendeverfahrens. Ein schwerer Krankheitsverlauf bei negativer CMV-Serologie der Empfänger, kann vor allem auch bei serologisch positivem Spender entstehen. Aufgrund dessen ist die Diagnostik mit ggf. folgender Infektionsprophylaxe entscheidend für den Verlauf.²

Dies zeigte auch eine retrospektive Single-Center-Studie aus 2011, bei welcher die häufigsten CMV-Infektionen bei serologisch negativem Empfänger und positiven Spendern entstanden. Es ließ sich jedoch kein signifikant erhöhtes Risiko für ein Transplantatversagen nach CMV-Infektion oder eine erhöhte Mortalität nachweisen.^{50,51} Allerdings zeigte sich in der Analyse von Ricart et al. aus 2005, dass es bei CMV-Infektionen zu einer signifikant erhöhten Rate an akuten Rejektionen der Organe kam.⁵¹

Bei 68,4% der Spender ließen sich IgG Antikörper gegen CMV nachweisen. Bei näherer Betrachtung der Kombination von Spender- und Empfängerserologie, ließen sich jedoch mehr als die Hälfte der Patienten, welche von der problematischen Kombination aus positivem Spender und negativem Empfänger betroffen waren, in die Gruppe des Very-Long-Term-Survival eingliedern. Dies spiegelt sich auch in der BLR wider. Keines der Regressionsmodelle konnte einen signifikanten Einfluss dieses Merkmals auf das Transplantat- und Patientenüberleben innerhalb der ersten drei Monate oder zwei Jahre nachweisen.

Der Einfluss der CMV-Serologie auf Rejektionsgeschehen wurde in diesem Rahmen nicht untersucht.

4.2.1.7 P-PASS erbrachte keine signifikante Beeinflussung

Der P-PASS wird noch heute zur Einschätzung der Organqualität genutzt. Dabei gilt ein Cut-Off Wert von 17 als Grenze zwischen akzeptabler Organqualität und einem Risiko für intra- und postoperative Komplikationen.³⁰ In mehreren Studien zeigte sich allerdings, dass der P-PASS für die genaue Einschätzung des Transplantatüberlebens weniger geeignet scheint.⁵² Auch die hier vorliegende Arbeit konnte keine Signifikanz für eine der beiden Zielvariablen herausarbeiten. Somit blieb sowohl das Transplantat- und Patientenüberleben über die ersten drei postoperativen Monate, als auch über die ersten zwei Jahre hinaus unangetastet. Allerdings ist hier der sehr ausgewählte Datensatz zu beachten, da der Mittelwert der P-PASS Werte 15,5 ergab und somit die meisten Spenderpatienten einen sehr guten P-PASS aufwiesen. Der höchste in der Studie verzeichnete Wert bildet mit 21 dennoch einen relativ niedrigen Wert und somit eine sehr gute Organqualität ab. Dies kommt u.a. dadurch zustande, dass erst mit voranschreiten der Jahre innerhalb der Studie, auch Spenderorgane mit höheren P-PASS Werten für die Transplantation akzeptiert worden sind.

P. Schenker zeigte in seiner retrospektiven Analyse der Transplantationen in Bochum von 2010, dass die Akzeptanz von Spenderpankreatia mit höherem P-PASS das Organangebot erhöhen kann, ohne eine signifikante Steigerung der Mortalität nach sich zu ziehen.⁵² Dies konnte auch Foltys in einer Single-Center-Studie demonstrieren.⁵³ Besser geeignet für die Einschätzung der Transplantatqualität scheint der Pancreas-Donor-Risk-Index zu sein.⁵⁴ Dieser ließ sich jedoch aufgrund lückenhafter Dokumentation nicht in diese Studie integrieren.

4.2.1.8 Katecholamin- und Insulinpflichtigkeit hat keine signifikante Wirkung

Um lebenswichtige Funktionen im Gleichgewicht zu halten, wird in der Intensivtherapie von verschiedenen Pharmaka Gebrauch gemacht. Vor allem eine Normotonie und auch -glykämie sind für die Aufrechterhaltung der Perfusion, des pH-Wertes und vieler anderer

physiologischer Vorgänge entscheidend. In physischen Stresssituationen kann das von verschiedenen Zentren regulierte intrinsische Gleichgewicht gestört sein und einen medikamentösen Eingriff erforderlich machen.² Vor allem durch Zerstörung metabolisch regulierender Zentren im Zentralnervensystem, Stress, Trauma oder exogene Zufuhr kann es zum Anstieg des Blutglukosespiegels bei hirntoten Patienten kommen. Im Allgemeinen ist dieser Status unabhängig von der Pankreasfunktion. Dennoch können deutlich erhöhte Blutglukosewerte zu Flüssigkeitsverschiebung und metabolischer Azidose führen⁴, sodass eine entsprechende exogene Insulinapplikation indiziert ist.⁵⁵ Des Weiteren führt ein niedriger arterieller Mitteldruck zu verschlechterter Perfusion der Organe und somit zu Organschäden, sodass niedrigen arteriellen Blutdrücke mit Vasopressoren entgegengewirkt werden sollte. Jede medizinische Intervention kann jedoch auch Nebenwirkungen hervorrufen^{55,55}, sodass ein negativer Einfluss auf den Transplantationsverlauf denkbar ist. In den beiden betrachteten Intervallen von drei postoperativen Monaten und zwei postoperativen Jahren, konnte keine signifikante Beeinflussung festgestellt werden. Erwähnenswert ist die geringe Anzahl von 10,5% der Patienten, welche in der betrachteten Gruppe exogene Insulingaben benötigten. Eine kreislaufunterstützende Therapie war bei 82,2% der Patienten vorgenommen worden. In der Literatur stellen die beiden Variablen aus den oben genannten Gründen auch kein Ausschlusskriterium von einem Allokationsverfahren dar. Vielmehr gilt die Aufrechterhaltung von Euglykämie und Normotonie als sinnvoll.^{2,45} Allerdings konnten Shapey et al. in deren Analyse zeigen, dass Hyperglykämien mit konsekutiver Insulintherapie der Spender ein Zeichen für den Untergang der Beta-Zellen des Pankreas darstellen können und somit häufiger in den ersten drei postoperativen Monaten zu einem Transplantatversagen führen kann.⁵⁶ Dies ließ sich hier allerdings nicht abbilden. Jedoch ist erneut das ausgewählte Spenderkollektiv zu erwähnen, in welchem nur 10,5% im Rahmen der Intensivtherapie Insulin erhielten.

4.2.1.9 Paraklinische Parameter ergeben kontroverse Ergebnisse

Zu den einbezogenen paraklinischen Parametern gehören die Serum-Lipase und das Serum-Kreatinin, welche Aufschluss über Zerstörung von Pankreasgewebe und die Nierenfunktion geben können.

Der Median des Laborwertes Serum-Lipase liegt mit 25 U/l im Normbereich. Es gab jedoch einige Extremwerte (Maximum=493 U/l), welche auf eine Gewebeerstörung oder -entzündung hindeuten. In beiden Regressionsmodellen, welche das Transplantatversagen oder Versterben innerhalb der ersten drei Monate oder der ersten zwei Jahre nach Transplantation untersuchten, ergab sich keine statistische Signifikanz für den Laborparameter Serum-Lipase. Jedoch befanden sich alle Laborwerte zwischen erster und

dritter Quartile im angegebenen Normbereich.²⁹ Somit liegt nahe, dass auch hier eine gute Selektion der Spenderpatienten stattfand, was sich nun in den Modellen widerspiegelt.

Für den Laborwert Serum-Kreatinin ergab sich ein Median von 66,30 $\mu\text{mol/l}$ und ein Maximalwert von 497 $\mu\text{mol/l}$. Auch hier lagen alle Werte zwischen erster und dritter Quartile in der angegebenen Norm.²⁹ Tatsächlich zeigte sich das Serum-Kreatin als statistisch signifikant für beide Zielvariablen (ZV1: $p=0,007$; ZV2: $p=0,002$; $p<0,05$). Jedoch lässt sich hier eine, durch den geringen Datensatz entstandene, Scheinkorrelation vermuten. Laut der vorliegenden Regressionsmodelle ist das relative Risiko, in beiden Zeitintervallen ein Transplantatversagen zu erleiden oder zu verstreben, mit höheren Serum-Kreatinin-Werten vermindert. Pathophysiologisch würde sich eine gegensätzliche Korrelation, in welcher sich mit sinkenden Kreatinin-Werten das Überleben verbessert, als eher sinnvoll darstellen.

Wichtig zu beachten ist weiterhin, dass die Höhe des Serum-Kreatinins nicht nur von der Filtrationsleistung der Niere beeinflusst wird, sondern auch das Muskelvolumen oder eine Zerstörung von Muskelzellen den Wert verändern können. Bis auf drei Extremwerte sind alle Serum-Kreatininwerte im angegebenen Normbereich gelegen. Zwei der erhöhten Serum-Kreatininwerte traten bei Spenderpatienten mit Trauma als Todesursache auf. Es lässt sich vermuten, dass die Spenderpatienten eine normale muskuläre Grundkonstitution mitbrachten, welche nicht auf längere Immobilisation schließen lässt. Somit könnten die gute körperliche Konstitution der Spender die Serum-Kreatinin-Werte erklären und ein besseres Überleben von Patienten und Transplantat mit sich bringen.

Selbst bei geringer Einschränkung der Niere konnte durch Torabi et al. gezeigt werden, dass bei jungen Spenderpatienten ein akutes Nierenversagen zwar das Eintreten einer verspäteten Funktionsaufnahme der Transplantatniere verursachen kann, jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Langzeitorganfunktion von Niere und Pankreas hat.⁵⁷

4.2.1.10 Interaktion zwischen Katecholaminpflichtigkeit und Serum- Kreatinin-Werten

Es ließ sich eine Interaktion im Regressionsmodell detektieren, welches die erste Zielvariable, also das Versterben oder Erleiden eines Transplantatversagens innerhalb der ersten drei Monate untersucht. Diese Interaktion trat zwischen den Serum-Kreatinin-Werten und die Applikation von Vasopressoren während der intensivmedizinischen Therapie auf ($p=0,026$, $p<0,05$). Letztendlich lässt sich für diesen Zusammenhang gegebenenfalls im Kontext der unerwünschten Arzneimittelwirkungen von vasoaktiven Substanzen ein Erklärungsansatz finden. Unter den am häufigsten genutzten Katecholaminen in der kreislaufunterstützenden Therapie findet sich Noradrenalin. Aufgrund der starken vasokonstriktiven Wirkung auf periphere Gefäße, kommt es konsekutiv zu einer Zentralisierung des Blutvolumens und damit zur Stabilisierung des Kreislaufs.⁵⁵ Jedoch kann diese Zentralisierung ebenfalls eine

Minderdurchblutung der peripheren Bezirke, wie z.B. der Finger, bewirken, welche im schlimmsten Fall eine Nekrose des Gewebes nach sich ziehen kann. Des Weiteren kann sich Noradrenalin auf die Durchblutung der Niere auswirken und somit zur Verminderung der Diurese mit Anstieg der Retentionsparameter führen.⁵⁵ Allerdings stabilisiert sich so auch der Kreislauf der Patienten, was zu einer gebesserten Organdurchblutung, wie beispielsweise der Transplantate führt und somit zur Verbesserung des Outcomes beitragen könnte.

4.2.2 EMPFÄNGERSPEZIFISCHE EINFLUSSVARIABLEN

Die transplantierten Patienten bringen verschiedene Einflussmerkmale mit, die auf den Transplantationserfolg einwirken. Als allgemeine und unbeeinflussbare Merkmale der Empfängerpatienten ließen sich Alter, Blutgruppe und Geschlecht in die Studie einbeziehen. Der Einfluss dieser krankheitsunabhängigen Faktoren auf Morbidität und Mortalität war bereits Thema anderer Analysen und Studien. Beeinflussbare Faktoren, wie der BMI, das Risikoprofil für ausgeprägte Atherosklerose und der CMV-Antikörper-Status finden ebenfalls ihren Platz in der Studie und waren genauso Gegenstand verschiedener vorangegangener Untersuchungen.

Dementsprechend lassen sich jene Ergebnisse mit denen im Transplantationszentrum Rostock erhobenen Daten vergleichen und in einen Kontext eingliedern. Dies ist vor allem von Bedeutung, da bei dieser Studie aufgrund der geringen Patientenzahl nur eine gewisse Aussagekraft besteht.

4.2.2.1 Signifikanter Einfluss des Patientenalters auf das Langzeitüberleben

Mit der Fragestellung, inwieweit das Alter der Empfängerpatienten das Organüberleben und letztendlich auch die Mortalität bestimmt, wurden an vielen Transplantationszentren über die Jahre Analysen durchgeführt. Weitestgehend bekannt ist das erhöhte perioperative Risiko bei steigendem Alter aufgrund der höheren Inzidenz von kardiovaskulären und pulmonalen Erkrankungen, sodass eine detaillierte präoperative Evaluation notwendig ist, um anästhesiologische und chirurgische Risiken zu minimieren.⁵⁸

In den letzten Jahren zeigten viele Studien bezüglich des Transplantationserfolgs bei Älteren, dass das Alter der Empfänger nicht als starrer Parameter zu werten ist. Meist wurde ein Cut-off-Wert von 55 Jahren gewählt, um zwischen jüngeren und älteren Empfängern zu unterscheiden.

Eine aktuelle Studie von Gurung et al. aus 2021 zeigt, dass vor allem das direkte postoperative Transplantatüberleben vom Alter der Empfänger nahezu unbeeinflusst blieb. In jener Studie wurden die Patienten in vier Alterskategorien geteilt, sodass unterschiedliche

Vergleichsmöglichkeiten vorlagen. Im weiteren Verlauf waren im Nachsorgezeitraum von acht und zehn Jahren absehbare Unterschiede in der Mortalität der Patienten ersichtlich. Die Todesfälle von Patienten mit funktionierenden Transplantaten stieg von der niedrigsten zur höchsten Altersklasse an.⁵⁹ Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Montagud-Marrahi et al. in seiner Analyse von Pankreastransplantationen aus 2020.⁶⁰

Die Einflussvariable Empfängeralter zeigte in der vorliegenden retrospektiven Analyse, für das Pankreastransplantat- und Patientenüberleben innerhalb der ersten drei postoperativen Monate, eine Tendenz in Richtung einer signifikanten Beeinflussung ($p=0,09$, $p<0,05$).

Das Pankreastransplantat- und Patientenüberleben innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre, wurde durch jenes Merkmal signifikant beeinflusst ($p=0,020$, $p<0,05$). Pro Jahr, das die Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation älter waren, verringerte sich demnach das relative Risiko um 0,13, innerhalb der ersten zwei Jahre zu Versterben oder einen Pankreastransplantatfunktionsverlust zu erleiden. Die folgende Abbildung demonstriert die Häufigkeitsverteilung des Merkmals Empfängeralter in den beiden untersuchten Gruppen. Schon an diesem Histogramm ist ersichtlich, dass in der vorliegenden Stichprobe die älteren Patienten gehäuft in der Gruppe des Very-Long-Term-Survival zu finden sind. Sie konnten dementsprechend ihre Transplantatfunktion länger als zwei Jahre aufrechterhalten.

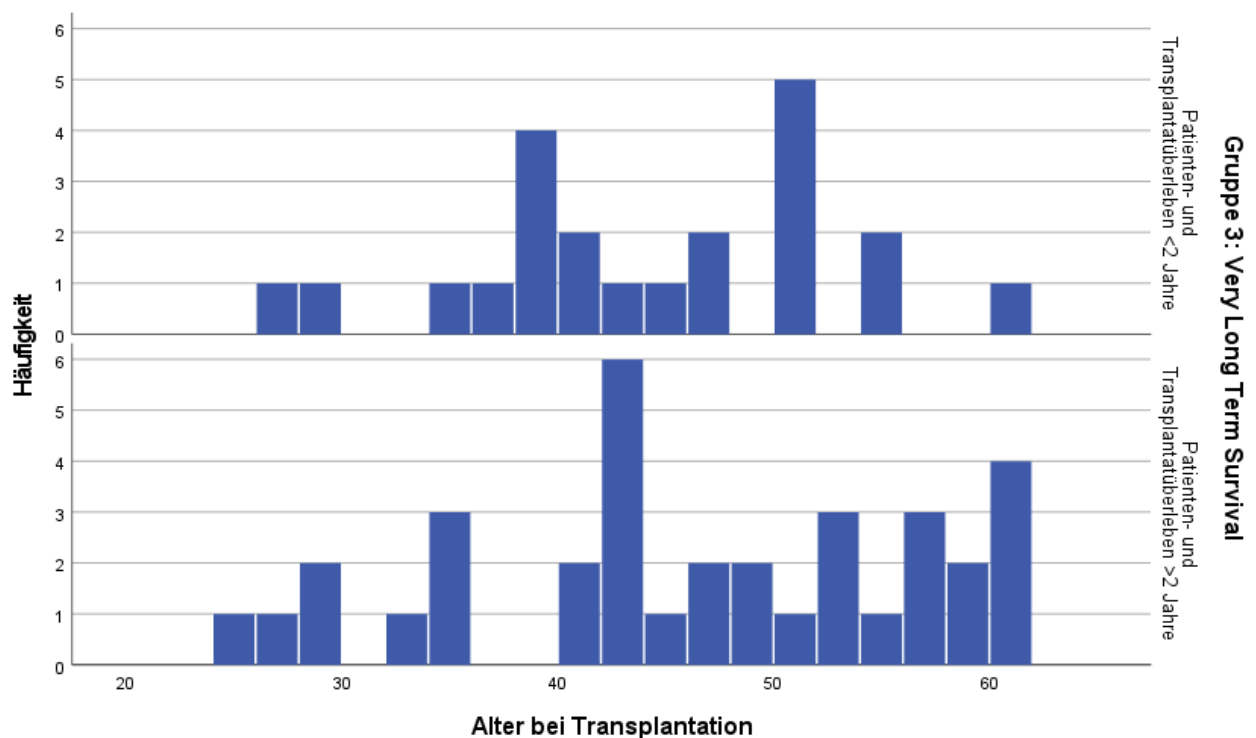


ABBILDUNG 34: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DES ALTERS BEI TRANSPLANTATION IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ÜBERLEBENSDAUER

Ein bestehendes Problem in der Transplantationschirurgie ist, trotz guter Evaluation der HLA-Antigene von Spender- und Empfänger und einer adäquaten Immunsuppression, die akute oder chronische Rejektion des Transplantats. Es besteht die Möglichkeit der Annahme, dass die älteren Patienten aufgrund einer, sich im Alter verändernden humoralen Immunität, ein geringeres Risiko der Transplantatabstoßung haben. Moos et al. publizierten eine retrospektive Analyse mit Daten von nierentransplantierten Patienten im Jahr 2019, aus welcher hervorgeht, dass ältere Patienten (50-59 und >60 Jahre) signifikant weniger De-novo-Spender-spezifische anti-HLA-Antikörper (dnDSA) nach erfolgter Transplantation ausbildeten, als die jüngeren Vergleichsgruppen. Somit hatten jene Patienten ein geringeres Risiko ein Transplantatversagen aufgrund einer immunologischen Ursache zu erleiden.⁶¹

Aufgrund des kleinen Datensatzes ist die Aussagekraft dieser Einflussvariable kritisch zu hinterfragen, da es sich aufgrund eines Maximalalters von 61 Jahren bei Transplantation, um ein beschränktes Patientenkollektiv handelt.

Erwähnenswert jedoch ist, dass auch ältere potentielle Organempfänger in gutem Allgemeinzustand nicht aufgrund eines allgemeinen Merkmals, wie des Alters, von einer Transplantation als kurative Therapieoption ausgeschlossen werden sollten.

4.2.2.2 Kein signifikanter Einfluss der Blutgruppe

Des Weiteren wurden die Daten in dieser Arbeit darauf untersucht, ob zwischen der Blutgruppe des Organempfängers und dem Überleben der Pankreastransplantate oder der Patienten eine Korrelation besteht. Für den Erhalt eines Spenderorgans bestehen aufgrund der Frequenzen des Blutgruppenauftritts in der Gesamtbevölkerung unterschiedliche Voraussetzungen, da die erfolgreiche Transplantation einer angestrebten Blutgruppenkompatibilität von Spender und Empfänger unterliegt.⁶²

Die Blutgruppenhäufigkeit der Normalbevölkerung in Mitteleuropa wird in der Literatur etwa angegeben mit A=44%, O=41%, B=10% und AB=5%.⁶³ Die Verteilung in der hier untersuchten Patientengruppe weicht davon bei gleicher Häufigkeitsreihenfolge ab, mit A=49,1%, O=21,1%, B=14,0% und AB=10,5%.

Die Datenlage bezüglich dieses Einflussmerkmals ist begrenzt. Hussey et al. publizierte 2007 eine Studie über die Mortalität von Patienten auf der Warteliste für eine Herztransplantation in Großbritannien. Patienten mit der Blutgruppe O und B warteten signifikant länger auf eine Transplantation als Organempfänger anderer Blutgruppenzugehörigkeit. Als Ursache fand sich die häufige Transplantation der Organe mit Blutgruppe O in Patienten mit anderen Blutgruppen.⁶⁴

In dieser Arbeit konnte keine signifikante Schlussfolgerung in Bezug auf die, bei den Empfängerpatienten, bestehende Blutgruppe als wichtiger Einflussfaktor gezogen werden. Es

wurden jedoch keine Wartezeiten der Patienten auf ein passendes Spenderorgan erhoben und ausgewertet.

4.2.2.3 Kein signifikanter Vorteil des Geschlechts

Wie im Abschnitt des Spendergeschlechtes bereits beschrieben, zeigten verschiedene Studien, dass die Kombination der Geschlechter von Spender und Empfänger durchaus Relevanz für den postoperativen Verlauf mit sich bringen kann. Das Gesamtüberleben wurde durch die unterschiedlichen Geschlechterkombinationen jedoch kaum beeinflusst. Ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen wurde bei Konstellationen mit unterschiedlichen Geschlechtern beobachtet, jedoch ohne signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben.⁴¹

In diese Arbeit floss das Empfängergeschlecht als isolierter Faktor in die Regressionsanalyse ein, sodass sich hier für beide untersuchten Zeiträume keinerlei signifikante Beeinflussung des Patienten- und Transplantatüberlebens feststellen ließ.

4.2.2.4 Der BMI erzielt signifikante Wirkung auf das Langzeitüberleben

Als indirektes Maß für die Körperfettmasse gilt ein BMI abseits der Norm als Risikofaktor für verschiedene Erkrankungen und Syndrome. Einem langfristig erhöhten BMI folgen nicht selten ein metabolisches Syndrom, nichtalkoholische Fettlebererkrankungen und Störungen des intrinsischen Hormongleichgewichts. Des Weiteren übt ein erhöhter BMI auf bereits bestehende Erkrankungen, wie z.B. eine Herzinsuffizienz, einen negativen Einfluss aus.² Auch für die Pankreas-Nieren-Transplantation ist somit eine Auswirkung von Adipositas denkbar. Eine umfangreiche retrospektive Analyse von Bédaride et al. aus 2015 schloss 21,075 transplantierte Patienten ein. Es ergab sich ein signifikanter Einfluss der Fettleibigkeit sowohl auf das Kurzzeit- als auch das Langzeitüberleben. In den ersten 90 Tagen steigerte ein pathologisch erhöhter BMI das Risiko des Patientenversterbens und des Pankreastransplantatverlustes erheblich. Für das Langzeitüberleben ließ sich ein deutlich erhöhtes Risiko für einen Funktionsverlust des transplantierten Pankreas ab einem BMI von größer 35 kg/m² detektieren. Das Patientenüberleben blieb jedoch weitestgehend unbeeinflusst.⁶⁵

In der untersuchten Rostocker Patientenkohorte konnte der BMI der Empfänger ebenfalls als signifikanter Einflussfaktor herausgearbeitet werden. Für das Kurzzeitüberleben ergab sich keine signifikante Beeinflussung durch das betrachtete Merkmal. Bei der Betrachtung des Langzeitüberlebens über den Nachsorgezeitraum von zwei Jahren hinaus, kristallisierte sich jedoch eine nennenswerte Einwirkung des BMI heraus ($p=0,033$, $p<0,05$). Somit ergibt sich

eine relative Risikoerhöhung für einen Transplantatverlust oder Patientenversterben von 0,44, wenn der BMI um eine Einheit ansteigt. Dabei ist hervorzuheben, dass der BMI als Dezimalzahl in die Analyse einfließt und so BMI-Steigerungen in eine nächsthöhere BMI-Kategorie eine deutliche Risikoerhöhung bewirken. Eine gezielte präoperative Ernährungstherapie mit Optimierung der BMI-Werte könnte ein Ansatzpunkt für eine Verbesserung des postoperativen Überlebens bieten.

4.2.2.5 CMV-Antikörper-Status erwirkte keinen signifikanten Einfluss

Im präoperativen Evaluierungsstandard findet sich unter anderem auch die infektiologische Diagnostik bei den Empfängerpatienten. Dazu gehört die serologische Antikörperdiagnostik, ob eine CMV-Infektion bereits stattgefunden hat und somit eine Reinfektion unter immunsuppressiver Therapie oder sogar eine Neuinfektion bei negativer Serologie im Anschluss möglich ist.

In dieser Arbeit zeigte sich kein wegweisender Einfluss des CMV-Antikörperstatus auf das Patienten- und Transplantatüberleben innerhalb der ersten drei postoperativen Monate oder der zwei folgenden Jahre. Zu beachten ist jedoch, dass dieses Regressionsmodell nicht den serologischen Status des Spenders einbezog und somit das Risiko der Neuinfektion durch das Spenderorgan nicht berücksichtigt worden ist.

Weiterhin wurden später auftretende CMV-Infektionen aufgrund mangelnder Datenlage und Nachverfolgungsmöglichkeiten nicht in die Studie einbezogen, sondern ausschließlich der präoperative serologische Antikörperstatus mit damit verbundenen Risiken evaluiert.

4.2.2.6 Makroangiopathie als Risikofaktor für eine schlechte Organperfusion zeigte keine signifikante Beeinflussung

Nach erfolgter Transplantation ist vor allem die adäquate Perfusion des Organs entscheidend. Diese kann durch verschiedene Ursachen gestört werden, was u.a. eine Transplantatpankreatitis unterschiedlichen Ausmaßes auslösen kann.⁶⁶ Vorstellbar ist, dass durch vorbestehende makroangiopathische Verhältnisse die Organperfusion erschwert und sich somit die postoperative Komplikationsrate erhöht sein kann. Zur individuellen Risikoeinschätzung der Organempfänger sieht das Standard Operating Procedure für Pankreastransplantation der UMR verschiedene präoperative Diagnostiken vor.⁶⁷ Dadurch lassen sich die einzelnen makroangiopathischen Risikofaktoren abgrenzen. Es wurden drei Risikofaktoren einbezogen, wobei der Raucher- oder Nichtraucherstatus anamnestisch erhoben worden ist. Eine Analyse von Biesenbach et al. von 2008 zeigte klar, dass eine Fortsetzung des Nikotinabusus nach erhaltener Transplantation das Risiko für ein

Transplantat- oder Patientenversterben im Vergleich zur nichtrauchenden Vergleichsgruppe erhöht.⁶⁸ Auch dieses Ergebnis macht ein erhöhtes Risiko für einen Organverlust bei zigarettenrauchenden Patienten denkbar. In der untersuchten Patientenkohorte wiesen 43,9% einen oder mehrere Risikofaktoren auf. Dennoch ließ sich für beide Zielvariablen kein signifikant erhöhtes Risiko durch jene Empfängermerkmale nachweisen. Die Datenlage bezüglich der präoperativen Evaluation der Makroangiopathie ist bisher stark begrenzt, sodass hierzu weitere Analysen zur Risikostratifizierung notwendig sind. Klar ist jedoch, dass aufgrund der bestehenden Grunderkrankung die diabetischen Spätkomplikationen bei den meisten Patienten in unterschiedlicher Ausprägung eine Rolle spielen. Somit stellen sie oft auch einen Grund für eine Transplantation dar, um eine weitere Verschlechterung der Symptomatik zu verhindern.

4.2.3 EINFLUSSVARIABLEN DER OPERATIVEN PHASE

Die operative Phase umfasst Variablen der Transplantation der Organe in die Organempfänger.

4.2.3.1 Die Art der Venösen Drainage erzeugte keine signifikante Wirkung

In der vorliegenden Studie erhielten 47,4% Patienten eine portalvenöse und 52,6% eine systemisch-venöse Anastomose des Pankreastreansplantats. Physiologisch bietet die portalvenöse Drainage durch die Nähe zum enterohepatischen Kreislauf Vorteile für die intrinsische Glukoseregulation.⁶⁹ Für das Überleben von Transplantat und Patient im Regressionsmodell spielte jedoch die venöse Anastomosierung eine untergeordnete Rolle. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Siskind et al. 2019 bei einer weitreichenden Analyse der Anastomoseformen und des Langzeitüberlebens von 29078 transplantierten Patienten.⁷⁰

4.2.3.2 Art der Transplantation blieb ohne signifikante Beeinflussung

Von drei möglichen Durchführungen einer Pankreastreansplantation sind in Rostock nur zwei Versionen im untersuchten Zeitraum erfolgt. Insgesamt ließen sich 48 SPK (84,2%) und 9 PTA (15,8%) untersuchen. In diesem Zusammenhang ließ sich kein signifikanter Einfluss der Art der Transplantation auf das Überleben von Transplantat und Patient innerhalb der untersuchten Zeiträume von drei postoperativen Monaten und den folgenden zwei postoperativen Jahren nachweisen. Dies zeigte auch ein Report mit Daten des „United Network for Organ Sharing“, in welchem sich das Langzeitüberleben in den beiden Gruppen nur gering unterschied.⁷¹ Gasteiger et al. konnte hingegen ein besseres Fünf-Jahres-

Überleben nach kombinierter Pankreas-Nierentransplantation feststellen.⁷² Erwähnenswert ist jedoch die Ungleichheit der untersuchten Gruppe in diesem Fall, da nur neun Patienten eine PTA erhielten.

4.2.3.3 OP-Zeit beeinflusst das direkte postoperative Überleben

Die mediane Operationszeit betrug bei den kombinierten Transplantationen 328 und bei den alleinigen Pankreastransplantationen 183 Minuten. Für das Patienten- und Transplantatüberleben länger als drei Monate ergab sich eine signifikante Beeinflussung durch die Operationszeit ($p=0,043$, $p<0,05$). Dabei erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit, ein frühzeitiges Organversagen oder eine tödliche Komplikation zu erleiden, mit steigender Operationszeit. Für das Organ- und Patientenüberleben länger als zwei Jahre ergab sich eine tendenzielle Beeinflussung durch die Operationszeit ($p=0,073$, $p<0,05$). Dieses Ergebnis lässt die Vermutung zu, dass längere operative Zeiten aufgrund von anatomischen Gegebenheiten des Spenderpankreas, voroperierten Empfängern, Blutungen oder geringerem chirurgischen Können einen signifikanten Einfluss vor allem auf die direkte postoperative Phase haben. Die Pankreastransplantation ist und bleibt ein Eingriff, welcher sehr hohe chirurgische Fertigkeiten erfordert. Die Datenlage zu diesem Thema ist unzureichend. Jedoch gibt es Analysen von Operationszeiten großer invasiver Eingriffe, welche eine deutlich höhere Komplikationsrate aufweisen, je länger dieselbigen andauern.⁷³

4.2.3.4 Retransplantation zeigte keine signifikante Wirkung

Sieben, der in der Studie erfassten, Patienten wurden im Laufe der Betrachtungszeit retransplantiert. Aufgrund der Voroperationen mit anschließender intraabdomineller Narbenbildung und Progression der Grunderkrankung, ist eine Einflussnahme auf das Patienten- und Transplantatüberleben durch eine erneute Transplantation denkbar. Dies konnte jedoch in der BLR weder für das drei monatige noch das zwei jährige Intervall bestätigt werden. Aufgrund der geringen Fallzahl der Retransplantationen ist eine statistische Ungenauigkeit jedoch möglich.

Verschiedene vorangegangene Analysen bestätigen, dass die Retransplantation durchaus an großen Zentren mit ausgezeichneter chirurgischer Kompetenz eine gute erneute Therapiemöglichkeit für die Patienten darstellt, ohne großartige Einbußen in Organfunktion und Patientenüberleben.^{72,74,75}

4.2.3.5 CIT beeinflusst tendenziell das direkte postoperative Überleben

Die CIT wurde in einem separaten Modell betrachtet, um möglichst viele Patienten in die Regressionen einzuschließen. Die mediane CIT für die Nierentransplantate betrug 730 und für die Pankreastransplantate 636 Minuten. Für das Eintreten der ersten Zielvariable scheint die CIT der Niere eine tendenzielle Rolle zu spielen ($p=0,063$, $p<0,05$). Je schneller die Reperfusion der Niere erfolgte, desto besser scheint das direkte postoperative Überleben innerhalb der ersten drei postoperativen Monate zu sein. Für das Langzeitüberleben ergab sich dieser Zusammenhang nicht. Der Einfluss der CIT auf die endokrine Funktion und Patientenüberleben nach SPK wurde von Khambalia et al. ebenfalls untersucht und brachte das Ergebnis, dass eine prolongierte CIT das Risiko für eine geringere Funktionalität des Transplantats erhöht. Allerdings beziehen sich die Daten hauptsächlich auf die CIT der Pankreastransplantate.⁷⁶

4.2.4 EINFLUSSVARIABLEN DER POSTOPERATIVEN PHASE

4.2.4.1 Postoperative Komplikationen

Im Anschluss an die Transplantationen wurden die Arten der postoperativen Komplikationen in Gruppen unterteilt und deren Einfluss auf die Transplantatfunktion und das Patientenüberleben untersucht. Insgesamt erlitten 78,58% der Patienten eine oder mehrere Arten von Komplikationen. 61,4% der Patienten benötigten einen erneuten operativen Eingriff zur Kontrolle jener Komplikationen.

- Pankreasspezifische Komplikationen: eine maßgebliche Beeinflussung

Im Transplantationsverlauf hatten 64,4% der Patienten mit pankreasspezifischen Komplikationen zu kämpfen. Für die erste Zielvariable ließ sich aufgrund von statistischen Interferenzen diese Variable nicht ins Regressionsmodell eingliedern, da alle Patienten, welche innerhalb der ersten drei Monate ein Transplantatversagen erlitten oder verstarben, alle eine pankreasspezifische Komplikation hatten. Es wurde jedoch ein eigenes Regressionsmodell der pankreasspezifischen Komplikationen für die gleicher Zielvariable angefertigt, in welchem die Pfortader- und Transplantatthrombose ($p=0,016$, $p<0,05$) als signifikanter Einflussfaktor herausstach. Für die Zielvariable Zwei, welche das Überleben über zwei Jahre hinaus abbildet, ergab sich im Regressionsmodell ein ähnliches Ergebnis ($p=0,018$, $p<0,05$). Bei genauerer Betrachtung ist es dieselbe Pathologie der Thrombose, welche diese Risikoerhöhung mit sich bringt. Somit lässt sich postulieren, dass das Auftreten von Transplantatkomplikationen des Pankreas einen deutlichen Einfluss auf das Kurz- und

Langzeitüberleben nimmt und somit die Prophylaxe solcher Komplikationen einen erhöhten Stellenwert einnehmen sollte.

- Chirurgische und andere Komplikationen blieben ohne signifikante Wirkung

Chirurgische oder andere Komplikationen traten in 64,4% (chirurgische) und 42,1% (andere Komplikationen) der Fälle auf. Die Regressionsmodelle zeigten für beide Zielvariablen keine signifikante Beeinflussung des Patienten- oder Transplantatüberlebens innerhalb der ersten drei Monate oder zwei Jahre nach Transplantation durch diese Merkmale.

Banga et al. analysierte die Komplikationen nach SPK mit dem Ergebnis, dass die Transplantatfunktion durch verschiedene Ereignisse verloren gehen kann. Die Mortalität ist demnach jedoch nicht signifikant gestiegen. Im Vergleich zur vorliegenden Arbeit, war die Transplantat- oder Pfortaderthrombose in jener Studie jedoch eher eine seltene Komplikation.⁷⁷

4.2.4.2 Immunsuppressionsschema zeigte sich nicht signifikant

Innerhalb des betrachteten Zeitraums erhielten die Patienten verschiedene Kombinationen von immunsuppressiven Therapieschemata. Es wurde geprüft, ob retrospektiv ein Therapieschema Vorteile für das Überleben von Organ und Patient bereithielt. 75,4% der Patienten erhielten Schema A in Form einer Quadrubeltherapie bestehend aus ATG, Tac, MMF und Pred. Daraus resultierend ließ sich regressionsanalytisch für beide betrachteten Intervalle nach PNTX kein Vorteil für das Überleben der Patienten oder die Pankreasfunktion durch eines der drei Schemata herausfiltern. Prinzipiell gilt Tac trotz seiner diabetogenen Wirkung als gute Basis für die Aufrechterhaltung der Pankreastransplantatfunktion im Vergleich zu Cs A, welches in Schema B vertreten ist. In Kombination mit MMF konnte das Risiko für akute Transplantatabstoßungen reduziert werden.^{78,79}

4.2.4.3 Postoperative vorübergehende Dialysepflichtigkeit blieb ohne signifikante Wirkung

Im postoperativen Verlauf waren 43,9% der transplantierten Patienten vorübergehend auf eine oder mehrmalige Nierenersatztherapie angewiesen. Oft wurde jene aufgrund von verspäteter Nierenfunktionsaufnahme notwendig. Dennoch hatten diese Interventionen statistisch gesehen keinerlei signifikanten Einfluss auf das Organ- und Patientenüberleben innerhalb der ersten drei Monate oder der ersten zwei Jahre. Zumeist ließ sich in der Literatur ebenfalls kein signifikanter Einfluss einer verspäteten Funktionsaufnahme der transplantierten Niere auf das Gesamtüberleben und die Pankreastransplantatfunktion feststellen.^{80,81}

4.2.4.4 Postoperative Insulinpflichtigkeit: Warnhinweis für drohenden Transplantatfunktionsverlust

Nach erfolgter Organtransplantation waren 28,1% der Patienten erneut auf exogene Insulingaben angewiesen. Gründe für postoperative Hyperglykämien stellten sich vielfältig dar. Angefangen bei primärer Organdysfunktion, können ebenfalls chirurgische Techniken, Transplantatpankreatitis, Medikamententoxizität sowie Transplantatthrombose oder -ischämie ursächlich sein.⁶⁹

Dieses untersuchte Merkmal zeigte sich für beide Zielvariablen als signifikanter Einflussfaktor. Für die betrachteten ersten drei postoperativen Monate ergab sich eine starke statistische Signifikanz ($p=0,000$, $p<0,05$), sodass das Risiko für ein Transplantatversagen deutlich erhöht war, wenn in der direkten postoperativen Phase die Insulinproduktion des Transplantats unzureichend war. Ursachen für diese unzureichende Insulinproduktion sind, wie bereits erwähnt, divers und sollten weiterführend untersucht werden, um vermieden bzw. kontrolliert werden zu können. Auch im weiteren Betrachtungszeitraum der zwei anschließenden Jahre, zeigt sich die Notwendigkeit der postoperativen exogenen Insulinapplikation als prognostisch ungünstiger Faktor, ein Transplantatversagen zu erleiden ($p=0,005$, $p<0,05$). Pfeffer et al. konnte ebenso aufzeigen, dass eine verminderte Glukosetoleranz mit notwendiger Insulintherapie mit einem erhöhten Risiko für einen Organfunktionsverlust einher geht.⁸²

4.2.4.5 Dauer des ITS-Aufenthaltes hatte keinerlei Einfluss

Die postoperative Überwachung transplantierte Patienten findet zumindest zu Anfang auf einer dafür ausgerüsteten ITS statt, um Komplikationen schnell erkennen und sie therapieren zu können. Mit Dauer des Intensivaufenthaltes steigen jedoch auch die Risiken für andere Erkrankungen, wie Delir und nosokomiale Infektionen, und Nebenwirkungen der genutzten Medikamente. Somit ist ein Einfluss auf den Transplantationsverlauf denkbar. Die mediane Aufenthaltsdauer auf der Perioperativen ITS nach Transplantation betrug 8,5 Tage bei einer Spannweite von 2-299 Tagen. Diese Zahlen zeigen extreme Unterschiede in den postoperativen Verläufen. Eine signifikante Beeinflussung durch prolongierte Intensivaufenthalte ließ sich für keine Zielvariable herausarbeiten. Somit blieben sowohl das Transplantat- und Patientenüberleben innerhalb der ersten drei Monate als auch innerhalb der anschließenden zwei Jahre vom Einfluss dieser Variable verschont.

4.3 LIMITATIONEN DER STUDIE

Allgemein lassen sich Faktoren herausarbeiten, welche die Aussagekraft der Erkenntnisse maßgeblich limitieren. Dazu gehört hauptsächlich die begrenzte Erfahrung durch Betrachtung eines einzelnen Standortes. Jedoch liefert diese Arbeit ebenfalls Aufschluss über die vergangene Transplantationsmedizin am Standort Rostock und deren Ergebnisse. Somit werden konkrete Angriffspunkte für eine Veränderung und Verbesserung von Therapie und Ablauf sichtbar.

Als weiteres Limit ist außerdem die retrospektive Betrachtungsweise zu nennen, durch welche natürlich weniger Einfluss auf Ablauf und untersuchte Merkmale genommen werden konnte. Wichtig ist an dieser Stelle ebenso die begrenzte Patientenanzahl zu erwähnen. Diese ergibt sich zum einen aus der geringen Menge behandelter Patienten trotz weit gefasster zeitlicher Spanne. Zum anderen lässt sie sich durch eine sehr frustrane Datenerhebung begründen. Als problematisch stellte sich, wie in vielen Archiven, die Datenübermittlung dar, sodass aufgrund von Datenverlust einige Patienten gänzlich ausgeschlossen werden mussten. Die hohe Arbeitslast auf den Stationen bei knapp geplanter ärztlicher und pflegerischer Besetzung, zieht oft eine lückenhaft oder gänzlich fehlende Dokumentation nach sich, welche durch die Recherche aufgedeckt wurde. So konnten Patienten bei einzelnen Merkmalen nicht mit einbezogen werden, da jene in den Akten nicht auffindbar waren. Dies führt nachfolgend zu einer verringerten Aussagekraft der Analyse.

Die Ergebnisse spiegeln retrospektiv die ersten zwei Jahre nach der Transplantation wider und geben keine Auskunft über noch längerfristige Verläufe. Zumeist entsprechen sie jedoch den Ergebnissen von anderen Langzeitbetrachtungen. Eine Lebenszeitanalyse war in Rücksprache mit dem Institut für Biostatistik der UMR aufgrund der mangelnden Datenlage nur schwer möglich, sodass die Entscheidung auf die BLR fiel.

Dennoch soll auch diese retrospektive Studie einen kleinen Anteil zur Aufklärung von Risikofaktoren leisten und umrahmt die langjährige Arbeit der UMR mit Erfolgen und Misserfolgen als Single-Center-Studie.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Organsysteme des menschlichen Körpers bewirken wie ineinandergreifende Zahnräder ein anpassungsfähiges Gleichgewicht von Nähr- und Botenstoffen. Eine Fehlfunktion eines einzelnen Zahnrades kann dementsprechend als Störmechanismus für die gesamte Homöostase fungieren. Diese retrospektive Single-Center-Analyse untersucht die Beeinflussung des Patienten- und Pankreastransplantatüberlebens durch verschiedenste Faktoren im Rahmen einer erfolgten kombinierten oder isolierten Pankreastransplantation bei zumeist juvenilem Diabetes mellitus innerhalb zweier Untersuchungszeiträume. Somit wurde sowohl drei Monate als auch zwei Jahre nach erfolgter Pankreastransplantation erhoben, welche Patienten überlebten und eine ausreichend blutzuckerregulierende Pankreastransplantatfunktion aufrechterhalten konnten. Sowohl die statistisch signifikanten Einflüsse durch die Konstellation der Spender- und Empfängermerkmale als auch des peri- und postoperativen Managements wurden mittels BLR untersucht.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse lässt sich postulieren, dass die Auswahl der Spender und Empfänger fundiert und standardisiert erfolgte. Dennoch zeigt sich für den Transplantationsstandort Rostock mit 61,4% eine geringere 2-Jahres-Überlebensrate der Pankreasfunktion im Vergleich zu bundesweiten Ergebnissen im Jahr 2017/18, welche die DSO mit 92,75% angab.³⁸

Innerhalb der statistischen Aufarbeitung der gesammelten Daten stachen der BMI und das Alter der Empfängerpatienten signifikant hervor. Entgegen der Erwartung eines besseren Patienten- und Organüberlebens bei jüngeren Empfängern, wiesen auffällig viele ältere Patienten nach zwei Jahren eine adäquate Pankreastransplantatfunktion auf. Somit lässt sich das Alter als starres Ausschlussmerkmal für eine operative Therapie bei DM I in Frage stellen. Der BMI dagegen ließ sich, wie in vielen vorangegangenen Analysen, bei Auftreten pathologischer Werte als prognostisch ungünstige Variable für das Langzeitüberleben von Patient- und Transplantat herausarbeiten. Damit ergibt sich auch der Ansatzpunkt der präoperativen Optimierung des BMI durch beispielsweise eine gezielte Ernährungstherapie für Patienten auf der Transplantationsliste.

Unter den perioperativen Faktoren beeinflusste die OP-Zeit das Überleben von Organ und Patient in den ersten drei postoperativen Monaten signifikant. Bei Erhöhung dieser, stieg das Risiko zu Versterben oder funktionsbeeinträchtigende Komplikationen zu erleiden. Passend dazu zeigte sich eine signifikante Korrelation von erlittenen pankreasspezifischen Komplikationen, wie beispielsweise einer Transplantatthrombose, und dem Verlust der Pankreasfunktion. Diese Organdysfunktion muss oft mittels Insulinapplikation kompensiert werden. Die Brisanz des Auftretens pankreasspezifischer Komplikationen spiegelt sich somit in einem sehr starken Zusammenhang zwischen einer notwendigen exogenen Insulinzufuhr

und einem verringerten Patienten- und Transplantatüberleben wider, da auch das Merkmal der exogenen Insulinzufuhr in der postoperativen Phase eine hohe Signifikanz für ein verringertes Patienten- und Transplantatüberleben aufwies. Die Notwendigkeit exogener Insulinapplikationen könnte somit ein Warnhinweis für ein bevorstehendes Transplantatversagen sein und sollte schnellstmöglich diagnostische Schritte nach sich ziehen, um auftretende Komplikationen einzudämmen.

Entgegen der intuitiven Erwartung, hatte die Art der venösen Anastomose des Pankreastransplantats keinerlei wegweisende Einflüsse auf die untersuchten Variablen. Somit kann sowohl der systemische, als auch der portalvenöse Anschluss des Pankreas an den Patientenkreislauf eine zufriedenstellende Homöostase ohne Abhängigkeit von Dialyse und Insulin bieten.

Eine individuelle Evaluierung der potentiellen Organempfänger scheint unumgänglich, um das postoperative Überleben zu verbessern. Allerdings kann der Einbezug erweiterter Empfängerkriterien mehr Patienten den Zugang zu dieser Therapiemethode ermöglichen, ohne die Mortalität zu erhöhen. Gerade bei steigender Anzahl älterer Patienten mit DM I, gewinnt diese Herangehensweise vermehrt an Bedeutung. Weiterhin rücken die Resultate die Patientenbetreuung intra- und postoperativ in den Vordergrund. Eine hochgradige chirurgische und intensivmedizinische Kompetenz ist von Nöten, um Operationszeiten zu verringern und Komplikationen im Transplantationsverlauf zu erkennen, dementsprechend zu therapieren und für das Organ- und Patientenüberleben des Transplantationsstandortes Rostock bessere Ergebnisse zu erzielen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- 1** Prof. Dr. Renate Lüllmann-Rauch. *Taschenatlas Histologie*. 2.th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2006.
- 2** Herold G, ed. *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung; 2016; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Herold, Gerd; 2016.
- 3** Diabetes Surveillance. Diabetes in Deutschland - Kinder und Jugendliche: Prävalenz-Typ I Diabetes. https://diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/DE/diabetes-in-deutschland/kinderjugendliche/2-11_Praevalenz_Typ_1_Diabetes.html.
- 4** *Kurzlehrbuch Pathologie*. Stuttgart: Thieme; 2010.
- 5** Kelly WB, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Transplantation*. 1968;6(1):145. doi:10.1097/00007890-196801000-00034.
- 6** Becker H, Ghadimi M, eds. *Allgemein- und Viszeralchirurgie: Spezielle operative Techniken*. 3., neubearbeitete Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2015.
- 7** Büttner-Herold M, Amann K, Pfister F, et al. Pankreastransplantation – Klinik, Technik und histologische Beurteilung. *Pathologe*. 2021;42(5):509-523. doi:10.1007/s00292-021-00982-1.
- 8** Mehrabi A, Golriz M, Adili-Aghdam F, et al. Expanding the indications of pancreas transplantation alone. *Pancreas*. 2014;43(8):1190-1193. doi:10.1097/MPA.0000000000000181.
- 9** Gruessner AC, Gruessner RWG. The 2022 International Pancreas Transplant Registry Report-A Review. *Transplant Proc*. 2022;54(7):1918-1943. doi:10.1016/j.transproceed.2022.03.059.
- 10** Gruessner AC, Gruessner RWG. Pancreas Transplantation for Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in the United States: A Registry Report. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(2):417-441. doi:10.1016/j.gtc.2018.01.009.
- 11** Deutsche Stiftung Organtransplantation. Jahresbericht 2010. 2011. <https://repository.publisso.de/resource/fri:6407202/data>. Accessed November 16, 2021.
- 12** Deutsche Stiftung Organtransplantation. Tätigkeitsbericht 2017. 2018. <https://dso.de/BerichteTransplantationszentren/Grafiken%20D%202017%20Pankreas%20Inhalt.pdf>. Accessed November 16, 2021.
- 13** GLOBAL OBSERVATORY ON DONATION AND TRANSPLANTATION. Global Report on Organ Donation and Transplantation 2020. 2020.
- 14** Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. Rückgang der Organspenden in Deutschland. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/198873/Rueckgang-der-Organspenden-in-Deutschland>. Updated June 24, 2024. Accessed June 24, 2024.

- 15 Deutsche Stiftung Organtransplantation. DSO-Jahresbericht 2022. 2022. www.dso.de.
- 16 Dieterle C, Brendel MD, Seissler J, Eckhard M, Bretzel RG, Landgraf R. Therapie des Diabetes mellitus. Pankreastransplantation, Inselzell-, Stammzell- und Gentherapie. *Internist (Berl)*. 2006;47(5):489-96, 498-501. doi:10.1007/s00108-006-1607-x.
- 17 T. Schulz, J. Konzack, M. Büsing. Wandel in der chirurgischen Technik der Pankreastransplantation - die Bochumer Erfahrungen. *Chirurgische Gastroenterologie*. 1999;(15):34-37.
- 18 *Biochemie: 67 Tabellen ; [mit Stoffwechselweg-Animationen*. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012.
- 19 Dr. med. Steven Dralle. Standard Operating Procedure für Pankreastransplantationen: Universitätsmedizin Rostock. [SOP_PNTX_FULL]. 2015.
- 20 Lüllmann H, Mohr K, Hein L. *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen; ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker ; 130 Tabellen*. 17., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010.
- 21 Kimelman M, Brandacher G. Trends in immunosuppression after pancreas transplantation: what is in the pipeline? *Curr Opin Organ Transplant*. 2013;18(1):76-82. doi:10.1097/MOT.0b013e32835c6eda.
- 22 *Fachinformation Thymoglobuline®: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*; 2019.
- 23 Kerstin Depmer. Das Immunsuppressivum Ciclosporin: ArztCME-Fortbildungen. 2015.
- 24 Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. 2., aktualisierte und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016.
- 25 Gruessner RW. Tacrolimus in pancreas transplantation: a multicenter analysis. Tacrolimus Pancreas Transplant Study Group. *Clin Transplant*. 1997;11(4):299-312.
- 26 Knight RJ, Graviss EA, Nguyen DT, et al. Conversion from tacrolimus-mycophenolate mofetil to tacrolimus-mTOR immunosuppression after kidney-pancreas transplantation reduces the incidence of both BK and CMV viremia. *Clin Transplant*. 2018;32(6):e13265. doi:10.1111/ctr.13265.
- 27 Jiang AT, BHSc, Rowe N, Sener A, Luke P. Simultaneous pancreas-kidney transplantation: The role in the treatment of type 1 diabetes and end-stage renal disease. *Can Urol Assoc J*. 2014;8(3-4):135-138. doi:10.5489/cuaj.1597.
- 28 Aberle J, Achenbach P, Artunc F, et al. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2021.

- 29 Dörner K. *Klinische Chemie und Hämatologie: 73 Tabellen ; [Taschenlehrbuch]*. 8., überarb. Aufl. Stuttgart, New York, NY: Thieme; 2013.
- 30 Eurotransplant, ed. *Eurotransplant Manual©: version 5.3 - subject to change*. version 5.3; 2019.
- 31 Vinkers MT, Rahmel AO, Slot MC, Smits JM, Schareck WD. How to recognize a suitable pancreas donor: a Eurotransplant study of preprocurement factors. *Transplant Proc*. 2008;40(5):1275-1278. doi:10.1016/j.transproceed.2008.03.142.
- 32 Kopp WH, Vries E de, Boer J de, et al. Donor risk indices in pancreas allocation in the Eurotransplant region. *Transpl Int*. 2016;29(8):921-929. doi:10.1111/tri.12797.
- 33 Schendera CFG. *Regressionsanalyse mit SPSS*. München: Oldenbourg; 2011.
- 34 Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation*. 2001;71(1):82-90. doi:10.1097/00007890-200101150-00014.
- 35 Schäffer M, Wunsch A, Michalski S, Traska T, Schenker P, Viebahn R. Morbidität und Letalität der Nieren- und Pankreastransplantation. Single-Center-Analyse von 810 Transplantationen. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132(44):2318-2322. doi:10.1055/s-2007-991649.
- 36 Dunn TB. Life after pancreas transplantation: reversal of diabetic lesions. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014;19(1):73-79. doi:10.1097/MOT.0000000000000045.
- 37 Gruessner AC, Sutherland DER. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant*. 2005;19(4):433-455. doi:10.1111/j.1399-0012.2005.00378.x.
- 38 Deutsche Stiftung Organtransplantation. Pankreastransplantation: Grafiken zum Tätigkeitsbericht 2018;2018.
- 39 Khush KK, Kubo JT, Desai M. Influence of donor and recipient sex mismatch on heart transplant outcomes: analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2012;31(5):459-466. doi:10.1016/j.healun.2012.02.005.
- 40 Schäffer M, Bartmann V, Wunsch A, et al. Kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation. Einfluss des Spender- und Empfängergeschlechts. *Chirurg*. 2007;78(10):928-935. doi:10.1007/s00104-007-1362-0.
- 41 Messner F, Etra JW, Haugen CE, et al. Sex matching does not impact the outcome after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2019;33(11):e13717. doi:10.1111/ctr.13717.

- 42** DOUZDJIAN V, GUGLIUZZA K, FISH J. Multivariate analysis of donor risk factors for pancreas allograft failure after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Surgery*. 1995;118(1):73-81. doi:10.1016/S0039-6060(05)80012-1.
- 43** Odorico J, Heisey D, Voss B, et al. Donor Factors Affecting Outcome After Pancreas Transplantation. *Transplant Proc*. 1998;30(2):276-277. doi:10.1016/S0041-1345(97)01263-3.
- 44** Troppmann C, Gruessner AC, Dunn DL, Sutherland DE, Gruessner RW. Surgical complications requiring early relaparotomy after pancreas transplantation: a multivariate risk factor and economic impact analysis of the cyclosporine era. *Ann Surg*. 1998;227(2):255-268. doi:10.1097/00000658-199802000-00016.
- 45** Muñoz-Bellvís L, López-Sánchez J. Donor risk factors in pancreas transplantation. *World J Transplant*. 2020;10(12):372-380. doi:10.5500/wjt.v10.i12.372.
- 46** Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Gruessner RWG, Gruessner AG, Sutherland DER. The impact of donor obesity on outcomes after cadaver pancreas transplants. *Am J Transplant*. 2004;4(4):605-610. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00381.x.
- 47** Neidlinger NA, Odorico JS, Sollinger HW, Fernandez LA. Can 'extreme' pancreas donors expand the donor pool? *Curr Opin Organ Transplant*. 2008;13(1):67-71. doi:10.1097/MOT.0b013e3282f44a51.
- 48** Schulz T, Schenker P, Flecken M, Kapischke M. Donors with a maximum body weight of 50 kg for simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(2):1268-1270. doi:10.1016/j.transproceed.2004.12.252.
- 49** Michalak G, Kwiatkowski A, Czerwiński J, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation: analysis of donor factors. *Transplant Proc*. 2003;35(6):2337-2338. doi:10.1016/S0041-1345(03)00814-5.
- 50** Parsaik AK, Bhalla T, Dong M, et al. Epidemiology of cytomegalovirus infection after pancreas transplantation. *Transplantation*. 2011;92(9):1044-1050. doi:10.1097/TP.0b013e31823015c1.
- 51** Ricart MJ, Malaise J, Moreno A, Crespo M, Fernández-Cruz L. Cytomegalovirus: occurrence, severity, and effect on graft survival in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20 Suppl 2:ii25-ii32, ii62. doi:10.1093/ndt/gfh1079.
- 52** Schenker P, Vonend O, Ertas N, Wunsch A, Viebahn R. Preprocurement pancreas allocation suitability score does not correlate with long-term pancreas graft survival. *Transplant Proc*. 2010;42(1):178-180. doi:10.1016/j.transproceed.2009.12.036.
- 53** Foltys DB, Kathis JM, Zimmermann T, Heise M, Hoppe-Lotichius M, Otto G. Ten years of simultaneous pancreas-kidney transplantation: a retrospective single-center analysis of

- prospectively obtained data. *Transplant Proc.* 2011;43(9):3267-3269.
doi:10.1016/j.transproceed.2011.09.099.
- 54** P. Schenker. Scoring-Systeme bei der Pankreasallokation. [Current congress - Transplantation DTG 2017]. 2017.
- 55** Braun J, Preuss R, Bachmann M, Eichler W, eds. *Klinikeitfaden Intensivmedizin*. 11. Auflage. München: Elsevier; 2021.
- 56** Shapey IM, Summers A, Khambalia H, et al. Donor insulin therapy in intensive care predicts early outcomes after pancreas transplantation. *Diabetologia*. 2021;64(6):1375-1384. doi:10.1007/s00125-021-05411-9.
- 57** Torabi J, Melvin J, Rechnitzer A, et al. High terminal creatinine donors should not preclude simultaneous kidney and pancreas transplantation. *Am J Surg*. 2021;221(4):677-680. doi:10.1016/j.amjsurg.2020.09.031.
- 58** Zwissler B. Präoperative Evaluation erwachsener Patienten vor elektiven, nicht Herz-Thorax-chirurgischen Eingriffen : Gemeinsame Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin. *Anaesthesist*. 2017;66(6):442-458. doi:10.1007/s00101-017-0321-5.
- 59** Gurung K, Alejo J, Rogers J, et al. Recipient Age and Outcomes Following Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation in the New Millennium: Single Center Experience and Review of the Literature. *Clin Transplant*. 2021:e14302. doi:10.1111/ctr.14302.
- 60** Montagud-Marrahi E, Molina-Andújar A, Pané A, et al. Outcomes of pancreas transplantation in older diabetic patients. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1). doi:10.1136/bmjdr-2019-000916.
- 61** Moos S von, Schalk G, Mueller TF, Laube G. Age-associated decrease in de novo donor-specific antibodies in renal transplant recipients reflects changing humoral immunity. *Immun Ageing*. 2019;16:9. doi:10.1186/s12979-019-0149-8.
- 62** Chinen J, Buckley RH. Transplantation immunology: solid organ and bone marrow. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S324-35. doi:10.1016/j.jaci.2009.11.014.
- 63** Gressner AM, Arndt T, eds. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
- 64** Hussey JC, Parameshwar J, Banner NR. Influence of blood group on mortality and waiting time before heart transplantation in the United kingdom: implications for equity of access. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2007;26(1):30-33. doi:10.1016/j.healun.2006.10.012.

- 65** Bédât B, Niclauss N, Jannot A-S, et al. Impact of recipient body mass index on short-term and long-term survival of pancreatic grafts. *Transplantation*. 2015;99(1):94-99. doi:10.1097/TP.0000000000000226.
- 66** Sakorafas GH, Tsiotos GG, Sarr MG. Ischemia/Reperfusion-Induced pancreatitis. *Dig Surg*. 2000;17(1):3-14. doi:10.1159/000018793.
- 67** Uniklinikum Rostock. SOP- Pankreastransplantation.
- 68** Biesenbach G, Biesenbach P, Bodlaj G, et al. Impact of smoking on progression of vascular diseases and patient survival in type-1 diabetic patients after simultaneous kidney-pancreas transplantation in a single centre. *Transpl Int*. 2008;21(4):357-363. doi:10.1111/j.1432-2277.2007.00621.x.
- 69** Egidi FM. Management of hyperglycaemia after pancreas transplantation: are new immunosuppressants the answer? *Drugs*. 2005;65(2):153-166. doi:10.2165/00003495-200565020-00001.
- 70** Siskind E, Amodu L, Liu C, et al. A comparison of portal venous versus systemic venous drainage in pancreas transplantation. *HPB (Oxford)*. 2019;21(2):195-203. doi:10.1016/j.hpb.2018.07.018.
- 71** Gruessner AC, Gruessner RWG. Pancreas Transplantation of US and Non-US Cases from 2005 to 2014 as Reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud*. 2016;13(1):35-58. doi:10.1900/RDS.2016.13.35.
- 72** Gasteiger S, Cardini B, Göbel G, et al. Outcomes of pancreas retransplantation in patients with pancreas graft failure. *Br J Surg*. 2018;105(13):1816-1824. doi:10.1002/bjs.10929.
- 73** Singh S, Swarer K, Resnick K. Longer operative time is associated with increased post-operative complications in patients undergoing minimally-invasive surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;147(3):554-557. doi:10.1016/j.ygyno.2017.09.024.
- 74** Perosa M, Sergi F, Noujaim H. Outcomes after pancreas retransplantation: is the juice worth the squeeze? *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23(4):461-466. doi:10.1097/MOT.0000000000000554.
- 75** Rudolph EN, Finger EB, Chandolias N, Kandaswamy R, Sutherland DER, Dunn TB. Outcomes of pancreas retransplantation. *Transplantation*. 2015;99(2):367-374. doi:10.1097/TP.0000000000000566.
- 76** Khambalia HA, Alexander MY, Nirmalan M, et al. Links between a biomarker profile, cold ischaemic time and clinical outcome following simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Cytokine*. 2018;105:8-16. doi:10.1016/j.cyto.2018.01.006.

- 77** Banga N, Hadjianastassiou VG, Mamode N, et al. Outcome of surgical complications following simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(4):1658-1663. doi:10.1093/ndt/gfr502.
- 78** Malaise J, Roover A de, Squifflet JP, et al. Immunosuppression in pancreas transplantation: the Euro SPK trials and beyond. *Acta Chir Belg*. 2008;108(6):673-678. doi:10.1080/00015458.2008.11680314.
- 79** Stegall MD, Simon M, Wachs ME, Chan L, Nolan C, Kam I. Mycophenolate mofetil decreases rejection in simultaneous pancreas-kidney transplantation when combined with tacrolimus or cyclosporine. *Transplantation*. 1997;64(12):1695-1700. doi:10.1097/00007890-199712270-00011.
- 80** Reddy KS, Stratta RJ, Alloway RR, Lo A, Hodge EE. The impact of delayed graft function of the kidney on the pancreas allograft in simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Transplant Proc*. 2004;36(4):1078-1079. doi:10.1016/j.transproceed.2004.04.052.
- 81** Yarlagadda SG, Klein CL, Jani A. Long-term renal outcomes after delayed graft function. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2008;15(3):248-256. doi:10.1053/j.ackd.2008.04.005.
- 82** Pfeffer F, Nauck MA, Drognitz O, Benz S, Dobschuetz E von, Hopt UT. Postoperative oral glucose tolerance and stimulated insulin secretion: a predictor of endocrine graft function more than 10 years after pancreas-kidney transplantation. *Transplantation*. 2003;76(10):1427-1431. doi:10.1097/01.TP.0000098821.26466.DE.

7 ANHANG

7.1 THESEN

1. Insulin ist ein wichtiger Botenstoff im Kohlenhydratstoffwechsel und somit für die Aufrechterhaltung der körpereigenen Homöostase unersetzbar. Eine längerfristige Störung des Regelkreises manifestiert sich als weit verbreitete Stoffwechselkrankheit Diabetes Mellitus (meist Typ I und II).
2. In den letzten Jahren ließ sich für das Auftreten von Diabetes mellitus Typ I (DM I) im Kindes- und Jugendalter eine Steigerung der Prävalenz registrieren.
3. Aufgrund eines absoluten Insulinmangels bei DM I sind jene Patienten bis ans Lebensende an eine externe Insulinapplikation zur Kontrolle des Blutzuckerspiegels angewiesen.
4. Als therapeutische Möglichkeiten stehen eine intensivierte Insulintherapie, welche konventionell oder mittels Insulinpumpe durchgeführt werden kann, eine Inselzelltransplantation oder eine alleinige oder kombinierte Pankreastransplantation zur Verfügung.
5. Im Transplantationszentrum Rostock wurden 66 Pankreastransplantationen zwischen 2004 und 2016 durchgeführt. 57 Patienten konnten in dieser retrospektive Single-Center-Studie analysiert werden.
6. Mittels binär logistischer Regressionsanalyse wurde innerhalb von zwei gewählten zeitlichen Intervallen untersucht, welche Variablen das Pankreastransplantat- und Patientenüberleben signifikant beeinflussen.
7. Es flossen sowohl Variablen der Spender- und Empfänger, als auch der operativen und postoperativen Phase in die Analyse ein.
8. Das Alter und der BMI der Empfängerpatienten wirkten sich signifikant auf das Langzeitüberleben der Organtransplantate und der Patienten aus. Dabei zeigte sich ein höheres Patientenalter und physiologische BMI als prognostisch günstige Faktoren für ein Überleben von Organ und Patient über die zeitliche Betrachtungsintervalle von zwei Jahren hinaus.

9. Die Operationszeit und das Auftreten pankreasspezifischer Komplikationen beeinflussen signifikant das direkte postoperative Transplantat- und Patientenüberleben innerhalb der ersten drei postoperativen Monate.

10. Eine postoperativ notwendige Insulingabe kann als prognostisch ungünstiger Faktor für die langfristig adäquate Transplantatfunktion gesehen werden.

11. Durch eine individuelle Auswahl und präoperative Vorbereitung der potentiellen Organempfänger sowie ein harmonisches interdisziplinäres Zusammenspiel in der operativen und postoperativen Phase kann das Auftreten von Komplikationen schnellzeitig erkannt oder sogar verringert werden, was eine Verbesserung des Langzeitüberlebens von Organtransplantaten und Patienten nach sich zieht.

7.2 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Antithymozytenantigen *ATG*
 arteriellen Verschlusskrankheit der Hirnarterien *CAVK*
 Basiliximab *Basilix*
 Basiswahrscheinlichkeit *Intercept*
 binär logistische Regression *BLR*
 Blasendrainage *BD*
 Body-Mass-Index *BMI*
 Cyclosporin A *Cs A*
 Cytochrom-P450-Komplexes *CYP-P450*
 Cytomegalievirus *CMV*
 Deutsche Stiftung Organtransplantation *DSO*
 Diabetes mellitus Typ I *DM I*
 Diabetes mellitus Typ II *DM II*
 Dünndarmdrainage *DD*
 Eurotransplant. *ET*
 Everolimus *Ever*
 First-Pass-Effekt *FPE*
 Immunglobulin G *IgG*
 Immunglobulin M *IgM*
 intensivierete Insulintherapie *ICT*
 Intensivstation *ITS*
 Interleukin-1 *IL-1*
 Interleukin-2 *IL-2*
 isolierten Pankreastransplantation *PTA*
 Kälte-Ischämie-Zeit *CIT*
 koronaren Herzkrankheit *KHK*
 Methylprednisolon *Pred*
 Mycophenolat-Mofetil *MMF*
 Normalstation *NS*
 Odds Ratio *OR*
 Operationszeit *OP-Zeit*
 Pancreas after Kidney-Transplantation *PAK*
 Pankreas-Nierentransplantation *PNTX*
 peripheren arteriellen Verschlusskrankheit *pAVK*
 Preprocurement-Pancreas-Allocation-Suitability-Score *P-PASS*
 simultane Pankreas-Nieren-Transplantation *SPK*
 Tacrolimus *Tac*
 Therapeutisches Drug Monitoring *TDM*
 Units/Liter *U/l*
 Universitätsmedizin Rostock *UMR*
 Vena cava inferior *V. cava inf.*
 Vena iliaca communis *V. iliaca comm.*
 Vena mesenterica superior *V. mesent. sup.*

7.3 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: PNTX MIT DUODENOJEJUNOSTOMIE UND SYSTEMISCH-VENÖSER ANASTOMOSE (EIGENE DARSTELLUNG).....	6
ABBILDUNG 2: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER WIRKMECHANISMEN DER IMMUNSUPPRESSIVA(EIGENE DARSTELLUNG)	7
ABBILDUNG 3: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER WIRKUNG VON mTOR -UND CALCINEURIN-INHIBITOREN	8
ABBILDUNG 4: EVALUATIONSBOGEN DER UMR	12
ABBILDUNG 5: FORTSETZUNG DES EVALUATIONSBOGENS DER UMR	12
ABBILDUNG 6: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DES SPENDERALTERS ZUM TODESZEITPUNKT IN JAHREN	28
ABBILDUNG 7: SPENDERALTER ZUM TODESZEITPUNKT IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESCHLECHT	28
ABBILDUNG 8: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER SPENDER-BMI IN KG/M ²	29
ABBILDUNG 9: HÖHE DER SPENDER-BMI IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESCHLECHT	30
ABBILDUNG 10: DAUER DES INTENSIVAUFWENTHALTES IN TAGEN	31
ABBILDUNG 11: DAUER DES INTENSIVAUFWENTHALTES IN TAGEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER TODESURSACHE	32
ABBILDUNG 12: HÄUFIGKEITEN DER INTENSIVTHERAPIE	32
ABBILDUNG 13: HÖHE DER SERUM-LIPASE	33
ABBILDUNG 14: LOGARITHMIERTE HÖHE DER SERUM-LIPASE IN ABHÄNGIGKEIT VON DER TODESURSACHE	34
ABBILDUNG 15: HÖHE DES SERUM-KREATININS IN µMOL/L	35
ABBILDUNG 16: HÖHE DES SERUM-KREATININS IN µMOL/L IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESCHLECHT	36
ABBILDUNG 17: LOGARITHMIERTE HÖHE DES SERUM-KREATININS IN ABHÄNGIGKEIT VON DER TODESURSACHE	37
ABBILDUNG 18: HÄUFIGKEIT DER SPENDERTODESURSACHEN	38
ABBILDUNG 19: HÖHE DES P-PASS-WERTES IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESCHLECHT	39
ABBILDUNG 20: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DES EMPFÄNGERALTERS ZUM ZEITPUNKT DER TRANSPLANTATION IN JAHREN	41
ABBILDUNG 21: EMPFÄNGERALTER BEI TRANSPLANTATION IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESCHLECHT	41
ABBILDUNG 22: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER EMPFÄNGER BMI	42
ABBILDUNG 23: HÖHE DER EMPFÄNGER-BMI IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESCHLECHT	43
ABBILDUNG 24: PATIENTEN- UND ORGANÜBERLEBEN (3 MONATE) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ...	44
ABBILDUNG 25: PATIENTEN- UND ORGANÜBERLEBEN (2 JAHRE) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER KOMBINATION DER CMV- SEROLOGIE	44

ABBILDUNG 26: STATIST. KENNGRÖßEN DER OP-ZEIT IN MINUTEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ART DER TRANSPLANTATION.....	47
ABBILDUNG 27: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER CIT VON PANKREAS UND NIERE IN MINUTEN	48
ABBILDUNG 28: HÄUFIGKEITEN DER KOMPLIKATIONSARTEN	49
ABBILDUNG 29: HÄUFIGKEITEN ANDERER KOMPLIKATIONSARTEN UND RELAPAROTOMIEN BEI PATIENTEN MIT	50
ABBILDUNG 30: HÄUFIGKEITEN DER POSTOPERATIVEN KOMPLIKATIONEN	50
ABBILDUNG 31: HÄUFIGKEITEN DER IMMUNSUPPRESSIVEN THERAPIESCHEMATA	52
ABBILDUNG 32: STATISTISCHEN KENNGRÖßEN DER VERWEILDAUER AUF ITS UND NS IN TAGEN	54
ABBILDUNG 33: HÄUFIGKEIT DER POSTOPERATIVEN DIALYSE- ODER INSULINPFLICHTIGKEIT	54
ABBILDUNG 34: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DES ALTERS BEI TRANSPLANTATION IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ÜBERLEBENSDAUER	74

7.4 TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: ÜBERSICHT ÜBER DIE TODESURSACHEN	17
TABELLE 2: ÜBERSICHT ÜBER DIE POSTOPERATIVEN KOMPLIKATIONEN.....	21
TABELLE 3: GRUPPENEINTEILUNG DER PATIENTEN ANHAND DES ORGAN-/PATIENTENÜBERLEBENS	24
TABELLE 4: ÜBERSICHT: GRUPPE 1: SHORT- TERM- SURVIVAL	24
TABELLE 5: INDIKATIONEN ZUR PANKREATEKTOMIE IN GRUPPE 1	25
TABELLE 6: ÜBERSICHT ÜBER DIE ART UND HÄUFIGKEIT DER TODESURSACHEN IN GRUPPE 1	25
TABELLE 7: ÜBERSICHT ÜBER GRUPPE 2- LONG- TERM- SURVIVAL	26
TABELLE 8: ÜBERSICHT ÜBER GRUPPE 3: VERY- LONG- TERM- SURVIVAL	26
TABELLE 9: STATISTISCHE KENNGRÖßEN DES SPENDERALTERS ZUM TODESZEITPUNKT	27
TABELLE 10: STATISTISCHE KENNGRÖßEN DER SPENDER- BMI	29
TABELLE 11: STATISTISCHE KENNGRÖßEN DER DAUER DES ITS-AUFENTHALTES IN TAGEN	30
TABELLE 12: STATISTISCHE KENNGRÖßEN DER SERUM-LIPASE IN U/L.....	33
TABELLE 13: STATISTISCHE KENNGRÖßEN DES SERUM-KREATININS	35
TABELLE 14: STATISTISCHE KENNGRÖßEN DER P-PASS-WERTE	39
TABELLE 15: STATISTISCHE KENNGRÖßEN DES EMPFÄNGERALTERS	40
TABELLE 16: STATISTISCHE KENNGRÖßEN DER EMPFÄNGER-BMI	42
TABELLE 17: STATISTISCHE KENNGRÖßEN DER OP-ZEIT	46
TABELLE 18: STATISTISCHE KENNGRÖßE KÄLTE- ISCHÄMIE- ZEIT IN MINUTEN	47
TABELLE 19: HÄUFIGKEITEN DER RETRANSPLANTATION	48
TABELLE 20: HÄUFIGKEITEN DER PANKREASSPEZIFISCHEN KOMPLIKATIONEN	51
TABELLE 21: HÄUFIGKEITEN DER CHIRURGISCHEN KOMPLIKATIONEN.....	51

TABELLE 22: HÄUFIGKEITEN DER ANDEREN KOMPLIKATIONEN	52
TABELLE 23: STATISTISCHE KENNGRÖßEN DES AUFENTHALTES AUF ITS UND NS IN TAGEN.....	53
TABELLE 24: REGRESSIONSMODELL DER SPENDERSPEZIFISCHEN EINFLUSSVARIABLEN	56
TABELLE 25: REGRESSIONSMODELL DER EMPFÄNGERSPEZIFISCHEN EINFLUSSVARIABLEN	57
TABELLE 26: REGRESSIONSMODELL DER EINFLUSSVARIABLEN DER OPERATIVEN PHASE	58
TABELLE 27: REGRESSIONSMODELL DER CIT DER TRANSPLANTATE.....	58
TABELLE 28: REGRESSIONSMODELL DER EINFLUSSVARIABLEN DER POSTOPERATIVEN PHASE ...	59
TABELLE 29: KREUZTABELLE: ORGANÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM AUFTRETEN PANKREASSPEZIFISCHER KOMPLIKATIONEN	60
TABELLE 30: KREUZTABELLE: ORGANÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER IMMUNSUPPRESSION	60
TABELLE 31: REGRESSIONSMODELL DER PANKREASSPEZIFISCHEN KOMPLIKATIONEN	60
TABELLE 32: REGRESSIONSMODELL DER SPENDERSPEZIFISCHEN EINFLUSSVARIABLEN.....	61
TABELLE 33: REGRESSIONSMODELL DER EMPFÄNGERSPEZIFISCHEN EINFLUSSVARIABLEN	62
TABELLE 34: REGRESSIONSMODELL DER EINFLUSSVARIABLEN DER OPERATIVEN PHASE	63
TABELLE 35: REGRESSIONSMODELL DER CIT DER TRANSPLANTATE.....	63
TABELLE 36: REGRESSIONSMODELL DER EINFLUSSVARIABLEN DER POSTOPERATIVEN PHASE ...	64
TABELLE 37: REGRESSIONSMODELL DER PANKREASSPEZIFISCHEN KOMPLIKATIONEN	65

7.5 FORMELVERZEICHNIS

FORMEL 1: BERECHNUNG DES BODY- MASS- INDEX	15
--	----

7.6 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Rostock

(Abgabedatum)

(Vollständige Unterschrift)

7.7 CURRICULUM VITAE: LAURA SUSAN PRAHN, GEB. KLINGBERG

Auf eine Veröffentlichung des Lebenslaufs wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen verzichtet.

7.8 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Klar und nachfolgend Herrn Prof. Schafmayer danke ich für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Arbeit an der viszeralchirurgischen Klinik.

Mein großer Dank geht an meine Doktorvater Herrn Prof. Tsui für die Übermittlung des interessanten Themas und für die Weiterbetreuung auch nach seinem Wechsel nach Goslar.

Herrn Frank Weber aus dem Institut für Biostatistik der UMR danke ich für die intensive Beratung und Betreuung der statistischen Datenauswertung sowie die kompetente Problemlösung.

Danke auch an Frau Ramona Heiden aus der Transplantationsambulanz der UMR für die gute und bereichernde Zusammenarbeit und herzliche Unterstützung.

Dankbar bin ich ebenfalls für die Unterstützung und das Verständnis meiner Familie und Freunde, ohne deren motivierende Worte der Weg zur Promotion noch aufreibender gewesen wäre.

Insbesondere die Unterstützung meiner Schwester, welche mir mit Kreativität und Engagement den Weg erleichtert hat, möchte ich hervorheben.