

**Aktuelle Programme zur Weiterentwicklung der
Nierentransplantation: erweiterte Spenderkriterien,
Lebendniere spende und laparoskopische Donornephrektomie**

**Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach
Urologie**

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Markus Maria Giessing

geboren am 23.02.1964 in Bochum

Präsidenten: Prof. Dr. Jürgen Mlynek
Prof. Dr. Dieter Lenzen

Dekan: Prof. Dr. Martin Paul

1. Gutachter: Prof. Dr. Hans Heynemann, Martin Luther Universität Halle

2. Gutachter: Prof. Dr. Bernhard Krämer, Universität Regensburg

eingereicht am 17.3.2004

Datum der Habilitation: 17.1.2005

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	4
2. Fragestellung	8
3. Erweiterung von Spenderkriterien	14
3.1. Die Bedeutung erweiterter Spenderkriterien	14
3.2. Das Eurotransplant Senior Programm	15
4. Lebendnierenspende in der Nierentransplantation	19
4.1. Evaluation von Lebendnierenspendern	19
4.1.1. Leitlinien zur Evaluation von Lebendnierenspendern	19
4.1.2. Präoperative Evaluation renaler Gefäße in der Lebendnierenspende	21
4.2. Einschätzung von Risikofaktoren in der Lebendnierentransplantation	23
4.2.1. Einfluss genetischer Verwandtschaft	23
4.2.2. Einfluss des Spenderalters	25
4.3. Die minimal invasive laparoskopische Donornephrektomie (LDN)	27
4.3.1. Entwicklung der laparoskopischen Donornephrektomie	27
4.3.2. Operative Besonderheiten der LDN für den Organspender	28
4.3.3. Besonderheiten der LDN für das gespendete Organ	31
4.3.4. Anatomische Varianten der Nierengefäße bei der LDN	35
4.3.5. Besonderheiten bei der laparoskopischen Gewinnung rechter Spendernieren	36
4.4. Lebensqualität nach Lebendnierenspende	38
5. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	41
Literatur	47
Eigene Artikel als Erstautor	47
Eigene Artikel als Koautor	48
Allgemeines Literaturverzeichnis	49

	Seite
Danksagung	58
Eidesstattliche Erklärung	60
Anhang: Originalartikel	61

Abkürzungen

ADPKD	autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung
ATG	Antithymozytenglobulin
BMI	Body Mass Index
CBF	Charité Campus Benjamin Franklin
CCM	Charité Campus Mitte
CVK	Charité Campus Virchow Klinikum
CTS	Collaborative Transplant Study
DGF	“delayed graft function”, verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantats
DSA	Digitale Subtraktions Angiographie
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
ESP	Eurotransplant Senior Programm
ET	Eurotransplant
GIA	gastro-intestinaler Anastomosenstapler
LDN	laparoskopische Donornephrektomie
LNTX	Lebendspende-Nierentransplantation
LQ	Lebensqualität
MRT	Magnet-Resonanz Tomographie (Kernspintomographie)
NHBD	non heart beating Donoren = Organspender bei Herzstillstand
NTX	Nierentransplantation
NV-LNTX	Nicht-Verwandten-Lebendnierenspende
ODN	offene Donornephrektomie
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
UNOS	United Network for Organ Sharing, USA
V-LNTX	Verwandten-Lebendnierenspende
WIZ	warme Ischämiezeit

1. Einleitung

Die erste erfolgreiche Nierentransplantation (NTX) beim Menschen wurde am 23.12.1954 durch Joseph E. Murray am Peter Bent Brigham Hospital in Boston, USA, durchgeführt. Sie war gleichzeitig die erste erfolgreiche Lebendspende-Nierentransplantation (LNTX). Das zwischen eineiigen Zwillingen übertragene Organ ermöglichte dem Empfänger ein dialysefreies Überleben von 9 Jahren, bevor dieser an den Folgen eines Herzinfarkts verstarb⁷¹. Es folgten die erste Allograft-Lebendnieren-Transplantation zwischen genetisch nicht identischen männlichen Zwillingen (1959) und die erste Allograft-Transplantation mit Organen eines verstorbenen Spenders (1961)⁷⁰.

Das zunehmende Verständnis immunologischer Mechanismen führte zu Weiterentwicklungen der medikamentösen Abstoßungsprophylaxe nach Organtransplantation. Neue Immunsuppressiva wie Azathioprin (1966)¹⁰, ATG (1968)⁹⁸ und Cyclosporin (1979)⁵ verbesserten das Transplantat- und Patientenüberleben und führten zu einem weiteren Ausbau der Transplantationsmedizin. Zusätzlich wurden die operativen Verfahren für Organentnahme und -übertragung sowie die Organkonservierung und der Organtransport optimiert und standardisiert³⁷. Mittlerweile sorgen internationale und nationale Organisationen für eine optimale Strukturierung und Logistik im Bereich der Transplantationsmedizin. Heute, nur 50 Jahre nach der ersten erfolgreichen LNTX, stellt die Nierentransplantation als Standardverfahren sowohl bezüglich des Überlebens als auch der Lebensqualität des Empfängers die beste Therapie des terminalen Nierenversagens dar^{26, 111}.

In Deutschland wurde die erste allogene Nierentransplantation 1963 durch die Urologen Wilhelm Brosig und Reinhard Nagel in Berlin durchgeführt. Die Empfängerin verstarb jedoch 6 Tage nach der Transplantation an einer Blutungskomplikation. Der erste Langzeiterfolg stellte sich 1964 nach der Lebendnierenspende einer Mutter für ihre Tochter ein²³. Weitere Nierentransplantationen in der BRD und der DDR (erste NTX 1966) folgten, mit Schwerpunkten in München, Heidelberg, Hannover, Berlin und Halle. Unterstützt durch die Erfahrungen aus experimentellen Arbeiten im Bereich der

Transplantationsimmunologie und Organkonservierung wurde die Nierentransplantation auch in Deutschland zur akzeptierten Heilmethode terminal niereninsuffizienter Patienten^{23,64}. In den 40 Jahren seit der ersten Nierentransplantation in Deutschland sind hier über 45.000 Nieren transplantiert worden.

Im Dezember 1997 trat das erste deutsche Transplantationsgesetz in Kraft. Vorher galt für die BRD lediglich ein selbstaufgelegter Transplantationskodex als rechtliche Grundlage (erweiterte Zustimmungslösung), während die Organentnahme und -transplantation in der DDR schon seit 1975 durch eine gesetzliche Verordnung (Widerspruchslösung) geregelt war. Mit Inkrafttreten des Gesetzes von 1997 wurde einerseits Rechtssicherheit im Bereich der Organtransplantation geschaffen, andererseits wurden auch die Zuständigkeiten innerhalb der Organtransplantation festgelegt¹⁹. Organspende bei Verstorbenen, Organvermittlung und die eigentliche Transplantation werden demnach von unterschiedlichen Organisationen betreut. Die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) koordiniert die Vorbereitung und Durchführung der Organspenden verstorbener Donoren. Die Allokation der Spenderorgane erfolgt entsprechend ständig aktualisierten Vergaberichtlinien, welche ein optimales Ergebnis der Transplantation ermöglichen sollen, über Eurotransplant (ET), einem Verbund, dem Deutschland, Holland, Österreich, Belgien, Luxemburg und Slowenien angehören. Die Evaluierung von Organempfängern und Lebendspendern, die Betreuung der Patienten auf der Warteliste, sowie die eigentliche Transplantation und die unmittelbare postoperative Versorgung ist Aufgabe der einzelnen Transplantationszentren.

Die Zahlen der Nierentransplantation nach postmortaler Nierenspende in Deutschland lagen in der letzten Dekade konstant um 2000 pro Jahr und konnten trotz der medizinischen und organisatorischen Weiterentwicklung nicht gesteigert werden. Auch hier, wie in allen übrigen Ländern, besteht eine zunehmende Diskrepanz zwischen Nierenangeboten und Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation¹⁹. Annähernd 10.000 Patienten warten aktuell in Deutschland auf eine Niere. Eine zunehmende Anzahl an Wartenden verstirbt während der Wartezeit, die sich ständig verlängert und aktuell bei 4-5 Jahren liegt. Bei der Einschätzung der Bedeutung der Wartezeit gilt es zu berücksichtigen, dass mit ihr die

dialysebedingte Morbidität und das Risiko für einen Transplantatverlust nach Nierentransplantation zunehmen ⁶⁵. Eine Steigerung der Anzahl an Nierentransplantationen ist deshalb dringend notwendig.

Bei der Suche nach Möglichkeiten den Donor-Pool in Deutschland zu vergrößern, müssen die gesetzlichen Möglichkeiten berücksichtigt werden. Organentnahmen von Spendern, die einen Herzstillstand erlitten haben, sog. „non-heart-beating“-Donoren (NHBD), sind in Deutschland nicht zulässig, im Gegensatz zu England, Holland, Spanien, der Schweiz, den USA und Japan ^{7, 49}. Das Gleiche gilt für die Überkreuz-Lebendspende („cross-over“), bei der in einer Ringtausch-Transplantation Nieren, die aufgrund einer Blutgruppeninkompatibilität nicht hätten innerhalb einer jeweiligen Paarkonstellation transplantiert werden können, zwischen zwei Paaren über Kreuz gespendet/transplantiert werden. Zwar wurde in einem Grundsatzurteil durch das Bundessozialgericht in Kassel am 10. Dezember 2003 eine solche Überkreuz-Lebendspende auch für zwei Paare in Deutschland ermöglicht ¹⁸, zur Zeit bleibt diese Art der Lebendnierentransplantation jedoch auf Länder beschränkt, in denen Organspenden von Verstorbenen ethisch oder gesetzlich nicht akzeptiert sind ⁸².

Eine Möglichkeit, die Zahl der Transplantationen auch in Deutschland zu erhöhen, bietet die Akzeptanz von Organen Verstorbener mit sog. „erweiterten Spenderkriterien“ ^{60, 85, 91}. Eurotransplant initiierte 1999 vor diesem Hintergrund ein Programm zur Vermittlung älterer Spendernieren an ältere Empfänger, das „ET Senior Programm (ESP)“. Ein weiteres Programm mit großem Potential ist die Lebendspende-Nierentransplantation (LNTX). Die Ergebnisse der LNTX sind exzellent, Transplantatüberleben und -funktion sind besser als das HLA-gematchter Verstorbennieren. Eine entscheidende Rolle spielen dabei offensichtlich nicht-immunologische Parameter, wie die Übertragung eines sicher gesunden Organs, Operation und Transplantation zum optimalen Zeitpunkt und kurze Transportwege und -zeiten ^{11, 12, 34}. Ein weiterer Vorteil der LNTX ist die Möglichkeit der Durchführung schon vor Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz, die dem Empfänger die Morbidität einer Dialysebehandlung erspart. Auch aus wirtschaftlicher Sicht ist die Lebendnierenspende sinnvoll. Sie ist kostengünstiger als die Transplantation einer Verstorbenniere oder die Fortsetzung der Dialysebehandlung ²².

In den USA übertrifft schon heute die Anzahl lebender Spender den der verstorbenen⁸⁰. Auch in Europa steigt die Anzahl der LNTX³⁶. In Deutschland hat sich deren Anteil nach Einführung des Transplantationsgesetzes 1997 deutlich erhöht und liegt für das Jahr 2003 bei knapp 20%^{19, 39}. Dabei wird die Lebendorganspende in §8 des Transplantationsgesetzes geregelt. Die Lebendnierenspende muss freiwillig erfolgen und darf nur bei Spendern mit einem Mindestalter von 18 Jahren durchgeführt werden. Ein Organhandel muss durch eine Gutachterkommission ausgeschlossen werden. Der Empfängerkreis wird auf „Verwandte ersten oder zweiten Grades, Ehegatten, Lebenspartner, Verlobte oder andere Personen, die dem Spender in besonderer persönlicher Verbundenheit offenkundig nahe stehen“ festgelegt. Zudem darf die Entnahme von Organen bei einem Lebenden erst durchgeführt werden, „nachdem sich der Organspender und der Organempfänger zur Teilnahme an einer ärztlich empfohlenen Nachbetreuung bereit erklärt haben“¹⁹.

Für den Donor birgt die Lebendnierenspende trotz aller Sicherheit ein Mortalitätsrisiko von 0.02%. Schwere bzw. leichte intra- und postoperative Komplikationen werden – je nach Definition – in ca. 1% bzw. 10% beobachtet^{39, 46, 63}. Das Langzeitrisiko einer verminderten Nierenfunktion, einer klinisch relevanten Proteinurie oder der Entwicklung eines arteriellen Hypertonus ist bei Lebendnierenspendern im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht erhöht^{25,35}. Ebenso wenig scheint die Lebendnierenspende einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität des Organspenders zu haben²⁴.

Seit ihrer ersten Durchführung haben viele operativ-technische Entwicklungen in der Lebendnierenspende-Transplantation stattgefunden. Mit der vor wenigen Jahren erstmals praktizierten minimal invasiven, laparoskopischen Nierenentnahme ist die peri- und postoperative Belastung für den Spender in Bezug auf Schmerzen, Arbeitszeitausfall und Aufenthaltsdauer im Krankenhaus deutlich gesunken¹⁰⁹. Laut einer Umfrage von Finelli et al.²⁷ führen mittlerweile ca. 80% der 31 größten Transplantationszentren der USA die Donornephrektomie laparoskopisch durch. Möglicherweise lassen sich durch diese weniger invasive neue Methode diejenigen Lebendspender zusätzlich mobilisieren, die aus Angst vor der Morbidität eines größeren Eingriffs vorerst von einer Nierenspende Abstand genommen hatten⁵⁴.

2. Fragestellung

Im Mittelpunkt meiner Forschungstätigkeit stehen die klinischen und operativ-technischen Aspekte der Nierentransplantation. Die Untersuchungen, die den Publikationen dieser Habilitationsschrift zu Grunde liegen, habe ich seit 1997 an der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Charité der Humboldt-Universität Berlin, Campus Charité Mitte (CCM), durchgeführt. Neben ärztlichen Mitarbeitern und Doktoranden der urologischen Klinik waren auch wissenschaftliche und technische Mitarbeiter anderer Disziplinen beteiligt, insbesondere der Kliniken für Nephrologie und Radiologie am CCM. Dies spiegelt die nicht nur notwendige sondern auch sinnvolle und fruchtbare Interdisziplinarität und Kooperation in der Nierentransplantation wider: Mitarbeiter in diesem Bereich verstehen sich zu Recht als Mitglieder einer nationalen und internationalen „Transplantationsgemeinschaft“.

In Berlin gab es nach der Wiedervereinigung eine besondere, historisch gewachsene Situation der Universitätsmedizin. 1995 fusionierten die beiden ehemals selbständigen Universitätsklinika Charité und Rudolf-Virchow-Klinikum zur "Medizinischen Fakultät der Charité“, mit den Standorten Campus Charité Mitte (CCM) und Campus Virchow-Klinikum (CVK). Für die Nierentransplantation an der Charité bedeutete dies die Bildung eines gemeinsamen Nierentransplantationszentrums. Dabei wurden die historisch gewachsenen NTX-Programme mit Evaluation, Wartelistenbetreuung, Operation und Nachbetreuung an den jeweiligen Standorten CCM und CVK separat fortgeführt. Beide Standorte haben seit der Fusion jedoch eine gemeinsame Administrationszentrale sowie eine gemeinsame regelmäßig stattfindende Transplantationskonferenz mit Vertretern beider Standorte. Seit Herbst 2003 ist unter dem Namen „Charité - Universitätsmedizin Berlin“ zusätzlich die Fusion mit der Benjamin Franklin Universitätsklinik erfolgt, so dass zum aktuellen Zeitpunkt unter dem Namen Charité Berlin, Campus Benjamin Franklin (CBF) ein drittes Nierentransplantationsprogramm an der Charité Berlin existiert. Zwischen den drei Standorten besteht im Rahmen der Organgewinnung schon seit längerem eine enge Kooperation (gemeinsames Explantationsteam für Abdominalorgane).

Gegenstand der vorliegenden kumulativen Habilitation sind Publikationen, die sich mit den aktuellen Programmen zur Steigerung der Anzahl an Nierentransplantationen befassen. Auch mit anderen Teilbereichen der Nierentransplantation habe ich mich wissenschaftlich beschäftigt. Diese Publikationen sind jedoch nicht Bestandteil der kumulativen Habilitationsschrift. Alle Wissenschaftler, die einen substantiellen Beitrag zu dem jeweiligen Projekt geleistet haben, sind als Ko-Autoren in den jeweiligen Publikationen genannt.

Die Klinik für Urologie der Charité, Campus Charité Mitte (CCM), nimmt seit Beginn des "Eurotransplant Senior Programm (ESP)" im Jahre 1999^{60, 97} daran teil (Abb. 1).

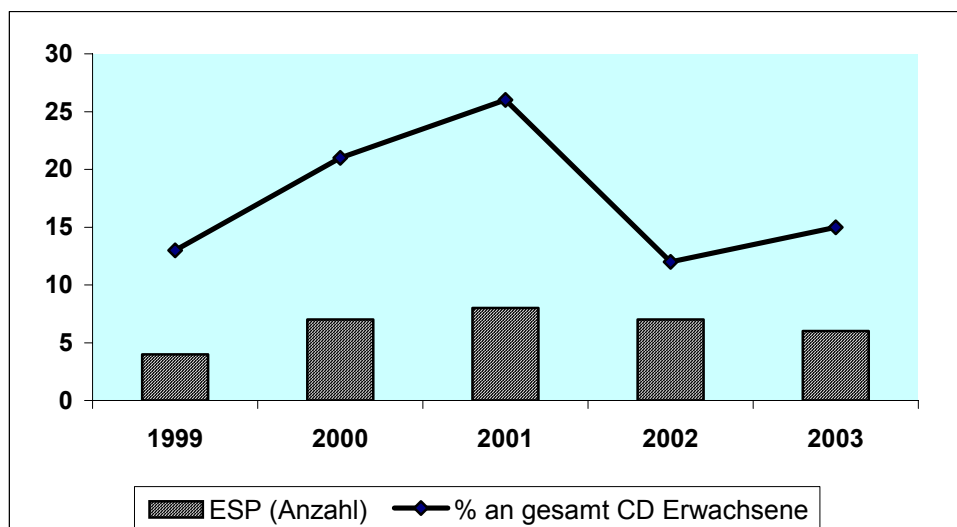


Abbildung 1: Klinik für Urologie, Charité Campus Mitte: Anzahl der im Rahmen des ESP-Programms durchgeführten NTX sowie deren Anteil an den insgesamt erfolgten NTX bei Erwachsenen mit Nieren Verstorbenen (CD).

Die eigenen Erfahrungen mit diesem Programm wurden unter verschiedenen Aspekten evaluiert und publiziert. Weiterhin führten wir unsere Erfahrungen und Ergebnisse mit dem ESP mit denen des zweiten Transplantationsprogramms an unserem Zentrum, dem des Charité Campus Virchow Klinikum (CVK), zusammen. Ziel war es, anhand eines größeren Studienkollektivs eine fundiertere Aussage über

dieses neue Gebiet der Nierentransplantation zu ermöglichen. Im Einzelnen standen dabei folgende Fragen im Vordergrund:

1. Hat das „old-for-old“ Programm die Erwartungen erfüllt und rechtfertigen die Ergebnisse in Bezug auf Organfunktion, Transplantat- und Patientenüberleben eine Fortsetzung dieser besonderen Organallokation?
2. Kann mit Hilfe der Transplantation von Nieren älterer Verstorbener in ältere Empfänger eine vermehrte Nutzung von Spendernieren erfolgreich durchgeführt werden?
3. Bestehen Besonderheiten bezüglich der Evaluation und Nachsorge bei alten Empfängern?
4. Sind operativ-technische Besonderheiten bei der Nierentransplantation in dieser Alterskonstellation zu erwarten?
5. Sind die Verteilungskriterien innerhalb des ESP-Programms optimal oder kann die Allokation anhand der gewonnenen Erkenntnisse verbessert werden?

Weitere Publikationen dieser Habilitationsschrift beschäftigten sich mit dem Themenkreis der Lebendnierenspende. An der Klinik für Urologie, Campus Charité Mitte (CCM), wurden seit 1983 über 150 Nierentransplantationen mit Nieren lebender Spender (LNTX) durchgeführt. Während die LNTX in Deutschland erst seit Bestehen des Transplantationsgesetzes Steigerungsraten erfuhr, lag der Anteil der LNTX an unserer Klinik (CCM) in den vergangenen 10 Jahren zumeist deutlich über dem nationalen Durchschnitt und stellte in den vergangenen 6 Jahren ca. 30 % der jährlich durchgeführten Nierentransplantationen dar (Abb. 2). Im Jahr 2002 führte das gemeinsame Nierentransplantationszentrum Charité Berlin, bestehend aus dem Campus Charité Mitte (CCM) und Campus Virchow Klinikum (CVK) die meisten LNTX deutschlandweit durch.

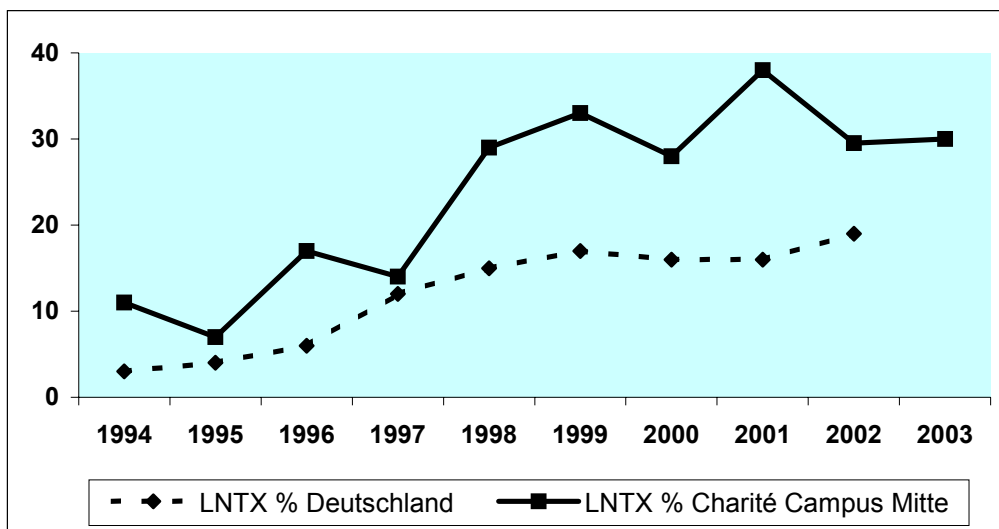


Abbildung 2: Anteil der LNTX (%) an der Gesamtzahl der NTX an der Klinik für Urologie der Charité Berlin, Campus Mitte (CCM) [durchgezogene Linie] sowie Anteil (%) der Lebendnierenspende-NTX an der Gesamtzahl der Nierentransplantationen in Deutschland [gestrichelte Linie].

Die präsentierten Publikationen aus dem Themenkreis der Lebendnierenspende beschäftigten sich vor allen Dingen mit folgenden Fragen:

1. Wie soll der Lebendspender einer Niere optimal evaluiert und nachgesorgt werden, um maximale Sicherheit für den Spender und das Spenderorgan zu erreichen?
2. Welche präoperative Bildgebung beim Spender gibt dem Operateur die beste Auskunft über die Anatomie der Nieren?
3. Welchen Einfluss hat die genetische Verwandtschaft bei der LNTX auf das Ergebnis der Transplantation?
4. Welchen Einfluss hat das Spenderalter auf das Ergebnis der Lebendnierenspende?
5. Welche Folgen für die Lebensqualität des Spenders hat die Lebendnierenspende?

Die eingangs angesprochenen technischen Neuerungen im Bereich der LNTX haben an unserer Klinik frühzeitig stattgefunden. Basierend auf langjährigen Erfahrungen im

Bereich laparoskopischer urologischer Operationen wurde erstmals im Februar 1999 an der Klinik für Urologie der Charité, Campus Mitte (CCM), die laparoskopische Entnahme einer Spenderniere durchgeführt. Seit September 1999 werden die Nieren von Lebendnierenspendern ausschließlich mit dieser Operationsmethode entnommen (Abb. 3).

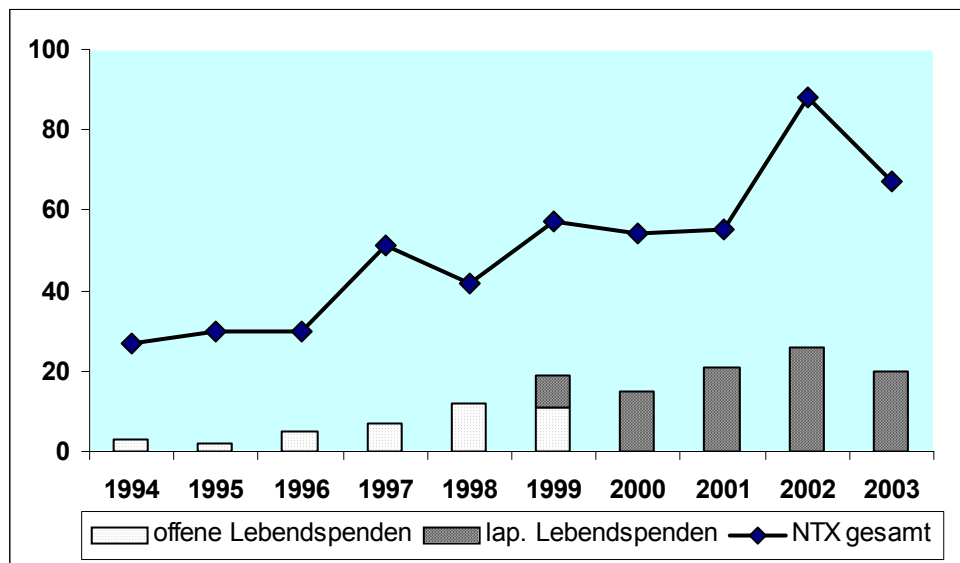


Abbildung 3: Anzahl der Nierentransplantationen an der Klinik für Urologie der Charité, Campus Mitte (CCM), in den vergangenen 10 Jahren (durchgezogene Linie) sowie der Lebendspende-Nierentransplantationen (Säulen). Die dunkel schraffierten Flächen geben die Anzahl der laparoskopisch entnommenen Lebendspender-Nieren an, die helle Säulenfläche die Anzahl der offen entnommenen.

Bisher wurden annähernd 100 Nieren von Lebendspendern mittels laparoskopischer Donornephrektomie (LDN) entnommen. Während diese Art der Spendernierenentnahme in den USA weit verbreitet ist, wird sie aktuell in Deutschland - außer an unserer Klinik - lediglich an zwei chirurgisch geleiteten Transplantationszentren angewandt¹¹². Aufgrund der langjährigen Erfahrungen im Bereich der laparoskopischen Lebendnierenspende haben wir u.a. folgende Fragestellungen näher untersucht:

1. Sind die Ergebnisse der laparoskopischen Donornephrektomie (LDN) in Bezug auf den Spender, den Empfänger und die Transplantatfunktion der offenen Donornephrektomie gleichwertig?
2. Welche technischen Besonderheiten sind bei der laparoskopischen Spendernierenentnahme zu berücksichtigen?
3. Gibt es anatomische Situationen, die eine laparoskopische Organentnahme im Gegensatz zur offenen nicht durchführbar erscheinen lassen?
4. Hat die minimal invasive Entnahmetechnik einen Einfluss auf die Lebensqualität des Spenders?
5. Hat die Entnahmetechnik (laparoskopisch vs. offen) Einfluss auf die Spendebereitschaft potentieller Donoren?

Alle Publikationen der vorliegenden Habilitationsschrift wurden in *peer-reviewed* Zeitschriften veröffentlicht. Die Ergebnisse der Untersuchungen waren zudem Gegenstand von Vorträgen auf nationalen und internationalen Kongressen. Aufgrund der Arbeiten im Bereich der laparoskopischen Lebendnierenspende wurde ich 2003 und 2004 von der Europäischen Urologischen Gesellschaft zu Übersichtsreferaten aus diesem Themenkreis eingeladen. Insgesamt sind 13 Artikel, die ich als Erstautor publiziert bzw. zur Veröffentlichung aktuell eingereicht habe [E1-E13] Hauptbestandteil dieser Habilitationsschrift. Weiterhin habe ich 4 von insgesamt 11 publizierten Artikeln, bei denen ich als Co-Autor verzeichnet bin [K1-4], ausgewählt. Die Artikel sind vollständig als Anhang angefügt.

In den folgenden einzelnen Kapiteln werden in einer kurzen Einleitung zuerst die jeweils relevanten Grundlagen erörtert. Die wesentlichen Ergebnisse der eigenen Publikationen zu diesem Thema werden daraufhin dargestellt, wobei auf eine detaillierte Darstellung der Methodik, Ergebnisse und Diskussion verzichtet wurde. Hier sei auf die entsprechenden Publikationen im Anhang verwiesen. Der Schwerpunkt liegt auf der Diskussion der Einzelergebnisse und den Schlussfolgerungen, die im Gesamtkontext anderer Publikationen eine wissenschaftliche Wertung finden.

3. Erweiterung der Spenderkriterien

3.1. Die Bedeutung erweiterter Spenderkriterien

Die Anzahl der Patienten auf der Warteliste steigt, während die Anzahl transplanteder Organe stagniert. Als Folge verlängert sich die Wartezeit für eine Nierentransplantation. Zunehmend versterben Patienten, die auf der Warteliste stehen. Auch hat die Wartezeit an der Dialyse einen negativen Effekt auf das Transplantatüberleben nach erfolgter NTX⁶⁰. Um dem steigenden Bedarf an Nierentransplantationen nachzukommen, wurden deshalb vermehrt Organe mit „erweiterten Spenderkriterien“ akzeptiert. Dies sind Organe, die aufgrund eines erhöhten Spenderalters oder anderer klinischer Charakteristika⁹³ ein erhöhtes Risiko einer verminderten Transplantatfunktion in sich bergen. Insgesamt beträgt der geschätzte Anteil von Organen mit „erweiterten Spenderkriterien“ am Donor-Pool ca. 15-20%⁹¹.

Anatomische Besonderheiten, wie multiple Nierenarterien, Ureter duplex oder sogar das Vorkommen einer Hufeisenniere stellen keine zwingende Kontraindikationen zur Nierentransplantation dar. Die Empfänger von Nieren mit bakteriellen oder mykotischen Spenderinfektionen können medikamentös abgedeckt werden, ebenso können Hepatitis B/C-positive Spendernieren an Empfänger mit der gleichen Infektion übertragen werden⁶⁰. Nieren kleinkindlicher Spender sollten zur Vermeidung thrombotischer Komplikationen und zur Sicherung eines guten Ergebnisses „en-bloc“, also paarweise, transplantiert werden^{6, 60}. Eine Altersbegrenzung nach oben existiert für den Spender per se nicht. Beachtet werden muss aber, dass die Prävalenz eines arteriellen Hypertonus und eines Diabetes mellitus mit zunehmendem Alter steigt. Beide Erkrankungen haben einen negativen Einfluss auf die Funktion der Niere. Bei guter Einstellung dieser Erkrankungen treten jedoch nur minimale renale Organveränderungen auf. Deshalb können laut Meinung einiger Autoren diese Nieren ebenfalls transplantiert werden⁶⁰.

Insgesamt scheint es, dass bei adäquater Organgewinnung und Allokation sehr gute Ergebnisse auch mit der Transplantation von Nieren mit „erweiterten Spenderkriterien“ erzielt werden können⁶⁰. Einige Autoren befürworten deshalb grundsätzlich den Gebrauch dieser früher als „marginale Organe“ bezeichneten

Spendernieren ⁷⁵. Andere sehen deren Verwendung kritischer und nur unter bestimmten Voraussetzungen gerechtfertigt ⁸⁵.

3.2. Das Eurotransplant Senior Programm

Auch ältere Empfänger profitieren bzgl. Überleben und Lebensqualität von einer Nierentransplantation, denn das Risiko an der Dialyse zu versterben steigt mit zunehmendem Alter ¹¹¹. Da ältere Spendernieren empfindlicher gegenüber nicht-immunologischen Einflüssen sind, hier insbesondere gegenüber der Organtransportzeit (kalte Ischämiezeit=KIZ) ⁵¹, wurde 1999 von Eurotransplant ein neues Allokationssystem ins Leben gerufen: das „Eurotransplant Senior Programm“ („old-for-old“ Programm)⁹⁷. Dieses Programm sollte vermehrt Spendernieren älterer Verstorbener für ältere Empfänger utilisieren und eine Reduktion der Wartezeit für alte Patienten auf der Warteliste erreichen. Gleichzeitig sollte das „old-for-old“-Programm den Besonderheiten alter Spendernieren und der Transplantation alter Empfänger Rechnung tragen.

Im Rahmen des Eurotransplant Senior Programms (ESP) werden Nieren von Spendern die 65 Jahre und älter sind (65+) an Empfänger 65+ vergeben. Die Organzuteilung erfolgt entsprechend der Wartezeit auf lokaler Ebene, damit die Transportzeit kurz gehalten wird. Auf eine Optimierung der Gewebemerkmalsübereinstimmung, wie sie normalerweise bei der Organvergabe im Eurotransplant Verbund berücksichtigt wird (HLA-matching) ¹⁶, wird beim „old-for-old“ Programm verzichtet. Grund hierfür sind Hinweise darauf, dass das menschliche Immunsystem mit steigendem Empfängeralter schwächer auf fremde Antigene reagiert ¹⁰⁴. Lediglich eine Kompatibilität der Blutgruppen von Empfänger und Spender muss im ESP vorliegen. Um als Ausgleich zum fehlenden HLA-matching eine möglichst gering immunogene Situation vorzufinden, werden für das ESP-Programm nur Patienten akzeptiert, die bisher nicht transplantiert worden sind und die weniger als 5% Panel-reaktive Antikörper aufweisen.

Wir haben die Ergebnisse dieses Programms, an dem unsere Klinik seit dessen Beginn teilnimmt und in dessen Rahmen wir bisher über 30 Nierentransplantationen durchgeführt haben, unter zwei Gesichtspunkten evaluiert. Einerseits wurden die

operativ-technischen Besonderheiten bzw. spezifischen Komplikationen dieser Spender-Empfänger-Konstellation untersucht [E5]. Andererseits evaluierten wir die funktionellen Ergebnisse, hier besonders im Hinblick auf die Transplantatfunktions- und Überlebensraten und auf das Empfängerüberleben [E5, K1]. Als Vergleichsgruppe dienten über 60-jährige Ersttransplantatempfänger, welche eine Transplantatniere unter Berücksichtigung der optimalen HLA-Konstellation über Eurotransplant erhalten hatten. In dieser Kontrollgruppe wurden Null-mismatch Paarungen obligatorisch zugewiesen, alle anderen Nieren entsprechend einer Kombination aus HLA-mismatches, Wahrscheinlichkeit einer guten HLA-mismatch-Situation, Wartezeit, erwarteter kalter Ischämiezeit (Entfernung zwischen Donor- und Empfängerkrankenhaus) und nationaler Austauschbilanz ¹⁶.

Unsere Untersuchungen fanden einige zuvor nicht beschriebene Besonderheiten bei der Transplantation von Nieren älterer Spender in ältere Empfänger. Die Spenderarterien im ESP-Programm wiesen sehr häufig ausgeprägte arteriosklerotische Gefäßveränderungen auf, in deren Folge es nicht nur zu signifikant verlängerten Anastomosenzeiten kam, sondern auch zu vermehrten intraoperativen Gefäßkomplikationen [E5]. Diese Komplikationen waren mitunter so ausgeprägt, dass größere gefäßchirurgische Eingriffe noch während der Nierentransplantation notwendig waren, um diese erfolgreich durchführen zu können. Der Operateur, der innerhalb des „old-for-old“ Programms eine NTX durchführt, sollte deshalb u.E. mit der kompletten Bandbreite der Gefäßchirurgie vertraut sein oder sich der Unterstützung eines gefäßchirurgischen Kollegen versichern, um optimale technische Voraussetzungen für ein Gelingen der Transplantation innerhalb des ESP-Programms zu schaffen. Detaillierte Untersuchungen anderer Autoren zu diesem Thema existieren bislang nicht. Lediglich ein Autor erwähnte unspezifisch das Vorkommen von Gefäßkomplikationen im Rahmen des ESP-Programms ⁹².

Im Hinblick auf funktionelle Daten zeigte unsere Studie, dass die Empfänger der ESP-Gruppe einen geringeren Anteil an verzögerter Transplantatfunktion aufwiesen, was als Folge der kurzen Transportzeit durch die lokale Organvergabe, und damit der Reduktion der nicht-immunologischen Organschäden, gewertet werden kann. Das Ziel des ESP-Programms, durch die lokale Allokation älterer Nieren eine

verzögerte Transplantatfunktion und das daraus resultierende Risiko für eine schlechtere Langzeitfunktion zu vermeiden, scheint somit erreicht ⁹⁷.

Empfänger- und Transplantatüberleben unterschieden sich in unseren Studien statistisch nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Als häufigste Ursache des Transplantatverlustes fand sich Tod mit funktionierendem Transplantat, ein Zeichen für die hohe Komorbidität der Empfängergruppe und den geringen klinischen Spielraum nach NTX im höheren Lebensalter. Kreatinin und Kreatininclearance waren zwar schlechter in der ESP-Gruppe, das Ziel, den alten Empfänger dialysefrei zu halten, wurde jedoch mit dem „old-for-old“ Programm erreicht [E5, K1]. Als Konsequenz unserer Studien sollten die Empfänger im ESP-Programm im Hinblick auf ihre kardio-pulmonale Belastbarkeit und ihren Gefäßstatus schon präoperativ intensiv evaluiert und während der Wartezeit und nach erfolgter NTX engmaschig kontrolliert werden.

Weiterhin fanden wir einen mit ca. 40% unerwartet hohen Anteil an Rejektionen innerhalb der ESP-Gruppe [E5, K1]. In deren Folge kam es vermehrt zu Transplantatverlusten, längeren Krankenhausaufenthalten und Krankenseinweisungen. Dabei korrelierte die Inzidenz akuter Rejektionen signifikant mit der Anzahl fehlender HLA-Übereinstimmungen. Aufgrund der Ergebnisse unserer Studie muss die Grundannahme des ESP-Programms, nämlich die einer verminderten Immunantwort des alten Empfängers und damit der fehlenden Notwendigkeit einer HLA-assoziierten Organzuteilung, kritisch hinterfragt werden. Unseres Erachtens sollte auf Grund der Ergebnisse unserer und anderer Studien ⁹⁷ die HLA-Übereinstimmung beim ESP-Programm Berücksichtigung finden. Aktuell werden bei Eurotransplant Überlegungen angestellt, ob und wie ein HLA-matching bei der Allokation im „old-for-old“ Programm berücksichtigt werden kann ²⁸.

Das Ziel des „old-for-old“ Programms, die Anzahl der Transplantation alter Spenderorgane und der durchgeführten Nierentransplantationen bei alten Empfängern zu steigern, konnte erreicht werden. Eine Zunahme von 65-jährigen und älteren Empfängern um 11.2% konnte ebenso verzeichnet werden wie eine Verdopplung der Utilisierung von Nieren älterer Spender (65+) [K1]. Unseres Erachtens bietet das „old-for-old“ Programm, bei Berücksichtigung der

Besonderheiten dieser Spender-Empfänger-Konstellation und Optimierung der Allokationskriterien, eine gute Möglichkeit, die Nierentransplantationszahlen mit einem befriedigenden Ergebnis für den Empfänger zu erhöhen.

Ältere männliche Nierentransplantatempfänger müssen im Rahmen der Evaluation und Nachbetreuung auch regelmäßig urologisch untersucht werden. Einerseits sollte eine obstruktive Blasenentleerungsstörung auf dem Boden einer benignen Prostatahyperplasie oder einer Harnröhrenstriktur ausgeschlossen werden^{95, 102}, die mitunter erst nach erfolgter NTX symptomatisch wird und auch bei Empfängern unseres Zentrums wiederholt auftrat [K3]. Andererseits müssen detrusorbedingte Entleerungsstörungen, wie sie z.B. in Zusammenhang mit einem Diabetes mellitus auftreten können, ausgeschlossen werden. Die Bedeutung urologischer Malignome für die Nierentransplantation hat ebenfalls zugenommen. Hier steht das Prostatakarzinom im Vordergrund.

Da Langzeitbeobachtungen zur Entwicklung und Therapie des Prostatakarzinoms in Zusammenhang mit einer NTX fehlen, haben wir eine retrospektive Untersuchung aller Transplantatempfänger unseres Zentrums (CCM) durchgeführt. Bei fünf von über 1200 Nierentransplantatempfängern fand sich ein Prostatakarzinom nach NTX, bei zwei Patienten auf der Warteliste wurde durch die urologische Evaluation vor Aufnahme auf die Warteliste ein Prostatakarzinom diagnostiziert [K3].

Die Therapie eines Prostatakarzinoms (Operation, Bestrahlung, Hormontherapie) in Zusammenhang mit einer NTX scheint sich prinzipiell nicht von der Therapie bei Nierengesunden zu unterscheiden und richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung. Niereninsuffiziente Patienten, bei denen ein Prostatakarzinom während der Wartezeit diagnostiziert wurde, können nach kurativer Therapie eines lokalisierten Prostatakarzinoms nach zweijähriger Rezidivfreiheit wieder auf die Warteliste für eine NTX aufgenommen werden²⁰. Bei der operativen Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms (radikale Prostatektomie) nach erfolgter NTX favorisieren wir den perinealen Zugang. Hier ist unseres Erachtens die Gefahr einer Verletzung des Transplantatharnleiters am geringsten. Nach kurativer Therapie eines Prostatakarzinoms nach NTX sollte der Transplantatempfänger in 3-monatigen Abständen eine Kontrolle des PSA-Wertes (prostata-spezifisches Antigen) erhalten.

Eigene Arbeiten

Artikel E 5: Giessing M, Budde K, Fritsche L, Slowinski T, Tuerk I, Schoenberger B, Neumayer HH, Loening SA. "Old-for-Old" cadaveric renal transplantation: surgical findings, perioperative complications and outcome. Eur Urol 2003; 44: 701-708.

Artikel K 1: Fritsche L, Horstrup J, Budde K, Reinke P, Giessing M, Tullius S, Loening SA, Neuhaus P, Neumayer HH, Frei U. Old-for-Old kidney allocation allows successful expansion of the donor and recipient pool. Am J Transpl 2003; 3: 1434-1439

Artikel K 3: Schonberger B, Giessing M, Vogler H, Budde K, Loening SA. Relevance and meaning of prostate cancer in kidney transplantation. Transplant Proc 2002; 34: 2225-2226

4. Lebendnierenspende in der Nierentransplantation

4.1. Evaluation von Lebendnierenspendern

4.1.1. Leitlinien zur Evaluation von Lebendnierenspendern

Laut §8 des Transplantationsgesetzes darf nur dann eine Organentnahme erfolgen, wenn der Donor „nach ärztlicher Beurteilung als Spender geeignet ist und voraussichtlich nicht über das Operationsrisiko hinaus gefährdet oder über die unmittelbaren Folgen der Entnahme hinaus gesundheitlich schwer beeinträchtigt wird“¹⁹. Die Spenderevaluation muss folglich auf höchstem Niveau erfolgen, um den gesunden Spender, der sich dem Risiko einer Nierenentnahme bei letztlich ungewissem Ausgang der NTX aussetzt, so wenig als möglich zu gefährden. Ausschlusskriterien müssen frühzeitig erkannt werden, um zeitaufwendige und kostenintensive Verfahren einzusparen. Weiterhin sollen die Untersuchungen suffiziente Informationen liefern, um eine Wahl der zu explantierenden Niere zu treffen, immer unter dem Vorsatz, dass die bessere Niere bei dem Spender verbleiben muss.

Als Leitfaden für die Spenderevaluation dienen amerikanische⁴⁸ und europäische^{3, 29, 61, 107} Richtlinien. Diese sollen sowohl eine Orientierung bezüglich der notwendigen Untersuchungen geben als auch einen Qualitätsstandard in der Spenderevaluation sichern. Die in den verschiedenen Leitlinien empfohlenen Untersuchungen unterscheiden sich in einigen Bereichen ebenso wie die Deutung der erhobenen Befunde. Während zum Beispiel die Familienanamnese einer autosomal-dominanten, polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD) in den europäischen Leitlinien ein Ausschlusskriterium für eine Lebendnierenspende darstellt³, stratifizieren die amerikanischen Leitlinien das Risiko einer ADPKD altersentsprechend und in Abhängigkeit von den Ergebnissen bildmorphologischer Nierenuntersuchungen⁴⁸. Auch unterscheiden sich die Beurteilungen einer Mikrohämaturie, des Spendergewichts (Body Mass Index, BMI), des Spenderalters und der arteriellen Hypertonie^{3, 29, 47, 48}.

Wir haben die verschiedenen Leitlinien zur Nierenspenderevaluation im Licht eigener Erfahrungen und unter Berücksichtigung von Ergebnissen eigener Studien zusammengefasst und kritisch bewertet [E1]. Dabei lag der Schwerpunkt auf der Vermittlung eines sinnvollen Evaluationsalgorithmus. Die Umsetzung der internationalen und nationalen Richtlinien an unserem Zentrum hat dazu geführt, kontroverse Themen zu erörtern und eigene Festlegungen zu treffen. Zum Beispiel gilt in unserem Zentrum ein hoher BMI ebenso wenig wie Thrombosen in der Vorgeschichte als Ausschlusskriterium per se. Weiterhin stellt unseres Erachtens ein gut eingestellter arterieller Hypertonus keine zwingende Kontraindikation zur Lebendnierenspende dar. Eine Mikrohämaturie muss u.E. intensiv abgeklärt werden, ggf. mittels Nierenbiopsie, bevor eine Akzeptanz als Nierenspender überhaupt in Erwägung gezogen werden kann.

Bezüglich der Spendernachsorge existieren in den Leitlinien ebenfalls unterschiedliche Ansätze^{3, 61}. In Deutschland ist zwar gesetzlich festgelegt, dass sich der Spender „zur Teilnahme an einer ärztlich empfohlenen Nachbetreuung bereit erklärt“ (§ 8 des Transplantationsgesetzes). Unserer Meinung nach besteht aber auch ihm gegenüber eine ethische Verpflichtung zur optimalen, regelmäßigen, lebenslangen Nachsorge. Diese sollte neben dem somatisch-medizinischen Anteil auch das Angebot einer psychologischen Beratung beinhalten. In

Lebensqualitätsstudien von Nierenspendern, u.a. auch von den Spendern unseres eigenen Zentrums (s. Kapitel 4.4), hat sich hierfür deutlich ein Bedarf gezeigt.

Eigene Arbeiten

Artikel E 1: M. Giessing, B. Schönberger, L. Fritsche, K. Budde. Evaluation und Nachbetreuung von Lebendnierenspendern. Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: 147-150

4.1.2. Präoperative Evaluation renaler Gefäße in der Lebendnierenspende

Da anatomische Varianten der renalen Gefäßversorgung in einem Viertel bis einem Drittel der Fälle auftreten^{67, 72, 94}, sind detaillierte Informationen über die arterielle und venöse renale Gefäßarchitektur ein wichtiger Baustein für die Entscheidung, welche Niere beim Donor entnommen werden soll. Einerseits sollten bei der Nierenentnahme akzessorische Ober- oder Unterpolegefäße, die mehr als 5% der Niere versorgen, nicht geopfert werden. Andererseits können Blutungsrisiko und Thrombogenität mit zunehmender Anzahl durchzuführender Anastomosen steigen. Zudem können eine frühe arterielle Gefäßaufteilung bzw. ein später venöser Gefäßzusammenfluss bedingen, dass beim Unterbinden und Absetzen des Gefäßes akzidentell zwei Einzelgefäße entstehen^{43, 56, 81}.

Die intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie (DSA) galt bisher als Standard zur Evaluation von Spendergefäßen. Sie wird in den amerikanischen und europäischen Leitlinien zur Spenderevaluierung empfohlen^{3, 48, 107} und auch überwiegend praktiziert^{29,61}. Bei der DSA gelingt jedoch häufig keine suffiziente Aussage zur Anatomie der Spender-Nierenvenen. Zudem kann es aufgrund der bei der DSA notwendigen arteriellen Punktion zu Komplikationen wie Hämatombildung, Dissektion der Gefäßwand und arteriovenöser Fistelbildung kommen. Weiterhin erfordert die arterielle Punktion eine längere Nachbeobachtungs- und Ruhezeit, ggf. sogar eine Übernachtung im Krankenhaus. Bei der DSA wurden weiterhin z.T. lebensbedrohliche allergische Reaktionen auf das zudem nephrotoxische Kontrastmittel beschrieben^{9, 68}. Im Vergleich hierzu bietet die Untersuchung der

Spendernierengefäße mittels Angio-MRT vielfache Vorteile: keine arterielle sondern venöse Applikation des Kontrastmittels, keine Nephrotoxizität und Durchführbarkeit auf ambulanter Basis ².

Da im Rahmen des LNTX-Programms an unserer Klinik eine hohe Anzahl an potentiellen Nierenspendern untersucht wird, initiierten wir in Zusammenarbeit mit dem Institut für Radiologie (CCM) eine prospektive, vergleichende Studie zur Bildgebung renaler Gefäße [E3]. Ziel unserer Untersuchung war der Vergleich der präoperativen Gefäßdarstellung von DSA vs. Angio-MRT mit dem intraoperativen Befund. Bisherige Studien zum Vergleich der bildgebenden Verfahren verfügten über nur kleine Patientenzahlen. Weiterhin erfolgten sie meist innerhalb eines gesonderten Studiendesigns in das bestimmte Untersucher fest eingebunden waren. Dies ist unserer Meinung nach im Klinikalltag nicht praktikabel und beinhaltet das Risiko einer Verzerrung der Ergebnisse. Deshalb erfolgte in unserer Studie die Begutachtung der Bildgebung im Routineprogramm der täglich anfallenden Befundungen durch verschiedene Radiologen.

Als Ergebnis unserer mit 52 Teilnehmern bisher größten Studie dieser Art fanden sich erwartungsgemäß in ca. einem Viertel der Fälle anatomische Varianten der renalen Gefäße. Die Hauptarterien der Niere und die Nierenarterien mit früher Aufzweigung konnten mittels DSA und Angio-MRT gleich gut nachgewiesen werden. Akzessorische arterielle Polgefäße wurden mit beiden Methoden ebenfalls überwiegend erfasst. Hier zeigte die DSA eine gering bessere Detektionsrate, die jedoch statistisch nicht signifikant war. Bei der Diagnostik der Venenanatomie war die MRT-Angiographie der DSA deutlich überlegen: während mittels DSA nur bei ca. 80% der Nierenspender eine korrekte Diagnose gelang, lag dieser Anteil mittels MRT-Angiographie bei 98%.

Als Konsequenz unserer Studie haben wir die DSA als Routineuntersuchung von potentiellen Lebendnierenspendern verlassen und empfehlen statt dessen den Einsatz der MRT-Angiographie. Aktuell wird eine Anschlussstudie durchgeführt, zum Vergleich Angio-MRT vs. Angio-CT. Mit ihr soll geklärt werden, ob sich die Detektionsrate vor allen Dingen akzessorischer Gefäße noch verbessern lässt.

Eigene Arbeiten

Artikel E 3: Giessing M, Kroencke TJ, Taupitz M, Feldmann C, Deger S, Turk I, Budde K, Ebeling V, Schoenberger B, Loening SA. Gadolinium-enhanced three-dimensional magnetic resonance angiography versus conventional digital subtraction angiography: which modality is superior in evaluating living kidney donors? *Transplantation* 2003; 76: 1000-1002

4.2. Einschätzung von Risikofaktoren in der Lebendnierentransplantation

Zur Einschätzung des Risikos einer Lebendnierenspende gehört auch die Einschätzung der Erfolgsaussichten der Transplantation in Relation zum OP-Risiko für den Donor. Hier interessiert u.a. die immunologische Spender-Empfänger-Konstellation und das Spenderalter. Letzteres ist wichtig, da mit zunehmendem Alter spezifische Veränderungen an den Nieren auftreten, die für eine Transplantation relevant sein können ^{11,12,59,84}. Wir haben anhand retrospektiver Studien am Lebendspendekollektiv unserer Klinik diese Einflussfaktoren untersucht.

4.2.1. Einfluss genetischer Verwandtschaft

Diverse Studien, u.a. die Collaborative Transplant Study (CTS-Studie), welche weltweit multizentrisch erhobene Daten von Transplantatempfängern analysiert, haben gezeigt, dass bei Übereinstimmung der HLA-A, -B und -DR Gewebemerkmale zwischen Spender und Empfänger Transplantatfunktion und -überleben günstig beeinflusst werden ^{12, 14, 77-79}. Diesem Umstand wird auch bei der Allokation von Verstorbenenieren bei Eurotransplant Rechnung getragen ¹⁶.

Inwiefern die Gewebeübereinstimmung einen Einfluss auf das Ergebnis bei der Lebendspender-NTX hat, wurde initial kontrovers diskutiert. Terasaki et al. ¹⁰⁴ publizierten 1995 Ergebnisse der LNTX genetisch nicht Verwandter (NV-LNTX), die unter dem Druck des zunehmenden Organmangels vermehrt durchgeführt worden waren. Die sehr guten Funktionsraten dieser Nieren mit nur geringer Übereinstimmung an Gewebemerkmale führten dazu, dass verschiedene Autoren

die Zurückhaltung gegenüber der NV-LNTX aufgaben und die Relevanz der HLA-Übereinstimmungen generell kritisch hinterfragten^{13, 99}. Auch Gjertson et al.³⁴ berichteten über ein Transplantatüberleben nach NV-LNTX ähnlich dem nach Transplantation von Nieren genetisch Verwandter. In der Folge kam es zur deutlichen Zunahme der LNTX zwischen genetisch nicht verwandten Paaren. Die Analyse einer der größten NTX-Datenbanken (CTS-Studie) konnte jedoch 1997 zeigen, dass ein hoher Grad an Übereinstimmung von HLA-Merkmalen auch bei der Lebendspende-NTX das Transplantat-Überleben positiv beeinflusst⁷⁶. Die zuvor berichteten guten Ergebnisse der NV-LNTX wurden deren guten Organzustand und der kurzen kalten Ischämiezeit zugeschrieben^{76, 103}.

An der Charité Berlin, Campus Mitte (CCM), wurden seit 1983 bisher über 150 Lebendspende-NTX (LNTX) durchgeführt (s. Abb. 3). Dabei waren 26% der Spender-Empfängerpaare genetisch nicht verwandt. In den ersten Jahren waren ausschließlich LNTX zwischen genetisch Verwandten erfolgt (V-LNTX). 1996 wurde erstmals eine Niere zwischen genetisch nicht Verwandten transplantiert (NV-LNTX). Mit Implementierung des Transplantationsgesetzes 1997 und der gesetzlichen Einbeziehung auch genetisch nicht verwandter lebender Organspender in den Kreis der Donoren, stieg deren Anteil. Während der Anteil der NV-LNTX an unserer Klinik bis 1997 bei ca. 7 % lag, nahm er während der sechs Jahre des Bestehens des Transplantationsgesetzes auf mehr als ein Drittel zu.

Mit dem Ziel die Relevanz der genetischen Verwandtschaft in einer single-center Studie zu evaluieren, führten wir eine retrospektive Analyse aller an unserer Klinik erfolgten LNTX durch [E6]. Dabei fanden wir, trotz signifikant vermehrten HLA-mismatches in der Nicht-Verwandten Gruppe im Vergleich zur V-LNTX-Gruppe (NV-LNTX: 4.97 vs. V-LNTX: 2.48), keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Anzahl an Rejektionen, das Patientenüberleben und die Transplantatfunktion. Als Konsequenz aus unserer Studie sehen wir die Praxis der Durchführung der NV-LNTX gestärkt. Potentielle Spender/Empfänger-Paare können mit den gewonnenen Informationen besser beraten werden. Unseres Erachtens stellt die NV-LNTX eine gute Möglichkeit dar, dem Organmangel und der daraus resultierenden morbiditätsassoziierten Wartezeit zu begegnen. Die in größeren Studien gefundene Relevanz der HLA-Konstellation und auch das bei uns gefundene gering reduzierte,

statistisch nicht signifikant unterschiedliche Transplantatüberleben bei der NV-LNTX muss aber in die Überlegungen zur Transplantabilität und in die Aufklärung des jeweiligen Lebendspendepaares einbezogen werden.

Eigene Arbeiten

Artikel E 6: Giessing M, Slowinski T, Deger S, Tuerk I, Schönberger B, Budde K, Loening SA. Living donor kidney transplantation – no impact of genetical relationship. *Transplant Proc* 2003; 35: 2860-2862

4.2.2. Einfluss des Spenderalters

Mit zunehmendem Alter kommt es zu multiplen Veränderungen in der Niere. Dazu gehören Reduktion der Nephronanzahl, der Glomeruli und der glomerulären Filtrationsrate sowie eine erhöhte Empfindlichkeit für nicht-immunologische und Immunsuppressiva-bedingte Schäden. Auch wird eine Zunahme von potentiell nierenschädigenden Einflüssen wie arterieller Hypertonie und arteriosklerotischen Veränderungen beschrieben^{58, 84}. Der persistierende Organmangel hat jedoch dazu geführt, zunehmend auch Nieren älterer Donoren zu transplantieren^{11, 19}. Die Ergebnisse der Transplantation von Nieren älterer lebender Spender sind widersprüchlich. Während einige Studien^{42, 59} eine eingeschränkte Funktion nachwiesen, konnte dies in anderen Untersuchungen nicht gefunden werden^{50, 52}. Eine besondere Stellung nimmt die LNTX bei hoher Altersdifferenz, wie z.B. bei der Lebendnierenspende von Großeltern an Enkel, ein⁵⁷.

Wir führten eine retrospektive Analyse aller Lebendnierenspender der vergangenen 20 Jahre unserer Klinik durch mit dem Ziel, Erkenntnisse über Transplantatfunktion und Transplantatüberleben älterer Spendernieren in der Lebendspende-NTX zu erhalten und verglichen die Ergebnisse mit denen über 60-jähriger Empfänger von Nieren jüngerer Lebendspender unseres Zentrums [E7]. Dabei konnten wir zeigen, dass sich Transplantat- und Empfängerüberleben in beiden Gruppen nicht unterschieden. Ebenso waren die Empfänger der Studiengruppe in gleichem Maße

dialysefrei wie die der Kontrollgruppe, wobei sich in der Kontrollgruppe jedoch signifikant bessere Kreatininwerte fanden. Dies war zuvor auch in anderen Studien beschrieben worden ⁵⁹. Da sich HLA-matching, Ischämiezeiten und Anzahl der Rejektionen in beiden Gruppen unserer Studie glichen, sehen wir die Ursachen für den Funktionsunterschied nicht als Folge immunologischer Schädigungen nach der NTX sondern als Folge altersbedingter Veränderungen der Spendernieren älterer Donoren schon vor der Transplantation.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass auch Nieren älterer Lebendspender erfolgreich transplantiert werden können. Dies kann sehr wohl dazu beitragen, den Donor-Pool zu erweitern. Eine suffiziente Antwort auf die Situation bei der LNTX zwischen Großeltern und Enkeln konnte unsere Studie nicht geben. Diese Konstellation trat nur zweimal in der untersuchten Kohorte auf, die Ergebnisse waren zum Untersuchungszeitpunkt jedoch zufriedenstellend.

Eigene Arbeiten

Artikel E 7: Giessing M, Slowinski T, Deger S, Tuerk I, Schönberger B, Budde K, Loening SA. 20 year experience with elderly donors in living renal transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 2855-2857

4.3. Die minimal invasive laparoskopische Donornephrektomie

4.3.1. Entwicklung der laparoskopischen Donornephrektomie

Clayman et al.¹⁵ führten 1990 die erste laparoskopische Nephrektomie durch. Mit dem Ziel, möglicherweise bestehende Ängste von potentiellen Lebendnierenspendern zu reduzieren, nutzten Ratner et al. 1994⁸⁶, im Anschluss an eine erfolgreiche Tierversuchsreihe³¹, diese minimal invasive Technik für die erste laparoskopische Entnahme einer menschlichen Niere zur LNTX.

Weniger Schmerzen, kürzere Aufenthaltszeiten im Krankenhaus, kürzerer Arbeitszeitausfall und letztlich ein besseres kosmetisches Resultat sind die mittlerweile allgemein anerkannten Vorteile laparoskopischer Donornephrektomien (LDN)^{55, 66, 89, 109}. Einige Autoren berichteten sogar, dass dank der LDN eine Zunahme an Spenden verzeichnet werden konnte: 30-47% der Spender an Zentren, welche die LDN praktizieren, gaben an nur deshalb einer Nierenentnahme zugestimmt zu haben, weil diese laparoskopisch durchgeführt wurde^{54,88}. Heute wird die LDN weltweit in mehr als 200 Zentren durchgeführt. Über 10.000 Spendernieren sind in den vergangenen 3 Jahren in den USA laparoskopisch entnommen worden. Das entspricht einem Anteil von mehr als 60% des Lebendspendeaufkommens [UNOS/OPTN, Daten vom 14. November 2003]. In Europa beschränkt sich die Zahl der Kliniken, welche die LDN praktizieren auf einige wenige¹⁰⁸. Eine Umfrage unter allen deutschen Nierentransplantationszentren im Jahre 2002 ergab, dass zum Untersuchungszeitpunkt nur 3 chirurgische Zentren und unsere Klinik die LDN durchführten, wobei die Anzahl der an unserer Klinik jährlich durchgeführten LDN die der übrigen deutschen LDN-Zentren bei weitem übertraf¹¹². Ein urologisches Zentrum hatte diese Technik wegen ungünstiger Ergebnisse wieder aufgegeben, eines der drei bei der Umfrage noch aktiven LDN-Zentren hat ebenfalls mittlerweile die laparoskopische Spendernierenentnahme wieder verlassen. Publikationen über die genauen Gründe für die Rückorientierung zur offenen Donornephrektomie existieren nicht. Die Untersuchung konstatierte eine insgesamt sehr kritische Einstellung gegenüber der laparoskopischen Donornephrektomie in Deutschland.

An der Klinik für Urologie der Charité Berlin, Campus Mitte (CCM), erfolgte im Februar 1999 die erste laparoskopische Entnahme einer Lebendspenderniere. Seit

September 1999 werden hier die Donornieren ausschließlich laparoskopisch entnommen. In einer ersten Publikation berichteten wir über die ermutigenden Ergebnisse der ersten 15 Empfänger laparoskopisch entnommener Spendernieren. Transplantat- und Patientenüberleben lagen bei 100%. Kreatinin und Kreatinin-Clearance unterschieden sich initial zwar zu Gunsten der offen entnommenen Donornieren, nach 12 Monaten war dieser Unterschied jedoch nicht mehr nachweisbar [E11]. Weitere Publikationen zeigten die Ergebnisse der wachsenden Empfängergruppe laparoskopisch entnommener Nieren von lebenden Spendern, die durchweg denen nach offener Donornephrektomie entsprachen [E4, E9, E10]. Mit zunehmender Erfahrung auch in der intraoperativen Narkoseführung und im Volumenmanagement des Spenders waren keine Unterschiede bezüglich der Transplantatfunktion zwischen offen und laparoskopisch entnommenen Nieren mehr nachweisbar.

Die an unserer Klinik praktizierte transperitoneale Laparoskopietechnik und unsere Erfahrungen damit wurden ebenfalls veröffentlicht [E8]. In einer Übersichtsarbeit stellten wir weiterhin die technischen Einzelheiten bei den operativen Schritten der LDN dar und zeigten die aktuell bestehenden verschiedenen Möglichkeiten des operativen Vorgehens auf, sowie deren Besonderheiten für den Operateur und deren Bedeutung für die Transplantatniere [E12]. Technische Modifikationen der rechtsseitigen Donornephrektomie, die an unserer Klinik entwickelt wurden und die den Erhalt der gesamten Nierenvenenlänge ermöglichen, sowie die damit erhaltenen Ergebnisse wurden ebenfalls publiziert [K2, K4].

4.3.2. Operative Besonderheiten der LDN für den Spender

Bezüglich des Zugangsweges und des laparoskopischen Vorgehens haben sich seit der Erstbeschreibung der LDN diverse Techniken entwickelt. Überwiegend praktiziert wird - analog der Technik des Erstbeschreibers – der transperitoneale Zugangsweg. Dieser gewährt einen großen Arbeitsraum, der gerade auch den handassistierten Techniken entgegenkommt. Um eine großzügige Darmmobilisation zu umgehen und mögliche negative Einflüsse des Pneumoperitoneums auszuschließen, bevorzugen einige Operateure die retroperitoneale LDN. Die bisherigen Erfahrungen sind gering und beschränken sich auf Studien mit 3-10 Donoren, so dass abzuwarten bleibt, ob

sich die retroperitoneoskopische Lebendspendenephrektomie wird durchsetzen können^{31, 32, 101}.

Die 1998 erstmals von Wolf et al.¹¹⁰ vorgestellte Handassistenz in der LDN wird heute von ca. einem Drittel der amerikanischen Zentren angewandt⁶³. Grundidee dieser Technik war es, dem Operateur das gewohnte taktile Gefühl zu gewähren und so eine bessere intraoperative Kontrolle zu ermöglichen. Unterschiedliche Modifikationen vereinfachen mittlerweile den handassistierten Zugang. Als Vorteil dieser Methode wird in einigen Studien eine bessere Kontrolle der intra- und postoperativen Blutungen beschrieben sowie eine Verkürzung der Operationszeit um ca. 45-60 Minuten im Vergleich zur „reinen“ Laparoskopie. Der potentielle Nachteil vermehrter Kosten aufgrund der notwendigen speziellen Zusatzausrüstung hat sich als nicht relevant erwiesen, da andere Utensilien, wie z.B. die Verres-Nadel, gespart werden können. Zudem wird die Donorniere über den Zugang für die Hand geborgen, somit entfallen Notwendigkeit und Kosten für einen Organbergebeutel. Ein möglicher Nachteil der Handassistenz ist jedoch, dass laut einer aktuellen, multizentrischen Studie im Vergleich zum „rein“ laparoskopischen Vorgehen vermehrt Ileusbeschwerden und Narbenhernien auftraten⁶³.

Bisher sind an unserer Klinik annähernd 100 laparoskopische Nierenentnahmen bei Lebendspendern durchgeführt worden. Das Vorgehen war dabei stets „rein“ laparoskopisch (nicht handassistiert) transperitoneal. Ursache hierfür ist, dass die gesamte laparoskopische Nierenchirurgie in unserer Klinik transperitoneal erfolgt und somit entsprechende Erfahrungen mit dieser Technik vorlagen. Bei retrospektiven Analysen der Spenderkohorte unserer Klinik fanden wir die o.g. Vorteile der LDN gegenüber der offenen Operation bestätigt: die postoperativen Aufenthaltszeiten im Krankenhaus waren im Vergleich zur offenen Nierenentnahme signifikant kürzer und die Schmerzen reduziert. Einige Donoren konnten die Klinik bereits nach 2-3 Tagen verlassen.

Die schwerwiegendste Komplikation der LDN war auch in unserer Erfahrung die stärkere intraoperative Blutung. Blutungen als Hauptkomplikation der LDN mit daraus resultierender Notwendigkeit der Konversion zur offenen Operation sind aus der Literatur bekannt^{17, 66}. Dabei scheint – wie generell in der Laparoskopie - die

Lernkurve des Operateurs eine entscheidende Bedeutung zu haben. Während die Konversionsrate in der Anfangszeit der LDN bei ca. 5 % lag, hat sich diese mit zunehmender Erfahrung auf 1-2% reduziert^{44, 66}. Die in einer großen amerikanischen Studie gegenüber der offenen Donornephrektomie vermehrt gefundenen Komplikationsraten der LDN sind auf diese notwendigerweise zu durchlaufende Lernkurve zurückzuführen: in dem Zeitraum, den diese Studie abdeckt, hatte sich die Anzahl der LDN praktisch verdoppelt. Somit fanden auch die Lernkurven neuer LDN-Zentren Eingang in die Studienergebnisse^{27, 66}.

Komplikationen bei der LDN an unserer Klinik ereigneten sich ebenfalls zumeist in der Einführungsphase dieser Technik, unsere Studien zeigten jedoch keinen Unterschied in der Komplikationsrate im Vergleich zur offenen Donornephrektomie (ODN). Wiederholt musste aufgrund einer laparoskopisch nicht beherrschbaren Blutung zur offenen Operation konvertiert werden. Besonderer Risikofaktor war dabei die Fehlfunktion von Klammernahtinstrumenten, was auch von anderen Autoren⁴³ beschrieben worden ist. Kleinere Blutungen und intraoperative Milzläsionen konnten hingegen laparoskopisch gut beherrscht werden.

Zusammenfassend bestätigen unsere Erfahrungen mit der LDN, dass dies eine sichere Methode mit vielen Vorteilen für den Donor ist. Dabei ist die Expertise des Operateurs bezüglich laparoskopischer Operationen am Harntrakt für die Sicherheit des Spenders und die Qualität des Organs von zentraler Bedeutung und u.E. unabdingbare Voraussetzung für den Beginn eines LDN-Programms. Ob das Angebot der laparoskopischen Technik den Anteil der Spendewilligen erhöhen kann lässt sich nicht mit Sicherheit sagen. Viele unserer Donoren fragten im Vorfeld der Lebendspende gezielt nach der Möglichkeit einer laparoskopischen Nierenentnahme. Von 150 Lebendnierenspendern unserer Klinik gaben 38 an, dass sie sich allein aufgrund der Möglichkeit einer laparoskopischen Nierenentnahme an unserem Zentrum operieren ließen. Seitdem die LDN an unserer Klinik praktiziert wird, stellen die Lebendnierenspenden ca. ein Drittel aller durchgeführten NTX dar, dreimal mehr als vor Einführung der LDN und ca. 70-100% mehr als im nationalen Durchschnitt.

4.3.3. Besonderheiten der LDN für das gespendete Organ

Die Technik der laparoskopischen Nierentnahme weist im Vergleich zur offenen Nierentnahme einige Besonderheiten auf. Bei der LDN wird für die Dauer des Eingriffs mittels Kohlendioxid (CO₂) ein Pneumoperitoneum bzw. Pneumoretroperitoneum mit einem Druck von ca. 15 mm Hg hergestellt. Einige Autoren sehen in den dadurch bedingten hämodynamischen Veränderungen der renalen Durchblutung mit in der Folge verminderter glomerulärer Filtrationsrate (GFR), verminderter Urinausfuhr und möglichen Änderungen der Immunogenität ein Risiko für die Spenderniere und führen die in einigen Studien beobachtete verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantats („delayed graft function“ = DGF) auf das Pneumoperitoneum zurück^{1, 38, 105}. Kritiker der LDN verweisen zudem auf die mögliche Bedeutung der DGF als unabhängigen Risikofaktor für ein verringertes Transplantatüberleben³⁰. Andere Studien konnten jedoch zeigen, dass die veränderte Hämodynamik durch entsprechendes anästhesiologisches Volumenmanagement ausgeglichen werden kann und somit kein negativer Effekt durch die LDN hervorgerufen wird. In histologischen Untersuchungen fand sich ebenfalls kein Hinweis für einen negativen Einfluss des Pneumoperitoneums auf das renale Gewebe^{8, 40, 57}.

Kritiker der LDN nennen zudem die verlängerte warme Ischämiezeit (WIZ) im Vergleich zur offenen Nierentnahme als Risikofaktor für die Transplantatfunktion. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass früher, in Ermangelung einer alternativen Operationstechnik, die Dauer der WIZ bei der offenen Nierentnahme oftmals auf eine Minute *geschätzt* wurde. Studien, welche die Dauer der WIZ bei der offenen Nierentnahme angeben, berichteten hingegen über längere warme Ischämiezeiten als eine Minute¹¹⁰. Hinzu kommt, dass zwar der Beginn der WIZ mit der Unterbindung der arteriellen renalen Blutzufuhr gleichgesetzt wird (bei mehreren Arterien mit der Unterbrechung des ersten arteriellen Asts), eine Definition für das Ende der WIZ jedoch fehlt. Für einige Autoren endet sie mit Lagerung der Niere auf dem Eis, für andere erst mit dem Efflux von klarer Organkonservierungslösung aus der renalen Vene^{44, 100, Eigenliteratur E8-E12}. Die Technik der Gefäßunterbindung (GIA-Klammernahtgerät, Clip) hat ebenso Einfluss auf die WIZ wie die Art der Organentnahme (handassistiert/Bergebeutel). Insgesamt konnte ein negativer

Einfluss der verlängerten WIZ bei der LDN bisher jedoch nicht nachgewiesen werden (s. Tabelle 1).

Die initial beobachtete erhöhte Rate an Harnleiterkomplikationen nach laparoskopischer Organentnahme führen Kritiker ebenfalls als Gegenargument zur LDN an ⁶⁶. Auch in unserer Spendergruppe kam es bei der LDN in einem Fall zur Ureteraffektion. Diese heilte nach Ureterschienung ohne Notwendigkeit einer erneuten Operation und ohne Strikturbildung ab. Mittlerweile wurden verschiedene technische Modifikationen zur Harnleiterschonung publiziert, wie z.B. die Gewebedissektion mittels harmonischem Skalpell, Vermeidung monopolarer Koagulation oder die Mitnahme der begleitenden gonadalen Gefäße zusammen mit dem Ureter. Insgesamt hat sich aber gezeigt, dass die Erfahrung des Operateurs und seine Kenntnisse über die Vulnerabilität des Ureters von zentraler Bedeutung bei der Vermeidung von Harnleiterkomplikationen sind. Heute liegen die Raten ureteraler Komplikationen nach laparoskopischer Donornephrektomie in einem Bereich, welcher dem nach einer offenen Nierenspende-Operation entspricht ^{8, 21, 44, 73, 83, 90} (s. Tabelle 1).

Mit dem Ziel, die aktuellen Entwicklungen in der LDN aufzuzeigen, erstellten wir eine Übersichtsarbeit zu den verschiedenen operativ-technischen Möglichkeiten [E12]. Dabei zeigten wir die technischen Optionen in Bezug auf die jeweiligen operativen Schritte der LDN und erläuterten deren mögliche Bedeutung für den Donor, die Spenderniere und das operative Konzept. Auf die handassistierte LDN wurde ebenfalls eingegangen. Sie findet - wohl aufgrund der Kombination der neuen Technik der Laparoskopie mit der für den Operateur gewohnten taktilen Kontrolle – zunehmend Verbreitung. Der Nachteil der handassistierten LDN scheint aber die notwendige Längslaparatomie und deren Assoziation mit vermehrten postoperativen Darmmotilitätsstörungen bis hin zum Ileus zu sein, ebenso wie das vermehrte Auftreten von Bauchwandhernien. Verschiedene Techniken zur Gefäßunterbindung (Satinskyklemme, TA-Nahtgerät) ermöglichen heutzutage einen maximalen Längenerhalt auch der Nierenvene rechter Donornieren und wurden ebenfalls erörtert. Wichtig erscheint uns die warme Ischämiezeit dadurch auf ein Minimum zu verkürzen, dass erst nach Sicherung der Niere in einem Bergebeutel oder in der Hand des Operateurs die renale Gefäßversorgung unterbrochen wird [E12].

	Charité Berlin Campus Mitte (CCM)	Jacobs ⁴⁴	Rawlins ⁹⁰	Brown ⁸	Nogueira ⁷³
Anzahl	63	320	100	50	132
OP-Daten					
WIZ (Sekunden)	148	148	138	168	158
OP-Zeit (Minuten)	203	214	233	234	?
Empfänger					
Krea 1 Monat (mg/dl)	1.25	1.7	-	1.95	1.95
Krea 3 Monate (mg/dl)	1.30	1.6	-	-	1.69
Krea 12 Monate (mg/dl)	1.26	1.7	1.64 *	-	1.41
1- Jahres TX-Überleben	100%	95%	97%	92%	93%
Ureterkomplikationen	1 (1.6%)	22 (6%)	2 (2%)	1 (2%)	6 (4.5%)
Spender					
Konversion	3 (5%)	5 (1.6%)	1 (1%)	1 (2%)	-
Revision	1 (2%)	6 (1.9%)	-	1 (2%)	6 (4.5%)
Krankenhausaufenthalt (d)	5.7	2.7	3.3	3.5	9.1

Tabelle 1: Laparoskopische Donornephrektomie - Vergleich der intra- und postoperativen Daten der Charité Berlin, Campus Mitte (CCM), mit anderen publizierten Studien (Krea = Kreatinin / TX, = Transplantat / d = Tage / * = Kreatinin nach 6 Monaten).

Die wachsende Zahl laparoskopisch entnommener Nieren ermöglichte es uns, Studien zu verschiedene Aspekten der LDN durchzuführen. Dabei zeigten unsere Untersuchungen keine erhöhte Anzahl an Rejektionen laparoskopisch entnommener Nieren, trotz einer auf das ca. 2,5-fache verlängerten warmen Ischämiezeit. Ebenfalls fanden wir die in der Literatur beschriebene verzögerte Funktionsaufnahme laparoskopisch entnommener Nieren nicht ¹⁰⁵. Vielmehr unterschieden sich in unseren Untersuchungen Transplantatfunktion, gemessen am Kreatinin und der Kreatininclearance, sowie Transplantat- und Empfängerüberleben nach LDN nicht von den Ergebnissen offen entnommener Nieren. Diese Beobachtungen decken sich mit denen anderer Untersucher, die ebenfalls keinen negativen Einfluss der laparoskopischen Nierenentnahme bei der LNTX fanden ^{62,83,89,105,109}.

Zusammenfassend konnten unsere Untersuchungen zeigen, dass der Empfänger einer laparoskopisch entnommenen Niere ein gleichwertiges Organ erhält wie der nach einer offenen Donornephrektomie. Die individuelle Lernkurve des Operateurs ist für die Organqualität von zentraler Bedeutung. Unserer Meinung nach und nach Auffassung anderer Autoren^{4, 69} ist es deshalb essentiell, vor Beginn eines LDN-Programms ausführliche Kenntnisse in laparoskopischen Nierenoperationen erworben zu haben. Nur mit dieser Erfahrung können auch die im Folgenden beschriebenen Besonderheiten bei der LDN, nämlich anatomische Varianten der renalen Gefäßversorgung und die laparoskopische Entnahme rechter Spendernieren, für Spender und Organ sicher durchgeführt werden.

Eigene Arbeiten

Artikel E 8: Giessing M, Deger S, Ebeling V, Roigas J, Turk I, Loening SA. Die laparoskopische transperitoneale Donornephrektomie. Technik und Ergebnisse. *Urologe A* 2003; 42: 218-224

Artikel E 9: Giessing M, Deger S, Schonberger B, Turk I, Loening SA. Laparoscopic living donor nephrectomy: from alternative to standard procedure. *Transplant Proc* 2003; 35: 2093-2095

Artikel E 10: Giessing M, Deger S, Turk I, Schonberger B, Budde K, Loening SA. Laparoscopic donor nephrectomy in Germany. *Transplant Proc* 2002; 34: 3099-3101

Artikel E 11: Giessing M, Turk I, Deger S, Schonberger S, Budde K, Loening SA. Laparoscopic kidney harvesting for living donor kidney transplantation--one year follow-up of the initial 15 patients. *Transplant Proc* 2001; 33: 3791-3792

Artikel E 12: Giessing M, Deger S, Turk I, Roigas J, Schonberger B, Loening SA. Laparoscopic live donor nephrectomy – particularities and advantages of the current different techniques, submitted

4.3.4. Anatomische Varianten der Nierengefäße in der LDN

Die Unterbindung und Durchtrennung der renalen Gefäße ist ein zentraler Punkt der LDN. Wichtig ist zum einen der sichere Gefäßverschluss, andererseits muss die maximale Gefäßlänge erhalten bleiben, um die Anastomosierung mit den Empfängergefäßen nicht zu kompromittieren. Die Gefäße der Spenderniere dürfen zudem durch die Manipulation nicht beschädigt werden, und die angewandte Technik sollte die warme Ischämiezeit so kurz wie möglich halten. Polgefäße können meist einzeln abgesetzt und mit der Nieren- oder Empfängerarterie anastomosiert werden. Das Wissen um das Vorliegen einer Hauptarterie mit früher Aufteilung ist bei der LDN wichtig: hier kann es, wenn mittels GIA-Klammernahtgerät (GIA-Stapler) ein kurzer gemeinsamer Gefäßstamm abgesetzt wird, akzidentell zur Entstehung von zwei Gefäßen kommen ⁴³. Andererseits kann ein insuffizienter Verschluss dieses kaliberstarken Gefäßes zu Blutungskomplikationen und ggf. daraus resultierender Notwendigkeit zur Konversion führen.

Da die Anzahl an Lebendnierenspenden zunimmt, werden in Zukunft auch vermehrt Spendernieren mit anatomischen Gefäßvarianten und multipler Gefäßversorgung entnommen werden. Hier stellt sich die Frage, ob diese laparoskopisch mit der gleichen Sicherheit für Spender und Spenderniere entnommen werden können wie bei der offenen Donornephrektomie. Nur wenn dies gewährleistet ist, bleibt auch bei der Anwendung laparoskopischer Techniken der Grundsatz „die bessere Niere verbleibt beim Spender“ unverletzt.

Wir führten eine Studie zur laparoskopischen Entnahme von Nieren mit multipler Gefäßversorgung durch und evaluierten den Einfluss anatomischer Varianten der renalen Gefäßarchitektur auf die OP-Technik und auf das Transplantationsergebnis [E4]. Bis dahin existierten nur wenige Publikationen zu diesem Thema ^{53, 106}. Unsere Studie zeigte, dass sich die Komplikationsrate, warme Ischämiezeit und OP-Zeit zwischen den einzeln und mehrfach gefäßversorgten Donornieren nicht unterschieden, auch wenn die Implantation von Nieren mit multiplen Gefäßen länger dauerte. Aufgrund akzidenteller Schaffung zweier Arterien bei früher arterieller Aufteilung sowie Schädigung der renalen arteriellen Intima durch den GIA-Stapler haben wir mittlerweile dessen Einsatz an der renalen Arterie verlassen und verwenden dort ausschließlich Clips (Titanclips oder Hemo-Lok). Auf der Grundlage

unserer Studie bestehen unseres Erachtens keine technisch bedingten Kontraindikationen zur laparoskopischen Entnahme auch multipel gefäßversorgter Donornieren. Die Selektionskriterien der Spendernieren unterscheiden sich somit nicht von denen bei der offenen Donornephrektomie. Diese Auffassung wurde in späteren Studien von anderen Autoren geteilt ^{41, 74}.

Eigene Arbeiten

Artikel E 4: Giessing M, Deger S, Ebeling V, Schonberger B, Roigas J, Kroencke TJ, Turk I. Multiple Nierengefäße bei der laparoskopischen Lebendnierenspende. Urologe A 2003; 42: 225-232

4.3.5. Besonderheiten bei der laparoskopischen Gewinnung rechter Spendernieren

Bei der laparoskopischen Entnahme rechter Nieren war es in der Anfangszeit wiederholt zu Komplikationen bis hin zu Organverlusten gekommen ^{62, 87}. In der Folge wurden bei der LDN überwiegend linke Nieren entnommen, worin Kritiker die Wahrung der Grundregel „das bessere Organ verbleibt beim Spender“ gefährdet sahen. Eine mögliche Ursache der Komplikationen bei der rechtsseitigen LDN war, dass bei Einsatz eines GIA-Klammernahtgerätes zum Verschluss und zur Durchtrennung der Spendervene die ohnehin kurze rechte Nierenvene einen weiteren Längenverlust von 1.0-1.5 cm erlitt. Nach Implantation konnte dies zur Lumeneinengung durch Traktion und nachfolgend zur Thrombose führen. Auch in unserer Serie rechtsseitiger LDN musste zu Beginn der LDN bei einem Empfänger die operative Revision und Repositionierung des Transplantats erfolgen, um einen guten venösen Abfluss zu sichern [E4].

Technische Modifikationen mit dem Ziel auch bei der rechtsseitigen LDN eine Venenlänge wie bei der offenen Entnahme zu erhalten, führten entweder zu einem retroperitonealen Vorgehen mit Einsatz eines GIA-Staplers ³³ oder zur partiell offenen Operation und Absetzen der Niere über einer Satinsky-Klemme ⁸⁷. Wir entwickelten eine Technik, welche die offene Nierenentnahme kopiert aber den rein laparoskopischen Zugang beibehält. Über einer speziellen Satinsky-Klemme wird

dabei die Vena renalis direkt an der Vena cava ausgeklemmt und mit der Schere durchtrennt. Die Naht der Cavotomie erfolgt im Anschluss an die Nierenentnahme laparoskopisch mittels fortlaufender Nahttechnik [K2, K4].

Mit Hilfe dieser Technik können rechte Spendernieren laparoskopisch genauso sicher und mit der gleichen Qualität entnommen werden wie mit der offenen Donornephrektomie. Die Ergebnisse unserer ersten zwei Serien rechtsseitiger Donornephrektomien wurden publiziert. Hierbei fanden sich keine Komplikationen bei Donor oder Rezipient. Mit der von uns beschriebenen Technik blieb einerseits der rein laparoskopische Ansatz auch bei der rechtsseitigen LDN erhalten, andererseits wurde die Spenderniere mit der gleichen Venenlänge wie bei der offenen Donornephrektomie entnommen. Unseres Erachtens ist somit die Kritik an der LDN, rechte Spendernieren aus technischen Gründen seltener zu entnehmen, nicht weiter gerechtfertigt.

Zudem ist die von uns beschriebene Technik im Vergleich zum Einsatz des GIA-Staplers schon ab dem dritten mal finanziell günstiger, da die Satinsky-Klemme im Gegensatz zum GIA-Stapler wiederholt benutzt werden kann [E12, K2, K4]. In der Zwischenzeit wurde von einer Schweizer Arbeitsgruppe der Einsatz eines Endo-TA-Staplers bei der rechtsseitigen LDN propagiert. Auch mit dieser Technik wurde der Erhalt der rechten Nierenvene in voller Länge beschrieben¹⁰¹.

Eigene Arbeiten

Artikel E 12: Giessing M, Deger S, Turk I, Roigas J, Schönberger B, Loening SA. Laparoscopic live donor nephrectomy – particularities and advantages of the current different techniques, submitted

Artikel K 2: Turk IA, Giessing M, Deger S, Davis JW, Fabrizio MD, Schonberger B, Jordan GH, Loening SA. Laparoscopic live donor right nephrectomy: a new technique with preservation of vascular length. Transplant Proc 2003; 35: 838-840

Artikel K 4: Turk IA, Deger S, Davis JW, Giesing M, Fabrizio MD, Schonberger B, Jordan GH, Loening SA. Laparoscopic live donor right nephrectomy: a new technique with preservation of vascular length. J Urology 2002; 167: 630-633

4.4. Lebensqualität nach Lebendnierenspende

Abgesehen von den vielfachen Vorteilen einer Lebendspende-Nierentransplantation (LNTX) für den Empfänger sind auch für den Donor positive Aspekte der Nierenspende beschrieben worden. So können okkulte medizinische Probleme und Erkrankungen in Zusammenhang mit den intensiven prä- und postoperativen Untersuchungen frühzeitig erkannt werden. Weiterhin zeigten Studien, dass der Spender im psychosozialen Bereich profitieren kann: eine Steigerung des Selbstbewusstseins, der Nähe zum Empfänger und letztlich der Lebensqualität (LQ) des Spenders sind beschrieben worden^{24, 45, 96}. Bis auf eine Ausnahme²⁴ wiesen diese Studien jedoch Mängel in der Durchführung auf. Der Einsatz nicht-validierter Fragebögen, eine geringe Rücklaufquote, kleine Kohortengrößen und unspezifische oder unpassende Referenzgruppen schränkten die Aussagefähigkeit der Ergebnisse dieser Untersuchungen ein. Aus diesem Grund führten wir eine Studie aller Lebendnierenspender unseres Zentrums mit standardisierten und validierten Fragebögen zur Lebensqualität durch und verglichen die Resultate alters- und geschlechtsspezifisch mit den nationalen Normen [E2].

Von den 120 Lebendnierenspendern unserer Klinik, die zwischen Januar 1983 und Dezember 2001 durchgeführt worden waren, nahmen 106 an der Studie teil. Unsere Erhebung konnte somit das Ziel einer hohen Rücklaufquote von ca. 90% erreichen. Die Lebendnierenspender berichteten über eine (teils signifikant) bessere LQ im Vergleich zur Normalbevölkerung. Insgesamt würden 93% der Spender einer Nierenspende erneut zustimmen oder andere dazu ermutigen. Komplikationen beim Empfänger oder Spender hatten einen negativen Einfluss auf die LQ des Donors, nicht jedoch auf eine erneute Spendebereitschaft. Einige Donoren beschrieben finanzielle (13%) und/oder berufliche Nachteile (3%).

Die LQ bei der Gruppe der 31 bis 40-jährigen in unserer Studie war schlechter als bei der Vergleichsbevölkerung. Zusätzliche Telefon-Interviews ergaben keine Hinweise für mögliche Ursachen, so dass das Spendealter als solches als Risikofaktor für eine verstärkte Belastung durch die Nierenspende angesehen werden muss. Die Altersgruppe der 31 bis 40-jährigen in unserer Studie war jedoch klein und die Unterschiede zur Kontrollgruppe nur in wenigen Bereichen der LQ signifikant, so

dass diese Schlussfolgerung nur sehr vorsichtig getroffen werden kann. Sie sollte an einem größeren Studienkollektiv überprüft werden. Ein Drittel der Lebendnierenspender berichtete über nach der Spende aufgetretene Zukunftsängste. Ebenso empfand ein Drittel der Donoren die psychologische Begleitung vor, während und nach der Nierenspende als nicht ausreichend.

Als Konsequenz unserer Studie werden die potentiellen Lebendnierenspender in unserem Zentrum jetzt noch intensiver über die möglichen Beeinträchtigungen ihrer Lebensqualität durch die Organspende informiert. Auch wird eine psychologische Begleitung prä- und postoperativ angeboten. Zudem wird die LQ-Studie der Lebendnierenspender an unserer Klinik fortgesetzt.

Da an unserer Klinik seit 1999 routinemäßig laparoskopische Entnahmen bei der Lebendnierenspende durchgeführt werden, untersuchten wir ebenfalls die LQ des Lebendnierenspenders in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Operationstechniken [E13]. Dabei fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Laparoskopie und offener Donornephrektomie in Bezug auf die Lebensqualität. Auch zeigte sich die Spendebereitschaft, sofern die Spender noch einmal vor der Entscheidung ständen, unabhängig von der operativen Methode, die beim Spender angewandt worden war. Die meisten Donoren würden dennoch, wenn sie noch einmal vor einer Lebendnierenspende ständen, die Laparoskopie als operative Methode bevorzugen. Welche Bedeutung diese Aussage im Hinblick auf eine mögliche Steigerung der Spenderzahlen durch das Angebot einer laparoskopischen Operation hat, ist unklar, offensichtlich ist aber das Wissen um die Methode der laparoskopischen Donornephrektomie verbreitet.

Den Ergebnissen unserer Studie kann auch eine Verzerrung (bias) zu Grunde liegen. Wie eingangs beschrieben haben sich an unserer Klinik seit Durchführung der laparoskopischen Donornephrektomie die Spenderzahlen mehr als verdreifacht und mehr als ein Drittel der Donoren unserer Klinik hatten unser Zentrum aufgrund der laparoskopischen Organentnahme gewählt. Auch andere Autoren berichteten von einer deutlichen Zunahme der LNTX seit Einführung der LDN an ihrem Zentrum^{54, 88}. Inwiefern diese Zahlen einen reinen Zentrumseffekt darstellen ist schwer abzuschätzen. Ob die Methode der LDN vermehrt Donoren zur Lebendspende

gewinnen kann, muss in einer prospektiven Studie mit nicht operierten Donoren evaluiert werden. Aktuell planen wir eine internationale multizentrische, prospektive und Studie, welche u.a. die Lebensqualität der Spender in Abhängigkeit vom operativen Verfahren longitudinal (vor und nach der Organentnahme) über einen längeren Zeitraum hinweg untersuchen wird.

Eigene Arbeiten

Artikel E 2: Giessing M, Reuter S, Schönberger B, Deger S, Tuerk I, Hirte I, Budde K, Fritsche L, Morgera S, Neumayer HH, Loening SA. Quality of Life of living kidney donors in Germany – results of a survey with the validated SF-36 and GBB-24 questionnaires. Transplantation 2004, accepted

Artikel E 13: Giessing M, Reuter S, Schönberger B, Deger S, Tuerk I, Hirte I, Budde K, Fritsche L, Slowinski T, Dragun D, Neumayer HH, Loening SA. Laparoscopic vs. open donor nephrectomy in Germany – impact on donors' health related quality of life and willingness to donate. submitted

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Gegenstand dieser vorliegenden Habilitationsschrift sind Untersuchungen zu aktuellen Nierentransplantationsprogrammen, die den zunehmenden Mangel an Spendernieren beheben sollen. Da die Anzahl der Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation (NTX) stetig steigt und gleichzeitig die Zahl der durchgeführten Nierentransplantationen stagniert, verlängert sich zunehmend die Wartezeit auf eine Nierentransplantation. Die längere Wartezeit wiederum vermindert die Erfolgsaussichten nach einer NTX. Zur Zeit warten in Deutschland ca. 10.000 Patienten auf eine Transplantatniere. Möglichkeiten, die Anzahl der Nierentransplantationen zu steigern, bieten u.a. die Akzeptanz von Spendern mit erweiterten Spenderkriterien und die Intensivierung und Optimierung von Lebendnierenspender-Programmen.

Seit 1983 wurden in der Klinik für Urologie der Charité Campus Mitte (CCM) über 750 NTX durchgeführt. Davon waren über 100 Nierentransplantationen bei Kindern. In über 150 Fällen ist seit 1983 die Transplantation einer Niere von einem lebenden Spender erfolgt. Wir haben uns in unserem interdisziplinär arbeitenden Transplantationsteam zur Aufgabe gemacht, die Möglichkeiten zur Überwindung der Organknappheit auf ihre Erfolgsaussichten zu prüfen. Die Ergebnisse der Untersuchungen liegen dieser Habilitationsschrift zu Grunde und sind in 17 wissenschaftlichen Beiträgen in *peer reviewed* Zeitschriften publiziert worden. Davon sind 13 Artikel von mir als Erstautor verfasst worden.

1. Eurotransplant Senior Programm (ESP)

Seit Mitte der neunziger Jahre haben wir neben zunehmend jüngeren auch vermehrt ältere Spender akzeptiert, so dass an unserer Klinik ausgiebige Erfahrungen mit erweiterten Spenderkriterien vorliegen. Dies gilt in besonderem Maße für die Organübertragung von Nieren älterer verstorbener Spender, welche im Rahmen des 1999 initiierten Eurotransplant Senior („old-for-old“) Programms transplantiert wurden. In diesem Programm erhalten über 65-jährige Empfänger Nieren von über 65-jährigen Spendern, wobei die Allokation regional entsprechend der Wartezeit erfolgt, ohne Berücksichtigung von Gewebeübereinstimmungen sondern lediglich

nach Blutgruppenkompatibilität. Auf der Grundlage dieser Habilitationsschrift können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

1.1. Das „old-for-old“ Programm ist ein erfolgreiches Konzept zur Erweiterung des Spenderpools und zur Erhöhung der Anzahl an Nierentransplantationen. Transplantat- und Empfängerüberleben (85-90% nach 1 Jahr bzw. 70-75% nach 3 Jahren [Transplantatüberleben zensiert für Tod mit funktionierendem Transplantat = kein Transplantatverlust]) unterschieden sich beim ESP nicht von dem nach der Transplantation jüngerer Spendernieren in alte Empfänger. Die innerhalb des ESP transplantierten Nieren weisen eine gute Funktion auf und ermöglichen einem Großteil der Empfänger ein dialysefreies Leben.

1.2. Häufigste Ursache des Transplantatverlustes im ESP ist der Tod mit funktionierendem Transplantat. Mehr als 15% der alten Empfänger starben in den ersten 12 Monaten nach der Nierentransplantation. Ursache hierfür sind die Komorbiditäten beim älteren Empfänger und der daraus resultierende geringe klinische Spielraum nach NTX, nicht jedoch das fortgeschrittene Alter der transplantierten Niere.

1.3. Eine sorgfältige Evaluation der alten Empfänger sowie engmaschige Kontrollen auf der Warteliste sind beim Eurotransplant Senior Programm ebenso unabdingbare Voraussetzung für den Transplantationserfolg wie die intensive Nachsorge nach erfolgter Nierentransplantation. Hier stehen besonders die kardio-pulmonale Belastbarkeit und die Prävention bzw. Behandlung von Infekten im Vordergrund.

1.4. Im Rahmen des Eurotransplant Senior Programms kommt dem Urologen eine besondere Rolle zu. Wir konnten zeigen, dass Blasenentleerungsstörungen auf dem Boden einer Prostatahyperplasie in der Vor- und Nachsorge der NTX auftreten und versorgt werden müssen, damit der Transplantationserfolg nicht gefährdet wird. Weiterhin konnten wir zeigen, dass das Prostatakarzinom bei Patienten im höheren Alter sowohl auf der Warteliste als auch nach erfolgter NTX eine zunehmende Bedeutung erlangt. Langzeitbeobachtungen sind notwendig um den Verlauf nach Behandlung eines Prostatakarzinoms bei Nierentransplantierten zu evaluieren.

1.5. Die Rejektionsrate beim Eurotransplant Senior Programm war mit über 40% unerwartet hoch. Zudem war sie mit vermehrten Transplantatverlusten und Empfängerkomplikationen assoziiert. Die Allokationskriterien des „old-for-old“ Programms sollten geändert werden, so dass die Übereinstimmung von Gewebemerkmale des Spenders und Empfängers Berücksichtigung finden.

2. Lebendnierenspende-Transplantation

In der Klinik für Urologie der Charité Berlin, Campus Mitte (CCM), werden seit über 20 Jahren Transplantationen von Nieren lebender Spender durchgeführt. Dieses Programm ist in den vergangenen Jahren stark forciert worden. Auch im Rahmen der Lebendnierenspende liegen an unserer Klinik Erfahrungen im Hinblick auf erweiterte Spenderkriterien vor, sowohl in Bezug auf ein erhöhtes Spenderalter als auch in Bezug auf die Lebendnierenspende bei genetisch nicht verwandten Spender-Empfänger-Paaren. In den vergangenen 6 Jahren lag der Anteil an Lebendspenden am gesamten Nierentransplantationsprogramm bei ca. 30%, und damit 70% bis 100% über dem Durchschnitt in Deutschland. Im Jahr 2002 führte das gemeinsame Nierentransplantationszentrum der Charité Berlin, bestehend aus dem Campus Charité Mitte (CCM) und Campus Virchow Klinikum (CVK) deutschlandweit die meisten Lebendspender-NTX durch.

Folgende Schlussfolgerungen können aus den dieser Habilitationsschrift zu Grunde liegenden Studien zur Lebendnierenspende gezogen werden:

2.1. Die Evaluation potentieller Nierenspender muss an Hand von Leitlinien erfolgen, um Qualität und Sicherheit zu gewähren. Die z.T. unterschiedlichen Empfehlungen in den nationalen und internationalen Leitlinien können zu divergierenden Akzeptanzkriterien in den transplantierenden Zentren führen. In einer orientierenden Zusammenfassung eigener, nationaler und internationaler Leitlinien haben wir dargelegt, wie unnötige Untersuchungen zu vermeiden und gleichzeitig maximale Sicherheit für den Spender zu erreichen sind.

2.2. Zur Evaluation der renalen Gefäßarchitektur sollte die MR-Angiographie an Stelle der digitalen Subtraktionsangiographie durchgeführt werden. Sie ist die überlegene Methode und mit weniger Risiken für den potentiellen Nierenspender behaftet.

2.3. Der Lebendspendepool kann durch eine Nierentransplantation zwischen genetisch nicht-verwandten Spender-Empfänger-Paaren erfolgreich erweitert werden. Die Ergebnisse des 1- und 3-Jahres Transplantatüberlebens von ca. 95% bzw. 89% unterschieden sich nicht von denen nach Nierentransplantation zwischen genetisch Verwandten.

2.4. Ältere Lebendnierenspender können ebenfalls den Spenderpool erfolgreich erweitern. Mit einem 1-, 3- und 5-Jahres-Transplantatüberleben von jeweils 100% (zensiert für Tod mit funktionierendem Transplantat) waren die Ergebnisse alter Spendernieren genauso gut wie die jüngerer Spender.

2.5. Lebendnierenspender haben nach der Operation eine sehr gute gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dies konnten wir mit Hilfe standardisierter und validierter Fragebögen (SF-36, GBB-24) nachweisen. 93% der Lebendnierenspender würden unabhängig vom Alter, Geschlecht oder postoperativen Komplikationen einer Operation erneut zustimmen, 92% würden anderen zur Nierenspende raten. Postoperative Komplikationen beim Spender oder beim Empfänger haben jedoch einen negativen Einfluss auf die ermittelten Werte.

2.6. Jüngere Spender (31-40 Jahre) können die Organspende möglicherweise belastender empfinden als ältere. Dies muss bei der Aufklärung potentieller Lebendnierenspender zur Sprache kommen.

2.7. Durch die Lebendnierenspende traten bei 13% der Spender finanzielle und bei 3% berufliche Nachteile auf. Hier gilt es, die versicherungs- und arbeitsrechtliche Sicherheit des Spenders zu verbessern. Auch ist eine intensive lebenslange medizinische und psychologische Nachbetreuung der Spender nicht nur aus gesetzlichen Gründen sondern aus ethischer Verpflichtung obligat. Dazu muss dem

Spender eine bevorzugte Stellung in der ärztlichen Betreuung zugesichert und ebenfalls versicherungsrechtlich garantiert werden.

3. Laparoskopische Donornephrektomie

Seit 1999 werden an unserer Klinik die Nieren lebender Spender ausschließlich laparoskopisch entnommen, bisher bei annähernd 100 Donoren. Aufgrund der dieser Habilitation zu Grunde liegenden Studien und Publikationen können folgende Schlussfolgerungen zu dieser Technik der Spendernierenentnahme gezogen werden:

3.1. Laparoskopisch entnommene Nieren lebender Spender können ohne zusätzliche Risiken für das Organ oder den Empfänger transplantiert werden. Die Qualität des Spenderorgans, die Transplantatfunktion und das Transplantatüberleben sind der nach offener Donornephrektomie gleichwertig.

3.2. Die Technik der laparoskopischen Nierenentnahme ist in den Händen erfahrener Operateure sicher. Voraussetzung für die Etablierung der laparoskopischen Donornephrektomie ist die intensive Schulung in laparoskopischen Eingriffen an der Niere.

3.3. Spendernieren mit multipler Gefäßversorgung können laparoskopisch in gleicher Qualität entnommen werden wie mittels offener Donornephrektomie. Die Kriterien der Operabilität einer Spenderniere unterscheiden sich für die laparoskopische nicht von denen für die offene Spendernierenentnahme.

3.4. Dank technischer Neuerungen, die u.a. an unserer Klinik entwickelt wurden, können rechte Spendernieren mit der gleichen Qualität und Venenlänge laparoskopisch entnommen werden wie beim offenen Zugang. Die oberste Priorität der Sicherheit des Spenders, entsprechend dem Grundsatz „die bessere Niere verbleibt beim Spender“ bleibt somit auch bei der laparoskopischen Donornephrektomie gewahrt.

3.5. Die postoperative Lebensqualität ist unabhängig von der Entnahmetechnik (offen vs. laparoskopisch). Die laparoskopische Technik ist jedoch geeignet Lebendnierenspendern die Angst vor einer Operation zu nehmen und damit möglicherweise auch deren Spendewilligkeit zu fördern.

Die Lebendnierenspende und das Eurotransplant Senior Programm sind sinnvolle und effektive Konzepte zur Erhöhung der Anzahl von Nierentransplantationen und sollten in Zukunft ausgebaut werden. Inwieweit die minimal invasive, laparoskopische Donornephrektomie als Folge der verminderten peri- und postoperativen Belastung des Lebendnierenspenders auch die Spendewilligkeit erhöhen können, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Literatur

Eigenliteratur als Erstautor (1-13)

Artikel E 1: Giessing M, Schönberger B, Fritsche L, Budde K. Evaluation und Nachbetreuung von Lebendnierenspendern. Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: 147-150

Artikel E 2: Giessing M, Reuter S, Schönberger B, Deger S, Tuerk I, Hirte I, Budde K, Fritsche L, Morgera S, Neumayer HH, Loening SA. Quality of Life of living kidney donors in Germany – results of a survey with the validated SF-36 and GBB-24 questionnaires. Transplantation 2004; accepted

Artikel E 3: Giessing M, Kroencke TJ, Taupitz M, Feldmann C, Deger S, Turk I, Budde K, Ebeling V, Schoenberger B, Loening SA. Gadolinium-enhanced three-dimensional magnetic resonance angiography versus conventional digital subtraction angiography: which modality is superior in evaluating living kidney donors ? Transplantation 2003; 76: 1000-1002

Artikel E 4: Giessing M, Deger S, Ebeling V, Schonberger B, Roigas J, Kroencke TJ, Turk I: Multiple Nierengefäße bei der laparoskopischen Lebendnierenspende. Urologe A 2003; 42: 225-232

Artikel E 5: Giessing M, Budde K, Fritsche L, Slowinski T, Tuerk I, Schoenberger B, Neumayer HH, Loening SA. "Old-for-Old" cadaveric renal transplantation: surgical findings, perioperative complications and outcome. Eur Urol 2003; 44: 701-708.

Artikel E 6: Giessing M, Slowinski T, Deger S, Tuerk I, Schönberger B, Budde K, Loening SA. Living donor kidney transplantation – no impact of genetical relationship. Transplant Proc 2003; 35: 2860-2862

Artikel E 7. : Giessing M, Slowinski T, Deger S, Tuerk I, Schönberger B, Budde K, Loening SA. 20 year experience with elderly donors in living renal transplantation. Transplant Proc; 2003, 35: 2855-2857

Artikel E 8: Giessing M, Deger S, Ebeling V, Roigas J, Turk I, Loening SA. Die laparoskopische transperitoneale Donornephrektomie. Technik und Ergebnisse. Urologe A 2003; 42: 218-224

Artikel E 9: Giessing M, Deger S, Schonberger B, Turk I, Loening SA. Laparoscopic living donor nephrectomy: from alternative to standard procedure. Transplant Proc 2003; 35: 2093-2095

Artikel E 10: Giessing M, Deger S, Turk I, Schonberger B, Budde K, Loening SA. Laparoscopic donor nephrectomy in Germany. Transplant Proc 2002; 34: 3099-3101

Artikel E 11: Giessing M, Turk I, Deger S, Schonberger S, Budde K, Loening SA. Laparoscopic kidney harvesting for living donor kidney transplantation - one year follow-up of the initial 15 patients. *Transplant Proc* 2001; 33: 3791-3792

Artikel E 12: Giessing M, Deger S, Turk I, Roigas J, Schonberger B, Loening SA. Laparoscopic live donor nephrectomy – particularities and advantages of the current different techniques, submitted

Artikel E 13: Giessing M, Reuter S, Schönberger B, Deger S, Tuerk I, Hirte I, Budde K, Fritsche L, Slowinski T, Dragun D, Neumayer HH, Loening SA. Laparoscopic vs. open donor nephrectomy in Germany – impact on donors´ health related quality of life and willingness to donate. submitted

Eigenliteratur als Ko-Autor (1-4)

Artikel K 1: Fritsche L, Horstrup J, Budde K, Reinke P, **Giessing M**, Tullius S, Loening SA, Neuhaus P, Neumayer HH, Frei U. Old-for-Old kidney allocation allows successful expansion of the donor and recipient pool. *Am J Transpl* 2003; 3: 1434-1439

Artikel K 2: Turk IA, **Giessing M**, Deger S, Davis JW, Fabrizio MD, Schonberger B, Jordan GH, Loening SA. Laparoscopic live donor right nephrectomy: a new technique with preservation of vascular length. *Transplant Proc* 2003; 35: 838-840

Artikel K 3: Schonberger B, **Giessing M**, Vogler H, Budde K, Loening SA. Relevance and meaning of prostate cancer in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2002; 34: 2225-2256

Artikel K 4: Turk IA, Deger S, Davis JW, **Giessing M**, Fabrizio MD, Schonberger B, Jordan GH, Loening SA. Laparoscopic live donor right nephrectomy: a new technique with preservation of vascular length. *J Urol* 2002; 167: 630-633

Fremdliteratur

1. Ambrose JA, Onders RP, Stowe NT, Simonson MS, Robinson AV, Wilhelm S et al. Pneumoperitoneum upregulates preproendothelin-1 messenger RNA. *Surg Endosc* 2001; 15: 183-188.
2. Bakker J, Beek FJA, Beutler JJ, et al. Renal artery stenosis and accessory renal arteries: accuracy of detection and visualization with gadolinium-enhanced breath-hold MR angiography. *Radiology* 1998; 207: 497-504
3. Berthoux F, Abramowicz D, Bradley B, Ekberg H, Frei U, Morales J et al. European Best Practice Guidelines for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 7): 47-51
4. Bettschart V, Schneider R, Berutto C, Groos R, Wauters JP, Edey M et al. A step-by-step approach to laparoscopic live donor nephrectomy. *Transplant Proc* 2000; 32: 117-118
5. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stahelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 1976; 6: 468-475
6. Bresnahan BA, McBride MA, Cherikh WS, Hariharan S. Risk factors for renal allograft survival from pediatric cadaver donors: an analysis of United Network for Organ Sharing data. *Transplantation* 2001; 72: 256-261
7. Brook NR, Waller JR, Nicholson ML. Nonheart-beating kidney donation: current practice and future developments. *Kidney Int* 2003; 63: 1516-1529
8. Brown SL, Biehl TR, Rawlins MC, Hefty TR. Laparoscopic live donor nephrectomy: a comparison with the conventional approach. *J Urol* 2001; 165: 766-769
9. Bush WH, Swanson DP. Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition, and specific treatment. *Am J Roentgenol* 1991; 157: 153-161
10. Calne RY, Murray JE. Inhibition of rejection of renal allografts in dogs by Burroughs Wellcome 57-322. *Surg Forum* 1961; 12: 118-120
11. Cecka JM. The UNOS renal transplant registry. *Clin Transpl* 2001; 1-18
12. Cecka JM. The UNOS renal transplant registry. *Clin Transpl* 2002; 1-20
13. Chang RWS. How should cadaver kidneys be allocated? *Lancet* 1996; 348: 453-454

14. Ciciarelli J, Iwaki Y, McCalmon R, Thompson J. Renal transplant graft survival results and HLA-A, B, DR matching. *Transplant Proc* 1995; 27: 660-663
15. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Meretyk S, Darcy MD et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *J Urol* 1991; 146: 278-282
16. De Meester J, Persijn GG, Wujciak, Opelz G, Vanrenterghem Y. The new Eurotransplant Kidney Allocation System: report one year after implementation. Eurotransplant International Foundation. *Transplantation* 1998; 66: 1154-1159
17. Deng DY, Meng MV, Nguyen HT, Bellman GC, Stoller ML. Laparoscopic linear cutting stapler failure. *Urology* 2002; 60: 415-419
18. Deutsches Ärzteblatt 2003, 51-52: 3344
19. Deutsche Stiftung Organtransplantation, www.dso.de
20. Dreikorn K, Heicapell R, Heynemann H, Klebingat KJ, Reek C, Schönberger B et al. Urologische Tumoren und Organtransplantation. Empfehlungen des Arbeitskreises Nierentransplantation der ständigen Fort- und Weiterbildungskommission der Deutschen Gesellschaft für Urologie. *Urologe A* 2001; 40: 493-494
21. Dunkin BJ, Johnson LB, Kuo PC. A technical modification eliminates early ureteral complications after laparoscopic donor nephrectomy. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 96-97
22. Eggers P. Comparison of treatment costs between dialysis and transplantation. *Semin Nephrol* 1992; 12: 284-289
23. Eigler FW. Zur Geschichte der Nierentransplantation in Deutschland. *Zentralbl Chir* 2002; 127: 1001-1008
24. Fehrman-Ekholm I, Brink B, Ericsson C, Elinder CG, Duner F, Lundgren G. Kidney donors don't regret. *Transplantation* 2000; 69: 2067-2071
25. Fehrman-Ekholm I, Duner F, Brink B, Tyden G, Elinder CG. No evidence of accelerated loss of kidney function in living kidney donors: results from a cross-sectional follow-up. *Transplantation* 2001; 72: 444-449
26. Fiebiger W, Mitterbauer C, Oberbauer R. Health-related quality of life outcomes after kidney transplantation. *Health Qual Life Outcomes*. 2004; 2 (1): 2

27. Finelli FC, Gengora E, Sasaki TM, Light JA. A survey: the prevalence of laparoscopic donor nephrectomy at large US transplant centers. *Transplantation* 2001; 71: 1862-1864
28. Frei U, persönliche Mitteilung über die Erörterungen im Eurotransplant Allokationskomitee
29. Gabolde M, Hervé C, Moulin AM. Evaluation, selection, and follow-up of live kidney donors: a review of current practice in French renal transplant centres. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2048-2052
30. Geddes CC, Woo YM, Jardine AG. The impact of delayed graft function on the long-term outcome of renal transplantation. *J Nephrol* 2002; 15: 17-21
31. Gill IS, Carbone JM, Clayman RV, Fadden PA, Stone MA, Lucas BA et al. Laparoscopic live-donor nephrectomy. *J Endourol* 1994; 8: 143-148
32. Gill IS, Rassweiler JJ. Retroperitoneoscopic renal surgery: our approach. *Urology* 1999; 54: 734-738
33. Gill IS, Uzzo RG, Hobart MG, Strem SB, Goldfarb DA, Noble MJ. Laparoscopic retroperitoneal live donor right nephrectomy for purposes of allotransplantation and autotransplantation. *J Urol* 2000; 164: 1500-1504
34. Gjertson DW, Cecka JM. Living unrelated donor kidney transplantation. *Kidney Int* 2000; 58: 491-499
35. Goldfarb DA, Matin SF, Braun WE, Schreiber MJ, Mastroianni BM, Papajcik D et al. Renal outcome 25 years after donor nephrectomy. *J Urol* 2001; 166: 2043-2047
36. Groth CG. Presidential address 2002: Organ transplantation as a patient service worldwide. *Transplantation* 2003; 75: 1098-1100
37. Hamilton D. Kidney transplantation: a history. In: *Kidney Transplantation*. Morris PJ (ed), 5. Auflage, Saunders, Philadelphia, USA, 1-18
38. Hamilton BD, Chow GK, Inman SR, Stowe NT, Winfield HN. Increased intra-abdominal pressure during pneumoperitoneum stimulates endothelin release in a canine model. *J Endourol* 1998; 12: 193-197
39. Hamza A, Rettkowski O, Osten B, Fornara P. Lebendspende in der Nierentransplantation. *Urologe A* 2003, 42: 961-974

40. Hazebroek EJ, Gommers D, Schreve MA et al. Impact of intraoperative donor management on short-term renal function after laparoscopic donor nephrectomy. *An Surg* 2002; 236: 127-132
41. Hsu TH, SU L-M, Ratner LE, Trock Bj, Kavoussi LR. Impact of renal artery multiplicity on outcomes of renal donors and recipients in laparoscopic donor nephrectomy. *Urology* 2003, 61: 323-327
42. Ivanovski N, Popov Z, Kolevski P, Cakalaroski K, Stojkovski L, Spasovski G, Zafirovska K Living related renal transplantation - the use of advanced age donors. *Clin Nephrol* 2001; 55: 309-312
43. Jacobs SC, Cho E, Dunkin BJ, Flowers JL, Schweitzer E, Cangro C et al. Laparoscopic live donor nephrectomy: the University of Maryland 3 year experience. *J Urol* 2000; 164: 1494-1499
44. Jacobs, SC, Cho E, Dunkin BJ, Bartlett ST, Flowers JL, Jarrel B et al. Laparoscopic nephrectomy in the markedly obese living renal donor. *Urology* 2000, 56: 926-929
45. Johnson EM, Anderson JK, Jacobs C, Suh G, Humar A , Suhr BD et al. Long-term follow-up of living kidney donors: quality of life after donation. *Transplantation* 1999; 67: 717-721
46. Johnson EM, Remucal MJ, Gillingham KJ, Dahms RA, Najarian JS, Matas AJ. Complications and risks of living donor nephrectomy. *Transplantation* 1997; 64: 1124-1128
47. Kälble T, Fulda G, Lucan M et. al. European Association of Urology – Guidelines on renal Transplantation. EAU Healthcare Office, Rotterdam, Netherlands 2003; 8-12
48. Kasiske BL, Ravenscraft M, Ramos EL, Gaston RS, Bia MJ, Danovitch GM. The Evaluation of Living Renal Transplant Donors: Clinical Practice Guidelines. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2288-2313
49. Koffman G, Gambaro G. Renal transplantation from non-heart- beating donors: a review of the European experience. *J Nephrol* 2003; 16: 334-341
50. Kostakis A, Bokos J, Stamatiades D, Zavos G, Boletis J, Papadogianakis J, Stathakis C, Skalkeas G. The 10 years single center experience of using elderly donors for living related kidney transplantation. *Geriatr Nephrol Urol* 1997; 7: 127-130
51. Krüger B, Zülke C, Fischereder M, Leingärtner T, Kammerl M, Fürst A et al. Early experience with the ET Senior Program “Old for Old”; better to be number one? *Transpl Int* 2002; 15: 541-545

52. Kumar A, Das SK, Srivastava A. Expanding the living related donor pool in renal transplantation: use of marginal donors. *Transplant Proc* 2003; 35: 28-29
53. Kuo PC, Cho ES, Flowers JL, Jacobs S, Bartlett ST, Johnson LB. Laparoscopic living donor nephrectomy and multiple renal arteries. *Am J Surg* 1998; 176: 559-563
54. Kuo PC, Johnson LB. Laparoscopic donor nephrectomy increases the supply of living donor kidneys: a center-specific microeconomic analysis. *Transplantation* 2000; 69: 2211-2213
55. Kuo PC, Plotkin JS, Stevens S, Cribbs A, Johnson LB. Outcomes of laparoscopic donor nephrectomy in obese patients. *Transplantation* 2000, 69: 180-182
56. Lechevallier E, Bretheau D, Berland Y, Olmer M, Rampal M, Coulange C. Outcome of kidney transplants with multiple arteries. *Prog Urol* 1995; 5: 370-376
57. Lee BR, Cadeddu JA, Molnar-Nadasdy G, Enriquez D, Nadasdy T, Kavoussi LR et al. Chronic effect of pneumoperitoneum on renal histology. *J Endourol* 1999; 13: 279-282
58. Lee CM, Carter JT, Randall HB, Hiose R, Stock PG, Melzer JS et al. The effect of age and prolonged cold ischemia times on the national allocation of cadaveric renal allografts. *J Surg Res* 2000; 91: 83-88
59. Lezaic V, Djukanovic L, Blagojevic-Lazic R, Radivojevic D, Markovic V, Petronic V et al. Living related kidney donors over 60 years old. *Transpl Int* 1996; 9: 109-114
60. Lopez-Navidad A, Caballero F. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. *Clin Transplant* 2003; 17: 308-324
61. Lumsdaine JA, Wigmore SJ, Forsythe JLR. Live kidney donor assessment in the UK and Ireland. *Brit J Surg* 1999; 86: 877-881
62. Mandal AK, Cohen C, Montgomery RA, Kavoussi LR, Ratner LE. Should the indications for laparoscopic live donor nephrectomy of the right kidney be the same as for the open procedure? Anomalous left renal vasculature is not a contraindication to laparoscopic left donor nephrectomy. *Transplantation* 2001; 71: 660-664
63. Matas AJ, Bartlett ST, Leichtman AB, Delmonico FL. Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001: Survey of United States transplant centers. *Am J Transplant* 2003; 3: 830-834

64. Mebel M, May G, Althaus P (Hrsg). Der komplette Nierenersatz !? Aufbau und Entwicklung der Nierentransplantation in der DDR. Pabst Science Publishers, Lengerich, Berlin, Bremen 2003
65. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes. Paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002; 74: 1377-1381
66. Merlin T, Scott DF, Rao MM, Wall DR, Francis DM, Bridgewater FH et al. The safety and efficacy of laparoscopic live donor nephrectomy: a systematic review. *Transplantation* 2000; 70: 1659-1666
67. Mittal TK, Evans C, Perkins T, Wood AM. Renal arteriography using gadolinium-enhanced 3D MR angiography – clinical experience with the technique, its limitations and pitfalls. *Brit J Rad* 2001, 74: 495–502
68. Morcos SK, Thomsen HS. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol.* 2001; 11: 1267-75
69. Mosimann F, Bettschart V, Schneider R. Laparoscopic live donor nephrectomy for transplantation: urgent need for standardising procedures. *Transpl Int.* 2001; 14: 52-54
70. Murray JE. Human organ transplantation: background and consequences. *Science* 1992 ; 256: 1411-1416
71. Murray JE, Merrill JP. Renal homotransplantation in identical twins. *Surg Forum* 1955, 6: 432-436
72. Neymark E, LaBerge JM, Hirose R, Melzer JS, Kerlan RK, Wilson MW et al. Arteriographic detection of renovascular disease in potential renal donors: incidence and effect on donor surgery. *Radiology* 2000; 214: 755-760
73. Nogueira JM, Cangro CB, Fink JC, Schweitzer E, Wiland A, Klassen DK et al. A comparison of recipient renal outcomes with laparoscopic versus open live donor nephrectomy. *Transplantation* 1999 15; 67: 722-728
74. Oh HK, Hawasli A, Cousins G. Management of renal allografts with multiple renal arteries resulting from laparoscopic living donor nephrectomy. *Clin Transplant* 2003; 17: 353-357
75. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche HU, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 589-597

76. Opelz G. Impact of HLA compatibility on survival of kidney transplants from unrelated live donors. *Transplantation* 1997; 64: 1473-147
77. Opelz G, Wujciak T. Cadaveric kidneys should be allocated according to the HLA match. *Transplant Proc* 1995; 27: 93-99
78. Opelz G, Wujciak T, Dohler B. Is HLA matching worth the effort? Collaborative Transplant Study. *Transplant Proc* 1999; 31: 717-720
79. Opelz G, Wujciak T, Dohler B, Scherer S, Mytilineos J. HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. *Rev Immunogenet* 1999; 1: 334-342
80. Organ procurement and Transplantation Network, www.optn.org
81. Osman Y, Shokeir A, Ali-el-Dein B, Tantawy M, Wafa EW, el-Dein AB et al. Vascular complications after live donor renal transplantation: study of risk factors and effects on graft and patient survival. *J Urol* 2003; 169: 859-862
82. Park K, Moon JI, Kim SI, Kim YS. Exchange donor program in kidney transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 336-338
83. Philosophe B, Kuo PC, Schweitzer EJ, Farney AC, Lim JW, Johnson LB et al. Laparoscopic versus open donor nephrectomy: comparing ureteral complications in the recipients and improving the laparoscopic technique. *Transplantation* 1999, 68: 497-502
84. Pokorna E, Vitko S, Chadimova M, Schuck O. Adverse effect of donor arteriosclerosis on graft outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 705-710
85. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 2001; 74: 1281-1286
86. Ratner LE, Ciseck LJ, Moore RG, Cigarroa FG, Kaufman HS, Kavoussi LR. Laparoscopic live donor nephrectomy. *Transplantation* 1995; 60: 1047-1049
87. Ratner LE, Kavoussi LR, Chavin KD, Montgomery R. Laparoscopic live donor nephrectomy: technical considerations and allograft vascular length. *Transplantation* 1998; 65: 1657-1658
88. Ratner LE, Kavoussi LR, Schulam PG, Bender JS, Magnuson TH, Montgomery R. Comparison of laparoscopic live donor nephrectomy versus the standard open approach. *Transplant Proc* 1997; 29: 138-139

89. Ratner LE, Montgomery RA, Kavoussi LR. Laparoscopic live donor nephrectomy: the four year Johns Hopkins University experience. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2090-2093
90. Rawlins MC, Hefty TL, Brown SL, Biehl TR. Learning laparoscopic donor nephrectomy safely: a report on 100 cases. *Arch Surg* 2002; 137: 531-535
91. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, Zaroff JG, Emond JC, Henry ML et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant* 2002; 2: 701-711
92. Schlieper G, Ivens K, Voiculescu A, Luther B, Sandmann W, Grabensee B. Eurotransplant Senior Program "old for old" results from 10 patients. *Clin Transpl* 2001; 15: 100-105
93. Schulak JA, Matthews LA, Hricik DE. Renal transplantation using a kidney with a large benign cyst. *Transplantation* 1997; 63: 783-785.
94. Shokeir AA, el-Diasty TA, Nabeeh A, Shaaban AA, el-Kenawy M, Wafa EW et al. Digital subtraction angiography in potential live-kidney donors: a study of 1000 cases. *Abdom Imaging* 1994; 19: 461-465.
95. Shoskes DA, Hanbury D, Cranston D, Morris PJ. Urological complications in 1,000 consecutive renal transplant recipients. *J Urol* 1995; 153: 18-21
96. Smith GC, Trauer T, Kerr PG, Chadban SJ. Prospective psychosocial monitoring of living kidney donors using the SF-36 health survey. *Transplantation* 2003; 76: 807-809
97. Smits JMA, Persijn GG, van Houwelingen HC, Class FHJ, Frei U. Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year. *Am J Transpl* 2002; 2: 664-670
98. Starzl TE. Heterologous antilymphocyte globulin. *N Engl J Med* 1968; 279: 700-703
99. Starzl TE, Fung J. The politics of grafting cadaveric kidneys. *Lancet* 1996; 348: 454-455
100. Stifelman MD, Hull D, Sosa RE et al. Hand assisted laparoscopic donor nephrectomy: a comparison with the open approach. *J Urol* 2001; 166: 444-448
101. Stoffel F, Forster TH, Steiger J, Gasser TC, Sulser T. Hand-assisted laparoscopic donor nephrectomy. *Urologe A* 2002; 41: 258-262
102. Streeter EH, Little DM, Cranston DW, Morris PJ. The urological complications of renal transplantation: a series of 1535 patients. *BJU International* 2002; 90: 627-634

103. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 1995; 333: 333-336
104. Tesi RJ, Elkhammas EA, Davies EA, Henry ML, Ferguson RM. Renal transplantation in older people. *Lancet* 1994; 343: 461-464
105. Troppmann C, Ormond DB, Perez RV. Laparoscopic (vs. open) live donor nephrectomy: a UNOS database analysis of early graft function and survival. *Am J Transplant* 2003; 3: 1295-1301
106. Troppmann C, Wiesmann K, McVicar JP, Wolfe BM, Perez RV. Increased transplantation of kidneys with multiple renal arteries in the laparoscopic live donor nephrectomy era: surgical technique and surgical and nonsurgical donor and recipient outcomes. *Arch Surg* 2001; 136: 897-907
107. United Kingdom Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation, The British Transplantation Society, <http://www.bts.org.uk/standards.htm>
108. Vogeli TA, Burchardt M, Fornara P, Rassweiler J, Sulser T. Current laparoscopic practice patterns in urology: results of a survey among urologists in Germany and Switzerland. *Eur Urol* 2002; 42: 441-446
109. Wolf JS Jr, Merion RM, Leichtman AB, Campbell DA Jr, Magee JC, Punch JD et al. Randomized controlled trial of hand-assisted laparoscopic versus open surgical live donor nephrectomy. *Transplantation* 2001; 72: 284-290
110. Wolf JS, Tchetgen MB, Merion RM. Hand-assisted laparoscopic live donor nephrectomy. *Urology* 1998; 52: 885-887
111. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *New Engl J Med* 1999; 341: 1725-1730
112. Wullstein C, Woeste G, Bechstein O. Technik der Lebendnierenspende in Deutschland. 11. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG) 2002, *Transplantationsmedizin, Suppl* 2002: 135

Danksagung

Diese Habilitationsschrift konnte nur entstehen in enger Zusammenarbeit zwischen der Klinik für Urologie der Charité Berlin, Campus Mitte (CCM) und den kooperierenden Einrichtungen innerhalb des CCM sowie mit den Kollegen des Standortes Charité, Virchow Klinikum (CVK). Hier waren besonders die gemeinsamen Transplantationskonferenzen am CVK anregend für den Fortgang der Untersuchungen.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. S. A. Loening, Direktor der Klinik für Urologie der Charité Berlin, Campus Mitte (CCM). Mit seiner progressiven Einstellung hat er wesentlichen Anteil an der Etablierung und dem weiteren Ausbau der Transplantationsprogramme, die in der Habilitationsschrift dargestellt wurden. Gleichzeitig hat er durch seine menschliche Unterstützung die mitunter notwendigen Motivationsschübe zur Fertigstellung dieser Arbeit gegeben.

Mein Dank gilt auch Prof. Dr. D. Schnorr, stellvertretender Direktor der Klinik für Urologie, Campus Mitte (CCM), für seine uneingeschränkte Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der Studien.

Herr Prof. Dr. B. Schönberger, Leiter der Sektion Nierentransplantation an der Klinik für Urologie der Charité, Campus Mitte (CCM), hat mich von Beginn meiner Tätigkeit an operativ und wissenschaftlich in den Bereich der Nierentransplantation integriert. Seine kritischen Hinweise im Operationssaal und am Schreibtisch waren wertvolle Begleiter auf dem Weg zu ständiger Verbesserungen. Dafür danke ich ihm herzlich.

Mein Dank und meine Anerkennung gilt allen Kollegen und Kolleginnen, die durch Ihre unermüdliche klinische und operative Tätigkeit überhaupt erst die Grundlage für die vorliegende Schrift geschaffen haben. Dies betrifft auch die Kollegen der kooperierenden Fachabteilungen. Die Nierentransplantation als interdisziplinäres Verfahren lebt vom konstruktiven Gedankenaustausch und fruchtbarer Zusammenarbeit. Hier gilt mein besonderer Dank dem Direktor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie am Campus Mitte (CCM), Prof. Dr. Hans-H. Neumayer, sowie Oberarzt Dr. K. Budde und Dr. L. Fritsche vom

Nierentransplantationsdispensaire des CCM. Ebenso danke ich dem Institut für Radiologie an der Charité, Campus Mitte (CCM) unter Leitung von Prof. Dr. B. Hamm, besonders dem Oberarzt Dr. M. Taupitz und Dr. T. Kroencke. In diesem Zusammenhang sei auch allen Ko-Autoren herzlich gedankt.

Dank auch an Prof. Dr. S. Lenk, Leiter der urologischen Poliklinik der Charité, Campus Mitte (CCM) für seine dauerhafte und motivierende Unterstützung sowie an Prof. Dr. K. Jung und die Mitarbeiter der Urologischen Forschungsabteilung, die mich in die Gepflogenheiten des wissenschaftlichen Arbeitens eingewiesen und meine Forschungsvorhaben unterstützt haben.

Allen anderen Mitarbeitern, die ich nicht vergessen sondern aus Platzgründen nicht namentlich genannt habe, sei ebenfalls herzlich gedankt. Ohne deren Unterstützung wäre die vorliegende Arbeit nicht zustande gekommen.

Dr. Markus Giessing
Berlin, 30. März 2004

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

gemäß Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät der Charité Berlin

Hiermit erkläre ich, dass

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 30. März 2004

Dr. Markus Giessing

Anhang: Originalartikel

Artikel E 1: Giessing M, Schönberger B, Fritsche L, Budde K. Evaluation und Nachbetreuung von Lebendnierenspendern. Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: 147-150

Artikel E 2: Giessing M, Reuter S, Schönberger B, Deger S, Tuerk I, Hirte I, Budde K, Fritsche L, Morgera S, Neumayer HH, Loening SA. Quality of Life of living kidney donors in Germany – results of a survey with the validated SF-36 and GBB-24 questionnaires. Transplantation 2004; accepted

Artikel E 3: Giessing M, Kroencke TJ, Taupitz M, Feldmann C, Deger S, Turk I, Budde K, Ebeling V, Schönberger B, Loening SA. Gadolinium-enhanced three-dimensional magnetic resonance angiography versus conventional digital subtraction angiography: which modality is superior in evaluating living kidney donors ? Transplantation 2003; 76: 1000-1002

Artikel E 4: Giessing M, Deger S, Ebeling V, Schönberger B, Roigas J, Kroencke TJ, Turk I: Multiple Nierengefäße bei der laparoskopischen Lebendnierenspende. Urologe A 2003; 42: 225-232

Artikel E 5: Giessing M, Budde K, Fritsche L, Slowinski T, Tuerk I, Schönberger B, Neumayer HH, Loening SA. "Old-for-Old" cadaveric renal transplantation: surgical findings, perioperative complications and outcome. Eur Urol 2003; 44: 701-708.

Artikel E 6: Giessing M, Slowinski T, Deger S, Tuerk I, Schönberger B, Budde K, Loening SA. Living donor kidney transplantation – no impact of genetical relationship. Transplant Proc 2003; 35: 2860-2862

Artikel E 7.: Giessing M, Slowinski T, Deger S, Tuerk I, Schönberger B, Budde K, Loening SA. 20 year experience with elderly donors in living renal transplantation. Transplant Proc; 2003, 35: 2855-2857

Artikel E 8: Giessing M, Deger S, Ebeling V, Roigas J, Turk I, Loening SA. Die laparoskopische transperitoneale Donornephrektomie. Technik und Ergebnisse. Urologe A 2003; 42: 218-224

Artikel E 9: Giessing M, Deger S, Schönberger B, Turk I, Loening SA. Laparoscopic living donor nephrectomy: from alternative to standard procedure. Transplant Proc 2003; 35: 2093-2095

Artikel E 10: Giessing M, Deger S, Turk I, Schönberger B, Budde K, Loening SA. Laparoscopic donor nephrectomy in Germany. Transplant Proc 2002; 34: 3099-3101

Artikel E 11: Giessing M, Turk I, Deger S, Schönberger S, Budde K, Loening SA. Laparoscopic kidney harvesting for living donor kidney transplantation - one year follow-up of the initial 15 patients. Transplant Proc 2001; 33: 3791-3792

Artikel E 12: Giessing M, Deger S, Turk I, Roigas J, Schonberger B, Loening SA. Laparoscopic live donor nephrectomy – particularities and advantages of the current different techniques, submitted

Artikel E 13: Giessing M, Reuter S, Schönberger B, Deger S, Tuerk I, Hirte I, Budde K, Fritsche L, Slowinski T, Dragun D, Neumayer HH, Loening SA. Laparoscopic vs. open donor nephrectomy in Germany – impact on donors' health related quality of life and willingness to donate. submitted

Artikel K 1: Fritsche L, Horstrup J, Budde K, Reinke P, **Giessing M**, Tullius S, Loening SA, Neuhaus P, Neumayer HH, Frei U. Old-for-Old kidney allocation allows successful expansion of the donor and recipient pool. Am J Transpl 2003; 3: 1434-1439

Artikel K 2: Turk IA, **Giessing M**, Deger S, Davis JW, Fabrizio MD, Schonberger B, Jordan GH, Loening SA. Laparoscopic live donor right nephrectomy: a new technique with preservation of vascular length. Transplant Proc 2003; 35: 838-840

Artikel K 3: Schonberger B, **Giessing M**, Vogler H, Budde K, Loening SA. Relevance and meaning of prostate cancer in kidney transplantation. Transplant Proc 2002; 34: 2225-2256

Artikel K 4: Turk IA, Deger S, Davis JW, **Giessing M**, Fabrizio MD, Schonberger B, Jordan GH, Loening SA. Laparoscopic live donor right nephrectomy: a new technique with preservation of vascular length. J Urol 2002; 167: 630-633