

Aus der Klinik und Poliklinik
für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Universität Rostock
(Direktorin: Prof. Dr. med. G. Nöldge-Schomburg)
und der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Rostock
(Direktor: Prof. Dr. med. O. Hakenberg)

**Klinische Untersuchung zur Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation an der
transplantierten Niere**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Kristin Martin
geb. am 19.04.1984 in Karl-Marx-Stadt
aus Flöha

Rostock, 2010

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger, Universität Rostock

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Scheeren, Klinik für Anästhesiologie und
Intensivtherapie, Universität Groningen

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg, Klinik für Urologie, Universität
Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Hans Heynemann, Klinik für Urologie, Universität
Halle (Saale)

Termin der Verteidigung: 14.12.2010

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	5
2. Grundlagen	7
2.1 Die Nierentransplantation	7
2.1.1 Indikation zur Nierentransplantation	7
2.1.2 Arten der Organspende	7
2.1.3 Organisation einer Nierentransplantation	9
2.1.4 Konservierungstechnik und Transplantation	10
2.2 Die Mikrozirkulation	11
2.2.1 Allgemeines	11
2.2.2 Bedeutung der Mikrozirkulation in der Transplantationschirurgie	11
2.3 Die Gefäßversorgung der Niere	15
3. Patienten und Methodik	17
3.1 Patientenkollektiv.....	17
3.2 Das Messgerät O2C	19
3.2.1 Messprinzipien.....	19
3.2.2 Beschreibung des O2C-Gerätes.....	22
3.3 Versuchsablauf	24
3.4 Variablen der Oxygenierung und Mikrozirkulation: S_tO_2, rHb, Flow, Velocity und $_{lok}DO_2$.....	28
3.5 Statistische Methoden	29
4. Ergebnisse	31
4.1 Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation nach Reperfusion.....	31
4.1.1 Vergleich der beiden Messungen	31
4.1.2 Beziehungen zwischen Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation.....	31
4.1.3 Beispielhafte Messungen.....	32
4.1.4 Vergleich der Messwerte zwischen Niere und Mundschleimhaut	34
4.2 Makrohäodynamik und Mikrozirkulation	35
4.2.1 Häodynamik	36
4.2.2 Metabolismus.....	37
4.2.3 Sauerstoffträger	38
4.3 Einflüsse verschiedener Faktoren auf die Mikrozirkulation und postoperativer Verlauf	40
4.3.1 ASA-Risikoklassifizierung	40

4.3.2 Kalte Ischämiezeit.....	41
4.3.3 Nierenherkunft	43
4.3.4 Operationszeit bis zur Reperfusion und OP-Dauer bis MZ 2	45
4.3.5 Stationärer Krankenhausaufenthalt	46
4.3.6 Postoperative Nierenfunktion.....	46
4.4 Multivariate Analyse	55
5. Diskussion	57
5.1 Methodenkritik.....	57
5.2 Einfluss des Ischämie/Reperfusionsschadens	59
5.3 Zusammenhang zwischen Makro- und Mikrozirkulation	61
5.3.1 Hämodynamik.....	61
5.3.2 Metabolismus.....	62
5.3.3 Sauerstoffträger	64
5.4 Einfluss verschiedener Variablen auf die Mikrozirkulation	66
5.4.1 Nierenherkunft bzw. kalte Ischämiezeit	66
5.4.2 Operationszeit bis zur Reperfusion	67
5.5 Einfluss der intraoperativen Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation auf das klinische Outcome.....	68
6. Zusammenfassung	70
7. Literaturverzeichnis	72
8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	87
9. Thesen	90
Curriculum Vitae.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Danksagung	92
Selbständigkeitserklärung.....	93

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
ATP	Adenosintriphosphat
AU	Arbitrary Unit
avDO ₂ Niere	Sauerstoffausschöpfung der Niere
avDO ₂ MS	Sauerstoffausschöpfung der Mundschleimhaut
avDO ₂ OK	Sauerstoffausschöpfung der oberen Körperhälfte
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
DGF	delayed graft function
DJ-Katheter	Doppel-J-Katheter
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
etCO ₂	endtidales Kohlendioxid
Flow	lokaler Blutfluss in der Mikrozirkulation
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HLA	Human Leukocyte Antigen
HZV	Herzzeitvolumen
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten 10
I/R	Ischämie/Reperfusion
kg	Kilogramm
KIZ	kalte Ischämiezeit
kPA	Kilopascal
l	Liter
lokDO ₂	lokales Sauerstoffangebot in der Mikrozirkulation
männl.	männlich
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
Max	Maximum

MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
Min	Minimum
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MS_{tO_2}	Sauerstoffsättigung / Gewebeoxygenierung in der Mikro- zirkulation der Mundschleimhaut
MW	Mittelwert
MZ	Messzeit
μm	Mikrometer
n	Anzahl
nm	Nanometer
O_2	Sauerstoff
OP	Operation
p	Signifikanzwert
PAK	Pulmonalarterienkatheter
pO_2	Sauerstoffpartialdruck
r	Korrelationskoeffizient
R^2	Bestimmtheitsmaß
rHb	relative Hämoglobinmenge in der Mikrozirkulation
SD	Standardabweichung
$S_{gv}O_2$	gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
S_aO_2	arterielle Sauerstoffsättigung
S_pO_2	pulsoxymetrisch ermittelte Sauerstoffsättigung
S_tO_2	Sauerstoffsättigung / Gewebeoxygenierung in der Mikro- zirkulation der Niere
$S_{zv}O_2$	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
Vgl.	Vergleiche
weibl.	weiblich
WIZ	warne Ischämiezeit
z. B.	zum Beispiel
ZVK	zentraler Venenkatheter

1. Einleitung

„Monitoring Tissue Oxygenation: The search for the Grail“

David R. Dantzker, 1997

Die Nierentransplantation ist eine der großen Errungenschaften der modernen Medizin [1]. Sie ist die einzige Therapieoption mit kurativem Ansatz für Dialysepatienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Neben einer Verbesserung der Lebensqualität wird durch die Transplantation auch eine Verlängerung der Überlebenszeit der Patienten erreicht [2-4].

Seit den 1960er Jahren entwickelte sich die Nierentransplantation zu einer Standardtherapie der terminalen Niereninsuffizienz [5]. Voraussetzungen dafür waren Verbesserungen hinsichtlich der Organkonservierung und der chirurgischen Technik, die Entdeckung des HLA-Systems und die Entwicklung von Immunsuppressiva [6]. Dank dieser Fortschritte wurden höhere Transplantatfunktionsraten erzielt und ein Rückgang der Abstoßungsinzidenz bewirkt [6, 7].

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die Zusammenhänge zwischen der postoperativen Funktionsaufnahme der Niere und der intraoperativ gemessenen Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation. Bisher fokussiert sich das perioperative Management darauf, makrozirkulatorische Variablen wie Blutdruck, Herzfrequenz und pH-Wert im jeweiligen Normbereich zu halten [8]. Allerdings schließen Normwerte eine Gewbehypoxie in den einzelnen Organen nicht aus [9]. Es ist bekannt, dass vor allem Pathologien der Mikrozirkulation zu Zell- und Organschäden führen und verantwortlich sind für die hohe Morbidität und Letalität bei Sepsis und Multiorganversagen [10-13]. Das Ziel dieser Studie ist daher, künftig bereits intraoperativ Minderversorgungen des Transplantates zu erkennen.

Das eingangs erwähnte Zitat weist auf die Bedeutung eines normierten Verfahrens zur Überwachung der Mikrozirkulation hin: In den letzten Jahren wurden daher einige noninvasive Methoden, wie die Intravitalmikroskopie, Orthogonal Polarisation Spectral Imaging, Laser-Doppler-Flowmetrie oder die Nah-Infrarot-Spektroskopie entwickelt. Allerdings schaffte bisher keines der genannten Verfahren Einzug in die klinische Routine [8].

Die Überwachung der Mikrozirkulation bei Organtransplantationen ist besonders relevant, da sie gezwungenermaßen mit einer Ischämiezeit (Konservierungs- und Transportzeit) assoziiert ist. Ischämie führt zu Gewebsazidose und verminderter

Energieversorgung des Gewebes. Man unterscheidet eine warme Ischämiezeit (WIZ; Zeit, in der keine Kühlung des Organs durch Perfusionslösung stattfindet) und eine kalte Ischämiezeit (KIZ; Zeit der hypothermen Perfusion). Eine lange WIZ und KIZ verzögern die postoperative Transplantatfunktionsaufnahme [14, 15].

Die kürzeren KIZ der Lebendspenden im Vergleich zu Leichennierentransplantationen tragen zu den höheren Transplantatüberlebensraten bei: Während im Zeitraum von 1997 bis 2007 die Fünfjahres-Funktionsrate der Lebendspendernieren 83 % betrug, funktionierten nur noch 70 % der postmortal entnommenen Nieren (Leichennieren) [16]. Auch das Überleben von Empfängern einer Lebendspende ist signifikant länger als das von Empfängern einer postmortalen Nierenspende [17].

Aber nicht nur die Ischämiezeit, sondern auch die Phase der Reperfusion führt zu Beeinträchtigungen der Mikrozirkulation mit molekularen, zellulären und morphologischen Veränderungen des Gewebes [18]. Es konnte gezeigt werden, dass Ischämie und anschließende Reperfusion den Blutfluss in der Mikrozirkulation beeinträchtigen [19].

In dieser Studie zeichneten wir intraoperativ mit einem Gewebespektrometer und einem Laser-Doppler-Spektroskop die Gewebeoxygenierung und die Mikrozirkulation auf. Ziel war es, folgende Fragen zu klären:

1. Wie verhalten sich Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation nach Beginn der Reperfusion im Verlauf? Kann man anhand der Messungen einen Ischämie/Reperfusionsschaden (I/R-Schaden) erkennen?
2. Nimmt die Ischämiezeit Einfluss auf die Werte der Gewebeoxygenierung bzw. Mikrozirkulation?
3. Welche Zusammenhänge bestehen zwischen Makrozirkulation und Gewebeoxygenierung bzw. Mikrozirkulation?
4. Kann man anhand der intraoperativ gemessenen Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation eine Einschätzung bezüglich der postoperativen Transplantatfunktion treffen?

2. Grundlagen

2.1 Die Nierentransplantation

Die erste erfolgreiche Organtransplantation war eine Nierentransplantation und fand im Jahre 1954 in Boston, USA, statt. Joseph E. Murray, der 1990 den Nobelpreis erhielt, verpflanzte einem 24-jährigen niereninsuffizienten Patienten die Niere dessen eineiigen Zwillingbruders. Der Nierentransplantierte starb neun Jahre später mit funktionierendem Transplantat an einem Herzinfarkt [20, 21]. In der Bundesrepublik Deutschland führten Brosig und Nagel 1963 die erste Nierentransplantation in Berlin durch [22, 23]. Seitdem wurden rund 65.320 Nieren in Deutschland transplantiert [24] und stellen damit den größten Anteil an transplantierten Organen dar.

2.1.1 Indikation zur Nierentransplantation

Die Indikation zur Nierentransplantation ist die dialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz [25]. Die häufigste Ursache für das chronische Nierenversagen in der Erwachsenenpopulation ist die Glomerulonephritis (28 %), gefolgt von Pyelonephritis und anderen interstitiellen Krankheiten (17 %). Auch die diabetische Nephropathie (10 %), die zystische Nierenerkrankung (9 %), die renovaskuläre Erkrankung (8 %) und systemische Erkrankungen (5 %) können zur terminalen Niereninsuffizienz führen [26, 27].

2.1.2 Arten der Organspende

Grundsätzlich gibt es zwei Möglichkeiten Spendernieren zu erhalten: Zum einen von hirntoten Patienten (Leichennieren), zum anderen von Lebendspendern. Da Nieren paarweise angelegt sind und jede einzelne Niere eine große Reservekapazität besitzt, hat sich die Lebendspende als akzeptables Nierenersatzverfahren bewährt.

Leichennierenspende

Darunter versteht man die Organentnahme bei hirntoten Individuen [28]. Der Hirntod ist definiert durch den irreversiblen Funktionsausfall des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms, wobei Herz- und Kreislauffunktion durch kontrollierte Beatmung künstlich aufrecht erhalten werden [29-31]. Nach den Richtlinien der Bundesärztekammer muss der Hirntod in Deutschland von zwei unabhängigen Ärzten festgestellt werden [32].

Die Explantation der Nieren erfolgt separat oder im Rahmen einer Multiorganspende mit der Entnahme von Herz, Pankreas, Leber und Lunge.

Die längere kalte Ischämiezeit (KIZ) ist ein Nachteil der Kadaverspenden. Sie sollte möglichst 24 Stunden nicht überschreiten. Die Dauer der KIZ ist ein wichtiger prognostischer Faktor für die Transplantatfunktion [33, 34]: Je länger die KIZ, desto größer ist die Rate der primären Transplantatdysfunktion [28].

Lebendspende

Eine effektive Möglichkeit, die Wartezeit der Dialysepatienten auf eine Niere zu verkürzen, stellt die Nierenlebendspende dar: Darunter versteht man die Übertragung einer Niere von einer gesunden Person mit intakter bilateraler Nierenfunktion auf den Empfänger [6]. Das deutsche Transplantationsgesetz von 1997 erlaubt hierbei die Spende nur unter nahen Verwandten und persönlich eng miteinander verbundenen Personen, z. B. Ehegatten und Verlobten [35]. Mittlerweile liegt der Anteil der Nierenlebendspenden in Deutschland bei 21,6 % [36].

Eine bessere Organqualität, ein planbarer optimaler Operationszeitpunkt für Empfänger und Spender, eine kurze KIZ und fehlender Hirntod führen zu einer verbesserten langfristigen Transplantatfunktion [37-39]. Eine Studie ermittelte Dreijahres-Transplantatfunktionsraten von mindestens 81 % bei Nierenlebendspenden¹ und 70 % bei postmortalen Nierenspenden [40]. Obwohl die postmortalen Nierentransplantate mehr HLA-Übereinstimmungen aufwiesen als die Nierentransplantate nichtverwandter Spender, funktionierten die Lebendspenderorgane länger. Wahrscheinlich werden einige Leichennieren schon vor der Organentnahme geschädigt, was zu einer Reduktion der Nephronmasse führt. Es folgt eine Hyperfiltration der verbleibenden Nephrone mit einer verminderten funktionellen Reserve des Transplantates [41]. Dies scheint Auswirkungen auf die Langzeitüberlebensprognose zu haben [42].

Trotz der Vorteile der Lebendspende, könnte sie nicht durchgeführt werden, wenn der Spender gesundheitliche Beeinträchtigungen davontragen würde. Das Risiko an terminaler Niereninsuffizienz zu erkranken sowie die Überlebensrate der Spender weichen nicht von der Normalbevölkerung ab [43].

¹ Im Einzelnen betrugen die Dreijahres-Transplantatfunktionsraten bei Nierenlebendspenden von eineiigen Zwillingen 91 %, von Ehegatten 85 %, von Eltern 82 % und von nichtverwandten Spendern 81 %.

2.1.3 Organisation einer Nierentransplantation

Das Transplantationsgesetz von 1997 regelt die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen in Deutschland [35]. Nach diesem Gesetz sind rund 50 deutsche Transplantationszentren verpflichtet, Organe zu transplantieren und Patienten in Wartelisten aufzunehmen. Für die bundesweite Koordination post-mortaler Organspenden in Deutschland ist die Deutsche Stiftung für Organtransplantation (DSO) zuständig. Sie organisiert den Organspendeprozess, einschließlich des Organtransports. Die Organvermittlungsstelle Eurotransplant in Leiden, Niederlande, führt europaweite Wartelisten der Eurotransplant-Mitgliedsländer Niederlande, Belgien, Luxemburg, Deutschland, Österreich, Slowenien und Kroatien [44]. Durch die länderübergreifende Kooperation haben die Patienten größere Chancen, ein immunologisch passendes Organ zu bekommen oder in dringenden Fällen schnell transplantiert zu werden. Derzeit sind über 15.000 Patienten auf der Warteliste [6].

Eurotransplant vergibt Organe von hirntoten Spendern nach bestimmten Vermittlungskriterien. Grundvoraussetzungen sind die Blutgruppenkompatibilität nach dem ABO-System und ein negatives „cross-match“. Transplantate mit einem positiven „cross-match“ unterliegen in den meisten Fällen einer hyperakuten Abstoßungsreaktion [45, 46] durch vorgeformte Antikörper im Serum des Empfängers gegen HLA-Moleküle der Spenderlymphozyten. Diese entstehen durch Präsensibilisierung des Empfängers durch Bluttransfusionen, Schwangerschaften oder frühere Transplantationen [47].

Wichtigstes Vergabekriterium ist der Grad der Übereinstimmung der HLA-Merkmale (Gewebeantigene). Die Wartezeit wird mit 30 % und die Konservierungs- und Transportzeit mit 20 % in die Vergabe einberechnet [48].

In den Eurotransplant-Mitgliedsländern ist die Anzahl der Organspenden auf unterschiedlichem Niveau. Patienten aus dem Land, in dem die Niere gespendet wurde, bekommen daher einen Bonus. Weiterhin gibt es Sonderboni für Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren oder für Patienten mit hoher Dringlichkeitsstufe („high urgency“) [48].

2.1.4 Konservierungstechnik und Transplantation

Bei der Nierenentnahme eines hirntoten Spenders erfolgt zunächst die Abklemmung der Aorta und Vena cava inferior jeweils proximal und distal der Einmündung der Nierengefäße. Anschließend werden die Nieren und die Gefäße mit einer gekühlten Konservierungslösung perfundiert, mobilisiert und entfernt. Nach Entnahme wird das Transplantat mit der Konservierungslösung in sterilen Plastiktaschen hypotherm gelagert und schnellstmöglich transportiert [28].

Unter hypothermen Bedingungen verringert sich die Geschwindigkeit von Stoffwechselreaktionen und damit der Sauerstoff- und Energiebedarf. Organschädigende Stoffwechselprodukte akkumulieren weniger. Die Nährstofflösungen regulieren das Zellvolumen, verhindern eine Übersäuerung des Gewebes durch Pufferung und schützen vor Sauerstoff-Radikalen [49, 50]. Bevorzugte Konservationslösungen bei Leichennierentransplantationen sind die „Euro-Collins“- und „University of Wisconsin“-Lösung [51, 52]. Hypotherm in einer Präservationslösung gelagert, können Nieren theoretisch bis zu 48 Stunden ohne Sauerstoffzufuhr aufbewahrt werden [53].

Operative Technik der Transplantation

Nach einem lateralen Unterbauchschnitt wird das Transplantat standardmäßig extraperitoneal in die rechte oder linke Fossa iliaca positioniert. Um die Durchblutung zu gewährleisten, müssen die Nierengefäße des Transplantates mit der Arteria und Vena iliaca externa anastomosiert werden [54]. Der Transplantatureter wird in die Harnblase antirefluxiv eingenäht und ein DJ-Katheter sichert die Ureterozystoneostomie [55].

2.2 Die Mikrozirkulation

2.2.1 Allgemeines

Zur Mikrozirkulation gehören die Gefäße bis zu einem Durchmesser von 150 µm, wie Arteriolen, Kapillaren und Venolen [56]. In diesen Gefäßen findet der Austausch von Sauerstoff, Kohlendioxid und Nährstoffen zwischen Blut und Zellen statt. Der Stoffaustausch wird durch die langsame Fließgeschwindigkeit des Blutes und die große Austauschfläche der Kapillaren begünstigt. Weitere Funktionen der Mikrozirkulation sind der Abtransport von Stoffwechselendprodukten, der Wärmetransport und die Regulation der Leukozytenadhäsion bzw. -migration [56]. Eine intakte Mikrozirkulation ist daher essentiell für die nutritive Versorgung des Gewebes und der Funktion des Organes bzw. des Organismus [57].

Der Gefäßbaum verzweigt sich dichotom in der Peripherie und der Gesamtquerschnitt des Gefäßbettes nimmt zu, wobei postkapilläre Venolen und Venen den größten Gesamtquerschnitt aufweisen. Aufgrund ihres Querschnittes und ihrer guten Dehnbarkeit befindet sich in den postkapillären Venolen und Venen circa 85 % des Blutvolumens [58].

Fließbedingungen und -eigenschaften bestimmen das Fließverhalten des Blutes in der Mikrozirkulation [59]. Fließbedingungen wie Perfusionsdruck und Gefäßgeometrie determinieren die Blutströmung. Charakteristika der Fließeigenschaften sind Hämatokrit, Viskosität und Verformbarkeit der Erythrozyten [60].

2.2.2 Bedeutung der Mikrozirkulation in der Transplantationschirurgie

Die Transplantationschirurgie ist durch die Unterbrechung der Blutzufuhr zwingend mit Ischämie verbunden. Man unterscheidet dabei warme und kalte Ischämiezeit:

Warme Ischämiezeit (WIZ)

Gemeint ist erstens der Zeitraum von der Unterbrechung der Blutzufuhr bis zum Einsetzen der Kälteperfusion des Transplantates bei der Organentnahme im Spender (1. WIZ). Zweitens versteht man darunter die Zeit der Gefäßanastomosierung während der Transplantation im Empfänger (2. WIZ) [61]. Bei unserem Patientenkollektiv wurde während der Gefäßanastomosierung das Nierentransplantat in situ mit Eisbeuteln gekühlt. Diese übliche Vorgehensweise führt zu

einer partiellen Kühlung und die 2. WIZ wird daher auch oft als „gemischt warme Ischämiezeit“ bezeichnet.

Kalte Ischämiezeit (KIZ)

Dieser Zeitraum ist charakterisiert durch den Beginn der Kälteperfusion im Spender bis zum Beginn der Gefäßanastomosierung im Empfänger [62].

Während die KIZ vor allem eine Schädigung der Podozyten, peritubulären Endothelzellen sowie proximalen Tubuluszellen bewirken kann, kann die WIZ zu Nekrosen proximaler Tubuluszellen führen. Schäden durch die KIZ gelten als eher reversibel als durch die WIZ bedingte Schäden [63]. Experimentell konnte gezeigt werden, dass sich vor allem die WIZ limitierend auf die Transplantatfunktion auswirkt: 30 Minuten Ischämie ohne Kühlung bewirken mehr Organschädigung als eine KIZ von 24 Stunden [14, 28, 64].

Neben der Ischämie verursacht vor allem auch die anschließende Reperfusion einen erheblichen Gewebsschaden mit Beeinträchtigung der Mikrozirkulation [65, 66].

Pathomechanismen der Schädigung durch Ischämie und Reperfusion

Nach Unterbrechung der Blutzufuhr im Spender wird das Nierentransplantat nicht mehr mit Sauerstoff versorgt und der Stoffwechsel stellt sich kompensatorisch von aerob auf anaerob um. Die anaerobe Glykolyse liefert jedoch weniger Energie in Form von ATP als unter Sauerstoffbedingungen (2 mol ATP pro mol Glucose in der anaeroben Glykolyse versus 36 mol ATP aerobe Glykolyse und Citratzyklus) [67]. Saures Endprodukt der anaeroben Glykolyse ist Laktat (Milchsäure), das unter Hypoxiebedingungen nicht weiter verstoffwechselt werden kann und zur Gewebsazidose führt. Durch den sauren pH-Wert kommt es zur Aktivitätsabnahme der Glykolyseenzyme [68]. Die Energieversorgung bricht zusammen und ATP-abhängige Prozesse wie die Natrium-Kalium-Pumpe der Zellmembran fallen aus [69-71]. Der intrazelluläre Natriumanstieg und die Erhöhung des osmotischen Druckes führen zum Wassereinstrom in die Zellen und zur Zellschwellung [72, 73].

Durch den sinkenden ATP-Spiegel im Rahmen der Ischämie werden die Adeninnukleotide zu Adenosin, Inosin und schließlich Hypoxanthin abgebaut und vermehrt das Enzym Xanthin-Oxidase gebildet [74-76]. Mit dem wieder verfügbaren Sauerstoff nach Freigabe der Gefäßanastomose wird mit Hilfe der Xanthin-Oxidase Hypoxanthin unter Bildung reaktiver Superoxidanionen (= Sauerstoffradikale) oxidiert

[77]. Der starke Anstieg der freien Radikale in der Reperfusionsphase führt zu Schäden der Zellmembranen mit Erhöhung der Permeabilität [78-80]. Die Folge ist ein Funktionsverlust mit möglicher Apoptose und Nekrose der Zellen [81, 82]. Aus diesen Gründen ist man in der Transplantationsmedizin bemüht, sowohl die KIZ als auch die WIZ möglichst kurz zu halten.

Paradoxerweise exazerbieren die zunächst ischämisch bedingten metabolischen Störungen mit der Verfügbarkeit von Sauerstoff in der Reperfusionsphase, es kommt zum Ischämie/Reperfusionsschaden (I/R-Schaden, Vgl. Abbildung 1).

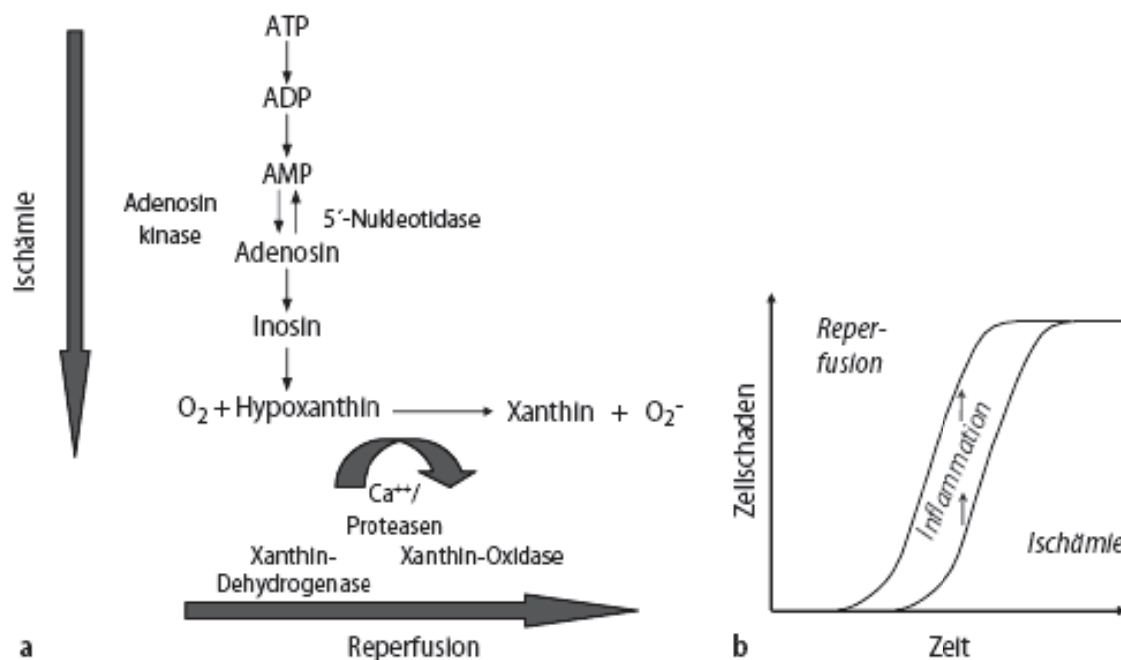


Abbildung 1: Pathobiochemische Prozesse während Ischämie und Reperfusion.

Während der Ischämiephase werden die Adeninnukleotide über mehrere Zwischenstufen zu Hypoxanthin abgebaut. Zugleich bewirken aktivierte Proteasen die Umwandlung des Enzyms Xanthin-Dehydrogenase zu Xanthin-Oxidase [74-76]. Mit dem wieder verfügbaren Sauerstoff in der Reperfusionsphase wird Hypoxanthin unter Bildung von reagiblen Superoxidanionen (O_2^-) mit Hilfe des Enzyms Xanthin-Oxidase oxidiert [77]. Die entstehenden Sauerstoffradikale initiieren ein breites Spektrum an Entzündungsreaktionen mit Exazerbation des primär ischämischen Gewebsschadens (Ischämie/Reperfusionsschaden) [83].

ATP Adenosintriphosphat, ADP Adenosindiphosphat, AMP Adenosinmonophosphat

Quelle: modifiziert nach Thiel, M., Czerner, S.: Pathophysiologie des Schocks, Notfall und Rettungsmedizin, 2006

Einfluss des I/R-Schadens auf die Mikrozirkulation

Ischämie und Reperfusion beeinträchtigen die Mikrozirkulation vor allem durch die Phänomene des *Reflow-Paradox* und *No-Reflow* [84, 85].

Mit der Reperfusion wird das Nierengewebe wieder mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. Toxische Metabolite werden abtransportiert, der saure pH-Wert normalisiert sich und Enzyme nehmen ihre Funktion wieder auf. Obwohl die Reperfusion unentbehrlich für die Erholung eines Gewebes ist, verstärkt sie zusätzlich den ischämischen Schaden durch Initialisierung einer inflammatorischen Reaktion. Das bezeichnet man als *Reflow-Paradox*: Makrophagen produzieren Sauerstoffradikale und eine Vielzahl proinflammatorische Zytokine wie $\text{TNF}\alpha$, Interleukin 1 und Interleukin 6 [83]. Leukozyten werden vermehrt aktiviert, akkumulieren und adherieren auf der Oberfläche postkapillärer Venolen [86-90]. Durch trans-endotheliale Migration kommt es zur Leukozyteninfiltration ins postischämische Gewebe mit Freisetzung zytotoxischer Produkte wie Sauerstoffradikale und Proteasen [78]. Eine massive Schädigung von Endothel- und Parenchymzellen ist die Folge [91, 92]. Durch die gesteigerte vaskuläre Permeabilität nimmt das interstitielle Ödem und damit der Druck im Gewebe zu [84, 93].

Vom Reflow-Paradox unterscheidet sich das *No-Reflow-Phänomen*, was ein Ausbleiben der Perfusion in den Kapillaren beschreibt: Durch den hypoxiebedingten intrazellulären Natriumanstieg und den damit verbundenen Wassereinstrom schwellen die Parenchym- und Endothelzellen an [94-96]. Der Kapillarquerschnitt verkleinert sich und der Gefäßwiderstand in der Mikrozirkulation steigt (Hagen-Poiseuillesches Gesetz), was die Rezirkulation des Blutes behindert [97-100]. Des Weiteren ist die vasodilatative Wirkung des Acetylcholins durch die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) nach Ischämie und anschließender Reperfusion des Nierentransplantates gestört [19]. Diese Abnormalität trägt zur postischämischen Vasokonstriktion in der Mikrozirkulation bei.

Die Fließeigenschaften des Blutes werden durch die vermehrte Extravasation von Wasser und Elektrolyten ins Gewebe und der daraus resultierenden Hämatokrit-erhöhung verändert [101, 102].

Insgesamt gesehen kommt es zu einem Circulus vitiosus mit Beeinträchtigung der Mikrozirkulation und Gewebsschädigung. Die Funktionsstörung durch prolongierte Ischämie und Reperfusion kann zu einer verzögerten Funktionsaufnahme des Transplantates führen [15].

2.3 Die Gefäßversorgung der Niere

Die paarig angelegten Nieren liegen retroperitoneal. Im Durchschnitt ist das Organ beim Erwachsenen 10 cm lang, 5 cm breit und 4 cm dick. Anatomisch kann man die Rinde und eine äußere bzw. innere Markzone unterscheiden [103]. Dabei nimmt die Nierenrinde, welche sich unmittelbar unter der Organkapsel befindet, circa 6 bis 10 mm ein [104].

Die Gefäße der Niere werden stark durchblutet: Sie erhalten circa 20 bis 25 % des Herzminutenvolumens (entspricht 1 bis 1,2 l/min), obwohl sie mit 300 g nur 0,2 % des Körpergewichts ausmachen [57, 103]. Die starke Durchblutung ist Ausdruck vielfältiger Funktionen und Stoffwechselleistungen des Organs wie der Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen, der Regulation des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes sowie des Blutdruckes [105]. Dabei ist die kleinste funktionelle Einheit der Niere das Nephron, von denen jede Niere circa 1 Million besitzt [105].

Abbildung 2 stellt die Aufteilung der renalen Blutversorgung dar:

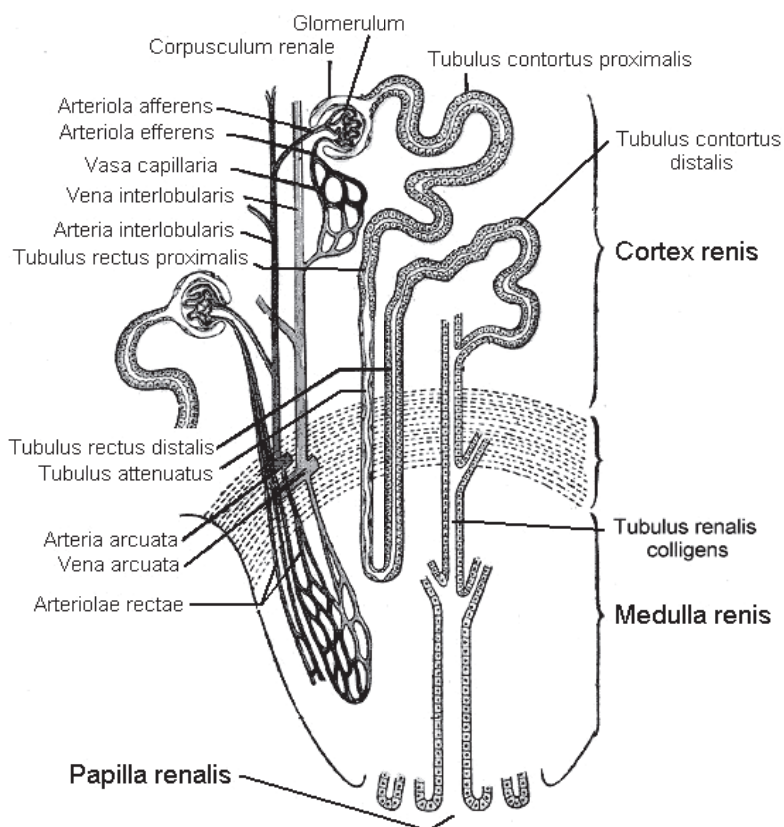


Abbildung 2: Anatomie eines Nephrons und seiner Gefäßversorgung.

Quelle: modifiziert nach Gray, H.: Anatomy of the Human Body, 1918

Aus der Arteria renalis gelangt das Blut über die Arteriae interlobares in die Arteriae arcuatae, die zwischen Rinde und Mark verlaufen. Sie geben senkrecht die Arteriae interlobulares in die Nierenrinde ab, aus denen schließlich die Vasa afferentia hervorgehen. Es folgen zwei hintereinandergeschaltete Kapillarnetze [105]: Das erste befindet sich im Glomerulus (Bestandteil des Nephrons), wo Primärharn filtriert wird. Die nutritive Versorgung des Nierengewebes erfolgt über eine weitere Aufzweigung des abführenden Gefäßes des Glomerulums (Vas efferens): Aus den Vasa efferentia der oberflächlich gelegenen Glomeruli gelangt das Blut in das *peritubuläre* Kapillarnetz der Rinde, das vor allem die Tubuluszellen des Nephrons versorgt. Aus den Glomeruli der Mark-Rinden-Grenze entsteht das Kapillarnetz der *Vasa recta* zur Versorgung des Nierenmarks [106].

Studien an der Rattenniere zeigten, dass die Niere in zwei Zonen unterschiedlicher Sauerstoffversorgung gegliedert ist [107]: Während polarografisch mit Gold-Mikroelektroden in der Rinde und in der äußeren Markzone unter normoxischen Bedingungen ein mittlerer Sauerstoffpartialdruck (pO_2) von 38 mmHg gemessen wurde, lag der pO_2 des inneren Marks lediglich bei 9 mmHg [107, 108]. Die höheren O_2 -Partialdrücke der Rinde erklärt man sich durch die bessere Durchblutung. Immerhin entfallen 90 % der renalen Durchblutung auf die Nierenrinde und nur 10 % auf das Nierenmark [105].

3. Patienten und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende prospektive Beobachtungsstudie wurde im Zeitraum von Januar 2007 bis Dezember 2008 am Universitätsklinikum Rostock durchgeführt. Es handelte sich um Patienten der Urologischen Universitätsklinik, die eine Nierentransplantation erhielten. Nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Rostock (Ethikantrag-Nummer: A 01/2007) nahmen wir Messungen an insgesamt 53 Patienten/innen der ASA (American Society of Anesthesiologists)-Risikogruppen II und III im Alter von 17-73 Jahren vor. Davon waren 31 männlich und 22 weiblich (Vgl. Tabelle 1).

Das anästhesiologische Management gestaltete sich folgendermaßen: Als Hypnotikum kam Propofol (n = 42), Etomidat (n = 10) oder Thiopental (n = 1) zur Anwendung. Als Analgetikum wurde Sufentanil (n = 53) und als Inhalationsnarkotikum Sevofluran (n = 37) oder Desfluran (n = 16) benutzt.

Im Rahmen der Prämedikationsvisite wurden die Patienten über die Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie waren die fehlende Einwilligung, ein erhöhtes Operationsrisiko sowie Kontraindikationen zur Nierentransplantation.

Tabelle 1: Demografie der 53 Empfänger eines Nierentransplantates.

Demografie des Patientenkollektivs (n = 53)	
Alter (Jahre; MW $\pm$ SD)	46,1 $\pm$ 14,4
Geschlecht (männl./weibl.)	31/22
Gewicht (kg; MW $\pm$ SD)	75,6 $\pm$ 14,0
BMI (kg/m ² ; MW $\pm$ SD)	25,4 $\pm$ 4,3
ASA-Status (n; II/III)	17/36
Wartezeit (Jahre; MW $\pm$ SD; Min - Max)	5,1 $\pm$ 3,2; 0,2 - 11,3
Retransplantationen (n)	7
kalte Ischämiezeit (h; MW $\pm$ SD; Min - Max)	9:51 $\pm$ 6:12; 2:02 - 22:35
Nierenherkunft (Lebendspende/Leichenniere)	19/34

Abbildung 3 veranschaulicht die Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz der 53 untersuchten Patienten in Anlehnung an den ICD-10:

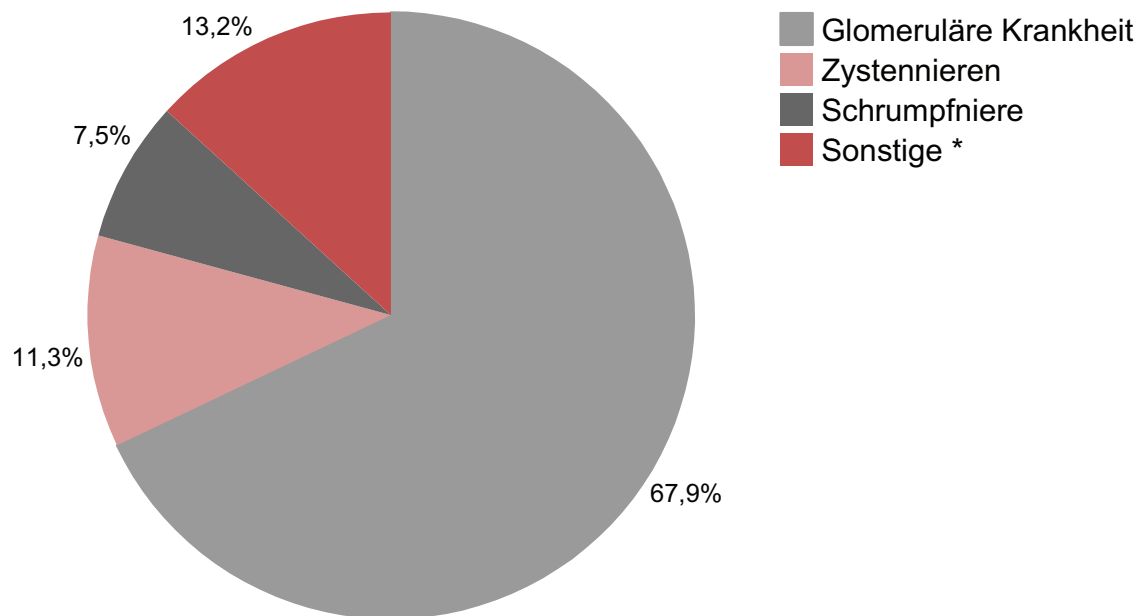


Abbildung 3: Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz.

* = Sonstige Krankheiten: Nierendysplasie, Urolithiasis, vaskuläre Nephropathie, Alport-Syndrom, tubulointerstitielle Nierenkrankheit und Zustand nach Tumornephrektomie.

3.2 Das Messgerät O2C

Das O2C („Oxygen to see“, © LEA Medizintechnik GmbH, Gießen) ist ein Gerät zur nichtinvasiven Messung der Sauerstoff- und Blutversorgung in der Mikrostrombahn von durchblutetem Gewebe. Es beinhaltet zwei physikalische Prinzipien: die Weißlicht-Spektrometrie (auch Spektroskopie) und die Laser-Doppler-Spektroskopie [109]. Mit beiden Methoden werden gleichzeitig folgende Variablen in den Gefäßen der Mikrozirkulation bestimmt:

- Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (**S_tO₂**)
- relative Hämoglobinmenge (**rHb**)
- relativer Blutfluss (**Flow**)
- Geschwindigkeit des Blutflusses (**Velocity**)

3.2.1 Messprinzipien

Die Spektrometrie

Dieses Verfahren ermittelt die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (S_tO₂) und die relative Hämoglobinmenge (rHb). Eine Glasfasersonde strahlt weißes Licht ins Gewebe ein. Dort kann es von Partikeln entweder reflektiert, absorbiert oder gestreut werden [110]. Hämoglobin absorbiert Licht am stärksten, wobei seine Absorptionseigenschaften vom Grad der Sauerstoffsättigung und der Wellenlänge elektromagnetischer Strahlung abhängen [111]. Weißlicht wird vom Hämoglobin durch Absorption spektral verändert und nimmt die Blutfarbe an, die je nach Grad der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins variiert: Vollständig gesättigtes arterielles Blut ist hellrot, desoxygeniertes venöses Blut hingegen dunkelrot-violett. Wie man anhand Abbildung 4 erkennen kann, besitzt das Spektrum des 100 % mit Sauerstoff gesättigten Hämoglobins im Wellenlängenbereich von 500 bis 620 nm zwei Absorptionsmaxima (542 nm und 577 nm) [112], während entsättigtes Hämoglobin lediglich ein Absorptionsmaximum bei 556 nm aufweist [113]. O2C misst das Hämoglobinspektrum im Wellenlängenbereich von 500 bis 800 nm und ermittelt so die Sauerstoffsättigung in den Gefäßen der Mikrozirkulation (S_tO₂) [114].

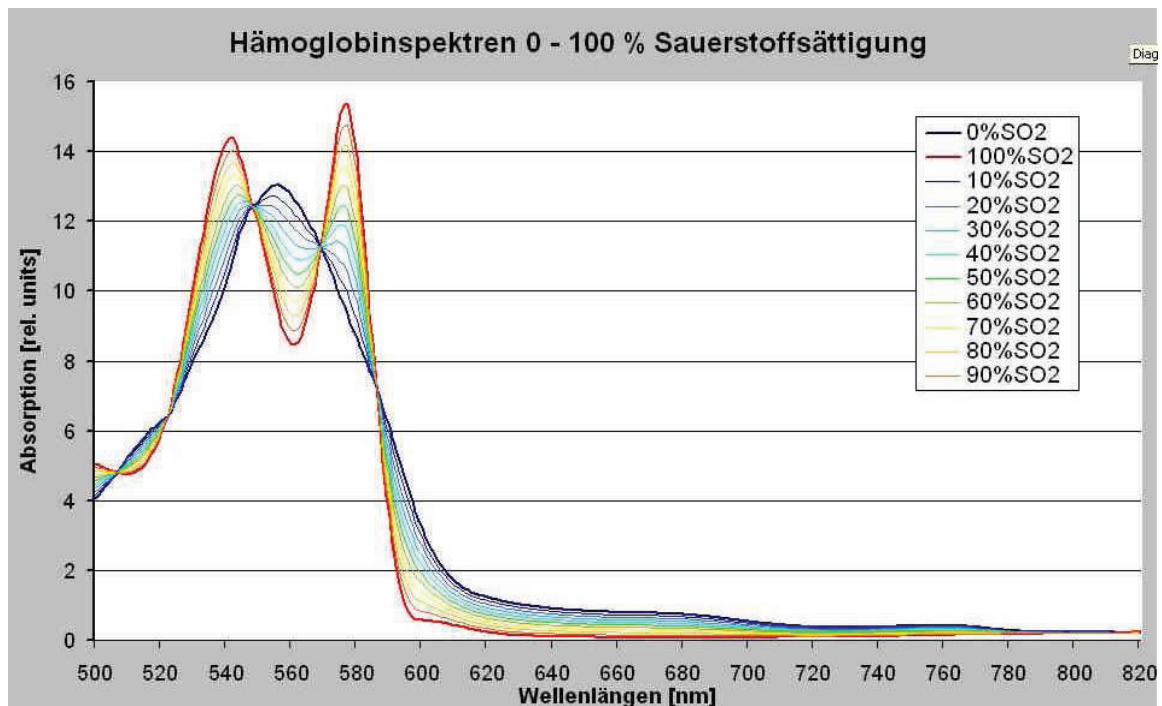


Abbildung 4: Hämoglobinspektren bei unterschiedlichem Grad der Sauerstoffsättigung.
Quelle: O2C Info-CD, © LEA Medizintechnik, Gießen, 2005

Je größer die Hämoglobinkonzentration im beleuchteten Gewebevolumen ist, desto mehr Licht wird absorbiert und desto weniger reflektiert. O2C berechnet die relative Hämoglobinmenge (rHb) aus der reflektierten Gesamtintensität des Lichtes. Die rHb ist somit ein Maß für die sich im beleuchteten Gewebevolumen befindende Gesamtblutmenge und erfasst sowohl ruhende als auch bewegte Erythrozyten [114].

Die Gewebespektrometrie detektiert ausschließlich die Gefäße der Mikrozirkulation, da größere Gefäße Weißlicht komplett absorbieren [114].

Laser-Doppler-Spektroskopie

Die Laser-Doppler-Spektroskopie bestimmt den Blutfluss (Flow) und die Flussgeschwindigkeit (Velocity) in den Gefäßen der Mikrozirkulation. Zu Grunde liegt der Dopplereffekt, der 1842 von dem österreichischen Physiker und Mathematiker Christian Doppler entdeckt wurde [115]: Licht, das an bewegten Teilchen gestreut wird, unterliegt einer Frequenzverschiebung [116].

Die Glasfasersonde des O2C emittiert Laserlicht mit einer Wellenlänge von 820 nm ins Gewebe [117]. Erythrozyten in der Mikrozirkulation verändern durch ihre Bewegung die Frequenz des eingestrahlteten Laserlichtes. O2C detektiert das reflektierte Laserlicht und analysiert die Frequenzänderung. Dadurch wird die Flussgeschwindigkeit des Blutes in der Mikrozirkulation (Velocity) bestimmt [117]. Je mehr

Erythrozyten sich in der Mikrozirkulation befinden, desto intensiver steigt das empfangene Laserlichtsignal an. Die Signalstärke der bewegten roten Blutkörperchen wird als Blutfluss (Flow) angegeben [117].

Alle Variablen der Mikrozirkulation sind vor allem Ausdruck des postkapillären Stromgebietes und der Venolen, da sich dort etwa 75 % des mikrozirkulatorischen Hämoglobins befinden [118].

Abbildung 5 stellt zusammenfassend das technische Prinzip des kombinierten Verfahrens aus Spektrometrie und Laser-Doppler-Spektroskopie des O2C dar.

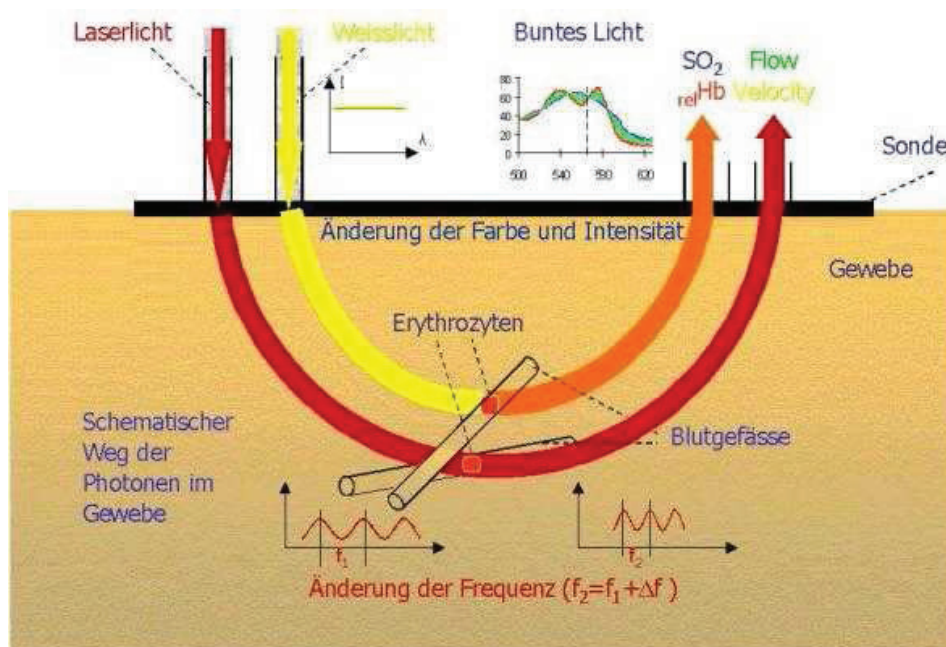


Abbildung 5: Funktionsweise der Spektrometrie und Laser-Doppler-Spektroskopie.

Weißlicht wird ins Gewebe eingestrahlt. Hämoglobin verändert je nach Sauerstoffsättigungsgrad die Farbe des Weißlichtes (S_tO_2). Die Intensität des zurückgestrahlten Lichtes ist ein Maß für die Gesamtblutmenge im beleuchteten Gewebevolumen (rHb). Gleichzeitig eingestrahlt Laserlicht erfährt durch bewegte Erythrozyten eine Frequenzverschiebung. Somit kann die Geschwindigkeit der Erythrozyten bestimmt werden (Velocity). Die zurückgestrahlte Gesamtintensität des Laserlichtes ist ein Maß für bewegte Erythrozyten in der Mikrozirkulation (Flow).

Quelle: O2C Info-CD, © LEA Medizintechnik, Gießen, 2005

3.2.2 Beschreibung des O2C-Gerätes

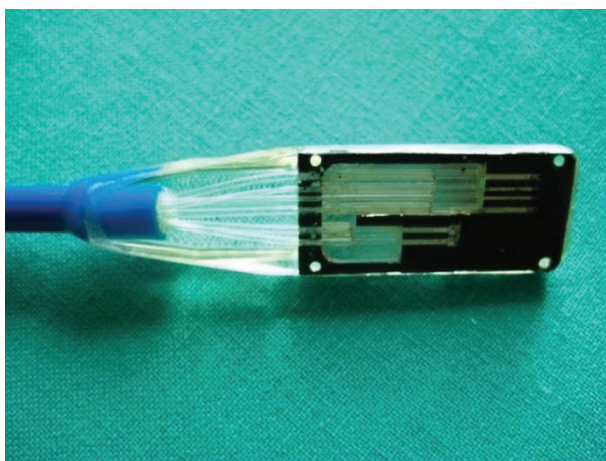
O2C verfügt über Anschlüsse für zwei Sonden. Die Sonden bestehen aus Glasfasern, die gleichzeitig Weißlicht und Laserlicht ins Gewebe einstrahlen bzw. detektieren. Dafür besitzen sie zwei Lichtquellen: eine Halogenlampe für das Weißlicht und eine Halbleiterdiode für das Laserlicht [117].

Wir verwendeten für die Kontrollmessung in der Mundschleimhaut auf Kanal 1 eine Mikrosonde (Typ LM-10). Ihr übertragbarer Wellenlängenbereich liegt bei 500 bis 850 nm und die Fasern zur Einstrahlung und Detektion haben einen Durchmesser von 125 µm bzw. 200 µm. Für die Messung an der transplantierten Niere benutzten wir eine Flachsonde (Typ LF-1) auf Kanal 2. Ihr detektierbarer Wellenlängenbereich liegt ebenfalls bei 500 bis 850 nm und die Fasern besitzen einen Durchmesser von 200 µm bzw. 400 µm.

Die Sonden messen in Gewebetiefen bis zu 8 mm. In der vorliegenden Studie wurde daher vor allem die Mikrozirkulation der Nierenrinde (6 bis 10 mm) erfasst. Abweichungen der Messtiefe sind durch Strukturunterschiede des Gewebes möglich.



Abbildung 6: Oben: Mikrosonde LM-10, ©LEA Medizintechnik GmbH, Gießen. Links befindet sich der Anschlußstecker für Kanal 1. Das Ende der Sonde platzierten wir im Mund mit Kontakt zur Schleimhaut.



Unten: Flachsonde LF-1, © LEA Medizintechnik GmbH, Gießen. Die Flachsonde verwendeten wir für die Messung der Nierenoberfläche.

Quelle: eigene Aufnahmen

Der Darstellungsmodus (Vgl. Abbildung 7) des O2C-Gerätes gibt einen Überblick über die aktuell gemessenen Werte und die Qualität der empfangenen Signale.

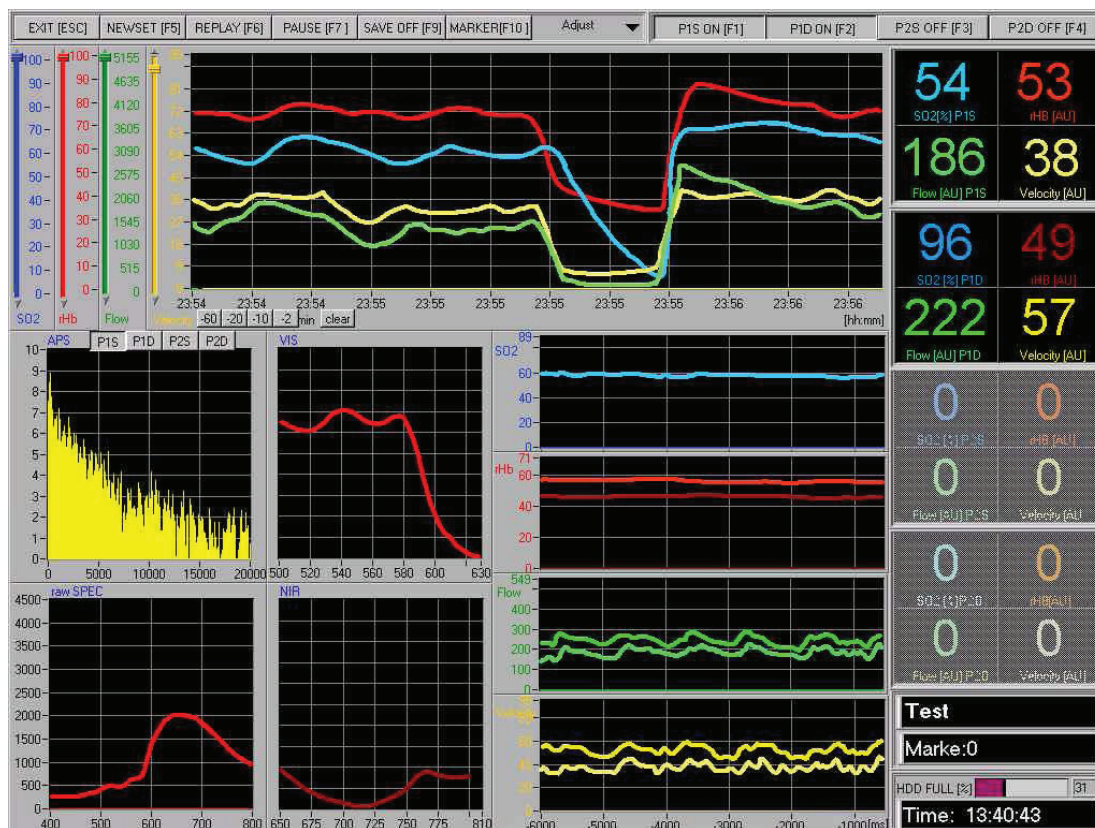


Abbildung 7: Darstellungsmodus des O2C-Gerätes.

Quelle: O2C Info-CD, © LEA Medizintechnik, Gießen, 2005

Im oberen Bildschirm Drittel befindet sich das Minutenfenster. Es zeigt die Werte der Perfusionsvariablen (S_tO_2 , rHb, Flow und Velocity) im zeitlichen Verlauf. Die angezeigten Werte sind Mittelwerte über zwei Sekunden und werden intern abgespeichert. Im Sekundenfenster rechts darunter werden die vier Perfusionsvariablen ungemittelt zeitlich dargestellt, was für die Beurteilung der Signalqualität wichtig ist. Im rechten Bildschirmrand erscheinen jeweils die aktuell gemessenen Werte der vier Variablen der Mikrozirkulation. Der oberste Quadrant repräsentiert die Mikrosonde in der Mundschleimhaut und der dritte Quadrant von oben die Flachsonde auf der Niere.

Unter dem Wertebereichsregler links oben befindet sich das Fenster APS. Es zeigt ein Histogramm der Geschwindigkeitsverteilung der Erythrozyten. Auf der x-Achse sind die Doppler-Shift-Frequenzen aufgetragen, aus denen die Erythrozytengeschwindigkeit analysiert wird. Die y-Achse zeigt deren Häufigkeiten. Im darunter liegenden RAW SPEC-Fenster ist das Rohspektrum des eingestrahlichten Weißlichtes

dargestellt. Es dient der Erkennung von eventuellen Fremdlichteinflüssen wie z. B. OP-Lampen. Das VIS-Diagramm rechts oben zeigt das detektierte Hämoglobinspektrum im Bereich von 500 bis 630 nm. Je nach Oxygenierungsgrad des Hämoglobins zeigt es eine Kurve mit mehr oder weniger stark ausgeprägten Absorptionsmaxima. Darunter befindet sich das NIR-Fenster mit dem Hämoglobinspektrum im nahinfraroten Bereich von 650 bis 810 nm.

3.3 Versuchsablauf

Ziel der Untersuchung war es, die Mikrozirkulation der transplantierten Niere unmittelbar nach Beginn der Reperfusion zu erfassen. Als Kontrolle wurde gleichzeitig die Mikrozirkulation der Mundschleimhaut gemessen. Im Gegensatz zum Nierentransplantat war sie keiner Ischämie ausgesetzt und während der Operation mit der Sonde leicht zugänglich.

Vor Inbetriebnahme des O2C-Gerätes wurden beide Sonden gründlich mit Haut- und Schleimhautdesinfektionsmittel (Octenisept ®) gereinigt und das Messgerät anschließend kalibriert. Die Flachsonde LF-1 zur Messung der transplantierten Niere bekam einen sterilen transparenten Überzug (Microtek Medical B.V., Niederlande) und wurde dem Operateur zur Messung gereicht (Vgl. Abbildung 8).

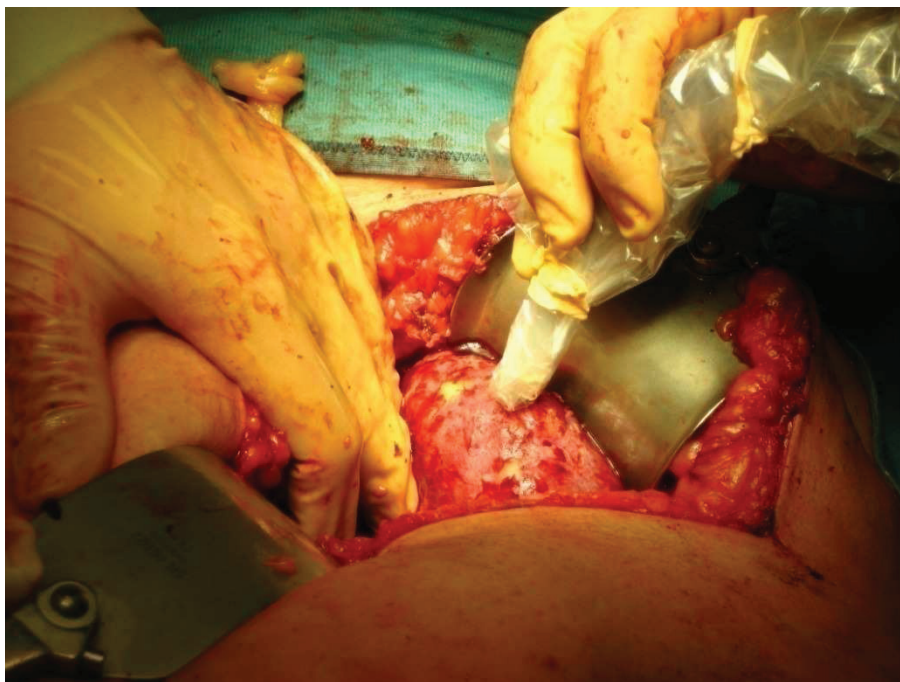


Abbildung 8: Intraoperative Messung des frisch anastomosierten Nierentransplantates mit der Flachsonde LF-1.

Quelle: eigene Aufnahme

Die Mikrosonde LM-10 platzierten wir auf der Mundschleimhaut. Für alle Messungen war es wichtig, die Sonden ohne Druck auf dem Gewebe zu positionieren und einige Sekunden ruhig zu halten, bis sich konstante Werte einpegelten.

Als Grundlage der Studie diente folgendes Arbeitsprotokoll, in dem unter anderem die Messzeitpunkte (MZ 1 bzw. 2) und Messorte festgelegt waren.

MZ 1: 5 Minuten nach Beginn der Reperfusion, Messung der transplantierten Niere mit der Flachsonde LF-1 an drei definierten Stellen:

- oberer Nierenpol
- Nierenmitte
- unterer Nierenpol

Kontrollmessung der Mundschleimhaut mit der Mikrosonde LM-10

Messdauer je Messort: 15 bis 25 Sekunden

MZ 2: 30 Minuten nach Beginn der Reperfusion, Messung der transplantierten Niere mit der Flachsonde LF-1 an den drei definierten Stellen

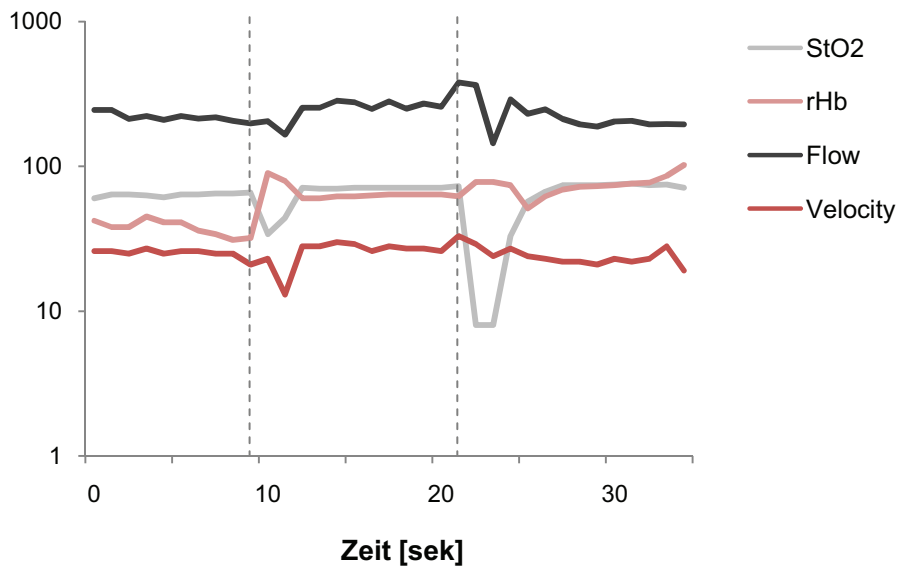
Kontrollmessung der Mundschleimhaut mit der Mikrosonde LM-10

Messdauer je Messort: 15 bis 25 Sekunden.

Zusätzlich zeichneten wir bei zwei Patienten kontinuierlich Werte bis zu 17 Minuten auf. Neben den drei definierten Messorten führten wir bei fünf Patienten Messungen an makroskopisch sichtbar livide verfärbten Stellen des transplantierten Organs durch.

Folgende Abbildungen zeigen Beispielmessungen der drei Messorte des Nierentransplantates 5 Minuten bzw. 30 Minuten nach Beginn der Reperfusion.

Beispiel a.



Beispiel b.

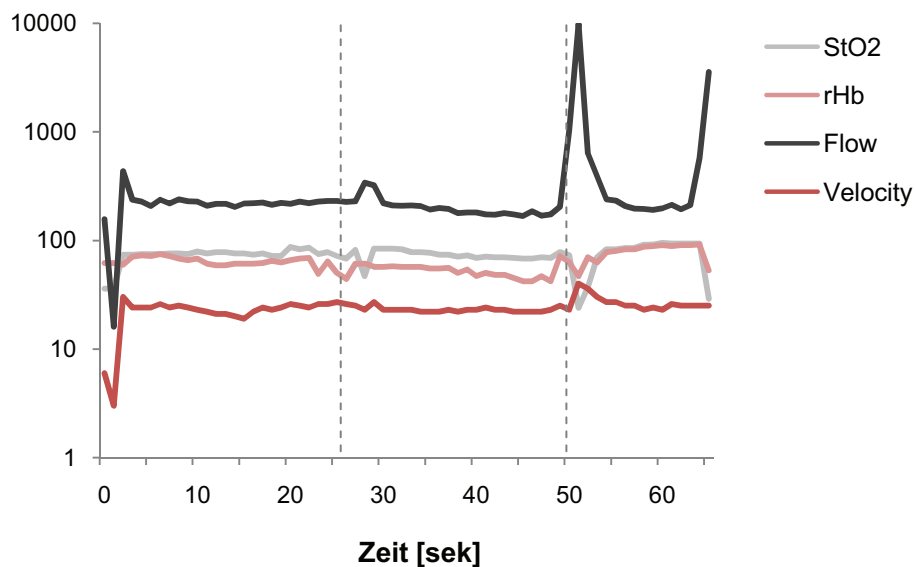


Abbildung 9: Messungen des oberen Pols, der Nierenmitte und des unteren Pols (Beispiel a. 5 Minuten nach Reperfusion, Beispiel b. 30 Minuten nach Reperfusion).

----- Umsetzen der Sonde zwischen den Messorten. Dabei entstanden Bewegungsartefakte.

Zu beiden Messzeitpunkten wurden im Protokoll folgende Kreislaufvariablen notiert:

- Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), systolischer und diastolischer Blutdruck (mmHg)
- Herzfrequenz (1/min)
- Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (S_pO_2 in %)

- Inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2 in %)
- Endtidales Kohlendioxid (etCO_2 in kPa)
- Eventuelle Applikation von kreislaufwirksamen Medikamenten wie Noradrenalin oder Akrinor

Ebenso wurde der pH-Wert, die zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($\text{S}_{\text{zv}}\text{O}_2$ in %), der Sauerstoffpartialdruck (pO_2 in kPa), die Hämoglobinkonzentration (Hb in mmol/l) und der Hämatokrit (Hk in %) aus dem zentralvenösen Blut zeitnah zur 1. Messung bestimmt. Neben der Ursache der terminalen Niereninsuffizienz, enthielt das Protokoll auch Angaben zur Art der Nierentransplantation (Lebendspende oder Leichenniere) sowie der Dauer der kalten Ischämiezeit (KIZ in hh:min).

Weiterhin ermittelten wir die Operationszeit (min) und die Operationsdauer bis MZ 2 (min). Die 2. warme Ischämiezeit (2. WIZ) wurde nicht exakt gemessen. Als indirekten Parameter für die 2. WIZ bestimmten wir die Operationszeit vom Hautschnitt bis zur Freigabe der Transplantatdurchblutung (Operationszeit bis zur Reperfusion in min) (Vgl. Abbildung 10).

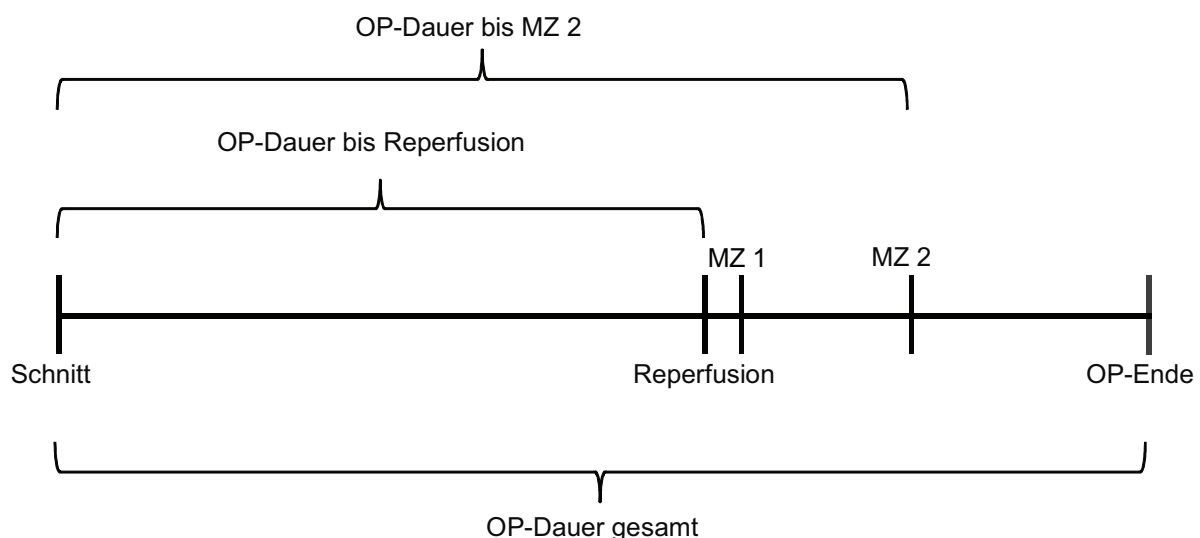


Abbildung 10: Schema der betrachteten OP-Zeiten.

Wir beobachteten die Patienten über einen Zeitraum von bis zu zwei Monaten nach der Transplantation und bezogen folgende Parameter in die Auswertung ein: Länge des stationären Aufenthaltes, Anzahl der postoperativ benötigten Hämodialysen, Funktionsaufnahme des Transplantates und histologisch nachgewiesene Abstoßung. Eine verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantates („delayed graft function“, DGF) definierten wir als Notwendigkeit von mindestens zwei postoperativen

Dialysen. Eine sofortige Funktionsaufnahme war gegeben bei weniger als zwei postoperativen Dialysen.

Außerdem notierten wir Kreatinin, Kreatinin-Clearance (MDRD) und Harnstoff am 1., 2., 3., 4., 5., 10. und 15. Tag nach der Transplantation. Zum Vergleich wurden die postoperativen Werte auf den letzten präoperativen Laborwert bezogen. 50 % bedeuten demnach einen Anstieg um die Hälfte, - 50 % einen Abfall um die Hälfte in Betracht des letzten präoperativen Wertes. Die Tage nach eventuellen Hämodialysen wurden nicht beobachtet, weil dadurch die Nierenretentionswerte artefiziell erniedrigt wurden.

3.4 Variablen der Oxygenierung und Mikrozirkulation: S_tO_2 , rHb, Flow, Velocity und $_{lok}DO_2$

Für die Auswertung der Ergebnisse bildeten wir zunächst das arithmetische Mittel der über 15 bis 25 Sekunden gemessenen Variablen jedes einzelnen Messortes der Niere (oberer Nierenpol, Nierenmitte und unterer Nierenpol). Dafür berücksichtigten wir nur Werte in einer stabilen Phase mit einer maximalen Abweichung von 5 %. Da sich die Mittelwerte der drei Messorte eines Patienten nicht signifikant unterschieden, bildeten wir aus Gründen der Übersichtlichkeit einen Gesamtmittelwert für jede Variable zu beiden Messzeitpunkten. Im Folgenden werden sie **S_tO_2** (Sauerstoffsättigung in der Mikrozirkulation der Niere), **rHb** (relative Hämoglobinemenge in der Mikrozirkulation der Niere), **Flow** (Blutfluss in der Mikrozirkulation der Niere) und **Velocity** (Blutflussgeschwindigkeit in der Mikrozirkulation der Niere) bezeichnet. S_tO_2 ist in Prozent angegeben, alle anderen Variablen in AU (Arbitrary Units) und damit dimensionslos. Als Bezeichnung für die S_tO_2 wählten wir die „Gewebeoxygenierung“; rHb, Flow, Velocity und $_{lok}DO_2$ beschreiben die „Mikrozirkulation“.

Analog der Berechnung des systemischen Sauerstoffangebotes (DO_2), ermittelten wir das lokale Sauerstoffangebot ($_{\text{lok}}\text{DO}_2$) in der Mikrozirkulation der Niere:

Systemisches Sauerstoffangebot (DO_2):

$$\text{DO}_2 \approx \text{HZV} \times \text{C}_a\text{O}_2 \approx \text{HZV} \times \text{Hb} \times \text{S}_a\text{O}_2 \times 1,34^2$$

Für das lokale Sauerstoffangebot der Niere ($_{\text{lok}}\text{DO}_2$) ergibt sich unter Vernachlässigung der konstanten Hüfner-Zahl das dimensionslose $_{\text{lok}}\text{DO}_2$:

$$_{\text{lok}}\text{DO}_2 = \text{Flow} \times \text{rHb} \times \text{S}_t\text{O}_2 / 100$$

3.5 Statistische Methoden

Zur Datenerfassung verwendeten wir das Datenbanksystem Office Excel 2007 ® (© Microsoft). Die Datenauswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 15.0 ® (SPSS Inc.). Für die Erstellung der Grafiken benutzten wir beide Programme. Quantitative Daten des Patientenkollektives wurden mittels deskriptiver statistischer Verfahren untersucht und als Mittelwerte mit Standardabweichung bzw. Median, Minimum und Maximum angegeben.

Zur Auswahl des geeigneten statistischen Tests überprüften wir die Daten initial mittels Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung. Nicht normalverteilt waren $_{\text{lok}}\text{DO}_2$ zum MZ 1, stationäre Liegedauer, kalte Ischämiezeit und die Anzahl post-operativer Hämodialysen. Bei Normalverteilung wurden die Daten mittels t-Test verglichen, bei Nichtnormalverteilung mit dem Mann-Whitney-U-Test bzw. Wilcoxon-Test. Beim Vergleich von mehr als zwei Gruppen verwendeten wir die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA).

Korrelationen zwischen zwei Variablen prüften wir mittels Korrelationsanalyse nach Pearson für normalverteilte Variablen bzw. Spearman für nicht normalverteilte Variablen. Ein positiver Korrelationskoeffizient r beschreibt einen positiven Zusammenhang, ein negativer weist auf eine negative Beziehung hin. Das Bestimmtheitsmaß R^2 berechneten wir mittels einfacher Regressionsanalyse. Es

² Der Sauerstoffgehalt (C_aO_2) ergibt sich aus der Summe des an Hämoglobin chemisch gebundenen O_2 und des im Blut physikalisch gelösten O_2 :

$$\text{C}_a\text{O}_2 = \text{Hb} \times \text{S}_a\text{O}_2 \times 1,34 + \text{p}_a\text{O}_2 \times 0,0031$$

1,34 ist die Hüfner-Zahl. Sie gibt an, wie viel ml O_2 von 1 g Hämoglobin im Blut gebunden werden. Das physikalisch gelöste O_2 kann vernachlässigt werden.

beschreibt, wie weit sich die abhängige Variable durch ein lineares Regressionsmodell erklären lässt. Ist $R^2 = 0$, liegt kein linearer Zusammenhang vor. Je mehr sich R^2 der 1 nähert, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit des linearen Zusammenhangs.

Zusätzlich führten wir einige multivariate Analysen durch, um den Einfluss mehrerer Variablen auf eine abhängige Variable zu erklären. β beschreibt dabei den Einfluss auf die abhängige Variable. Ein negatives Vorzeichen bedeutet einen negativen Einfluss, ein positives Vorzeichen einen positiven Einfluss. Der Zusammenhang wurde durch eine Schätzgleichung der Form $y = (\beta_i x_i) + \xi + \alpha$ dargestellt. Dabei definiert y die abhängige Variable, β_i beschreibt die Stärke des Einflusses der unabhängigen auf die abhängige Variable, x_i sind die Einflussfaktoren auf die abhängige Variable. ξ ist das Residuum (nicht erklärter Teil der Varianz) und α der Schnittpunkt der Geraden mit der y-Achse.

Einige Zusammenhänge wurden mittels Box-Whisker-Plot visualisiert: Dabei entsprechen die Grenzen des Kastens („Box“) der 25. und 75. Perzentile, die Mittellinie repräsentiert den Median. Die senkrechten Linien („Whiskers“) reichen von der minimalen bis zur maximalen Ausprägung. Als separate Punkte werden Ausreißer angegeben.

Für alle Tests betrachteten wir p-Werte $< 0,05$ als signifikant (*). Das Niveau für die Beschreibung von Unterschieden als hoch signifikant (**) wurde mit $p < 0,001$ festgesetzt.

4. Ergebnisse

4.1 Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation nach Reperfusion

4.1.1 Vergleich der beiden Messungen

Die Messungen der Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation der transplantierten Niere erfolgten 5 Minuten (MZ 1) und 30 Minuten (MZ 2) nach Freigabe der Nierengefäße. Die Mittelwerte der S_tO_2 , rHb, Flow und $_{lok}DO_2$ waren 30 Minuten nach Beginn der Reperfusion signifikant höher als nach 5 Minuten (t-Test) (Vgl. Tabelle 2). S_tO_2 stieg bei 66 % der Patienten im Verlauf an. Flow war bei 60 % der Patienten zum MZ 2 höher als zum MZ 1, rHb bei 62 % und $_{lok}DO_2$ bei 65 % der Patienten.

Tabelle 2: Statistische Darstellung der Variablen 5 Minuten (MZ 1) und 30 Minuten (MZ 2) nach Beginn der Reperfusion.

Fett gedruckte p-Werte waren mindestens auf dem 5 %-Niveau signifikant (t-Test).

	MZ 1					MZ 2					p
	n	Min	Max	MW	± SD	n	Min	Max	MW	± SD	
S_tO_2	53	23	96	67,1	16,8	49	21	93	70,8	14,4	0,042
rHb	52	24	98	66,4	16,9	49	29	98	70,9	17,7	0,049
Flow	53	9	308	108	75,7	50	17	343	127	85,5	0,048
Velocity	53	10	59	20,0	8,3	50	12	42	21,4	7,7	0,290
$_{lok}DO_2$	52	210	22025	5719,2	4576,1	49	269	25958	7131,4	6043,8	0,035

4.1.2 Beziehungen zwischen Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation

In der multivariaten Analyse hatten rHb und Flow einen signifikanten Einfluss auf die S_tO_2 ($p < 0,001$). Das heißt, je höher relative Hämoglobinmenge und lokaler Blutfluss waren, desto höher war die Sauerstoffsättigung in der Mikrozirkulation der Nierenrinde. Es ergab sich folgende Schätzgleichung:

$$S_tO_2 = 0,44 \text{ rHb} + 0,41 \text{ Flow} - 0,14 \text{ Velocity} + \xi + 33,65; R^2 = 0,41$$

Abbildung 11 verdeutlicht exemplarisch den linearen Zusammenhang zwischen S_tO_2 und rHb zum MZ 1 ($p < 0,001$).

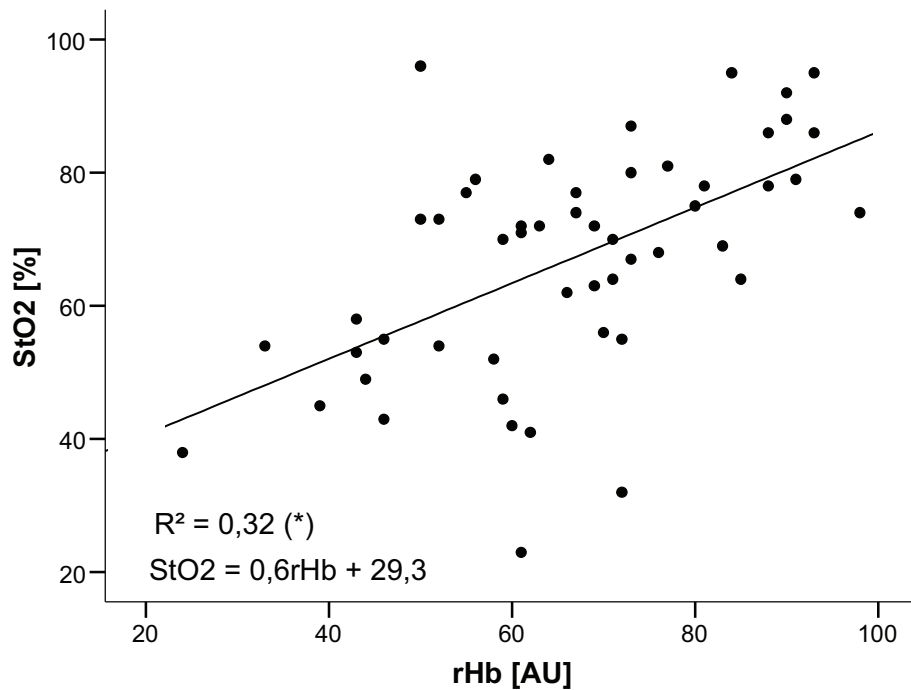


Abbildung 11: Korrelation der S_tO_2 und rHb zum MZ 1.

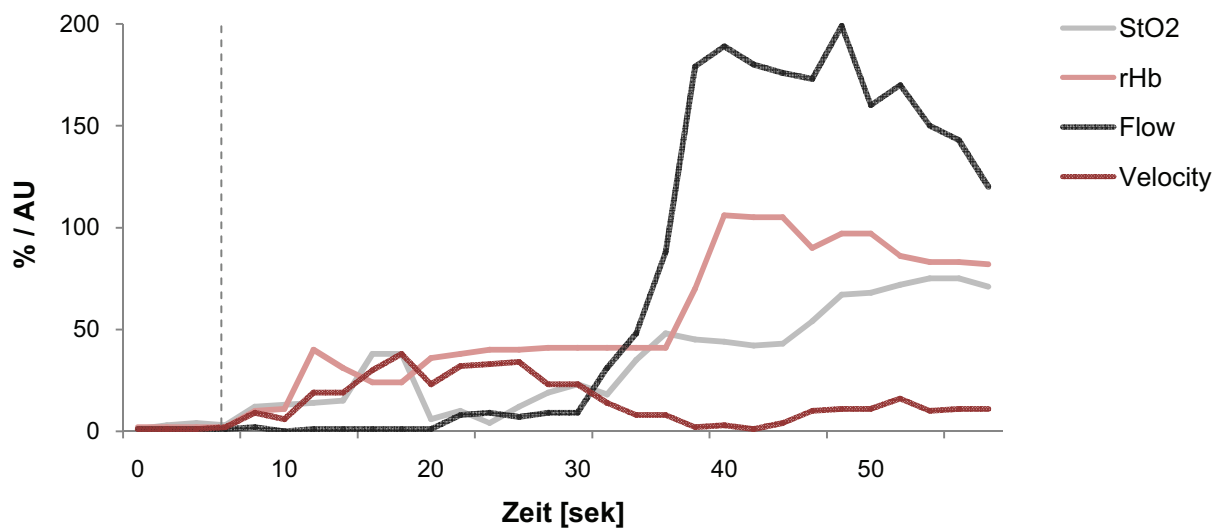
Der lineare Zusammenhang ist durch eine Gleichung der Form $y = \beta x + \alpha$ dargestellt.

4.1.3 Beispielhafte Messungen

Bei zwei Patienten zeichneten wir kontinuierlich vor bzw. unmittelbar nach Freigabe der Nierengefäße Messwerte der Nierenmitte auf (Vgl. Abbildung 12).

Vor Freigabe der Nierenperfusion waren die Werte aufgrund fehlender Perfusion am tiefsten. Mit Beginn der Reperfusion stiegen alle Messwerte an, bis sie sich nach 20 (Beispiel b.) bis 40 Sekunden (Beispiel a.) auf einem relativ konstanten Niveau eingepegelten.

Beispiel a.



Beispiel b.



Abbildung 12: S_tO₂, rHb, Flow und Velocity im Zeitverlauf (Bsp. a.: 1 Minute, Bsp. b.: 2 Minuten).

----- Freigabe der Perfusion. Die Schwankungen der Werte erklären sich durch operationsbedingte Bewegungsartefakte.

Abbildung 13 stellt die Messung desselben Patienten wie in Abbildung 12 (Beispiel b.) dar, jedoch über einen Zeitraum von circa 17 Minuten. Nach initialem Anstieg unmittelbar nach Beginn der Reperfusion blieben alle vier Variablen auf einem stabilen Niveau.

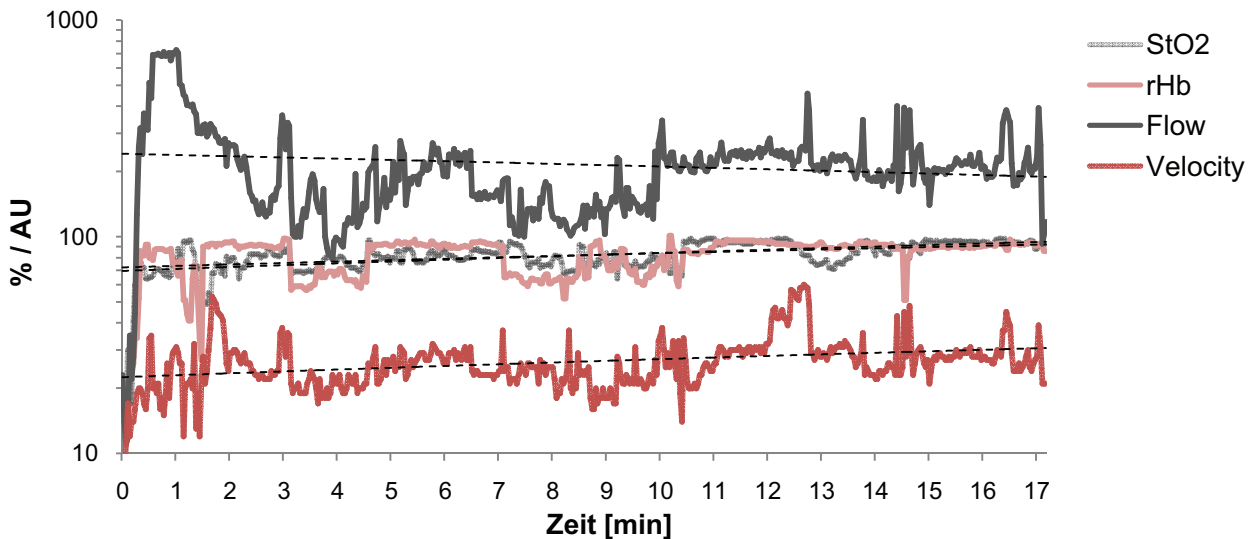


Abbildung 13: S_tO_2 , rHb, Flow und Velocity im Zeitverlauf über 17 Minuten.

----- Trendlinie der einzelnen Variablen. Aus operationstechnischen Gründen musste die Sonde öfters replaziert werden, wodurch sich die Schwankungen der Messwerte erklären.

Bei fünf Nierentransplantaten wurden exemplarisch Zusatzmessungen auf makroskopisch sichtbar schlecht durchbluteten (livide verfärbten) Stellen der Nierenoberfläche durchgeführt. Im Mittel betrug die S_tO_2 an diesen Stellen lediglich $24 (\pm 11) \%$, rHb $30 (\pm 6) \text{ AU}$, Flow $19 (\pm 12) \text{ AU}$, Velocity $16 (\pm 4) \text{ AU}$ und $_{\text{lok}}DO_2$ $100 (\pm 62)$.

4.1.4 Vergleich der Messwerte zwischen Niere und Mundschleimhaut

Im Vergleich zur Kontrollmessung der Mundschleimhaut war die Gewebeoxygenierung der Niere zu beiden Messzeitpunkten geringer, jedoch die Mikrozirkulationswerte signifikant höher (t-Test: $p < 0,001$).

4.2 Makrohämodynamik und Mikrozirkulation

Folgende Tabellen geben einen Überblick über die Makrozirkulation und die zentralvenöse Blutgasanalyse:

Tabelle 3: Statistische Beschreibung der Makrozirkulation.

Fett gedruckte p-Werte waren mindestens auf dem 5 %-Niveau signifikant (t-Test).

	MZ 1			MZ 2			p
	MW	±	SD	MW	±	SD	
Blutdruck [mmHg]	111/65		9,7/7,8	117/69		15,0/8,8	<0,001
MAP [mmHg]	80		7,7	85		9,1	<0,001
Herzfrequenz [1/min]	76		14,6	78		16,5	0,047
S _p O ₂ [%]	98,4		1,0	98,6		0,7	0,115
FiO ₂ [%]	46,9		0,1	47,0		0,1	0,898
etCO ₂ [kPa]	4,84		0,4	4,83		0,4	0,885

	MW	±	SD
pH-Wert	7,34		0,03
S _{zv} O ₂ [%]	84,9		5,3
Hämatokrit [%]	34,4		5,3
Hämoglobin [mmol/l]	7,3		1,0

Tabelle 4: Statistische Darstellung der Variablen der zentralvenösen Blutgasanalyse.

Wesentliche Unterschiede ergaben sich bei systolischem, diastolischem, mittlerem arteriellen Blutdruck (MAP) und der Herzfrequenz zwischen den Messzeitpunkten (t-Test). Bei einem Sauerstoffanteil von 47 % in der Inspirationsluft (FiO₂) war die zentralvenöse Sauerstoffsättigung des Patientenkollektives (S_{zv}O₂) im Mittel 84,9 % und der Sauerstoffpartialdruck (pO₂) 8,32 kPa. Der Mittelwert des zentralvenösen pH-Wertes (7,34) des Patientenkollektives lag im leicht sauren Bereich (Normwert arteriell: 7,35 - 7,45). Der Hämatokrit war mit 34,4 % unterhalb des Referenzbereiches (Normwert männlich: 42 % - 50 %, weiblich: 38 % - 44 %), genauso wie das Hämoglobin mit 7,3 mmol/l (Normwert männlich: 8,1 - 10,5 mmol/l, weiblich: 7,4 - 9,9 mmol/l).

4.2.1 Hämodynamik

MAP und S_tO_2 der Niere korrelierten zu beiden Messungen signifikant (Korrelation nach Pearson, lineare Regressionsanalyse; MZ 1: $r = 0,66$, $R^2 = 0,44$, $p < 0,001$; MZ 2: $r = 0,69$, $R^2 = 0,47$, $p < 0,001$). Das heißt, je höher der mittlere arterielle Blutdruck des Patienten intraoperativ war, desto höher war die Sauerstoffsättigung in der Mikrozirkulation der Niere (Vgl. Abbildung 14):

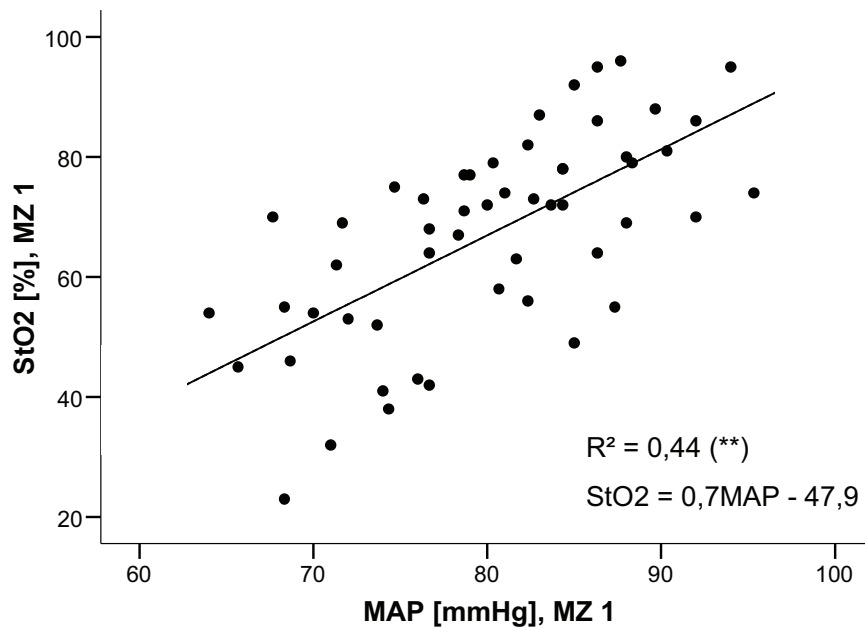
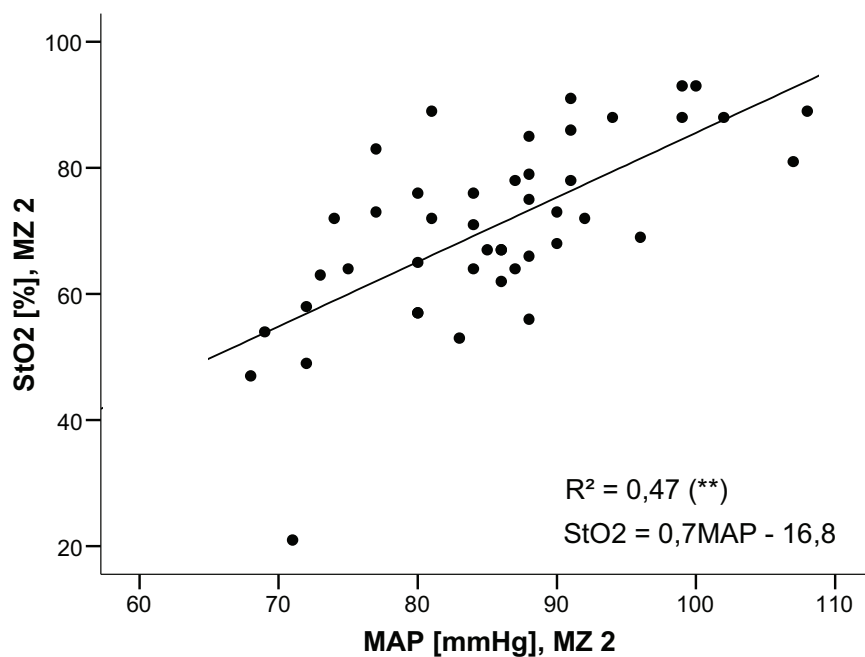


Abbildung 14: Korrelation zwischen MAP und S_tO_2 zum MZ 1 und MZ 2.

Der lineare Zusammenhang ist durch eine Gleichung der Form $y = \beta x + \alpha$ dargestellt.



Des Weiteren ergaben sich zu beiden Messungen positive Zusammenhänge zwischen MAP und rHb bzw. lokDO_2 der Niere (rHb MZ 1: $r = 0,45$, $R^2 = 0,20$, $p < 0,001$; MZ 2: $r = 0,35$, $R^2 = 0,12$, $p = 0,018$; lokDO_2 MZ 1: $r = 0,43$, $R^2 = 0,18$, $p = 0,002$; MZ 2: $r = 0,36$, $R^2 = 0,13$, $p = 0,014$). Eine Korrelation zwischen MAP und Flow der Niere bestand nicht. Zwischen MAP und der Gewebeoxygenierung bzw. Mikrozirkulation in der Mundschleimhaut fand sich ebenfalls keine Beziehung. Eventuell applizierte vasokonstriktorisch wirkende Medikamente wie Noradrenalin und Akrinor beeinflussten die Messwerte nicht (ANOVA).

4.2.2 Metabolismus

Der pH-Wert des zentralvenösen Blutes und die StO_2 korrelierten miteinander (quadratische Regressionsanalyse, MZ 1: $R^2 = 0,47$, $p < 0,001$; MZ 2: $R^2 = 0,12$; $p = 0,034$) (Vgl. Abbildung 15):

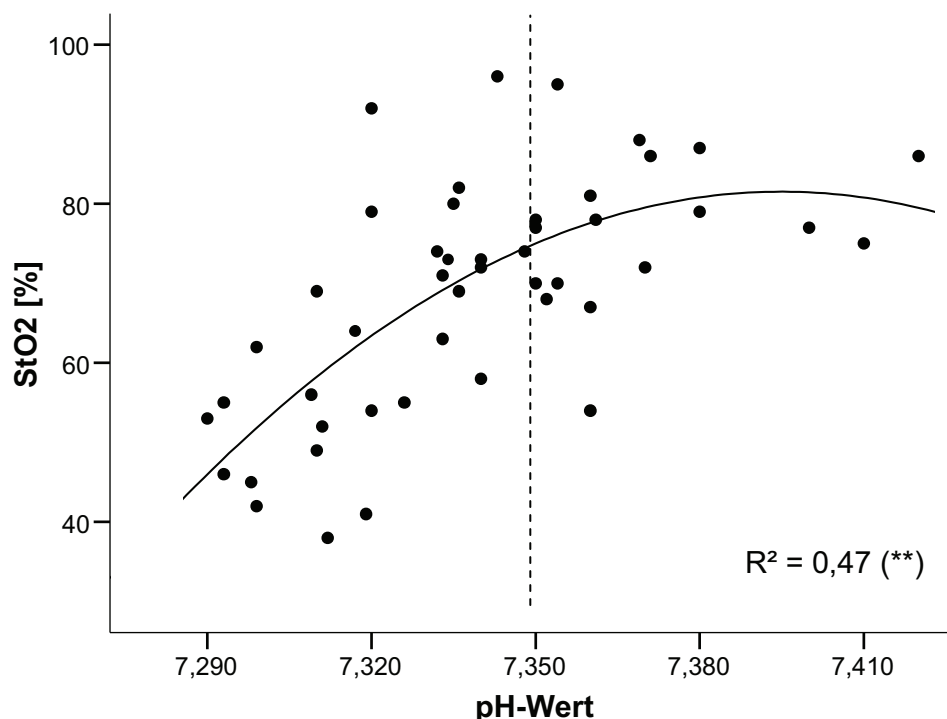


Abbildung 15: Zusammenhang zwischen pH-Wert und StO_2 zum MZ 1.
 --- Trennung zwischen saurem Bereich ($\text{pH} < 7,35$) und Normbereich ($\text{pH} = 7,35\text{-}7,45$).

Die quadratischen Funktion lässt erkennen, dass die S_tO_2 im sauren pH-Bereich ($pH < 7,35$) stärker anstieg als im pH-Normbereich ($pH = 7,35-7,45$). Weiterhin korrelierte der zentralvenöse pH-Wert zum MZ 1 linear mit rHb (Korrelationsanalyse nach Pearson bzw. Spearman, lineare Regressionsanalyse; $r = 0,4$, $R^2 = 0,16$, $p = 0,005$), Flow ($r = 0,4$, $R^2 = 0,16$, $p = 0,005$) und $_{lok}DO_2$ ($r = 0,45$, $R^2 = 0,20$, $p = 0,002$). Je höher der pH-Wert, desto höhere Messwerte ergaben sich für relative Hämoglobinmenge, lokalen Blutfluss und lokales Sauerstoffangebot.

Eine Unterteilung des zentralvenösen pH-Wertes in einen sauren Bereich ($pH < 7,35$) und einen Normbereich ($pH = 7,35 - 7,45$) ergab wesentliche Unterschiede der Variablen (t-Test) (Vgl. Tabelle 5):

Tabelle 5: Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation bei einem pH-Wert $< 7,35$ ($n = 28$) und pH-Wert $= 7,35 - 7,45$ ($n = 19$).

Fett gedruckte p-Werte waren mindestens auf dem 5 %-Niveau signifikant (t-Test).

	pH < 7,35		pH = 7,35 - 7,45		
	MW	± SD	MW	± SD	p
S_tO_2	63,0	15,2	77,0	9,4	0,001
rHb	60,3	15,6	74,4	16,3	0,005
Flow	89	75,1	141	75,4	0,025
$_{lok}DO_2$	4286	5189,9	8618	5647,5	0,010

Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation im pH-Normbereich waren signifikant höher als im sauren Bereich. Auf dieselbe Art und Weise verglichen wir auch die Variablen der Mundschleimhaut. Allerdings ergaben sich dabei keine deutlichen Unterschiede zwischen den Gruppen.

4.2.3 Sauerstoffträger

Das Minimum der zentralvenösen Sauerstoffsättigung ($S_{zv}O_2$) betrug 73,5 %, das Maximum 93,8 % und der Mittelwert lag mit $84,9 \pm 5,33$ % im Normbereich ($> 72\%$).

Die $S_{zv}O_2$ korrelierte nicht mit der S_tO_2 der Niere sowie der Mundschleimhaut (Korrelation nach Pearson, Niere: $p = 0,724$; Mundschleimhaut: $p = 0,168$). Weiterhin fand sich keine Beziehung zwischen dem Sauerstoffpartialdruck des zentralvenösen Blutes (pO_2) und der S_tO_2 der Niere bzw. der Mundschleimhaut (Korrelation nach Pearson, Niere: $p = 0,171$; Mundschleimhaut: $p = 0,195$).

Die Sauerstoffausschöpfung der Niere, des Gastrointestinaltraktes (Kontrollmessung der Mundschleimhaut) und der oberen Körperhälfte (zentralvenöse Blutgasanalyse) wurde geschätzt, in dem wir jeweils die S_tO_2 der Niere ($_{Niere}S_tO_2$), der Mundschleimhaut ($_{MS}S_tO_2$) und die zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($S_{zv}O_2$) von der pulsoxymetrisch ermittelten arteriellen Sauerstoffsättigung (S_pO_2) subtrahierten.

Niere	$avDO_{2Niere}$	$= S_pO_2 - _{Niere}S_tO_2$
Mundschleimhaut (MS)	$avDO_{2MS}$	$= S_pO_2 - _{MS}S_tO_2$
Obere Körperhälfte (OK)	$avDO_{2OK}$	$= S_pO_2 - S_{zv}O_2$

Beim Vergleich der drei Organe bzw. Organsysteme unterschieden sich alle ermittelten Differenzen ($avDO_2$) mindestens auf dem 5 %-Niveau signifikant voneinander (t-Test) (Vgl. Tabelle 6).

	MW $\pm$ SD	
$avDO_{2Niere}$ [%], MZ 1	31,4	16,7
$avDO_{2Niere}$ [%], MZ 2	27,8	14,4
$avDO_{2MS}$ [%], MZ 1	19,8	11,5
$avDO_{2MS}$ [%], MZ 2	20,2	11,8
$avDO_{2OK}$ [%]	13,5	5,1

Tabelle 6: Statistische Darstellung der Sauerstoffausschöpfungen.

$avDO_{2Niere}$ = Sauerstoffausschöpfung Niere,
 $avDO_{2MS}$ = Mundschleimhaut,
 $avDO_{2OK}$ = obere Körperhälfte

Die Sauerstoffausschöpfung der Niere ($avDO_{2Niere}$) war zu beiden Zeitpunkten am größten, wobei sie 5 Minuten nach Reperfusion mit 31,4 % größer war als nach 30 Minuten (27,8 %) ($p = 0,049$). Auch die Mundschleimhaut nahm überdurchschnittlich viel Sauerstoff auf (MZ 1 = 19,8 %, MZ 2 = 20,2 %). Die Sauerstoffausschöpfung der Mundschleimhaut änderte sich jedoch nicht über den Zeitverlauf ($p = 0,312$). Am wenigsten Sauerstoff extrahierten die Organe der oberen Körperhälfte mit lediglich 13,5 %.

Ein Zusammenhang zwischen dem systemischen Hämoglobin und dem rHb im Nierengewebe sowie Mundschleimhaut fand sich nicht.

4.3 Einflüsse verschiedener Faktoren auf die Mikrozirkulation und post-operativer Verlauf

4.3.1 ASA-Risikoklassifizierung

Im Rahmen der präoperativen Risikoeinschätzung wurden von den 53 untersuchten Patienten 17 der ASA-Klassifikation II und 36 der ASA-Klassifikation III zugeteilt. Während die S_tO_2 bei den Patienten der ASA Gruppe II im Schnitt 74 % ($\pm 13,6$) betrug, lag sie bei den Patienten der ASA Gruppe III lediglich bei 64 % ($\pm 17,5$) (t-Test, $p = 0,049$) (Vgl. Abbildung 16).

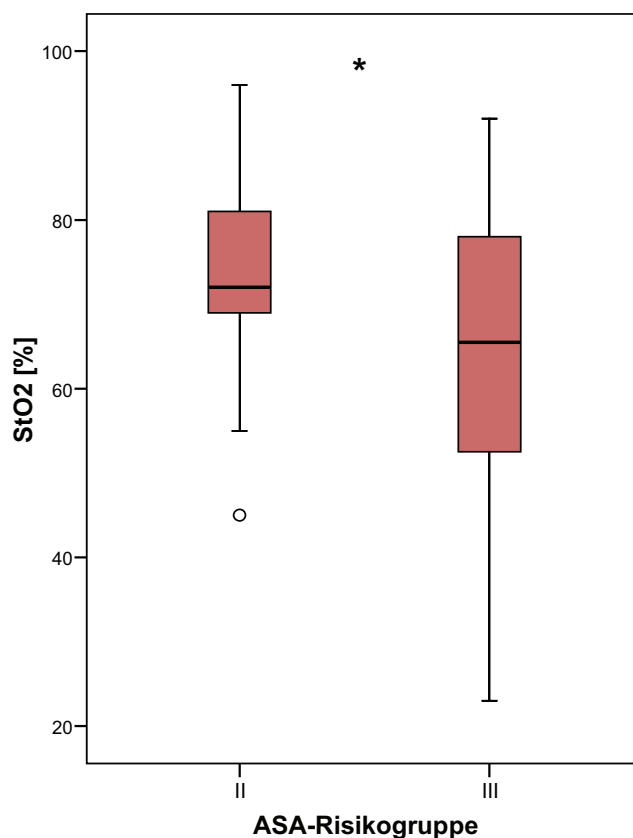


Abbildung 16: S_tO_2 bei ASA-Risikogruppe II und III zum MZ 1.

* = Der Unterschied zwischen den Gruppen war mindestens auf dem 5 %-Niveau signifikant.

4.3.2 Kalte Ischämiezeit

Tabelle 7 verschafft einen Überblick über die durchschnittliche Länge der kalten Ischämiezeit (KIZ) des Patientengutes:

Tabelle 7: Statistische Darstellung der kalten Ischämiezeit.

	Min	Max	Median	MW $\pm$ SD
kalte Ischämiezeit [hh:min]	2:02	22:35	10:55	9:51 6:12

Die längste Unterbrechung der Blutzufuhr betrug 22 Stunden und 35 Minuten (Leichenniere). Mit der kürzesten KIZ von 2 Stunden und 2 Minuten wurde eine Lebendspenderniere transplantiert.

Die Korrelation der KIZ mit der Gewebeoxygenierung bzw. Mikrozirkulation ergab keinen Zusammenhang, jedoch die Einteilung der KIZ in zwei Gruppen nach dem Median: Gruppe 1 $\leq 10\text{h}55\text{min}$, $n = 27$; Gruppe 2 $> 10\text{h}55\text{min}$, $n = 26$ (Vgl. Tabelle 8). Zu beiden Zeitpunkten waren sowohl S_tO_2 , Flow und $_{\text{lok}}DO_2$ bei den Nierentransplantaten mit der kürzeren KIZ von $\leq 10\text{h}55\text{min}$ signifikant höher (t-Test).

Tabelle 8: Vergleich der Messwerte bei der Einteilung der KIZ $\leq 10\text{h}55\text{min}$, $n = 27$ (Gruppe 1) und KIZ $> 10\text{h}55\text{min}$, $n = 26$ (Gruppe 2) zu beiden Zeitpunkten.

Fett gedruckte p-Werte waren mindestens auf dem 5 %-Niveau signifikant (t-Test).

		KIZ $\leq 10\text{h}55\text{ min}$			KIZ $> 10\text{h}55\text{ min}$			p
		MW	$\pm$	SD	MW	$\pm$	SD	
MZ 1	S_tO_2	72,3		17,2	61,6		14,7	0,019
	rHb	68,7		15,9	63,8		17,7	0,295
	Flow	130		75,5	88		74,2	0,047
	$_{\text{lok}}DO_2$	7369		5701,0	4522		5433,7	0,015
MZ 2	S_tO_2	75,2		15,1	65,8		12,1	0,027
	rHb	74,2		16,8	67,2		18,2	0,187
	Flow	157		91,3	88		61,3	0,005
	$_{\text{lok}}DO_2$	9704		6920,9	4402		3883,6	0,003

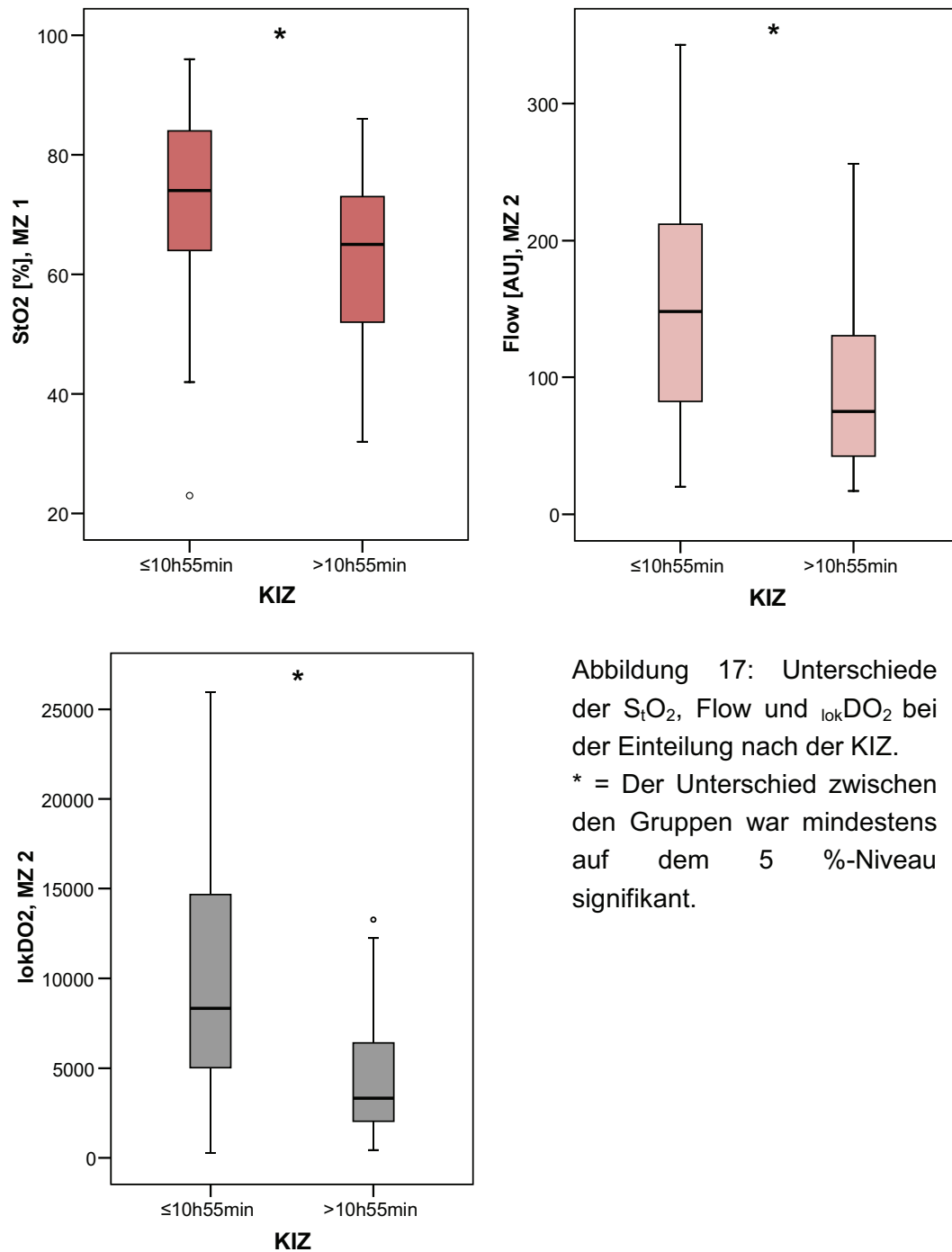


Abbildung 17: Unterschiede der S_tO_2 , Flow und $lokDO_2$ bei der Einteilung nach der KIZ.

* = Der Unterschied zwischen den Gruppen war mindestens auf dem 5 %-Niveau signifikant.

In Gruppe 1 stieg die S_tO_2 von MZ 1 auf MZ 2 bei 57 % der untersuchten Transplantate an, in Gruppe 2 bei 72 % der Patienten. Flow verhielt sich umgekehrt: Während er in Gruppe 1 bei 77 % der Patienten von MZ 1 auf MZ 2 anstieg, erhöhte er sich lediglich bei 43 % der Patienten aus Gruppe 2.

4.3.3 Nierenherkunft

Von 53 untersuchten Patienten bekamen 34 die Niere eines hirntoten Spenders und 19 die Niere enger Verwandter bzw. Bekannter. Lebendspenden hatten eine wesentlich kürzere KIZ als Leichennierenspenden (t-Test, $p < 0,001$). Zwischen beiden Arten der Nierenspende gab es eine klare Trennung. Die kürzeste KIZ mit 4 Stunden und 48 Minuten war immer noch länger als das Maximum der KIZ der Lebendspenden mit 4 Stunden und 11 Minuten (Vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9: Statistische Kenngrößen der kalten Ischämiezeit bei Lebendspenden und Leichennieren.

	kalte Ischämiezeit [hh:min]					
	n	Min	Max	Median	MW ±	SD
Lebendspende	19	2:02	4:11	2:31	2:34	0:31
Leichenniere	34	4:48	22:35	14:06	13:51	3:52

Empfänger einer Lebendspenderniere waren im Schnitt elf Jahre jünger und die Wartezeit auf eine Niere war etwa fünf Jahre kürzer. Weiterhin waren kalte Ischämiezeit, Operationszeit bis zur Reperfusion und OP-Dauer bis zum MZ 2 bei Lebendspenden geringer (t-Test) (Vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: Unterschiede demografischer und makrozirkulatorischer Parameter zwischen Lebendspenden und Leichennieren.

Fett gedruckte p-Werte waren mindestens auf dem 5 %-Niveau signifikant (t-Test).

	Lebendspenden			Leichennieren			p
	MW	±	SD	MW	±	SD	
Alter Empfänger [Jahre]	39		16,1	50		11,9	0,006
BMI [kg/m ²]	26		5,5	25		3,7	0,500
Gewicht [kg]	75,1		14,6	75,8		13,8	0,865
ASA-Klassifikation	2,5		0,5	2,7		0,4	0,077
Wartezeit [Jahre]	2,0		1,8	6,8		2,4	<0,001
kalte Ischämiezeit [hh:min]	2:34		0:31	13:51		3:52	<0,001
OP-Dauer bis Reperfusion [min]	89		15,2	119		42,7	0,005
OP-Dauer bis MZ 2 [min]	123		16,3	155		46,4	0,008
MAP [mmHg], MZ 1	83		8,0	79		7,3	0,069
MAP [mmHg], MZ 2	88		8,6	84		9,2	0,123
pH-Wert	7,343		0,02	7,337		0,03	0,514
Alter Spender [Jahre]	48		0,8	49		15,0	0,898
Kreatinin Spender [μmol/l]	79,9		23,0	90,5		49,1	0,380

Tabelle 11: Vergleich der intraoperativen Messwerte bei Lebendspenden und Leichennieren.
Fett gedruckte p-Werte waren mindestens auf dem 5 %-Niveau signifikant (t-Test).

		Lebendspende		Leichenniere		p
		MW	± SD	MW	± SD	
MZ 1	S_tO₂	74,2	17,6	63,1	15,2	0,020
	rHb	67,2	16,3	65,9	17,3	0,800
	Flow	135	74,3	95	75,8	0,034
	lokDO₂	7687	5801,6	5029	5499,7	0,045
MZ 2	S_tO₂	74,5	16,4	68,4	12,6	0,165
	rHb	70,7	17,4	71,1	18,1	0,935
	Flow	158	95,3	102	70,7	0,027
	lokDO₂	9674	7526,9	6500	4705,8	0,030

Wie man Tabelle 11 entnehmen kann, war die S_tO₂ zum MZ 1 bei den Lebendspenden mit 74,2 % signifikant größer als bei den Leichennieren (63,1 %). 30 Minuten nach Reperfusion nivellierte sich der Unterschied der S_tO₂ weitgehend zwischen beiden Gruppen. Hingegen waren Flow und lokDO₂ in der Mikrozirkulation der Niere zu beiden Zeitpunkten bei den Lebendspenden wesentlich höher als bei den Leichennieren (t-Test).

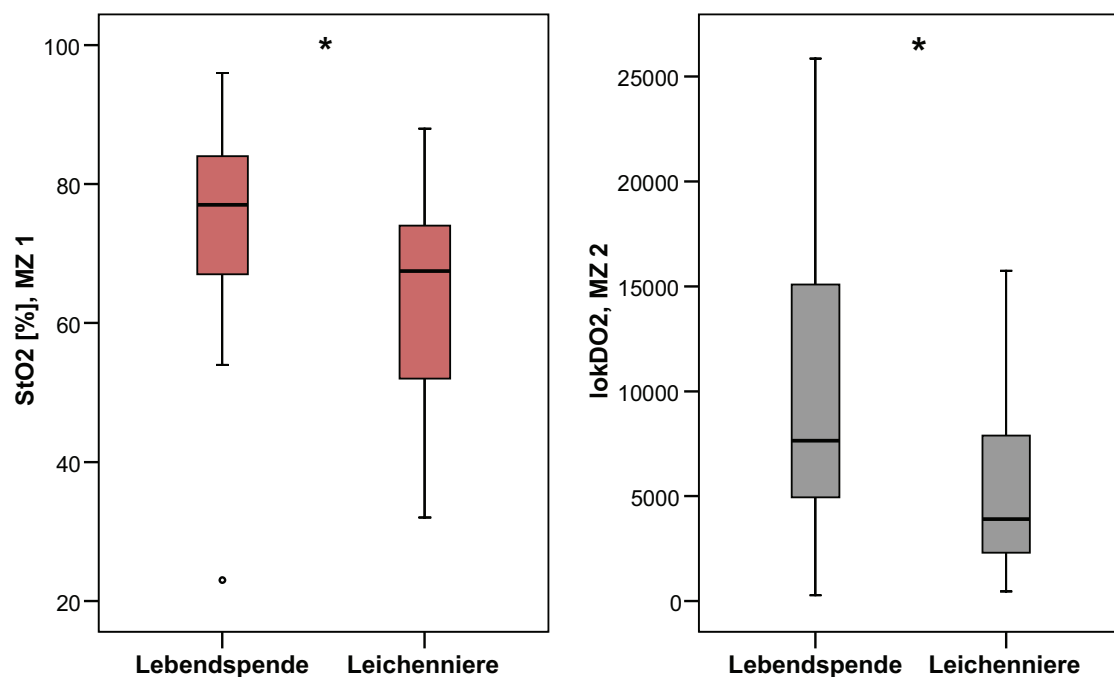


Abbildung 18: S_tO₂ und lokDO₂ der Lebendspenden und Leichennieren zum MZ 1 bzw. MZ 2.

* = Der Unterschied zwischen den Gruppen war mindestens auf dem 5 %-Niveau signifikant.

4.3.4 Operationszeit bis zur Reperfusion und OP-Dauer bis MZ 2

Im Schnitt wurden die beobachteten Patienten 181 ($\pm 47,9$) Minuten operiert, wobei das Minimum 115 Minuten und das Maximum 365 Minuten betrug.

Die Operationszeit bis zur Reperfusion war durchschnittlich 108 ($\pm 38,0$) Minuten und erstreckte sich von 67 Minuten bis 294 Minuten. Sie korrelierte negativ mit der S_tO_2 (Korrelation nach Pearson, lineare Regressionsanalyse, MZ 1: $r = -0,41$, $R^2 = 0,17$, $p = 0,002$; MZ 2: $r = -0,37$, $R^2 = 0,14$, $p = 0,013$) und der $_{lok}DO_2$ (MZ 1: $r = -0,41$, $R^2 = 0,17$, $p = 0,002$). Bei einer kürzeren Operationsdauer bis zur Reperfusion waren die Sauerstoffsättigung in der Mikrozirkulation und das lokale Sauerstoffangebot höher.

Die Operationszeit bis zum MZ 2 wies ebenfalls eine signifikante Beziehung mit der S_tO_2 zum MZ 2 auf (quadratische Regressionsanalyse, $R^2 = 0,27$, $p < 0,001$). Je kürzer die Operation bis zur 2. Messung war, desto höhere S_tO_2 -Werte wurden gemessen. Bis 175 Minuten fiel die S_tO_2 stärker ab als bei Operationszeiten über 175 Minuten (Abbildung 19).

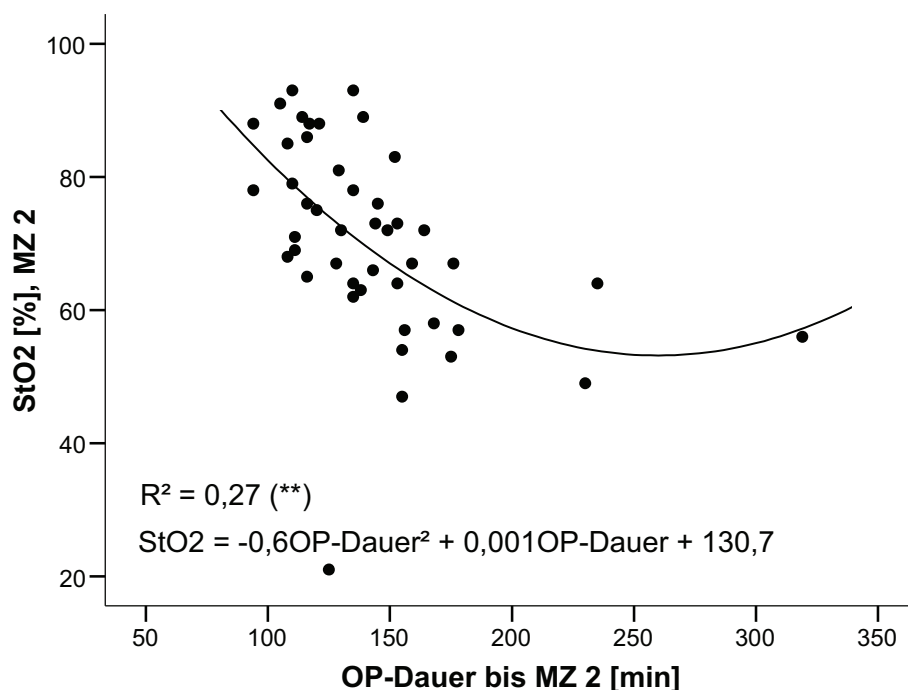


Abbildung 19: Beziehung zwischen S_tO_2 zum MZ 2 und OP-Dauer bis MZ 2.

Der quadratische Zusammenhang ist durch eine Gleichung der Form $y = \beta x^2 + \beta x + \alpha$ dargestellt.

4.3.5 Stationärer Krankenhausaufenthalt

Aus der Betrachtung der postoperativen Hospitalisation ausgeschlossen wurden drei Patienten, die von der urologischen Station in andere Kliniken (Intensivstation Innere Medizin, Kinderklinik und Rehaklinik,) verlegt wurden oder starben ($n = 1$). Der Median des stationären Krankenhausaufenthaltes des analysierten Patientengutes betrug 22 Tage. Die minimale Liegedauer war 10 Tage, die maximale 57 Tage.

S_tO_2 korrelierte negativ zu beiden Messungen mit dem postoperativen Krankenhausaufenthalt (Korrelation nach Spearman, lineare Regressionsanalyse, MZ 1: $r = -0,52$, $R^2 = 0,27$, $p < 0,001$; MZ 2: $r = -0,48$, $R^2 = 0,23$, $p = 0,002$). Zum MZ 1 wiesen Flow ($r = -0,32$, $R^2 = 0,10$, $p = 0,028$) und $_{lok}DO_2$ ($r = -0,47$, $R^2 = 0,22$, $p = 0,007$) ebenfalls signifikante Beziehungen zum Krankenhausaufenthalt auf. Je höher Sauerstoffsättigung, Blutfluss und Sauerstoffangebot in der Mikrozirkulation intraoperativ waren, desto eher konnten die Patienten entlassen werden.

4.3.6 Postoperative Nierenfunktion

Die postoperative Nierenfunktion wurde durch die Anzahl an postoperativen Hämodialysen, Nierenfunktionswerten (Kreatinin, Harnstoff, Kreatinin-Clearance), postoperativen Komplikationen und einer eventuellen Abstoßungsreaktion beschrieben.

Aus der Betrachtung der Dialysehäufigkeit mussten drei Patienten ausgeschlossen werden: ein unmittelbar postoperativ an Myokardinfarkt verstorbener Patient, ein Patient mit Transplantatektomie am ersten postoperativen Tag wegen eines komplett thrombosierten Transplantates und ein Patient mit beginnender Sepsis und Multiorganversagen.

Die KIZ war bei den Patienten ohne benötigte Dialysen mit 7 Stunden und 45 Minuten signifikant niedriger als bei den dialysierten Patienten (11 Stunden 36 Minuten) (t-Test).

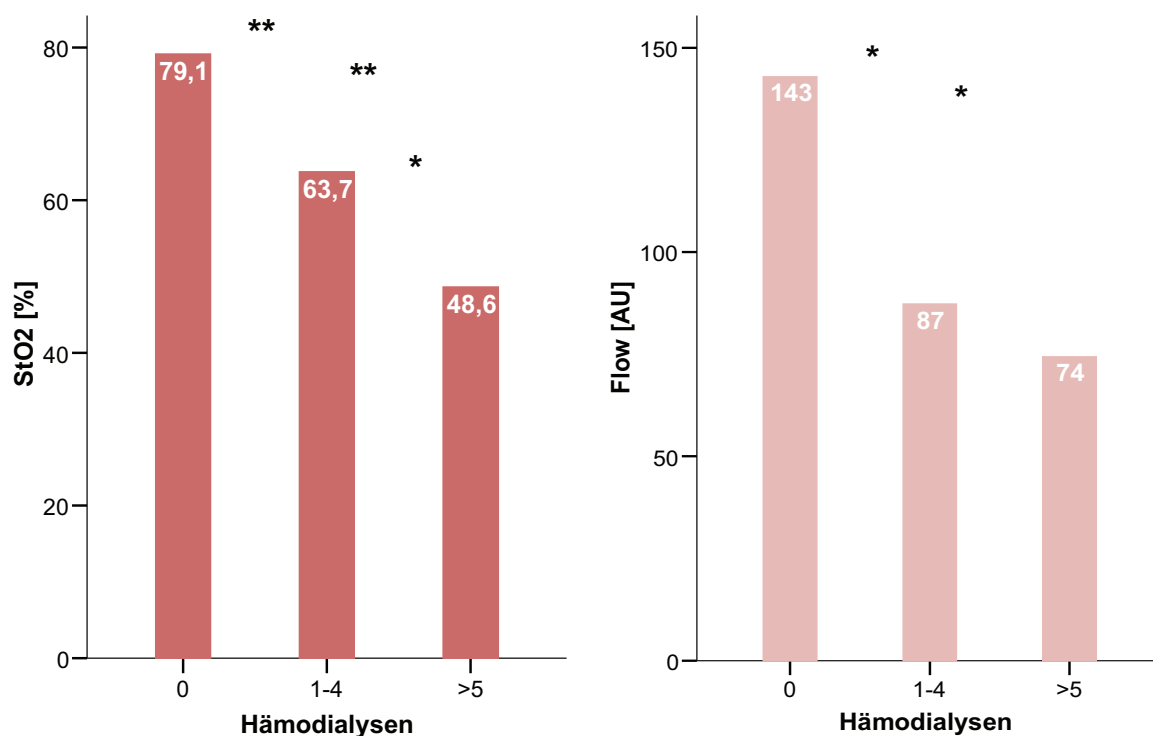
Von 50 Patienten benötigten 54 % im Anschluss an die Transplantation mindestens eine Hämodialyse, wobei 17 Dialysen das Maximum während der Hospitalisation (maximal 57 Tage) darstellten. Der Median der postoperativen Dialysen betrug lediglich eins (Vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12: Statistische Beschreibung der postoperativen Dialysen.

postoperative Hämodialysen									
Min	Max	Median	MW	±	SD	Dialyseanzahl	0	1-4	>4
0	17	1	2,9	4,0		Häufigkeit [%]	46	28	26

Die Dialysehäufigkeit korrelierte negativ mit der S_tO_2 (Korrelation nach Spearman, einfache Regressionsanalyse, MZ 1: $r = -0,73$, $R^2 = 0,54$, $p < 0,001$), rHb (MZ 1: $r = -0,42$, $R^2 = 0,18$, $p = 0,002$), Flow (MZ 2: $r = -0,41$, $R^2 = 0,17$, $p = 0,006$) und $_{lok}DO_2$ (MZ 1: $r = -0,54$, $R^2 = 0,29$, $p < 0,001$). Je höher die intraoperativen Messwerte waren, desto seltener musste im Anschluss an die Operation dialysiert werden.

Für die visuelle Darstellung teilten wir die Anzahl postoperativer Dialysen in drei Gruppen ein und verglichen die Messwerte mittels ANOVA (Gruppe 1: 0 HD, $n = 23$, Gruppe 2: 1-4 HD, $n = 14$, Gruppe 3: > 5 HD, $n = 13$). Gruppe 1 wies signifikant höhere S_tO_2 , Flow und $_{lok}DO_2$ -Werte zum MZ 1 gegenüber Gruppe 2 auf. Weiterhin waren S_tO_2 und rHb der Gruppe 2 höher als bei Gruppe 3. Alle Variablen der Gruppe 1 waren signifikant höher als bei Gruppe 3 zu beiden Messungen (Vgl. Abbildung 20).



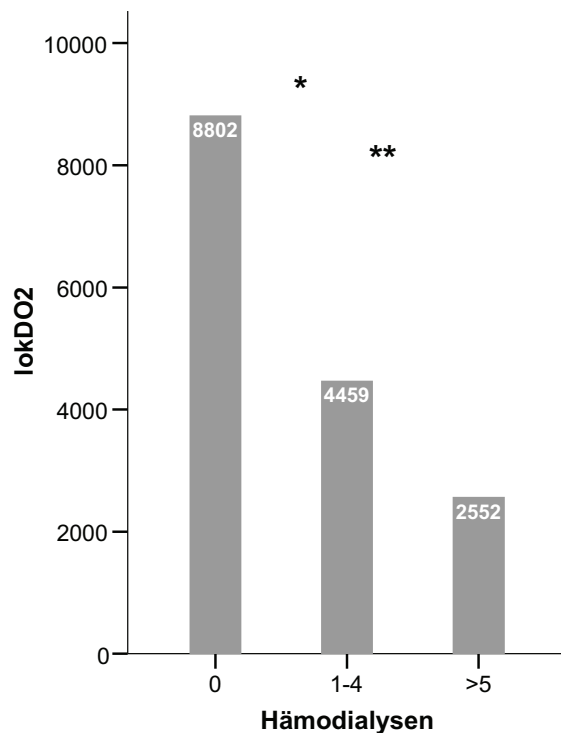


Abbildung 20: S_tO_2 , Flow und $l_{OK}DO_2$ eingeteilt in drei Gruppen nach der Dialysehäufigkeit.

* = signifikant mindestens auf dem 5 % Niveau, ** = signifikant mindestens auf dem 1 % Niveau. Die oberen Sternchen über den Balken beschreiben das Signifikanzniveau zwischen Gruppe 1 und 2, die mittleren zwischen Gruppe 1 und 3, die unteren zwischen Gruppe 2 und 3.

Eine verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantates (DGF) war definiert als Notwendigkeit von mindestens zwei postoperativen Dialysen. Definitionsgemäß nahmen 26 Nierentransplantate unseres Patientengutes ihre Funktion sofort auf. Zwischen der KIZ der DGF-Gruppe (11 Stunden 30 Minuten) und den Nieren mit sofortiger Funktionsaufnahme (8 Stunden 17 Minuten) gab es keinen signifikanten Unterschied (t-Test, $p = 0,068$). Die Operationszeit bis zur Reperfusion war in der DGF-Gruppe deutlich länger (123 Minuten versus 95 Minuten, $p = 0,010$). Während die Patienten der DGF-Gruppe sechs Jahre auf ein Transplantat warteten, dauerte es bei den übrigen nur circa vier Jahre ($p = 0,033$). Alle Variablen der Mikrozirkulation waren bei der DGF-Gruppe signifikant niedriger (Vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13: Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation bei Transplantaten mit sofortiger (n=26) und verzögerter Funktionsaufnahme (DGF, n = 24).

Fett gedruckte p-Werte waren mindestens auf dem 5 %-Niveau signifikant (t-Test).

		sofortige Funktions- aufnahme			DGF			
		MW	±	SD	MW	±	SD	p
MZ 1	S_tO₂	78,3		8,8	54,5		15,0	<0,001
	rHb	71,6		14,0	60,5		16,8	0,015
	Flow	137		78,7	80		66,0	0,008
	IOkDO₂	7995		5496,5	3430		4445,9	0,003
MZ 2	S_tO₂	79,5		12,7	66,0		17,6	0,004
	rHb	74,1		16,1	69,1		19,2	0,338
	Flow	145		89,6	91		70,9	0,025
	IOkDO₂	8871		6394,5	5055		5373,0	0,032

Eine multivariate Analyse lieferte ein komplexes Erklärungsmodell für die Notwendigkeit postoperativer Dialysen des analysierten Patientenkollektives (Vgl. Tabelle 14).

Tabelle 14: Einflüsse verschiedener Faktoren auf die postoperativ benötigten Dialysen. Das Bestimmtheitsmaß (R²) der Schätzung betrug 0,72. Fett gedruckte p-Werte waren mindestens auf dem 5 %-Niveau signifikant.

Einflußfaktoren auf die Dialysehäufigkeit			β	p
S _t O ₂			-0,39	0,015
rHb			-0,22	0,107
Flow			0,05	0,893
IOkDO ₂			-0,04	0,809
Alter Empfänger			0,25	0,120
BMI			-0,14	0,269
ASA-Risikogruppe			0,24	0,050
Dialysedauer präoperativ			0,07	0,644
Nierenherkunft			-0,05	0,859
kalte Ischämiezeit			-0,07	0,724
OP-Dauer			0,31	0,013
OP-Dauer bis Reperfusion			-0,25	0,264
Alter Spender			0,05	0,684
Kreatinin Spender			-0,02	0,873

Im komplexen Modell nahmen nicht nur die S_tO_2 , sondern auch die ASA-Risikogruppe und die OP-Dauer einen bedeutenden Einfluß auf die Dialysehäufigkeit. Bei hoher intraoperativer Gewebeoxygenierung ($\beta = -0,39$) und einer kurzen Operationsdauer ($\beta = 0,31$) benötigte der Patient weniger Hämodialysen. Bei Empfängern einer Spenderniere mit einer Risikoeinschätzung von ASA II wurden postoperativ weniger Dialysen gegeben als bei Patienten mit ASA III.

Korrelationsanalysen der Mikrozirkulation mit dem postoperativen Anstieg bzw. Abfall von Kreatinin, Harnstoff und Kreatinin-Clearance (MDRD) lieferten weitere Erkenntnisse (Korrelation nach Pearson bzw. Spearman, Regressionsanalyse):

Der Kreatininanstieg bzw. -abfall korrelierte vom 1. bis zum 15. postoperativen Tag mit S_tO_2 (exemplarisch Tag 1: $n = 47$, $R^2 = 0,36$, $p < 0,001$; Tag 15: $n = 29$, $R^2 = 0,64$, $p < 0,001$), Flow (exemplarisch Tag 2: $n = 48$, $R^2 = 0,25$; $p < 0,01$, Tag 15: $n = 29$, $R^2 = 0,23$, $p < 0,01$) und $_{lok}DO_2$ (exemplarisch Tag 1: $n = 47$, $R^2 = 0,21$, Tag 15: $n = 29$, $R^2 = 0,28$, $p < 0,01$). Je höher die Sauerstoffsättigung, der Blutfluss und das Sauerstoffangebot in der Mikrozirkulation intraoperativ waren, desto eher sank Kreatinin in den ersten postoperativen Tagen.

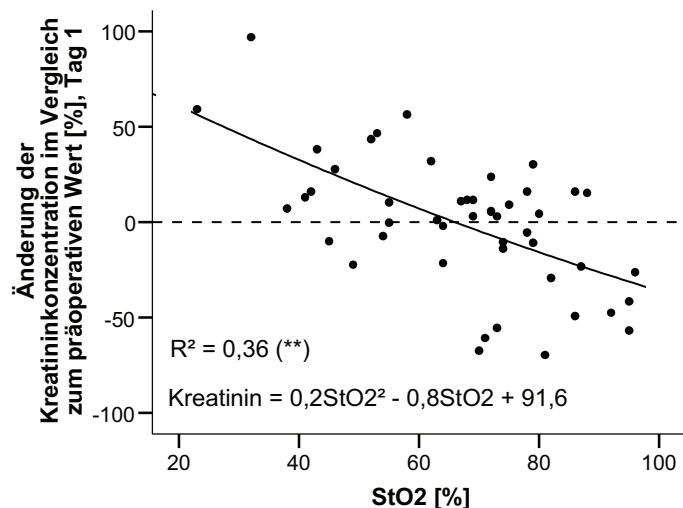
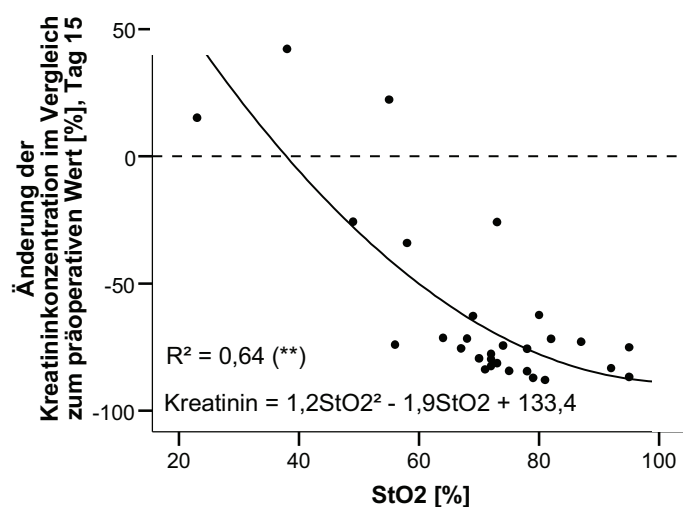


Abbildung 21: Korrelation der S_tO_2 zum MZ 1 und des prozentualen Kreatininanstieges bzw. -abfalles am 1. und 15. postoperativen Tag. Die quadratischen Zusammenhänge sind durch Gleichungen der Form $y = \beta x^2 + \beta x + \alpha$ dargestellt.



Die Kreatininwerte waren bei mehr als der Hälfte des Patientenkollektives am ersten postoperativen Tag höher als vor der Transplantation. Am 15. Tag fielen bei den meisten Patienten die Kreatininspiegel auf Werte unterhalb des präoperativen Niveaus ab (Vgl. Abbildung 21).

Harnstoff korrelierte in demselben Maße mit den Variablen der Mikrozirkulation.

Auch die Kreatinin-Clearance stand bis zum 15. postoperativen Tag mit den Messwerten in Beziehung. Dies wurde von Tag 1 bis 15 vor allem bei S_tO_2 deutlich (exemplarisch Tag 4: $n = 42$, $R^2 = 0,36$, $p = 0,001$; Tag 10: $n = 31$, $R^2 = 0,25$, $p = 0,004$). Auch Flow korrelierte mit dem prozentualen Kreatinin-Clearanceanstieg bzw.-abfall (exemplarisch Tag 2: $n = 49$, $R^2 = 0,31$, $p = 0,001$; Tag 15: $n = 28$, $R^2 = 0,33$, $p = 0,003$), genauso wie $\text{I}_{\text{ok}}\text{DO}_2$ (exemplarisch Tag 2: $n = 49$, $R^2 = 0,31$, $p < 0,001$; Tag 15: $n = 28$, $R^2 = 0,33$, $p = 0,002$). Je höher die Sauerstoffsättigung, der Blutfluss und das Sauerstoffangebot in der Mikrozirkulation intraoperativ waren, desto eher stieg die Kreatinin-Clearance im weiteren Verlauf an.

Darüber hinaus unterschieden wir komplikationslose und -reiche postoperative Verläufe. Bei fünf von 52 betrachteten Patienten trat nach der Transplantation eines der folgenden Ereignisse auf (n = 52. Ein unmittelbar postoperativ an Myokardinfarkt verstorbener Patient wurde aus der Betrachtung ausgeschlossen): Transplantatvenenthrombose (n = 2), Transplantatminderdurchblutung (n = 1) und akute Nachblutung bei thrombosierten und minderdurchbluteten Transplantat (n = 1). Bei diesen vier Patienten musste die Transplantatniere wieder explantiert werden. Ein Patient entwickelte im postoperativen Verlauf eine Sepsis mit Multiorganversagen.

Tabelle 15 stellt die unterschiedlichen Ergebnisse bei Transplantaten ohne und mit postoperativen Komplikationen gegenüber:

Tabelle 15: Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation bei komplikationslosen (n = 47) und komplikationsreichen Verläufen (n = 5).

Fett gedruckte p-Werte waren mindestens auf dem 5 %-Niveau signifikant (t-Test).

		ohne postoperative Komplikationen			mit postoperativen Komplikationen			p
		MW	±	SD	MW	±	SD	
MZ 1	S_tO₂	68,1		16,7	53,8		11,4	0,070
	rHb	68,0		15,1	46,4		18,8	0,005
	Flow	114		77,8	46		17,4	0,060
	l_{ok}DO₂	6321		5644,3	1077		690,3	0,045
MZ 2	S_tO₂	71,8		14,4	59,4		7,6	0,067
	rHb	73,0		16,0	51,8		20,7	0,010
	Flow	129		89,5	95		53,2	0,409
	l_{ok}DO₂	7621		6485,5	3507		2885,4	0,172

Bei den Patienten ohne postoperative Komplikationen waren rHb und l_{ok}DO₂ wesentlich höher als bei denen ohne postoperative Komplikationen (Vgl. exemplarisch Abbildung 22).

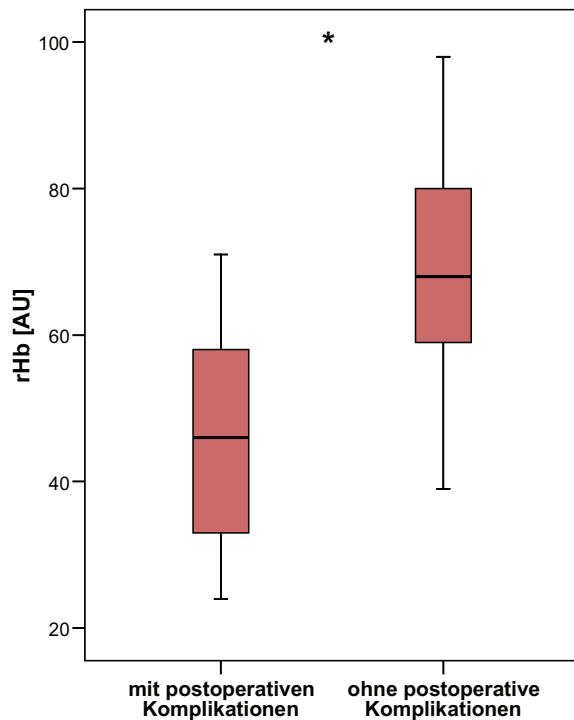


Abbildung 22: rHb zum MZ 1 bei Patienten mit und ohne postoperative Komplikationen.

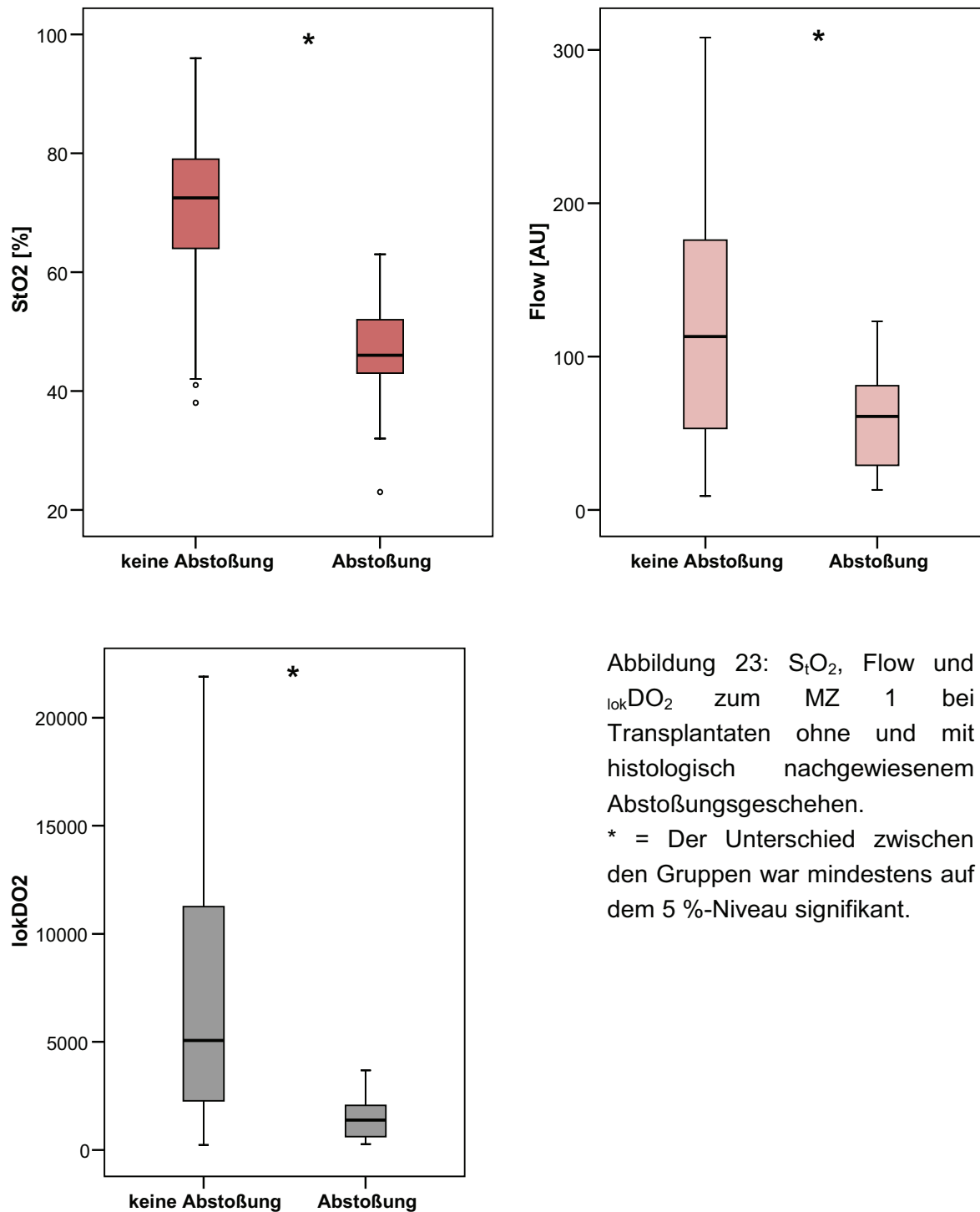
* = Der Unterschied zwischen den Gruppen war mindestens auf dem 5 %-Niveau signifikant.

Weiterhin war ein eventuelles Rejektionsgeschehen von Interesse. Im Verlaufe des stationären Krankenhausaufenthaltes wurden bei neun von 51 Transplantaten histologisch eine Abstoßung nachgewiesen (Nicht betrachtet wurden ein unmittelbar postoperativ an einem Herzinfarkt Verstorbenen und ein Patient wegen schwerer Sepsis mit Multiorganversagen). Tabelle 16 visualisiert unterschiedliche Messwerte bei Transplantaten ohne und mit Rejektion:

Tabelle 16: Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation bei Transplantaten ohne Verdacht auf Abstoßung (n = 42) und mit histologisch gesichertem Abstoßungsgeschehen (n = 9). Fett gedruckte p-Werte waren mindestens auf dem 5 %-Niveau signifikant (t-Test).

		Transplantate ohne Abstoßung			Transplantate mit Abstoßung			p
		MW	±	SD	MW	±	SD	
MZ 1	S_tO₂	71,6		13,8	45,1		11,8	<0,001
	rHb	69,1		15,8	54,6		12,0	0,012
	Flow	118		80,2	61		36,2	0,042
	lokDO₂	6858		5736,2	1588		1185,3	0,009
MZ 2	S_tO₂	74,7		11,4	55,2		14,9	<0,001
	rHb	71,8		18,3	65,9		16,5	0,388
	Flow	141		88,0	58		43,6	0,009
	lokDO₂	8474		6525,4	2296		1885,3	0,008

Die Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation waren bei Transplantaten mit histologisch nachgewiesener Rejektion signifikant niedriger (t-Test). Exemplarisch sind S_tO_2 , Flow und $l_{ok}DO_2$ in einem Box-Plot-Diagramm dargestellt (Vgl. Abbildung 23).



4.4 Multivariate Analyse

Abschließend wurde mittels multivariater Analyse ein komplexes Erklärungsmodell für Einflussfaktoren auf Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation erschaffen (Vgl. Tabelle 17).

Tabelle 17: Einflüsse demografischer und makrozirkulatorischer Variablen auf die intraoperative Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation (MZ 1).

Angegeben sind β und p-Werte sowie das Bestimmtheitsmaß (R^2). Fett gedruckte p-Werte waren mindestens auf dem 5 % - Niveau signifikant.

Einflußfaktoren	abhängige Variablen							
	S_tO_2		rHb		Flow		$_{lok}DO_2$	
	β	p	β	p	β	p	β	p
Alter Empfänger	0,38	0,050	0,70	0,010	0,62	0,050	0,73	0,013
Geschlecht	-0,19	0,259	0,22	0,312	-0,11	0,670	-0,22	0,340
BMI	-0,18	0,212	-0,11	0,585	-0,35	0,155	-0,41	0,069
ASA-Klassifikation	-0,36	0,035	-0,54	0,025	-0,27	0,314	-0,27	0,292
Dialysedauer	0,35	0,085	0,00	0,986	0,36	0,274	0,25	0,376
Herkunft Niere	-0,71	0,024	-0,19	0,642	-0,93	0,067	-0,92	0,046
KIZ	0,28	0,252	0,27	0,395	0,30	0,450	0,41	0,248
OP-Dauer bis Reperfusion	0,08	0,707	0,05	0,867	0,16	0,631	0,56	0,036
MAP	0,53	0,008	0,46	0,068	0,14	0,647	0,36	0,186
pH-Wert	0,49	0,001	0,43	0,024	0,30	0,188	0,36	0,074
Hämatokrit	-0,05	0,714	0,00	0,997	-0,13	0,577	-0,12	0,546
$S_{zv}O_2$	-0,08	0,516	-0,32	0,078	-0,01	0,954	-0,16	0,418
Alter Spender	-0,03	0,875	-0,26	0,240	-0,12	0,669	-0,05	0,827
Kreatinin Spender	0,08	0,517	-0,11	0,523	-0,22	0,312	-0,17	0,382
R^2	0,77		0,61		0,36		0,53	

Anscheinend hatten das Empfängeralter, ASA-Risikogruppe, Nierenherkunft, MAP und pH-Wert in der Gesamtbetrachtung einen bedeutenden Einfluss auf die intraoperativen Messwerte. Wie schon in der Einzelbetrachtung gezeigt, nahmen sowohl der pH-Wert als auch der MAP einen positiven Einfluss auf S_tO_2 und rHb. Negative β -Werte ergaben sich für die ASA-Klassifikation und die Nierenherkunft. Das heißt, das Patienten mit ASA II-Status eine höhere intraoperative S_tO_2 und rHb aufwiesen, als Patienten mit ASA III-Status und Lebendspendernieren eine höhere S_tO_2 und $_{lok}DO_2$ hatten als Leichennieren.

Keine wesentliche Bedeutung in der Gesamtbetrachtung besaßen der BMI des Empfängers, die präoperative Dialysedauer, die KIZ, die Operationszeit bis zur Reperfusion, der Hämatokrit, die $S_{zv}O_2$, das Alter und der Kreatininwert des Spenders. Das höchste Bestimmtheitsmaß konnte die S_tO_2 mit $R^2 = 0,77$ aufweisen. Die genannten Einflussfaktoren erklären demzufolge 77 % der Varianz der Gewebeoxygenierung, was auf einen starken linearen Zusammenhang hindeutet.

5. Diskussion

Das Interesse am Monitoring der Mikrozirkulation in tierexperimentellen und klinischen Studien steigt beständig [119, 120]. Das beruht darauf, dass Mikrozirkulationsstörungen immer bewusster als ein Bestandteil im pathophysiologischen Krankheitsprozess angesehen werden.

In der vorliegenden Studie verwendeten wir das O2C (© LEA Medizintechnik, Gießen), ein Spektrometer und Laser-Doppler-Spektroskop, zur Aufzeichnung der Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation der Niere während 53 Nierentransplantationen. Ein Ziel der Arbeit war es, das Verfahren im Hinblick auf dessen intraoperative Anwendbarkeit am Menschen zu evaluieren. Außerdem untersuchten wir den Zusammenhang der Mikrozirkulation mit der Makrozirkulation, der kalten Ischämiezeit sowie der Funktionsaufnahme des Nierentransplantates.

5.1 Methodenkritik

Spektrometrie und Laser-Doppler-Spektroskopie wurden intraoperativ schon an Organen wie Mundschleimhaut, Magenschleimhaut und Leber erfolgreich eingesetzt und als reproduzierbare und zuverlässige Verfahren zur quantitativen Messung der Mikrozirkulation beschrieben [10, 121-126]. Eine aktuelle Arbeit verglich die Spektrometrie mit der Intravitalmikroskopie und der Polarografischen Sauerstoffsonde an der Darmmukosa des Rattenkolons [127]: Dabei korrelierte die mikrozirkulatorische Sauerstoffsättigung (Spektrometrie) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,75$ signifikant mit dem kapillären Blutfluss (Intravitalmikroskopie) unter hypovolämischen Bedingungen. Darüber hinaus gab die Sauerstoffsättigung in der Mikrozirkulation dieselben Veränderungen wieder wie der Sauerstoffpartialdruck (Polarografische Sauerstoffsonde): Beide Messmethoden korrelierten mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,78$. Dies zeigt, dass die Spektrometrie durchaus mit anderen Verfahren zur Messung der Mikrozirkulation vergleichbar ist. Auch der mittels Laser-Doppler-Spektroskopie geschätzte Blutfluss korrelierte mit dem tatsächlichen Blutfluss in der Mikrozirkulation [128-130].

Die Sonden des O2C messen in einer Gewebetiefe bis zu 8 mm [117]. Sie detektieren daher überwiegend die Mikrozirkulation der Nierenrinde, welche 6 bis 10 mm dick ist [103]. Eine elektronenmikroskopische Untersuchung an Rattennieren ergab, dass die KIZ und die WIZ vor allem Schäden der in der Nierenrinde gelegenen

Strukturen (proximale Tubuluszellen, glomeruläre Podozyten und peritubuläre Endothelzellen) verursachen [63]. Das in der vorliegenden Studie gewählte Verfahren erfasst daher die Durchblutungssituation der von der Ischämie besonders betroffenen Nierenstrukturen.

Ein großer Vorteil des O₂C ist seine Noninvasivität [127, 131]. Gewebe wird berührungsfrei mit sichtbarem Licht bzw. Laserlicht gemessen und ist somit keinem Trauma ausgesetzt. Um die Noninvasivität zu gewährleisten, sind die Orte der Mikrozirkulationsmessung beim Menschen nur auf zugängliche Areale wie Haut und Schleimhäute beschränkt. Lediglich die Haut- und Nagelfalz-Kapillaroskopie kann zur Beurteilung der akralen Mikrozirkulation erwähnt werden. Der Zugang zur Mikrozirkulation innerer Organe ist daher nur bei deren Freilegung, also intraoperativ, möglich.

Für den erfolgreichen Einsatz des O₂C müssen umgebungsbedingte Störungen ausgeschaltet werden, die mit den physikalischen Messprinzipien interagieren. So können beispielsweise Fremdlichter wie OP-Lampen das Spektrometer beeinflussen. Sie interferieren mit dem reflektierten Licht des Hämoglobins und führen zu falschen Messwerten der mikrozirkulatorischen Sauerstoffsättigung (S_tO_2) und der relativen Hämoglobinmenge (rHb). Um dem in vorliegenden Studie zu begegnen, wendeten die Untersucher (= Operateure) vor jeder intraoperativen Messung die OP-Lampen vom Situs ab. Stets führten wir eine automatische Fremdlichtkorrektur durch, die den Anteil des artefiziellen Lichtes aus dem reflektierten Licht herausrechnete. Die Flachsonde erhielt für die intraoperative Messung der Nierenrinde einen sterilen Überzug. Um das Hämoglobinspektrum nicht zu beeinträchtigen, war dieser transparent. Bei einem Test im Vorfeld der Studie ergaben sich keine Unterschiede bei Messungen der Haut mit und ohne transparenten Überzug. Zu den Störfaktoren des Laser-Doppler-Spektroskopes (Bestimmung von Flow und Velocity) zählen Bewegungen seitens des Untersuchers und des Patienten. Sie wurden versucht zu minimieren, indem der Operateur seine Hand ruhig hielt und die Sonde ohne Druck auf der Nierenoberfläche platzierte. Um atemabhängige Bewegungsartefakte zu reduzieren, sistierten wir gegebenenfalls die maschinelle Beatmung für den Zeitraum der Messung (maximal 15 Sekunden). Um weitere Artefakte zu vermeiden, wurden das Messgerät vor jeder Messerie neu kalibriert.

Der Operateur maß jede einzelne Nierenregion circa 15 bis 25 Sekunden lang, bis die Werte konstant waren. Für die Bestimmung des arithmetischen Mittels des

oberen Nierenpols, Nierenmitte bzw. unteren Nierenpols berücksichtigten wir nur Werte in einer stabilen Phase. Sie durften maximal 5 % voneinander abweichen. Obwohl sich eine breite Anwendung des O2C-Gerätes aufgrund der hohen Kosten noch nicht durchgesetzt hat, stellt es durchaus ein zuverlässiges Messverfahren der Mikrozirkulation in vivo dar. Die Besonderheit liegt in der Noninvasivität und der Reproduzierbarkeit der Messergebnisse, vorausgesetzt man beachtet die Störungen, die sich bei falscher Anwendung ergeben können.

5.2 Einfluss des Ischämie/Reperfusionsschadens

In dieser Studie waren Gewebeoxygenierung (S_tO_2) und Mikrozirkulation (rHb, Flow, $_{lok}DO_2$) 30 Minuten nach Perfusionsbeginn signifikant höher als 5 Minuten nach Reperfusion. Ursächlich für die anfänglich geringere S_tO_2 könnte ein gesteigerter Sauerstoffbedarf des Nierengewebes nach der langen Ischämiezeit sein. Das Nierentransplantat extrahiert zu Beginn der wiedereinsetzenden Durchblutung vermutlich mehr Sauerstoff als im weiteren Verlauf, so dass die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins in der Mikrozirkulation sinkt. In Einklang damit stehen auch die geringere Hämoglobinmenge (rHb) und der lokale Blutfluss (Flow) zu Reperfusionsbeginn. Aufgrund eines geringeren Blutzufusses sind weniger Sauerstoffträger vorhanden und das Nierengewebe extrahiert mehr Sauerstoff, um seinen Bedarf zu decken. Die in dieser Studie beobachtete positive Korrelation zwischen S_tO_2 , rHb und Flow unterstützen diese Annahmen.

Während die Sauerstoffsättigung der Vena renalis unter physiologischen Bedingungen 92 % beträgt [9], lag die in der vorliegenden Studie gemessene Sauerstoffsättigung in der Mikrozirkulation mit 67 % (MZ 1) bzw. 71 % (MZ 2) deutlich darunter. Dies ist wiederum Ausdruck der wahrscheinlich insgesamt vermehrten Sauerstoffextraktion des Transplantates nach Reperfusion. (Es ist durchaus legitim die mikrozirkulatorische Sauerstoffsättigung des vom Messgerät erfassten Nierenrindenkapillargebietes mit der Sauerstoffsättigung der Vena renalis zu vergleichen. Immerhin entfallen auf die Nierenrinde 90 % der renalen Durchblutung [105].)

Andere Studien beschäftigten sich ebenfalls mit dem Verhalten der Mikrozirkulation während der Reperfusionsphase bei simultanen Pankreas-Nierentransplantationen. Messungen mit dem O2C am Nierentransplantat zeigten einen Anstieg der Hämoglobinsauerstoffsättigung von 5 Minuten (45 %) auf 30 Minuten (62 %) [132].

Auch im venösen Abstromgebiet des Pankreas (Vena splenica) stiegen Sauerstoffsättigung und Blutfluss bis 90 Minuten nach Reperfusion kontinuierlich an [133].

Flow, rHb und $\text{I}_{\text{ok}}\text{DO}_2$ waren in der vorliegenden Studie ebenfalls zu Reperfusionbeginn niedriger. Dies könnte Ausdruck eines Ischämie/Reperfusionsschadens (I/R-Schaden) sein, welcher anfänglich einen eingeschränkten Blutfluss zur Folge hat (No-Reflow-Phänomen).

Eine neue Studie zu Nierentransplantationen zeigte mit Hilfe der visuellen Technik des Orthogonal Polarisation Spectral Imaging (OPSI) auch einen Anstieg des kapillären Blutflusses von 5 Minuten auf 30 Minuten nach Beginn der Reperfusion [134]. Dies wurde als reaktive Hyperämie interpretiert. Sie ist eine Reaktion auf die durch Mikrozirkulationsstörungen (No-Reflow-Phänomen) bedingte inadäquate Sauerstoffversorgung nach Ischämie und Reperfusion. Das No-Reflow-Phänomen konnte im Rahmen jener Studie direkt visualisiert werden: Während 5 Minuten nach Reperfusion ein inhomogenes Perfusionsmuster der peritubulären Kapillaren mit pendelndem Blutfluss, mikrovaskulären Thromben und kleinen Blutungen vorlag, zeigte sich nach 30 Minuten eine Dilatation der Mikrozirkulationsgefäße [134].

Eine weitere Studie visualisierte eine Dilatation der kortikalen peritubulären Kapillaren mittels Intravitalmikroskopie während humanen Nierentransplantationen [135]. Die Arbeitsgruppe ermittelte bei Lebendspenden den Kapillardurchmesser vor Ligatur der Arteria und Vena renalis im Spender sowie 20, 60, 90 und 120 Minuten nach Reperfusionbeginn im Empfänger. Während der Kapillardurchmesser 20 Minuten nach Perfusionsfreigabe auf zwei Drittel des Ausgangswertes reduziert war, erreichte er 120 Minuten nach Reperfusion wieder den ursprünglichen Wert. Im Einklang damit zeigte eine experimentelle Nierentransplantationsstudie an Rattennieren mit der Methode der Laser-Doppler-Spektroskopie einen Anstieg des Blutflusses in der Mikrozirkulation bis 60 Minuten nach Reperfusionbeginn [136]. Erst zwei Wochen postoperativ erreichte der lokale Blutfluss wieder das Ausgangslevel vor der Transplantation.

Anhand der Ergebnisse lässt sich ableiten, dass Gewebespektrometrie und Laser-Doppler-Spektroskopie, ebenso wie visuell gestützte Verfahren, geeignet sind, ischämie- und reperfusionsbedingte Mikrozirkulationsstörungen an menschlichen Nierentransplantaten zu detektieren.

5.3 Zusammenhang zwischen Makro- und Mikrozirkulation

5.3.1 Hämodynamik

Je höher der MAP und damit der Perfusionsdruck des Nierentransplantates war, desto höhere Werte der mikrozirkulatorischen Sauerstoffsättigung (S_tO_2) und des lokalen Sauerstoffangebotes ($_{lok}DO_2$) zeichneten wir auf. Auch in der multivariaten Analyse zeigte sich eine Abhängigkeit der S_tO_2 vom MAP.

Im Einklang damit steht eine schon 1980 durchgeführte experimentelle Studie zu Nierentransplantationen an Hunden, in der Hypotension nach Revaskularisierung zu einem starken Abfall der Sauerstoffversorgung in der Nierenrinde führte [137].

Als mögliche Erklärung für die lineare Beziehung des Druckes mit der Oxygenierung der Nierenrinde in der Frühphase der Reperfusion könnte die Beeinträchtigung des sogenannten Bayliss-Effektes (Autoregulation der Durchblutung) dienen: Sowohl Hirn-, Gastrointestinal- als auch Nierenarteriolen sind in der Lage die Durchblutung zu regulieren. Auf eine stärkere Dehnung der Gefäßwände aufgrund eines erhöhten Druckes reagieren sie mit einer Kontraktion der glatten Gefäßmuskelzellen und reduzieren damit den Blutfluss [138, 139]. Der Intervallbereich, in dem die Durchblutung reguliert werden kann, liegt in der Niere bei 70 bis 180 mmHg und im Gehirn bei 50 bis 150 mmHg [140, 141]. Die Autoregulation bewirkt also eine konstante Durchblutung, unabhängig vom Blutdruck. In der vorliegenden Arbeit existiert paradoxerweise ein linearer Zusammenhang zwischen Blutdruck und S_tO_2 bzw. $_{lok}DO_2$. Vermutlich werden die glatten Gefäßmuskelzellen der Mikrozirkulation durch Ischämie und Reperfusion derart geschädigt, dass die Autoregulation der Gefäße gestört ist. Auf Druckveränderungen können die Nierenarteriolen somit nicht mehr mit einer Kontraktion und damit einer Konstanthaltung der Durchblutung reagieren. Der lineare Zusammenhang könnte demzufolge Ausdruck der proportional zum MAP ansteigenden Durchblutung und einer damit einhergehenden besseren Sauerstoffversorgung sein. In diesem Sinne ist ebenfalls die Korrelation des MAPs mit der relativen Hämoglobinmenge (rHb), als Ausdruck der sich im beleuchteten Gewebenvolumen befindenden Gesamtblutmenge, zu sehen. Zur vollständigen Unterstützung der These müsste allerdings auch der lokale Blutfluss (Flow) proportional zum MAP ansteigen, was in der vorliegenden Studie nicht der Fall war. Für eine Störung des Bayliss-Effektes durch Ischämie und Reperfusion spricht dennoch die Tatsache, dass der MAP nicht mit der S_tO_2 bzw. $_{lok}DO_2$ der Mundschleimhaut korrelierte. Die Mund-

schleimhaut stammt embryologisch vom Entoderm ab und repräsentiert somit den Gastrointestinaltrakt, dessen Gefäße ebenfalls über eine Autoregulation verfügen. Immerhin war die Mundschleimhaut während den Transplantationen keiner Ischämie ausgesetzt und die Autoregulation sollte funktionieren.

Eine Mikrozirkulationsstudie am Hirn von Schweinen fand ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen MAP und dem mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie ermittelten zerebralen Gewebsoxygenierungsindex [142]. Auch die Hirnarteriolen, die ebenfalls über Autoregulation verfügen, waren keiner Ischämie ausgesetzt.

Es bleibt weiteren Studien vorbehalten, die Abhängigkeit der Sauerstoffversorgung in der Mikrozirkulation vom MAP bei Nieren ohne Ischämie und Reperfusion vergleichend zu untersuchen und die These der Beeinträchtigung des Bayliss-Effektes durch Ischämie näher zu beleuchten.

5.3.2 Metabolismus

Sowohl in der Einzelbetrachtung als auch in der Multivarianzanalyse korrelierte der zentralvenöse pH-Wert mit der mikrozirkulatorischen Sauerstoffsättigung. Bei konstantem inspiratorischen Sauerstoffanteil ($F_iO_2 = 47\%$) war die S_tO_2 bei einem pH-Wert im Normbereich mit 77 % signifikant höher als bei einem sauren pH-Wert (63 %). Das könnte Ausdruck des Bohr-Effektes sein, der auf den dänischen Physiologen Christian Bohr (1855 bis 1911) zurückgeht und die unterschiedliche Affinität des Sauerstoffs zum Hämoglobin bei verschiedenen Umgebungsbedingungen wie CO_2 -Partialdruck, pH-Wert und Temperatur beschreibt [143, 144]. Azidose führt zu einer Verringerung der Sauerstoffaffinität und damit zu einer Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve [144]. Diese Konstellation verbessert die Sauerstoffabgabe des Hämoglobins ans azidotische sauerstoffarme Gewebe. Bei konstantem Gewebssauerstoffpartialdruck nimmt daher die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins in den Gefäßen ab (Vgl. Abbildung 24).

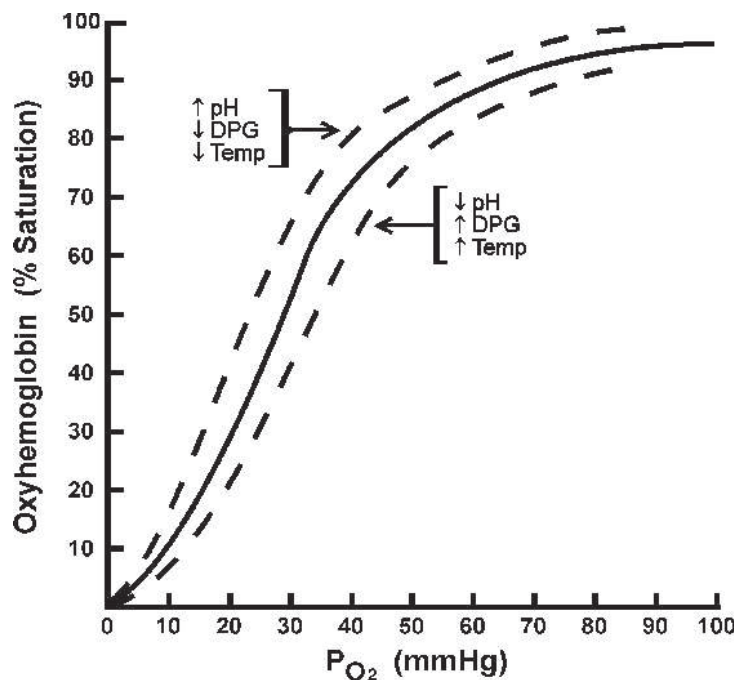


Abbildung 24: Sauerstoffbindungskurve des Blutes.

Änderungen des pH-Wertes, der Di-Phosphoglycerat-Konzentration (DPG) und der Temperatur (Temp) bewirken eine Sauerstoffaffinitätsänderung des Hämoglobins und damit eine Links- bzw. Rechtsverschiebung der Kurve.

Quelle: ftp://ftp.lrz-muenchen.de/local/tu-muenchen/VL_Biosignalverarbeitung/VL_5_SS_2008_Pulsoxymetry.pdf, 04.04.2010

Eine experimentelle Arbeit am Musculus cremaster von Ratten beobachtete ebenfalls eine Abhängigkeit der spektrophotometrisch bestimmten Sauerstoffsättigung vom pH-Wert (mit Färbemethode ermittelt) in der Mikrozirkulation: Bei einem inspiratorischen Sauerstoffanteil von 12 % nahm der pH-Wert von 7,36 auf 7,01 ab. Gleichzeitig fiel die Sauerstoffsättigung von 47,0 % auf 25,1 % [145]. Die Ergebnisse interpretierte man im Sinne des Bohr-Effektes. Durch hypoxiebedingte Akkumulation saurer Stoffwechselprodukte in der Mikrozirkulation wird die Abgabe von Sauerstoff ans Gewebe erleichtert und die Sauerstoffsättigung in den Gefäßen sinkt.

Ähnliches konnte auch mit der Nah-Infrarot-Spektroskopie auf der Haut über einem vorher beanspruchten Muskel gezeigt werden. Durch venösen Laktatanstieg wurde Hämoglobin vermehrt desoxygeniert [146, 147].

Außerdem führt Azidose zur Vasokonstriktion der kleinen Arterien [148, 149], was den verminderten Blutfluss (Flow) und das Sauerstoffangebot ($_{lok}DO_2$) in der Mikrozirkulation erklären könnte.

Die mit einer Nierentransplantation verbundene Ischämie führt durch anaeroben Stoffwechsel zur Akkumulation saurer Stoffwechselprodukte wie Laktat im Gewebe und der pH-Wert sinkt [150]. In der Reperfusionsphase findet sich daher im arteriellen Blut eine metabolische Azidose, die respiratorisch und durch Blutpuffersysteme kompensiert wird [151]. In der vorliegenden Studie lag der Mittelwert des zentralvenösen pH-Wertes mit 7,34 ebenfalls im sauren Bereich. Der pH-Wert des Nierengewebes wurde nicht bestimmt. Allerdings lassen die pathophysiologischen

Prozesse während Ischämie und die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie die renale Sauerstoffsättigung mit dem zentralvenösen pH-Wert korrelierte, vermuten, dass der pH-Wert des Nierengewebes nach Reperfusion ebenfalls im sauren Bereich lag. Wahrscheinlich ist der Gesamt-pH-Wert sogar größtenteils durch die Azidose des Nierengewebes bedingt.

Der zentralvenöse pH-Wert korrelierte in der vorliegenden Studie nicht mit der S_tO_2 der Mundschleimhaut. Immerhin war diese weder einer Ischämie noch einer damit verbundenen Azidose ausgesetzt. Außerdem besitzt die Mundschleimhaut mit einem viel geringeren Anteil am Herzzeitvolumen als die Niere wahrscheinlich nicht das Potential, den systemischen pH-Wert zu beeinflussen.

Die Ergebnisse weisen auf die Bedeutung des pH-Wertes zur Abschätzung der Gewebeoxygenierung während Nierentransplantationen hin.

5.3.3 Sauerstoffträger

In der vorliegenden Studie fand sich kein Zusammenhang zwischen der zentralvenösen Sauerstoffsättigung ($S_{zv}O_2$) und der Sauerstoffsättigung in der Mikrozirkulation der Niere (S_tO_2) während Reperfusion.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einer kürzlich veröffentlichten Studie zu verschiedenen abdominalchirurgischen Eingriffen (Gastrektomie, Leberresektion und Rektumresektion). Die Arbeitsgruppe verglichen die Sauerstoffsättigungen intraoperativ entnommener Blutgasanalysen aus der Vena cava superior ($S_{zv}O_2$) und der drainierenden Vene des jeweiligen Organs. $S_{zv}O_2$ und venöse Organsättigung korrelierten nicht [152].

Die Resultate lassen vermuten, dass die systemisch gemessenen Sauerstoffsättigungen ($S_{zv}O_2$ und $S_{gv}O_2$) nicht aussagekräftig sind für die Beurteilung der lokalen Sauerstoffversorgung eines bestimmten Gewebes [152]. Immerhin stellt die systemische Sauerstoffsättigung einen Querschnitt der venösen Sättigungen der Organe dar, die individuell variieren. Beispielsweise beträgt unter physiologischen Bedingungen die venöse Sauerstoffsättigung in den Koronargefäßen 37 %, in der Vena renalis liegt sie bei 92 % [9]. Dennoch ist eine tiefe systemische Sättigung immer Ausdruck einer global insuffizienten Gewebeoxygenierung [9, 152]. In unserer Studie lag die $S_{zv}O_2$ im Normbereich, was eine inadäquate Sauerstoffversorgung eines einzelnen Organs nicht ausschließt.

Andere Studien beschrieben gute Korrelationen der gemischt-venösen Sättigung ($S_{gv}O_2$) und der Oxygenierung eines betrachteten Organes wie der Leber bei schwer kranken Neonaten und Kindern [153] sowie des Gehirns bei Patienten mit extrakorporaler Kreislaufunterstützung [154]. Die Ergebnisse führen zu einem weiteren Diskussionsansatz, bei dem zwischen $S_{zv}O_2$ und $S_{gv}O_2$ unterschieden werden muss: Nur die $S_{gv}O_2$ scheint aussagekräftig für die Einschätzung der Gewebeoxygenierung von Abdominalorganen zu sein. Die Literatur ist sehr widersprüchlich bezüglich der Frage, ob $S_{zv}O_2$ und $S_{gv}O_2$ äquivalent sind. Einige Studien beschrieben gute Korrelationen der beiden Sättigungen [155-160], andere hingegen fanden keine Zusammenhänge [161-165].

Die $S_{zv}O_2$ wird mit einem ZVK in der Vena cava superior gemessen und repräsentiert die Sauerstoffsättigung des venösen Blutes der oberen Körperhälfte. Die Nierenvenen des Transplantates drainieren aber in die Vena iliaca und letztendlich in die Vena cava inferior. Die Sauerstoffversorgung der unteren Körperhälfte kann also nur durch Messungen in der Arteria pulmonalis ($S_{gv}O_2$) abgeschätzt werden. Hierzu ist die Einschwemmung eines Pulmonalarterienkatheters (PAK) in die Arteria pulmonalis notwendig.

Unter der Annahme, dass eine Nierentransplantation zu einer lokalen Gewebhypoxie durch Ischämie und Reperfusion führt, ist die $S_{zv}O_2$ -Messung wahrscheinlich nicht aussagekräftig für die Einschätzung der Oxygenierung eines Organes mit venösem Abfluss in die Vena cava inferior. Man hätte eher die $S_{gv}O_2$ bestimmen müssen. Allerdings ist die Anlage eines PAK durch seine Invasivität mit Risiken verbunden und war daher für die vorliegende Studie nicht gerechtfertigt.

Darüber hinaus wurden die arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenzen mit den ermittelten S_tO_2 -Werten berechnet. Das war durchaus legitim, da das gewählte technische Verfahren vor allem das venöse Ende des Kapillargebietes erfasst [117]. In der vorliegenden Studie war die arterio-venöse Sättigungsdifferenz des frisch angeschlossenen Nierentransplantates größer (31 %) als die der oberen Körperhälfte (14 %) und der Mundschleimhaut (20 %). Die Resultate verdeutlichen die starke Sauerstoffextraktion des Nierentransplantates in den ersten Minuten nach Reperfusion. Ursache ist am ehesten die ischämiebedingte Sauerstoffschuld. Unter physiologischen Bedingungen schöpfen die Organe mit Zustromgebiet in die Vena cava inferior weniger Sauerstoff aus (20 %) als die Organe mit venösem Abfluss in die Vena cava superior (28 %) [9, 166].

5.4 Einfluss verschiedener Variablen auf die Mikrozirkulation

5.4.1 Nierenherkunft bzw. kalte Ischämiezeit

Sauerstoffsättigung (S_tO_2), Blutfluss (Flow) und Sauerstoffangebot ($_{lok}DO_2$) in der Mikrozirkulation waren bei den Lebendspendernieren zur 1. Messung signifikant höher als bei den Leichennieren. 30 Minuten nach Reperfusionsbeginn nivellierten sich die Unterschiede nur bei der S_tO_2 . Aufgrund der längeren Trennung von der Blutversorgung (13 Stunden 51 Minuten) wiesen die Leichennieren wahrscheinlich eine größere Sauerstoffschuld auf, erkennbar an der niedrigeren S_tO_2 . Nach 30 Minuten wurde diese offenbar weitestgehend beglichen. Dagegen waren Flow und $_{lok}DO_2$ 30 Minuten nach Reperfusionsbeginn noch eingeschränkt. Leichennieren scheinen vom I/R-Schaden stärker betroffen zu sein als Lebendspendernieren. Immerhin wiesen in der Reperfusionsphase entnommene Biopsien menschlicher Kadavernieren im Gegensatz zu Lebendspendernieren eine deutlich höhere Apoptoserate auf [167].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gehen Hand in Hand mit einer neueren Studie zur Mikrozirkulation an der transplantierten menschlichen Niere, die mit einem Lupenendoskop durchgeführt wurde [135]. Die Erythrozytengeschwindigkeit, als Marker der Mikrozirkulation, wurde in kortikalen peritubulären Kapillaren während 20 Nierentransplantationen direkt visualisiert und war bei den Kadavernieren bis 90 Minuten nach Revaskularisierung deutlich im Vergleich zu den Lebendspendernieren vermindert.

Die Empfänger einer Lebendspenderniere unseres Kollektives hatten zudem bessere Voraussetzungen zur Transplantation: sie waren im Schnitt elf Jahre jünger und die Wartezeit auf ein Nierentransplantat betrug etwa fünf Jahre weniger. Weitere Vorteile ergaben sich in einer kürzeren Operationszeit bis zur Reperfusion sowie einer kürzeren KIZ. Immerhin zeigten schon viele Studien, dass sich eine lange KIZ nachteilig auf die Mikrozirkulation und auf das Outcome von transplantierten Organen auswirken kann [87, 168-170]. Auch in der vorliegenden Studie waren S_tO_2 , Flow und $_{lok}DO_2$ bei Patienten mit einer längeren KIZ (> 10 Stunden 55 Minuten) signifikant niedriger. Wie bereits diskutiert, ist die geringere S_tO_2 wahrscheinlich Ausdruck der größeren Sauerstoffschuld. Eine lange Unterbrechung der Blutversorgung kann zudem einen größeren I/R-Schaden und damit eine stärkere Einschränkung des

Blutflusses in der Mikrozirkulation bewirken [168]. Schon in der Nierenarterie kann der Blutfluss bei einer langen KIZ vermindert sein ($< 250 \text{ ml/min}$) [171].

Flow stieg in Gruppe 1 (≤ 10 Stunden 55 Minuten KIZ) bei 77 % der Patienten im Zeitraum von 5 Minuten auf 30 Minuten nach Reperfusionbeginn an, bei Gruppe 2 mit der längeren KIZ (> 10 Stunden 55 Minuten) jedoch nur bei 43 %. Somit konnte nur eine Minderheit der Nierentransplantate mit der langen KIZ nach 30 Minuten einen höheren Blutfluss in der Mikrozirkulation generieren. Dies unterstützt die These, dass eine längere KIZ einen Einfluss auf das Ausmaß des I/R-Schadens haben kann.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sowohl Nierenherkunft als auch KIZ entscheidende Determinanten für eine suffiziente Zirkulation in den kleinen Gefäßen sind.

5.4.2 Operationszeit bis zur Reperfusion

Als indirekter Parameter für die 2. warme Ischämiezeit (2. WIZ) diene die Operationszeit bis zur Reperfusion. Diese Zeit umfasste unter anderem die Gefäß-anastomosierung, bei der das Organ in situ nur partiell durch Umlegen mit Eisbeuteln gekühlt wurde. Je kürzer die Operationszeit bis zur Reperfusion, desto höher waren die Sauerstoffsättigung (S_tO_2) und das Sauerstoffangebot ($_{lok}DO_2$) in der Mikrozirkulation 5 Minuten und 30 Minuten nach Perfusionsbeginn. In der multivariaten Schätzung hatte die Operationszeit bis zur Reperfusion einen bedeutenden Einfluss auf die $_{lok}DO_2$ der Niere.

Eine Unterbrechung der Organkühlung führt zu Gewebsschädigung und verspäteter Funktionsaufnahme des Transplantates. Eine WIZ von 30 Minuten bewirkt mehr Organschädigung als eine KIZ von 24 Stunden [28]. Eine Studie an Rattennieren wies auf die Bedeutung der Länge der WIZ und deren Auswirkung auf die Mikrozirkulation hin [172]. Die Nierenarterien wurden 18 oder 85 Minuten in situ von der Perfusion abgeklemmt (dies entsprach der WIZ) und anschließend reperfundiert. Mit Autofluoreszenz- sowie Kreuzpolarisation wurden Bilder als Indikator der Mikrozirkulation akquiriert und mit den kontralateralen Nieren ohne WIZ (Kontrolle) verglichen. Das Intensitätssignal der Nieren mit der kürzeren WIZ war schon nach 18-minütiger Reperfusion auf dem Level der Kontrollgruppe. Hingegen erreichte die Mikrozirkulation der Nieren mit langer WIZ das Intensitätsniveau der Kontrollgruppe nicht.

Die Ergebnisse implizieren, dass die Zeit der Gefäßanastomosierung im Empfänger möglichst kurz gehalten werden sollte, um eine Minderversorgung des Transplantates mit Sauerstoff zu vermeiden.

5.5 Einfluss der intraoperativen Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation auf das klinische Outcome

Die verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantates (DGF) ist in der Literatur uneinheitlich beschrieben [173]. Wir definierten DGF als Notwendigkeit von mindestens zwei postoperativen Dialysen. Die Mikrozirkulation der DGF-Transplantate war im Vergleich zu den übrigen vermindert. Die Ursache dafür könnten die längere Operationszeit bis zur Reperfusion und die KIZ sein. Eine lange Ischämie führt zu Zellschäden bis hin zu akuten tubulären Nekrosen [174, 175]. Der zelluläre Gewebeschaden korreliert mit mitochondrialer Dysfunktion [176]. Eine reduzierte Aktivität der Atmungskette ist die Folge und es kommt zur Sauerstoffverwertungsstörung mit nachfolgender Gewebhypoxie (erkennbar an der tieferen S_tO_2 und $_{lok}DO_2$). Der erniedrigte Flow könnte Ausdruck einer venösen Stase in der Mikrozirkulation sein, hervorgerufen durch den ischämiebedingten endothelialen Zellschaden [177]. Aufgrund der angenommenen Zellschäden konnten die Nierentransplantate nicht sofort ihre Ausscheidungsfunktion aufnehmen und benötigten unterstützende Dialysen.

Die Ergebnisse einer aktuellen O2C-Studie zu Nierentransplantationen (n = 20) stehen im Einklang mit unseren Resultaten. Die Arbeitsgruppe definierte DGF als Notwendigkeit von Dialysen bis zu einer Woche postoperativ. Während die Sauerstoffsättigung in der Mikrozirkulation bei Patienten ohne postoperative Hämodialysen 52 % betrug, lag sie in der DGF-Gruppe nur bei 42 %. Flow war in der DGF-Gruppe mit 177 AU signifikant niedriger als bei denen mit sofortiger Transplantatfunktionsaufnahme (253 AU) [178]. Zahlreiche andere Verfahren wie die Intravitalmikroskopie oder Thermodiffusion wiesen ebenfalls nach, dass Transplantate mit sofortiger Funktionsaufnahme [179] bzw. mit anschließendem Kreatininabfall und Kreatinin-Clearanceanstieg [134, 135, 180] intraoperativ besser oxygeniert bzw. perfundiert waren. Auch in der vorliegenden Studie sanken die postoperativen Nierenretentionswerte (Kreatinin, Harnstoff) bzw. verbesserte sich die Kreatinin-Clearance umso deutlicher, je höher die intraoperativ gemessenen Werte waren. Die Ursache für den

postoperativen Anstieg der Kreatinin-Clearance könnte der erhöhte intraoperative Flow, als Ausdruck einer reaktiven Hyperämie, sein [134].

Eine suffiziente Mikrozirkulation in der Reperfusionsphase scheint demnach ein günstiger prognostischer Faktor für die Transplantatfunktionsaufnahme zu sein. Dabei ist DGF mit einem geringeren Langzeit-Transplantatüberleben assoziiert [173, 181, 182].

In der Multivarianzanalyse ermittelten wir weitere Faktoren, die eine Rolle bei der postoperativen Dialysehäufigkeit spielten: Patienten mit einer perioperativen Risikoeinschätzung von ASA II (geringfügige Erkrankung ohne Einschränkungen) benötigten weniger Dialysen als Patienten der ASA-Gruppe III (Erkrankung mit deutlicher Beeinträchtigung). Immerhin ist eine hohe ASA-Gruppe ein Risikofaktor für eine ischämiebedingte akute tubuläre Nekrose, die zu einer verzögerten Funktionsaufnahme der Niere führen kann [174]. In der vorliegenden Studie war eine niedrige ASA-Risikogruppe zudem mit höheren Werten der S_tO_2 und rHb assoziiert. Darüber hinaus wurden Patienten mit einer kurzen Operationsdauer seltener dialysiert.

Als weiteres Kriterium zur Beschreibung der Nierenfunktion wurde die Hospitalisationsdauer herangezogen. Die intraoperative Mikrozirkulation korrelierte negativ mit der Länge des Krankenhausaufenthaltes. Bei einer kürzeren Krankenhausverweildauer werden Ressourcen eingespart. Unter ökonomischen Aspekten ist es daher sinnvoll, bereits intraoperativ Mikrozirkulationsstörungen zu erkennen und eine Prognose über die postoperative Organfunktion zu treffen.

Weiterhin waren intraoperative Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation bei Nierentransplantaten mit postoperativen Komplikationen sowie histologisch nachgewiesenem Rejektionsgeschehen niedriger. Wahrscheinlich manifestiert sich bei Nierentransplantaten mit postoperativer Rejektion schon intraoperativ eine eingeschränkte Mikrozirkulation. In der vorliegenden Arbeit wurden keine immunologischen Untersuchungen durchgeführt, daher muss diese Aussage spekulativ bleiben. Dennoch untermauern diese Resultate wiederum die prädiktive Aussagekraft des verwendeten Messverfahrens.

6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation während Nierentransplantationen in der Reperfusionsphase zu erfassen und das Transplantatoutcome vor dem Hintergrund der Ischämiezeit und intraoperativer Mikrozirkulation zu beurteilen.

Ein kombiniertes Verfahren aus Spektrometrie und Laser-Doppler-Spektroskopie (O2C, © LEA Medizintechnik, Germany) wurde angewendet, um die Gewebeoxygenierung (Sauerstoffsättigung) und Mikrozirkulation (relative Hämoglobinmenge, Blutfluss und Sauerstoffangebot) noninvasiv mittels einer Sonde an der Nierenoberfläche 5 Minuten und 30 Minuten nach Freigabe der Gefäßanastomose zu messen. Es wurden 53 humane Nierentransplantate analysiert.

In der frühen Reperfusionsphase (5 Minuten) waren die Gewebeoxygenierung und die Mikrozirkulation vermindert. Die niedrige Sauerstoffsättigung ist vermutlich durch die kompensatorisch erhöhte Sauerstoffausschöpfung als Reaktion auf die ischämisch bedingte Sauerstoffschuld zu erklären. Der eingeschränkte Blutfluss könnte Ausdruck eines Ischämie/Reperfusionsschadens sein.

Transplantate von Lebendspendern und mit einer kurzen kalten Ischämiezeit wiesen eine höhere intraoperative Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation auf. Demnach kann eine lange Ischämie zu einem ausgeprägterem Ischämie/Reperfusionsschaden und einer Einschränkung der Mikrozirkulation führen.

Die Makrozirkulation wurde durch den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) und den zentralvenösen pH-Wert beschrieben. Die Makrozirkulation korrelierte vor allem mit der Sauerstoffsättigung in der Mikrozirkulation. Bei einem MAP um die 90 mmHg und einem pH-Wert im Normbereich (7,35 - 7,45) lag die Sauerstoffsättigung in der Reperfusionsphase überdurchschnittlich hoch (circa 80 %).

Störungen der Mikrozirkulation scheinen eine Schlüsselrolle bei der postoperativen Funktionsaufnahme zu spielen: Patienten mit suffizienter intraoperativer Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation mussten postoperativ seltener dialysiert werden. Zudem fielen die Nierenretentionswerte nach der Operation deutlicher ab und ein Rejektionsgeschehen wurde kaum beobachtet.

Das in der vorliegenden Studie verwendete Spektrometer und Laser-Doppler-Spektroskop ermöglichte es, die Messung humaner Mikrozirkulation in Echtzeit auf dem Monitor zu verfolgen und Störungen zu erkennen. Die intraoperative Detektion der Mikrozirkulation hatte eine prädiktive Aussagekraft bezüglich des Transplantat-outcomes. In Zukunft könnte daher die intraoperative Überwachung der Mikrozirkulation bei Nierentransplantationen an Bedeutung gewinnen.

7. Literaturverzeichnis

1. Starzl, T.: The development of clinical renal transplantation. Am J Kidney Dis, 1990. 16(6): p. 548-56.
2. Wolfe, R.A., V.B. Ashby, E.L. Milford et al.: Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med, 1999. 341(23): p. 1725-30.
3. Ojo, A.O., J.A. Hanson, R.A. Wolfe et al.: Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. Kidney Int, 2000. 57(1): p. 307-13.
4. Lütke, P., G. Franke, O. Witzke et al.: Lebensqualität nach Nierentransplantation. Einfluß neuer immunsuppressiver Maßnahmen. Zentralbl-Chir, 1999. 124: p. 90-94
5. Keller, C. and S. Geberth: Praxis der Nephrologie. 2. ed. 2007, Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag. 281-322.
6. Deutsche Stiftung Organtransplantation. [cited 10.03.2010]; Available from: <http://www.dso.de/>
7. Collaborative Transplant Study: Graft Survival. First Kidney Transplants 1985-2008. Europe. [cited 10.03.2010]; Available from: <http://www.ctstransplant.org/servlet/ArchiveServlet?group=K-15101E-0210&archivemode=false&ts=1268251219390>.
8. Christ, F., A. Bauer, and D. Brügger: Different Optical Methods for Clinical Monitoring of the Microcirculation. European Surgical Research, 2002. 34: p. 145-151.
9. Bloos, F. and K. Reinhart: Zentralvenöse Sauerstoffsättigung zur Abschätzung der Gewebeoxygenierung, Möglichkeiten und Grenzen. Dtsch Med Wochenschr, 2004. 129: p. 2601-2604.
10. Sakr, Y., V. Gath, J. Oishi et al.: Characterization of buccal microvascular response in patients with septic shock. Eur J Anaesthesiol, 2010. 27(4): p. 388-94.
11. Messmer, K.: Ischemic diseases and the Microcirculation. 1989, München: Zuckschwerdt.
12. Sibbald, W.J., K. Messmer, and M.P. Fink: Roundtable conference on tissue oxygenation in acute medicine, Brussels, Belgium, 14-16 March 1998. Intensive Care Med, 2000. 26(6): p. 780-91.

13. Levy, B.I., G. Ambrosio, A.R. Pries et al.: Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation*, 2001. 104(6): p. 735-40.
14. Harper, S.J., S.A. Hosgood, H.L. Waller et al.: The effect of warm ischemic time on renal function and injury in the isolated hemoperfused kidney. *Transplantation*, 2008. 86(3): p. 445-51.
15. Hosgood, S.A., A. Bagul, B. Yang et al.: The relative effects of warm and cold ischemic injury in an experimental model of nonheartbeating donor kidneys. *Transplantation*, 2008. 85(1): p. 88-92.
16. Funktionsraten nach Nierentransplantation (CTS-Studie), 1998-2007 Deutschland. [cited 22.03.2010]; Available from: <http://www.dso.de/grafiken/g42.html>.
17. Klinkhammer, G. and N. Siegmund-Schultze: Für eine Ausweitung der Lebendspenden. *Deutsches Ärzteblatt*, 2008. 105(48): p. 2175-2178.
18. Azuma, H., K. Nadeau, M. Takada et al.: Cellular and molecular predictors of chronic renal dysfunction after initial ischemia/reperfusion injury of a single kidney. *Transplantation*, 1997. 64(2): p. 190-7.
19. Lieberthal, W., E.F. Wolf, H.G. Rennke et al.: Renal ischemia and reperfusion impair endothelium-dependent vascular relaxation. *Am J Physiol*, 1989. 256(5 Pt 2): p. F894-900.
20. Merrill, J., J. Murray, J. Harrison et al.: Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA*, 1956: p. 160:277.
21. Murray, J., J. Merrill, and J. Harrison: Kidney transplantation between seven pairs of identical twins. *Ann Surg*, 1958: p. 148:343.
22. Smit, H., R. Sasse, M. M. et al., Organspende und Transplantation in Deutschland 1998. 4. Bericht der Deutschen Stiftung Organtransplantation. 1999: Neu-Isenburg.
23. Eigler, F.: Zur Geschichte der Nierentransplantation. *Zentralbl.Cir*, 2002. 127: p. 1001-1008.
24. DSO. Organtransplantationen seit 1963, 2009 Deutschland. [cited 28.05.2010]; Available from: <http://www.dso.de/grafiken/g27.html>.
25. Bundesärztekammer (2003) Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 TPG.
26. Briggs, J.D.: The recipient of a renal transplant. In: Morris, P.J. *Kidney transplantation*. 3rd ed. 1988, Philadelphia. 71-92.

27. Brunkhorst, R. and H.J. Schlitt: Nierentransplantation. Indikation, Ergebnisse, Vor- und Nachsorge. Internist 1996. 37 p. 264-271.
28. Wüthrich, R.P.: Nierentransplantation: Grundlagen, Vor- und Nachsorge, Langzeitüberwachung 2ed. 1995, Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 1-300.
29. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. JAMA, 1968: p. 208:85.
30. An appraisal of the criteria of cerebral death: A summary statement. A collaborative study. JAMA, 1977: p. 237:982.
31. Goila, A.K. and M. Pawar: The diagnosis of brain death. Indian J Crit Care Med, 2009. 13(1): p. 7-11.
32. Bundesärztekammer: Richtlinien zur Feststellung des Hirntodes, Dritte Fortschreibung 1997 mit Ergänzungen gemäß Transplantationsgesetz (TPG). Deutsches Ärzteblatt, 1998. 95(30): p. 1861-1868.
33. Terasaki, P.I., M.R. Mickey, Y. Iwaki et al.: Long-term survival of kidney grafts. Transplant Proc, 1989. 21(1 Pt 1): p. 615-7.
34. Xiao, X., Y. Li, J. Ao et al.: Analysis of prognostic factors affecting renal allograft survival. Transpl Int, 1992. 5(4): p. 226-30.
35. Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen (Deutsches Transplantationsgesetz). 1997, Bundesministeriums der Justiz.
36. Eurotransplant. Anteil der Nierenlebendspenden an der Nierentransplantation. 2009. [cited 28.05.2010].
37. Heuer, M., N.R. Frühauf, J. Treckmann et al.: Kidney procurement and transplantation from a surgical perspective. Dtsch med Wochenschr, 2009. 134(9): p. 412-416.
38. Chkhotua, A.B., T. Klein, E. Shabtai et al.: Kidney transplantation from living-unrelated donors: comparison of outcome with living-related and cadaveric transplants under current immunosuppressive protocols. Urology, 2003. 62(6): p. 1002-6.
39. Hourmant, M. and A. Kolko: [Transplantation from a living related donor: Results]. Nephrol Ther, 2008. 4(1): p. 72-6.

40. Terasaki, P.I., J.M. Cecka, D.W. Gjertson et al.: High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med*, 1995. 333(6): p. 333-6.
41. Terasaki, P.I., H. Koyama, J.M. Cecka et al.: The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation*, 1994. 57(10): p. 1450-4.
42. Eisenhauer, T., J. Talartschik, H. Hartmann et al.: [Loss of renal functional reserve following kidney transplantation and in patients with advanced disorders of liver function]. *Klin Wochenschr*, 1988. 66(18): p. 946-52.
43. Ibrahim, H.N., R. Foley, L. Tan et al.: Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med*, 2009. 360(5): p. 459-69.
44. Smit, H., M. Molzahn, G. Kirste et al., Organspende und Transplantation in Deutschland 1999. 5. Bericht der Deutschen Stiftung Organtransplantation. 2000: Neu-Isenburg.
45. Kissmeyer-Nielsen, F., S. Olsen, and V. Petersen: Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with preexisting humoral antibodies against donor cells. *Lancet*, 1966. 2(662).
46. Williams, G., D. Hume, R. Hudson et al.: Hyperacute renal homograft rejection in man. *New England Journal of Medicine*, 1968. 279(611).
47. Opelz, G., B. Graver, and M.R. Mickey: Lymphocytotoxic antibody responses to transfusions in potential kidney transplant recipients. *Transplantation*, 1981. 32(177).
48. Bundesärztekammer: Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 und 5 TPG – Regeln zur Aufnahme in die Warteliste und zur Organvermittlung. 2009: p. 1-109.
49. Southard, J.H. and F.O. Belzer: Organ preservation. *Annu Rev Med*, 1995. 46: p. 235-47.
50. Hauet, T., Z. Han, C. Doucet et al.: A modified University of Wisconsin preservation solution with high-NA⁺ low-K⁺ content reduces reperfusion injury of the pig kidney graft. *Transplantation*, 2003. 76(1): p. 18-27.
51. Prasad, G.S., C.N. Ninan, A. Devasia et al.: Is Euro-Collins better than ringer Laktate in live related donor renal transplantation? *Indian J Urol*, 2007. 23(3): p. 265-9.
52. Tisone, G., M. Elli, F. Pisani et al.: Use of UW solution versus Euro-Collins solution in kidney transplantation from cadaveric donors. *Transplant Proc*, 1991. 23(5): p. 2402-3.

53. Bretschneider, H.J.: Myocardial protection. Thorac Cardiovasc Surg, 1980. 28(5): p. 295-302.
54. Zhang, J. and X. Zhang: [Vascular anatomy of donor and recipient in living kidney transplantation]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 2009. 23(9): p. 1138-42.
55. Sökeland, J. and H. Rübben: Taschenlehrbuch Urologie. 14 ed. 2007, Stuttgart: Thieme.
56. Knotzer, H. and W. Hasibeder: Microcirculation of intensive care patients-From the physiology to the bedside. Der Anaesthesist, 2008. Volume 57, Number 2 p. 151-164.
57. Schmidt, R.F., G. Thews, and F. Lang: Physiologie des Menschen. 29 ed. 2004, Heidelberg: Springer-Verlag.
58. Klinke, R. and S. Silbernagl: Lehrbuch der Physiologie. 4 ed. Vol. 4. 2003, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
59. Remien, J.: Fliesseigenschaften von Erythrocytensuspensionen in Glaskapillarfiltern. Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering 1977. 22(s1): p. 153–154.
60. Schmid-Schönbein, H.: Die biologischen Ursachen der sogenannten anomalen Blutviskosität- Eine Übersicht Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering, 1977. 22(s1): p. 149–152.
61. Anger, G. and H.D. Pauer: Verhalten der Kerntemperatur einer unterkühlten, freipräparierten Niere. Urol. Nephrol., 1973: p. 489-492.
62. Grabensee, B.: Checkliste Nephrologie. 1998, Stuttgart, New York: Thieme.
63. Yin, M., R.T. Currin, X.X. Peng et al.: Different patterns of renal cell killing after warm and cold ischemia. Ren Fail, 2002. 24(2): p. 147-63.
64. Belzer, F.O. and J.H. Southard: Principles of solid-Organ Preservation by cold storage. Transplantation, 1988. 45(4): p. 673-676.
65. Ratych, R.E. and G.B. Bulkley: Free-radical-mediated postischemic reperfusion injury in the kidney. J Free Radic Biol Med, 1986. 2(5-6): p. 311-9.
66. Boratynska, M., D. Kaminska, and O. Mazanowska: [Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury in renal transplantation]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2004. 58: p. 1-8.
67. Puhl, G., Intraoperative Visualisierung der menschlichen Mikrozirkulation in der Gefäß- und Transplantationschirurgie: Evaluierung der orthogonalen

Polarisationsspektrophotometrie in Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie Charité – Universitätsmedizin. 2006, Universität Berlin: Berlin. p. 82.

68. Kehrer, J.P., D.P. Jones, J.J. Lemasters et al.: Mechanisms of hypoxic cell injury. Summary of the symposium presented at the 1990 annual meeting of the Society of Toxicology. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1990. 106(2): p. 165-78.
69. Karwinski, W., A.M. Husoy, M. Farstad et al.: Sixty minutes of normothermic ischemia in the rat liver: correlation between adenine nucleotides and bile excretion. *J Surg Res*, 1989. 46(2): p. 99-103.
70. Carini, R., G. Bellomo, A. Benedetti et al.: Alteration of Na⁺ homeostasis as a critical step in the development of irreversible hepatocyte injury after adenosine triphosphate depletion. *Hepatology*, 1995. 21(4): p. 1089-98.
71. Rahgozar, M., D.A. Willgoss, G.C. Gobe et al.: ATP-dependent K⁺ channels in renal ischemia reperfusion injury. *Ren Fail*, 2003. 25(6): p. 885-96.
72. Carini, R., R. Autelli, G. Bellomo et al.: Sodium-mediated cell swelling is associated with irreversible damage in isolated hepatocytes exposed to hypoxia or mitochondrial toxins. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995. 206(1): p. 180-5.
73. Haussinger, D.: The role of cellular hydration in the regulation of cell function. *Biochem J*, 1996. 313 (Pt 3): p. 697-710.
74. Sommerschild, H.T. and K.A. Kirkeboen: Adenosine and cardioprotection during ischaemia and reperfusion-an overview. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000. 44(9): p. 1038-55.
75. Gasbarrini, A., A.B. Borle, H. Farghali et al.: Effect of anoxia on intracellular ATP, Na⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, and cytotoxicity in rat hepatocytes. *J Biol Chem*, 1992. 267(10): p. 6654-63.
76. McCord, J.M., R.S. Roy, and S.W. Schaffer: Free radicals and myocardial ischemia. The role of xanthine oxidase. *Adv Myocardiol*, 1985. 5: p. 183-9.
77. McCord, J.M.: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med*, 1985. 312(3): p. 159-63.
78. Granger, D.N.: Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol*, 1988. 255(6 Pt 2): p. H1269-75.
79. Paller, M.S., J.R. Hoidal, and T.F. Ferris: Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J Clin Invest*, 1984. 74(4): p. 1156-64.

80. Bindoli, A.: Lipid peroxidation in mitochondria. *Free Radic Biol Med*, 1988. 5(4): p. 247-61.
81. Parks, D.A., G.B. Bulkley, and D.N. Granger: Role of oxygen free radicals in shock, ischemia, and organ preservation. *Surgery*, 1983. 94(3): p. 428-32.
82. Wiegele, G., M. Brandis, and L.B. Zimmerhackl: Apoptosis and necrosis during ischaemia in renal tubular cells (LLC-PK1 and MDCK). *Nephrol Dial Transplant*, 1998. 13(5): p. 1158-67.
83. Thiel, M., S. Czerner, and S. Prückner: Pathophysiologie des Schocks. *Notfall und Rettungsmedizin*, 2006. 9: p. 509-515.
84. Menger, M.D., S. Pelikan, D. Steiner et al.: Microvascular ischemia-reperfusion injury in striated muscle: significance of "reflow paradox". *Am J Physiol*, 1992. 263(6 Pt 2): p. H1901-6.
85. Menger, M.D., D. Steiner, and K. Messmer: Microvascular ischemia-reperfusion injury in striated muscle: significance of "no reflow". *Am J Physiol*, 1992. 263(6 Pt 2): p. H1892-900.
86. Marubayashi, S., Y. Oshiro, T. Maeda et al.: Protective effect of monoclonal antibodies to adhesion molecules on rat liver ischemia-reperfusion injury. *Surgery*, 1997. 122(1): p. 45-52.
87. Koo, D.D., K.I. Welsh, J.A. Roake et al.: Ischemia/reperfusion injury in human kidney transplantation: an immunohistochemical analysis of changes after reperfusion. *Am J Pathol*, 1998. 153(2): p. 557-66.
88. Picker, L.J., R.A. Warnock, A.R. Burns et al.: The neutrophil selectin LECAM-1 presents carbohydrate ligands to the vascular selectins ELAM-1 and GMP-140. *Cell*, 1991. 66(5): p. 921-33.
89. von Andrian, U.H., J.D. Chambers, L.M. McEvoy et al.: Two-step model of leukocyte-endothelial cell interaction in inflammation: distinct roles for LECAM-1 and the leukocyte beta 2 integrins in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991. 88(17): p. 7538-42.
90. Raud, J. and L. Lindbom: Leukocyte rolling and firm adhesion in the microcirculation. *Gastroenterology*, 1993. 104(1): p. 310-4.
91. Adkison, D., M.E. Hollwarth, J.N. Benoit et al.: Role of free radicals in ischemia-reperfusion injury to the liver. *Acta Physiol Scand Suppl*, 1986. 548: p. 101-7.

92. Takei, Y., I. Marzi, W.S. Gao et al.: Leukocyte adhesion and cell death following orthotopic liver transplantation in the rat. *Transplantation*, 1991. 51(5): p. 959-65.
93. Nanobashvili, J., C. Neumayer, A. Fugl et al.: Ischemia/reperfusion injury of skeletal muscle: plasma taurine as a measure of tissue damage. *Surgery*, 2003. 133(1): p. 91-100.
94. Nakayama, S., G.C. Kramer, R.C. Carlsen et al.: Infusion of very hypertonic saline to bled rats: membrane potentials and fluid shifts. *J Surg Res*, 1985. 38(2): p. 180-6.
95. Leaf, A.: Cell swelling. A factor in ischemic tissue injury. *Circulation*, 1973. 48(3): p. 455-8.
96. Gidlof, A., D.H. Lewis, and F. Hammersen: The effect of prolonged total ischemia on the ultrastructure of human skeletal muscle capillaries. A morphometric analysis. *Int J Microcirc Clin Exp*, 1988. 7(1): p. 67-86.
97. Brodsky, S.V., T. Yamamoto, T. Tada et al.: Endothelial dysfunction in ischemic acute renal failure: rescue by transplanted endothelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002. 282(6): p. F1140-9.
98. Flores, J., D.R. DiBona, C.H. Beck et al.: The role of cell swelling in ischemic renal damage and the protective effect of hypertonic solute. *J Clin Invest*, 1972. 51(1): p. 118-26.
99. Flores, J., D.R. DiBona, N. Frega et al.: Cell volume regulation and ischemic tissue damage. *J Membr Biol*, 1972. 10(3): p. 331-43.
100. Summers, W.K. and R.L. Jamison: The no reflow phenomenon in renal ischemia. *Lab Invest*, 1971. 25(6): p. 635-43.
101. Massberg, S. and K. Messmer: The nature of ischemia/reperfusion injury. *Transplant Proc*, 1998. 30(8): p. 4217-23.
102. Menger, M.D., F.U. Sack, J.H. Barker et al.: Quantitative analysis of microcirculatory disorders after prolonged ischemia in skeletal muscle. Therapeutic effects of prophylactic isovolemic hemodilution. *Res Exp Med (Berl)*, 1988. 188(3): p. 151-65.
103. Welsch, U. and J. Sobotta: *Lehrbuch Histologie*. 2 ed. 2006, München: Elsevier. 405-425.
104. Klima, G. and P. König, *Optimierung der Nierenbiopsie mit Hilfe eines Stereomikroskopes*, 70, Bn-mVIB, Editor. 1983, Aus dem Institut für Histologie und

Embryologie und der Universitätsklinik für Innere Medizin, Universität Innsbruck: Innsbruck. p. 227-230.

105. Huppelsberg, J. and K. Walter: Kurzlehrbuch Physiologie. 2003, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
106. Sangiorgi, S., A. Manelli, M. Protasoni et al.: Structure and ultrastructure of microvessels in the kidney seen by the corrosion casting method. *Ital J Anat Embryol*, 2004. 109(1): p. 35-44.
107. Günther, H., H. Schäfer, and G. Thews: Die O₂-Druckverteilung in Rinde und Mark der Rattenniere unter Normoxie und Hyperoxie Lung, 1973. 148: p. 193-198.
108. Günther, H., G. Aumüller, S. Kunke et al.: Die Sauerstoffversorgung der Niere I. Verteilung der O₂-Drucke in der Rattenniere unter Normbedingungen *Research in Experimental Medicine*, 1974. 163: p. 251-264.
109. Schier, F., S. Turial, T. Huckstadt et al.: Laparoscopic inguinal hernia repair does not impair testicular perfusion. *J Pediatr Surg*, 2008. 43(1): p. 131-5; discussion 135.
110. Hoffmann, J., D.W. Lubbers, and H.M. Heise: Applicability of the Kubelka-Munk theory for the evaluation of reflectance spectra demonstrated for haemoglobin-free perfused heart tissue. *Phys Med Biol*, 1998. 43(12): p. 3571-87.
111. Wukitsch, M.W., M.T. Petterson, D.R. Tobler et al.: Pulse oximetry: analysis of theory, technology, and practice. *J Clin Monit*, 1988. 4(4): p. 290-301.
112. Wei, H.J., D. Xing, G.Y. Wu et al.: Superficial bladder cancer detection using diffuse reflectance spectral ratio R540/R575 of oxygenated hemoglobin bands. *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi*, 2008. 28(11): p. 2721-2725.
113. Wodick, R. and D.W. Lübbers: Quantitative Analyse von Reflexionsspektren und anderen Spektren mit inhomogenen Lichtwegen an Mehrkomponentensystemen mit Hilfe der Queranalyse. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie*, 1973. 354(2): p. 903–915.
114. LEA, M. O₂C (oxygen to see), A short overview of the working method. 2007 [cited 25.03.2010]; Available from: http://www.lea.de/pdf/LEA/product/050614_Method_eng.pdf.
115. Andrade, E.N.: Doppler and the Doppler effect. *Endeavour*, 1959. 18(69).
116. Ballard, M.S.: Doppler effect. *J Acoust Soc Am*, 2010. 127(3): p. 1912.

117. O2C Manual, LEA Medizintechnik GmbH. 2004: Gießen. p. 1-72.
118. Kreuzer, F.: Oxygen supply to tissues: the Krogh model and its assumptions. *Experientia*, 1982. 38(12): p. 1415-26.
119. Vollmar, B. and M.D. Menger: The use of intravital microscopy in surgical research. 26-years of experience analyzed by studies presented at the Surgical Forum of the Annual Congress of the German Society of Surgery. *Langenbecks Arch Surg*, 1998. 383(3-4): p. 282-5.
120. Spronk, P.E., D.F. Zandstra, and C. Ince: Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care*, 2004. 8(6): p. 462-8.
121. Fournell, A., L.A. Schwarte, T.W. Scheeren et al.: Clinical evaluation of reflectance spectrophotometry for the measurement of gastric microvascular oxygen saturation in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2002. 16(5): p. 576-81.
122. Fournell, A., T.W. Scheeren, and L.A. Schwarte: Simultaneous assessment of microvascular oxygen saturation and laser-Doppler flow in gastric mucosa. *Adv Exp Med Biol*, 2003. 540: p. 47-53.
123. Beckert, S., M.B. Witte, A. Konigsrainer et al.: The impact of the Micro-Light-guide O2C for the quantification of tissue ischemia in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*, 2004. 27(12): p. 2863-7.
124. Knobloch, K., A. Lichtenberg, M. Pichlmaier et al.: Palmar microcirculation after harvesting of the radial artery in coronary revascularization. *Ann Thorac Surg*, 2005. 79(3): p. 1026-30; discussion 1030.
125. Bludau, M., D. Vallbohmer, C. Gutschow et al.: Quantitative measurement of gastric mucosal microcirculation using a combined laser Doppler flowmeter and spectrophotometer. *Dis Esophagus*, 2008. 21(7): p. 668-72.
126. Ladurner, R., M. Feilitzsch, W. Steurer et al.: The impact of a micro-lightguide spectrophotometer on the intraoperative assessment of hepatic microcirculation: a pilot study. *Microvasc Res*, 2009. 77(3): p. 387-8.
127. Dücks, R., Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Rattencolons. Komparative Evaluation dreier Messmethoden: Intravitalmikroskopie, Mikrolichtleiter- Spektroskopie, Polarographische Sauerstoffsonde, in Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Institut für Physiologie. 2009, Medizinische Fakultät der Charité- Universitätsmedizin Berlin: Berlin.
128. Kvietys, P.R., A.P. Shepherd, and D.N. Granger: Laser-Doppler, H₂ clearance, and microsphere estimates of mucosal blood flow. *Am J Physiol*, 1985. 249(2 Pt 1): p. G221-7.

129. Nilsson, G., P. Lindblom, B. Palmer et al.: The effect of triglycyl-lysine-vasopressin (terlipressin INN, Glypressin) on skin blood flow, measured with laser Doppler flowmetry, thermography and plethysmography. A dose-response study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 1987. 21(2): p. 149-57.
130. Oberg, P.A.: Laser-Doppler flowmetry. *Crit Rev Biomed Eng*, 1990. 18(2): p. 125-63.
131. Boldt, J., M. Koch, and T. Scheeren, Erfassung der Gewebeoxygenierung, in *Hämodynamisches Monitoring*. 2007, UNI-MED Verlag AG: Bremen, London, Boston. p. 135-151.
132. Fertmann, J.M., Arbogast H., E. Sajzewa et al., Measurement of Regional Perfusion and Oxygen Saturation During Human Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation—Correlation with Intravital Microscopy in 11th ESOT Congress 2003 & 13th ETCO Congress 2003, Fertmann, JM, Editor. 2003: Venice.
133. Benz, S., F. Pfeffer, U. Adam et al.: Impairment of pancreatic microcirculation in the early reperfusion period during simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transpl Int*, 1998. 11 Suppl 1: p. S433-5.
134. Schmitz, V., K.D. Schaser, P. Olschewski et al.: In vivo visualization of early microcirculatory changes following ischemia/reperfusion injury in human kidney transplantation. *Eur Surg Res*, 2008. 40(1): p. 19-25.
135. Hattori, R., Y. Ono, M. Kato et al.: Direct visualization of cortical peritubular capillary of transplanted human kidney with reperfusion injury using a magnifying endoscopy. *Transplantation*, 2005. 79(9): p. 1190-4.
136. Hammad, F.T., G. Davis, X.Y. Zhang et al.: Intra- and post-operative assessment of renal cortical perfusion by laser Doppler flowmetry in renal transplantation in the rat. *Eur Surg Res*, 2000. 32(5): p. 284-8.
137. Wilms, H.: [Renocortical oxygen supply after kidney transplantation. Renocortical oxygen supply and kidney circulation after autologous kidney transplantation in the dog; its value for human kidney transplantation]. *Fortschr Med*, 1980. 98(22): p. 865-8.
138. Abe, Y. and T. Okahara: [Control of renal blood flow]. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 1983. 82(1): p. 1-10.
139. Heyeraas, K.J. and K. Aukland: Interlobular arterial resistance: influence of renal arterial pressure and angiotensin II. *Kidney Int*, 1987. 31(6): p. 1291-8.

140. Pelinka, L., Pathophysiologie des Schädelhirntraumas, in 20. Fortbildungsseminar Schädel-/Hirntrauma, Ludwig Boltzmann Institut für Experimentelle und Klinische Traumatologie und Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin: Wien.
141. Braun, T., A. Röhler, and F. Weber: Kurzlehrbuch Physiologie. Vol. 1, page 68. 2006, München: Elsevier Urban & Fischer. 333.
142. Naulaers, G., B. Meyns, M. Miserez et al.: Use of tissue oxygenation index and fractional tissue oxygen extraction as non-invasive parameters for cerebral oxygenation. A validation study in piglets. *Neonatology*, 2007. 92(2): p. 120-6.
143. Macey, D.J. and I.C. Potter: The effect of temperature on the oxygen dissociation curves of whole blood of larval and adult lampreys (*Geotria australis*). *J. exp. Biol.*, 1982. 97: p. 253-261.
144. Jensen, F.B.: Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood O₂ and CO₂ transport. *Acta Physiol Scand*, 2004. 182(3): p. 215-27.
145. Kobayashi, H. and N. Takizawa: Oxygen saturation and pH changes in cremaster microvessels of the rat. *Am J Physiol*, 1996. 270(4 Pt 2): p. H1453-61.
146. Maehara, K., M. Riley, P. Galassetti et al.: Effect of hypoxia and carbon monoxide on muscle oxygenation during exercise. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997. 155(1): p. 229-35.
147. Chuang, M.L., H. Ting, T. Otsuka et al.: Muscle deoxygenation as related to work rate. *Med Sci Sports Exerc*, 2002. 34(10): p. 1614-23.
148. Gao, Y., A.K. Tassiopoulos, D.J. McGraw et al.: Segmental pulmonary vascular responses to changes in pH in rat lungs: role of nitric oxide. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999. 43(1): p. 64-70.
149. Chvojka, J., R. Sykora, A. Krouzecky et al.: Renal haemodynamic, micro-circulatory, metabolic and histopathological responses to peritonitis-induced septic shock in pigs. *Crit Care*, 2008. 12(6): p. R164.
150. Pertek, J.P., A. Coissard, J.M. Lalot et al.: [Ischemia of a transplanted kidney and hyperLaktatemia]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2001. 20(3): p. 282-8.
151. Tejchman, K., L. Domanski, J. Sienko et al.: Early acid-base balance disorders during kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2006. 38(1): p. 123-6.

152. Weinrich, M., S. Scheingraber, B. Stephan et al.: Central venous oxygen saturation does not correlate with the venous oxygen saturation at the surgical site during abdominal surgery. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2008. 39(1-4): p. 409-15.
153. Schulz, G., M. Weiss, U. Bauersfeld et al.: Liver tissue oxygenation as measured by near-infrared spectroscopy in the critically ill child in correlation with central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med*, 2002. 28(2): p. 184-9.
154. Cua, C.L., T.M. Hoffman, R. Taeed et al.: Cerebral saturations trend with mixed venous saturations in patients undergoing extracorporeal life support. *Perfusion*, 2004. 19(3): p. 171-6.
155. Scalea, T.M., M. Holman, M. Fuortes et al.: Central venous blood oxygen saturation: an early, accurate measurement of volume during hemorrhage. *J Trauma*, 1988. 28(6): p. 725-32.
156. Ladakis, C., P. Myrianthefs, A. Karabinis et al.: Central venous and mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. *Respiration*, 2001. 68(3): p. 279-85.
157. Berridge, J.C.: Influence of cardiac output on the correlation between mixed venous and central venous oxygen saturation. *Br J Anaesth*, 1992. 69(4): p. 409-10.
158. Reinhart, K., H.J. Kuhn, C. Hartog et al.: Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med*, 2004. 30(8): p. 1572-8.
159. Rivers, E.: Mixed vs central venous oxygen saturation may be not numerically equal, but both are still clinically useful. *Chest*, 2006. 129(3): p. 507-8.
160. Sander, M., C.D. Spies, A. Foer et al.: Agreement of central venous saturation and mixed venous saturation in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med*, 2007. 33(10): p. 1719-25.
161. Martin, C., J.P. Auffray, C. Badetti et al.: Monitoring of central venous oxygen saturation versus mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 1992. 18(2): p. 101-4.
162. Pieri, M., L.S. Brandi, R. Bertolini et al.: [Comparison of bench central and mixed pulmonary venous oxygen saturation in critically ill postsurgical patients]. *Minerva Anestesiol*, 1995. 61(7-8): p. 285-91.

163. Edwards, J.D. and R.M. Mayall: Importance of the sampling site for measurement of mixed venous oxygen saturation in shock. *Crit Care Med*, 1998. 26(8): p. 1356-60.
164. Chawla, L.S., H. Zia, G. Gutierrez et al.: Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest*, 2004. 126(6): p. 1891-6.
165. Dueck, M.H., M. Klimek, S. Appenrodt et al.: Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. *Anesthesiology*, 2005. 103(2): p. 249-57.
166. Reinhart, K.: Monitoring O₂ transport and tissue oxygenation in critically ill patients, *Clinical aspects of O₂ transport and tissue oxygenation*, ed. Reinhart, K and Eyrich, K. 1989, Berlin, Heidelberg: Springer. 195-211.
167. Burns, A.T., D.R. Davies, A.J. McLaren et al.: Apoptosis in ischemia/reperfusion injury of human renal allografts. *Transplantation*, 1998. 66(7): p. 872-6.
168. Fuller, T.F., B. Sattler, L. Binder et al.: Reduction of severe ischemia/reperfusion injury in rat kidney grafts by a soluble P-selectin glycoprotein ligand. *Transplantation*, 2001. 72(2): p. 216-22.
169. Yamamoto, T., T. Tada, S.V. Brodsky et al.: Intravital videomicroscopy of peritubular capillaries in renal ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002. 282(6): p. F1150-5.
170. Cicco, G., P.C. Panzera, G. Catalano et al.: Microcirculation and reperfusion injury in organ transplantation. *Adv Exp Med Biol*, 2005. 566: p. 363-73.
171. Lundell, A., N.H. Persson, R. Kallen et al.: Impaired renal artery blood flow at transplantation is correlated to delayed onset of graft function. *Transpl Int*, 1996. 9(1): p. 57-61.
172. Fitzgerald, J.T., A. Michalopoulou, C.D. Pivetti et al.: Real-time assessment of in vivo renal ischemia using laser autofluorescence imaging. *J Biomed Opt*, 2005. 10(4): p. 44018.
173. Geddes, C.C., Y.M. Woo, and A.G. Jardine: The impact of delayed graft function on the long-term outcome of renal transplantation. *J Nephrol*, 2002. 15(1): p. 17-21.
174. Lechevallier, E., B. Dussol, A. Luccioni et al.: Posttransplantation acute tubular necrosis: risk factors and implications for graft survival. *Am J Kidney Dis*, 1998. 32(6): p. 984-91.

175. Dominguez, J., F. Lira, P. Troncoso et al.: Factors that predict duration of delayed graft function in cadaveric kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2009. 41(6): p. 2668-9.
176. Saba, H., S. Munusamy, and L.A. Macmillan-Crow: Cold preservation mediated renal injury: involvement of mitochondrial oxidative stress. *Ren Fail*, 2008. 30(2): p. 125-33.
177. Basile, D.P.: The endothelial cell in ischemic acute kidney injury: implications for acute and chronic function. *Kidney Int*, 2007. 72(2): p. 151-6.
178. Fechner, G., J. von Pezold, O. Luzar et al.: Modified spectrometry (O2C device) of intraoperative microperfusion predicts organ function after kidney transplantation: a pilot study. *Transplant Proc*, 2009. 41(9): p. 3575-9.
179. Sinagowitz, E., M. Golsong, H. Wilms et al.: [In vivo determination of local tissue pO₂ in renal cortex in kidney transplantation]. *Chir Forum Exp Klin Forsch*, 1978(1978): p. 299-302.
180. Angelescu, M., T. Kraus, M. Wiesel et al.: Assessment of renal graft function by perioperative monitoring of cortical microcirculation in kidney transplantation. *Transplantation*, 2003. 75(8): p. 1190-6.
181. Ojo, A.O., R.A. Wolfe, P.J. Held et al.: Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation*, 1997. 63(7): p. 968-74.
182. Shoskes, D.A. and P.F. Halloran: Delayed graft function in renal transplantation: etiology, management and long-term significance. *J Urol*, 1996. 155(6): p. 1831-40.

8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Demografie der 53 Empfänger eines Nierentransplantates.....	17
Tabelle 2: Statistische Darstellung der Variablen 5 Minuten und 30 Minuten nach Beginn der Reperfusion.	31
Tabelle 3: Statistische Beschreibung der Makrozirkulation.	35
Tabelle 4: Statistische Darstellung der Variablen der zentralvenösen Blutgasanalyse	35
Tabelle 5: Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation bei einem pH-Wert < 7,35 und pH-Wert = 7,35 – 7,45.	38
Tabelle 6: Statistische Darstellung der Sauerstoffausschöpfungen.	39
Tabelle 7: Statistische Darstellung der kalten Ischämiezeit.....	41
Tabelle 8: Vergleich der Messwerte bei der Einteilung der KIZ $\leq 10\text{h}55\text{min}$ und KIZ>10h55min	41
Tabelle 9: Statistische Kenngrößen der kalten Ischämiezeit bei Lebendspenden und Leichennieren.	43
Tabelle 10: Unterschiede demografischer und makrozirkulatorischer Parameter zwischen Lebendspenden und Leichennieren.....	43
Tabelle 11: Vergleich der intraoperativen Messwerte bei Lebendspenden und Leichennieren.	44
Tabelle 12: Statistische Beschreibung der postoperativen Dialysen.	47
Tabelle 13: Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation bei Transplantaten mit sofortiger und verzögerter Funktionsaufnahme	49
Tabelle 14: Einflüsse verschiedener Faktoren auf die postoperativ benötigten Dialysen.....	49
Tabelle 15: Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation bei komplikationslosen und komplikationsreichen Verläufen.....	52
Tabelle 16: Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation bei Transplantaten ohne Verdacht auf Abstoßung und mit histologisch gesichertem Abstoßungsgeschehen	53
Tabelle 17: Einflüsse demografischer und makrozirkulatorischer Variablen auf die intraoperative Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation.	55

Abbildung 1: Pathobiochemische Prozesse während Ischämie und Reperfusion...	13
Abbildung 2: Anatomie eines Nephrons und seiner Gefäßversorgung.....	15
Abbildung 3: Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz.....	18
Abbildung 4: Hämoglobinspektren bei unterschiedlichem Grad der Sauerstoffsättigung.	20
Abbildung 5: Funktionsweise der Spektrometrie und Laser-Doppler-Spektroskopie.....	21
Abbildung 6: Darstellung der verwendeten Sonden.....	22
Abbildung 7: Darstellungsmodus des O2C-Gerätes.....	23
Abbildung 8: Intraoperative Messung des frisch anastomosierten Nierentransplantates mit der Flachsonde LF-1.....	24
Abbildung 9: Messungen des oberen Pols, der Nierenmitte und des unteren Pols.	26
Abbildung 10: Schema der betrachteten OP-Zeiten.....	27
Abbildung 11: Korrelation der S_tO_2 und rHb zum MZ 1.....	32
Abbildung 12: S_tO_2 , rHb, Flow und Velocity im Zeitverlauf (bis 2 Minuten)	33
Abbildung 13: S_tO_2 , rHb, Flow und Velocity im Zeitverlauf über 17 Minuten.....	34
Abbildung 14: Korrelation zwischen MAP und S_tO_2 zum MZ 1 und MZ 2.	36
Abbildung 15: Zusammenhang zwischen pH-Wert und S_tO_2 zum MZ 1.....	37
Abbildung 16: S_tO_2 bei ASA-Risikogruppe II und III zum MZ 1.	40
Abbildung 17: Unterschiede der S_tO_2 , Flow und $_{lok}DO_2$ bei der Einteilung nach der KIZ.....	42
Abbildung 18: S_tO_2 und $_{lok}DO_2$ der Lebendspenden und Leichennieren zum MZ 1 bzw. MZ 2.....	44
Abbildung 19: Beziehung zwischen S_tO_2 zum MZ 2 und OP-Dauer bis MZ 2.	45
Abbildung 20: S_tO_2 , Flow und $_{lok}DO_2$ eingeteilt in drei Gruppen nach der Dialysehäufigkeit.	48
Abbildung 21: Korrelation der S_tO_2 und des prozentualen Kreatininanstieges bzw. -abfalles.....	51

Abbildung 22: rHb zum MZ 1 bei Patienten mit und ohne postoperative Komplikationen.....	53
Abbildung 23: S_tO_2 , Flow und $_{lok}DO_2$ zum MZ 1 bei Transplantaten ohne und mit histologisch nachgewiesenem Abstoßungsgeschehen.	54
Abbildung 24: Sauerstoffbindungskurve des Blutes.	63

9. Thesen

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Sauerstoffversorgung und Mikrozirkulation während Nierentransplantationen in der Reperfusionsphase zu erfassen und das Transplantatoutcome vor dem Hintergrund der Ischämiezeit und intraoperativer Mikrozirkulation zu beurteilen.

Ein kombiniertes Verfahren aus Spektrometrie und Laser-Doppler-Spektroskopie (O2C, © LEA Medizintechnik, Germany) wurde angewendet, um die Gewebeoxygenierung (Sauerstoffsättigung) und Mikrozirkulation (relative Hämoglobinmenge, lokaler Blutfluss und lokales Sauerstoffangebot) noninvasiv an der Nierenoberfläche 5 Minuten und 30 Minuten nach Freigabe der Durchblutung zu messen. Es wurden 53 humane Nierentransplantate analysiert.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen auf folgende Thesen schließen:

1. Das verwendete Verfahren ist zuverlässig zur Detektion der Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation in vivo während Nierentransplantationen. Vorteile sind die Noninvasivität und die Reproduzierbarkeit der Messungen.
2. Zu Perfusionbeginn waren die Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation niedriger als im Verlauf. Dies kann Ausdruck eines ischämiebedingt erhöhten Sauerstoffbedarfs sowie eines Ischämie/Reperfusionsschadens des Nierentransplantates sein.
3. Je höher der mittlere arterielle Blutdruck in der Reperfusionsphase war, desto höher waren die Gewebeoxygenierung und das Sauerstoffangebot in der Mikrozirkulation der transplantierten Niere.
4. Azidose verbessert die Sauerstoffabgabe des Hämoglobins an sauerstoffarmes Gewebe. Demnach wurden bei einem sauren zentralvenösen pH-Wert niedrige Werte der Sauerstoffsättigung in der Mikrozirkulation gemessen.
5. Es gab keinen Zusammenhang zwischen der zentralvenösen Sauerstoffsättigung und der Sauerstoffsättigung in der Mikrozirkulation der Niere. Die systemisch gemessene Sauerstoffsättigung scheint demnach nicht aussagekräftig für die Beurteilung der Oxygenierung eines Gewebes zu sein.
6. Die kürzere kalte Ischämiezeit bei Lebendspenden im Vergleich zu Leichennierenspenden wirkte sich positiv auf die intraoperative Gewebeoxygenierung und Mikro-

zirkulation aus. Auch eine kurze Operationszeit bis zur Reperfusion, als indirekter Parameter für die 2. warme Ischämiezeit, führte zu höheren Werten der Gewebeoxygenierung.

7. Störungen der Mikrozirkulation scheinen eine Schlüsselrolle bei der postoperativen Funktionsaufnahme des Nierentransplantates zu spielen. Eine intraoperativ verminderte Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation führte häufiger zu verzögerter Funktionsaufnahme des Transplantates. Patienten mit suffizienter intraoperativer Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation benötigten postoperativ weniger Dialysen, die Nierenretentionswerte fielen deutlicher ab und der Krankenhausaufenthalt war kürzer.

8. Transplantate mit histologisch gesichertem Abstoßungsgeschehen und postoperativen Komplikationen wiesen intraoperativ Störungen der Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation auf.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass man Mikrozirkulationsstörungen des Nierentransplantates mit dem verwendeten Verfahren bereits intraoperativ erkennen kann und die Messungen eine prädiktive Aussagekraft bezüglich des Transplantat-outcomes besitzen.

Danksagung

Die Durchführung dieser Studie und Verfassung der Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne tatkräftige Mithilfe einiger Personen. Ihnen gilt mein besonderer Dank:

- Prof. Dr. med. T. Scheeren für seine außerordentlich gute Betreuung, Anregungen, Verbesserungsvorschläge und schnelle Korrektur.
- den Urologen der Universitätsklinik Rostock für die kooperative Zusammenarbeit bei der Umsetzung der Studie im Operationssaal. Im Speziellen danke ich Prof. Dr. med O. Hakenberg und Dr. med. M. Maruschke für Verbesserungsvorschläge.
- dem urologischen OP-Team des Uniklinikums Rostock für das Informieren über geplante Nierentransplantationen.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Klinische Untersuchung zur Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation an der transplantierten Niere“ aus den Universitätskliniken für Anästhesiologie und Urologie, Rostock unter der Betreuung von Prof. Dr. med. T. Scheeren ohne sonstige Hilfe durchgeführt habe. Ich habe die Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt. Weder habe ich bisher an einer in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch diese oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Rostock, den 24. März 2011

Kristin Martin