

**Aus der Klinik für Chirurgie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. Tobias Keck**

---

**Intraoperative Messung der Gewebsperfusion von  
Nierentransplantaten mittels ICG-Angiografie**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von  
Tilman F. B. Warns  
aus Varel

Lübeck 2014

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Conny Bürk

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. Phil. Thomas Uhlig

Tag der mündlichen Prüfung: 2.2.2016

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 2.2.2016

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

# Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Einleitung</b>  | <b>06</b> |
| <b>2. Kollektiv und Methoden</b>  | <b>07</b> |
| 2.1 Studienteilnehmer   | 07        |
| 2.1.1 <i>Einschlusskriterien, Votum der Ethikkommission</i>   | 07        |
| 2.1.2 <i>Ausschlusskriterien</i>  | 07        |
| 2.1.3 <i>Abbruchkriterien</i>   | 07        |
| 2.1.4 <i>Aufnahme der Patientendaten</i>  | 08        |
| 2.2 ICG-Angiografie – Messprinzip und Durchführung  | 09        |
| 2.2.1 <i>Eigenschaften des fluoreszierenden Farbstoffs Indocyaningrün</i>   | 09        |
| 2.2.2 <i>Das optische Fenster</i>   | 10        |
| 2.2.3 <i>Messapparatur</i>  | 11        |
| 2.2.4 <i>Durchführung des intraoperativen Messvorgangs</i>  | 12        |
| 2.3 Intraoperative, fluoreszenzbasierte Auswertung der Perfusion von Nierentransplantaten mit der ICG-Angiografie | 14        |
| 2.3.1 <i>Perfusion der Arteria und Vena renalis</i>   | 14        |
| 2.3.2 <i>Perfusion des Nierenparenchyms</i>   | 14        |
| 2.3.3 <i>Perfusion des Ureters</i>  | 14        |
| 2.4 Postoperative IC_Calc-basierte Auswertung der Nierenparenchymperfusion  | 15        |
| 2.5 Gruppierung des Kollektivs für den postoperativen, IC_Calc-basierten Vergleich der Nierenparenchymperfusion   | 19        |
| 2.5.1 <i>Einteilung nach Vorliegen einer Delayed Graft Function</i>   | 19        |
| 2.5.2 <i>Einteilung nach Organspendetyp</i>   | 20        |
| 2.6 Statistische Methoden   | 21        |
| <b>3. Ergebnisse</b>  | <b>22</b> |
| 3.1 Allgemeine Daten des gesamten Studienkollektivs   | 22        |
| 3.2 Intraoperative, fluoreszenzbasierte Auswertung der Perfusion von Nierentransplantaten mit der ICG-Angiografie | 23        |
| 3.2.1 <i>Beschreibung der in Echtzeit visualisierten Transplantatperfusion</i>                                    | 23        |
| 3.2.2 <i>Intraoperative Visualisierung der Transplantatgefäßperfusion</i>   | 24        |
| 3.2.3 <i>Intraoperative Visualisierung der Nierenparenchymperfusion</i>   | 25        |
| 3.2.3.1 <i>Perfundiertes Nierenparenchym</i>  | 25        |

|   |    |
|---|----|
| 3.2.3.2 Infarktareale im Nierenparenchym .....  | 27 |
| 3.2.4 <i>Intraoperative Visualisierung der Ureterperfusion</i> .....                      | 28 |
| 3.3 Postoperative IC_Calc-basierte Auswertung der   |    |
| Nierenparenchymperfusion im Gesamtkollektiv .....   | 29 |
| 3.3.1 <i>Beispiel für IC_Calc-Messung</i> .....   | 29 |
| 3.3.2 <i>Anstieg der Fluoreszenz im MAX- und MIN-Areal</i> .....                          | 31 |
| 3.3.3 <i>Zeit des Anstieg im MAX- und MIN-Areal</i> .....                                 | 31 |
| 3.3.4 <i>Arteriovenöse Zeit</i> .....   | 32 |
| 3.3.5 <i>Relativer Fluoreszenzanstieg im MAX-/ MIN-Areal</i> .....                        | 32 |
| 3.3.6 <i>Maximale Fluoreszenz im MAX- und MIN-Areal</i> .....                             | 33 |
| 3.3.7 <i>Alle IC_Calc-Messwerte im gesamten Studienkollektiv</i> .....                    | 33 |
| 3.4 Perfusionsmessung in Infarktarealen des Nierenparenchyms .....                        | 34 |
| 3.4.1 <i>Intraoperative Visualisierung der Perfusion</i> .....                            | 34 |
| 3.4.2 <i>Postoperative Perfusionsmessung mit IC_Calc</i> .....                            | 35 |
| 3.5 Nierentransplantate mit/ohne DGF im IC_Calc-basierten Perfusionsvergleich ...         | 36 |
| 3.5.1 <i>Definition der Patientengruppen</i> .....  | 36 |
| 3.5.2 <i>Vergleich DGF und noDGF in allgemeinen Parametern</i> .....                      | 36 |
| 3.5.3 <i>IC_Calc-basierter Perfusionsvergleich von DGF und noDGF</i> .....                | 38 |
| 3.5.3.1 <i>Anstieg der Fluoreszenz im MAX-Areal</i> .....                                 | 38 |
| 3.5.3.2 <i>Anstieg der Fluoreszenz im MIN-Areal</i> .....                                 | 39 |
| 3.5.3.3 <i>Zeit des Anstiegs im MAX-Areal</i> .....                                       | 40 |
| 3.5.3.4 <i>Zeit des Anstiegs im MIN-Areal</i> .....                                       | 41 |
| 3.5.3.5 <i>Arteriovenöse Zeit</i> .....   | 42 |
| 3.5.3.6 <i>Übersicht über den Perfusionsvergleich von DGF und noDGF</i> .....             | 43 |
| 3.6 Nierentransplantate aus Lebend- und Leichenspenden im                                 |    |
| IC-Calc-basierten Perfusionsvergleich .....   | 44 |
| 3.6.1 <i>Definition der Patientengruppen</i> .....  | 44 |
| 3.6.2 <i>Vergleich von graft_dead und graft_alive in allgemeinen Parametern</i> .....     | 44 |
| 3.6.3 <i>Perfusionsvergleich von graft_dead und graft_alive</i> .....                     | 46 |
| 3.6.3.1 <i>Anstieg der Fluoreszenz im MAX-Areal</i> .....                                 | 46 |
| 3.6.3.2 <i>Anstieg der Fluoreszenz im MIN-Areal</i> .....                                 | 47 |
| 3.6.3.3 <i>Zeit des Anstiegs im MAX-Areal</i> .....                                       | 48 |
| 3.6.3.4 <i>Zeit des Anstiegs im MIN-Areal</i> .....                                       | 49 |
| 3.6.3.5 <i>Arteriovenöse Zeit</i> .....   | 50 |
| 3.6.3.6 <i>Übersicht über den Perfusionsvergleich von graft_alive und graft_dead</i> .... | 51 |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>4. Diskussion</b>  | <b>52</b> |
| 4.1 Intraoperative Organkontrolle   | 52        |
| 4.1.1 <i>Möglichkeiten der intraoperativen Organkontrolle bei NTX</i>   | 52        |
| 4.1.2 <i>Validierte Perfusionsmessung mit ICGA: Bisherige Einsatzbereiche</i>   | 54        |
| 4.1.3 <i>ICGA: Bisherige Verwendung zur Perfusionsdarstellung bei NTX</i>   | 57        |
| 4.1.4 <i>Intraoperative Visualisierung der Organperfusion bei 36 NTX</i>  | 57        |
| 4.2 Postoperative Perfusionsauswertung  | 60        |
| 4.2.1 <i>Bisherige (semi-) quantitative Perfusionsmessungen mit der ICGA anhand von zwei Beispielen aus verschiedenen Organsystemen</i> | 60        |
| 4.2.1.1 Herzchirurgie   | 60        |
| 4.2.1.2 Abdominalchirurgie  | 61        |
| 4.2.2 <i>Semiquantitative Messung der Nierenparenchymperfusion mit IC_Calc während Nierentransplantationen beim Menschen</i>            | 62        |
| 4.2.2.1 Anstieg der Fluoreszenz im MAX-Areal  | 63        |
| 4.2.2.2 Anstieg der Fluoreszenz im MIN-Areal  | 63        |
| 4.2.2.3 Relative Steigung   | 63        |
| 4.2.2.4 Maximale Fluoreszenz  | 64        |
| 4.3 Zusammenhang von Transplantatperfusion und –funktion  | 65        |
| 4.4 Perfusionsunterschied je nach Organspendetyp  | 66        |
| <br>  |           |
| <b>5. Zusammenfassung und Ausblick</b>  | <b>67</b> |
| <br>  |           |
| <b>6. Literaturverzeichnis</b>  | <b>68</b> |
| <br>  |           |
| <b>7. Anhänge</b>   | <b>74</b> |
| <br>  |           |
| <b>8. Danksagung</b>  | <b>83</b> |
| <br>  |           |
| <b>9. Lebenslauf</b>  | <b>84</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

|               |  |
|---------------|--|
| AVM           | arteriovenöse Malformationen                             |
| CBF           | kortikaler Blutfluss                                     |
| DAVF          | durale arteriovenöse Fisteln                             |
| DGF           | delayed graft funktion (verzögerte Transplantatfunktion) |
| DSA           | digitale Subtraktionsangiografie                         |
| EC-IC-Bypässe | extracranial - intracranial-Bypässe                      |
| FMM           | Fluoreszenz-Mikrosphären-Methode                         |
| graft_dead    | Transplantate aus Leichenspenden                         |
| graft_alive   | Transplantate aus Lebendspenden                          |
| ICG(-A)       | Indocyaningrün (-Angiografie)                            |
| KIZ           | Kaltischämiezeit   |
| kmRA          | kontrastmittelverstärkte MR-Angiografie                  |
| MAX           | Areal der stärksten Fluoreszenz im Nierenparenchym       |
| maxMAX        | maximale Fluoreszenz im MAX-Areal                        |
| maxMIN        | maximale Fluoreszenz im MIN-Areal                        |
| maxREF        | maximale Fluoreszenz im Referenzareal                    |
| maxSTA        | maximale Fluoreszenz im Standardareal                    |
| MIN           | Areal der schwächsten Fluoreszenz im Nierenparenchym     |
| mMAX          | absolute Steigung im MAX-Areal                           |
| mMIN          | absolute Steigung im MIN-Areal                           |
| mREF          | absolute Steigung im Referenzareal                       |
| NII           | near-infrared-imaging                                    |
| NTX           | Nierentransplantation                                    |
| REF           | Referenz-Areal   |
| rel_mMAX      | relative Steigung im MAX-Areal                           |
| rel_mMIN      | relative Steigung im MIN-Areal                           |
| STA           | Standard-Areal   |
| t_AV          | Arteriovenöse Zeit                                       |
| tMAX          | Zeit des Anstiegs im MAX-Areal                           |
| tMIN          | Zeit des Anstiegs im MIN-Areal                           |
| TTFM          | transit-time flow measurement                            |
| V.A.C.        | vacuum-assisted-closure                                  |

# 1. Einleitung

Die paarig angelegten Nieren sind lebensnotwendige Organe des menschlichen Körpers. Verschiedenste Erkrankungen oder auch Verletzungen können zu einer Niereninsuffizienz führen, die mitunter so schwerwiegend ist, dass konservative Therapiemaßnahmen versagen und eine Nierentransplantation notwendig wird.

Im Jahre 1954 gelang in Boston dem Operateur Joseph Murray die erste längerfristig erfolgreiche Nierentransplantation zwischen zwei Zwillingenbrüdern. Bis heute ist zum einen die Zahl (1417 transplantierte Nieren in Deutschland im Jahr 2013) [1] und zum anderen auch die Qualität der Nierentransplantationen gestiegen.

Beim chirurgischen Eingriff stellt der Anschluss des Spenderorgans an die Beckengefäße des Empfängers den zentralen Bestandteil der Operation dar. Nach Freigabe des Blutstroms in die neue Niere steht dem Operateur neben der Inspektion üblicherweise der Handdoppler zur Kontrolle der Perfusion zur Verfügung. Diese Kontrollmöglichkeiten beruhen jedoch auf der subjektiven Einschätzung des Operateurs.

Die vorliegende Arbeit prüft die ICG-Angiografie (ICGA) zunächst explorativ als diagnostisches Verfahren zur intraoperativen Messung der Gewebperfusion von Nierentransplantaten. Im ersten Teil beleuchten wir dabei die technische Durchführbarkeit der ICGA zur intraoperativen Organkontrolle bei Nierentransplantationen. Im zweiten Teil wird die (semi-) quantitative Perfusionsmessung mit der ICGA an Nierentransplantaten vollzogen.

Nach Nierentransplantationen kommt es immer wieder zu einer verkürzten Funktionsfähigkeit der implantierten Organe mit negativem Einfluss auf die Prognose des Patienten. Als Risikofaktor für eine verkürzte Funktionsfähigkeit wiederum gilt eine bereits im frühpostoperativen Verlauf verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantats (delayed graft function, DGF) [2-8].

Basierend auf den Erkenntnissen aus den ersten beiden Teilen dieser Arbeit, untersuchen wir im dritten Teil, ob Nierentransplantate mit DGF im Vergleich zu Transplantaten ohne DGF intraoperativ direkt nach Implantation in den Empfängerkörper unterschiedlich perfundiert waren.

Es ist bekannt, dass Nierentransplantate von Lebendspendern eine bessere Prognose haben als solche von Leichenspendern [9-14]. Vor diesem Hintergrund prüften wir in dem vierten Teil dieser Arbeit, ob Organe aus Leichen- und Lebendspenden direkt nach Implantation unterschiedlich perfundiert waren.

## **2. Kollektiv und Methoden**

### **2.1 Studienteilnehmer**

Im Zeitraum vom 12.01.2009 bis zum 11.02.2010 wurden im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck insgesamt 89 Nieren transplantiert.

#### **2.1.1 Einschlusskriterien, Votum der Ethikkommission**

Nach dem vor Nierentransplantation üblichen Aufklärungsgespräch und der Festlegung des therapeutischen Vorgehens wurde den im oben beschriebenen Zeitraum operierten Patienten/innen, die keines der Ausschlusskriterien erfüllten (siehe 2.1.2), die Studie vorgestellt. Hierzu zählten Empfänger von Lebend- und Leichentransplantaten, darunter auch aus dem old-for-old-Programm.

Für eine freiwillige Teilnahme entschieden sich 24 männliche und 12 weibliche Patienten/innen, für die jederzeit die Möglichkeit bestand vorzeitig aus der Studie ohne Einfluss auf die Behandlung auszusteigen (Einwilligungserklärung und Patienteninformation siehe Anlage 01 und 02).

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Universität zu Lübeck als bedenkenlos bewertet (26.3.2009, Aktenzeichen 09-038).

#### **2.1.2 Ausschlusskriterien**

Als Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie galten eine bestehende Schwangerschaft, eine Unverträglichkeit gegen den Farbstoff ICG-Pulsion<sup>®</sup>, Natriumjodid oder Jod sowie Kontraindikationen wegen Lebererkrankungen, einer bestehenden Schilddrüsenautonomie oder einer Hyperthyreose.

#### **2.1.3 Abbruchkriterien**

Die Studie wäre unmittelbar abbrechen gewesen, wenn es im Verlauf vermehrt zu Fällen mit verzögerten Transplantatfunktionsaufnahmen (DGFs) gekommen wäre.

Auf die gleiche Weise wäre zu verfahren gewesen, wenn unerwartete Unverträglichkeiten gegen den Farbstoff ICG-Pulsion<sup>®</sup> aufgetreten wären.

#### 2.1.4 Aufnahme der Patientendaten

Die aufgenommenen Patientendaten wurden auf für diese Studie konzipierten anonymisierten Verschlüsselungsbögen notiert (siehe Anlage 03).

Tabelle 01 führt die zu jedem Patienten erfassten Informationen auf.

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>Allgemeine Patientendaten</b> | Alter   |
|                                  | Geschlecht  |
|                                  | Gewicht (BMI)   |
|                                  | Körpergröße   |
|                                  | Ruheblutdruck   |
|                                  | Betablocker-Therapie  |
| <b>Aufnahmediagnosen</b>         | Arterieller Hypertonus  |
|                                  | Diabetes mellitus   |
|                                  | Zystennieren  |
|                                  | Periphere arterielle Verschlusskrankheit                                |
|                                  | Auffälligkeiten im Echokardiografiebefund<br>(Vitien $\geq$ II. Grades) |
|                                  | koronare Herzkrankheit  |
| <b>Transplantat</b>              | Körperseite des Transplantats   |
|                                  | Lebend-/Leichenspende   |
|                                  | Kaltischämiezeit des Transplantats                                      |
| <b>Operationsverlauf</b>         | Implantationsseite  |
|                                  | Anzahl implantierter Arterien und Venen                                 |
|                                  | Revisionen und anderer intraoperative<br>Besonderheiten                 |
| <b>Postoperativer Verlauf</b>    | Tägliche Urinausscheidung (in ml)                                       |
|                                  | Täglicher Serumkreatininwert (in $\mu\text{mol/l}$ )                    |
|                                  | Anzahl durchgeführter Dialysen  |
|                                  | Ureterkomplikationen  |
|                                  | Revisionsoperationen  |

Tab. 01: Übersicht der aufgenommenen Patientendaten

## 2.2 ICG-Angiografie – Messprinzip und Durchführung

### 2.2.1 Eigenschaften des fluoreszierenden Farbstoffs Indocyaningrün

Das in dieser Studie als Farbstoff verwendete ICG-Pulsion® ist eine in den Niederlanden von der Firma PULSION hergestellte sterile Lösung von Indocyaningrün (ICG) in Wasser. Die Kosten für 25 mg ICG-Pulsion belaufen sich auf etwa 50 €.

ICG ist ein jodhaltiger Fluoreszenzfarbstoff mit der Eigenschaft Lichtenergie einer bestimmten Wellenlänge zu absorbieren und in energieärmerer Form (mit einer höheren Wellenlänge) wieder zu emittieren. In Wasser gelöstes ICG hat sein Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von 780 nm. Nach Anregung emittiert es Licht mit der Wellenlänge von 820 nm [15] (siehe Abb. 01a). Wird ICG intravenös injiziert, bindet es an Plasmaproteine und verbleibt dadurch intravasal [16]. Zudem ändert sich hierdurch das Absorptionsmaximum auf 806nm [17] und das Fluoreszenzmaximum auf 830 nm [15]. Borotto et al. veröffentlichten, dass bei Rattenblut sowohl unter Anregung mit 785 nm als auch mit 805 nm das Fluoreszenzmaximum von ICG bei 830 nm liegt [18] (siehe Abb. 01b). ICG wird nach wenigen Minuten ausschließlich chologen ausgeschieden. Messungen von Cherrick et al. ergaben keinen Nachweis von ICG im Urin [19]. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 3-4 Minuten [19-20], sodass wiederholte Gaben von ICG innerhalb von 15 Minuten möglich sind [21].

In einem Review zum intraoperativen ICG-Einsatz von Alander et al. aus dem Jahr 2012 wurde ICG als eine nicht-toxische und nicht-ionisierende Substanz beschrieben [21].

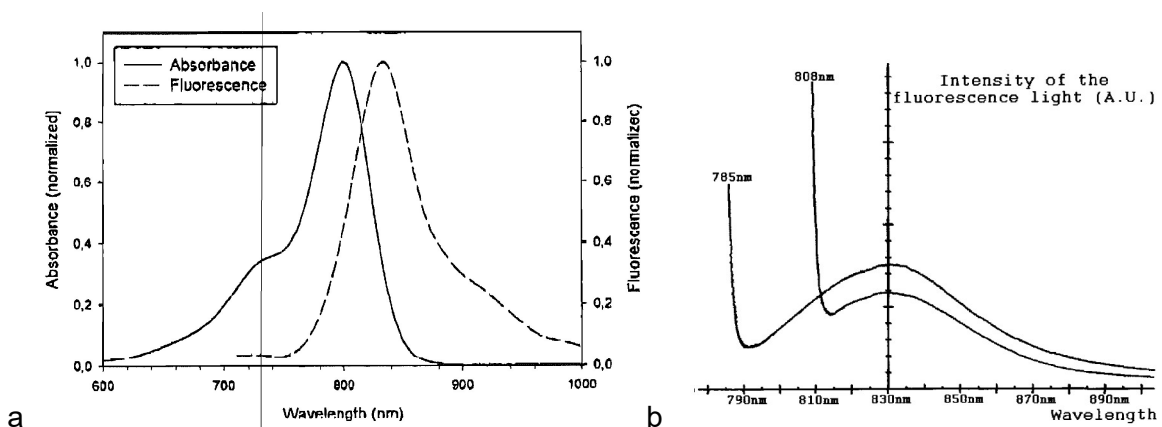


Abb. 01 a: Absorptions- und Fluoreszenzwellenlängen des ICG in humanem Blut [22]  
b: Fluoreszenz von proteingebundenem ICG nach Anregung mit 785 und 806nm Borotto et al [18]

### 2.2.2 Das optische Fenster

Der menschliche Körper besitzt Chromophore wie Deoxy- und Oxyhämoglobin, welche Licht absorbieren. Das hat zur Folge, dass sichtbares Licht nur wenige Mikrometer in unseren Körper eindringt [23].

Im nicht sichtbaren Wellenlängenbereich zwischen 700 und 900 nm absorbiert das menschliche Gewebe nur relativ wenig Licht. Bei diesem Bereich spricht man auch von dem so genannten „optischen Fenster“ [23]. Der intravenös verabreichte Farbstoff ICG hat die besondere Eigenschaft, dass sowohl sein Absorptionsspektrum als auch sein Fluoreszenzspektrum genau in den Bereich des „optischen Fensters“ fallen (siehe Abbildung 02). Dadurch ist es möglich ICG in Gewebetiefen von 10-15 mm anzuregen und zu detektieren [21, 24-25].

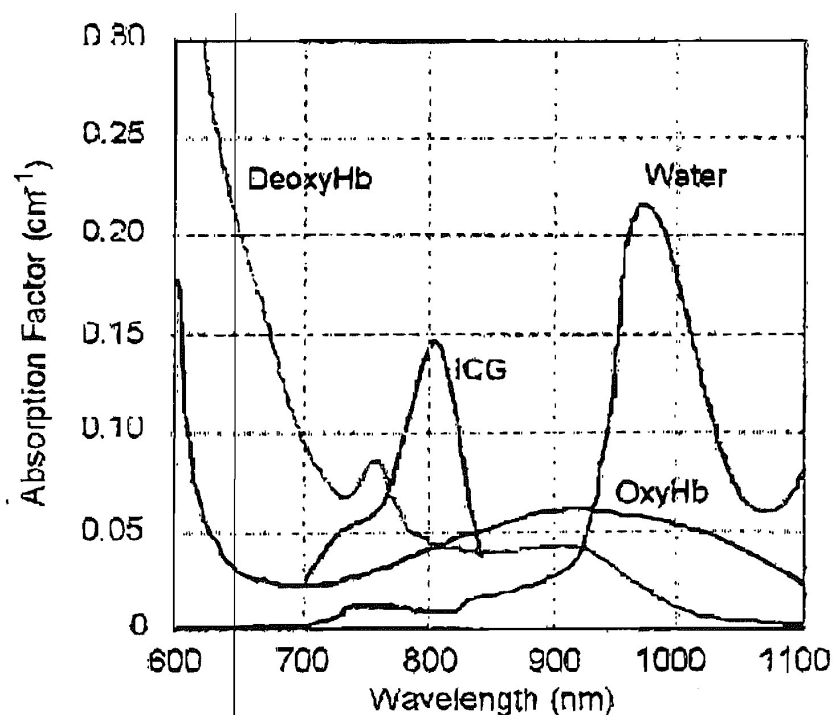


Abb. 02: Absorptionsspektrum von Oxyhämoglobin (OxyHb), Deoxyhämoglobin (DeoxyHb), Wasser und ICG [23]

### 2.2.3 Messapparatur



Abb. 03: IC-View der Firma Pulsion [26]; blauer Pfeil: Töns-Leuchte

Die Messapparatur der Firma Pulsion besteht aus dem IC-View (siehe Abb. 03), einem Filter und einem Stativ, welches Ungenauigkeiten durch ein Verwackeln des Bildes im dunklen Situs verhindert.

Das IC-View ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt: Die eine Komponente ist die so genannte „Töns-Leuchte“. Diese besteht aus 4 Laserdioden, welche Licht mit einer Wellenlänge von 780 nm aussenden (Laserklasse 3B). Das Laserlicht wird von proteingebundenen ICG im Beleuchtungsfeld absorbiert und als energieärmeres Licht mit 830 nm wieder emittiert. Die Laserenergie liegt weit unterhalb der gewebstoxischen Grenze [24]. Die andere Komponente, eine digitale lichtstarke Videokamera, detektiert Licht. Damit sie kein Tages- oder Laserlicht, sondern nur das vom ICG emittierte Licht aufzeichnet, wird für die Videoaufnahme des Fluoreszenzlichtes ein Filter vor die Linse der Kamera geschwenkt, welcher selektiv nur Licht der Wellenlänge 830nm passieren lässt. (siehe Abb. 04)

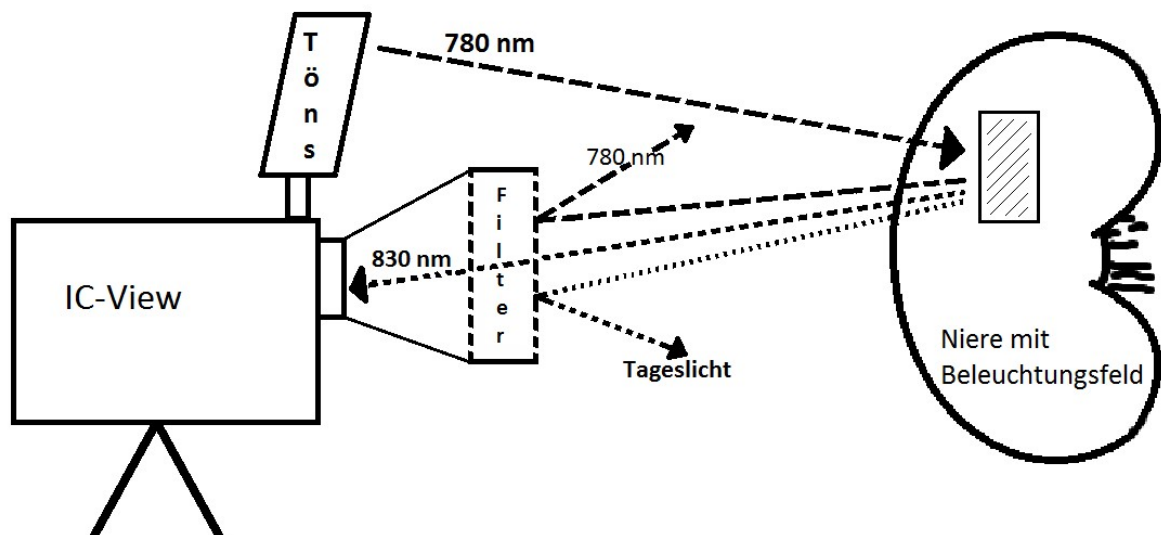


Abb. 04: Skizze der Messapparatur

#### **2.2.4 Durchführung des intraoperativen Messvorgangs**

Für die Perfusionsdarstellung mit der ICG-Angiografie ist nur eine kurze Phase während der Nierentransplantation erforderlich. Im normalen Operationsablauf werden die arteriellen und venösen Anastomosen zwischen Beckengefäßen und Nierentransplantat fertig gestellt. Die Gefäßklemmen werden gelöst um damit den Blutstrom in das Transplantat freizugeben.

Bei Nierentransplantationen wird das frisch perfundierte Organ hinsichtlich seiner regelrechten Perfusion oder einer gegebenenfalls bereits stattfindenden Urinproduktion inspiziert. Dies erfolgt so auch bei den hier untersuchten Probanden. Zusätzlich wird das Transplantat in eine für die folgende Messung gut einzusehende Position bewegt und in dieser fixiert. Die Messapparatur wird so aufgebaut, dass der Abstand der Kameralinse zum neuen Organ 50 cm beträgt und das IC-View so ausgerichtet ist, dass es das Transplantat komplett und homogen ausleuchtet. In dieser Position wird zunächst eine Farbaufnahme vom Operationsfeld erstellt, um das spätere Video- und Bildmaterial den auf dieser Farbaufnahme festgehaltenen anatomischen Strukturen exakt zuordnen zu können (siehe Abb. 05 a und b). Erst danach wird der Filter vor die Kameralinse geschwenkt.

Insgesamt etwa fünf Minuten nach Reperfusion des Organs wird die Videoaufzeichnung im NightShot-Modus (mit einer sehr hohen Lichtempfindlichkeit) gestartet. Dabei ist der Operationssaal verdunkelt und 25 mg ICG-Pulsion werden intravenös als Bolus appliziert. Die fluoreszenzangiografische Videoaufnahme umfasst dabei mehrere Phasen, in denen das ICG das Gefäßsystem des Probanden durchflutet:

- Die ersten Sekunden der Aufnahme (noch kein Fluoreszenzanstieg) zeigen die *Zirkulationszeit*, bis das ICG die freigelegten Gefäße im Operationsfeld erreicht.
- Es folgt die *arterielle Gefäßphase* mit Fluoreszenzanstiegen über der Arteria iliaca externa, der/n arteriellen chirurgischen Anastomose/n und der Arteria renalis.
- Danach schließt sich die *Parenchymphase* an, in der das Parenchym des Nierentransplantats zu fluoreszieren beginnt. Dabei ist die erste Passage des ICGs durch das Nierenparenchym von besonderer Bedeutung für die Beurteilung der Perfusion.

- Als Viertes wird die *venöse Gefäßphase* aufgezeichnet. Zu dieser gehört der Fluoreszenzanstieg über der Vena renalis, der venösen chirurgischen Anastomose und der Vena iliaca externa.
- Die Aufnahme des Fluoreszenzanstiegs über dem *Ureter* erfolgt kurz zeitversetzt zur Parenchymphase.

Die Videoaufzeichnung wird gestoppt, sobald die Fluoreszenz des Transplantats ein stabiles Maximum erreicht hat und der first-pass beendet ist.

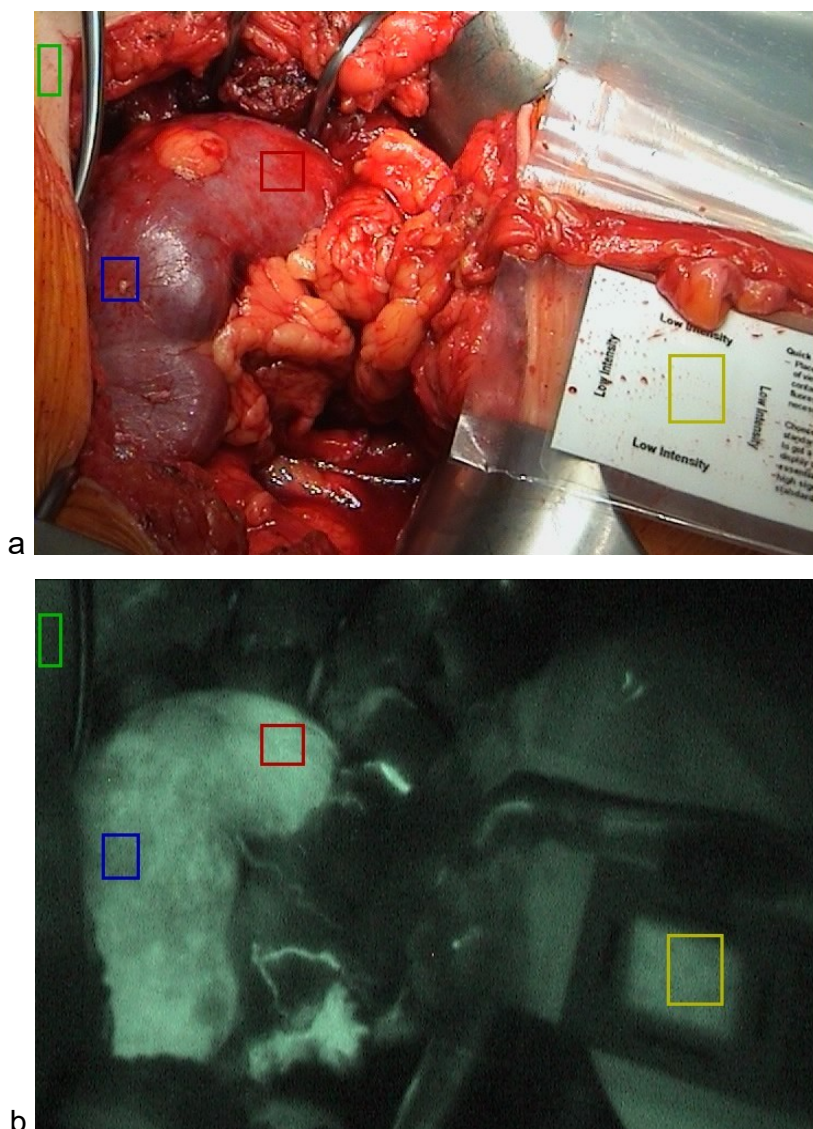


Abb. 05a und b: transplantierte Niere kurz vor (a) und bei (b) der ICG-Messung

## **2.3 Intraoperative, fluoreszenzbasierte Auswertung der Perfusion von Nierentransplantaten mit der ICG-Angiografie**

Die ICG-Anflutung in das neue Organ wird intraoperativ auf dem Bildschirm des IC-View betrachtet. Die erste orientierende Feststellung und Beurteilung der Transplantatperfusion erfolgt bei der in Echtzeit dargestellten Perfusion sowie bei beliebig oft wiederholtem Abspielen der entsprechenden Videosequenz.

### ***2.3.1 Perfusion der Arteria und Vena renalis***

Die Arteria und Vena renalis gelten als perfundiert, sobald der Farbstoff das Gefäß vollständig zur Darstellung bringt. Es wird darauf geachtet, ob sich an den Anastomosen Hinweise auf Stenosen oder Thromben ausmachen lassen.

### ***2.3.2 Perfusion des Nierenparenchyms***

Das vollständige Fluoreszieren des Nierenparenchyms mit eindeutiger Identifikation der Organstruktur wird als normal perfundiertes Transplantat eingestuft. Bleiben Teile des Parenchyms dunkel, so werden diese nach Ausschluss anderer Ursachen als minderperfundierte Areale angesehen.

Der Untersucher beurteilt das fluoreszierende Parenchym in besser und schlechter perfundierte Areale. Hier wird besonderes Augenmerk auf die Dynamik des Fluoreszenzanstiegs während der ersten Farbstoffpassage gelegt. Areale mit schnellerer Zunahme der Fluoreszenz gelten als besser und Areale mit langsamerer Fluoreszenzzunahme als schlechter perfundiert.

### ***2.3.3 Perfusion des Ureters***

Die Ureteren gelten als perfundiert, wenn sich die Fluoreszenz von den Rami ureterici auf das Ureterparenchym ausbreitet und diese Strukturen anhand des Fluoreszenzlichtes sicher identifiziert werden können.

Die Perfusion der Ureteren wird von dem Untersucher in „sehr gut“, „gut“ und „schlecht“ eingeteilt. Für diese Unterteilung ist die Dynamik, mit der die Ureteren zu fluoreszieren beginnen, maßgebend. Demnach ist die Perfusion eines Ureters mit schneller Anflutung besser als die eines Ureters mit einem langsameren Perfusionsanstieg. Zusätzlich wird die lückenlose Kontinuität der Fluoreszenz entlang der Organstruktur in die Bewertung mit einbezogen.

## 2.4 Postoperative IC\_Calc-basierte Auswertung der Nierenparenchymperfusion

Die digitale Videoaufnahme der Fluoreszenzmessung wird auf einem Computer mit der Software IC-Calc hinsichtlich verschiedener Parameter weiter ausgewertet. Zu Beginn werden vier verschiedene Messareale festgelegt und in IC-Calc durch farbige Rechtecke markiert (siehe Abb. 06):

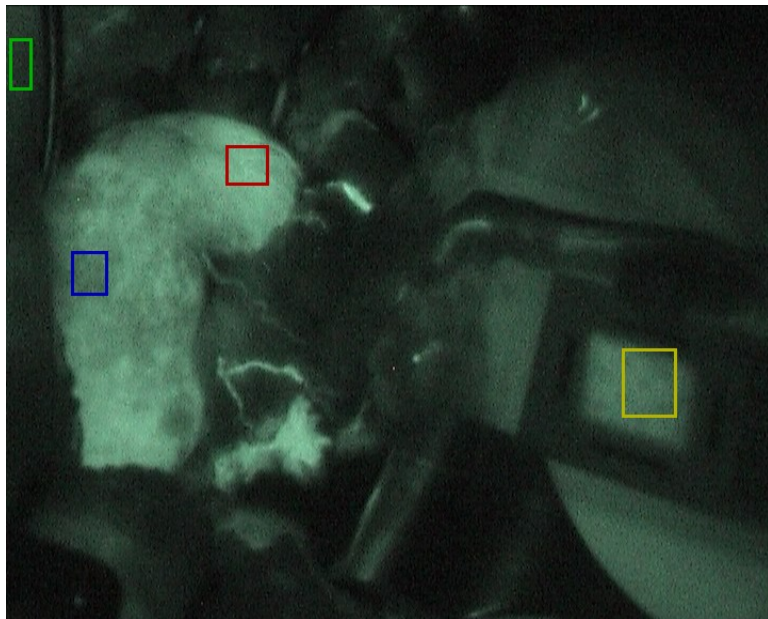
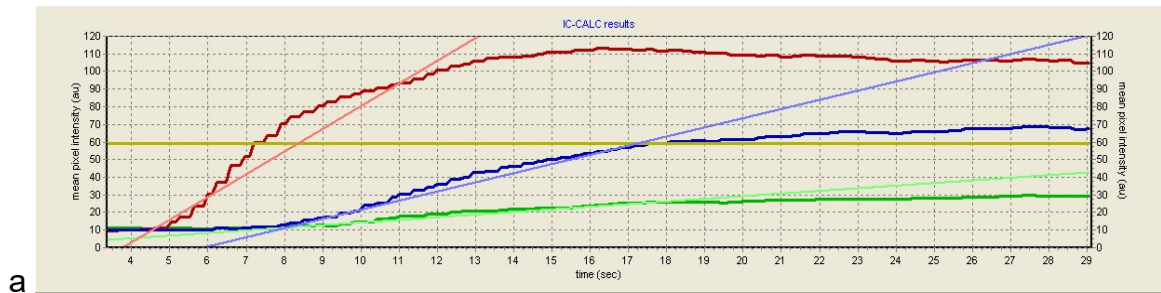


Abb. 06: transplantierte Niere bei IC\_Calc-Messung

- Standard-Areal (STA):* zum System zugehörige Standard-Referenz-Karte (gelb)
- Referenz-Areal (REF):* Haut am Rand des Operationsgebietes (grün)
- MAX-Areal (MAX):* Areal stärkster Fluoreszenz im Nierenparenchym (rot)
- MIN-Areal (MIN):* Areal schwächster Fluoreszenz im Nierenparenchym (blau)

Anschließend werden die Fluoreszenzwerte berechnet. IC-Calc wandelt die während des Messzeitraums innerhalb der festgelegten Rechtecke detektierte Intensität des Fluoreszenzlichts in Kurven um (Einheit: au/s). Dabei werden die Messwerte des Standardareals genutzt, um Veränderungen der Belichtungseigenschaften, die durch die automatische Korrektur der Blendeweite des IC-View entstehen, herauszurechnen (Belichtungskorrektur).

Zusätzlich wird anhand des Kurvenverlaufs die Steigung der Messgraphen im Datenbereich von 20-80% automatisch berechnet und als Gerade in das Diagramm eingezeichnet (siehe Abb. 07 a und b).



b

|                           |  |
|---------------------------|--|
| Slope of Reference (100%) | Slope 0.06 (Reference)                 |
| Slope of Region I         | Slope 0.51 - 866.11% of Reference      |
| Slope of Region II        | Slope 0.21 - 349.20% of Reference      |
| Please note               | All values adjusted to Standard Region |

Abb. 07: a: Messgraphen b: Datentabelle mit Steigungswerten

Die Farben der Graphen und des Tabellenhintergrunds entsprechen den Farben der Messareal-Kästchen aus Abb. 06

Die ausgegebenen *Steigungswerte* werden im weiteren Verlauf wie folgt bezeichnet:

- mREF: absolute Steigung im Referenzareal („slope of Reference“)
- mMAX: absolute Steigung im MAX-Areal („slope of Region I“)
- rel\_mMAX\*: relative Steigung im MAX-Areal („slope of Region I, ...% of Reference“)
- mMIN: absolute Steigung im MIN-Areal („slope of Region II“)
- rel\_mMIN\*: relative Steigung im MIN-Areal („slope of Region II, ...% of Reference“)

\*Die relativen Steigungswerte rel\_mMAX und rel\_mMIN berechnet IC-Calc automatisch mit. Sie geben den Fluoreszenzanstieg im MIN- bzw. MAX-Areal jeweils im Verhältnis zu dem Fluoreszenzanstieg des Referenzareals an. Dabei sind die Messwerte des Referenzareals als 100% festgelegt.

Die *Maximalwerte* an Fluoreszenz, die das ICG in den verschiedenen Arealen erreicht, werden dem von IC-Calc erstellten Diagramm (siehe Abb. 07a) entnommen.

maxSTA: maximale Fluoreszenz im Standardareal  
maxREF: maximale Fluoreszenz im Referenzareal  
maxMAX: maximale Fluoreszenz im MAX-Areal  
maxMIN: maximale Fluoreszenz im MIN-Areal

Die *Zeit des Anstiegs* wird ebenfalls dem von IC-Calc erstellten Diagramm entnommen. Sie beschreibt das Zeitintervall vom Beginn des Anstiegs der Fluoreszenz bis zum Erreichen des Maximums.

tMAX: Zeit des Anstiegs im MAX-Areal  
tMIN: Zeit des Anstiegs im MIN-Areal

Die *arteriovenöse Zeit* beschreibt die Passagedauer des ICG-haltigen Blutes durch die neue Niere. Zu ihrer Bestimmung werden zwei Messpunkte festgelegt: Messpunkt 1 (siehe Abb. 08a) ist der Moment, in dem das erste Fluoreszenzlicht in der Arteria renalis detektiert wird. Messpunkt 2 ist der Zeitpunkt, an dem die Passage des ICG durch die Vena renalis beginnt (siehe Abb. 08b). Das Zeitintervall zwischen beiden Messpunkten wird als die arteriovenöse Zeit definiert.

t\_AV: Arteriovenöse Zeit

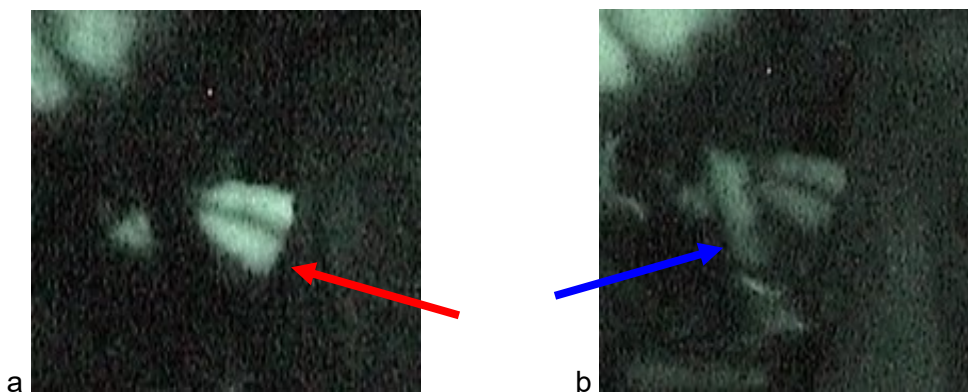


Abb. 08: a: Messpunkt 1 (Fluoreszieren der Arteria renalis, roter Pfeil)  
b: Messpunkt 2 (Fluoreszieren der Vena renalis, blauer Pfeil)

Eine Zusammenstellung aller mit der ICG-Angiografie erhobenen Parameter zeigt Tabelle 02.

|          |                                       |
|----------|---------------------------------------|
| mREF     | Steigung im Referenzareal             |
| mMAX     | absolute Steigung im MAX-Areal        |
| rel_mMAX | relative Steigung im MAX-Areal        |
| mMIN     | absolute Steigung im MIN-Areal        |
| rel_mMIN | relative Steigung im MIN-Areal        |
| maxSTA   | maximale Fluoreszenz im Standardareal |
| maxREF   | maximale Fluoreszenz im Referenzareal |
| maxMAX   | maximale Fluoreszenz im MAX-Areal     |
| maxMIN   | maximale Fluoreszenz im MIN-Areal     |
| tMAX     | Zeit des Anstiegs im MAX-Areal        |
| tMIN     | Zeit des Anstiegs im MIN-Areal        |
| t_AV     | Arteriovenöse Zeit                    |

*Tab. 02: alle Messparameter der ICG-Angiografie*

Für den postoperativen Vergleich der Nierentransplantate hinsichtlich der Parenchymperfusion (siehe Kapitel 2.5 und 2.6) wurden die in Tabelle 03 aufgelisteten Parameter herangezogen.

|      |                                |
|------|--------------------------------|
| mMAX | absolute Steigung im MAX-Areal |
| mMIN | absolute Steigung im MIN-Areal |
| tMAX | Zeit des Anstiegs im MAX-Areal |
| tMIN | Zeit des Anstiegs im MIN-Areal |
| t_AV | Arteriovenöse Zeit             |

*Tab. 03: alle zum Perfusionsvergleich verwendeten Messparameter der ICG-Angiografie*

## 2.5 Gruppierung des Kollektivs für den postoperativen, IC\_Calc-basierten Vergleich der Nierenparenchymperfusion

### 2.5.1 Einteilung nach Vorliegen einer Delayed Graft Function

Nimmt ein Transplantat verzögert seine Funktion auf, spricht man von einer „Delayed Graft Function“ (DGF). In der Literatur existieren verschiedene Definitionen zu einer DGF und auch Alternativen zur klassischen DGF/noDGF-Einteilung:

- DGF= mind. eine Dialyse innerhalb den ersten 7 Tage postoperativ [27-28]
- DGF= Serumkreatinin an drei aufeinander folgenden Tagen steigend, gleich bleibend oder nur weniger als 10% fallend während der ersten 7 Tage postoperativ [29]
- Funktionskriterium alternativ zur klassischen DGF-Definition:  
Tage bis Kreatinin-Clearance > 10ml/min [30]
- Slow Graft Function (SGF) als Mittelstufe zwischen noDGF und DGF: keine postoperative Dialyse, aber Kreatinin > 3 mg/dl am fünften Tag postoperativ [3]
- Ein weiteres alternatives Funktionskriterium: Urinproduktion von weniger als einem Liter oder Sinken des Serumkreatinins von weniger als 20-30% in den ersten 24 Stunden postoperativ [27]

Die Indikationsstellung zu einer ersten postoperativen Dialyse steht stark unter dem Einfluss der präoperativen Situation betreffend Serumkreatinin und -kalium sowie Grad der Überwässerung. In dieser Studie wurde deshalb die Diagnose einer DGF erst gestellt, wenn wenigstens zwei Dialysen in den ersten 14 Tagen des postoperativen Verlaufs durchgeführt worden waren. Je nach dem Auftreten einer DGF erfolgte die Einteilung der Patienten in zwei Gruppen:

|               |  |
|---------------|--|
| noDGF-Gruppe: | 0 bis 1 Dialyse im postoperativen Verlauf      |
| DGF-Gruppe:   | 2 oder mehr Dialysen im postoperativen Verlauf |

Dieser Teil der Studie untersuchte, ob sich die Transplantatperfusionen der noDGF-Gruppe und der DGF-Gruppe in der intraoperativ durchgeführten ICG-Angiografie signifikant unterschieden. Der Vergleich der beiden Gruppen fand für die in Tabelle 03 aufgelisteten Parameter statt (siehe 2.4).

### **2.5.2 Einteilung nach Organspendetyp**

Verzögerte Funktionsaufnahmen treten bei der Verwendung von Nierentransplantaten aus Leichenspenden häufiger auf als bei Organen aus Lebendspenden [5, 9-12, 31].

Um zu untersuchen, ob zwischen diesen beiden Organspendetypen ein Unterschied in der mittels ICGA erhobenen Perfusion bestand, wurde, obwohl es nicht der eigentliche Fokus dieser Studie war, zusätzlich folgende Gruppierung der Studienteilnehmer vorgenommen:

graft\_dead-Gruppe: Patienten mit Transplantaten aus Leichenspenden

graft\_alive-Gruppe: Patienten mit Transplantaten aus Lebendspenden

Das Fluoreszenzverhalten der Nieren der graft\_dead-Gruppe wurde mit dem der graft\_alive-Gruppe hinsichtlich der Parameter aus Tabelle 03 verglichen (siehe 2.4).

## 2.6 Statistische Methoden

Zu erwarten war eine verzögerte Funktionsaufnahme der Nierentransplantate bei 30% der Patienten. Um sicher eine statistisch aussagefähige Gruppengröße der Patienten mit einer DGF von ca. 10 zu erlangen, musste das Gesamtkollektiv auf  $n = 36$  festgelegt werden.

Da die untersuchten Patientengruppen relativ klein waren und nicht von einer Gaußschen Normalverteilung ausgegangen werden konnte, wurden Medianwerte verwendet.

Der Vergleich der unabhängigen stetigen Parameter erfolgte durch den U-Test nach Mann und Whitney. Der Unterschied zwischen den verglichenen Gruppen galt als signifikant, wenn die asymptotische Signifikanz (2-seitig)  $p < 0,05$  war.

Die dichotomen unverbundenen Parameter wurden mittels Chi-Quadrat-Tests ( $X^2$ -Test) verglichen. War die asymptotische Signifikanz nach Pearson kleiner als 0,05, wurde die Nullhypothese verworfen und die alternative Hypothese angenommen. Voraussetzung war, dass die erwartete Häufigkeit in allen Feldern der Kreuztabelle mindestens 5 betrug. War dies nicht der Fall, wurde der p-Wert des exakten Tests nach Fisher verwendet. Hier galt ebenfalls  $p < 0,05$  als signifikant.

Das zur Auswertung der Daten und Erstellung der Grafiken verwendete Programm war SPSS (PASW Statistics Version 17 und Version 18.0.0).

| Stetige Parameter (1)    | Stetige Parameter (2) |
|--------------------------|-----------------------|
| Alter                    | rel_mMAX              |
| Größe                    | mMIN                  |
| Gewicht                  | rel_mMIN              |
| BMI                      | maxSTA                |
| Ruheblutdruck            | maxREF                |
| Anzahl implant. Arterien | maxMAX                |
| Anzahl implant. Venen    | maxMIN                |
| Transplantatalter        | tMAX                  |
| Kaltischämiezeit         | tMIN                  |
| mREF                     | t_AV                  |
| mMAX                     |                       |

| Dichotome Parameter                      |
|--|
| Geschlecht                               |
| Arterieller Hypertonus                   |
| Koronare Herzkrankheit                   |
| Diabetes mellitus                        |
| Zystennieren                             |
| Periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| vorherige Nierentransplant.              |
| Beta-Blocker-Therapie                    |
| Kardiale Auffälligkeiten                 |
| OP-Seite                                 |
|  |

Tab. 04: Übersicht über die getesteten Variablen

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeine Daten des gesamten Studienkollektivs

|  |                      |
|--|----------------------|
| <b>Anteil männlicher/weiblicher Organempfänger</b> | ♂ = 24, ♀ = 12       |
| <b>Größe der Empfänger [cm]</b>                    | 152-198 (M=172)      |
| <b>Gewicht der Empfänger [kg]</b>                  | 48-113 (M=79)        |
| <b>BMI der Empfänger [kg/m<sup>2</sup>]</b>        | 16,7-34,1 (M=26,4)   |
| <b>Alter der Empfänger [a]</b>                     | 18-79 (M=60,5)       |
| <b>Ruheblutdruck systolisch [mmHg]</b>             | 100-170 (M=140)      |
| <b>Ruheblutdruck diastolisch [mmHg]</b>            | 50-120 (M=80)        |
| <b>Arterieller Hypertonus</b>                      | 34 von 36 (ca. 94 %) |
| <b>Koronare Herzkrankheit</b>                      | 15 von 36 (ca. 42 %) |
| <b>Diabetes mellitus</b>                           | 10 von 36 (ca. 28 %) |
| <b>Zystennieren</b>                                | 03 von 36 (ca. 83 %) |
| <b>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</b>    | 07 von 36 (ca. 19 %) |
| <b>vorherige Nieren-Transplantation</b>            | 04 von 36 (ca. 11 %) |
| <b>Beta-Blocker-Therapie</b>                       | 26 von 36 (ca. 72 %) |
| <b>Kardiale Auffälligkeiten</b>                    | 06 von 19 (ca. 32 %) |

|                               |                        |                        |                        |
|-------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>Kaltischämiezeit [min]</b> | alle                   | graft_dead             | graft_alive            |
|                               | 45-1375 (M=544)        | 393-1375 (M=612)       | 45-135 (M=82)          |
| <b>Transplantatalter [a]</b>  | 22 – 76 Jahre (M=59,5) |                        |                        |
| <b>Operationsseite</b>        | links-auf-links; n=02  | links-auf-rechts; n=15 | rechts-auf-links; n=19 |
| <b>Implant. Arterien</b>      | 1 Arterie; n=34        | 2 Arterien; n=01       | 3 Arterien; n=01       |
| <b>Implant. Venen</b>         | 1 Vene; n=35           |                        | 2 Venen; n=01          |

|  |                  |                   |                  |                  |                  |                  |                  |
|--|------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>Postoperativer Tag</b>              | Tag 1            | Tag 2             | Tag 3            | Tag 4            | Tag 5            | Tag 7            | Tag 8-14         |
| <b>Postop. Serumkreatinin [µmol/l]</b> | 242-978<br>M=483 | 112-1104<br>M=435 | 93-912<br>M=404  | 83-874<br>M=370  | 77-885<br>M=340  | 77-902<br>M=211  | 62-492<br>M=173  |
| <b>Postop. Urinproduktion [ml]</b>     | 0-5200<br>M=1160 | 0-9600<br>M=1425  | 0-7700<br>M=1225 | 0-4200<br>M=1325 | 0-5300<br>M=1800 | 0-5100<br>M=2100 | 0-4400<br>M=2875 |
| <b>Postop. Dialysen [n]</b>            | 9                | 9                 | 2                | 8                | 5                | 7                | 4                |

Tab. 05: Allgemeine Daten des gesamten Studienkollektivs, M=Median, n=Anzahl

## **3.2 Intraoperative, fluoreszenzbasierte Auswertung der Perfusion von Nierentransplantaten mit der ICG-Angiografie**

### **3.2.1 Beschreibung der in Echtzeit visualisierten Transplantatperfusion**

Die ICG-Angiografie startete intraoperativ etwa fünf Minuten nach Reperfusion der implantierten Spenderniere im abgedunkelten OP-Saal. Zum Zeitpunkt der Injektion des ICG-Pulsion© in die Vene des Patienten war das vom IC-View angezeigte Bild noch komplett schwarz.

Wenige Sekunden später ließ sich eine rasch erscheinende grünliche Fluoreszenz beobachten, die zunächst nur die Arteria iliaca externa und die daran angeschlossene Arteria renalis erhellte (*arterielle Phase*). Die fluoreszierenden Gefäße konnten klar abgegrenzt werden gegenüber den umgebenden Strukturen, die allesamt dunkel blieben (siehe Kapitel 3.2.2).

Kurz nach den zuführenden Gefäßen begann das Nierenparenchym mit zunehmender Intensität zu fluoreszieren (*Parenchymphase*). Die Fluoreszenz breitete sich im Normalfall über das ganze Organ aus und erreichte nach einer gewissen Zeit ein Maximum, welches bis ans Ende der Messung nahezu konstant blieb. Bereiche, die durch Fettanhängsel oder zum Beispiel einen OP-Haken verdeckt waren, stellten sich als Verschattungen dar. Sickerte ICG-haltiges Blut aus zum Beispiel einer verletzten Nierenkapsel oder einer Anastomosennaht heraus, stellte sich dieses als fadenartige Struktur dar und war gut von perfundiertem Parenchym zu unterscheiden (siehe Kapitel 3.2.3).

Mit einer leichten Verzögerung zu dem Nierenparenchym war auch über den *Ureteren* eine beginnende Fluoreszenz zu beobachten. Die Fluoreszenzzunahme war vom subjektiven Eindruck her insgesamt langsamer und schwächer im Vergleich zum übrigen Transplantat (siehe Kapitel 3.2.4).

Einige Sekunden nach Erreichen der maximalen Fluoreszenz im Nierenparenchym (in seltenen Fällen auch kurz davor) floss das ICG-halige Blut durch die Vena renalis und die Vena iliaca externa ab, wodurch sich diese ebenfalls durch grünliche Fluoreszenz von der Umgebung abhoben (*venöse Phase*; siehe Kapitel 3.2.2).

### 3.2.2 Intraoperative Visualisierung der Transplantatgefäßperfusion

Bei 31 der 36 Studienteilnehmer konnte die Perfusion der Arteria und Vena renalis sowie der chirurgischen Anastomosen mit der ICGA dargestellt werden. Bei fünf Patienten gelang dies nicht, da die Gefäße zu tief im Operationssitus lagen. Sie waren dort von umliegendem Gewebe verdeckt, sodass eine Darstellung nur mit einer Erweiterung des operativen Zugangs möglich gewesen wäre.

Durchschnittlich etwa 6-7 Sekunden nach intravenöser Gabe von 25 mg ICG-Pulsion im Bolus begann der Anstieg der Fluoreszenz im Bereich der Arteria renalis (siehe Abb. 09a).

Nach einer im Studienkollektiv sehr unterschiedlichen arteriovenösen Zeit (2,75 bis 17,5 Sekunden), in der das ICG-haltige Blut das Nierenparenchym passierte, wurde ein Anstieg der Fluoreszenz in der Vena renalis beobachtet (siehe Abb. 09b).

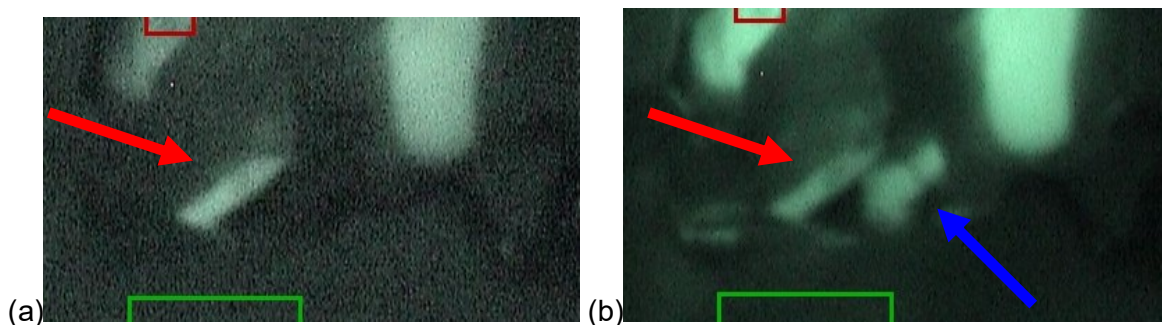


Abb. 09 a+b: der rote Pfeil deutet auf die A. renalis, der blaue Pfeil auf die V. renalis

Die Fluoreszenz der zu- und abführenden Gefäße war so scharf begrenzt, dass unterschiedliche Gefäßkaliber klar differenziert werden konnten. Des Weiteren wurden die Transplantatgefäße auf das Vorliegen eventueller Komplikationen untersucht. Dabei ließen sich keine Kalibersprünge oder Perfusionsunterbrechungen darstellen, welche Hinweise auf eine bestehende Anastomosenstenose oder das Vorliegen von Thromben gegeben hätten.

### 3.2.3 Intraoperative Visualisierung der Nierenparenchymperfusion

#### 3.2.3.1 Perfundiertes Nierenparenchym

Unmittelbar nach der Arteria renalis wurde eine zunehmende Fluoreszenz im Bereich des Nierenparenchyms gemessen. Bis zur maximalen Fluoreszenz in allen Arealen der Niere vergingen je nach Beschaffenheit des Transplantats weniger als 2 bis mehr als 8 Sekunden.

Jede Niere zeigte dabei ein individuelles Fluoreszenzbild. Bei manchen Transplantaten nahm die Fluoreszenz rasch, bei anderen nur langsam zu. In den meisten Fällen fluoreszierten die Nieren auch regional unterschiedlich stark und nahmen unterschiedliche Fluoreszenzmaxima an.

Im Normalfall breitete sich die Fluoreszenz auf das gesamte Organ aus. Verschattungen entstanden durch Fettanhängsel oder wenn zum Beispiel die Untersucherhand Teile des Parenchyms verdeckt hatte (siehe Abb. 10).

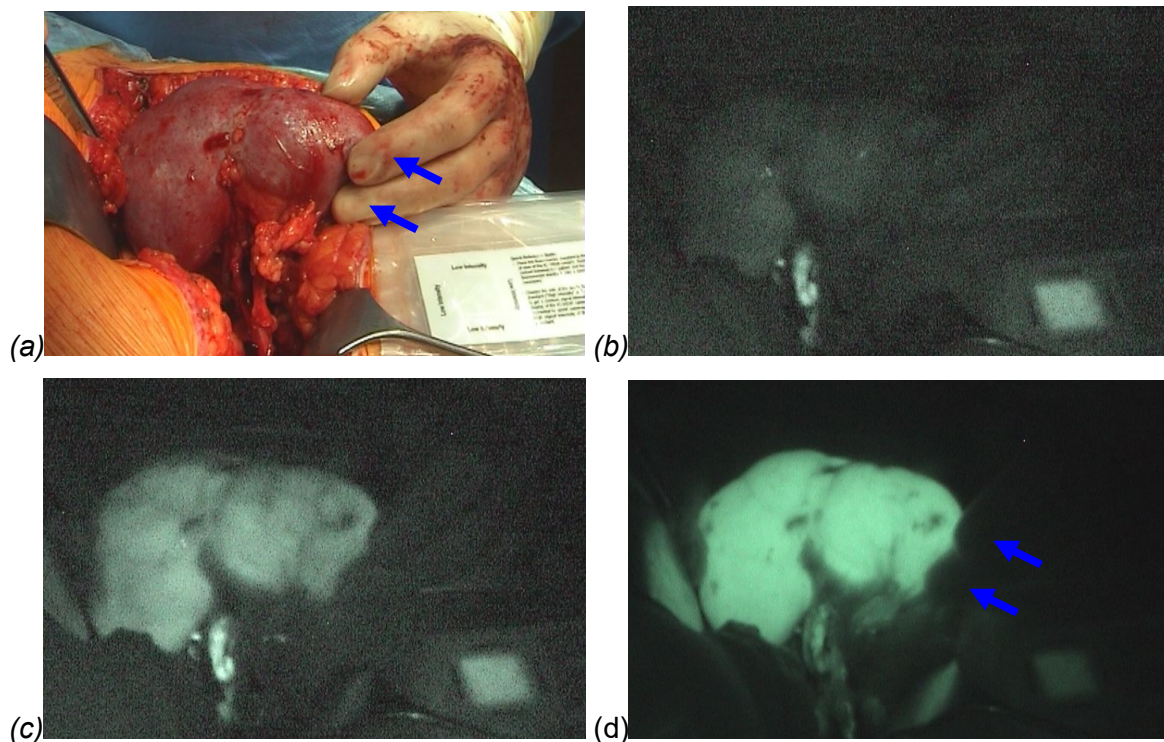


Abb. 10: Das vorab erstellte Foto (a) lässt erkennen, dass die kleinen konvexen Aussparungen der Parenchymperfusion am unteren Ende der Niere (d) von der Untersucherhand herrühren.

(b) Zum Zeitpunkt X begann die Fluoreszenz in der Arteria renalis.

(c) Zum Zeitpunkt X + 1s hat sich die Fluoreszenz bereits auf das gesamte Nierenparenchym ausgebreitet.

(d) Fluoreszenz nach X + 4s.

Das folgende Beispiel (siehe Abb. 11) zeigt ein Transplantat, bei dem mit der ICGA eine regionale Minderperfusion festgestellt wurde. Das gesamte Transplantat nahm nur mäßig an Fluoreszenz zu. Der mittlere Bereich blieb bis zum Ende der Messung vergleichsweise dunkel.

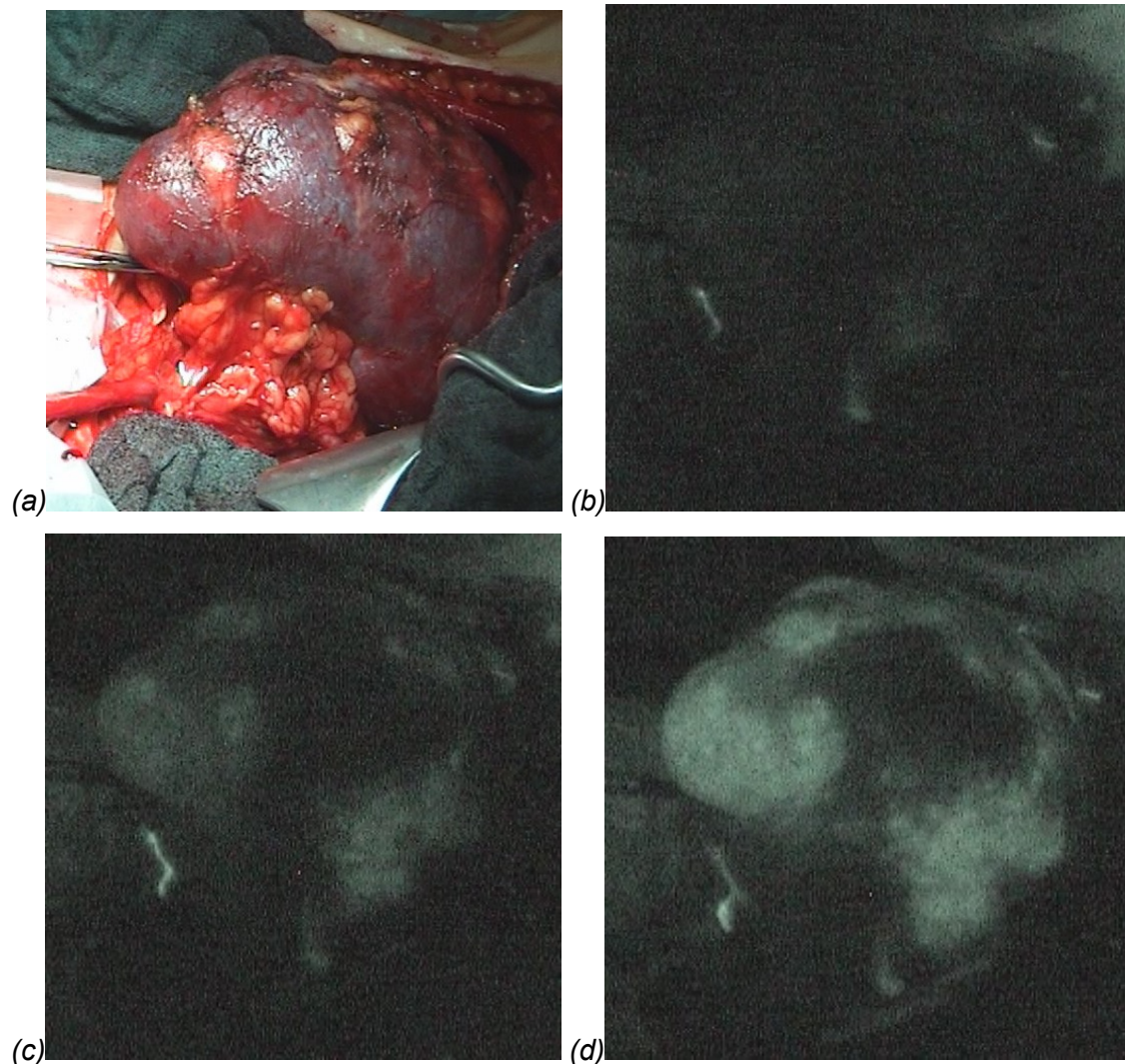


Abb. 11: (a) Foto vor ICGA (b) Zum Zeitpunkt X begann die Fluoreszenz in der A. renalis (c) Fluoreszenz zum Zeitpunkt X + 7s (d) Fluoreszenz zum Zeitpunkt X + 12s

Blieben Teile des Nierenparenchyms dunkel, ohne dass sie durch Fettanhängsel, einen OP-Haken oder ähnliches verdeckt waren, wurde ein Nierenteilinfarkt in Betracht gezogen (siehe Kapitel 3.2.3.2).

### 3.2.3.2 Infarktareale im Nierenparenchym

Bei 2 der 36 Transplantate demarkierten sich unterschiedlich große Infarktareale. Die Abbildungen 12 a und b zeigen ein Infarktareal am oberen Pol einer Niere, welches mit der ICG-Angiografie entdeckt wurde. Bei Betrachtung mit bloßem Auge bestand kein Anhalt für ein minderperfundiertes Areal. Erst nach Durchführung der ICGA wurde der Infarkt bemerkt. Zum Zeitpunkt der Bildaufnahme war ein Teil des Infarktgebietes durch einen OP-Haken verdeckt.

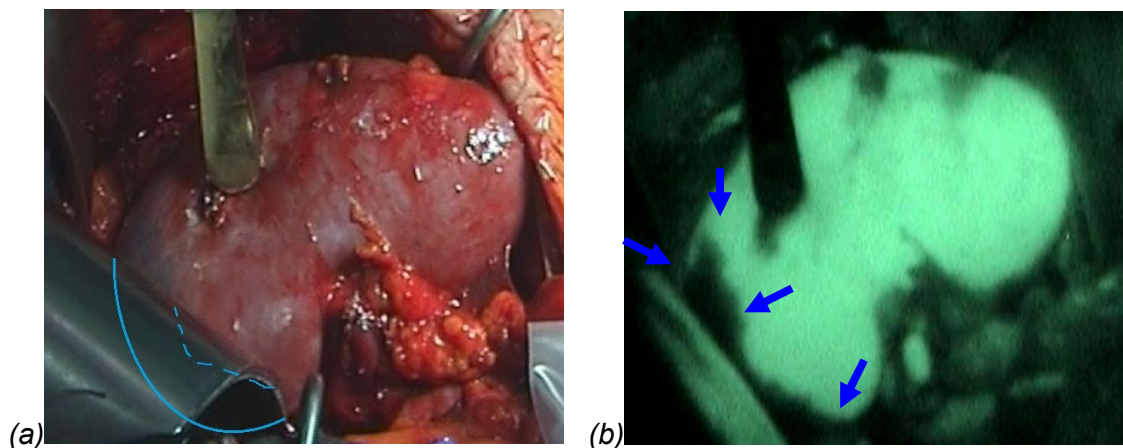


Abb. 12: Infarktareal, welches mit der ICGA entdeckt wurde

Die Abbildungen 13 a und b zeigen einen weiteren Infarkt am unteren Pol eines anderen Transplantats. In diesem Fall war der minderperfundierte Bereich bereits mit bloßem Auge deutlich zu erkennen, was die ICG-Angiografie bestätigte.

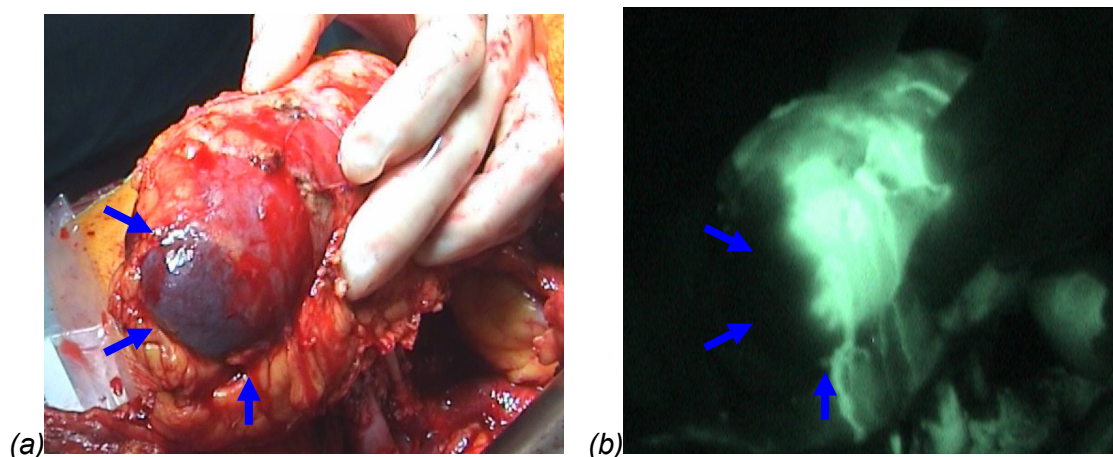


Abb. 13: Die fadenartigen Fluoreszenzen, die von der Mitte der Niere senkrecht nach unten ziehen, zeigen die intraoperative diffuse Blutungsneigung des Transplantats.

### 3.2.4 Intraoperative Visualisierung der Ureterperfusion

Bei 35 der 36 Studienteilnehmer wurde nach intravenöser Gabe des ICG-Pulsion eine zunehmende Fluoreszenz über den Ureteren detektiert. Sie begann einige Sekunden verzögert zu der Nierenparenchymfluoreszenz und breitete sich von den Rami ureterici auf das Ureterparenchym aus. In einem Fall war die zweifelsfreie Feststellung der Ureterperfusion wegen Überlagerung durch ausgetretenes fluoreszierendes Blut nicht möglich.

Die Perfusion jener 35 Ureteren wurde in drei Klassen eingeteilt: 8 Ureteren (ca. 23%) wiesen eine schlechte, 24 Ureteren (ca. 69%) eine gute und 3 Ureteren (ca. 8%) eine sehr gute Perfusion auf (siehe Abb. 14).

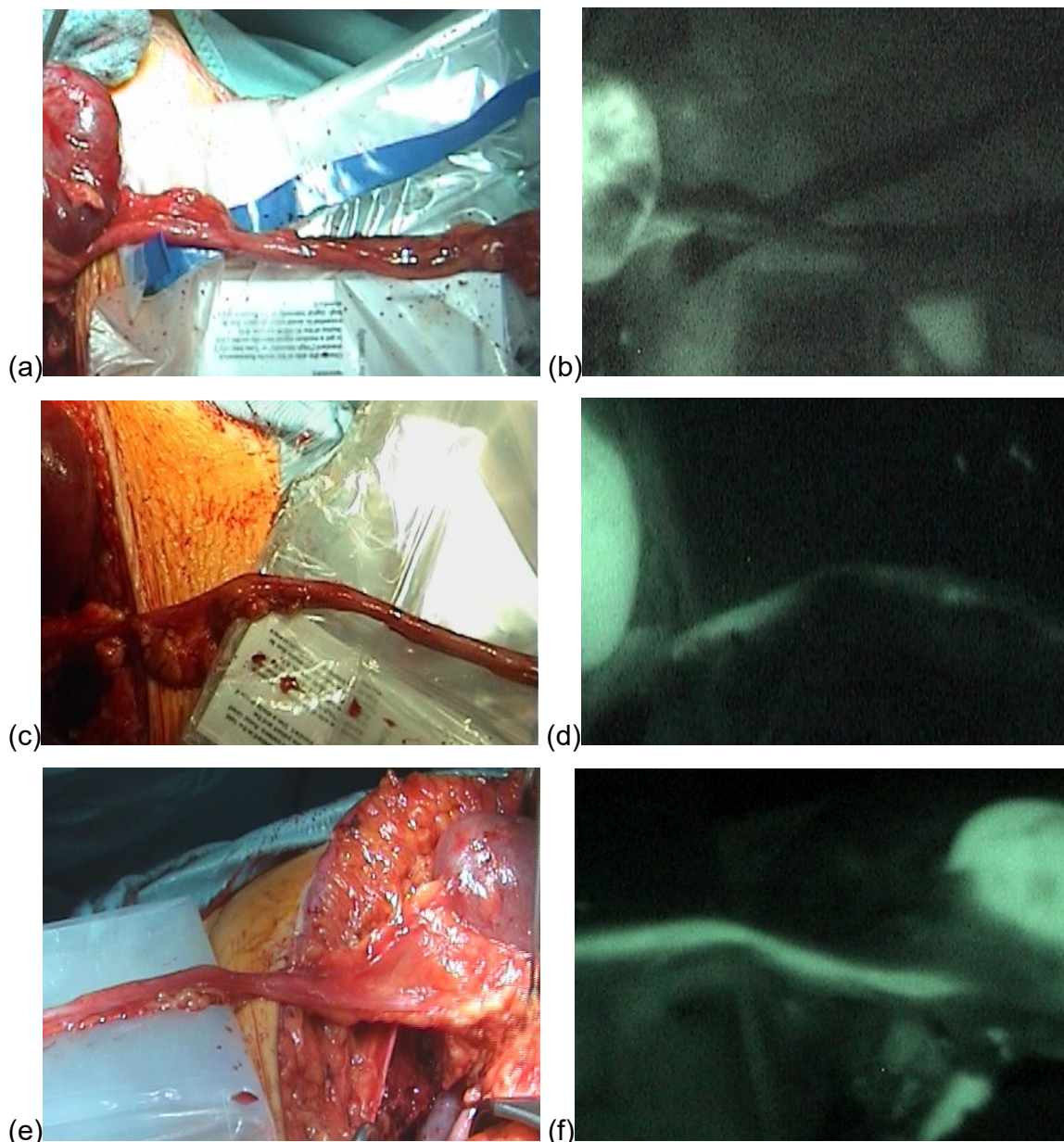


Abb. 14: Beispiele für schlecht (a, b), gut (c, d) und sehr gut (e, f) perfundierte Ureteren

### 3.3 Postoperative, IC\_Calc-basierte Auswertung der Nierenparenchymperfusion im Gesamtkollektiv

#### 3.3.1 Beispiel für IC\_Calc-Messung

In dem folgenden Beispiel von Abb. 15 begann das Nierenparenchym zunächst an den Polen zu fluoreszieren. Hier zeigte sich ein verhältnismäßig rascher Anstieg der Fluoreszenz. Im mittleren Bereich der Niere setzte die Fluoreszenz erst mit einer Verzögerung von einigen Sekunden gegenüber den Nierenpolen ein. Der Anstieg war dort relativ langsam.

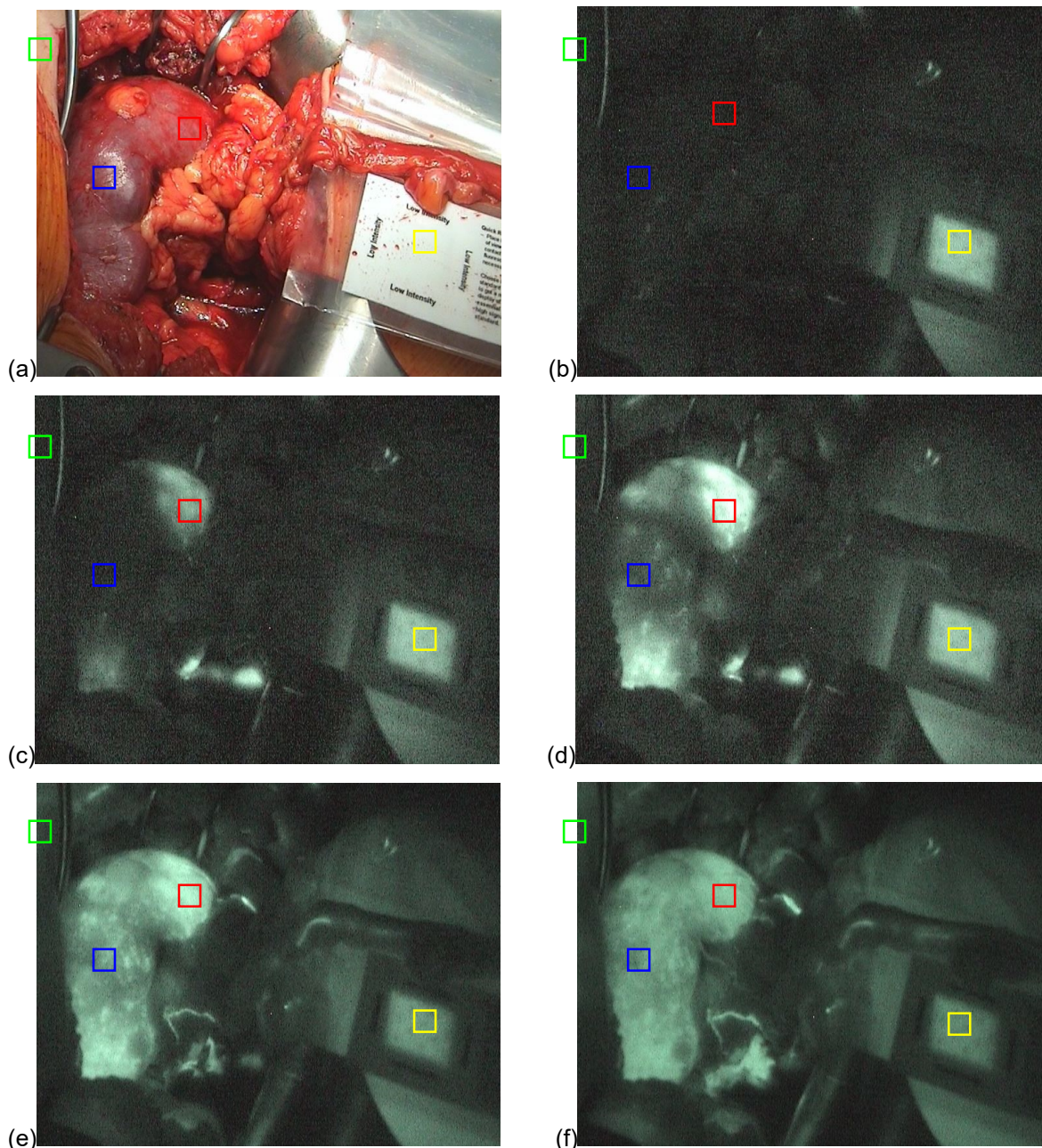
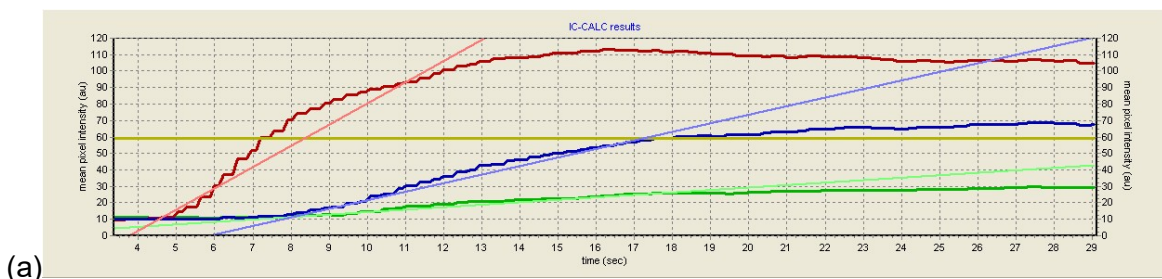


Abb. 15 a bis f: Chronologischer Verlauf der ICG-Anflutung in ein Nierentransplantat

Mit dem Programm IC-Calc wurde postoperativ die Perfusion des Nierenparenchyms gemessen. Die folgenden Messwerte beziehen sich auf das vorangegangene Beispiel (Abbildung 15):

Die Fluoreszenz am oberen Nierenpol (MAX-Areal: Kästchen, Graph und Tabelle in rot) nahm bei einer initialen Steigung von  $0,51 \text{ au/s}^2$  einen Maximalwert in Höhe von  $110 \text{ au/s}$  an. In der Nierenmitte (MIN-Areal: Kästchen, Graph und Tabelle in blau) wurde bei einer initialen Steigung von nur  $0,21 \text{ au/s}^2$  ein maximale Fluoreszenz von nur  $70 \text{ au/s}$  erreicht (siehe Abb. 16 a und b).



(b)

|                           |  |
|---------------------------|--|
| Slope of Reference (100%) | Slope 0.06 (Reference)                 |
| Slope of Region I         | Slope 0.51 - 866.11% of Reference      |
| Slope of Region II        | Slope 0.21 - 349.20% of Reference      |
| Please note               | All values adjusted to Standard Region |

Abb. 16: (a) Messgraphen (b) Steigungswerte

grün: Referenz-Areal; rot: (stärker perfundiertes) MAX-Areal

blau: (schwächer perfundiertes) MIN-Areal; gelb: Standard-Areal

### 3.3.2 Anstieg der Fluoreszenz im MAX- und MIN-Areal (mMAX, mMIN)

Die mMAX nahm im Gesamtkollektiv (siehe Abb. 17) Werte zwischen 0,12 und 1,64 au/s<sup>2</sup> an ( $M = 0,80$  au/s<sup>2</sup>), die mMIN betrug 0,02 bis 1,60 au/s<sup>2</sup> ( $M = 0,665$  au/s<sup>2</sup>).

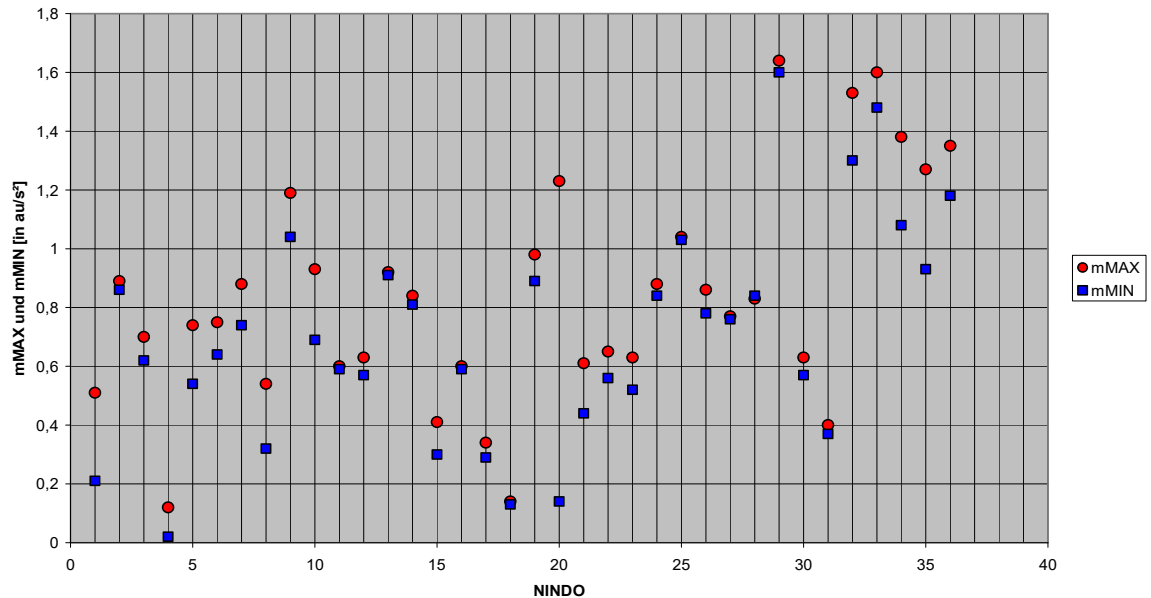


Abb. 17: mMAX und mMIN im Gesamtkollektiv

### 3.3.3 Zeit des Anstieg im MAX- und MIN-Areal (tMAX, tMIN)

Die tMAX lag im Gesamtkollektiv (siehe Abb. 18) zwischen 1,28 und 6,72 Sekunden ( $M = 3,68$  s), die tMIN betrug 1,56 bis 8,28 Sekunden ( $M = 3,34$  s).

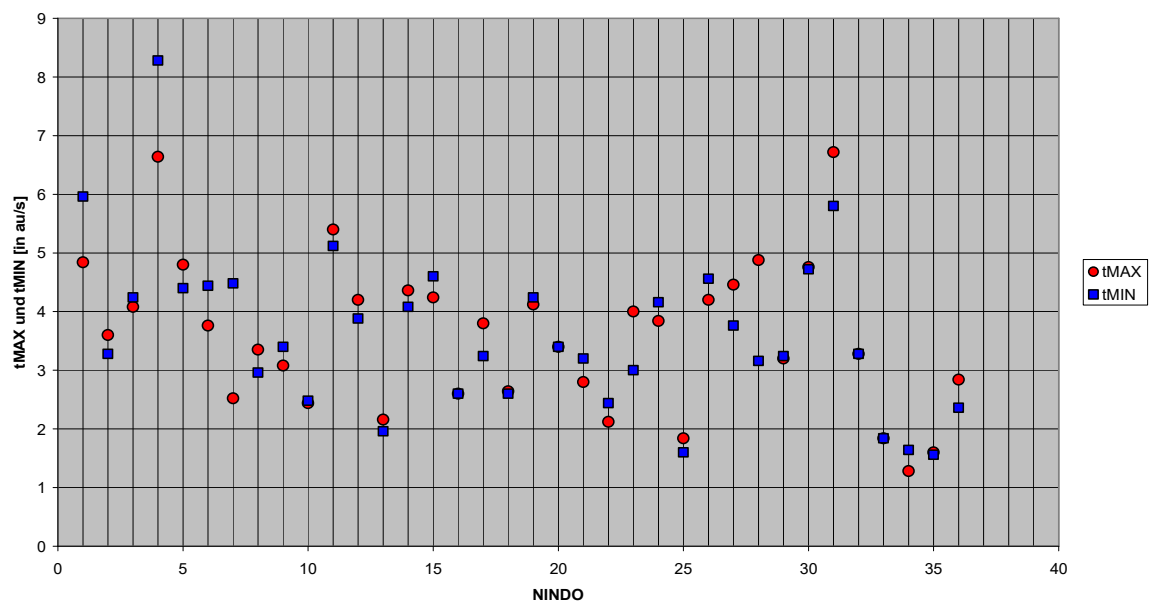


Abb. 18: tMAX und tMIN im Gesamtkollektiv

### 3.3.4 Arteriovenöse Zeit ( $t_{AV}$ )

Die  $t_{AV}$  konnte bei 31 der insgesamt 36 Patienten bestimmt werden. In fünf Fällen waren die Transplantatgefäße nicht sicher identifizierbar. Im Gesamtkollektiv (siehe Abb. 19) betrug die  $t_{AV}$  2,75 bis 17,5 Sekunden ( $M = 6,2$  s).

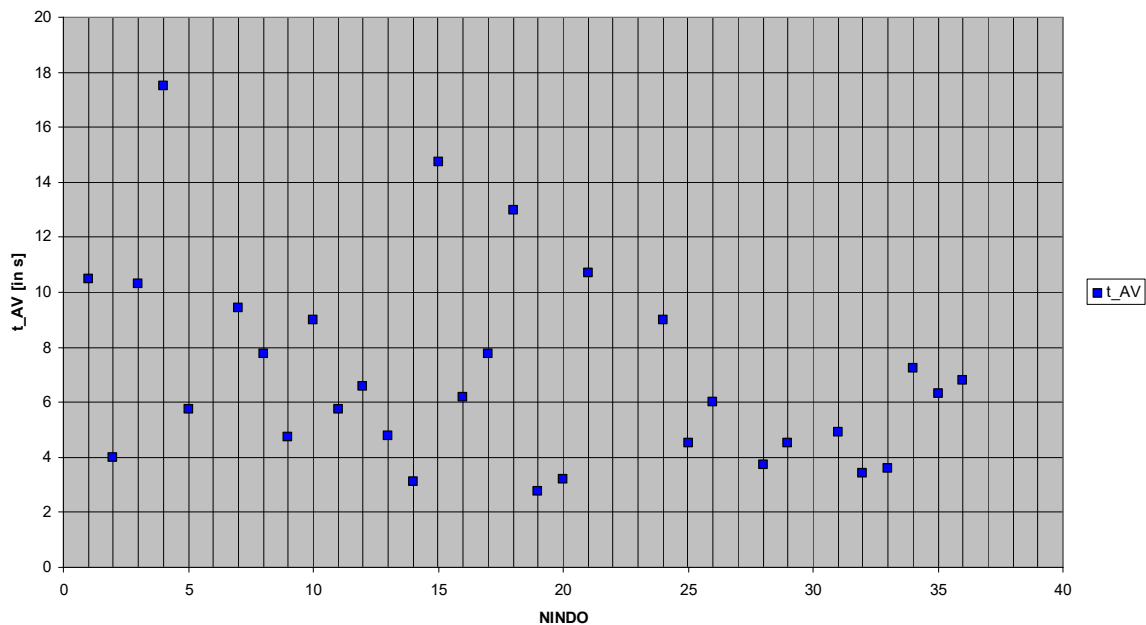


Abb. 19:  $t_{AV}$  im Gesamtkollektiv

### 3.3.5 Relativer Fluoreszenzanstieg im MAX-/ MIN-Areal ( $rel\_mMAX$ , $rel\_mMIN$ )

Der  $rel\_mMAX$  nahm im Gesamtkollektiv Werte zwischen 67 und 16000  $au/s^2$  an ( $M = 891$   $au/s^2$ ). Der  $rel\_mMIN$  betrug 11 bis 14800  $au/s^2$  ( $M = 648$   $au/s^2$ ). Wie in Kapitel 2.4 beschrieben, wurde zur Berechnung der relativen Steigung der jeweilige Fluoreszenzanstieg im MAX- bzw. MIN-Areal mit dem Fluoreszenzanstieg im Referenzareal (Haut) ins Verhältnis gesetzt. Die Werte für den Fluoreszenzanstieg in der Haut ( $mREF$ ) lagen zwischen 0,01 und 0,39  $au/s^2$  ( $M = 0,085$   $au/s^2$ ). Die Maximalwerte ( $maxREF$ ) betragen 10 bis 85  $au/s$  ( $M = 31,5$   $au/s$ ).

Der Parameter  $rel\_mMAX$  war nicht verwertbar, weshalb er in den folgenden Vergleichen nicht mehr berücksichtigt wurde (siehe Kapitel 4.2.2.3).

### 3.3.6 Maximale Fluoreszenz im MAX- und MIN-Areal (maxMAX, maxMIN)

Die maxMAX betrug 44 bis 230 au/s (M = 131 au/s). Die maxMIN lag zwischen 17 und 220 au/s (M = 107 au/s). Sowohl maxMAX als auch maxMIN wurden wegen eines technischen Problems im Folgenden nicht für einen Vergleich von Nierentransplantaten herangezogen (siehe Kapitel 4.2.2.4).

### 3.3.7 Alle IC\_Calc-Messwerte im gesamten Studienkollektiv

Eine Übersicht über alle Perfusionsmesswerte des Gesamtkollektivs, die mit der ICGA und IC-Calc erhoben und zum Perfusionsvergleich herangezogen wurden, zeigt Tabelle 06.

|             | <b>Messwert</b>               | <b>Median</b>           |
|-------------|-------------------------------|-------------------------|
| <b>mMAX</b> | 0,12 – 1,64 au/s <sup>2</sup> | 0,80 au/s <sup>2</sup>  |
| <b>mMIN</b> | 0,02 – 1,60 au/s <sup>2</sup> | 0,665 au/s <sup>2</sup> |
| <b>tMAX</b> | 1,28 – 6,72 s                 | 3,68 s                  |
| <b>tMIN</b> | 1,56 – 8,28 s                 | 3,34 s                  |
| <b>t_AV</b> | 2,75 – 17,5 s                 | 6,2 s                   |

*Tab. 06: Übersicht über die IC-Calc-Messwerte des Gesamtkollektivs*

### 3.4. Perfusionsmessung in Infarktarealen des Nierenparenchyms

#### 3.4.1 Intraoperative Visualisierung der Perfusion

Bereits bei der Betrachtung mit dem bloßen Auge war ein Infarktareal am unteren Pol des Transplantats aufgefallen. Bei der intraoperativen Visualisierung der Perfusion blieb dieses Areal der Niere dunkel, wobei der übrige (perfundierte) Teil des Nierenparenchyms an Fluoreszenz zunahm. Bereiche, welche von Fettanhängseln verdeckt waren, erschienen in der ICGA weniger hell als die von frei liegendem Parenchym.

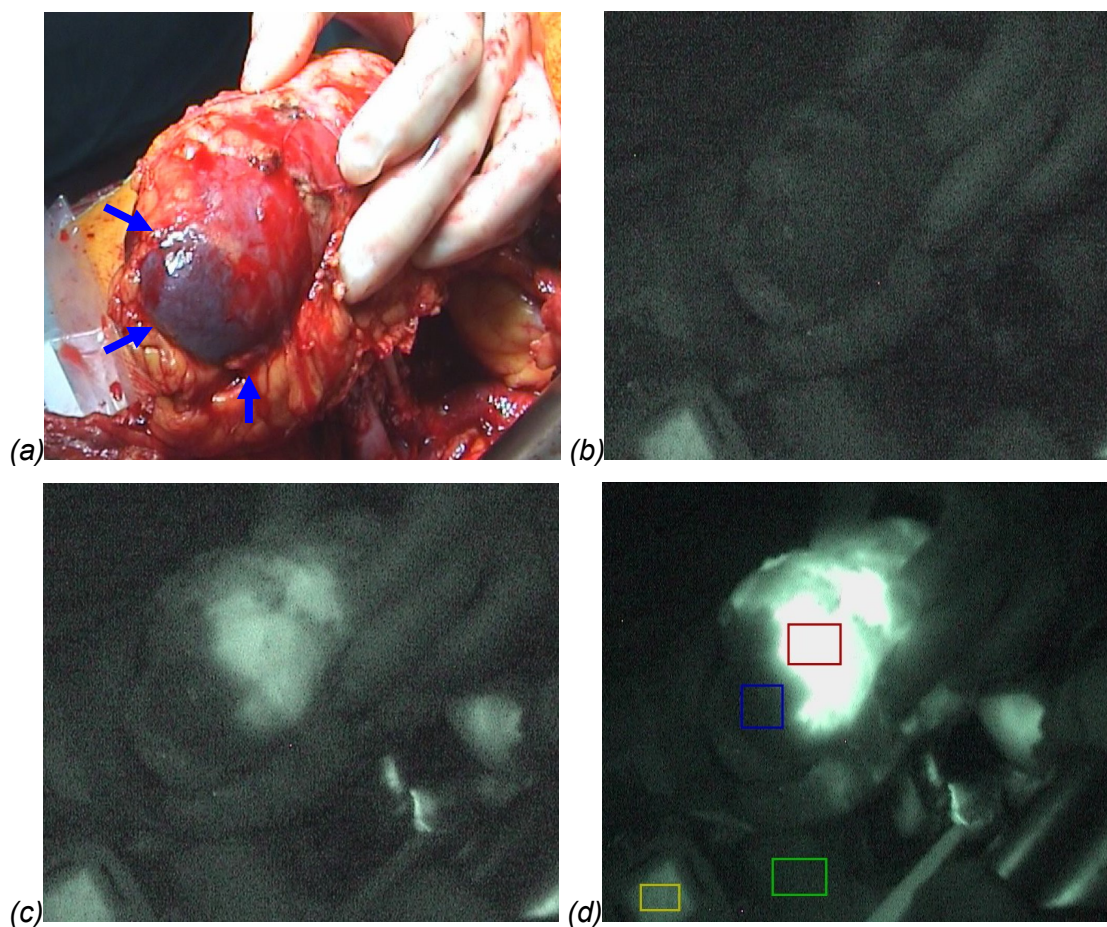
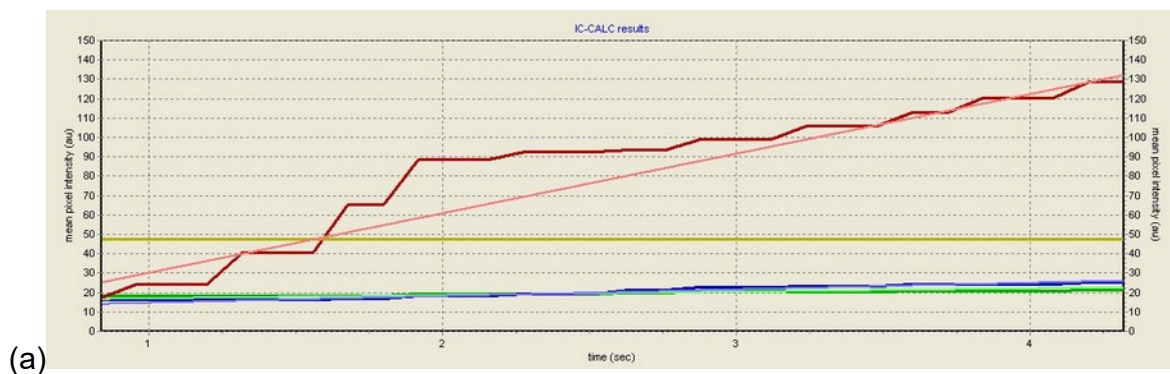


Abb. 20: ICGA bei einem Nierentransplantat mit Infarktareal

### 3.4.2 Postoperative Perfusionsmessung mit IC\_Calc

In dem Beispiel von Abb. 20 wurde im Infarktareal eine maximale Fluoreszenz von 25 au/s gemessen. Der Anstieg der Fluoreszenz betrug  $0,14 \text{ au/s}^2$ . Das benachbarte, gut durchblutete Parenchym wies mit einem Maximalwert von 130 au/s und einem mMAX von  $1,23 \text{ au/s}^2$  eine vielfach höhere Fluoreszenz/Durchblutung auf (siehe Abb. 21 a und b).



(b)

|                           |  |
|---------------------------|--|
| Slope of Reference (100%) | Slope 0.07 (Reference)                 |
| Slope of Region I         | Slope 1.23 - 1779.30% of Reference     |
| Slope of Region II        | Slope 0.14 - 196.81% of Reference      |
| Please note               | All values adjusted to Standard Region |

Abb. 21: Messgraphen (a) und Steigungswerte (b) der IC\_Calc-Messung bei einem Transplantat mit Infarktareal

grün: Referenz-Areal; blau: MIN- bzw. Infarktareal;

rot: MAX- bzw. normal perfundiertes Areal; gelb: Standard-Areal

## 3.5 Nierentransplantate mit und ohne DGF im IC\_Calc-basierten Perfusionsvergleich

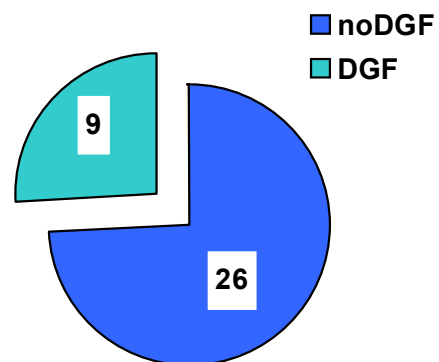
### 3.5.1 Definition der Patientengruppen

War mehr als eine postoperative Dialyse durchgeführt worden, wurde die Funktionsaufnahme als verzögert eingestuft (delayed graft function - DGF). Dieses Kriterium bestimmte die Einteilung der Studienteilnehmer in zwei Gruppen:

Abb. 22: Einteilung in zwei Gruppen:

noDGF-Gruppe (0 bis 1 Dialyse): 26 Patienten

DGF-Gruppe ( $\geq 2$  Dialysen): 09 Patienten\*



\*Ein Patient aus der DGF-Gruppe wurde aus dem Perfusionsvergleich ausgeschlossen. Er entwickelte ein postrenales Nierenversagen aufgrund einer Ureterschienendislokation mit nachfolgender Harnstauungsniere. Daraufhin erhielt er mehrere Dialysen, was seine Zuteilung zur DGF-Gruppe bedeutete. Die intraoperativ gemessene Perfusion stand in diesem Fall nicht in Zusammenhang mit der Funktionsaufnahme der Niere, sodass eine Zuteilung zur DGF-Gruppe nicht sinnvoll war.

### 3.5.2 Vergleich von DGF und noDGF in allgemeinen Parametern

Die zwei Gruppen wurden zunächst hinsichtlich allgemeiner Patientendaten, Aufnahmediagnosen und Daten aus dem Operationsverlauf verglichen. Tabelle 07 zeigt, dass hinsichtlich dieser Parameter kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne DGF bestand. Der Vergleich der Kaltischämiezeiten (KIZ) ergab mit  $p = 0,053$  beinahe einen signifikanten Unterschied. Betrachtete man die KIZ nur der Patienten mit Leichenspendeorganen, bestand mit  $p = 0,609$  kein signifikanter Unterschied zwischen der DGF- und der noDGF-Gruppe.

|                               | noDGF (n=26)       |      | DGF (n=9)          |      | p     |
|-------------------------------|--------------------|------|--------------------|------|-------|
| <b>Alter [a]</b>              | 18-79 (M=58)       |      | 21-74 (M=61)       |      | 0,406 |
| <b>Größe [cm]</b>             | 152-198 (M=171)    |      | 159-183 (M=175)    |      | 0,385 |
| <b>Gewicht [kg]</b>           | 48-113 (M=77)      |      | 51-88 (M=81)       |      | 0,835 |
| <b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b> | 18,1-34,1 (M=26,4) |      | 16,7-29,8 (M=26,8) |      | 0,624 |
| <b>Geschlecht</b>             | ♂ 16               | ♀ 10 | ♂ 07               | ♀ 02 | 0,450 |

|   |             |                 |                 |       |
|---|-------------|-----------------|-----------------|-------|
| <b>Arterieller Hypertonus</b>                   | 25 von 26   | 08 von 09       | 0,454           |       |
| <b>Koronare Herzkrankheit</b>                   | 10 von 26   | 05 von 09       | 0,451           |       |
| <b>Diabetes mellitus</b>                        | 07 von 26   | 03 von 09       | 0,694           |       |
| <b>Zystennieren</b>                             | 01 von 26   | 01 von 09       | 0,454           |       |
| <b>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</b> | 05 von 26   | 02 von 09       | 1,000           |       |
| <b>vorherige Nierentransplantation</b>          | 02 von 26   | 02 von 09       | 0,268           |       |
| <b>Beta-Blocker-Therapie</b>                    | 18 von 26   | 07 von 09       | 1,000           |       |
| <b>Kardiale Auffälligkeiten</b>                 | 04 von 12   | 02 von 06       | 1,000           |       |
| <b>Ruheblutdruck [mmHg]</b>                     | systolisch  | 100-170 (M=140) | 100-170 (M=150) | 0,329 |
|   | diastolisch | 60-120 (M=80)   | 50-90 (M=80)    | 0,462 |

|                                      |                       |                        |                      |       |
|--------------------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|-------|
| <b>OP-Seite</b>                      | links-auf-links       | 01                     | 01                   | 0,454 |
|                                      | links-auf-rechts      | 11                     | 04                   | 1,000 |
|                                      | rechts-auf-links      | 14                     | 04                   | 0,711 |
| <b>Anzahl implantierter Arterien</b> | 01-02 (M=1)           | 01-03 (M=1)            | 0,399                |       |
| <b>Anzahl implantierter Venen</b>    | 01-02 (M=1)           | 01 (M=1)               | 0,556                |       |
| <b>Transplantatalter [a]</b>         | 22-76 (M=58)          | 36-79 (M=61)           | 0,265                |       |
| <b>KIZ [min]</b>                     | alle Patienten (n=35) | 45-1375 (M=504, n=26)  | 431-985 (M=665, n=9) | 0,059 |
|                                      | graft_dead (n=26)     | 393-1375 (M=564, n=17) | 431-985 (M=665, n=9) | 0,609 |

| <b>Postoperativer Tag</b>                    |       | Tag 1 | Tag 2 | Tag 3 | Tag 4 | Tag 5 | Tag (6-)7 | Tag (8-)14 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|------------|
| <b>Serumkreatinin</b><br>[in µmol/l, Median] | noDGF | 477   | 400   | 335   | 299   | 256   | 163       | 156        |
|  | DGF   | 533   | 484   | 522   | 428   | 582   | 477       | 276        |
| <b>Urinproduktion</b><br>[in ml, Median]     | noDGF | 1635  | 1925  | 1775  | 1900  | 2200  | 2750      | 2950       |
|  | DGF   | 90    | 135   | 75    | 125   | 550   | 740       | 1500       |
| <b>Dialysen</b><br>[n]                       | noDGF | 03    | 03    | 00    | 03    | 01    | 00        | 00         |
|  | DGF   | 06    | 06    | 02    | 05    | 04    | 07        | 04         |

Tab. 07: Vergleich von DGF mit noDGF hinsichtlich allgemeiner Parameter

### 3.5.3 IC\_Calc-basierter Perfusionsvergleich von DGF und noDGF

Die noDGF-Gruppe wurde mit der DGF-Gruppe in folgenden Parametern der ICG-Angiografie verglichen:

- mMAX: Anstieg der Fluoreszenz im MAX-Areal
- mMIN: Anstieg der Fluoreszenz im MIN-Areal
- tMAX: Dauer des Anstiegs der Fluoreszenz im MAX-Areal
- tMIN: Dauer des Anstiegs der Fluoreszenz im MIN-Areal
- t\_AV: Arteriovenöse Zeit

#### 3.5.3.1 Anstieg der Fluoreszenz im MAX-Areal (mMAX)

Im Gesamtkollektiv nahm mMAX Werte zwischen 0,12 und 1,64 au/s<sup>2</sup> an (M = 0,80 au/s<sup>2</sup>). In der noDGF-Gruppe lagen die Werte zwischen 0,41 und 1,64 au/s<sup>2</sup> (M = 0,835 au/s<sup>2</sup>). In der DGF-Gruppe betrug mMAX 0,12 bis 1,23 au/s<sup>2</sup> (M = 0,62 au/s<sup>2</sup>). Hierzu siehe Abbildung 23.

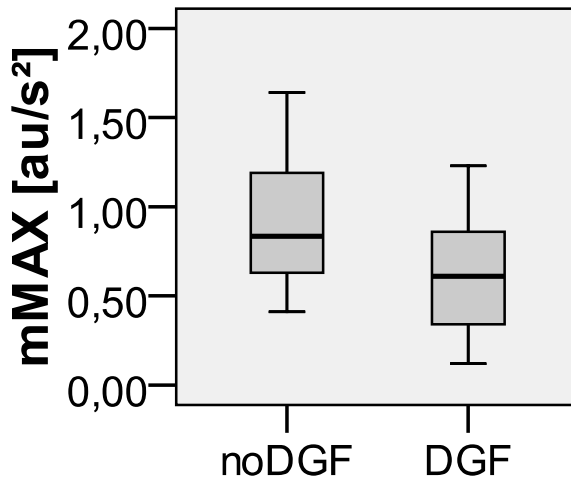


Abb. 23: Vergleich von DGF und noDGF hinsichtlich mMAX

Beim Vergleich der DGF- mit der noDGF-Gruppe wurde mit  $p = 0,045$  ein signifikanter Unterschied hinsichtlich mMAX gezeigt (siehe Tab. 08).

|             | Mann-Whitney-U | Wilcoxon-W | Z      | Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sign.)] |
|-------------|----------------|------------|--------|--------------------------------------|---|
| <b>mMAX</b> | 64,000         | 109,000    | -2,001 | <b>0,045</b>                         | 0,046 <sup>a</sup>                      |

Tab. 08: Testergebnisse für Vergleich von noDGF mit DGF hinsichtlich mMAX

### 3.5.3.2 Anstieg der Fluoreszenz im MIN-Areal (mMIN)

Im Gesamtkollektiv betrug mMIN 0,02 bis 1,60 au/s<sup>2</sup> (M = 0,665 au/s<sup>2</sup>). In der noDGF-Gruppe lagen die Werte zwischen 0,21 und 1,60 au/s<sup>2</sup> (M = 0,785 au/s<sup>2</sup>), in der DGF-Gruppe zwischen 0,02 und 1,03 au/s<sup>2</sup> (M = 0,405 au/s<sup>2</sup>). Hierzu siehe Abbildung 24.

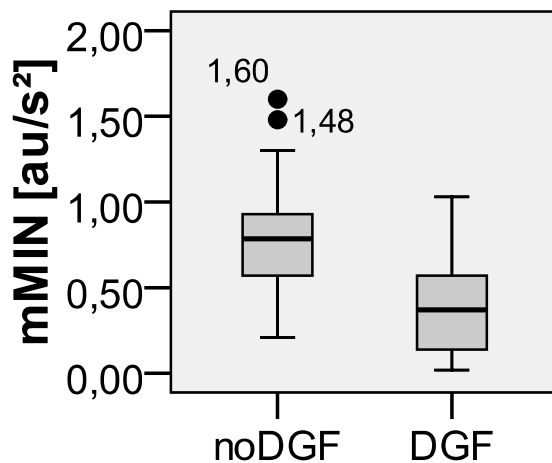


Abb. 24: Vergleich von DGF und noDGF hinsichtlich mMIN

Tabelle 09 zeigt, dass mit  $p = 0,008$  ein signifikanter Unterschied zwischen der DGF und der noDGF-Gruppe hinsichtlich mMIN bestand.

|             | Mann-Whitney-U | Wilcoxon-W | Z      | Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sign.)] |
|-------------|----------------|------------|--------|--------------------------------------|---|
| <b>mMIN</b> | 46,500         | 91,500     | -2,661 | <b>0,008</b>                         | 0,006                                   |

Tab. 09: Testergebnisse für Vergleich von noDGF mit DGF hinsichtlich mMIN

### 3.5.3.3 Zeit des Anstiegs im MAX-Areal (tMAX)

Die tMAX betrug im Gesamtkollektiv 1,28 bis 6,72 Sekunden (M = 3,68 s). In der noDGF-Gruppe lagen die Werte zwischen 1,28 und 5,4 Sekunden (M = 3,68 s), in der DGF-Gruppe zwischen 1,84 und 6,72 Sekunden (M = 3,6 s). Hierzu siehe Abbildung 25.

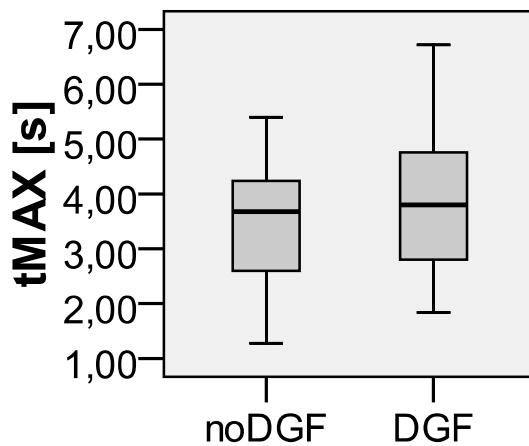


Abb. 25: Vergleich von DGF und noDGF hinsichtlich tMAX

Ein signifikanter Unterschied beim Vergleich von DGF-Gruppe und noDGF-Gruppe hinsichtlich tMAX bestand nicht (siehe Tab. 10).

|             | Mann-Whitney-U | Wilcoxon-W | Z      | Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sign.)] |
|-------------|----------------|------------|--------|--------------------------------------|---|
| <b>tMAX</b> | 99,000         | 450,000    | -0,679 | <b>0,497</b>                         | 0,516                                   |

Tab. 10: Testergebnisse für Vergleich von noDGF mit DGF hinsichtlich tMAX

### 3.5.3.4 Zeit des Anstiegs im MIN-Areal (tMIN)

Die tMIN lag im Gesamtkollektiv zwischen 1,56 und 8,28 Sekunden (M = 3,34 s). In der noDGF-Gruppe betrug sie 1,56 bis 5,96 Sekunden (M = 3,28 s), in der DGF-Gruppe 1,6 bis 8,28 Sekunden (M = 3,94 s). Hierzu siehe Abbildung 26.

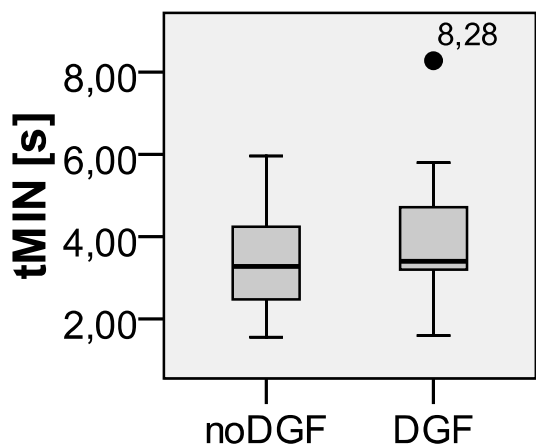


Abb. 26: Vergleich von DGF und noDGF hinsichtlich tMIN

Ein signifikanter Unterschied zwischen DGF-Gruppe und noDGF-Gruppe hinsichtlich tMIN bestand nicht (siehe Tab. 11).

|      | Mann-Whitney-U | Wilcoxon-W | Z      | Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sign.)] |
|------|----------------|------------|--------|--------------------------------------|---|
| tMIN | 90,500         | 441,500    | -1,001 | <b>0,317</b>                         | 0,323                                   |

Tab. 11: Testergebnisse für Vergleich von noDGF mit DGF hinsichtlich tMIN

### 3.5.3.5 Arteriovenöse Zeit ( $t_{AV}$ )

Die  $t_{AV}$  nahm im Gesamtkollektiv Werte zwischen 2,75 und 17,5 s an ( $M = 6,2$  s). Bei Patienten ohne DGF betrug sie 2,75 bis 14,75 s ( $M = 5,975$  s), in der DGF-Gruppe 3,2 bis 17,5 s ( $M = 7,75$  s). Hierzu siehe Abbildung 27.

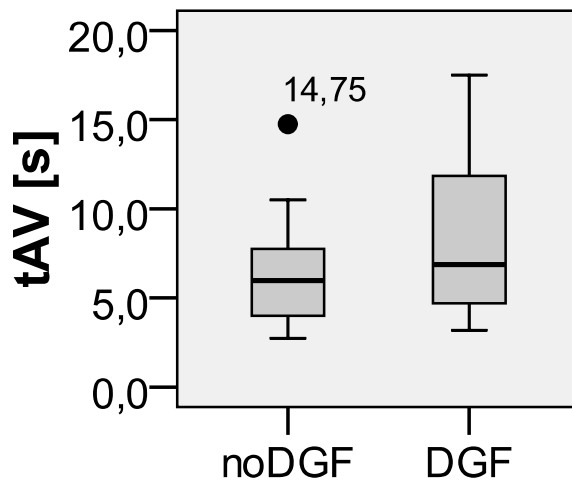


Abb. 27: Vergleich von DGF und noDGF hinsichtlich  $t_{AV}$

Ein signifikanter Unterschied zwischen DGF-Gruppe und noDGF-Gruppe hinsichtlich  $t_{AV}$  bestand nicht (siehe Tab. 12).

|          | Mann-Whitney-U | Wilcoxon-W | Z      | Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sign.)] |
|----------|----------------|------------|--------|--------------------------------------|---|
| $t_{AV}$ | 67,000         | 320,000    | -0,985 | <b>0,324</b>                         | 0,344                                   |

Tab. 12: Testergebnisse für Vergleich von noDGF mit DGF hinsichtlich  $t_{MIN}$

### 3.5.3.6 Übersicht über den Perfusionsvergleich von DGF und noDGF

Die Tabellen 13 und 14 fassen die Perfusionsmesswerte und die Ergebnisse der Testauswertung aus dem Vergleich von DGF mit noDGF zusammen.

|             | noDGF   |         |        | DGF     |         |        | p            |
|-------------|---------|---------|--------|---------|---------|--------|--------------|
|             | Minimum | Maximum | Median | Minimum | Maximum | Median |              |
| <b>mMAX</b> | 0,41    | 1,64    | 0,84   | 0,12    | 1,23    | 0,62   | <b>0,045</b> |
| <b>mMIN</b> | 0,21    | 1,60    | 0,79   | 0,02    | 1,03    | 0,41   | <b>0,008</b> |
| <b>tMAX</b> | 1,28    | 5,4     | 3,68   | 1,84    | 6,72    | 3,60   | <b>0,497</b> |
| <b>tMIN</b> | 1,56    | 5,96    | 3,28   | 1,6     | 8,28    | 3,94   | <b>0,317</b> |
| <b>t_AV</b> | 2,75    | 14,75   | 5,98   | 3,2     | 17,5    | 7,75   | <b>0,324</b> |

Tab. 13: Zusammenfassung der Perfusionsmesswerte von noDGF und DGF

Einheiten: mMAX und mMIN in  $[au/s^2]$ , tMAX, tMIN und t\_AV in  $[s]$

|             | Mann-Whitney-U | Wilcoxon-W | Z      | Asymptotische Signifikanz(2-seitig) | Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)] |
|-------------|----------------|------------|--------|-------------------------------------|--|
| <b>mMAX</b> | 64,000         | 109,000    | -2,001 | <b>0,045</b>                        | 0,046 <sup>a</sup>                     |
| <b>mMIN</b> | 46,500         | 91,500     | -2,661 | <b>0,008</b>                        | 0,006                                  |
| <b>tMAX</b> | 99,000         | 450,000    | -0,679 | <b>0,497</b>                        | 0,516                                  |
| <b>tMIN</b> | 90,500         | 441,500    | -1,001 | <b>0,317</b>                        | 0,323                                  |
| <b>t_AV</b> | 67,000         | 320,000    | -0,985 | <b>0,324</b>                        | 0,344                                  |

Tab. 14: Ergebnisse des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests im Überblick

## 3.6 Nierentransplantate aus Lebend- und Leichenspenden im IC\_Calc-basierten Perfusionsvergleich

### 3.6.1 Definition der Patientengruppen

In diesem Teil der Studie erfolgte Einteilung der Gruppen nach dem Typ der Organspende. In der *graft\_alive*-Gruppe waren die Patienten mit Organen aus Lebendspenden. Die *graft\_dead*-Gruppe enthielt die Patienten, deren Transplantate aus Leichenspenden stammten.

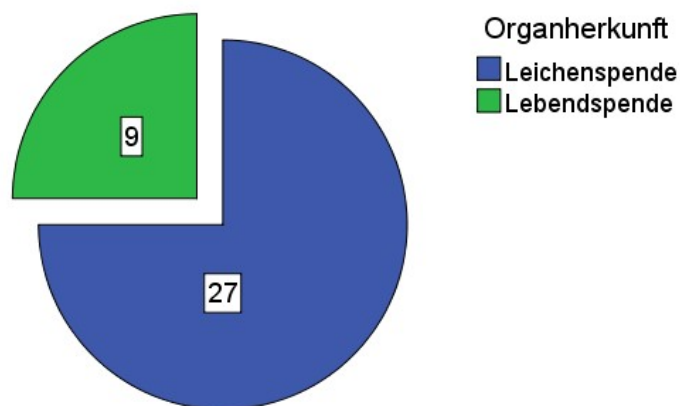


Abb. 28:  
Größe der zwei  
Patientengruppen

### 3.6.2 Vergleich von *graft\_dead* und *graft\_alive* in allgemeinen Parametern

Die beiden Gruppen wurden zunächst hinsichtlich allgemeiner Patientendaten, Aufnahmediagnosen und Daten aus dem Operationsverlauf verglichen (siehe Tab. 15). Dabei bestanden in einigen Parametern signifikante Unterschiede. So waren die *graft\_dead*-Patienten signifikant häufiger an einem Diabetes mellitus erkrankt ( $p = 0,039$ ) und hatten einen signifikant höheren systolischen Ruheblutdruck als *graft\_alive* ( $p = 0,032$ ). Bei *graft\_alive* wurde signifikant häufiger eine rechte Niere auf die linke Seite implantiert, als dies bei *graft\_dead* der Fall war ( $p = 0,02$ ). Zudem war die Kaltischämiezeit bei *graft\_alive* signifikant kürzer als bei *graft\_dead* ( $p = 0$ ).

|                               | <b>graft_alive (n=9)</b> |      | <b>graft_dead (n=27)</b> |      | <b>p</b> |
|-------------------------------|--------------------------|------|--------------------------|------|----------|
| <b>Alter [a]</b>              | 35-69 (M=48)             |      | 16-79 (M=62)             |      | 0,073    |
| <b>Größe [cm]</b>             | 163-198 (M=175)          |      | 152-185 (M=170)          |      | 0,082    |
| <b>Gewicht [kg]</b>           | 61-113 (M=81)            |      | 48-105 (M=78)            |      | 0,411    |
| <b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b> | 22,3-30,1 (M=26,3)       |      | 16,7-34,1 (M=26,5)       |      | 0,523    |
| <b>Geschlecht</b>             | ♂ 10                     | ♀ 02 | ♂ 17                     | ♀ 07 | 0,685    |

|   |             |                 |                 |       |
|---|-------------|-----------------|-----------------|-------|
| <b>Arterieller Hypertonus</b>                   | 08 von 09   | 26 von 27       | 0,443           |       |
| <b>Koronare Herzkrankheit</b>                   | 01 von 09   | 14 von 27       | 0,051           |       |
| <b>Diabetes mellitus</b>                        | 00 von 09   | 10 von 27       | 0,039           |       |
| <b>Zystennieren</b>                             | 01 von 09   | 02 von 27       | 1,000           |       |
| <b>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</b> | 01 von 09   | 06 von 27       | 0,652           |       |
| <b>vorherige Nierentransplantation</b>          | 00 von 09   | 04 von 27       | 0,553           |       |
| <b>Beta-Blocker-Therapie</b>                    | 06 von 09   | 20 von 27       | 0,686           |       |
| <b>Kardiale Auffälligkeiten</b>                 | 01 von 03   | 05 von 16       | 1,000           |       |
| <b>Ruheblutdruck [mmHg]</b>                     | systolisch  | 100-140 (M=130) | 100-170 (M=140) | 0,032 |
|   | diastolisch | 60-90 (M=80)    | 50-120 (M=80)   | 0,910 |

|                                      |                    |                  |       |       |
|--------------------------------------|--------------------|------------------|-------|-------|
| <b>OP-Seite</b>                      | „links-auf-links“  | 00               | 02    | 1,0   |
|                                      | „links-auf-rechts“ | 01               | 14    | 0,051 |
|                                      | „rechts-auf-links“ | 08               | 11    | 0,020 |
| <b>Anzahl implantierter Arterien</b> | 01 (M=01)          | 01-03 (M=01)     | 0,408 |       |
| <b>Anzahl implantierter Venen</b>    | 01-02 (M=01)       | 01 (M=01)        | 0,083 |       |
| <b>Transplantatalter [a]</b>         | 37-76 (M=60)       | 22-79 (M=59)     | 0,913 |       |
| <b>KIZ [min]</b>                     | 45-135 (M=82)      | 393-1375 (M=612) | 0,0   |       |

| <b>Postoperativer Tag</b>                    |                    | Tag 1 | Tag 2 | Tag 3 | Tag 4 | Tag 5 | Tag (6-)7 | Tag (8-)14 |
|--|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|------------|
| <b>Serumkreatinin</b><br>[in µmol/l, Median] | <i>graft_alive</i> | 472   | 391   | 228   | 169   | 159   | 130       | 159        |
|  | <i>graft_dead</i>  | 484   | 451   | 477   | 385   | 355   | 313       | 194        |
| <b>Urinproduktion</b><br>[in ml, Median]     | <i>graft_alive</i> | 3050  | 2100  | 2250  | 2400  | 1250  | 2800      | 3100       |
|  | <i>graft_dead</i>  | 730   | 950   | 1000  | 1100  | 1900  | 2000      | 2700       |
| <b>Dialysen</b><br>[n]                       | <i>graft_alive</i> | 01    | 00    | 00    | 01    | 01    | 00        | 00         |
|  | <i>graft_dead</i>  | 08    | 09    | 02    | 07    | 04    | 07        | 04         |

Tab. 15: Vergleich von *graft\_dead* mit *graft\_alive* in allgemeinen Parametern

### 3.6.3 Perfusionsvergleich von graft\_dead und graft\_alive

Die graft\_alive- und graft\_dead-Gruppe wurden in folgenden Parametern der ICG-Angiografie verglichen:

- mMAX: Anstieg der Fluoreszenz im MAX-Areal
- mMIN: Anstieg der Fluoreszenz im MIN-Areal
- tMAX: Zeit des Anstiegs im MAX-Areal
- tMIN: Zeit des Anstiegs im MIN-Areal
- t\_AV: Arteriovenöse Zeit

#### 3.6.3.1 Anstieg der Fluoreszenz im MAX-Areal (mMAX)

Im Gesamtkollektiv nahm mMAX Werte zwischen 0,12 und 1,64 au/s<sup>2</sup> an (M = 0,80 au/s<sup>2</sup>). In der graft\_alive-Gruppe lagen die Werte zwischen 0,65 und 1,53 au/s<sup>2</sup> (M = 0,88 au/s<sup>2</sup>), bei graft\_dead zwischen 0,12 und 1,64 au/s<sup>2</sup> (M = 0,70 au/s<sup>2</sup>). Hierzu siehe Abbildung 29.

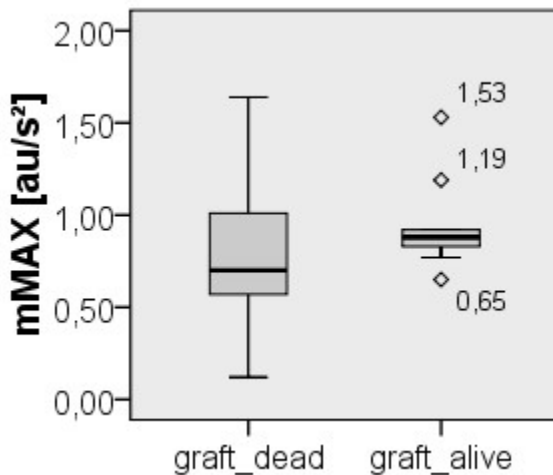


Abb. 29: Vergleich von graft\_alive und graft\_dead hinsichtlich mMAX

Tabelle 16 zeigt, dass mit  $p = 0,154$  hinsichtlich mMAX kein signifikanter Unterschied zwischen graft\_dead und graft\_alive bestand.

|             | Mann-Whitney-U | Wilcoxon-W | Z      | Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sign.)] |
|-------------|----------------|------------|--------|--------------------------------------|---|
| <b>mMAX</b> | 82,500         | 460,500    | -1,425 | <b>0,154</b>                         | 0,157                                   |

Tab. 16: Testergebnisse für Vergleich von graft\_dead mit graft\_alive hinsichtlich mMAX

### 3.6.3.2 Anstieg der Fluoreszenz im MIN-Areal (mMIN)

Im Gesamtkollektiv nahm mMIN Werte zwischen 0,02 und 1,60 au/s<sup>2</sup> (M = 0,665 au/s<sup>2</sup>) an. In der graft\_alive-Gruppe lagen die Werte zwischen 0,56 und 1,30 au/s<sup>2</sup> (M = 0,84 au/s<sup>2</sup>), in der graft\_dead-Gruppe zwischen 0,02 und 1,60 au/s<sup>2</sup> (M = 0,59 au/s<sup>2</sup>; siehe Abb. 30).

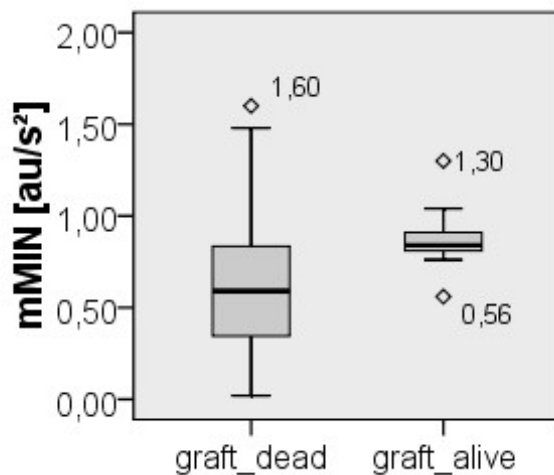


Abb. 30: Vergleich von graft\_alive und graft\_dead hinsichtlich mMIN

Tabelle 17 zeigt, dass hinsichtlich mMIN mit  $p = 0,036$  ein signifikanter Unterschied zwischen der graft\_dead-Gruppe und graft\_alive-Gruppe bestand.

|             | Mann-Whitney-U | Wilcoxon-W | Z      | Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sign.)] |
|-------------|----------------|------------|--------|--------------------------------------|---|
| <b>mMIN</b> | 64,000         | 442,000    | -2,101 | <b>0,036</b>                         | 0,036 <sup>a</sup>                      |

Tab 17: Testergebnisse für Vergleich von graft\_dead mit graft\_alive hinsichtlich mMIN

### 3.6.3.3 Zeit des Anstiegs im MAX-Areal (tMAX)

Die tMAX betrug im Gesamtkollektiv 1,28 bis 6,72 Sekunden (M = 3,68 s). In der graft\_dead-Gruppe lagen die Werte zwischen 1,28 und 6,72 Sekunden (M = 3,76 s), in der graft\_alive-Gruppe zwischen 2,12 und 4,88 Sekunden (M = 3,6 s). Hierzu siehe Abbildung 31.

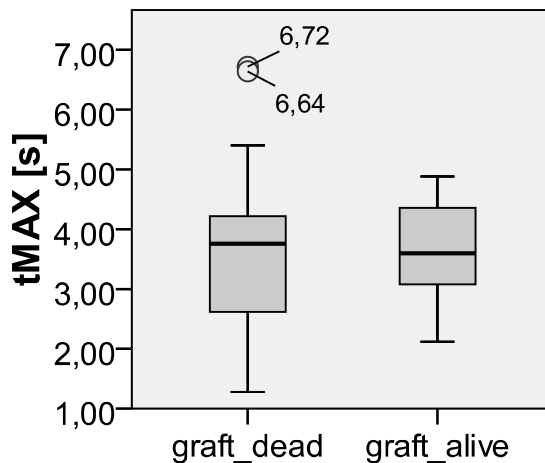


Abb. 31: Vergleich von graft\_dead und graft\_alive hinsichtlich tMAX

Ein signifikanter Unterschied zwischen graft\_dead und graft\_alive hinsichtlich tMAX bestand mit  $p = 0,956$  nicht (siehe Tab. 18).

|             | Mann-Whitney-U | Wilcoxon-W | Z      | Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sign.)] |
|-------------|----------------|------------|--------|--------------------------------------|---|
| <b>tMAX</b> | 120,000        | 498,000    | -0,055 | <b>0,956</b>                         | 0,971                                   |

Tab 18: Testergebnisse für Vergleich von graft\_dead mit graft\_alive hinsichtlich tMAX

### 3.6.3.4 Zeit des Anstiegs im MIN-Areal (tMIN)

Die tMIN lag im Gesamtkollektiv zwischen 1,56 und 8,28 Sekunden (M = 3,34 s). In der graft\_dead-Gruppe betrug sie 1,56 bis 8,28 Sekunden (M = 3,4 s), in der graft\_alive-Gruppe 1,96 bis 4,16 Sekunden (M = 3,28 s). Hierzu siehe Abbildung 32.

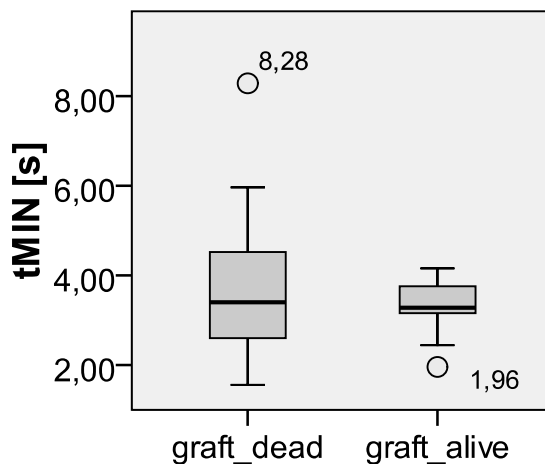


Abb. 32: Vergleich von graft\_dead und graft\_alive hinsichtlich tMIN

Ein signifikanter Unterschied zwischen graft\_dead und graft\_alive hinsichtlich tMIN bestand mit  $p = 0,487$  nicht (siehe Tab. 19).

|      | Mann-Whitney-U | Wilcoxon-W | Z      | Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sign.)] |
|------|----------------|------------|--------|--------------------------------------|---|
| tMIN | 102,500        | 147,500    | -0,694 | <b>0,487</b>                         | 0,494                                   |

Tab. 19: Testergebnisse für Vergleich von graft\_dead mit graft\_alive hinsichtlich tMIN

### 3.6.3.5 Arteriovenöse Zeit ( $t_{AV}$ )

Die  $t_{AV}$  betrug im Gesamtkollektiv 2,75 bis 17,5 s ( $M = 6,2$  s). In der *graft\_alive*-Gruppe lagen die Werte zwischen 3,1 und 9,0 s ( $M = 4,0$  s) und in der *graft\_dead*-Gruppe zwischen 2,8 und 17,5 s ( $M = 6,7$  s). Hierzu siehe Abbildung 33.

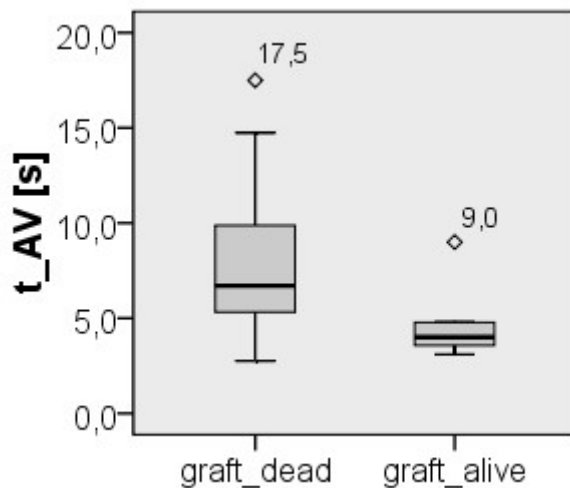


Abb. 33: Vergleich von *graft\_alive* und *graft\_dead* hinsichtlich  $t_{AV}$

Die AV-Zeit war bei Patienten, die ihr Nierentransplantat von Lebendspendern erhalten haben, signifikant kürzer als bei Patienten, deren neues Organ aus einer Leichenspende stammte (siehe Tab. 20).

|             | Mann-Whitney-U | Wilcoxon-W | Z      | Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sign.)] |
|-------------|----------------|------------|--------|--------------------------------------|---|
| <b>t_AV</b> | 35,500         | 63,500     | -2,292 | <b>0,022</b>                         | 0,019                                   |

Tab 20: Testergebnisse für Vergleich von *graft\_dead* mit *graft\_alive* hinsichtlich  $t_{AV}$

### 3.6.3.6 Übersicht über den Perfusionsvergleich von *graft\_alive* und *graft\_dead*

Die Tabellen 21 und 22 fassen die Perfusionsmesswerte und die Ergebnisse der Testauswertung aus dem Vergleich von *graft\_alive* mit *graft\_dead* zusammen.

|             | graft_alive (n=9) |         |        | graft_dead (n=27) |         |        | p            |
|-------------|-------------------|---------|--------|-------------------|---------|--------|--------------|
|             | Minimum           | Maximum | Median | Minimum           | Maximum | Median |              |
| <b>mMAX</b> | 0,65              | 1,53    | 0,88   | 0,12              | 1,64    | 0,70   | <b>0,154</b> |
| <b>mMIN</b> | 0,56              | 1,30    | 0,84   | 0,02              | 1,60    | 0,59   | <b>0,036</b> |
| <b>tMAX</b> | 2,12              | 4,88    | 3,60   | 1,28              | 6,72    | 3,76   | <b>0,956</b> |
| <b>tMIN</b> | 1,96              | 4,16    | 3,28   | 1,56              | 8,28    | 3,40   | <b>0,487</b> |
| <b>t_AV</b> | 3,10              | 9,00    | 4,00   | 2,75              | 17,5    | 6,70   | <b>0,022</b> |

Tab 21: Zusammenfassung der Perfusionsmesswerte von *graft\_alive* und *graft\_dead*

Einheiten: *mMAX* und *mMIN* in  $[au/s^2]$ , *tMAX*, *tMIN* und *t\_AV* in  $[s]$

|             | Mann-Whitney-U | Wilcoxon-W | Z      | Asymptotische Signifikanz(2-seitig) | Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)] |
|-------------|----------------|------------|--------|-------------------------------------|--|
| <b>mMAX</b> | 82,500         | 460,500    | -1,425 | <b>0,154</b>                        | 0,157                                  |
| <b>mMIN</b> | 64,000         | 442,000    | -2,101 | <b>0,036</b>                        | 0,036                                  |
| <b>tMAX</b> | 120,000        | 498,000    | -0,055 | <b>0,956</b>                        | 0,971                                  |
| <b>tMIN</b> | 102,500        | 147,500    | -0,694 | <b>0,487</b>                        | 0,494                                  |
| <b>t_AV</b> | 35,500         | 63,500     | -2,292 | <b>0,022</b>                        | 0,019                                  |

Tab. 22: Ergebnisse des Wilcoxon-Mann-Whitney -Tests im Überblick

## 4. Diskussion

### 4.1 Intraoperative Organkontrolle

#### 4.1.1 Möglichkeiten der intraoperativen Organkontrolle bei NTX

Bei Nierentransplantationen (NTX) erfolgt der Anschluss des Spenderorgans üblicherweise an die Beckengefäße des Empfängers. Nach der Freigabe des Blutstroms in die neue Niere steht dem transplantierenden Chirurgen neben der Inspektion der Handdoppler zur intraoperativen Kontrolle der Perfusion zur Verfügung. Diese Kontrollmöglichkeiten beruhen auf der subjektiven Einschätzung des Untersuchers.

Um die Organperfusion intraoperativ sicherer beurteilen zu können, sind verschiedene apparative Verfahren denkbar:

Die perkutane *Duplexsonografie* ist in der Literatur bei der Abstoßungsdiagnostik [32-34], für die Abklärung nephrologischer Probleme [35] und bei der Diagnostik von Nierenarterienstenosen [36] und venösen Thrombosen [37] beschrieben. Später wurde die *farbcodierte Duplexsonografie* ebenfalls zur Diagnostik von Nierenvenenthrombosen [38] und tubulären Nekrosen [39] eingesetzt. Bei den Techniken dieser Studien handelt es sich um Diagnostik im postoperativen Verlauf, in der sich die Duplexsonografie mittlerweile als Routineuntersuchung etabliert hat.

Thalhammer et al. gelang es in einer Revisionsoperation, die wegen des Verdachts auf eine Nierenvenenthrombose durchgeführt worden war, diese mit der farbcodierten Duplexsonografie intraoperativ darzustellen. Dabei wird auf den „beträchtlichen technischen und organisatorischen Aufwand [...] (Transport des Gerätes in den Operationssaal, sterile Schutzhülle und Kontaktgel, sterile physiologische Lösung intraabdominell)“ hingewiesen [40]. Bis auf Einzelfälle hat sich der intraoperative Einsatz der Duplexsonografie im klinischen Alltag nicht durchgesetzt.

Weitere bildgebende Verfahren sind die *digitale Subtraktionsangiografie* (DSA) und die *kontrastmittelverstärkte MR-Angiografie* (kMRA): Mit der DSA ließen sich arterielle Stenosen/Verschlüsse, Aneurysmen, arteriovenöse Fisteln, Venenthrombosen sowie Abstoßungsreaktionen darstellen [41]. Wegen ihrer Nephrotoxizität wird die DSA mit nur sehr eingeschränkter Indikation angewendet. Mit der kMRA wurde das Nierenparenchym samt zuführender Gefäße [42] visualisiert. Mit der gleichen Technik wurden auch Nierenarterienstenosen diagnostiziert [43]. Aufgrund des technischen

Aufbaus ist eine intraoperative Anwendung nicht praktikabel. Daher handelt es sich in sämtlichen Veröffentlichungen zur DSA und kMRA um diagnostische Verfahren des postoperativen Verlaufs.

Der *Laser-Doppler* wurde im Jahr 2000 erstmalig von Hammad et al. zur Messung des kortikalen Blutflusses (CBF) bei Ratten-NTX genutzt [44]. Lisik et al. setzten ihn 2007 zur Messung des CBF erstmalig bei menschlichen Nierentransplantationen ein. Sie stellten einen signifikant geringeren CBF bei Nieren fest, die später eine DGF erfuhren, im Vergleich zu Transplantaten ohne DGF [45].

Die Technik des Laser-Dopplers ist auch Bestandteil der von Fechner et al. beschriebenen „*intraoperativen Spektrometrie der Mikroperfusion*“ [46]. Hier zeigte sich bereits 2008 die Bedeutung vaskulärer Komplikationen für die Organfunktionsaufnahmen bei Nierentransplantationen [47]. Im folgenden Jahr setzte er das „Oxygen to see“ („O<sub>2</sub>C“, Lea Medizintechnik in Gießen) zur Perfusionsmessung bei Nierentransplantationen ein. Das O<sub>2</sub>C kombiniert zwei Techniken in einer Messung: Mittels *Weißlichtgewebsspektrometrie* wurde die postkapilläre Sauerstoffsättigung und Hämoglobinkonzentration gemessen. Ein *Laser-Doppler* bestimmte Blutfluss und Flussgeschwindigkeit in den frisch transplantierten Nieren. In allen vier Parametern demonstrierte Fechner beim retrospektiven Vergleich von 20 transplantierten Leichennieren signifikante intraoperative Perfusionsunterschiede zwischen Organen mit prompter und verzögerter Funktionsaufnahme [46].

Nachteilig an der Weißlichtgewebsspektrometrie bzw. Laser-Doppler-Messung ist, dass die Perfusion nur in dem kleinen Bereich der Nierenrinde gemessen wird, dem die Sonde aufliegt. Nierentransplantate weisen aber eine zum Teil stark inhomogene Perfusion auf [24, 48] (siehe auch Kapitel 3.2.3.1), sodass unterschiedliche Messergebnisse je nach Sondenplatzierung zu erwarten sind. Es bleibt unklar, nach welchen Kriterien der genaue Messbereich ausgewählt wurde. Somit scheint die zufällige punktuelle Perfusionsmessung nur eine ungenaue Aussage zur gesamten Durchblutungssituation der Transplantate zu machen. Der direkte Kontakt der Sonde mit dem Transplantat verursacht zudem Gewebstraumen und durch die Kompression eine lokale Beeinträchtigung der Perfusion [48]. Auch wurde beschrieben, dass sich die Laser-Doppler-Methode bei dickeren Nierenkapseln als schwierig erweist [48].

Eine Alternative zur Beurteilung der perioperativen Mikroperfusion stellt die von Angelescu et al. erstmalig bei NTX eingesetzte Methode der *Thermodiffusion* dar [49-50]. Dabei wurde eine Sonde in die Nierenrinde eingesetzt, welche die Mikroperfusion

des Transplantats nach Implantation in den Empfänger maß. Auch hier wurde ein signifikanter Perfusionsunterschied zwischen Nieren mit und ohne DGF festgestellt. Im Vergleich zu anderen Verfahren sind die Invasivität und die ebenfalls nur punktuelle Perfusionsmessung der Thermodiffusion als nachteilig anzusehen.

Gorbach et al. stellten 2003 das „*near-infrared-imaging*“ (NII) zur intraoperativen Echtzeitdarstellung der renalen Perfusion bei 13 Nierentransplantaten vor. Mit einer Infrarotkamera wurde die exakte Temperatur an der Nierenoberfläche bestimmt, welche die kortikale Nierenperfusion widerspiegelte. Die „*rewarming time*“ (Zeit bis zur vollständigen Wiedererwärmung der Nieren nach Implantation) korrelierte mit der Kaltischämiezeit und dem postoperativen Kreatinin- bzw. Harnstoffabfall [48].

Das NII bot einige Vorteile gegenüber anderen Methoden zur Messung des kortikalen Blutflusses bei Nieren: Das Transplantat wurde während eines Messvorgangs vollständig und inklusive des Ureters abgebildet, sodass keine sequentiellen Messungen nötig waren. Zudem war beim NII kein direkter Kontakt zu der Niere nötig, wodurch Gewebstraumen oder eine Beeinträchtigung der lokalen Perfusion durch Kompression vermieden wurden [48]. Das NII ist zur Perfusionsmessung bisher noch nicht validiert.

#### **4.1.2 Validierte Perfusionsmessung mit der ICGA: Bisherige Einsatzbereiche**

Indocyaningrün (ICG) ist in der Medizin seit vielen Jahrzehnten bekannt und findet in vielen medizinischen Fachbereichen Anwendung. Nach Detter et al. [51] wurde es von Fox et al. [52] im Jahr 1956 erstmalig wegen seiner Unempfindlichkeit gegenüber dem Oxygenierungszustand des Blutes und seiner ausschließlich hepatischen Elimination als Diagnostikum der Herz- und Leberfunktion vorgestellt. Später erkannte man, dass durch die Verwendung als fluoreszierender Farbstoff im Rahmen einer Angiografie sehr gute Gefäßdarstellungen möglich waren. Daraufhin fand die ICG-Angiografie zunächst im Bereich der Augenheilkunde und später in vielen anderen medizinischen Fachgebieten vermehrte Anwendung.

Die ICGA hat im Vergleich zu der in der Augenheilkunde bereits etablierten Fluoreszenzangiografie mit Fluoreszein einen entscheidenden Vorteil: Im Gegensatz zum Fluoreszein bleibt ICG wegen der festen Bindung an Plasmaproteine streng intravasal [16]. Es wurde postuliert, dass sich mit der ICGA im Vergleich zur Messung mit Fluoreszein die Gefäße der Choroidea sowohl klarer [53] als auch in einer

größeren Gewebetiefe [54] darstellen ließen und kaum schädliche Reaktionen auf den Farbstoff beobachtet wurden [55]. Die exzellente Gefäßdarstellung der ICGA wurde daraufhin zur Diagnostik bei zahlreichen Primär- [56-61] und Sekundärerkrankungen des Auges [62-66] sowie zu deren Therapiekontrolle [67-68] genutzt. Verschiedene Studien mit histologischen Kontrollen validierten ihre Aussagekraft [69-70], sodass sich die ICGA auch nach Einschätzung von Dzurinko et al. als ein wichtiges bildgebendes Verfahren in der Retinadiagnostik etablieren sollte [71].

Die Durchblutungssituation der Haut lässt sich mit der ICGA ebenfalls gut beurteilen. Aus diesem Grund wurde sie eingesetzt, um bei verschiedenen Lappenoperationen [72-77], bei Verbrennungswunden [78-80] oder anderen Traumata [81] die Organperfusion darzustellen. Darüber hinaus visualisierte man mit ihr die Perfusionsveränderungen unter einer V.A.C.-Therapie bei diabetischen Fußsyndrom [82] und bei Verbrennungswunden [83] oder auch die jeweilige Bauchwanddurchblutung nach verschiedenen Verschlusstechniken von Laparotomien [84].

Auch bei onkologischen Fragestellungen setzte man die ICGA ein. Sie half bei der Suche nach Sentinel-Lymphknoten [85-86] sowie bei der intraoperativen Darstellung solider Tumoren [87] und rekonstruierter Gefäße [88].

Die gute Gefäßdarstellung diente auch in der Angiologie bzw. Gefäßchirurgie zur Beurteilung des Blutflusses durch arterielle Bypässe [89], zur präzisen Lokalisation von Plaques der Carotiden [90] oder auch zur Darstellung von Varizen [91].

Neben der Darstellung von Arterien und Venen aller relevanten Durchmesser [92] wurde die ICGA in der Neurochirurgie bei der Operation an Tumoren [93] oder zur Messung der kortikale Perfusion bei Hemikraniektomen [94] eingesetzt. Khurana et al. bewerteten 2010 die ICGA als eine „sichere, intuitive Methode, die den Neurochirurgen mit einer Echtzeit-Bildgebung von hoher Qualität und Glaubhaftigkeit versorgt. Zudem könne sie den chirurgischen Ablauf unterstützen und/oder während Aneurysmata-clippings [95-97], EC-IC-Bypässen [98] und AVM/DAVF-Chirurgie [99-100] zur Vermeidung von Schlaganfällen dienlich sein“ [101].

In der Transplantationsmedizin ist ICG als Funktionsdiagnostikum der Leber bekannt. Kubota et al. verwendeten die ICG-Angiografie intraoperativ bei drei Lebertransplantationen, um jeweils die rekonstruierte Arteria hepatica und Vena porta darzustellen [102]. Zum bisherigen Einsatz bei NTX siehe Kapitel 4.1.3.

In der Abdominalchirurgie validierten Töns et al. die Perfusionsmessung der ICGA an den Mesenterialgefäßen von 12 Hasen [103] (siehe Kapitel 4.2.1.2) und stellten daraufhin die Perfusion gastrointestinaler Anastomosen bei 300 offenen Colon- und

Rektumresektionen am Menschen dar [104]. Der laparoskopische Einsatz der ICGA mit Darstellung kolorektaler Anastomosen gelang nur kurze Zeit später [105]. Weiteren Gebrauch fand die ICGA zur Identifikation von Lebersegmenten bei Lebersegmentresektionen [106].

Detter et al. prägten durch Ihre Studien mit der ICGA im Bereich der Herzchirurgie [51] die weitere Anwendung der ICGA in verschiedenen medizinischen Fachgebieten. Aus diesem Grund wird seine grundlegende Arbeit von 2002 im Folgenden näher vorgestellt:

Detter et al. nutzten die ICGA als eine der Ersten zur Darstellung und Beurteilung von Koronarien und Koronarstenosen, Bypässen und der Myokardperfusion an insgesamt 23 Hausschweinen.

Bei sechs Tieren (Gruppe 1) wurden keine Veränderungen vorgenommen, sondern die Koronarien und die Myokardperfusion nativ dargestellt. Dabei wurde der chronologische Ablauf der Perfusion dokumentiert.

Gruppe 2 (n=8) bekam 14 unterschiedlich starke Stenosen sowie vier totale Verschlüsse an der LAD gesetzt. Die ICGA wurde jeweils vor und nach Anbringen der Stenosen/Okklusionen durchgeführt. Die Stenosen konnten allesamt lokalisiert und in ihrer Stärke beurteilt werden. Des Weiteren wurde eine Einschränkung der Myokardperfusion im LAD-Stromgebiet festgestellt, welche sich nach Aufheben der Stenose wieder normalisierte.

Den Tieren aus Gruppe 3 (n=9) wurde jeweils ein koronarer Bypass an der LAD angelegt. Diese wurden anschließend mit der ICGA und einer Koronarangiografie zur Kontrolle beurteilt. In fünf Fällen zeigte die ICGA gut durchlässige Bypässe mit entsprechend guter Myokardperfusion und in einem Fall wurde ein Bypass-Verschluss mit Minderperfusion des entsprechenden Myokards festgestellt. Die Aussagen der ICGA deckten sich mit denen der jeweils parallel durchgeführten Koronarangiografie zu 100% [51].

Reuthebuch et al. wendeten die ICGA 2004 schließlich bei 38 menschlichen Patienten an, um deren koronare Bypässe intraoperativ zu beurteilen (107 von 124 Bypässen wurden analysiert). Auch hier waren die Ergebnisse der ICGA identisch mit denen der Koronarangiografie, ohne dass Röntgenstrahlung oder ein Herzkatheter eingesetzt werden mussten. Probleme wie ein Anstieg der Leberenzyme oder eine renale Dysfunktion wurden nicht beobachtet [107].

#### **4.1.3 ICGA: Bisherige Verwendung zur Perfusionsdarstellung bei NTX**

Im Jahr 2004 setzten Sekijima et al. die ICGA bei 13 Nieren- und 2 Lebertransplantationen zur Visualisierung der Anastomosenperfusion ein. Die intraoperative Darstellung der rekonstruierten Gefäße gelang in allen 15 Fällen und es traten keinerlei Komplikationen auf [108].

Sawada et al. nutzten die ICGA im Jahr 2010, um Parenchymperfusionsdefekte an transplantierten Nieren aufzudecken. In einigen Fällen wiesen die Spenderorgane zudem mehrere zuführende Gefäße auf. Die jeweilige Relevanz für die gesamte Organperfusion wurde nach kurzzeitiger Legierung der einzelnen Arterien mit der ICGA dargestellt. Das Ergebnis der ICGA half bei der Entscheidungsfindung, ob die zusätzlichen Gefäße legiert oder angeschlossen wurden [109].

Hoffmann et al. veröffentlichten 2010 eine Studie, in der sie die ICGA bei 10 Nierentransplantationen zur Perfusionsmessung eingesetzt hatten. In allen zehn Fällen ließ sich die Perfusion der Nieren mit der ICGA in „brillianten, scharfkontrastierten Bildern“ darstellen. Eine Messung demarkierte sogar einen mit bloßem Auge nicht erkannten Perfusionsdefekt, welcher daraufhin durch Repositionierung des Organs behoben werden konnte. Zudem zeigten Hoffmann et al. beispielhaft das intraoperative Fluoreszenzmuster eines Transplantats mit postoperativ prompter Funktionsaufnahme im Vergleich zu dem Fluoreszenzmuster eines Transplantats mit einer DGF. Letzteres wies in der intraoperativen ICGA-Messung eine „geringere und inhomogene“ Fluoreszenz auf. Die zu beiden Fällen von IC-Calc erstellten Perfusionskurven wurden beispielhaft dargestellt. [24]

#### **4.1.4 Intraoperative Visualisierung der Organperfusion bei 36 NTX**

Als Grundlage unserer Studie haben sich die Perfusionen der 36 Nierentransplantate in allen Fällen störungsfrei mit der ICGA darstellen und beurteilen lassen. Darstellbar waren die Perfusionen der *zu- und abführenden Gefäße*, des *Nierenparenchyms* und des *Ureters*. Somit war intraoperativ eine erste orientierende Einschätzung der Transplantatperfusion möglich.

Vorraussetzung für das Gelingen der Visualisierung war, dass die zu untersuchenden Strukturen nicht von umliegendem Gewebe verdeckt waren. Der Grund war, dass das Indocyaningrün nur in einer Tiefe von einigen Millimetern detektiert beziehungsweise

angeregt werden kann. Eine Bedeckung durch umliegendes Gewebe resultierte in einer Verschattung, in der eine Beurteilung der Perfusion nicht möglich war.

In unserer Studie war die Darstellung der *Arteria und Vena renalis* samt ihrer *chirurgischen Anastomosen* in 31 von 36 Fällen störungsfrei möglich. In den übrigen fünf Fällen lagen die Gefäße zu weit in der Tiefe des Operationssitus und waren dort von umgebendem Gewebe verdeckt. Für die Darstellung wäre eine Erweiterung des operativen Zugangs nötig gewesen, was nicht indiziert war.

Sekijima et al. nutzen die ICGA bereits 2004, um rekonstruierte Gefäße bei NTX darzustellen [108]. Die in unserer Studie visualisierten Gefäße stellten sich als gut durchgängige Arterien und Venen mit unterschiedlichen Durchmesser dar. Stenosen oder Okklusionen wurden nicht festgestellt. In Gefäßabschnitten, die durch umliegendes Gewebe verdeckt waren, war eine dort befindliche Stenose jedoch nicht sicher auszuschließen. Von einer ähnlichen Problematik wurde auch in anderen Studien berichtet [110]. Detter et al. zeigten 2002, dass mit der ICGA Stenosen und Okklusionen von Koronararterien problemlos und sicher visualisiert werden können [51] (siehe Kapitel 4.1.2). Sie gaben aber zu bedenken, dass wegen der 1-dimensionalen Darstellung schräg im Beleuchtungsfeld befindliche Engstellen durch Überlagerung möglicherweise verdeckt sein könnten [110].

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass die Zuverlässigkeit des Stenosenachweises mit der ICGA bisher nicht verifiziert ist.

Die Visualisierung der *Nierenparenchymperfusion* mit der ICGA war bei allen 36 Studienteilnehmern störungsfrei möglich. Auch hier bestand die Einschränkung, dass die Perfusion mit der ICGA nur an frei liegendem Nierenparenchym visualisiert werden konnte. Fettanhängsel oder OP-Haken, die sich bei der Messung vor der Niere befanden, resultierten in Verschattungen der jeweiligen Messbereiche, die nicht als Infarktareale fehlgedeutet werden durften. Ausgeschlossen werden konnten Infarktareale in diesen Bereichen ebenfalls nicht.

Die Rückseiten der Nieren wurden nicht beurteilt, da eine Umlagerung der Transplantate für diese Messung eine unnötige Belastung der frischen Angioplastiken bedeutet hätte. Hoffmann et al. kamen bei Ihren Nierenperfusionsdarstellungen zu dem Schluss, dass die relevanten Perfusionsdefekte aufgedeckt würden [24].

Bei perfundiertem Nierenparenchym beobachteten wir inhomogene Fluoreszenzmuster, eine unterschiedliche Dynamik im Fluoreszenzanstieg und das Erreichen verschiedener Fluoreszenzmaxima.

Eine inhomogene Fluoreszenz innerhalb einer Niere ließ sich im Rahmen einer ersten Einschätzung gut verwerten. Es konnten schwächer und stärker perfundierte Areale identifiziert werden. Den Extremfall stellte der Infarkt dar, in dem ein Bereich der Niere gar nicht perfundiert war (siehe Kapitel 3.2.3.2 und Kapitel 3.4).

Bei den 36 Transplantaten unserer Studie wurden insgesamt zwei Infarktareale identifiziert. In einem Fall bestätigte die ICGA ein Infarktareal, welches bereits vorher ohne die ICGA mit dem bloßen Auge diagnostiziert worden war (siehe Abb. 13). In einem anderen Fall war mit der ICGA ein Infarktareal sichtbar, was bei der Inspektion nicht erkannt worden war (siehe Abb. 12). Hier zeigte sich ein Vorteil der ICGA bei der Identifikation von Infarktarealen der Niere gegenüber der Inspektion mit dem bloßen Auge. Hoffmann et al. beschrieben 2010 eine ähnliche Situation, in der ein Perfusionsdefekt mit der ICGA festgestellt und durch Umlagerung des Organs sogar behoben werden konnte [24].

Den Eindruck der maximalen Fluoreszenz des Transplantats, den man durch ein besonders helles Bild auf dem Bildschirm gewann, durfte nur für eine erste Einschätzung herangezogen und nicht mit der Perfusion gleichgesetzt werden. Der Grund war die folgende technische Einschränkung: Sowohl die Blende als auch die Belichtungszeit der Kamera des IC-View waren nicht fest eingestellt, sondern passten sich bei Lichteinfall automatisch an. Dadurch änderte sich die Helligkeit des gesamten Bildes und eine exakte Beurteilung der absoluten Perfusion im Vergleich zu Transplantaten aus anderen Messungen war allein anhand der Helligkeit auf dem IC-View-Bildschirm nicht exakt möglich. Zudem wurden die Fluoreszenzwerte neben dem Volumen des ICG-haltigen Blutes im Messbereich auch von der ICG-Konzentration im Blut mitbestimmt, welche bei den einzelnen Patienten unterschiedlich war.

Die Perfusionsmessung der *Ureteren* war in 35 von 36 Fällen störungsfrei möglich. In einen Fall führte relativ viel Fett- und Bindegewebe zu starken Verschattungen und somit eingeschränkter Beurteilbarkeit der Durchblutungssituation. Zudem war dieser eine Ureter von außen mit ICG-haltigem Blut verunreinigt, weshalb sich Überlagerungseffekte einstellten.

Hinweise auf ischämische Ureterabschnitte gab es nicht, die Perfusionen wurden in drei Klassen (sehr gut, gut und schlecht) eingeteilt. Diese Differenzierung beruhte jedoch allein auf dem visuellen Eindruck der Helligkeit auf dem Kamerabildschirm und ist daher aus den bereits oben erwähnten Gründen als orientierend zu bewerten. In einem Teil der Fälle gelang die Darstellung der Rami ureterici.

## 4.2 Postoperative Perfusionsauswertung

### 4.2.1 Bisherige (semi-) quantitative Perfusionsmessungen mit der ICGA

Im Folgenden werden zwei Beispiele für die (semi-) quantitative Perfusionmessung mit der ICGA aufgeführt, die einen grundlegenden Einfluss auf deren Anwendung in vielen medizinischen Fachbereichen haben. Die erste Arbeit ist aus dem Bereich der Herzchirurgie, die zweite Arbeit aus der Abdominalchirurgie.

#### 4.2.1.1 Herzchirurgie

Nachdem die Forschergruppe um Detter im Jahr 2002 die Perfusion von Koronarien, Koronarstenosen, Bypässe und Myokard visualisierten [51] (siehe Kapitel 4.1.2), gelang es ihnen 2007, die Myokardperfusion an 11 Schweineherzen mit der ICGA quantitativ zu messen [110]. Die Messwerte der ICGA wurden dabei mit denen der bereits anerkannten Fluoreszenz-Mikrosphären-Methode (FMM) und zudem mit Koronar-Flusswerten aus dem dafür etablierten TTFM (transit-time flow measurement) verglichen.

Unter Vollnarkose wurde den Tieren nach medianer Sternotomie eine TTFM-Sonde in die LAD installiert, welche den exakten koronaren Blutfluss maß. Anschließend brachte man unmittelbar proximal einen selbst entwickelten „Screw-Occluder“ an, um unter TTFM-Kontrolle Gefäßweiten einzustellen, die den koronaren Blutfluss von 100% auf 75%, 50%, 25% und 0% reduzierten. Bei diesen fünf Messpunkten wurde jeweils eine ICGA durchgeführt und anschließend jeweils eine von 5 unterschiedlichen Mikrosphären appliziert.

Nach Tötung der Versuchstiere wurde das LAD-Versorgungsgebiet der Herzen zerteilt und nach der Standardmethode, beschrieben von Glenn et al. [111], weiter analysiert. Von der Konzentration der jeweiligen Mikrosphären im Schweinemyokard konnte auf die entsprechende Perfusion zu den verschiedenen Messpunkten geschlossen werden. Hier zeigte sich ein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen der mit der FMM erhobenen Myokarddurchblutung und der mit der TTFM erhobenen Koronardurchblutung.

Im Rahmen der ICGA wurden die maximale Fluoreszenz und der Anstieg der Fluoreszenz zu den fünf Messpunkten ausgewertet. Auch hier zeigte sich ein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen beiden mit der ICGA erhobenen

Werten für die Myokardperfusion und der mit der TTFM erhobenen Koronardurchblutung.

Zwischen den Myokard-Perfusionswerten, die mit der ICGA erhoben wurden, und denen, die mit der etablierten FMM-Methode bestimmt wurden, bestand ebenfalls ein signifikanter linearer Zusammenhang.

Somit kamen Detter et al. zu dem Schluss, dass mit der ICGA eine quantitative Messung der Myokardperfusion möglich war. Dabei eigneten sich die Parameter „maximale Fluoreszenz“ und „Anstieg der Fluoreszenz“ in gleicher Weise [110].

#### *4.2.1.2 Abdominalchirurgie*

Toens et al. validierten 2006 die ICGA für Perfusionsmessungen in einer Studie mit künstlich erzeugten Mesenterialschaemien und -reperfusionen bei 12 Hasen.

Unter Vollnarkose isolierte man bei den Tieren nach medianer Laparatomie jeweils vier Darmschlingen. An drei Schlingen wurden Ischämien gesetzt, die vierte Schlinge diente als Kontrolle. An jeder der vier Schlingen wurden fünf Areale (A bis E) definiert, in welchen jeweils Perfusionsmessungen zuerst mit der ICGA und danach mit radioaktiven Mikrosphären (Goldstandard) [112] erfolgten. Der Anstieg der Fluoreszenz in den Arealen der Ischämieschlingen wurde mit dem Anstieg der Fluoreszenz in den Arealen der Kontrollschlingen (Referenz-Areal) verglichen.

Es gab deutliche intra- und interindividuelle Perfusionsunterschiede. Die Perfusionswerte der ICGA glichen denen der etablierten Mikrosphärenmethode mit einer Korrelation von  $r = 0,82$  bis  $0,99$  (Mittelwert:  $0,92 \pm 0,07$ ). Toens et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die ICGA mit dem IC-View-System eine „praktikable, zuverlässige und valide Technik zur Messung des mesenterialen Blutflusses“ darstellt [103].

#### **4.2.2 Semiquantitative Messung der Nierenparenchymperfusion mit IC\_Calc während Nierentransplantationen beim Menschen**

Detter et al. veröffentlichten 2007, dass mit der ICGA und IC-Calc eine quantitative Messung der Myokardperfusion bei Schweinen möglich war [51, 110] (siehe 4.2.1.1). Dabei wurden der Anstieg der Fluoreszenz und die maximale Fluoreszenz ausgewertet. Sie postulierten, dass vor dem second-pass eine homogene Verteilung des ICGs im Blut des Empfängers anzunehmen ist, weshalb die quantitative Messung des Anstiegs der Fluoreszenz möglich war. Problematisch war die Beurteilung subendokardialer Perfusionsstörungen, da diese möglicherweise von gut perfundiertem peripherem Myokard überlagert wurden. Dieses Problem bestand bei der Perfusionsmessung an Nierentransplantaten nicht, da die Durchblutung hier im Gegensatz zum Herzen von zentral nach peripher verläuft.

Toens et al. [103] verwendeten die ICGA 2006 zur Messung des mesenterialen Blutflusses bei Hasen. Sie maßen den relativen Anstieg der Fluoreszenz an Darmschlingen mit künstlich erzeugten Ischämien und kamen zu dem Ergebnis, dass die ICGA eine valide Technik zur Messung des mesenterialen Blutflusses darstellt. Dabei gaben sie zu Bedenken, dass es durch Schräglage des betrachteten Organs im Messgebiet gegebenenfalls zu Summationseffekten kommen könnte. Zudem könnte es laut Toens et al. zu einer Beeinflussung der Mikrozirkulation durch die Kreislaufsituation kommen. In unserer Studie war der intraoperative Blutdruck während der ICGA gleichmäßig auf ca. 110 bis 120 mmHg systolisch eingestellt, sodass hier von einer allenfalls geringen Beeinflussung auszugehen war.

In einigen Fällen wurden die Transplantate für die ICGA in eine geeignete Position gelagert. Eine dadurch mögliche Veränderung der Perfusionssituation war nicht von relevantem Ausmaß.

In Anbetracht der verschiedenen Beeinflussungsmöglichkeiten waren die Perfusionsmessungen mit der ICGA bei Nierentransplantationen in unserer Studie als semiquantitativ anzusehen. Die semiquantitative Perfusionsmessung mit der ICGA ist valide und zur Perfusionsmessung geeignet.

Mothes et al. verwendeten die ICGA bei der Beurteilung von Gewebsperfusionen in der Handchirurgie. Sie kamen zu dem Schluss, dass der Parameter des Anstiegs der Fluoreszenz die Gewebsperfusion am besten widerspiegelte [113].

#### *4.2.2.1 Anstieg der Fluoreszenz im MAX-Areal (mMAX)*

Die Messwerte für mMAX lagen im Gesamtkollektiv zwischen 0,12 und 1,64 au/s<sup>2</sup> (M = 0,80 au/s<sup>2</sup>). Der Parameter gab an, wie stark die Anflutung der transplantierten Niere in ihrem am stärksten perfundierten Areal war. Die Messung wurde dabei beeinflusst vom Blutdruck des Patienten während der Messung [103], der Durchlässigkeit der zuführenden Gefäße [103, 110] sowie der Beschaffenheit des Spenderorgans. Bei der Betrachtung der Blutdrücke waren kaum Unterschiede festzustellen, da die Anästhesie den angestrebten intraoperativen Blutdruck von systolisch etwa 110 bis 120 mmHg sehr gleichmäßig eingestellt hatte. Die Perfusionsdarstellungen der Anastomosen sowie der zu- und abführenden Gefäße ergaben keine Hinweise auf Okklusionen. Somit war mit mMAX eine Beurteilung der Beschaffenheit der Niere an ihrer am besten durchbluteten Stelle möglich.

#### *4.2.2.2 Anstieg der Fluoreszenz im MIN-Areal (mMIN)*

Die Messwerte für mMIN lagen im Gesamtkollektiv zwischen 0,02 und 1,60 au/s<sup>2</sup> (M = 0,665 au/s<sup>2</sup>). Der Parameter zeigte die Anflutung der transplantierten Nieren im Bereich ihrer am schwächsten perfundierten Areale an und machte wie mMAX eine Aussage über die Beschaffenheit der Organe.

Ein niedriges mMIN zeigte eine eingeschränkte Perfusion im MIN-Areal an. Wurde gleichzeitig an anderer Stelle im selben Transplantat ein deutlich höheres mMAX gemessen, so war eine schlechte Organbeschaffenheit im Bereich des MIN-Areals als Ursache möglich.

#### *4.2.2.3 Relative Steigung (rel\_mMIN und rel\_mMAX)*

Mit der relativen Steigung wurde der Anstieg der Fluoreszenz in dem jeweiligen Messareal mit dem Fluoreszenzanstieg in der Haut des Empfängers ins Verhältnis gesetzt. Wie in Kapitel 3.3.5 beschrieben zeigte die Haut am Rand des Operationsgebiets stark unterschiedliche Fluoreszenzwerte. Aus diesem Grund wurde das Referenzareal Haut als ungeeignet betrachtet und der Parameter rel\_mMIN somit als nicht verwertbar angesehen.

Der Musculus psoas war aus operationstechnischen Gründen nicht immer darstellbar und somit als alternatives Referenzareal nicht geeignet.

#### 4.2.2.4 Maximale Fluoreszenz (*maxMAX* und *maxMIN*)

Der Perfusionsvergleich einzelner Areale innerhalb eines Transplantats während einer ICG-Angiografie war möglich. Die maximale Fluoreszenz eignete sich somit, um Infarktareale oder eine unterschiedliche Organstruktur der transplantierten Nieren orientierend zu diagnostizieren bzw. zu beurteilen.

Ein Vergleich der maximalen Fluoreszenz von Nierentransplantaten aus verschiedenen Messungen war jedoch nicht sinnvoll. Der Grund ist, dass der Parameter von zu vielen Störfaktoren beeinflusst wurde.

Die Blendenweite und Belichtungszeit der Kamera waren nicht fest eingestellt, zudem waren der Abstand der Kamera zum Beleuchtungsfeld und der gewählte Bildausschnitt bei den unterschiedlichen Messungen nicht zu 100% identisch.

Hinzu kam, dass die absolute Fluoreszenz entscheidend von der Konzentration des ICGs im Blut abhängig war. Jedem Patienten wurde zwar die identische Menge ICG injiziert und vor dem second-pass war eine homogene Verteilung im Blut des Empfängers anzunehmen [110]. Wegen unterschiedlicher Blutvolumina der Patienten konnte jedoch nicht von einer identischen Blut-ICG-Konzentration zum Zeitpunkt der Messung ausgegangen werden.

### 4.3 Zusammenhang von Transplantatperfusion und -funktion

In der Literatur wird die Prävalenz einer Delayed Graft Function (DGF) nach Nierentransplantationen je nach DGF-Definition und Organspendetypen mit bis zu 54% beschrieben [9-10, 114]. In Übereinstimmung mit diesen Zahlen, nahmen auch die transplantierten Nieren unserer Studie in 9 von 35 Fällen (ca. 25%) nur verzögert ihre Funktion auf.

Zur Beurteilung der Qualität des Spenderorgans werden immunologische Faktoren, das Spenderalter, die Todesart, Diabetes und Gefäßkrankheiten des Spenders wie z.B. Atherosklerose diskutiert [4, 11, 46, 115-116]. Jüngere Studien analysierten die kortikale Perfusion intraoperativ direkt nach Implantation der Nieren in den Empfängerkörper mit unterschiedlichen Messtechniken. Lisik et al. (*Laser-Doppler*) [45], Fechner et al. (Kombination aus *Laser Doppler* und *Weißlichtspektrometrie*) [46] und Angelescu et al. (*Thermomodiffusion*) [49] stellten signifikante Perfusionsunterschiede zwischen Nieren mit und ohne spätere DGF fest. Gorbach et al. (*infrared-imaging*) [48] zeigten eine Korrelation zwischen intraoperativer kortikaler Perfusion und postoperativem Kreatinin- bzw. Harnstoffabfall (siehe 4.1.1).

Bei unserer IC-Calc-basierten Auswertung der Organperfusion wiesen wir ebenfalls signifikante Perfusionsunterschiede nach. Nierentransplantate, die im postoperativen Verlauf eine DGF erfuhren, hatten intraoperativ direkt nach der Implantation einen signifikant geringeren Durchblutungsanstieg sowohl in den am schlechtesten (mMIN,  $p = 0,008$ ) als auch in den am besten (mMAX,  $p = 0,045$ ) perfundierten Organbereichen im Vergleich zu Transplantaten ohne DGF.

Die Messwerte für mMIN lagen im Gesamtkollektiv zwischen 0,02 und 1,60  $\text{au/s}^2$  (Medianwert: 0,665  $\text{au/s}^2$ ). In der noDGF-Gruppe lagen die Werte zwischen 0,21 und 1,60  $\text{au/s}^2$  (Median: 0,785  $\text{au/s}^2$ ), in der DGF-Gruppe zwischen 0,02 und 1,03  $\text{au/s}^2$  (Median: 0,405  $\text{au/s}^2$ ). Die Messwerte für mMAX lagen im Gesamtkollektiv zwischen 0,12 und 1,64  $\text{au/s}^2$  (Median: 0,80  $\text{au/s}^2$ ). In der noDGF-Gruppe lagen die Werte zwischen 0,41 und 1,64  $\text{au/s}^2$  (Median: 0,835  $\text{au/s}^2$ ), in der DGF-Gruppe zwischen 0,12 und 1,23  $\text{au/s}^2$  (Median: 0,62  $\text{au/s}^2$ ; siehe Kapitel 3.5.3).

Somit erhärteten sich die Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen initialer Transplantatperfusion und späterer -funktion.

Die ICGA bot Vorteile gegenüber anderen Techniken zur intraoperativen Perfusionsmessung bei NTX: Mit geringem Aufwand und ohne direkten Kontakt zum Organ wurde die Perfusion des gesamten Transplantats in nur einer Messung von

weniger als einer Minute aufgezeichnet. Zudem ist die Perfusionsmessung mit der ICGA validiert, preiswert und in anderen medizinischen Fachbereichen bereits etabliert.

Somit stellt die ICGA eine praktikable, valide, preiswerte und nicht-invasive Methode zur intraoperativen Messung der Nierenparenchymperfusion dar.

#### **4.4 Perfusionsunterschied je nach Organspendetyp**

Bei Nierentransplantationen ist die Prognose für Organe aus Lebendspenden (graft\_alive) besser als für Organe aus Leichenspenden (graft\_dead) [9-14]. Als prognostisch ungünstiges Kriterium gilt die verzögerte Funktionsaufnahme (DGF) der Transplantate nach Implantation in den Empfängerkörper [4-7]. Bei graft\_alive wird das Auftreten einer DGF nur in bis zu 10% der Fälle beschrieben [10, 114]. Bei graft\_dead kommt sie mit 15-54% deutlich häufiger vor [9-10]. In unserer Studie kam es bei graft\_alive zu keiner DGF (0%), die Quote bei graft\_dead lag bei ca. 37%.

Im Kapitel 4.3 dieser Arbeit diskutierten wir bereits den Zusammenhang zwischen Transplantatperfusion und späterer -funktion.

Der ICGA-basierte Perfusionsvergleich von Nierentransplantaten je nach Organspendetyp ergab zudem eine signifikant bessere Durchblutung bei graft\_alive gegenüber graft\_dead (mMIN,  $p = 0,036$ ). Im Gesamtkollektiv nahm mMIN Werte zwischen  $0,02$  und  $1,60 \text{ au/s}^2$  ( $M = 0,665 \text{ au/s}^2$ ) an. Bei graft\_alive lagen die Werte zwischen  $0,56$  und  $1,30 \text{ au/s}^2$  ( $M = 0,84 \text{ au/s}^2$ ), bei graft\_dead zwischen  $0,02$  und  $1,60 \text{ au/s}^2$  ( $M = 0,59 \text{ au/s}^2$ ). Ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,022$ ) zwischen graft\_dead und graft\_alive bestand auch in der Passagezeit ( $t_{AV}$ ) des ICG-haltigen Blutes durch die Nieren. Die  $t_{AV}$  betrug im Gesamtkollektiv  $2,75$  bis  $17,5 \text{ s}$  ( $M = 6,2 \text{ s}$ ). Bei graft\_alive lagen die Werte zwischen  $3,1$  und  $9,0 \text{ s}$  ( $M = 4,0 \text{ s}$ ) und in der graft\_dead-Gruppe zwischen  $2,8$  und  $17,5 \text{ s}$  ( $M = 6,7 \text{ s}$ ; siehe Kapitel 3.6.3).

Somit ergab sich der Hinweis, dass graft\_alive nach Implantation in den Empfängerkörper besser perfundiert waren als graft\_dead. Möglicherweise ist die bessere Perfusion ein Grund für die bessere Prognose von Transplantaten aus Lebendspenden gegenüber Transplantaten aus Leichenspenden.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Bei Nierentransplantationen steht dem Operateur neben der Inspektion üblicherweise der Handdoppler zur Perfusionskontrolle des frisch transplantierten Organs zur Verfügung. In dem ersten Teil unserer Studie prüften wir die ICGA als diagnostisches Verfahren zur intraoperativen Perfusionskontrolle von frisch transplantierten Nieren. Wir zeigten, dass mit der ICGA die Perfusion von Nierentransplantaten intraoperativ in Echtzeit dargestellt werden kann. Es gelang, die Durchblutungssituation der zu- und abführenden Gefäße, des Nierenparenchyms und des Ureters zu visualisieren, sodass eine erste orientierende Beurteilung der Transplantatperfusion intraoperativ möglich war. Die Messung bedeutete nur einen geringen organisatorischen Aufwand, war preiswert und in allen Fällen störungsfrei durchführbar.

Der zweite Teil der Studie beinhaltete die postoperative Auswertung der Perfusionsmessungen mit IC-Calc. An Myokard und Darmschlingen ist die ICGA für eine quantitative Perfusionsmessung bereits validiert (siehe Kapitel 4.2.1). In unserer Studie wurde eine semiquantitative IC-Calc-basierte Perfusionsmessung am Parenchym von frisch transplantierten menschlichen Nieren erfolgreich durchgeführt und in dieser Form erstmalig analysiert. Der wichtigste Parameter war der Anstieg der Fluoreszenz. Die Erhebung der Messwerte gelang in allen Fällen störungsfrei.

Eine DGF im frühpostoperativen Verlauf von Nierentransplantationen geht mit einer verkürzten Organfunktionsfähigkeit und einer schlechteren Prognose für den Patienten einher. Im dritten Teil der Studie verglichen wir erstmalig Nierentransplantate mit und ohne DGF hinsichtlich der mit IC-Calc erhobenen Perfusionswerte. Die DGF-Gruppe hatte einen signifikant geringeren Durchblutungsanstieg sowohl im MIN- als auch im MAX-Areal im Vergleich zur noDGF-Gruppe.

Im vierten Teil der Studie wiesen wir mit IC-Calc erstmalig nach, dass Transplantate aus einer Lebendspende in ihrem MIN-Areal signifikant besser perfundiert waren als Transplantate aus einer Leichenspende. Möglicherweise ist die bessere Perfusion der Organe aus Lebendspenden ein Grund für deren bekanntermaßen bessere Prognose.

Unsere Studie gibt den Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Organperfusion und späterer Transplantatfunktion. Wäre mit der ICGA bereits intraoperativ eine Einschätzung der Transplantate bezüglich ihrer späteren Funktionsaufnahme möglich, könnten gegebenenfalls entsprechende Konsequenzen gezogen werden. Hierzu sind ergänzende Studien notwendig.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Eurotransplant, [http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=year\\_20131.pdf](http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=year_20131.pdf); Zugriff 09.04.2014. 2013.
2. Gjertson, D.W., *Impact of delayed graft function and acute rejection on kidney graft survival*. Clin Transpl, 2000: p. 467-80.
3. Humar, A., et al., *Risk factors for slow graft function after kidney transplants: a multivariate analysis*. Clin Transplant, 2002. **16**(6): p. 425-9.
4. Parekh, J., A. Bostrom, and S. Feng, *Diabetes mellitus: a risk factor for delayed graft function after deceased donor kidney transplantation*. Am J Transplant, 2010. **10**(2): p. 298-303.
5. Cecka, J.M., *The UNOS Scientific Renal Transplant Registry*. Clin Transpl, 1999: p. 1-21.
6. Koning, O.H., et al., *Risk factors for delayed graft function in University of Wisconsin solution preserved kidneys from multiorgan donors. European Multicenter Study Group on Organ Preservation*. Transplant Proc, 1995. **27**(1): p. 752-3.
7. Quiroga, I., et al., *Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival*. Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**(6): p. 1689-96.
8. Ojo, A.O., et al., *Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival*. Transplantation, 1997. **63**(7): p. 968-74.
9. Premasathian, N., et al., *The 37-year kidney transplantation experience at Siriraj Hospital*. Clin Transpl, 2010: p. 141-8.
10. Popov, Z., N. Ivanovski, and P. Kolevski, *[Kidney transplantation in Macedonia]*. Ann Urol (Paris), 2000. **34**(5): p. 294-301.
11. Cecka, J.M., *The UNOS Scientific Renal Transplant Registry*. Clin Transpl, 1998: p. 1-16.
12. Salamzadeh, J., et al., *Delayed graft function (DGF) after living donor kidney transplantation: a study of possible explanatory factors*. Ann Transplant, 2012. **17**(3): p. 69-76.
13. Ghadiani, M.H., et al., *Delayed graft function, allograft and patient survival in kidney transplantation*. Arab J Nephrol Transplant, 2012. **5**(1): p. 19-24.
14. Cecka, J.M., *The UNOS Scientific Renal Transplant Registry--2000*. Clin Transpl, 2000: p. 1-18.
15. Benson, R.C. and H.A. Kues, *Fluorescence properties of indocyanine green as related to angiography*. Phys Med Biol, 1978. **23**(1): p. 159-63.
16. Ben-Sira, I. and C.E. Riva, *Fluorescein diffusion in the human optic disc*. Invest Ophthalmol, 1975. **14**(3): p. 205-11.
17. Yoneya, S., et al., *Binding properties of indocyanine green in human blood*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998. **39**(7): p. 1286-90.
18. Borotto, E., et al., *Detection of the fluorescence of GI vessels in rats using a CCD camera or a near-infrared video endoscope*. Gastrointest Endosc, 1999. **50**(5): p. 684-8.
19. Cherrick, G.R., et al., *Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction*. J Clin Invest, 1960. **39**: p. 592-600.
20. Ott, P., *Hepatic elimination of indocyanine green with special reference to distribution kinetics and the influence of plasma protein binding*. Pharmacol Toxicol, 1998. **83 Suppl 2**: p. 1-48.
21. Alander, J.T., et al., *A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery*. Int J Biomed Imaging, 2012. **2012**: p. 940585.
22. Pulsion, *Bedienungsanleitung IC-View-Komplettsystem Kapitel 3.3*.

23. Pulsion, *Bedienungsanleitung IC-View-Komplettsystem Kapitel 3.2 mit Verweis auf Britton Chance, University of Pennsylvania.*
24. Hoffmann, C., et al., *Intraoperative assessment of kidney allograft perfusion by laser-assisted indocyanine green fluorescence videography.* Transplant Proc, 2010. **42**(5): p. 1526-30.
25. Pulsion, *Bedienungsanleitung IC-View-Komplettsystem Kapitel 3.2.*
26. Pulsion, *www.pulsion.com gesehen am ...*
27. Halloran, P.F. and L.G. Hunsicker, *Delayed graft function: state of the art, November 10-11, 2000. Summit meeting, Scottsdale, Arizona, USA.* Am J Transplant, 2001. **1**(2): p. 115-20.
28. Gonwa, T.A., et al., *Immunosuppression for delayed or slow graft function in primary cadaveric renal transplantation: use of low dose tacrolimus therapy with post-operative administration of anti-CD25 monoclonal antibody.* Clin Transplant, 2002. **16**(2): p. 144-9.
29. Boom, H., et al., *Delayed graft function influences renal function, but not survival.* Kidney Int, 2000. **58**(2): p. 859-66.
30. Giral-Classe, M., et al., *Delayed graft function of more than six days strongly decreases long-term survival of transplanted kidneys.* Kidney Int, 1998. **54**(3): p. 972-8.
31. Rigo, D.H., et al., *Preemptive kidney transplantation: experience in two centers.* Transplant Proc, 2011. **43**(9): p. 3355-8.
32. Guckel, C., R. Lorenz, and U. Hesse, *[Duplex sonographic findings following kidney transplantation-- possible value in the diagnosis of graft rejection].* Digitale Bilddiagn, 1988. **8**(2): p. 97-101.
33. Zompatori, M., et al., *[Assessment of early complications of kidney transplantation. Is duplex-Doppler useful for the diagnosis of acute rejection?].* Radiol Med, 1991. **81**(5): p. 650-5.
34. Stojkovic, D., et al., *[Duplex-Doppler sonography in the diagnosis of acute rejection in kidney transplantation].* Srp Arh Celok Lek, 1992. **120**(3-4): p. 81-3.
35. Guckel, C., G.P. Krestin, and P. Wienand, *[Duplex sonography and magnetic resonance tomography in the clarification of nephrologic complications following kidney transplantation].* Rofo, 1989. **151**(5): p. 547-52.
36. Winde, G., et al., *[Duplex sonography in the diagnosis of renal artery stenoses following allogenic kidney transplantation].* Langenbecks Arch Chir, 1989. **374**(5): p. 284-90.
37. Winde, G., et al., *[Duplex sonography in the diagnosis of venous thromboses following kidney transplantation].* Zentralbl Chir, 1989. **114**(19): p. 1293-8.
38. Krumme, B., et al., *[Color-coded duplex sonography in the diagnosis of renal venous thromboses in the early phase following kidney transplantation].* Dtsch Med Wochenschr, 1993. **118**(45): p. 1629-35.
39. Cofan, F., et al., *Duplex-Doppler ultrasound and MAG-3 scintigraphy in the evaluation of acute tubular necrosis after kidney transplantation.* Transplant Proc, 1997. **29**(1-2): p. 1376-7.
40. Thalhammer, C. and M. Aschwanden, *Intraoperative imaging of venous thrombosis in a kidney transplant by duplex sonography.* Ultraschall Med, 2006. **27**(2): p. 123-4.
41. Grutzner, G., et al., *[The spectrum of the findings of arterial digital subtraction angiography in patients following kidney transplantation].* Rofo, 1994. **160**(6): p. 531-7.
42. Huber, A., et al., *[Initial experiences with contrast enhanced MR angiography after kidney and pancreas transplantation].* Radiologe, 1997. **37**(3): p. 239-42.
43. Ferreiros, J., et al., *Using gadolinium-enhanced three-dimensional MR angiography to assess arterial inflow stenosis after kidney transplantation.* AJR Am J Roentgenol, 1999. **172**(3): p. 751-7.

44. Hammad, F.T., 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.
45. Lisik, W., et al., *Intraoperative blood flow measurements in organ allografts can predict postoperative function*. Transplant Proc, 2007. **39**(2): p. 371-2.
46. Fechner, G., 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.
47. Fechner, G., et al., *Impairment of long-term graft function after kidney transplantation by intraoperative vascular complications*. Int Urol Nephrol, 2008. **40**(4): p. 869-73.
48. Gorbach, A., et al., *Objective, real-time, intraoperative assessment of renal perfusion using infrared imaging*. Am J Transplant, 2003. **3**(8): p. 988-93.
49. Angelescu, M., et al., *Perioperative monitoring of the cortical microcirculation in clinical renal transplantation by thermodiffusion*. Transplant Proc, 1997. **29**(7): p. 2790-2.
50. Angelescu, M., et al., *Assessment of renal graft function by perioperative monitoring of cortical microcirculation in kidney transplantation*. Transplantation, 2003. **75**(8): p. 1190-6.
51. Detter, C., et al., *Near-infrared fluorescence coronary angiography: a new noninvasive technology for intraoperative graft patency control*. Heart Surg Forum, 2002. **5**(4): p. 364-9.
52. Fox, I.J., et al., *A tricarboyanine dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation*. Proc Staff Meet Mayo Clin, 1957. **32**(18): p. 478-84.
53. Craandijk, A. and C.A. Van Beek, *Indocyanine green fluorescence angiography of the choroid*. Br J Ophthalmol, 1976. **60**(5): p. 377-85.
54. Flower, R.W. and B.F. Hochheimer, *Indocyanine green dye fluorescence and infrared absorption choroidal angiography performed simultaneously with fluorescein angiography*. Johns Hopkins Med J, 1976. **138**(2): p. 33-42.
55. Hope-Ross, M., et al., *Adverse reactions due to indocyanine green*. Ophthalmology, 1994. **101**(3): p. 529-33.
56. Sallet, G., et al., *Indocyanine green angiography of choroidal tumors*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1995. **233**(11): p. 677-89.
57. Goto, T., M. Shimura, and M. Nakazawa, *Indocyanine green iris angiography of lung carcinoma metastatic to the iris*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1999. **237**(9): p. 787-9.
58. Piccolino, F.C., et al., *Indocyanine green angiographic findings in central serous chorioretinopathy*. Eye (Lond), 1995. **9** ( Pt 3): p. 324-32.
59. Prunte, C., *Indocyanine green angiographic findings in central serous chorioretinopathy*. Int Ophthalmol, 1995. **19**(2): p. 77-82.
60. Bischoff, P.M. and R.W. Flower, *Ten years experience with choroidal angiography using indocyanine green dye: a new routine examination or an epilogue?* Doc Ophthalmol, 1985. **60**(3): p. 235-91.
61. Reichel, E., et al., *Indocyanine green angiography for recurrent choroidal neovascularization in age-related macular degeneration*. Ophthalmic Surg Lasers, 1995. **26**(6): p. 513-8.
62. Iida, T., R.F. Spaide, and J. Kantor, *Retinal and choroidal arterial occlusion in Wegener's granulomatosis*. Am J Ophthalmol, 2002. **133**(1): p. 151-2.
63. Gharbiya, M., et al., *Indocyanine green angiographic findings for patients with systemic lupus erythematosus nephropathy*. Retina, 2006. **26**(2): p. 159-64.
64. Baglio, V., et al., *Choroidopathy in patients with systemic lupus erythematosus with or without nephropathy*. J Nephrol, 2011. **24**(4): p. 522-9.
65. Mora, P., F.X. Borruat, and Y. Guex-Crosier, *Indocyanine green angiography anomalies in ocular syphilis*. Retina, 2005. **25**(2): p. 171-81.

66. Tayanc, E., Y. Akova, and G. Yilmaz, *Indocyanine green angiography in ocular tuberculosis*. *Ocul Immunol Inflamm*, 2004. **12**(4): p. 317-22.
67. Herbort, C.P., A. Mantovani, and N. Bouchenaki, *Indocyanine green angiography in Vogt-Koyanagi-Harada disease: angiographic signs and utility in patient follow-up*. *Int Ophthalmol*, 2007. **27**(2-3): p. 173-82.
68. Joeres, S., et al., *Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with retinal angiomatous proliferation*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007. **245**(11): p. 1597-602.
69. Matsubara, T., et al., *[Histological proof of indocyanine green angiography--healthy eyes]*. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 1999. **103**(7): p. 497-505.
70. Nagai, Y., et al., *[Angiographic findings and histological localization of indocyanine green in N-methyl-N-nitrosourea induced retinal degeneration in rats]*. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 1999. **103**(7): p. 489-96.
71. Dzurinko, V.L., A.S. Gurwood, and J.R. Price, *Intravenous and indocyanine green angiography*. *Optometry*, 2004. **75**(12): p. 743-55.
72. Holm, C., et al., *Intraoperative evaluation of skin-flap viability using laser-induced fluorescence of indocyanine green*. *Br J Plast Surg*, 2002. **55**(8): p. 635-44.
73. Holm, C., et al., *Monitoring free flaps using laser-induced fluorescence of indocyanine green: a preliminary experience*. *Microsurgery*, 2002. **22**(7): p. 278-87.
74. Yamaguchi, S., et al., *The "perfusion map" of the unipedicled TRAM flap to reduce postoperative partial necrosis*. *Ann Plast Surg*, 2004. **53**(3): p. 205-9.
75. Lamby, P., et al., *Evaluation of the vascular integrity of free flaps based on microcirculation imaging techniques*. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2008. **39**(1-4): p. 253-63.
76. Prantl, L., et al., *Contrast harmonic ultrasound and indocyanine-green fluorescence video angiography for evaluation of dermal and subdermal microcirculation in free parascapular flaps*. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2008. **38**(2): p. 105-18.
77. Liu, D.Z., et al., *The Application of Indocyanine Green Fluorescence Angiography in Plastic Surgery*. *J Reconstr Microsurg*, 2011.
78. Kamolz, L.P., et al., *Indocyanine green video angiographies help to identify burns requiring operation*. *Burns*, 2003. **29**(8): p. 785-91.
79. Mothes, H., et al., *Indocyanine-green fluorescence video angiography used clinically to evaluate tissue perfusion in microsurgery*. *J Trauma*, 2004. **57**(5): p. 1018-24.
80. Devgan, L., et al., *Modalities for the assessment of burn wound depth*. *J Burns Wounds*, 2006. **5**: p. e2.
81. Kamolz, L.P., et al., *Evaluation of skin perfusion by use of indocyanine green video angiography: Rational design and planning of trauma surgery*. *J Trauma*, 2006. **61**(3): p. 635-41.
82. Zoch, G., *[V.A.C.-therapy and laser-induced fluorescence of indocyanine-green (IC-view), an assessment of wound perfusion in diabetic foot syndrome]*. *Zentralbl Chir*, 2004. **129 Suppl 1**: p. S80-1.
83. Schrank, C., et al., *[Results of vacuum therapy (v.a.c.) of superficial and deep dermal burns]*. *Zentralbl Chir*, 2004. **129 Suppl 1**: p. S59-61.
84. Hoer, J., et al., *Quantitative evaluation of abdominal wall perfusion after different types of laparotomy closure using laser-fluorescence videography*. *Hernia*, 2002. **6**(1): p. 11-6.
85. Kusano, M., et al., *Sentinel node mapping guided by indocyanine green fluorescence imaging: a new method for sentinel node navigation surgery in gastrointestinal cancer*. *Dig Surg*, 2008. **25**(2): p. 103-8.
86. Tajima, Y., et al., *Sentinel node mapping guided by indocyanine green fluorescence imaging in gastric cancer*. *Ann Surg*, 2009. **249**(1): p. 58-62.
87. Ishizawa, T., et al., *Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging*. *Cancer*, 2009. **115**(11): p. 2491-504.
88. Schaafsma, B.E., et al., *The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery*. *J Surg Oncol*, 2011.

89. Unno, N., et al., *Indocyanine green fluorescence angiography for intraoperative assessment of blood flow: a feasibility study*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2008. **35**(2): p. 205-7.
90. Okawa, M., et al., [*Visualization of the distal edge of carotid plaque using indocyanine green videoangiography during carotid endarterectomy and the pitfall involved*]. No Shinkei Geka, 2011. **39**(6): p. 563-8.
91. Kikuchi, M. and K. Hosokawa, *Near-infrared fluorescence venography: a navigation system for varicose surgery*. Dermatol Surg, 2009. **35**(10): p. 1495-8.
92. Raabe, A., et al., *Near-infrared indocyanine green video angiography: a new method for intraoperative assessment of vascular flow*. Neurosurgery, 2003. **52**(1): p. 132-9; discussion 139.
93. Kim, E.H., et al., *Application of intraoperative indocyanine green videoangiography to brain tumor surgery*. Acta Neurochir (Wien), 2011. **153**(7): p. 1487-95.
94. Woitzik, J., et al., *Cortical perfusion measurement by indocyanine-green videoangiography in patients undergoing hemispherectomy for malignant stroke*. Stroke, 2006. **37**(6): p. 1549-51.
95. Raabe, A., et al., *Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography during aneurysm surgery*. J Neurosurg, 2005. **103**(6): p. 982-9.
96. Li, J., et al., *Assessment of microscope-integrated indocyanine green angiography during intracranial aneurysm surgery: a retrospective study of 120 patients*. Neurol India, 2009. **57**(4): p. 453-9.
97. Ma, C.Y., et al., *Intraoperative indocyanine green angiography in intracranial aneurysm surgery: Microsurgical clipping and revascularization*. Clin Neurol Neurosurg, 2009. **111**(10): p. 840-6.
98. Awano, T., et al., *Intraoperative EC-IC bypass blood flow assessment with indocyanine green angiography in moyamoya and non-moyamoya ischemic stroke*. World Neurosurg, 2010. **73**(6): p. 668-74.
99. Colby, G.P., et al., *Intraoperative indocyanine green angiography for obliteration of a spinal dural arteriovenous fistula*. J Neurosurg Spine, 2009. **11**(6): p. 705-9.
100. Taddei, G., et al., *Arteriovenous malformations and intraoperative indocyanine green videoangiography: preliminary experience*. Neurol India, 2011. **59**(1): p. 97-100.
101. Khurana, V.G., K. Seow, and D. Duke, *Intuitiveness, quality and utility of intraoperative fluorescence videoangiography: Australian Neurosurgical Experience*. Br J Neurosurg, 2010. **24**(2): p. 163-72.
102. Kubota, K., et al., *Intraoperative assessment of reconstructed vessels in living-donor liver transplantation, using a novel fluorescence imaging technique*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2006. **13**(2): p. 100-4.
103. Toens, C., et al., *Validation of IC-VIEW fluorescence videography in a rabbit model of mesenteric ischaemia and reperfusion*. Int J Colorectal Dis, 2006. **21**(4): p. 332-8.
104. Töns Ch, R.C., Höer J, *Evaluierung der klinischen Wertigkeit einer intraoperativen Qualitätssicherung mit der Laser-Fluoreszenz-Angiographie anhand 300 colo-rektaler Eingriffe*. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. 123. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Berlin, 02.-05.05.2006. Düsseldorf, Köln: German Medical Science; 2006. Doc06dgch5832 <http://www.egms.de/de/meetings/dgch2006/06dgch251.shtml> Veröffentlicht 2. Mai 2007.
105. Carus Th, L.H., *Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. 126. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie*. München, 28.04.-01.05.2009. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2009. Doc09dgch11126 DOI: 10.3205/09dgch738, URN: urn:nbn:de:0183-09dgch7385 Published: April 23, 2009.
106. Aoki, T., et al., *Image-guided liver mapping using fluorescence navigation system with indocyanine green for anatomical hepatic resection*. World J Surg, 2008. **32**(8): p. 1763-7.

107. Reuthebuch, O., et al., *Novadaq SPY: intraoperative quality assessment in off-pump coronary artery bypass grafting*. Chest, 2004. **125**(2): p. 418-24.
108. Sekijima, M., et al., *An intraoperative fluorescent imaging system in organ transplantation*. Transplant Proc, 2004. **36**(7): p. 2188-90.
109. Sawada, T., et al., *An alternative tool for intraoperative assessment of renal vasculature after revascularization of a transplanted kidney*. Am J Surg, 2010. **199**(6): p. e69-71.
110. Detter, C., et al., *Fluorescent cardiac imaging: a novel intraoperative method for quantitative assessment of myocardial perfusion during graded coronary artery stenosis*. Circulation, 2007. **116**(9): p. 1007-14.
111. Glenny, R.W., S. Bernard, and M. Brinkley, *Validation of fluorescent-labeled microspheres for measurement of regional organ perfusion*. J Appl Physiol (1985), 1993. **74**(5): p. 2585-97.
112. Bartrum, R.J., Jr., D.M. Berkowitz, and N.K. Hollenberg, *A simple radioactive microsphere method for measuring regional flow and cardiac output*. Invest Radiol, 1974. **9**(3): p. 126-32.
113. Mothes, H., et al., *Outcome prediction in microsurgery by quantitative evaluation of perfusion using ICG fluorescence angiography*. J Hand Surg Eur Vol, 2009. **34**(2): p. 238-46.
114. Park, H.S., et al., *Delayed graft function in living-donor renal transplantation: 10-year experience*. Transplant Proc, 2012. **44**(1): p. 43-6.
115. Ojo, A.O., et al., *Impact of pre-existing donor hypertension and diabetes mellitus on cadaveric renal transplant outcomes*. Am J Kidney Dis, 2000. **36**(1): p. 153-9.
116. Port, F.K., et al., *Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004*. Am J Transplant, 2005. **5**(4 Pt 2): p. 843-9.

## 7. Anhänge

### 7.1 Einwilligungserklärung

#### Einwilligungserklärung

Patienten-Kopie

#### **Studie**

Messung der Gewebsdurchblutung von Nierentransplantaten mittels ICG-Angiografie und Duplexsonografie

Ich habe eine schriftliche Patienteninformation zur oben genannten Studie erhalten, gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich – über das Ziel und den Verlauf der Studie, Chancen und Risiken der Behandlung, meine Rechte und Pflichten, den mir zustehenden Versicherungsschutz und die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt.

Ich hatte Gelegenheit alle meine Fragen zu stellen. Diese wurden zufriedenstellend und vollständig beantwortet.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Patientendaten in pseudonymisierter Form veröffentlicht werden können. Auch zur Entwicklung modernerer Verfahren können die Daten daran beteiligten Partnern zur Verfügung gestellt werden. Ich weiß, dass ich keine Rechte an möglichen, aus der Entwicklung medizinischer Verfahren resultierenden, finanziellen Einkommen habe.

Ich erkläre mich dazu bereit, dass ich durch die an der Studie beteiligten Ärzte auch zu einem späteren Zeitpunkt kontaktiert werden kann.

Ich erkläre hiermit meine Teilnahme an der oben genannten Studie. Ich wurde darauf hingewiesen, dass meine Teilnahme freiwillig ist und dass ich das Recht habe, diese jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen.

**Ich wurde über meine Datenschutzrechte informiert. Mit der Erhebung, Verarbeitung und Speicherung meiner Daten, sowie der Übermittlung im Rahmen der Studie bin ich einverstanden.**

#### Studienteilnehmer:

Name: Lübeck, den

Geb.: Unterschrift:

Patienten- Nr.:

#### Aufklärender Arzt:

Name: Lübeck, den

Tel.: Unterschrift:

S.1/2

## Einwilligungserklärung

Akten-Kopie

---

### **Studie**

Messung der Gewebsdurchblutung von Nierentransplantaten mittels ICG-Angiografie und Duplexsonografie

Ich habe eine schriftliche Patienteninformation zur oben genannten Studie erhalten, gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich – über das Ziel und den Verlauf der Studie, Chancen und Risiken der Behandlung, meine Rechte und Pflichten, den mir zustehenden Versicherungsschutz und die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt.

Ich hatte Gelegenheit alle meine Fragen zu stellen. Diese wurden zufriedenstellend und vollständig beantwortet.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Patientendaten in pseudonymisierter Form veröffentlicht werden können. Auch zur Entwicklung modernerer Verfahren können die Daten daran beteiligten Partnern zur Verfügung gestellt werden. Ich weiß, dass ich keine Rechte an möglichen, aus der Entwicklung medizinischer Verfahren resultierenden, finanziellen Einkommen habe.

Ich erkläre mich dazu bereit, dass ich durch die an der Studie beteiligten Ärzte auch zu einem späteren Zeitpunkt kontaktiert werden kann.

Ich erkläre hiermit meine Teilnahme an der oben genannten Studie. Ich wurde darauf hingewiesen, dass meine Teilnahme freiwillig ist und dass ich das Recht habe, diese jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen.

**Ich wurde über meine Datenschutzrechte informiert. Mit der Erhebung, Verarbeitung und Speicherung meiner Daten, sowie der Übermittlung im Rahmen der Studie bin ich einverstanden.**

#### Studienteilnehmer:

Name: Lübeck, den

Geb.: Unterschrift:

Patienten- Nr.:

#### Aufklärender Arzt:

Name: Lübeck, den

Tel.: Unterschrift:

S.2/2

## 7.2 Patienten-Information

### Patienten-Information

Bitte lesen Sie diese Patienteninformation sorgfältig durch. Ihr Arzt wird mit Ihnen auch direkt über die Studie sprechen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wenn Sie zusätzlich etwas wissen möchten.

#### **Titel:**

Messung der Gewebsdurchblutung von Nierentransplantaten mittels ICG-Angiografie und Duplexsonografie

Sehr geehrte Patienten!

Wir möchten Sie bitten, an einer Studie teilzunehmen. Bevor Sie sich entscheiden, wollen wir Sie über die Studie informieren. Bitte lesen Sie die Patienteninformation sorgfältig durch und stellen bei Unklarheiten Fragen.

#### **Hintergrund und Ziel der Studie:**

Sie sind in der Vorbereitung, eine Niere transplantiert zu bekommen. Um die Qualität und Ansprechrate der Transplantate zu optimieren, wird stetig an der Verbesserung des operativen Verfahrens und der medizinischen Weiterbetreuung gearbeitet.

In dieser Studie soll ein diagnostisches Verfahren erprobt werden, welches dem Operateur erlaubt, noch während der Operation die Durchblutung des Transplantatgewebes zu testen. Mittels einer Fluoreszenz-Darstellung soll das Nierengewebe, die versorgenden Blutgefäße und der Harnleiter abgebildet und deren Durchblutung gemessen werden. Nach der Operation wird der Verlauf der Durchblutung des Nierentransplantates durch die Duplexsonografie dokumentiert.

So sollen mögliche Probleme des Nierentransplantates frühzeitig erkannt werden, um diese noch während der Operation zu beheben. Außerdem soll untersucht werden, in wie weit die Messungen Rückschlüsse auf die Prognose (Zukunftsaussichten) der Transplantate zulassen.

#### **Durchführung der ICG-Angiografie:**

Die ICG-Angiografie ist ein Verfahren, welches aus anderen Bereichen der Medizin schon lange bekannt ist. Dabei wird dem Patienten ein Kontrastmittel (ICG-Pulsion) in die Venen eingegeben. Bei abgedunkeltem Raum kann das Kontrastmittel im Blut durch Nahinfrarot-Licht zur Fluoreszenz angeregt werden. Mit einer Digitalkamera kann dann das „leuchtende Blut“ beim Durchdringen des Gewebes gefilmt werden. Durch die Geschwindigkeit, mit welcher das Leuchten ansteigt, und durch die Helligkeit lassen sich Rückschlüsse auf die Durchblutung (Perfusion) des untersuchten Gewebes ziehen. Die angeschlossenen Gefäße des Transplantates lassen sich durch das Kontrastmittel ebenfalls darstellen.

S.1/3

Nebenwirkungen können bei der Gabe des Kontrastmittels Indocyaningrün (ICG-Pulsion) auftreten.

*Gegenanzeigen:*

- Überempfindlichkeit gegenüber ICG, Natriumjodid, Jod
- Schilddrüsenüberfunktion oder Autonomie

*Besondere Vorsicht:*

- Einnahme von Betablockern
  - geplanter Schilddrüsendiagnostik/Therapie
- Schwangerschaft/Stillzeit

*Wechselwirkung mit anderen Medikamenten:*

**Krampfhemmende Mittel, Cyclopropan, Bisulfit-Verbindungen, Haloperidol, Heroin, Meperidin, Metamizol, Methadon, Morphin, Nitrofurantoin, Opiumalkaloide, Phenobarbital, Probenecid, Rifamycin, Natriumbisulfit**

*Nebenwirkung:*

**Seltener als 1:10000 => allergische Reaktionen, Krampf der Herzkranzgefäße.**

Zudem müssen die Schutzbestimmungen zum Einsatz eines Lasers (Nahinfrarot-Leuchte) eingehalten werden. Bei einem Sicherheitsabstand zum Auge von unter 50 cm muss eine Laserschutzbrille getragen werden.

**Ablauf der Studie:**

Wenn Sie ihre Einwilligung zu dieser Studie erteilt haben, wird während der Operation nach dem Anschluss des Nierentransplantates die ICG-Angiografie am offenen Operationsfeld durchgeführt. Die Daten der Messung werden gespeichert und aufbewahrt. Nach der Operation wird engmaschig in regelmäßigen Abständen eine Duplexsonografie der Niere erfolgen (während des stationären Aufenthaltes und 1 Monat danach), deren Ergebnisse ebenfalls gesammelt und archiviert werden.

Die weiteren Untersuchungen der Nierenfunktion (Blutwerte: Elektrolyte, Kreatinin und Harnstoff) und des postoperativen Verlaufes entsprechen in leicht intensivierter Form dem sonst üblichen Vorgehen. Sie erfolgen während des stationären Aufenthaltes und einen Monat nach der Operation. Die Unterlagen der Krankenakte gehen in die Studienarchivierung ein.

Alle Kosten der ICG-Angiografie und Duplexsonografie gehen zu Lasten der Universität. Ihnen entstehen keine weiteren Kosten.

Für diese Studie gibt es keinen externen Auftraggeber.

**Datenschutz:**

Während der Studie werden medizinische Befunde, persönliche Informationen und Messdaten der ICG-Angiografie und Duplexsonografie gesammelt. Die Datenerhebung erfolgt zum Erlangen des oben genannten Forschungszieles.

Die Aufzeichnung der erhobenen Daten erfolgt zunächst in Originalunterlagen, bzw. in Ihrer Krankenakte. Die für die Studie relevanten Daten werden ohne Nennung Ihres Namens in pseudonymisierter Form (d.h. ohne direkten Bezug zu Ihrem Namen) gesammelt und auf elektronische Datenträger gebracht. Dabei werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes eingehalten.

Nur Mitarbeiter der Studie haben Zugriff auf Ihre Daten. Die Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten werden vor fremdem Zugriff geschützt (wenn Daten an Dritte außerhalb der Studie weitergegeben werden, muss dieser Personenkreis benachrichtigt werden). Die personenbezogenen Daten werden nach Erreichen des Studienziels, spätestens jedoch nach 5 Jahren anonymisiert, soweit gesetzliche Vorgaben nicht längere Archivierungspflichten vorsehen.

Die Ergebnisse der Studie sollen veröffentlicht werden. Ein Rechtsanspruch ergibt sich daraus nicht.

#### **Information zur Einwilligungserklärung:**

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Wenn Sie sich für die Teilnahme entscheiden, werden Sie gebeten, die beigegefügte Einwilligungserklärung zu unterschreiben. Trotz eines zunächst erteilten Einverständnisses können Sie jederzeit ohne Angaben von Gründen die Teilnahme an der Studie beenden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile im Hinblick auf die Behandlung oder Ihr Verhältnis zu Ihren behandelnden Ärzten entstehen. Nach Beendigung Ihrer Teilnahme werden keine weiteren Daten von Ihnen erhoben. Ihre bisherigen Daten werden unwiderruflich anonymisiert, d.h. Sie können nicht mehr anhand der Daten identifiziert werden.

#### **Versicherung:**

Tritt im Rahmen der Studienführung ein Schaden auf, der den Studienteilnehmern durch das schuldhafte Verhalten eines Beschäftigten des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UK-SH) zugefügt wurde, haftet die gesetzliche Haftpflicht des UK SH.

#### **Ansprechpartner der Studie:**

**OA Dr. med. Thomas Jungbluth, Klinik für Chirurgie, Universitätsklinikum  
Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck**

Dr. Markus Meier Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,  
Campus Lübeck

Kontaktstelle:

Sekretariat Klinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus  
Lübeck

Tel.: 0451/5002001

Sollten Sie weitere Fragen bezüglich der Studie haben, wenden Sie sich bitte an den  
aufklärenden Arzt oder an das Sekretariat.

## 7.3 Dokumentationsbogen

### DOKUMENTATIONSBOGEN ICG-A BEI NTX

Name:

Vorname:

Geb.:

Tel.:

Studiename: NINDO

Aufnahmediagnosen:

Vorherige NTX:

Größe:

Gewicht:

RR in Ruhe:

Kontraindikationen ICG:

ICG-Allergie / Schilddrüsenüberfunktion oder -autonomie, Leberzirrhose

Cave ICG: Beta-Blocker / Schilddrüsendiagnostik od. Therapie / Schwangerschaft

Diagnostik:

Echokardiografie:

EF:

### OP-NTX

Seite:

Intraoperative Besonderheiten:

OP-Datum:

Anzahl der implantierten Arterien:

Anzahl der implantierten Venen:

Ureterimplantation:

Intraoperative Revisionen:

S.1/4

## ICG-Angio

Dateiname des Filmes:

RR bei ICG-A:

Dosierung des ICG:

KM-Komplikationen:

ICG-Ureter:

Besonderheiten bei ICG-A:

### Messwerte ICG-Angio

Standard: hohe Reflektion / geringe Reflektion

Standard:  
Steigung: Maximalwert: %:  
Nach 15 min. Maximalwert:

Referenzbereich 1:  
Steigung: Maximalwert: %:  
Nach 15 min. Maximalwert:

Referenzbereich 2:  
Steigung: Maximalwert: %:  
Nach 15 min. Maximalwert:

Perfusionsareal NTX 1:  
Steigung: Maximalwert: %:  
Nach 15 min. Maximalwert:

Perfusionsareal NTX 2:  
Steigung: Maximalwert: %:  
Nach 15 min. Maximalwert:

Perfusionsareal NTX 3:  
Steigung: Maximalwert: %:  
Nach 15 min. Maximalwert:

## Postoperativer Verlauf:

### Urinausscheidung:

Tag 1:            Tag 2:            Tag 3:            Tag 4:            Tag 5:

1 Woche:            2 Wochen:

### Dialyse:

Tag 1:            Tag 2:            Tag 3:            Tag 4:            Tag 5:

1 Woche:            2 Wochen:

### Kreatinin:

Tag 1:            Tag 2:            Tag 3:            Tag 4:            Tag 5:

1 Woche:            2 Wochen:

## Duplexsonografie:

| Tag            | A. renalis |    | A. segmentalis |    | A. arcuata |    | Powerdopplersignal<br>subcortical<br>[mm] |
|----------------|------------|----|----------------|----|------------|----|---|
|                | PI         | RI | PI             | RI | PI         | RI |   |
| <b>Post OP</b> |            |    |                |    |            |    |   |
| <b>1</b>       |            |    |                |    |            |    |   |
| <b>2</b>       |            |    |                |    |            |    |   |
| <b>3</b>       |            |    |                |    |            |    |   |
| <b>4</b>       |            |    |                |    |            |    |   |
| <b>5</b>       |            |    |                |    |            |    |   |
| <b>7</b>       |            |    |                |    |            |    |   |
| <b>8-14</b>    |            |    |                |    |            |    |   |

PI: Pulsatility Index; RI: Resistive Index; A: Arteria

### Postoperativer Befund Ureter:

### Postoperative Revisionen:

## Verlauf 1 Monat

Datum:

NTX-Revision:

Ureterkomplikationen nach 1 Monat:

Abstoßungsreaktion:

Dialyse: nein / ja seit:

Kreatinin:

Urinausscheidung:

Duplexsonografie:

RR:

## 8. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Conny Bürk, meinem Doktorvater, und Herrn Prof. Dr. Tobias Keck, Direktor der Klinik für Allgemeine Chirurgie der UKSH Lübeck, für die Überlassung des Themas, hilfreiche Ratschläge und die Ermöglichung meiner Promotion.

Mein besonderer Dank richtet sich an Herrn Dr. Thomas Jungbluth, Leiter unserer Studie, der zugleich mein persönlicher Betreuer bei der Anfertigung dieser Dissertation war. Ich bekam treue, geduldige und freundschaftliche Unterstützung bis zur Fertigstellung dieser Arbeit. Gerne erinnere ich mich an die angenehmen Treffen und Telefonate, bei denen nicht nur Fachliches ausgetauscht wurde.

Ich danke Herrn Dr. Ralf Bouchard und Herrn Dr. Hamed Esnaashari, die dem Studienteam angehörten, sowie Herrn Dr. Martin Nitschke, der zum Studienzeitpunkt Oberarzt des interdisziplinären Transplantationszentrums des UKSH Campus Lübeck war. Sie standen mir insbesondere zu Beginn der Studie bei der Datenerhebung mit Rat und Tat zur Seite. Frau Killaitis aus dem Sekretariat der Klinik für Allgemeine Chirurgie danke ich für die Klärung statistischer Fragen.

Zu guter Letzt geht viel warmer und herzlicher Dank an meine Freundin und an meine beiden Geschwister für die vielfältige Unterstützung während der Promotionszeit und für allgemeine Ratschläge.

Besondere Anerkennung verdienen meine lieben Eltern Dres. Katrin und Johann Warns. Ihr habt mich schon immer mit allen Mitteln unterstützt, sodass ich erfolgreich Medizin studieren und letztlich promovieren konnte. Daher widme ich Euch meine Dissertation.

## 9. Lebenslauf



**Name** Tilman Friedrich Bernhard Warns  
**Geboren** am 07.03.1986 in Varel (Friesland)

### Schulische Ausbildung

Abitur 2005 am Jade-Gymnasium in Jaderberg

### Akademische Ausbildung

WS 2005/06 Fernstudium für Humanmedizin an der Medizinischen Universität in Graz (Österreich)  
SS 2006-WS 07/08 Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen – Vorklinischer Studienabschnitt, 1. Ärztliche Prüfung  
SS 2008 – WS 11/12 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität zu Lübeck – Klinischer Studienabschnitt, 2. Ärztliche Prüfung  
03. Mai 2012 Abschluss der Ärztlichen Prüfung

#### *Famulaturen:*

WS 08/09 Gefäßchirurgie, UKSH Campus Lübeck  
SS 2009 Abdominalchirurgie, UKSH Campus Lübeck  
SS 2009 Praxis für Allgemeinmedizin, Bad Oldesloe  
SS 2009 Orthopädie, Schön Klinik, Neustadt  
WS 09/10 Praxis für Radiologie, Göttingen  
SS 2010 Praxis für Orthopädie, Bonn

#### *Praktisches Jahr*

1. Tertial Chirurgie, Schön Klinik, Neustadt  
2. Tertial Orthopädie, Uniklinik Balgrist, Zürich (Schweiz)  
3. Tertial Innere Medizin, Asklepios Klinik Bad Oldesloe

### Beruflicher Werdegang

Seit Oktober 2012 Assistenzarzt für Innere Medizin  
an der Asklepios Klinik Bad Oldesloe

### Promotion

Seit 2009 Intraoperative Messung der Gewebesperfusion von  
Nierentransplantaten mittels ICG-Angiografie

### Veröffentlichungen

20.05.2011 128. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie  
„Intraoperative ICG-Fluoreszenzangiographie zur Messung  
der Gewebepерfusion von Transplantatnieren – Ergeben sich  
aus der Studie prognostische Hinweise?“