Laparoskopische Lebendspender-Nephrektomie und Autotransplantation nach perivaskulär injiziertem Papaverin – Experimentelle Studie am Schwein

Stefanie Christina Bock

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
Direktor Prof. Dr. med. J.R. Sievert
und aus dem
Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung
Direktor Prof. Dr. med. B. Gänsbacher
der
Technischen Universität München

Angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. med. J. Zacherl

Vorgelegt über
Prof. Dr. med. vet. R. Köstlin
Chirurgische Tierklinik
der Ludwig-Maximilian-Universität München
Vorstand Prof. Dr. med. vet. U. Matis

Laparoskopische Lebendspender-Nephrektomie und Autotransplantation nach perivaskulär injiziertem Papaverin – Experimentelle Studie am Schwein

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Stefanie Christina Bock

aus
Düsseldorf
München, 2003

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. R. Stolla
Referent: Univ.-Prof. Dr. R. Köstlin
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. R. Wanke

Tag der Promotion: 18. Juli 2003

Meinen Großeltern
als Dank für ihre Liebe und Unterstützung
sowie in Gedenken an meine Mutter

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Schrifttum	2
2.1	Nierenfunktion	2
2.1.1	Nierenaufbau	2
2.1.2	Physiologische Funktionen	3
2.1.2.1	Glomerulum mit Bowman-Kapsel	4
2.1.2.2	Tubulussystem mit Henle-Schleife	4
2.1.2.3	Renale Autoregulation	5
2.1.3	Messparameter der Nierenfunktion	6
2.1.3.1	Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	6
2.1.3.2	Clearance und fraktionelle Ausscheidung	6
2.1.3.3	Renaler Plasmafluss und renaler Blutfluss	6
2.2	Grundlagen der Nierentransplantation	7
2.2.1	Historische Entwicklung	7
2.2.2	Transplantationsarten	7
2.2.3	Aktuelle Situation	8
2.2.4	Chirurgische Formen der Nephrektomie	11
2.2.4.1	Offene Nephrektomie	11
2.2.4.2	Laparoskopische Nephrektomie	11
2.2.4.3	Die retroperitoneoskopische Nephrektomie	13
2.3	Folgen der konventionellen Nephrektomie und Transplantation	14
2.3.1	Für den gesunden Lebendspender	14
2.4	Folgen der laparoskopischen Nephrektomie und Transplantation	15
2.4.1	Für den gesunden Lebendspender	15
2.4.2	Für den Empfänger	16
2.4.2.1	Effekte des Pneumoperitoneums	17
2.4.2.2	Intraabdomineller Druck und Nierenfunktion	18
2.4.2.3	Renale Ischämie	19
2.4.2.4	Chirurgische Besonderheiten	20
2.5	Papaverin und seine Funktion als Vasodilatator	21
2.5.1	Pharmakologie von Papaverin	21
2.5.2	Therapeutische Anwendung	22
2.5.2.1	Prävention arterieller Spasmen (Gefäßverengungen)	22
2.5.2.2	Therapie zerebraler Vasospasmen	23
2.5.2.3	Therapie akuter arterieller Spasmen der Extremitäten	24
2.5.2.4	Erektionsstörungen	25
2.6	Messung der Organdurchblutung	26
2.6.1	Bestimmung des renalen Blutflusses (RBF) mit Mikrosphären	26
2.6.1.1	Radioaktiv-gekoppelte Mikrosphären (RM)	27
2.6.1.2	Farben-gekoppelte Mikrosphären (CM)	27
2.6.1.3	Fluoreszenz-gekoppelte Mikrosphären (FM)	28
2.7	Nierentransplantation in der Tiermedizin	29
3	Eigene Untersuchungen	31
3.1	Zielsetzung	31
3.2	Material und Methoden	31
3.2.1	Versuchstiere	31
3.2.2	Haltungsbedingungen und Vorbereitung	32
3.2.3	Versuchsplan und Gruppeneinteilung	32
3.2.4	Versuchsdurchführung in der Phase I	34
3.2.4.1	Anästhesie	34
3.2.4.1.1	Narkoseeinleitung	34
3.2.4.1.2	Erhaltungsanästhesie und perioperatives Monitoring	34
3.2.4.1.3	Narkoseausleitung und Euthanasie	35
3.2.4.2	Operation, perioperative Medikation und Organkonservierung	35
3.2.4.2.1	Vorbereitende Eingriffe	35
3.2.4.2.2	Okklusion der rechten Nierengefäße und des Ureters	35
3.2.4.2.3.	Laparoskopische Nephrektomie der linken Niere	36
3.2.4.3	Intraoperative Probenentnahme	37

3.2.4.3.1 Kreatinin-Clearance und Urinausscheidungsrate ... 37
3.2.5 Versuchsdurchführung in der Phase II ... 38
3.2.5.1 Anästhesie ... 38
3.2.5.1.1 Narkoseeinleitung, Erhaltungsanästhesie und perioperatives Monitoring ... 38
3.2.5.1.2 Narkoseausleitung und postoperatives Management ... 39
3.2.5.1.3 Euthanasie ... 39
3.2.5.2 Operation, perioperative Medikation und Organkonservierung ... 39
3.2.5.2.1 Vorbereitende Eingriffe ... 39
3.2.5.2.2 Nephrektomie links, Perfusion und Konservierung des Autotransplantats ... 40
3.2.5.2.3 Nephrektomie rechts ... 41
3.2.5.2.4 Autotransplantation ... 41
3.2.5.2.5 Platzierung des ZVK und Versorgung der Gefäßzugänge ... 42
3.2.5.2.6 Intraoperative Probennahme ... 42
3.2.5.3 Verarbeitung der FM-beladenen Proben ... 45
3.2.5.3.1 Transport und Bearbeitungsbehälter (SPU) ... 45
3.2.5.3.2 Lösungen ... 46
3.2.5.3.3 Messvorgang ... 46
3.2.5.3.3.1 Verdauung des Nierengewebes ... 46
3.2.5.3.3.2 Filtration und Spülung ... 47
3.2.5.3.3.3 Farbstoffextraktion und Fluoreszenzbestimmung ... 47
3.2.5.3.3.4 Berechnung des regionalen renalen Blutflusses ... 47
3.2.5.4 Histopathologische Untersuchung ... 48
3.2.5.4.1 Anfertigung und Bearbeitung der Paraffinschnitte ... 48
3.2.5.4.2 Qualitative histopathologische Untersuchung ... 49
3.2.5.5 Statistische Berechnung und Dokumentation ... 49
3.3 Ergebnisse ... 50
3.3.1 Phase I ... 50
3.3.1.1 Operationsdaten ... 50
3.3.1.2 Hämodynamische Daten ... 51
3.3.1.3 Harnausscheidung und Nierenfunktion während der laparoskopischen Spendernephrektomie ... 51
3.3.2 Phase II ... 53
3.3.2.1 Operationsdaten ... 54
3.3.2.2 Hämodynamische Daten ... 55
3.3.2.3 Renaler Blutfluss während der laparoskopischen Spendernephrektomie ... 58
3.3.3 Subgruppe – Autotransplantation ... 63
3.3.3.1.1 OP-Daten der Autotransplantation ... 64
3.3.3.1.2 Harnausscheidung und Nierenfunktion nach der Autotransplantation ... 64
3.3.3.1.3 Hämodynamische Daten und renaler Blutfluss im Autotransplantat ... 66
3.3.3.2 Histopathologische Untersuchung der Autotransplantation ... 68
3.3.3.2.1 Interstitielle Veränderungen ... 69
3.3.3.2.2 Vaskuläre Veränderungen ... 69
3.3.3.2.3 Glomeruläre Veränderungen ... 70
3.3.3.2.4 Tubuläre Veränderungen ... 71
4 Diskussion ... 72
4.1 Nierenfunktion bei der laparoskopischen Nephrektomie unter Einfluss von Papaverin am Schweinemodell ... 75
4.2 Nierendurchblutung bei der laparoskopischen Nephrektomie unter Papaverineinfluss ... 75
4.3 Initialfunktion der Niere nach der Autotransplantation ... 78
4.4 Abschließende Bemerkung zur Studie ... 80
5 Zusammenfassung ... 82
6 Summary ... 83
7 Literaturverzeichnis ... 84
8 Tabellenverzeichnis ... 97
9 Abbildungsverzeichnis ... 98
10 Abkürzungsverzeichnis ... 99
11 Danksagung ... 102
12 Lebenslauf ... 103

1 EINLEITUNG

Seit nunmehr 40 Jahren ist die allogene Nierentransplantation die Therapie der Wahl bei terminaler chronischer Niereninsuffizienz. Problematischerweise stagnieren seit Jahren die Zahlen der postmortalen Organspender. Die mit einer besseren Transplantatfunktion einhergehende Lebendspende wird aufgrund der geringen Anzahl an Lebendspendern seltener durchgeführt als die Totenspende. Mit Einführung der laparoskopischen Nephrektomie zur Lebendspende Mitte der Neunziger Jahre konnte vorwiegend an amerikanischen Zentren der Anteil dieser Spender deutlich erhöht werden. Die Erhöhung zur Spendenbereitschaft mit dieser minimalinvasiven Operationsmethode wird auf die vergleichsweise geringere perioperative Belastung, auf das bessere funktionelle Ergebnis bezüglich der Bauchdeckenfunktion und auf das bessere kosmetische Ergebnis im Vergleich zur offenen Lebendspende zurückgeführt. Allerdings ist eine tendenziell höhere Rate an verzögerter Transplantatfunktion laparoskopisch entnommener Organe beobachtet worden. Als Ursache wird die bei der Entnahme auftretende intraabdominelle Druckerhöhung und Konstriktion der Nierengefäße vermutet. Zusätzlich waren in den anfänglichen Serien nach laparoskopischer Lebendspende beim Empfänger mit dem Transplantatureter assoziierte Komplikationen zu verzeichnen. Diese Beobachtungen legen Nahe, dass die Transplantatqualität durch die laparoskopische Entnahmetechnik beeinträchtigt sein könnte.

Es soll geklärt werden, ob die verminderte Nierendurchblutung, die durch den für die Laparoskopie notwendigen erhöhten intraabdominellen Druck hervorgerufen wird, mit einem lokal applizierten Vasodilatator verbessert werden kann und zu einer Optimierung der Transplantatfunktion nach einer Autotransplantation führt.

Die vorliegende Arbeit ist in zwei experimentelle Abschnitte gegliedert. Zunächst wird die Wirksamkeit des myotropen Spasmolytikums Papaverin auf die Ausscheidungsfunktion der laparoskopisch zu entnehmenden Niere untersucht. Als Parameter für die Nierenfunktion wird die Kreatinin-Clearance berechnet. Im zweiten Abschnitt wird die Nierendurchblutung durch intraventrikulär applizierte fluoreszierende Mikrosphären ermittelt. Des Weiteren werden an einer Subgruppe von Versuchstieren Autotransplantationen durchgeführt, um die initiale Transplantatfunktion nach der laparoskopischen Spendernephrektomie über einen Zeitraum von 24 Stunden zu überprüfen.

2 SCHRIFTTUM

2.1 Nierenfunktion

Die Niere ist das zentrale Ausscheidungsorgan des Körpers. Neben der Exkretion von Stoffwechselendprodukten in Form von Harn konserviert sie Bedarfsstoffe, reguliert den Wasser- und Elektrolythaushalt, sowie den Säuren-Basen-Haushalt und übt endokrine Funktion aus (SCHMIDT und THEWS 2000).

2.1.1 Nierenaufbau

Die Nieren liegen bei Mensch und Schwein retroperitoneal links und rechts der Medianen in Höhe der ersten Lendenwirbel als paarig angelegtes Organ. Sie sind eingebettet in eine Fettkapsel und werden fest umhüllt von einer kollagenfaserigen Bindegewebskapsel. An der medialen Seite ist die Niere zum Nierenhilus eingezogen. Hier treten die Nierengefäße, die *A. renalis* mit Nerven ein, der Harnleiter (Ureter) und die *V.(Vv.) renalis* mit den Lymphgefäßen aus. Das Organ selbst besteht aus der Nierenrinde und dem Nierenmark. Das Mark unterteilt sich in äußeres und inneres Mark. An das Nierenmark schließt sich das Nierenbecken als eigenständiges Organ an. Das Arteriensystem der Niere versorgt jeweils ein Gebiet als sogenannte Endstromarterien, die untereinander keine Anastomosen bilden. Die Blutgefäße besitzen zwei hintereinandergeschaltete Kapillarnetze. Die Glomerulumkapillaren (*Vasa afferentia*) führen nur arterielles Blut. Die peritubulären Kapillaren (*Vasa efferentia*) führen sowohl arterielles als auch venöses Blut und münden in das Venensystem der Niere. Die Venen verlaufen entlang der Arterien und bilden untereinander Anastomosen aus (NICKEL et al. 1995, BENNIGHOFF und DRENCKHAHN 2003,)

Die Nieren von Mensch und Schwein unterscheiden sich in ihrem Aufbau nur unwesentlich voneinander (siehe Tab. 1):

Tabelle 1: Nephrologische Daten von Mensch und Schwein

	Mensch	**Schwein**
Anlage	paarig*	paarig^{+}
Form	bohnenförmig*	bohnenförmig^{+}
Aufbau	glatt, mehrwarzig*	glatt, mehrwarzig^{+}
Nephronzahl Mio./Niere	1*	1,2^{+}
Serumkreatininspiegel mg/dl	1,2-1,4$^{\bullet}$	1,1-1,3$^{\blacklozenge}$

*** - nach BENNIGHOFF und DRENCKHAHN 2003**

• - nach SCHMIDT und THEWS 2000

+ - nach NICKEL et al. 1995

♦ - nach LÖSCHER et al. 1997, ENGELHARDT und BREVES 2000

Auch andere physiologische Körperfunktionen, wie zum Beispiel die Herzfrequenz, sind miteinander vergleichbar (siehe Tab. 2):

Tabelle 2: Kardiovaskuläre Daten von Mensch und Schwein

	Mensch	Schwein
Herzfrequenz/ Minute bei Juvenilen	85-100•	80-92♦
Mittlere arterieller Druck in mmHg bei Juvenilen	75-95•	70-90♦
Flüssigkeitsbedarf ml/d/kg bei Juvenilen	40-60•	60♦

• - nach SCHMIDT und THEWS 2000

♦ - nach LÖSCHER et al. 1997, ENGELHARDT und BREVES 2000

2.1.2 Physiologische Funktionen

Die Funktionseinheit der Niere ist das Nephron bestehend aus dem zuführenden Gefäß, dem Glomerulum mit der Bowman-Kapsel und dem Tubulussystem (siehe Abb. 1). Das Tubulussystem setzt sich zusammen aus proximalem Tubulus, Henle-Schleife, distalem Tubulus, Verbindungsstück und Sammelrohr (ENGELHARDT und BREVES 2000).

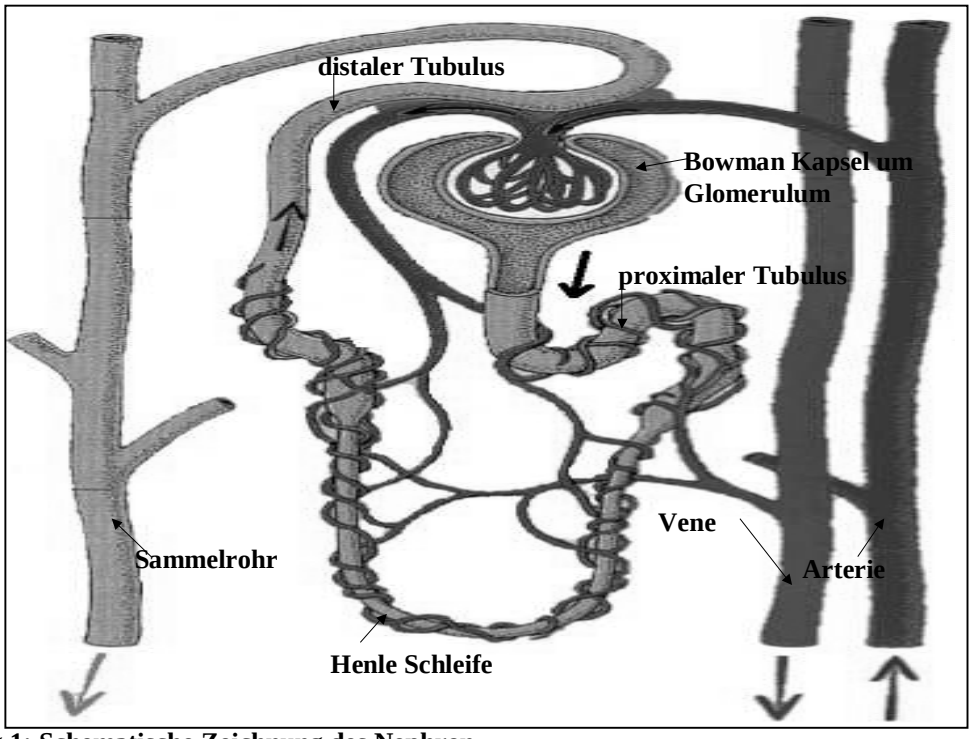


Abbildung 1: Schematische Zeichnung des Nephron
(nach der IV medizinischen Klinik der Universität Erlangen)

2.1.2.1 Glomerulum mit Bowman-Kapsel

Das Glomerulum fungiert als Ultrafilter zur Bildung des Primärurins. Durch den Filtrationsdruck werden pro Tag circa 150 Liter Plasmaflüssigkeit in den proximalen Tubulus gepresst. Die Menge, die tatsächlich durch die Glomerulummembran filtriert werden kann, nennt man Ultrafiltrationskoeffizient. Dieser ist abhängig von der Größe der Filtrationsfläche, der hydraulischen Leitfähigkeit und dem effektiven Filtrationsdruck. Der effektive Filtrationsdruck setzt sich zusammen aus der Druckdifferenz von hydrostatischem Druck (Blutdruck) und kolloidosmotischem Druck (aufgebaut durch die negativ geladenen Proteine im Blut), die zwischen Glomerulumkapillare und glomerulärem Kapselraum entsteht. Dadurch ist der glomeruläre Filter selektiv permeabel und damit durchlässig für gelöste Bestandteile der Blutflüssigkeit. Für große und negativ geladene Bestandteile des Blutes (z.B. Proteine) ist der intakte Filter undurchlässig (SCHMIDT und THEWS 2000).

2.1.2.2 Tubulussystem mit Henle-Schleife

Im Tubulussystem der Niere werden 99% des filtrierten Wassers (H_2O) und 90% der gelösten Substanzen wieder resorbiert. Daneben werden aktiv Stoffe wie Arzneimittel, Gifte (Harnsäure, Ammoniumionen, Oxalate u.a.) und Fremdstoffe über Transportmechanismen ins Tubulussystem sezerniert (SCHMIDT und THEWS 2000, ENGELHARDT und BREVES 2000):

- Proximaler Tubulus

Der proximale Tubulus weist eine hohe Transportkapazität auf. Hier werden 2/3 des filtrierten Wassers, 95% des filtrierten Bicarbonats und 100% der filtrierten Glukose und Aminosäuren resorbiert. Gleichzeitig kommt es zur Sezernierung von Säuren und Basen. Zum Großteil laufen Resorption und Sezernierung über Natrium (Na^+) gekoppelte Transportprozesse ab. Diese Transportprozesse werden durch den steilen elektrochemischen Gradienten für Na^+ aus dem Extrazellulärraum in die Zelle ermöglicht. Aufgebaut wird dieser Gradient über das Enzym Na^+/K^+-ATPase (Adenosintriphosphatase), das Natrium im Austausch für Kalium (K^+) aus der Zelle pumpt.

- Henle-Schleife

Die Henle-Schleife dient der Harnkonzentrierung. Mit Aufrechterhaltung des hyperosmolaren Nierenmarkmilieus wird die Konzentrierungsfähigkeit der Niere möglich. Der Anfangsteil der Schleife ist undurchlässig für H_2O. Hier werden Na^+-, Chlorid- (Cl^-) und in geringem Maße K^+-Ionen resorbiert. Dadurch sammeln sich diese Ionen im Gefäßsystem des Nierenmarks an

und können im distalen Tubulusabschnitt passiv H_2O nachziehen. Dieser Mechanismus wird auch Gegenstromprinzip genannt.

- Distaler Tubulus und Sammelrohrsystem

Im distalen Tubulus und im Sammelrohr wird die Feineinstellung der Urinzusammensetzung vorgenommen. Na^+- und Calciumionen (Ca^{2+}) werden resorbiert, K^+-, Cl^-- und Wasserstoffionen (H^+) werden sezerniert. Im Sammelrohr folgt Wasser passiv dem osmotischen Gradienten. Das H_2O gelangt durch Wasserkanäle zurück ins Blut. Diese Wasserkanäle werden unter Einfluss des Antidiuretischen Hormons (ADH) vermehrt gebildet.

2.1.2.3 Renale Autoregulation

Die renale Durchblutung und die glomeruläre Filtration bleiben bei Änderung des Blutdruckes weitgehend konstant, da die Niere die Fähigkeit zur Autoregulation hat. So reagieren die Nierengefäße bei einem Anstieg des intramuralen Druckes (Druck der auf die Gefäßwand bei Blutdruckanstieg wirkt) mit einer myogenen Vasokonstriktion. Darunter versteht man den sogenannten Bayliss-Effekt, der zu einer Verengung der Gefäße über die Gefäßmuskulatur führt. Auf diese Weise erfolgt eine Anpassung des Widerstandes an den jeweiligen Perfusionsdruck. Als Regulationsmechanismus bei Mangeldurchblutung des Nierenmarks setzt die Niere Prostaglandine frei. Deren vasodilatatorische bzw. gefäßerweiternde Wirkung manifestiert sich besonders im Mark. Beim tubuloglomerulärem Feedback führt ein hoher Natriumspiegel im distalen Tubulus zu einer Reaktion an dem zuführenden Gefäß. Es kommt zu einer Gefäßverengung, die zu einer Senkung der glomerulären Filtrationsrate führt. Dadurch wird die Filtration von Elektrolyten eingeschränkt und ein Verlust dieser verhindert.

Als übergeordneter Regulationsmechanismus funktioniert das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Bei Blutdruckabfall in der Niere oder unter Einfluss des Sympathikus wird von der Niere Renin freigesetzt. In der Leber spaltet Renin Angiotensin I von seinem Vorläuferprotein Angiotensinogen ab. Das ubiquitär vorkommende angiotensin converting encyme (ACE) bildet daraus Angiotensin II. Dieses führt zur Vasokonstriktion, zur tubulären Na^+-Resorption sowie zur Ausschüttung von Aldosteron und ADH. Über ADH wird vermehrt Wasser resorbiert. Aldosteron steigert die Kochsalzresorption und damit auch die Wasserresorption (SCHMIDT und THEWS 2000, ENGELHARDT und BREVES 2000). Die Niere ist mit einem komplexen System zur Blutdruckregulation ausgerüstet, welches sich optimal an physiologische Kreislaufbedingungen angepasst.

2.1.3 Messparameter der Nierenfunktion

2.1.3.1 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Substanzen, die frei aus dem Blut filtriert werden, weisen im Urin praktisch die gleiche Konzentration auf wie im Blutplasma (P in mmol/l). Werden sie in den Tubuli weder resorbiert noch sezerniert, dann ist ihre Ausscheidung gleich der filtrierten Menge. Unter Berücksichtigung der Konzentration der Substanz im Urin (U in mmol/l) und der Urinmenge (V_U in ml/min) kann die GFR berechnet werden: GFR = $U*V_U/P$ (in ml/min). Eine Substanz, die ständig über die Niere ausgeschieden wird und dabei kaum im Tubulus transportiert wird, ist Kreatinin. Es entsteht aus Kreatin und wird physiologisch in der Muskulatur gebildet (ENGELHARDT und BREVES 2000). Anhand der GFR von Kreatinin kann eine Aussage über die Nierenfunktion getroffen werden.

2.1.3.2 Clearance und fraktionelle Ausscheidung

Die filtrierte Menge von Kreatinin wird gänzlich ausgeschieden. Das Plasmavolumen, das von Kreatinin "geklärt" wurde (Clearance), entspricht somit der GFR. Bei Substanzen, die teilweise resorbiert werden, ist die renale Clearance kleiner als die GFR. Bei Substanzen die sezerniert werden, ist die Clearance größer als die GFR. Das Verhältnis der Clearance einer Substanz zur GFR wird fraktionelle Ausscheidung genannt. Die fraktionelle Ausscheidung von Kreatinin ist somit 1 (SCHMIDT und THEWS 2000). Das Verhältnis lässt eine Aussage über die tatsächliche Ausscheidungsmenge und die resorbierten und sezernierten Anteile einer Substanz zu. Eine vom Normalwert abweichende Kreatinin-Clearance ist Indiz für eine Funktionsstörung der Niere.

2.1.3.3 Renaler Plasmafluss und renaler Blutfluss

Der renale Plasmafluss (RPF) ist das die Niere pro Zeiteinheit passierende Volumen. Für Substanzen die vollständig sezerniert werden (Filtration im Glomerulum + Sezernierung der restlichen Plasmakonzentration im Tubulus) ist die renale Clearance somit identisch mit dem RPF. Übersteigt die im renalen Plasma antransportierte Substanz die maximale Sekretionsrate (Überlastung des Transportmechanismus), dann ist die renale Clearance geringer als der RPF. Aus dem Quotienten von RPF und dem Hämatokrit (Hkt) kann der renale Blutfluss (RBF) errechnet werden: RBF = RPF / (1-Hkt.) (ENGELHARDT und BREVES 2000). Der Blutfluss kann in einzelnen Organen wie der Niere auch mit Hilfe von fluoreszenten Mikrosphären gemessen werden. Diese werden in den linken Ventrikel appliziert, damit eine Ver-

teilung im gesamten Kreislauf erfolgt (THEIN et al. 2000). Mit Hilfe dieser Methode wird die veränderte Durchblutung der Niere nach Arzneimittelgabe (z.B. Papaverin) erfasst.

2.2 Grundlagen der Nierentransplantation

Garanten für eine erfolgreiche Nierentransplantation sind eine ausgefeilte chirurgische Technik, eine adäquate Nierenkonservierung, optimale Gewebetypisierung, sorgsame peri- und postoperative Betreuung und eine adäquate immunsuppressive Therapie (PETRISCH et al. 1994).

2.2.1 Historische Entwicklung

Die erste erfolgreiche experimentelle Nierentransplantation wurde 1902 von ULLMANN durchgeführt (zitiert nach PETRISCH et al. 1994). Allerdings konnte noch nach Jahrzehnten die Abstoßungsreaktion (Allotransplantatreaktion) des Empfängers gegen das Spenderorgan nicht verhindert werden (CRUSE und LEWIS 1999). Eine erfolgreiche Transplantation zwischen eineiigen Zwillingen wurde 1954 in den USA durchgeführt (MERRILL et al. 1956). Erstmals funktionierte die transplantierte Niere des Empfängers auch noch nach einem Jahr. Mit Etablierung des chirurgischen Verfahrens und dem ansteigenden Wissen über die Abstoßungsbiologie und die immunsuppressive Therapie nahm die Zahl der Nierentransplantationen zu. So wurden Anfang der 70er Jahre die ersten Langzeitstudien nach einer Nierentransplantation veröffentlicht (FARRELL et al. 1973, SPANOS et al. 1974).
Der endoskopische Zugang zur Niere gelang zunächst per Lumboskopie (SOMMERKAMP 1974). Hier wurde erstmals über eine minimale dorsale Inzision die Möglichkeit gewährt, Nierenbiopsien ohne Eröffnung der Bauchhöhle zu entnehmen. Die erste laparoskopische Nephrektomie wurde 1990 von CLAYMAN und Mitarbeitern durchführt (CLAYMAN et al. 1991). 1994 wurde die erste laparoskopische Nephrektomie mit Autotransplantation am Schwein durchgeführt (GILL et al. 1994). Bereits ein Jahr später erfolgte beim Menschen die erste laparoskopische Nephrektomie zur Lebendspende mit anschließender Transplantation (RATNER et al. 1995). Mittlerweile wird die laparoskopische Spendernephrektomie an vielen Transplantationszentren angeboten (RASSWEILER et al. 2001).

2.2.2 Transplantationsarten

Je nach Wahl des Transplantationsmusters unterscheidet man zwischen einer orthotopen und einer heterotopen Transplantation. Bei der orthotopen Transplantation wird das Organ beim Empfänger an den Ort seiner ursprünglichen anatomischen Lage verpflanzt. Dies ist bei Le-

bertransplantationen der Fall. Bei der heterotopen Transplantation stimmt der Ort der Implantation nicht mit dem der physiologischen anatomischen Lage überein (CRUSE und LEWIS 1999). So wird bei einer Nierentransplantation diese nach Möglichkeit in der kontralateralen Beckengrube (*Fossa iliaca*) an die Beckengefäße anastomosiert (linke Niere in rechter *Fossa iliaca* und umgekehrt).

Immunologisch unterscheidet man die Auto-, Iso-, Allo-, und Xenotransplantation. Bei einer Autotransplantation stammt das transplantierte Gewebe vom selben Individuum. Wird das Gewebe zwischen genetisch identischen Individuen, wie es bei eineiigen Zwillingen der Fall ist, übertragen, so handelt es sich um eine Isotransplantation. Allotransplantation bedeutet die Gewebe- oder Organübertragung zwischen genetisch verschiedenen Individuen der gleichen Spezies. Eine Organverpflanzung zwischen zwei verschiedenen Spezies (z.B. von der Maus auf die Ratte) nennt man Xenotransplantation (KLEIN 1991).

Um die Erfolgsrate bei einer Transplantation zu erhöhen wird seit den 60er Jahren eine Gewebetypisierung (tissue typing) anhand des human leucocyte antigen system (HLA-System) durchgeführt. Seit dieser Zeit wird auch eine Leukozytenmischkultur (mixed lymphocyte culture = MLC) angesetzt. Mit beiden Verfahren soll der Grad der Übereinstimmung der individualspezifischen Oberflächenmerkmale der Zellen von Spender und Empfänger erfasst werden (CRUSE und LEWIS 1999). Bei einer Autotransplantation (Spender = Empfänger) kann man die Allotransplantationsimmunologie jedoch vernachlässigen, da keine Abstoßungsreaktionen auftreten.

2.2.3 Aktuelle Situation

Die Nierentransplantation ist die Therapie der Wahl bei chronischem Nierenversagen. Es gibt verschiedene Ursachen für ein chronisches Nierenversagen, die eine Nierentransplantation notwendig machen (siehe Tab. 3). Im Idealfall sollte die Nierentransplantation statt einer Hämodialyse durchgeführt werden. Gewöhnlich ist die Lebensqualität bei einer Nierenerkrankung im Endstadium schon verschlechtert, noch bevor eine Dialyse notwendig wird. Natürlich muss für solch eine schnelle Nierentransplantation eine ausreichende Spenderkapazität vorhanden sein (MATAS et al. 2001). Als Überbrückung der Wartezeit bei nicht vorhandenem Spender dient die Hämodialyse. Über ein Dialysegerät werden die anflutenden toxischen Abfallprodukte aus dem Blut entfernt. Die Behandlung bindet den Patienten sehr stark, da sie zwei- bis dreimal pro Woche für jeweils 4 bis 5 Stunden durchgeführt werden muss. Mit nachteiligen Nebenwirkungen wie Anämie, Unfruchtbarkeit, Impotenz und Infektionen ist zu rechnen (KLEIN 1991). Somit ist die Nierentransplantation für den Patienten

die Therapie der Wahl, da bei erfolgreicher Durchführung die Rückkehr in ein "normales Leben" gegeben ist.

Tabelle 3: Indikation für eine Nierentransplantation (nach DSO 2000)

Indikation für eine Nierentransplantation 2000 in der BRD	
Glomerulonephritis	21,1%
Diabetische Nephropathie	13,9%
Zystenniere	14,6%
Interstitielle Nierenerkrankung	14,0%
Vaskuläre Erkrankungen	8,0%
Immunologische Systemerkrankungen	1,6%
Congenitale Veränderungen	1,3%
Hereditäre Nierenerkrankungen	1,8%
HUS-hämolytisch-urämisches Syndrom	0,7%
Amyloid- u. Plasmozytomnieren	0,7%
Andere	22,3%

Als Nierenspender kommen hirntote Patienten in Frage, denen beide Nieren entnommen werden, und Lebendspender, denen eine Niere entnommen wird. Bei den Lebendspendern handelt es sich in der Regel um nahe Verwandte, wie Eltern, Geschwister oder Kinder des betroffenen Erkrankten. Die Fünfjahresfunktionsrate eines Nierentransplantats liegt mit knapp durchschnittlich 80% bei der Lebendspende deutlich höher als der Vergleichswert bei der Totenspende mit durchschnittlich 65% (DSO 2000). International ist die Differenz mit 86,6% zu 61,9% noch höher (UNOS 2000). Eine Langzeitstudie an der Universität von Minnesota bestätigt diese Zahlen. Bei über 2.500 durchgeführten Nierentransplantationen in über 30 Jahren beträgt die fünfjährige Überlebensrate des Transplantats bei Lebendspende ca. 77% und bei Totenspende ca. 58%. Durch die fortschreitende medizinische Entwicklung verbesserten sich diese Werte nach einer Lebendspende ganz erheblich. Hat das Transplantat in den 60er Jahren bei ca. 61% fünf Jahre funktioniert, war es in den 90er Jahren bei ca. 87% der Fall (MATAS et al. 2001). Zwar steigt die Anzahl der erfolgreichen Transplantationen, doch die Zahl der tatsächlich durchgeführten Transplantationen stagniert seit Jahren. Gleichzeitig steigt die Anzahl der Patienten die auf eine Transplantation warten. Dies liegt im Wesentlichen an der sich wenig ändernden Anzahl postmortaler Organentnahmen und an einer gleichbleibenden Zahl von Lebendspendern (RASSWEILER et al. 2001). Heutzutage hat die Organspenderknappheit kritische Ausmaße erreicht. Ende 2000 warteten in Deutschland 11.973 Nierenkranke auf eine Spenderniere. Im gleichen Jahr wurde nur 18,5% der Betroffenen (siehe Abb. 2) eine Niere transplantiert. Von den Transplantationen waren nur 15,6% von

Lebendspendern (DSO 2000). Damit ist der Anteil der durchgeführten Lebendnierenspenden im internationalen Vergleich sehr niedrig: USA 40%, Schweden 35%, Niederlande 28% (UNOS 2000, RASSWEILER et al. 2001). In den USA ist die Bereitschaft zur Nierenspende größer. Von 47.831 Nierenkranken Menschen bekamen 28% eine Niere transplantiert. Der Anteil der Transplantationen nach Lebendspende betrug dabei 40% (UNOS 2000).

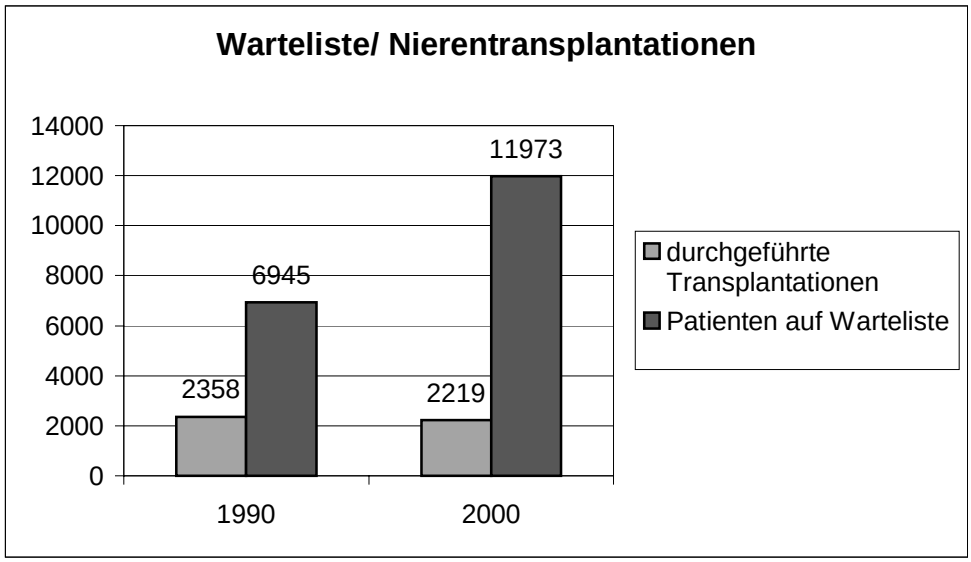


Abbildung 2: Warteliste und Nierentransplantationen in der BRD (nach DSO 2000)

Verschiedene Strategien wurden in den letzten zehn Jahren zur Lösung dieses weltweit bestehenden Problems vorgeschlagen. Die Lebendspendertransplantation ist die beste Alternative bei Nieren- und Lebertransplantationen, um die generelle Organknappheit zu senken. Dort wo die Lebendspende gefördert wurde, führte sie zu einer erfolgreichen Erweiterung des Spenderpools (SHAFIZADEH et al. 2000). Die Lebendtransplantation der Niere macht dabei den Großteil aller Lebendtransplantationen aus (BONHAM et al. 2001). In Deutschland ist die Lebendspende gegenüber der postmortalen Spende subsidiär. Sie ist nach § 8 Abs. 1 Satz 1 Nr. 3 des Transplantationsgesetzes nur zulässig, wenn kein geeignetes Organ eines Verstorbenen zur Verfügung steht. Daneben muss der Spender volljährig und umfassend über die Risiken aufgeklärt sein. Der Gefahr, dass über die Lebendspende ein verdeckter Organhandel möglich werden könnte, begegnet der Gesetzgeber mit dem § 8 Abs. 1 Satz 2 des Transplantationsgesetztes. Eine Übertragung nicht regenerativer Organe (wie der Niere) darf ausschließlich auf Verwandte ersten und zweiten Grades, Ehegatten, Verlobte und "Personen, die dem Spender in besonderer persönlicher Verbundenheit offenkundig nahe stehen" erfolgen. Nach § 8 Abs. 3 des Transplantationsgesetzes sind Spender und Empfänger bereit, sich an einer ärztlichen empfohlenen Nachbetreuung zu beteiligen. Außerdem prüft eine Kommission die Freiwilligkeit der Spende bzw. dass kein möglicher Organhandel vorliegt (KÜHN 1998).

Dennoch sollte innerhalb der gegebenen Rahmenbedingungen des Transplantationsgesetzes die Lebendspende forciert werden. Dafür ist eine umfassende Aufklärung zur Lebendnierenspende und deren verschiedenen operativen Formen nötig.

2.2.4 Chirurgische Formen der Nephrektomie

2.2.4.1 Offene Nephrektomie

Die offene Nephrektomie ist seit Jahrzehnten die Standardmethode zur Entnahme einer Niere. Diese Vorgehensweise ist effizient und sicher. Die Niere kann in einem optimalen Zustand entnommen werden, ohne von der warmen Ischämie in ihrer Funktion beeinträchtigt zu werden. Unter der warmen Ischämie versteht man die Zeit vom Abklemmen der Nierenarterie bis zum Zeitpunkt der vollständigen Nierenperfusion mit einer kalten (4 °C) Organpräservationslösung (GILL et al. 1994). Durch die minimale warme Ischämiezeit bei der offenen Nierenentnahme wird die Niere dem Empfänger in einem optimalen Zustand implantiert (BONHAM et al. 2001). Bei der Entnahme der Niere unterscheidet man zwischen dem transperitonealen und dem retroperitonealen Zugang, wobei Ersterer heute seltener angewendet wird (RASSWEILER et al. 2001). Der retroperitoneale Zugang ist mit einer größeren Sicherheit für den Spender verbunden, wie zahlreiche Studien belegen (JOHNSON et al. 1997, RATNER et al. 1997 a, FOSS et al. 1998, NOGUEIRA et al. 1999).

Nach MERRILL (1956) und STARZL (1964) erfolgt in Seitenlage ein Schnitt in der Flankengegend. Über das Retroperitoneum wird die Niere von Faszie, Fett und Bindegewebskapsel befreit. Nach Freipräparation der Nierengefäße werden diese abgeklemmt und durchtrennt. Die Niere wird mit Organpräservationslösung gespült und bis zur Transplantation gekühlt.

2.2.4.2 Laparoskopische Nephrektomie

Die laparoskopische Nephrektomie als Lebendspende ist das Resultat der angewandten Weiterentwicklung minimal-invasiver Techniken zur Verbesserung komplexer Operationsverfahren (RATNER et al.1997 b). Die technischen Vorteile und der ansteigende Erfolg bei anderen laparoskopischen Verfahren gaben somit den Anstoß zur Entwicklung der minimal-invasiven Lebendnierenspende (LEVENTHAL et al. 2000).

Die erste laparoskopische Nephrektomie mit einer Autotransplantation fand 1994 an einem Schwein statt. Nach CO_2-Insufflation zur Herstellung eines Pneumoperitoneums wurden die laparoskopischen Zugänge im Abdomen platziert. Dann wurden auf laparoskopischem Wege

die Niere freipräpariert, die Nierengefäße und der Ureter abgeklemmt. Durch eine mediane Inzision vor dem Becken wurde die Niere mit einer eingeführten Doppelschlinge entnommen (GILL et al. 1994). Zur besseren Entnahme der Niere wird mittlerweile ein Bergebeutel benutzt. Durch diesen wird das Organ ohne weitere manuelle Manipulation entnommen (FLOWERS et al. 1997). Die erste laparoskopische Nephrektomie als Lebendspende am Menschen fand 1995 statt (RATNER et al. 1995). Bis zu diesem Zeitpunkt wurden mit der Laparoskopie nur kleine Organe oder Gewebeteile entnommen (z.B. Gallenblase). Ganze Organe mussten noch im Körper zerkleinert werden (CLAYMAN et al. 1992).

Auch bei der laparoskopischen Nephrektomie findet sich der trans- und der retroperitoneale Zugang. Die mehrheitlich durchgeführte Methode erfolgt über den transperitonealen Zugang. Dabei erfolgt, wie schon bei CLAYMAN und Mitarbeitern 1991 beschrieben, eine Umlagerung des Patienten von Rücken- in Seitenlage mit Beginn des Pneumoperitoneums (CLAYMAN et al. 1991).

Die Operation beginnt mit dem Plazieren der Arbeitstrokare. Dann wird transperitoneal ein Pneumoperitoneum mit Hilfe einer Veress-Nadel (z.B. von Surgineedle®, Fa. Auto Suture, Elancourt, Frankreich) hergestellt. Zur besseren Übersicht erfolgt die Mobilisation von linkem Kolon und Milz. Um an die Nierengefäße und den Ureter zu gelangen, wird die Nierenfaszie und das Fettgewebe abpräpariert. Zur Bergung der Niere wird in der Medianen über eine 60 mm langen Schnitt der Bergebeutel eingeführt. Dabei ist das Pneumoperitoneum aufrechtzuerhalten. Nacheinander werden Ureter, Nierenarterie und Nierenvene mit Clips geheftet und zerschnitten. Während der Manipulation der Arterie wird zur Minimierung von Gefäßspasmen örtlich in die Gefäßadventitia Papaverin injiziert. Mit dem proximalen Abklemmen beginnt die warme Ischämiezeit. Im Entnahmesack wird die Niere in der Medianen entnommen. Nun wird die Nierenarterie sondiert und mit gekühlter Lösung perfundiert. Die Kontrolle des Effluates (Ausfluss) aus der Nierenvene beendet die warme Ischämiezeit (FLOWERS et al. 1997). Einige Zentren bevorzugen eine hand-assistierte Vorgehensweise, bei der nach der endoskopischen Präparation die Niere durch die gasdicht eingeführte Hand des Operateurs entnommen wird. Auf diesem Wege kann die Niere schneller entnommen werden als per Bergebeutel. Als nachteilig ist die vergrößerte Inzision von 7 bis 8 cm vor dem Becken anzusehen, durch welche die Hand des Operateurs passen muss. Hier kann eine verschlechterte Wundheilung die Folge sein (WOLF et al. 1998).

Doch nicht nur im Bereich der Nierentransplantation ist die laparoskopische Nephrektomie eine Bereicherung der Medizin. Die laparoskopische Nephrektomie muss als attraktive, durchführbare Therapie und als Alternative zur konventionellen offenen Methode für benigne

Nierenerkrankungen in Betracht gezogen werden. Der Vorteil eines wenig-invasiven chirurgischen Zugangs zu nephrologischen Erkrankungen manifestiert sich im Patientenkomfort, verbesserten kosmetischen Resultaten und einer kürzeren Genesungsphase (RASSWEILER et al. 1998). Außerdem treten nach offener Nephrektomie häufig Beschwerden an der Bauchdeckeninzision auf, wie z.B. Narbenschmerzen, Narbenbruch, Asymmetrie der Bauchdeckenmuskulatur bis hin zur einseitigen Atonie und Atrophie (DUNN et al. 1986, BLOHME et al. 1992). Die mit der Bauchdecke assoziierten Beschwerden lassen sich durch den laparoskopischen Zugang weitestgehend vermeiden.

Generell steigert die laparoskopische Nephrektomie die Bereitschaft zur Lebendnierenspende. Nach einer Studie hätten sich 25% der Lebendspender ohne diese Möglichkeit nicht zur Spende bereitgefunden. Als Gründe wurden finanzielle Einbuße im Beruf, Angst vor postoperativen Schmerzen und die Sorgfaltspflicht den eigenen Kindern gegenüber angegeben (RATNER et al. 1997 a). So wird zum Beispiel seit der Einführung der laparoskopischen Lebendspende am Department of Urology and Section of Transplantation der Universität von Tulane (in New Orleans, U.S.A) gar nicht mehr auf die Standardmethode zurückgegriffen (RUIZ-DEYA et al. 2001).

2.2.4.3 Die retroperitoneoskopische Nephrektomie

WEINBERG und SMITH haben 1988 versucht, eine embolisierte Schweineniere auf perkutanem retroperitonealem Wege zu entfernen. Ihre Bemühung wurde durch eine Dickdarmverletzung verkompliziert (WEINBERG und SMITH 1988). Im Tierversuch wurden gute Erfolge mit der retroperitonealen laparoskopischen Nephrektomie erzielt. Bei der klinischen Anwendung kam es jedoch zu Schwierigkeiten. Probleme ergaben sich beim Aufrechterhalten eines Pneumoretroperitoneums mit CO_2. Dies führte zu einer suboptimalen endoskopischen Übersicht (KERBL et al. 1993). YANG führte 1994 die erste retroperitoneoskopische Lebendnierenspende beim Menschen durch (YANG et al. 1995).

Die Operation in Seitenlage beginnt mit der digitalen Vorpräparation des Retroperitonealraums und der Herstellung des Pneumoretroperitoneums. Nach Inzision der *Fascia renalis* unter Sichtkontakt zum Psoasmuskels, wird der Nierenhilus mit den Gefäßen dargestellt. Nun erfolgt die Freipräparation der Niere innerhalb der Fettkapsel. Nach der Ureterisolierung wird der Harnleiter in Höhe der Uretergefäßkreuzung abgesetzt. Über eine 60 bis 80 mm Hautinzision im Bereich des Unterbauches erfolgt ein muskelschonender Wechselschnitt ins Retroperitoneum. Hier führt der Operateur seine Hand gasabdichtend mit dem Unterarm ein, um unter videoendoskopischer Kontrolle die Nierengefäße freizupräparieren. Die Nierengefäße werden doppelt geklippt und direkt per Endoschere durchtrennt. Mit dem proximalen Ab-

klemmen der Arterie beginnt die warme Ischämiezeit. Die Bergung der Niere erfolgt per Hand. Die Niere wird über die *A. renalis* perfundiert und mit dem Austritt des Effluates aus der *V. renalis* endet die warme Ischämiezeit (RASSWEILER et al. 2001). Statt per Handassistenz kann die Niere auch per Retraktor (Wundhaken), einem modifizierten Operationshaken, geborgen werden (YANG et al. 1995). Somit unterscheidet man streng genommen die retroperitoneale Laparoskopie mit und ohne Handassistenz. Als Komplikation kann es zur Ausbildung eines Pneumothorax kommen (RASSWEILER et al. 1998). Im Tierversuch zeigt sich, dass über den retroperitonealen Zugang die CO_2-Absorption höher ist als bei einer intraperitonealen CO_2-Insufflation. Dabei ist der Druck mit 20 mmHg in beiden Versuchsansätzen gleich hoch. Der nachteilige Effekt auf die Nierenfunktion ist jedoch in erster Linie dem hohen intraabdominellen Druck zuzuschreiben (MC DOUGALL et al. 1996, siehe auch Kapitel 2.5.1).

Die Retroperitoneoskopie kann auch ohne Gaszufuhr durchgeführt werden. Dabei wird der retroperitoneale Raum mit Retraktoren vergrößert. Der Bauchwandrand wird durch einen Rahmen gehalten, so dass unter videoendoskopischer Hilfe alle Strukturen sichtbar werden. Bei dieser Technik kann man mit dem herkömmlichen chirurgischen Instrumentarium arbeiten und braucht keine speziellen endoskopischen Instrumente (SUZUKI et al. 1997). Ohne Gaszufuhr ist das Sichtfeld im relativ kleinen Operationsgebiet dennoch immer eingeschränkt, so dass diese Form der Nierenentnahme nur vereinzelt angewandt wird (MERLIN et al. 2000, RASSWEILER et al. 2001). Die retroperitoneale laparoskopische Nephrektomie wird insgesamt seltener durchgeführt, als die transperitoneale laparoskopische Nierenentnahme.

2.3 Folgen der konventionellen Nephrektomie und Transplantation

2.3.1 Für den gesunden Lebendspender

Der gesunde Lebendspender geht mit seiner Nierenspende eine große Operation ein, die für ihn selbst nicht notwendig ist (MATAS et al. 2001). Bei dem Spender kann es zu verschiedenen Komplikationen kommen, über die er genau aufzuklären ist. Als intraoperative Komplikationen treten Blutungen, Milzläsion, Harnleiterläsion oder ein Pneumothorax auf. Postoperativ kann es zur Wundinfektion, Lungenentzündung, Harnwegsinfektion, Luftembolie und Hernienbildung sowie zum Darmverschluss kommen. Die Gesamtmorbidität liegt zwischen 9-35%, im Mittel bei 19,2% (RASSWEILER et al. 2001). Die Langzeitmorbidität rangiert um 15-20% und höher (FLOWERS et al. 1997). Die Mortalität beträgt aber nur annähernd 0,03% (NAJARIAN et al. 1992). Die Rückkehr zu körperlicher Aktivität dauert bei der offenen Methode relativ lange. Im Schnitt vergehen 27 Tage bis zur Aufnahme von

Hausarbeit. 32 Tage dauert es bis das Autofahren möglich ist und 46 Tage bis der Spender die volle Berufsfähigkeit erreicht (FLOWERS et al. 1997).

Eine Studie zeigt, dass das Leben mit nur einer Niere zu keiner Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens führt. Kinder, die mit einer Niere geboren werden, leben ein "normales Leben" (JONES et al. 1993 b). Kinder und Erwachsene, denen eine Niere aufgrund eines Tumors oder eines Traumas entfernt werden musste, sind in ihrer Lebensqualität nicht beeinträchtigt. Voraussetzung ist das Vorhandensein einer gesunden Niere. Lebendspender zeigen auch nach 20-30 Jahren keine gehäuften Nierenerkrankungen im direkten Vergleich zu Geschwistern, die nicht gespendet haben (NAJARIAN et al. 1992). Potentielle Lebendspender werden einer Vielzahl von Untersuchungen unterzogen, um zukünftige Gesundheitsbeschwerden durch eine Spende zu vermeiden. Dabei werden auch latente Krankheitsstadien erkannt. Auf diesem Wege konnten verfrüht Nierensteine, Lungenbeschwerden, Herz-Kreislauf-Beschwerden und latenter Diabetes entdeckt werden (JONES et al. 1993 a).

Nach erfolgter Lebendspende gibt ein Großteil der Befragten an, sich retrospektiv nochmals für die Organspende zu entscheiden. Die Spender sprechen von einer für sie verbesserten Lebensqualität aufgrund der Einwilligung zur Nierenspende, die über Jahre anhält. Nur 4% der Befragten bedauert die Spende und würde nicht noch einmal eine Niere spenden. Auffällig an diesen 4% ist, dass sie die Erfahrung als sehr belastend empfunden haben. Des Weiteren sind Spender und Empfänger in der Regel keine Verwandten 1. Grades. Bei einem Teil der 4% ist der Empfänger innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation verstorben (JOHNSON et al. 1999).

2.4 Folgen der laparoskopischen Nephrektomie und Transplantation

2.4.1 Für den gesunden Lebendspender

Verglichen mit der offenen Methode zeigt die laparoskopische Methode einige Vorteile für den Spender. Es kommt zu geringeren postoperativen Schmerzen. Der Krankenhausaufenthalt des Spenders verkürzt sich. Mit dem Eingriff ist eine verringerte Morbidität verbunden. Die Rückkehr zu normalen Aktivitäten erfolgt schneller. Auch ist das sichtbare kosmetische Ergebnis sehr gut (SCHULAM et al. 1996). Nach einer laparoskopischen Nephrektomie für eine Transplantation werden die Spender in der Regel eine Woche mit Analgetika behandelt. Im Vergleich dazu benötigen die Patienten der Standardmethode eine Schmerzmedikation über vier Wochen. Ebenso verhalten sich die Zahlen bei der Hospitalisierung mit durchschnittlich 2,9 Tagen zu 5,5 Tagen. Auch bei dem Arbeitsbeginn nach dem Eingriff sind die laparoskopischen Spender mit 4,4 Wochen schneller als die Spender per Standardmethode mit

6,3 Wochen (RATNER et al. 1997 a). Eine weitere Studie neueren Datums bestätigt diese Beobachtung. 80 Patienten mit laparoskopischer Nephrektomie werden 50 Patienten der Standardmethode gegenüber gestellt. Der Analgetikabedarf besteht bei den laparoskopisch versorgten Patienten 17,2 Stunden im Vergleich zu 38,3 Stunden. Die orale Nahrungsaufnahme ist bei ihnen nach 8,1 Stunden im Vergleich zu 20,9 Stunden bei den Patienten der Standardmethode möglich. Der Krankenhausaufenthalt ist nach der Laparoskopie mit 2,1 Tagen zu 3,2 Tagen um einen Tag verkürzt (LEVENTHAL et al. 2000, KOFFRON et al. 2001). Bei einer Organspende können jedoch, wie bei jedem operativen Eingriff, Komplikationen beim Spender auftreten. Mit Komplikationen für den Lebendspender muss in 17% der Fälle gerechnet werden. Meist handelt es sich um geringfügige Komplikationen. Einer von 34 Patienten mit Komplikationen aus einem Gesamtpool von 200 Lebendspendern musste sich einer Darmoperation unterziehen (MONTGOMERY et al. 2001). Bei intraoperativen Komplikationen kann die laparoskopische Nephrektomie in eine offene umgewandelt werden. Diese Konversion ist mit dem Vorhandensein von abnormalen Nierengefäßausbildungen und gleichzeitiger Obesitas (Fettleibigkeit) assoziiert (LEVENTHAL et al. 2000).

Mit der erfolgten Nierenspende ist für den Spender ein psychologischer Gewinn verbunden, da die Selbstachtung erwiesenermaßen ansteigt (JOHNSON et al. 1999). Die Möglichkeit zur laparoskopischen Lebendspende wirkt sich direkt auf die beträchtliche Barriere gegenüber einer Organspende aus. Somit ist es nicht verwunderlich, dass die Nutzbarkeit dieser Methode einen positiven psychologischen Einfluss auf die Entscheidung zur Ausführung einer Lebendspende hat (SCHWEITZER et al. 2000).

2.4.2 Für den Empfänger

Die wichtigste Auswirkung der laparoskopischen Spendernephrektomie auf den Empfänger besteht aus heutiger Sicht in der potentiellen Erhöhung der Spenderbereitschaft durch die moderne minimal-invasive Operationsmethode (RASSWEILER et al. 2001). Dadurch werden die Organressourcen erweitert und die morbiditätsträchtige Wartezeit wird verkürzt. Mit Einführung der laparoskopischen Operationstechnik kam es zu einer Häufung von Harnleiterkomplikationen beim Empfänger. Mit einer Veränderung der Operationstechnik zur Freipräparation des Ureters konnte die Rate auf den Wert der Standardmethode von 2 bis 3% gesenkt werden (PHILOSOPHE et al. 1999).

Die Langzeitfunktion der laparoskopisch transplantierten Nieren ist gleich bis leicht verbessert gegenüber der Funktion der Nieren bei der Standardoperationsmethode. Der Serumkreatininwert beträgt nach einem Jahr bei der laparoskopischen Gruppe (LNX) im Mittel 1,41 mg/dl und 1,65 mg/dl bei der offenen Nephrektomiegruppe (ONX, siehe Tabelle 3, Norm-

werte Tab. 1). Zusätzlich findet sich kein statistischer Unterschied zwischen den beiden Techniken hinsichtlich der Überlebensdauer von Patient und Transplantat. Im ersten Monat nach der Transplantation sind die Serumkreatininwerte der laparoskopischen Transplantate jedoch signifikant höher gegenüber den Standardtransplantaten (NOGUEIRA et al. 1999).

Tabelle 4: Kreatininwerte nach NOGUEIRA

Mittlerer Serumkreatininwert zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten		
Tag nach der Operation	ONX (mg/dl)	LNX (mg/dl)
1	2,85±0,22	4,06±0,25
7	1,81±0,19	2,79±0,29
30	1,64±0,078	1,95±0,14
180	1,67±0,11	1,67±0,15
365	1,65±0,055	1,41±0,090

ONX – offene Nephrektomie, LNX – laparoskopische Nephrektomie, mg/dl – Milligramm pro Deziliter

Eine andere Studie zeigt ebenfalls, dass der Serumkreatininwert beim Empfänger in den ersten Tagen nach einer laparoskopischen Lebendspende im Vergleich zum offenen Ansatz erhöht ist. Dadurch kann beim Empfänger für einige Tage nach der Transplantation aufgrund einer verminderten Nierenfunktion die Hämodialyse notwendig werden (RATNER et al. 2000). Verschiedene Ursachen kommen für die verminderte Transplantatfunktion in Frage:

2.4.2.1 Effekte des Pneumoperitoneums

Die Erzeugung eines Pneumoperitoneums ist ein komplexes physiologisches Ereignis, das mit Änderungen im physiochemischen Umfeld des Peritonealraumes sowie in der Hämodynamik verbunden ist. Das Pneumoperitoneum kann zu wesentlichen Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt, des Blutgasstatus sowie der Lungenmechanik in Kombination mit der kardiorespiratorischen Physiologie führen (SAFRAN und ORLANDO 1994). Nach einer vergleichenden Studie ist die Absorption von CO_2 für zahlreiche Nebenwirkungen verantwortlich. So ist der Übertritt des Gases durch das Peritonealepithel und nicht, wie zeitweilig vermutet, der Anstieg des intraabdominellen Druckes verantwortlich für das Auftreten von hämodynamischen Effekten (HO et al. 1995). Diese äußern sich in Tachykardie, Anstieg des peripheren Widerstandes, vermindertem Schlagvolumen und einer Verminderung der Herzauswurfleistung. Dies zeigt sich besonders bei hypovolämischen Patienten (LONDON et al. 2000). Der arterielle Blutdruck steigt ebenso wie der systemische venöse Widerstand. Das enddiastolische Volumen sowie der venöse Rücklauf zum Herzen verringern sich (MC DOUGALL et al.

1996). Über einen Anstieg des arteriellen pCO_2 kommt es zur Hyperkapnie, die bei Patienten, die an kardiopulmonaren Beschwerden leiden, nur schlecht ausgeglichen werden kann. Der gesteigerte intraperitoneale Druck kann bei Risikopatienten zu Atembeschwerden durch eine eingeschränkte Zwerchfellbewegung, einen erhöhten Lungendruck und eine verminderte Compliance führen (SAFRAN et al. 1994). Eine vergleichende Studie zwischen intraperitonealer und extraperitonealer CO_2-Insufflation zeigt eine vermehrte Anflutung von CO_2 in der Lunge beim extraperitonealen Ansatz. Bei diesem Ansatz verlängert sich der Rückgang auf physiologische CO_2-Werte bei der Exspiration nach Versuchsende um über 35 min. im Vergleich zum intraperitonalen Ansatz (MULLET et al. 1993). Bei Operationen, die mit einem Pneumoperitoneum einhergehen, muss besonderes auf Patienten mit Vorerkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems und des Atemapparates geachtet werden. Eine entsprechende Überwachung ist durchzuführen.

2.4.2.2 Intraabdomineller Druck und Nierenfunktion

Ein erhöhter intraabdomineller Druck, aufgebaut durch CO_2-Insufflation, wirkt sich negativ auf die Nierenfunktion aus. Schon 1982 wurde gezeigt, dass eine Steigerung des Drucks auf 20 mmHg die GFR um 21% und den renalen Blutfluss um 23% des Ausgangswertes verschlechtert. Die Parameter waren bei einem Druckanstieg von 40 mmHg aufgrund einer Anurie bei 3 von 7 Tieren gar nicht mehr messbar. Eine Korrektur der Herzauswurfleistung per Infusion brachte keine Besserung der renalen Funktion (HARMAN et al. 1982). Mit ansteigendem Druck kommt es durch Nierenschädigung zu Oligurie oder Anurie. Des Weiteren vermindert sich der effektive renale Plasmafluss, die GFR, sowie die tubuläre Rückresorption von Glukose. Es steigt die tubuläre Rückresorption von H_2O, sowie der Druck in den Nierenvenen. Außerdem kommt es zur Proteinurie (MC DOUGALL et al. 1996). Die Kompression der linken Niere (exklusive der Hilusstrukturen) von Mischlingshunden per übergestülpten Sack führt im direkten Vergleich mit der nicht-komprimierten rechten zu Nierenfunktionsstörungen. Durch die Kompression sinkt die Harnproduktion der linken Niere ebenso, wie die GFR und der effektive renale Blutfluss. Die rechte Niere zeigt keine Funktionsstörungen (RAZVI et al. 1996). Die Verschlechterung der Nierenfunktion äußert sich verstärkt mit steigendem Druck. Die Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist jedoch nicht von Dauer. Ein lang andauerndes Pneumoperitoneum mit Druckanstieg führt demnach zu keiner dauerhaften Minderung der Nierenfunktion. Histologisch ist auch vorübergehend keine Veränderung zu sehen (MC DOUGALL et al. 1996). In einer Langzeitstudie (6 Wochen) am Schwein, die unter anderem eine chronische reduzierte Nierenfunktion simuliert, zeigt sich eine Verbesserung der GFR nach einer abschließenden Erholungsphase von einer Woche. Hier wird eben-

falls gezeigt, dass die Beeinträchtigung der Nierenfunktion oberhalb eines intraabdominellen Drucks von 10 mmHg rapide zunimmt (CISEK et al. 1998). Auch im Rattenmodel sinkt die Urinauscheidungsrate drastisch mit steigendem Druck. Hier wurde bei 5 mmHg keine Beeinträchtigung der Ausscheidungsrate festgestellt. Bei 10 mmHg beträgt die Reduktion jedoch 92,9% (KIRSCH et al. 1993). Auch die Durchblutung im Bereich der Nierenvenen ist bei einem Druck von 15 mmHg oder höher messbar beeinträchtigt. Es dauert länger als zwei Stunden bis sich der Basiswert nach Abschluss der CO_2-Insufflation wieder einstellt (MC DOUGALL et al. 1996). Wie experimentell in einem Schweinemodell nachgewiesen wurde, werden mit einer hypervolämischen oder einer hyperosmolaren Infusion während eines vierstündigen Pneumoperitoneums bei 15 bis 20 mmHg oben aufgeführte Nebenwirkungen zum Teil vermindert. Die Defizite in der Hämodynamik werden ebenso ausgeglichen wie die renale Minderperfusion und die Beeinträchtigung der Harnproduktion. Einzig die Kreatinin-Clearance kann mit einem derartigen Infusions-Management nicht verbessert werden (LONDON et al. 2000). Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist auch durch die intraabdominelle Druckerhöhung bedingt. Die Funktionsstörung zeigt sich verstärkt ab einem Wert von 10 mmHg.

2.4.2.3 Renale Ischämie

Bei der laparoskopischen Nephrektomie kommt es zur renalen Ischämie. Eine verminderte Durchblutung der Niere führt zu Sauerstoffmangel im betroffenen Gewebe. Bei einem erneuten Blutfluss im Organ werden unter O_2-Mangel gebildete toxische Radikale frei, die von vereinzelten Gewebeschäden bis hin zu Nekrosen führen können. Der Grad der Schädigung ist abhängig von der Dauer der Ischämie (STÜNZI und WEISS 1990). So wird die Niere während der warmen Ischämiezeit (WIZ) gar nicht durchblutet. Darunter versteht man den Zeitraum vom Abklemmen der Nierenarterie bis zur arteriellen Perfusion mit der Organpräservationslösung nach der Nierenentnahme (siehe auch 2.2.4). Die WIZ wird bei der humanen laparoskopischen Nephrektomie mit Werten von zwei bis neun Minuten angegeben (RASSWEILER et al. 2001). Je nach Studie variieren die Zahlen sehr stark. So finden sich Werte von zwei bis vier Minuten (NOGUEIRA et al. 1999) oder auch von drei bis sechs Minuten (MONTGOMERY et al. 2001). Dagegen finden sich keine konkreten Angaben zur warmen Ischämiezeit bei offener Lebendnierenspende. Es wird jedoch allgemein davon ausgegangen, dass sie weniger als eine Minute beträgt (RASSWEILER et al. 2001). Histologisch lassen sich durch eine experimentelle Ischämie von 60 Minuten an allen Nierenstrukturen Schäden diagnostizieren. Dabei zeigt sich jedoch eine Diskrepanz zwischen der ausgebildeten klinischen Manifestation und der z. T. nur wenig eindrucksvollen Abwandlung des histolo-

gischen Bildes (CAIN und FAZEKAS 1963). Eine experimentelle Studie über die Auswirkungen von Hypothermie oder warmer Perfusion nach einer warmen Ischämiezeit von 30 min. der Niere führt zu Schäden am Tubulusepithel bei 50 bis 70% der Tubuli. Es kommt zu unterschiedlich starker Immigration von neutrophilen Granulozyten ins Tubulusepithel und in die Bowmannsche Kapsel (BRASILE et al. 2001). Bei einer warmen Ischämiezeit von 120 Minuten finden sich verstärkt Blutungen im Interstitium und Markbereich. Nach einer anschließenden Hypothermie kommt es zur verstärkten Thrombenbildung in den kleinen und größeren Gefäßen. Die Tubuli zeigen intermittierende Nekrosen. Bei anschließender warmer Perfusion sind die Gefäße ohne Veränderung und die Tubuli zeigen nur eine leichte Schwellung (BRASILE et al. 2002). Das histologische Bild steht in keinem Verhältnis zur Schwere der Schädigung durch die warme Ischämiezeit. Dies liegt wohl an dem sich gut und schnell regenerierenden intermitotischen Nierengewebe. Schäden werden innerhalb von 4 Wochen ausgeglichen, solange nicht mehr als 70% des Gesamtgewebes betroffen ist (CAIN und FAZEKAS 1963). In einer experimentellen Studie, bei der am Schwein eine Niere komplett laparoskopisch autotransplantiert wird, beträgt die warme Ischämiezeit im Mittel 5 min. und die gesamte Ischämiezeit im Mittel 68,7 min. Hier findet sich bei der histopathologischen Untersuchung eine normale Architektur des Gewebes ohne akute tubuläre Nekrosen oder andere ischämiebedingte Schäden (MERANEY et al. 2001). Dennoch sollte die Zeit, in der die Niere weder durchblutet noch mit Organpräservationslösung versorgt ist, so kurz wie möglich sein. Auch mechanisch induzierte Vasospasmen, die bei laparoskopiebedingten Gefäßmanipulationen auftreten, können die renale Minderdurchblutung forcieren. Mit zunehmender Erfahrung des Chirurgen kann die WIZ und die mechanische Manipulation bei der laparoskopischen Nierentransplantation stark verringert werden. Das geht soweit, dass sich der Effekt nicht von dem des offenen Ansatzes unterscheidet (NOGUEIRA et al. 1999). Aus diesem Grunde müssen sich die Chirurgen einem ausführlichen laparoskopischen Training unterziehen (RASSWEILER et al. 1992, ZACHERL et al. 2001).

2.4.2.4 Chirurgische Besonderheiten

Bei der Nierentransplantation muss generell auf eine akkurate Gefäßpräparation geachtet werden. Bei der herkömmlichen Methode sind in 75% der Fälle rekonstruktive oder plastische Eingriffe an den Gefäßen notwendig, die im Sinne einer "Workbench-Rekonstruktion" durchgeführt werden. Die häufigsten Eingriffe erfolgen an der rechten Niere, wobei durch einen Cava-Patch eine Verlängerung der Vene erreicht werden kann, um die Anastomose bei der Implantation zu erleichtern (PETRITSCH et al. 1994). Bei der laparoskopischen Nephrektomie muss ebenfalls auf eine adäquate Länge von Nierenvene und – arterie geachtet werden,

damit die Gefäße per Standardtechnik anastomosiert werden können (RATNER et al. 1997 b). Bei der laparoskopischen Entnahme wird die linke Niere bevorzugt, da sie in der Regel eine längere Vene hat. Potentielle Spender werden präoperativ einer Computertomographie unterzogen. Dabei werden die Nierenfunktion und die Gefäßanatomie überprüft. Bei Verdacht auf Gefäßerkrankungen im Nierenbereich erfolgt zusätzlich eine spezielle angiographische Untersuchung (FLOWERS et al. 1997). Eine Angiographie wird oft auch routinemäßig vor einer Lebendspende durchgeführt, um eventuelle Gefäßanomalien zu erkennen (LEVENTHAL et al. 2000). In einer 5-Jahres-Studie zur Anwendung der laparoskopischen Lebendnierenspende zeigt sich deutlich der Vorteil einer linken gespendeten Niere. Bei 200 Fällen lag die mittlere linke Venenlänge bei 4,6 cm im Vergleich zu 2,5 cm bei der rechten Vene. Auch die Arterien sind geringfügig länger mit 3,4 cm im Vergleich zu 3,0 cm (MONTGOMERY et al. 2001). Die Nierenvenenlänge kann der limitierende technische Faktor bei der Transplantation sein. Mittlerweile werden auch linke Nieren mit multiplen Arterien auf laparoskopischem Wege entnommen und transplantiert (TROPPMANN et al. 2001). Bei Komplikationen kommt es beim Empfänger zu Blutungen im Bereich der Gefäßanastomosen. Dies kann dazu führen, dass eine erneute Operation mit offenem Zugang zur Beseitigung der Komplikationen nötig wird (MONTGOMERY et al. 2001, TROPPMANN et al. 2001). Insgesamt muss der Chirurg nicht nur den Umgang mit den laparoskopischen Instrumenten beherrschen (siehe 2.4.2.3), sondern er muss ebenfalls in der Gefäßchirurgie bewandert sein.

2.5 Papaverin und seine Funktion als Vasodilatator

2.5.1 Pharmakologie von Papaverin

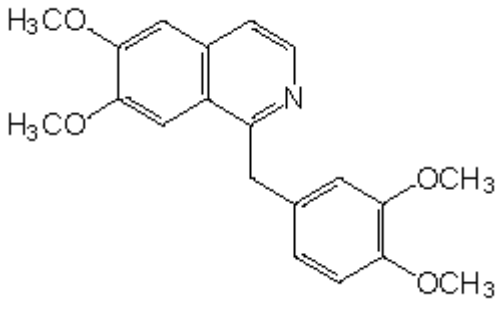


Abbildung 3: Papaverin

Papaverin wird als Extrakt des Rohopiums aus der Schlafmohnpflanze (*Papaver somniferum*) gewonnen. Heutzutage wird es meist synthetisch hergestellt. Es ist kein Opioid und wirkt so-

mit auch nicht auf Opiatrezeptoren. Es handelt sich um ein toxisches, betäubendes Alkaloid. Papaverin wirkt relaxierend auf glatte Muskelzellen, es entfaltet eine sogenannte myotrope Wirkung. Angewendet wird es in der wasserlöslichen Hydrochloridform (LEWIS 1998). Aufgrund seiner chemischen Struktur (siehe Abb. 3) ist Papaverin lipophil und verteilt sich somit besonders gut im Fettgewebe. Durch den basischen pH-Wert, den die meisten Alkaloide haben, kann eine intensive intraluminale Nutzung zu Schäden an der Gefäßwand führen (VAN SON et al. 1992, ALI et al. 1997). Als Nebenwirkungen systemischer Anwendung können Schläfrigkeit, gastrointestinale Schmerzen, Tachykardie, Gesichtsrötung und Leberschäden auftreten. Eine Überdosierung kann zu kardialen Arrhythmien führen (LEWIS 1998). Papaverin differenziert nicht zwischen den verschiedenen Typen glatter Muskulatur. Es beeinflusst die Gefäßmuskulatur (Koronargefäße, Hirngefäße) sowie die glatte Muskulatur der Bronchien, des Darms, der Gallenblase und Gallenwege, der Sphinkteren und der ableitenden Harnwege. Papaverin hemmt die zyklische Nukleotidphosphodiesterase. Über den dadurch erhöhten cAMP-Gehalt (zyklisches Adenosin-5´-Monophosphat) in der Zelle wird der Calciumeinstrom gehemmt. Dabei ist ungewiss, ob die relaxierende Wirkung alleine durch diese Eigenschaft erklärt werden kann (ESTLER 2000). Papaverin wirkt unabhängig von der Innervation der glatten (Gefäß-) Muskelzellen (HAUSMANN et al. 1996). Papaverin wird als potentiell lebertoxisch eingestuft (JÜNEMANN und ALKEN 1989). Bei Langzeitstudien mit Papaverin sollten die Leberwerte überprüft werden. Die Anwendung von Papaverin erfordert in jedem Fall eine regelmäßige cardiovaskuläre Überwachung.

2.5.2 Therapeutische Anwendung

Ursprünglich wurde Papaverin als Spasmolytikum im Bereich des Magen-Darm-Traktes, der Harnwege und der Bronchien eingesetzt. Aufgrund der geringen Halbwertszeit von 1 Stunde und einem besseren Arzneimittelangebot werden in diesem Anwendungsbereich heute andere Substanzen eingesetzt. Mittlerweile gibt es verschiedene Anwendungsformen für Papaverin, die alle auf den vasodilatatorischen Effekt abzielen (ESTLER 2000).

2.5.2.1 Prävention arterieller Spasmen (Gefäßverengungen)

Die Dilatation von Gefäßen zur Bypasslegung durch Papaverin in der Herzchirurgie ist zur Standardmethode geworden (MILLIER et al. 1992, DREGELID et al. 1993). Unterschiedliche Ansichten bestehen hinsichtlich der Applikationsform von Papaverin. Hier steht die intravasale Applikation der extravasalen gegenüber. In einer vergleichenden Studie am Menschen wurde einer Gruppe die Substanz retrograd intraluminal in die *A. mammaria interna* injiziert. Der zweiten Gruppe wurde das Papaverin über den Gefäßstiel tropfenweise

zugeführt und zusätzlich eine papaveringetränkte Kompresse um die *A. mammaria interna* gewickelt. Die dritte Gruppe bekam das Papaverin perivaskulär in die Gefäßmuskulatur der Arterie und das umgebende Fett- und Muskelgewebe appliziert. Die Durchblutung wurde in der dritten Gruppe um 112,6% gesteigert und ist im Vergleich (zweite Gruppe 60,9%, erste Gruppe 105,3%) die effektivste Methode (HAUSMANN et al. 1996). Eine Studie über die Prävention von Spasmen der *A. gastroepiploica* zeigt ebenfalls den Effekt von perivaskulär appliziertem Papaverin. Diese Applikationsform verhindert Spasmen der Arterie über die Dauer von zwei Stunden hinaus. Intraluminal verabreichtes Papaverin zeigt dagegen einen wesentlich kürzeren Effekt bei der Spasmenverhinderung. Damit liegt Papaverin in seiner Effektivität nicht hinter dem alternativ eingesetzten Calcium-Kanal-Blocker Verapamil (Isoptin®) zurück. Dieses verhindert die Spasmen ebenfalls über zwei Stunden hinaus, kann aber sowohl intra- als auch extraluminal appliziert werden und ist somit leichter zu handhaben (ALI et al. 1997). Als nachteilig erweist sich die intravasale hydrostatische Dilatation der *A. mammaria interna* mit verdünnter Papaverinlösung. Die Applikation der Lösung ins Innere der Arterie führt zu einer erheblichen Schädigung der Gefäßintima im Besonderen der *Lamina elastica interna* und den Muskelanteilen der *Tunica media* der Arterie (VAN SON et al. 1992). Die verschiedenen Studien zeigen einen verbesserten Effekt des Papaverins, wenn dieses extra- oder perivasal eingesetzt wird. Zudem ist das Gefäß so vor den aggressiven Eigenschaften des Stoffes geschützt.

Im Bereich der Lebendnierenspende ist Papaverin bisher nur von FLOWERS und Mitarbeitern (1997) angewendet worden. Hier erfolgte die Applikation routinemäßig, um Spasmen der Nierenarterie bei deren Freipräparation zu verhindern. Genaue Untersuchungen zur Wirksamkeit des Pharmakon sind in dieser vergleichenden Studie zwischen offenem und laparoskopischem Verfahren nicht durchgeführt worden (FLOWERS et al. 1997).

2.5.2.2 Therapie zerebraler Vasospasmen

Kopfverletzungen und rupturierte zerebrale Aneurysmen sind oft mit einer subarachnoidalen Blutung verbunden. Neben direkten zerebralen Ausfällen kommt es dann zur Ausbildung von posthämorrhagischen arteriellen Spasmen. Diese treten in der Regel zwei bis siebzehn Tage nach der Hirnblutung auf. Die dadurch auftretende Minderdurchblutung bestimmter Hirnareale führt oft zu zerebralen Langzeitschäden und im Extremfall zum Tod (CLOUSTON et al. 1995). Die Behandlung mit intraarteriell appliziertem, verdünntem Papaverin bringt eine direkte verbesserte Durchblutung im betroffenen Hirnareal. Die Durchblutungsverbesserung ist jedoch zeitlich begrenzt, was eine mehrmalige Anwendung von Papaverin erfordert (VARDIMAN et al. 1995). In der Regel wird eine Lösung von 300 mg Papaverin

(Papaveron®) gelöst in 100 ml NaCl 0,9% intraarteriell verabreicht (DÖRFLER et al. 1999). Das Papaverin soll nach der Spasmusdiagnose so bald als möglich infundiert werden. Mit der Zeit verlieren die Arterien sonst ihre Fähigkeit, sich auf Normalgröße auszudehnen. Um die verbesserte Mikrozirkulation im betroffenen Hirnareal zu gewährleisten, kann die Kurzzeitwirkung von intravasal verabreichtem Papaverin mit der Applikation von Nicardipine und Urokinase verlängert werden (KAKU et al. 1992). Im Tierversuch konnte mit der Langzeitapplikation von Papaverin auf Matrixbasis in die Hirnzisterne ein prophylaktischer Effekt bei der Ausbildung von Vasospasmen gezeigt werden. Bei einer ausreichenden Konzentration von Papaverin (4,5 x 10^{-4} mol/L) im Bereich der künstlich produzierten, subarachnoidalen Blutung treten dann nur noch geringfügige Anzeichen von Gefäßverengungen auf (SHIOKAWA et al. 1998). Die Papaverininfusion kann assoziiert sein mit einem starken Anstieg des intracraniellen Druckes, mit vorübergehenden neurologischen Defiziten, mit Mydriasis und bei vertebrobasilarer Infusion mit respiratorischen Beeinträchtigungen. Im Vergleich zur angioplastischen Therapie ist die Papaverinbehandlung die sicherere Methode. Im Bereich der distalen Hirngefäße ist eine Kombinationstherapie am wirksamsten (MILBURN et al. 1998). Im Bereich des Kopfes ist eine perivasale Anwendung von Papaverin nicht möglich. Dennoch ist bei der Behandlung von Vasospasmen eine Verbesserung der Durchblutung nach Verabreichung von Papaverin zu sehen.

2.5.2.3 Therapie akuter arterieller Spasmen der Extremitäten

Eine akute Ischämie der oberen Extremitäten nach akzidenteller Arzneimittelinjektion ist selten. Bei intraartieller Fehlapplikation von Suchtgiften oder Arzneimitteln werden gelegentlich arterielle Spasmen beobachtet. Diese manifestieren sich in den kleinen Arteriolen und sind abhängig von der Dosis und der Art der injizierten Substanz (BHABRA et al. 1994). Als Folge der Ischämie kommt es in der Regel zu Ausbildung einer Gangrän, das zum Verlust der Extremität führen kann (ANDREEV et al. 1995, ARQUILLA et al. 2000). Verschiedene Mechanismen scheinen für die Spasmenausbildung verantwortlich zu sein. Die Auskristallisation der Drogen in kleinen Gefäßen, Hämolyse und Plättchenaggregation nach der initialen Verletzung, venöse Konstriktion bedingt durch Stase und Thrombose. Auch mechanische Obstruktion durch Drogenbestandteile sowie Unsauberkeit, norepinephrinbedingte Vasokonstriktion und direkte Zytotoxizität werden als Ursache diskutiert (BHABRA et al. 1994, ANDREEV et al. 1995). Verschiedene Therapien wurden mit unterschiedlichem Erfolg angewandt. Als Thromboseprophylaxe wird generell Heparin injiziert, welches mit weiteren Pharmaka kombiniert wird: Iloprost, ein stabiles Prostazyklin-Analogon, wirkt als Thrombozytenaggregationshemmer unterstützend bei schweren Durchblutungsstörungen (SAMUEL

et al. 1993, ANDREEV et al. 1995). Auch Lidocain hat sich in Kombination mit Heparin bei intravasaler Fehlapplikation von Pharmaka wie zum Beispiel Diazepam bewährt (TIN et al. 1994). Andere Vasodilatoren konnten mit unterschiedlichem Erfolg eingesetzt werden. Die erstmalige intraarterielle Papaverinapplikation (initial 30 mg, 180 mg über 10 h) bei einer Ischämie des Oberarms führte zur kompletten Regeneration des Armes. Innerhalb von 5 Tagen war die volle motorische und sensorische Funktion des Armes wiederhergestellt (ARQUILLA et al. 2000).

2.5.2.4 Erektionsstörungen

Erektionsstörungen resultieren aus zahlreichen organischen und nichtorganischen Ursachen. Die normale Erektion bedingt eine komplexe Interaktion von psychischen, neurologischen, endokrinen und vaskulären Faktoren. Dazu gehört eine stickstoffoxidabhängige Relaxation der kompletten cavernösen glatten Muskulatur, ein gesteigerter arterieller Zufluss und ein Anschwellen des Schwellkörpers das zur Reduktion des venösen Abflusses führt. Ungefähr die Hälfte (52%) der Männer mit Erektionsstörungen sind zwischen 40 und 70 Jahren alt. Mit dem Alter von 70 Jahren steigt die Zahl der Betroffenen an. Prädisponierend wirken chronische Erkrankungen, wechselnde Arzneimitteleinnahmen und Rauchen (MELMAN und GINGELL 1999). Die intracavernöse Injektiontherapie ist eine effektive pharmakotherapeutische Alternative zur Behandlung der erektilen Dysfunktion mit einer Erfolgsquote von bis zu 80% (HANASH 1997). Für die Injektionstherapie bei Erektionsstörungen kommen drei Ansätze in Frage: eine Kombination aus Papaverin, Prostaglandin E 1 und Phentolamin, die alleinige Papaverininjektion sowie die Injektion von Phenoxybenzaminen. Der Gebrauch von Papaverin als einziges Therapeutikum kann auf Dauer Erektionen behindern. Nur bei täglicher Injektion einer niedrigen Dosis kann dies verhindert werden. Eine Dosiserhöhung zeigt keinen Effekt (JÜNEMANN und ALKEN 1989). Eine Studie zur intracavernösen Therapie hinsichtlich des Alters der Patienten und des Andauerns der Erektionsstörung arbeitet mit der Dreierkombination aus Papaverin, Prostaglandin E1 und Phentolamin. Ein Nichtansprechen auf diese Therapieform liegt in der Regel am fortgeschrittenen Alter der Patienten (> 40) sowie den schon länger andauernden Erektionsbeschwerden (länger als 2 Jahre). Bei dieser Patientengruppe kommt es zur Ausbildung eines ausgeprägten Venenlecks, welches auch per therapeutischer Injektion nicht zu beheben ist (ELHANBLY et al. 2002). Bei einem Defekt des venösen Abflusses in Kombination mit einer Insuffizienz des arteriellen Zuflusses ist der Erfolg der intracavernösen Therapie fraglich. Hier befindet sich die Erektionsstörung im Endstadium. Dabei kommt es zur Myopathie der glatten Muskelzellen und zum Umbau des Kollagens, die per Injektion nicht behoben werden können (MARTINS und PADMA-

NATHAN 1996). Papaverin kann bei der Diagnose von venenbedingte Dysfunktionen eingesetzt werden, wobei arteriell bedingte Ursachen per Doppler-Ultrasonographie ausgeschlossen werden müssen. Außerdem kann eine Abgrenzung zu neurogenen und psychogenen Dysfunktionen getroffen werden (ERDOGRU et al. 1997). Diese vaskulären Veränderungen sind oft eine Nebenwirkung bei bestehendem Diabetes mellitus und Arterioskleroseerkrankungen (MELMAN und GINGELL 1999). Eine vergleichende Studie bei organisch bedingter Impotenz bestätigt die gute Wirkung der Dreierkombination. Im Vergleich von Prostaglandin E1 mit 48% funktionellen Erektionen nach der Anwendung schneidet die Dreierkombination aus Papaverin, Phentolamin und Prostaglandin E1 mit 74,4% funktionellen Erektionen besser ab (RICHTER et al. 2001). Nebenwirkungen treten in Form von Priapismus (1%), Schmerzen (10%) und Fibrose des Schwellkörpers (4%) auf (HANASH 1997). Die alleinige Papaverininjektion führt in 40% der Fälle zum Priapismus, einer schmerzhaften Dauererektion des Penis. Mit Hilfe von α-adrenergen intracavernös verabreichten Agonisten kommt es zur kompletten Abschwellung. Patienten mit Erektionsstörungen müssen vor einer Injektionsbehandlung auf mögliche Nebenwirkungen aufmerksam gemacht werden (EL-BAHNASAWY et al. 2002).

2.6 Messung der Organdurchblutung

2.6.1 Bestimmung des renalen Blutflusses (RBF) mit Mikrosphären

Als Methoden der Wahl zur Bestimmung des renalen Blutflusses verwendet man radioaktive Indikatoren, thermische Leitung von erhitzen Proben, Plethysmographie über Gefäßwiderstände, implantierte Wasserstoffelektroden, Strahlendetektoren, Laser-Doppler-Flussmessung oder das Sammeln von gekennzeichneten Mikrosphären (CHIU et al. 1996). Mikrosphären werden seit über dreißig Jahren zur Messung lokaler Durchblutung benutzt. Die Methode basiert auf dem Prinzip biologisch inaktiver Mikrosphären. Diese bleiben aufgrund ihres Durchmessers (15 µm) nach intravasaler Anwendung im Endstromgebiet des Körpers und der Organe hängen. Während und nach der Applikation einer definierten Menge an Mikrosphären wird eine arterielle Blutprobe nach MAKOWSKI und Mitarbeitern mit Hilfe einer Saugpumpe als "künstliches Organ" entnommen (MAKOWSKI et al. 1968). Sie dient als Referenzwert zur Berechnung der quantitativen Perfusion individuell entnommener Organe (THEIN et al. 2000). Auf diesem Wege kann die Durchblutung von Herz, Niere, Leber, Milz, Interstitium, Muskel, Knochen, Lunge und Gehirn bestimmt werden (RAAB et al. 1999). Man unterscheidet drei verschiedene Typen von genutzten Mikrosphären: radioaktiv-

gekoppelte Mikrosphären (RM), farben-gekoppelte Mikrosphären (CM) und fluoreszenz-gekoppelte Mikrosphären (FM).

2.6.1.1 Radioaktiv-gekoppelte Mikrosphären (RM)

Die Mikrosphären werden nach der 1967 eingeführten Methode von RUDOLPH und HEYMANN mit radioaktiven Isotopen gekoppelt (RUDOLPG und HEYMANN 1967). Somit ist die Radioaktivität proportional zur Anzahl der Mikrosphären. Per γ-Zähler wird die Radioaktivität des Organs in Zerfällen pro Minute bestimmt. Die Methode ist relativ einfach in der Anwendung und die Richtigkeit ist vielfach dokumentiert (HALE et al. 1988). Die Nachteile von RM liegen nahe. Chronische Experimente sind aufgrund der kurzen Halbwertszeit der Isotope nur schlecht möglich. In einer vergleichenden Langzeitstudie von Blutflussmessungen durch RM und FM zeigt sich die eingeschränkte Anwendbarkeit von RM. Schon nach einem Tag fallen die Durchblutungswerte der RM im Vergleich zu den Werten der FM ab. Dieses Absinken kommt neben dem natürliche Zerfall der Aktivität durch eine Ablösung der radioaktiven Isotope von den Mikrosphären zustande. Die radioaktive Substanz reichert sich dann in unterschiedlichem Maße im Organismus an, so dass die Blutflussmessung bzw. die Aktivitätsbestimmung eines bestimmten Organs in vivo ungenau wird. Aus diesem Grund sind die Messungen bei RM nur ex vivo und innerhalb von 24 Stunden sinnvoll (VAN OOSTERHOUT et al. 1998). Des Weiteren birgt das Arbeiten mit radioaktiven Substanzen Gefahren für Anwender in der Forschung und die Umwelt. Somit ist das Forschungspersonal gesondert zu schulen. Zudem ist die Entsorgung von radioaktivem Gewebe kostspielig (THEIN et al. 2000).

2.6.1.2 Farben-gekoppelte Mikrosphären (CM)

Die CM sind Styroporkügelchen, die mit bis zu neun verschiedenen Farben gekoppelt werden können. Hier werden die Mikrosphären in den Proben durch enzymatische und chemische Verdauung freigesetzt und dann über Lichtmikroskopie im Hamazytometer gezählt (HALE et al. 1988). Eine weiterentwickelte Methode misst die Farbkonzentrationen mit dem Spektrophotometer. Dadurch wird die Streuung der Messwerte verringert. Die Qualität der Ergebnisse gleicht denen mit RM (KOWALLIK et al. 1991). Bei CM liegen die Nachteile der Methode in der Verarbeitung. Die Freisetzung der Mikrosphären aus dem Gewebe erfordert eine labor- und zeitintensive Arbeitsphase (THEIN et al. 2000). Für die Messung von 100 Proben benötigt man 20 Stunden (KOWALLIK et al. 1991). Die Bearbeitung ist zudem sehr eintönig, solange die Bearbeitungsschritte nicht automatisiert durchgeführt werden können (HALE et al. 1988).

2.6.1.3 Fluoreszenz-gekoppelte Mikrosphären (FM)

Die Nutzung FM eliminiert die mit der Radioaktivität verbundenen Nachteile (PRINZEN und GLENNY 1994). Von FM können bis zu sieben Farben im gleichen Experiment verwendet werden. Somit werden genaue Verlaufsmessungen möglich, die den Ergebnissen der radioaktiven Mikrosphärentechnik entsprechen (VAN OOSTERHOUT et al. 1995). Verglichen mit den farbigen Mikrosphären zeichnet sich die Fluoreszenz-Methode durch mehr Sensitivität, geringere Laborintensivität und geringere Kosten aus (GLENNY et al. 1993). Doch auch hier ist die Mikrosphärenfreisetzung mit relativ langwierigen Arbeitsschritten verbunden, die oft zu einem Verlust an messbaren Mikrosphären führt. Dabei unterscheidet man die Filtrationsmethode und die Sedimentationsmethode (PRINZEN und GLENNY 1994, THEIN et al. 2000). Bei der Filtrationsmethode wird die Gewebeprobe eines Organs für 24 h in 4 M KOH verdaut. Das verdaute Material wird durch einen Polyesterfilter mit 10 µm-Poren unter Unterdruck gefiltert. Dabei werden die Farben von den Sphären getrennt. Die Fluoreszenz der gefilterten Flüssigkeit wird nach weiteren Reinigungsschritten (Dauer 4 bis 24 h) im Fluoreszenz-Spektrophotometer bestimmt (GLENNY et al. 1993). Als nachteilig sind die vielen Arbeitsschritte mit verschiedenen Probengefäßen zu sehen, die zu einem Verlust an Mikrosphären führen können (THEIN et al. 2000).

Die Sedimentationsmethode beinhaltet ebenfalls eine Verdauung der Gewebeproben mit 2 M KOH, die über ein Wasserbad (60°C) angeregt wird. Durch verschiedene Zentrifugationsschritte wird aus dem Überstand eine klare fluoreszierende Flüssigkeit gelöst. Diese Prozedur dauert 48 bis 60 h. Die Fluoreszenz der Lösung wird über ein Lumineszenz-Spektrophotometer bestimmt (VAN OOSTERHOUT et al. 1995). Wird bei dieser Methode der Überstand nicht komplett abgesondert, kommt es auch hier zum Mikrosphärenverlust (THEIN et al. 2000). Ein genereller Vorteil gegenüber den farbigen Mikrosphären ist das Lösungsvolumen der fluoreszierenden Farbstoffe (1-3 ml statt 0,1 ml). Dadurch wird die Messmethode sensitiviert und der Messfehler verringert (PRINZEN und GLENNY 1994).

Mit Hilfe einer von RAAB und THEIN entwickelten sample-processing unit (SPU) ist eine komplette Rückgewinnung der 15 µm großen FM möglich geworden. Hierzu werden alle Arbeitsschritte wie Wiegen, Verdauen, Spülen, Filtern und Freisetzen der fluoreszierenden Farbstoffe in einem SPU durchgeführt (RAAB et al. 1999, THEIN et al. 2000). Da die Prozeduren der Mikrosphärenfreisetzung bzw. –quantifizierung sehr zeitaufwendig sind, wäre eine automatisierte Verarbeitungsweise erstrebenswert (PRINZEN und GLENNY 1994). Mit Hilfe eines entwickelten Roboters können die Gewebeproben heutzutage, in Anlehnung an die herkömmliche Messmethode, automatisch untersucht werden. In Kombination mit einem

automatisch arbeitenden Spektrometer kann die Messung computergesteuert durchgeführt werden (THEIN et al. 2000).

2.7 Nierentransplantation in der Tiermedizin

In der Tiermedizin wird die Nierentransplantation als Therapie von Endstadienerkrankungen der Niere sehr selten angewandt. Nur in den USA werden Nierentransplantationen an Hunden und vermehrt an Katzen durchgeführt. 1987 wurde an der Tiermedizinischen Fakultät der Universität von Kalifornien erstmals eine Nierentransplantation bei einer Katze als Therapie eines chronischen Nierenversagens durchgeführt (MATHEWS und GREGORY 1997). Die Gründe für eine Transplantation entsprechen denen in der Humanmedizin. Erkrankungen wie interstitielle Nephritis, polyzystische Nieren, glomeruläre Nephritis, Nierenfibrose und Pyelonephritis indizieren eine Nierentransplantation. Ethylenglykolvergiftungen und Amyloidosen sind Erkrankungen, die häufiger bei Tieren als Ursache für eine Nierentransplantation in Frage kommen. Anfangs wurde die Niere in der kontralateralen Fossa iliaca über eine End-zu-End-Anastomose zwischen Nierenarterie und *A. iliaca externa* und einer End-zu-Seit-Anastomose zwischen Nierenvene und *V. iliaca externa* befestigt. Der Ureter wurde direkt in die Blase geleitet (GREGORY et al. 1992). Als Komplikationen traten Harnleiterobstruktionen und Durchblutungsstörungen der gleichseitigen Beckengliedmaße auf, die bis zur Amputation derselben führen konnten (MATHEWS und GREGORY 1997, BERNSTEEN et al. 1999). Mittlerweile wird die Nierenarterie deshalb per End-zu-Seit-Anastomose mit der Lumbalaorta verbunden und die Nierenvene per End-zu-Seit-Anastomose mit der caudalen Vena cava. Im direkten Vergleich beider Methoden konnte im zweiten Ansatz neben dem Ausbleiben oben genannter Komplikationen eine Verkürzung von warmer Ischämiezeit und Operationszeit beobachtet werden (BERNSTEEN et al. 1999). Um eine Abstoßung des Transplantats zwischen den nichtverwandten Tieren zu verhindern, werden 3 bis 5 gesunde, potentielle Spendertieren auf ihre Blut- und Nierenkompatibilität mit dem Empfängertier überprüft. 24 h vor der Operation wird mit der Immunsuppression in Form von Cyclosporin A-Gabe begonnen und diese mit dem Tag der Operation durch Prednisolon-Gabe erweitert (GREGORY et al. 1992, MATHEWS und GREGORY 1997).

Von 66 durchgeführten Transplantationen konnten 47 Tiere mit einer transplantierten Niere aus der Klinik entlassen werden. 19 Katzen starben im perioperativen Zeitraum an Komplikationen bedingt durch Anfälle sowie an Komplikationen im Bereich der Gefäßverbindung. Bei den 47 Katzen lag die Überlebensrate im Mittel bei 12 bis 15 Monaten. 18 Katzen leben

bei Abschluss der Studie. Ihr Überlebenszeitraum beträgt 22 bis 26 Monate. Als Langzeittodesursache sind die Transplantatabstoßung und Erkrankungen als Folge der Immunsuppression zu nennen (MATHEWS und GREGORY 1997).

Die Nierentransplantation ist also auch in der Tiermedizin ein Therapiemittel, wenn die konventionelle Therapie bei Nierenversagen nicht mehr greift. Der Patientenbesitzer muss sich jedoch im klaren sein, dass eine Transplantation mit enormen Kosten und einer intensiven Betreuung des Haustieres verbunden ist. Die Einjahreserfolgsraten eines solchen Eingriffes liegen bei knapp 30% (MATHEWS und GREGORY 1997, BERNSTEEN et al. 1999). Aufgrund dieser Umstände bleibt abzuwarten, ob die Operationsmethode ihren Eingang in das alltägliche Praxisgeschehen in Deutschland findet.

3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Zielsetzung

Im experimentellen Rahmen soll die Minderdurchblutung der Niere während einer mit erhöhtem intraabdominellen Druck einhergehenden laparoskopischen Nephrektomie verbessert werden. Unmittelbar vor der Nephrektomie wird Papaverin als perivaskulär applizierter Vasodilatator verabreicht.

Der Versuch ist in zwei Phasen gegliedert. In der ersten Phase wird die Nierenfunktion anhand der Kreatinin-Clearance und der Urinausscheidungsrate geprüft. Es handelt sich in dieser Phase um einen Finalversuch.

In der zweiten Phase wird die Nierenperfusion zu festgelegten Messpunkten während der Nephrektomie über fluoreszenzfarbstoffmarkierte Mikrosphären bestimmt. Um den Effekt einer gesteigerten Durchblutung auch nach der Transplantation bestimmen zu können, wird in dieser Phase eine Autotransplantation angeschlossen und die Initialfunktion der Niere über 24 Stunden gemessen. Die Nierenfunktion bestimmt man wiederum mit Hilfe der Kreatinin-Clearance und der Urinausscheidungsrate. Zusätzlich wird die Perfusionsmessung nach 24 Stunden abgeschlossen, um die Nierendurchblutung nach der Transplantation zu untersuchen. Zur Überprüfung morphologischer Veränderungen entnimmt man histopathologische Stichproben von linker und rechter Niere. Diese Proben werden zu gleichen Teilen aus Behandlungs- und Kontrollgruppe gewählt. Bei dieser Phase handelt es sich um einen 24-Stunden-Überlebensversuch.

Das Tierversuchsvorhaben wurde gemäß § 8 des Deutschen Tierschutzgesetzes vom 25. Mai 1998 durch die Regierung von Oberbayern genehmigt. Für das Tierversuchsvorhaben wird das Europäische Übereinkommen zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendete Wirbeltiere befolgt (Europarat, Strassburg 1986).

3.2 Material und Methoden

3.2.1 Versuchstiere

Für die Versuche werden männliche Schweine (Läufer) der deutschen Landrasse herangezogen. Zum Zeitpunkt der Nephrektomie und der Autotransplantation haben die Tiere eine Körpermasse von durchschnittlich 25 bis 35 Kilogramm. Alle Tiere entstammen einem staatlichen Gut und unterliegen dort einer tierärztlichen Kontrolle.

3.2.2 Haltungsbedingungen und Vorbereitung

Die Tiere werden mindestens zwei Tage vor der Autotransplantation in den institutseigenen Versuchstierstall überführt. Die Unterbringung der Tiere erfolgt in 2-3 m² großen einstreulosen Boxen mit Gumminoppenboden, deren Raumtemperatur konstant zwischen 18 und 21°C gehalten wird. Die Luftfeuchtigkeit beträgt dabei 55-57%. Über eine automatische künstliche Beleuchtungseinrichtung wird ein 12-Stunden-Tag-Nacht-Rhythmus simuliert. Während der ganzen Aufstallungsphase haben die Schweine Sicht- und Schnüffelkontakt zu anderen, klinisch gesunden Artgenossen.

3.2.3 Versuchsplan und Gruppeneinteilung

Der Versuch findet in zwei Phasen mit jeweils zwei randomisierten Gruppen statt. Sämtliche operativen Eingriffe werden von einem Facharzt für Chirurgie durchgeführt. Die Tiere werden zwei Tage vor der Operation in den institutseigenen Versuchstierstall überführt und 24 Std. vor der Operation unter Nahrungskarenz gehalten, wobei Wasser ad libitum zur Verfügung steht. In der präoperativen Phase werden die Tiere klinisch untersucht, um Gesundheitszustand und Operationstauglichkeit sicherzustellen.

In der ersten Phase wird eine linksseitige laparoskopische Nephrektomie durchgeführt. Die Nephrektomie erfolgt, nachdem die rechten Nierengefäße und der rechte Ureter auf laparoskopischem Wege abgeklemmt und die Harnblase laparoskopisch entleert wurde. Dabei wird der Behandlungsgruppe (n = 6) vor der Nephrektomie perivaskulär Papaverin verabreicht. In der Kontrollgruppe (n = 6) unterbleibt die Applikation von Flüssigkeit wie z. B. NaCl.

Tabelle 5: Phase I – Allgemeine Tierdaten

Phase I

Schwein	Tier-nummer	kg KG	Geschlecht	Papaverin
I - 1	73	25	m	0
I - 2	74	25	m	0
I - 3	79	26	m	0
I - 4	77	26	m	0
I - 5	78	24	m	1
I - 6	76	26	w	1
I - 7	93	24,5	m	1
I - 8	92	25,5	m	1
I - 9	x	30	m	0
I - 10	95	46,5	w	1
I - 11	86	15,5	m	0
I - 12	117	16,5	m	1

kg KG – Kilogramm Körpergewicht, m – männlich, w – weiblich

Dadurch wird die klinische Nutzbarkeit des Verfahrens geprüft und mit der gegenwärtigen klinischen Situation verglichen. Ziel ist es, die Ausscheidungsfunktion der linken Niere während der Operation zu messen und dabei die Werte der Gruppen zu vergleichen. Die Tiere werden noch während der Anästhesie euthanasiert (Finalgruppe, siehe Tab. 5).

In der zweiten Phase wird die Nierendurchblutung über fluoreszenzfarbstoffmarkierte Mikrosphären in der Behandlungsgruppe (n = 8) und der Kontrollgruppe (n = 9) bestimmt (siehe Tab. 6). Bei allen 17 Schweinen wird eine linkseitige laparoskopische Nephrektomie durchgeführt. Zusätzlich wird zur Bestimmung des renalen Blutflusses und für die histopathologische Untersuchung bei allen Tieren auch die rechte Niere entnommen.

Tabelle 6: Phase II - Allgemeine Tierdaten

Phase II

Schwein	Tier-nummer	kg KG	Geschlecht	Papaverin	NTX
II - 1	96	30	m	0	n.d.
II - 2	103	26,5	m	1	n.d.
II - 3	102	26	m	0	n.d.
II - 4	130	30	m	0	d.
II - 5	131	25	m	1	d.
II - 6	132	27	m	0	d.
II - 7	133	26	m	0	d.
II - 8	140	29	m	1	d.
II - 9	139	28	m	1	d.
II - 10	142	26	m	0	d.
II - 11	141	28	m	0	d.
II - 12	143	24	m	1	d.
II - 13	144	29	m	0	d.
II - 14	151	35	m	0	d.
II - 15	150	41	m	1	d.
II - 16	153	26	m	1	d.
II - 17	156	30	m	1	d.

kg KG – Kilogramm Körpergewicht, NTX – Autotransplantation, n.d. – nicht durchgeführt (hier nur Nephrektomie), d. – durchgeführt

Bei einer Subgruppe von 14 Schweinen (Überlebensgruppe) findet im Anschluss an die Nephrektomie eine Autotransplantation statt (siehe Tab. 6). Bei diesen Tieren wird die Initialfunktion der autotransplantierten linken Niere mit Hilfe der Ausscheidungsfunktion geprüft.

Postoperativ findet eine intensive Betreuung statt. Der Allgemeinzustand, die Herzfrequenz und die Urinausscheidung werden im Abstand von 6, 18 und 24 Std. post operationem kontrolliert. In dieser Zeit steht den Tieren Wasser ad libitum zur Verfügung, wobei sie weiter

unter Nahrungskarenz stehen. Nach Ablauf der 24 Stunden werden die Tiere erneut anästhesiert. Mit Abschluss der Perfusionsmessung erfolgt die Entnahme der autotransplantierten Niere für weitere Untersuchungen (s.o.) und die Tiere werden noch in Narkose euthanasiert.

3.2.4 Versuchsdurchführung in der Phase I

3.2.4.1 Anästhesie

3.2.4.1.1 Narkoseeinleitung

Über eine intramuskuläre Injektion wird das jeweilige Schwein mit 0,02 mg/kg KG Atropin (Atropinsulfat – Braun®, Braun) vorbehandelt und einem Azaperon (2,0 mg/kg KG, Stresnil®, Janssen-Cilag) Ketamin (15 mg/kg KG, Narketan®, Chassot)-Gemisch sediert. Die Einleitung der Allgemeinanästhesie erfolgt über einen Verweilkatheter (Venflon®, Becton Dickinson, Helsingborg, Schweden) in der *Vena auricularis magna* mit Narcobarbital (0,1 mg/kg KG, Eunarcon®, Upjohn), um die Intubationsfähigkeit des Tieres herzustellen. Im intubierten Zustand findet die Überführung des Tieres in den Operationssaal statt.

3.2.4.1.2 Erhaltungsanästhesie und perioperatives Monitoring

Mit dem Erreichen des Operationstisches beginnt die Beamtumg des Tieres mit einem Raumluft-Sauerstoff-Gemisch (Servo Ventilator 900D®, Siemens-Elema, Schweden). Um die Spontanatmung auszuschalten, wird dem Tier ein Propofolbolus (2%ig, 2-4 mg/kg KG, nach Wirkung, Disoprivan®, Fresenius Kabi) verabreicht. Durch die Beatmung ist die Zufuhr von mindestens 33 Volumenprozent Sauerstoff gewährleistet. Zur Kontrolle der Atemfunktion dient die periphere Sauerstoffsättigung des Blutes sowie die inspiratorischen und exspiratorischen O_2- und CO_2- Konzentrationen. Die periphere Sauerstoffsättigung wird zusammen mit der Pulsfrequenz in der Peripherie mit einem Pulsoxymeter (Model 340®, Fa. Palco Laboratories, Santa Cruz, USA) gemessen. Über die gesamte Narkosedauer erfolgt die Kontrolle der inspiratorischen und exspiratorischen O_2- und CO_2- Konzentration mit dem Kapnometer (Capnomac Ultima®, Fa. Datex). Die gesamten Überwachungsdaten der Narkose werden alle 15 bis 30 min. im Operationsprotokoll vermerkt. Die Überwachung des Säure-Basen-Status erfolgt per Blutgasuntersuchung (pH/Blood Gas Analysis Synthesis 10®, Insturmentation Laboratory, Lexington, U.S.A) im Verlauf der Narkose. Die Körpertemperatur wird vor Begin der Nephrektomie und nach jeder Umlagerung des Tieres gemessen und aufgezeichnet. Zur Verhinderung eines Körpertemperaturabfalls erfolgt eine Lagerung des Tieres auf einer Heizdecke. Die Anästhesie wird nun mit Propofol (2%ig, 8

mg/kg/h , Disoprivan®, Fresenius Kabi), per Perfusor verabreicht (Injectomat cp-IS®, MTS-Schweinfurt), fortgeführt. Als analgetische Komponente erhalten die Tiere intermittierend Fentanyl (0,1 mg/kg KG Fentanyl-Janssen®, Janssen-Cilag), wobei die Applikation nach Bedarf erfolgt.

3.2.4.1.3 Narkoseausleitung und Euthanasie

Nach der erfolgreichen Probeentnahme werden die Tiere der Finalgruppe noch im narkotisierten Zustand euthanasiert. Hierfür erhalten sie jeweils Pentobarbital (3,2 g Narcoren®, Merial) und Kaliumchlorid (40 mval 1-Molare-KCL®, Delta Pharma) intravenös.

3.2.4.2 Operation, perioperative Medikation und Organkonservierung

3.2.4.2.1 Vorbereitende Eingriffe

Zunächst wird zur Überwachung des intraarteriellen Druckes je eine Schleuse (8-French-Schleusentyp für Ventrikelkatheter®, Fa. Terumo, Leuven, Belgien) in die *Arteria carotis sinistra* und in die *A. femoralis sinistra* gelegt und dort mit nicht-resorbierbaren Fäden der Stärke 2-0 (Prolene®, Ethicon) fixiert. Über eine Ernährungssonde (Uno Sterile®, Maersk Medical, Dänemark), die in die Schleuse eingeführt ist und mit einem Drei-Wege-Hahn (Discofix®, Braun) versehen ist, erfolgt der Anschluss der Druckmessungsvorrichtung (MX860®, Medex Inc., Hilliard, Ohio, U.S.A). Zur Flüssigkeitszufuhr wird Vollelektrolytlösung (Thomaejonin®, DeltaSelect) und 0,9% NaCl-Lösung (Isotonische Natriumchlorid-Lösung®, DeltaSelect) verabreicht. Im Mittel beträgt die Zufuhr 1 ml/min/kg.

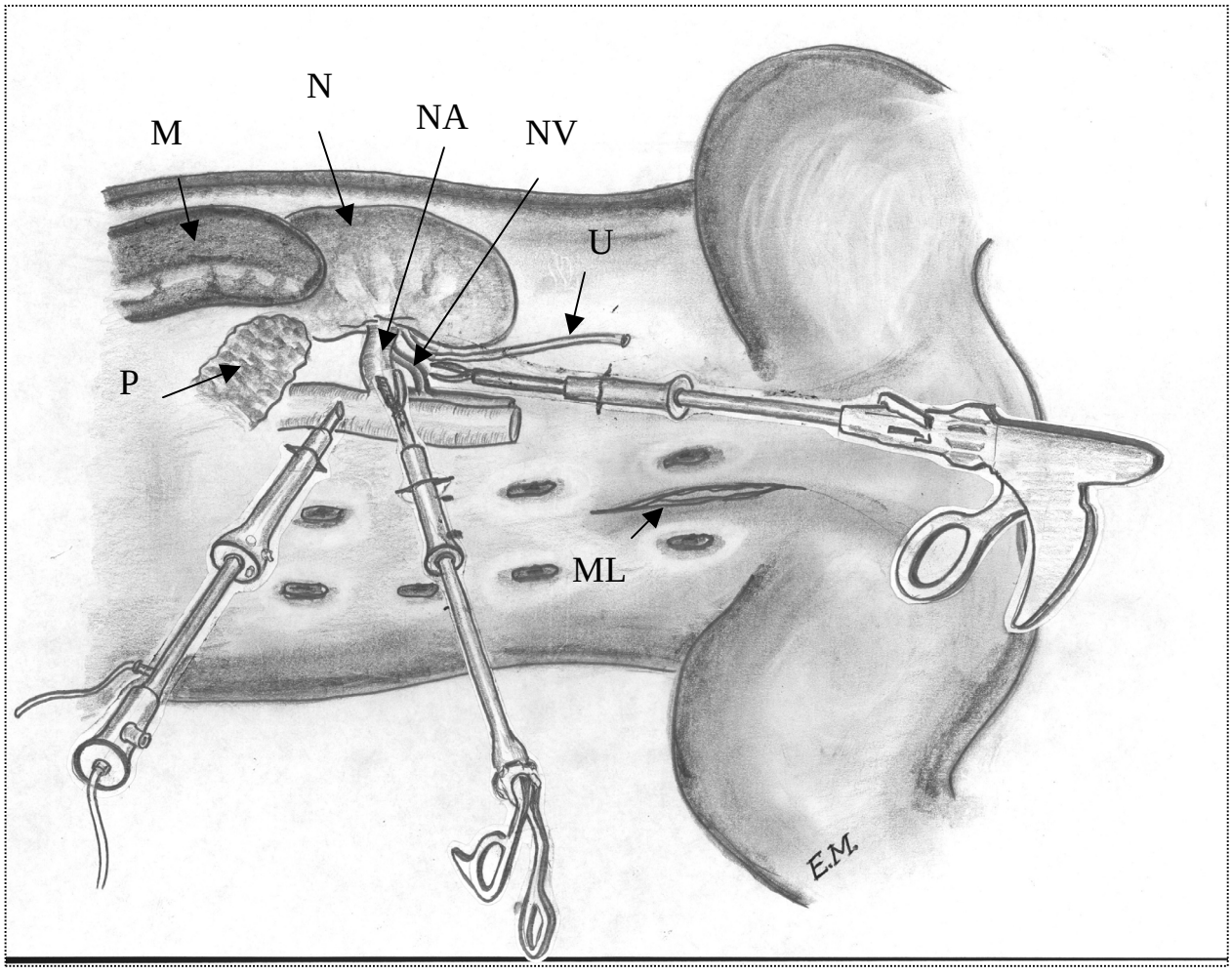
3.2.4.2.2 Okklusion der rechten Nierengefäße und des Ureters

Zunächst wird in linker Seitenlage ein Kapnoperitoneum mit 8 mmHg intraabdominellem Druck geschaffen. Dabei erfolgt die Einführung des CO_2 paraumbilikal (neben dem Bauchnabel) auf Höhe der rechten Paramedianlinie über eine Inzision mit einer Veress-Nadel mit Sicherheitseinführschutz (Surgineedle®, Fa. Auto Suture, Elancourt, Frankreich). Es werden drei laparoskopische OP-Ports (Endopath®, Ethicon Endo-Surgery Inc., Cincinnati, U.S.A) paramedian rechts durch die Bauchdecke eingeführt, einer mit einem Durchmesser von 5 mm und zwei mit je einem Durchmesser von 12 mm. Zunächst erfolgt die Freipräparation der rechten Nierengefäße mit laparoskopischer Schere (Endoshears®, Auto Suture, Elancourt, Frankreich) und Elektrokauter (Erbotom ACC 450®, Erbe Elektromedizin). Nach der Identifizierung des rechten renalen Gefäßstieles wird dieser mit endoskopischen Klammern (Endo-GIA®, Ethicon Endo-Surgery Inc., Cincinnati, U.S.A) verschlossen. Die Freipräpa-

ration und das Abklemmen des rechten Ureters erfolgt in gleicher Weise. Die Drainierung der Harnblase erfolgt mit einem perkutanen Ballonkatheterset (UroCyst Integral®, Uromed Kurt Drews GmbH) unter laparoskopischer Kontrolle punktiert. Über Zug wird der Katheter in der Blase an die Bauchwand gedrückt, so dass der Harn nur durch den Katheter abfließen kann. Mit diesem Zeitpunkt beginnt das Sammeln des Harns. Die Ports werden entfernt.

3.2.4.2.3. Laparoskopische Nephrektomie der linken Niere

Jetzt wird das Tier in rechter Seitenlage positioniert. Nach Wiederherstellung des Kanpnoperitoneums auf 8 mmHg erfolgt die Einführung von drei 12 mm Ports (Endopath®, Ethicon Endo-Surgery Inc., Cincinnati, U.S.A) in die Bauchhöhle (siehe Abb. 4).



N – Niere, NA – Nierenarterie, NV – Nierenvene, U – Ureter, M – Milz,
ML – Minilaparotomiestelle (40 mm), P – Pankreas

Abbildung 4: Laparoskopische Zugänge nach E. Matevossian in Zacherl et al. 2001

Jetzt erfolgt die Mobilisation von Spiralkolon und Pankreasschwanz soweit, dass die vordere Nierenfläche und die Region der Nierengefäße nur durch die retroperitoneale Faszie bedeckt

sind. Dann wird der linke Ureter gefäßfern freipräpariert. Nach der Inzision der Faszie ist die Pulsation der Nierenarterie im Folgenden sichtbar. In der Behandlungsgruppe erfolgt nun die Injektion von periarteriellem Papaverinhydrochlorid (50 mg Paveron®, Linden Arzneimittel-Vertrieb-GmbH), gelöst in 2 ml 0,9%ige NaCl-Lösung. Nach einer Einwirkzeit von 3 min. werden die Nierengefäße weiter freipräpariert und vollständig mobilisiert. Zur Entnahme der Niere wird 10 cm unterhalb des Penis eine 40 mm lange mediane Minilaparotomiestelle mit Erhalt des Peritoneums gesetzt (siehe Abb. 4). Über dieser Minilaparotomiestelle erfolgt die Einbringung eines weiteren 12 mm Ports. Durch den Port wird der sterile Bergebeutel (Endocatch®, Auto Suture, Elancourt, Frankreich) eingeführt, in welchen die Niere nach Klippen und Durchtrennen des Ureters (Endo-GIA®, Ethicon Endo-Surgery Inc., Cincinnati, U.S.A) eingelegt wird. Dann erfolgt die Klippung der Nierengefäße.

Aus Übungsgründen wurde die laparoskopische Entnahme im Sinne einer Spendernephrektomie wie folgt beendet: über je einen Endoclip (Endo-GIA®, Ethicon Endo-Surgery Inc., Cincinnati, U.S.A) an der Arterie aortennahe und an der Vene präcaval gesetzt erfolgt die Durchtrennung. Damit gleitet das Organ ganz in den Bergebeutel. Dieser wird nun geschlossen. Nach der Entfernung des Ports wird durch die Minilaparotomiestelle die Niere entnommen. Anschließend erfolgt die Perfundierung der entnommenen Niere durch die Arterie mit Organpräservationslösung (Custodiol®, Franz Köhler Chemie GmbH). Die Nierenentnahmezeit, vom Verschluss der Gefäße bis zur Bergung außerhalb des Körpers, wird gemessen. Des Weiteren erfolgt die Dokumentation der warmen Ischämiezeit, vom Abklemmen der Nierenarterie bis zum Perfusionsabschluss.

3.2.4.3 Intraoperative Probenentnahme

3.2.4.3.1 Kreatinin-Clearance und Urinausscheidungsrate

Vom Abklemmen des rechten Ureters bis zum Abklemmen des linken Ureters wird der Harn gesammelt und das Gesamtvolumen dokumentiert. Ebenso erfolgt eine Erfassung der Sammeldauer. Dies dient der Kreatininmessung (mg/dl) im Harn. Zeitgleich zur Präparation der linken Nierengefäße wird eine periphere Blutprobe (S Monovette®, Sarstedt) entnommen, die der Kreatininbestimmung im Serum dient. Der Quotient von Urin- und Serumkreatinin (mg/dl) wird dividiert durch das gesammelte Urinvolumen pro Minute. Nachdem der Wert ins Verhältnis zum Körpergewicht gesetzt wurde, ergibt sich daraus die Kreatinin-Clearance (ml/min/kg):

$$R = \frac{\{(C_U / C_S) * (V_U / T)\}}{KG}$$

R - Kreatinin-Clearance
C_U - Urinkreatinin in mg/dl
C_S - Serumkreatinin in mg/dl
V_U - Urinvolumen in ml
KG - Kilogramm Körpergewicht
T - Sammelzeit in min.

Die Urinausscheidungsrate (ml/min/kg), als ein weiterer Parameter der Nierenfunktion, berechnet sich aus dem Quotient von Urinvolumen pro Minute im Verhältnis zum Körpergewicht:

$$X = \frac{V_U / T}{KG}$$

X - Urinausscheidungsrate
V_U - Urinvolumen
T - Sammelzeit in min.
KG - Kilogramm Körpergewicht

3.2.5 Versuchsdurchführung in der Phase II

3.2.5.1 Anästhesie

3.2.5.1.1 Narkoseeinleitung, Erhaltungsanästhesie und perioperatives Monitoring

Die Narkoseeinleitung und –erhaltung erfolgen zusammen mit dem Monitoring bei der Überlebensgruppe wie unter 3.2.4.1.1 und 3.2.4.1.2 beschrieben. Zur Applikation von großen Flüssigkeitsmengen wird hier in der *Vena auricularis magna* des anderen Ohres ebenfalls ein Verweilkatheter (Venflon®, Becton Dickinson, Helsingborg, Schweden) gelegt.

3.2.5.1.2 Narkoseausleitung und postoperatives Management

Zur Narkoseausleitung werden die Propofol- und Fentanylgaben beendet. Die Tiere bekommen 100 Vol.-% Sauerstoff insuffliert. Bis zum Einsetzen der Spontanatmung und dem Auslösen des Schluckreflexes bleiben die Tiere intubiert. Zur Schmerztherapie wird noch während der Narkoseausleitung Buprenorphin (0,3 mg/kg Temgesic®) und Metamizol-Natrium (25 mg/kg Novaminsulfon-Ratiopharm®) intravenös verabreicht. Die intravenöse Gabe von Buprenorphin (Temgesic®, Essex Pharma) wird alle 8 Std. wiederholt. Im Rahmen der Analgetika-Gaben findet eine Kontrolle des Allgemeinzustandes, der Herzfrequenz und der Urinausscheidung statt.

3.2.5.1.3 Euthanasie

24 h nach OP-Ende wird die Urinsammlung abgeschlossen und die Tiere erneut in Narkose gelegt. Die Narkose-Einleitung und -Aufrechterhaltung erfolgt wie unter 3.2.4.1.1 und 3.2.4.1.2 beschrieben. Nach abschließender Perfusionsmessung und Entnahme der autotransplantierten linken Niere werden die Tiere euthanasiert. Hierfür erhalten sie ebenfalls Pentobarbital (3,2 g Narcoren®, Merial) und Kaliumchlorid (40 mval 1-Molare-KCL®, Delta Pharma) intravenös verabreicht.

3.2.5.2 Operation, perioperative Medikation und Organkonservierung

3.2.5.2.1 Vorbereitende Eingriffe

Auch hier wird zur Überwachung des intraarteriellen Druckes je eine Schleuse (8-French-Schleusentyp für Ventrikelkatheter®, Fa. Terumo, Leuven, Belgien) in die *A. carotis sinistra* und in die *A. femoralis sinistra* gelegt und dort mit nicht-resorbierbaren Fäden der Stärke 2-0 (Prolene®, Ethicon) fixiert. Dabei wird wieder in jede Schleuse eine Ernährungssonde (Uno Sterile®, Maersk Medical, Dänemark) eingeführt, an die man über einen Drei-Wege-Hahn (Discofix®, Braun) die Druckmessungsvorrichtung (MX860®, Medex Inc., Hilliard, Ohio, U.S.A) anschließt. Nun erfolgt die Einbringung der Ernährungssonde über die *A. carotis sinistra* unter Druckmonitoring bis in den linken Ventrikel, um die direkte Applikation der Mikrosphären in die Kammer gewährleisten zu können. Die in die *A. femoralis sinistra* eingeführte Sonde wird bis in die *Aorta lumbalis* vorgeschoben. Hier erfolgt kontinuierlich die Messung des peripheren systolischen und diastolischen Blutdrucks und die Entnahme der Re-

ferenzblutprobe für die Perfusionsmessung. Zusätzlich wird ein zentralvenöser Zugang (ZVK, Cavatheter®, Fresenius Kabi) in die *V. jugularis externa* eingeführt und mit nichtresorbierbarem Nahtmaterial fixiert. Dieser ist herzwärts gerichtet und dient im weiteren Operationsverlauf der Flüssigkeits- und Medikamentenapplikation.

Zur antibiotischen Vorsorge wird den Tieren zweimalig Cefotaxim (1 mg/kg Claforan 2,0®) i.v. verabreicht. Je nach Bedarf und Kreislaufsituation erhalten die Tiere zur Unterstützung der Nierenfunktion im Mittel 0,56 ml/min/kg Flüssigkeit während der Manipulationsdauer (Zeit von Injektion 1 bis zur Reperfusion der Niere) i.v. infundiert. Es wird eine Vollelektrolytlösung (Thomaejonin®, DeltaSelect) und 0,9% NaCl-Lösung (Isotonische Natriumchlorid-Lösung®, DeltaSelect) eingesetzt. Zur Aufrechterhaltung eines konstanten mittleren arteriellen Blutdrucks von etwa 90 mmHg wird bei dem Volumenmanagement nach Bedarf auch 6%ige HAES-Lösung (25-30 ml/h, 6% Haes-Steril®, Fresenius Kabi) verabreicht. Nach LONDON und Mitarbeitern (2000) führen isotonische oder hypertonische Volumengaben unter den Verhältnissen eines Pneumoperitoneums zum Ausgleich von nierenschädigenden Nebenwirkungen (siehe 2.4.2.1 und 2.4.2.2). Um eine Thrombenbildung zu vermeiden, erfolgt eine zwei- bis dreimalige Verabreichung von 500 I.E. Heparin (Heparin-Natrium®, Braun). Die erste Injektion wird unmittelbar nach der Schleusenlegung injiziert. Weitere Injektionen erfolgen im Rahmen der Autotransplantation (siehe 3.2.5.2.4).

3.2.5.2.2 Nephrektomie links, Perfusion und Konservierung des Autotransplantats

Die Nephrektomie beginnt mit der Bildung des Kapnoperitoneums mit 8 mmHg. Über eine Inzision mit einer Veress-Nadel mit Sicherheitsseinführschutz (Surgineedle®, Fa. Auto Suture, Elancourt, Frankreich) wird paraumbilikal auf Höhe der linken Paramedianlinie das CO_2 zugeführt. Dabei liegt das Tier in rechter Seitenlage. Nun werden 3 Ports (Endopath®, Ethicon Endo-Surgery Inc., Cincinnati, U.S.A) links paramedian mit 12 mm Durchmesser eingeführt. Die chirurgische Präparation erfolgt mit laparoskopischer Schere (Endoshears®, Auto Suture, Elancourt, Frankreich) mit Diathermieanschluss (Erbotom ACC 450®, Erbe Elektromedizin). Nach Mobilisation von Spiralkolon, Pankreasschwanz und Milz wird die prärenale Faszie über dem linken Ureter und den Nierengefäßen inzidiert. Der Ureter ist anhand seiner Kontraktionsbewegungen gut zu erkennen. Noch vor der Gefäßpräparation kann die Position der Nierenarterie anhand ihrer Pulsation festgestellt werden. Die Gefäße und der Ureter werden freipräpariert. In der Behandlungsgruppe erfolgt innerhalb des Präparationsvorganges die perivaskuläre Applikation von Papaverinhydrochlorid (50 mg Paveron®, Linden Arzneimittel-Vertrieb-GmbH), gelöst in 2 ml 0,9%ige NaCl-Lösung, mit einer laparoskopischen Metallkanüle (Sonderanfertigung). Danach erfolgt die weitere

Freipräparation, so dass beim direkten Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe keine Verlaufsunterschiede auftreten.

Nun erfolgt die Nierenentnahme per Minilaparotomie (siehe 3.2.4.2.3, Abb. 4). Über einen 40 mm langen Schnitt in der Medianen vor dem Beckenkamm wird ein weiterer 12 mm Port (Endopath®, Ethicon Endo-Surgery Inc., Cincinnati, U.S.A) eingeführt, über den der Bergebeutel (Endocatch®, Auto Suture, Elancourt, Frankreich) in die Bauchhöhle eingebracht wird. Die Niere wird in den Sack eingeführt. Nun werden die Nierengefäße und der Ureter geklippt (Endo-GIA®, Ethicon Endo-Surgery Inc., Cincinnati, U.S.A) und durchtrennt. Dabei wird je ein Endoclip an der Arterie aortennahe und an der Vene präcaval gesetzt. Damit gleitet das Organ ganz in den Bergebeutel. Dann wird die Niere im Sack über die 40 mm große Minilaparotomiestelle entnommen. Es folgt eine arterielle Perfusion der entnommenen Niere mit 190 ml Organpräservationslösung (Custodiol®, Dr. Franz Köhler Chemie GmbH). Die Lösung hat eine Temperatur von 4 °C. Die Niere wird in einer Schale in die Organpräservationslösung eingelegt, damit sie bis zur Autotransplantation gekühlt bleibt. Die Bergedauer (Klippen bis Entnahme) und die warme Ischämiezeit (bis Ende der arteriellen Perfusion) werden im Protokoll festgehalten.

3.2.5.2.3 Nephrektomie rechts

Damit ist der laparoskopische Teil der Operation abgeschlossen. Nach Umlagerung des Tieres in Rückenlage und Fixierung der Extremitäten, wird die Minilaparotomiestelle unter Linksumschneidung des äußeren Genitale bis zum Nabel erweitert. Dadurch wird ein großes Arbeitsfeld für die weiteren Schritte geschaffen (siehe 3.2.5.2.4). Im Anschluss erfolgt die Entleerung der Harnblase durch Vesikotomie, die danach mit einer fortlaufenden Naht verschlossen wird. Dann wird die rechte Niere entnommen. Die Nephrektomie erfolgt mit Umstechungsligatur der rechten Nierengefäße und des rechten Ureters. Es folgt eine arterielle Perfusion der entnommen Niere mit Kochsalzlösung, bis das aus der Nierenvene austretende Perfusat klar ist.

3.2.5.2.4 Autotransplantation

Die Autotransplantation erfolgt unmittelbar im Anschluss an die Entnahmeoperation in gleicher Narkose. Über den erweiterten Minilaparotomieschnitt in der Medianen erfolgt der transperitoneale Zugang zur rechten *Fossa ilica* in Rückenlage. Noch vor der Gefäßanastomosierung wird die Harnblase entleert, damit kein Spontanurin abgesetzt werden kann (siehe 3.2.5.2.3). Des Weiteren werden 500 I.E. Heparin (Heparin-Natrium®, Braun) verabreicht. Jetzt erfolgt die Darstellung der rechten Iliacalgefäße. Die *V. renalis sinistra* wird lateral der

rechten Iliacalarterie an die rechte Iliacalvene End-zu-Seit anastomosiert in fortlaufender halboffener Nahttechnik mit 6-0-Faden (Vicryl®, Ethicon). Analog erfolgt die Seit-zu-End-Anastomose der *A. renalis sinistra* mit der *A. iliaca externa dextra*. Nach Einschätzung des Chirurgen kann eine nochmalige Gabe von 500 I.E. Heparin (Heparin-Natrium®, Braun) erfolgen. Der Transplantatureter wird durch die Bauchdecke im Sinne eines Ureterostomas herausgeleitet und an der Hautnaht fixiert. Zusätzlich erfolgt die retrograde Einbringung einer Ureterenschiene, die ebenfalls an der Haut fixiert wird. Der Harn wird in einem Urostomie-sammelbeutel (Combihesive Natura®, ConvaTec) aufgefangen, dessen Honigplatte exakt auf die Größe des Ureterostomas zugeschnitten wird. In diesen Beutel wird durch die gleiche Öffnung auch die Ureterenschiene eingeleitet. Der Beutel ist mit der Bauchwand vernäht und mit einer dehnbaren Mullbinde (Surgifix®, FRA, Cistema d´Asti, Italien) geschützt. In den Beutel fließt der vom Autotransplantat ausgeschiedene Urin und wird gesammelt. Zuletzt erfolgt ein allschichtiger Bauchdeckenverschluss mit Einzelknopfnähten. Die Haut wird geklammert. Während der Operation wird die Dauer der Autotransplantation, der Anastomosenbildung und die kalte Ischämiezeit (Zeit vom Klippen der Gefäße bis zur Reperfusion) im Protokoll festgehalten.

3.2.5.2.5 Platzierung des ZVK und Versorgung der Gefäßzugänge

Der auf der linken ventrolateralen Halsseite einmündende ZVK (Cavatheter®, Fresenius Kabi) wird mit Hilfe einer Kornzange subkutan zu einer dorsalen Hautinzision geleitet. Hier wird er aufgerollt, beiderseits mit Klebeband (Leukoplast®, Lohmann) abgedeckt und mit nichtresorbierbaren Einzelheften (Prolene®, Ethicon) an der Haut fixiert. Über diesen ZVK erfolgt die postoperative Blutabnahme und die analgetische Therapie. Der kardiale Katheter sowie der femorale Katheter verbleiben bis zur Opferung in situ aufgerollt in der Subkutis. Die Zugänge im Bereich der Hals- und der Beinarterie werden mit einer durchgehenden Subkutannaht mit resorbierbarem Faden (2-0Vicryl®, Ethicon) verschlossen.

3.2.5.2.6 Intraoperative Probennahme

Proben zur Bestimmung des renalen Blutflusses (FM-Methode)

Während der Operation werden Proben zur Bestimmung des renalen Blutflusses entnommen (siehe Tab. 7). Dabei werden 2,5 Millionen Mikrosphären = 2 ml (Fluo Spheres® Blood Flow Determination Fluorescent Color Kit #2, 15 µm, Molecular Probes, Eugene, U.S.A) je Messzeitpunkt appliziert. Die Mikrosphären werden in 9 ml 0,9%iger NaCl-Lösung gelöst. Ein Aliquot von 1 ml (Leerprobe) wird zur Berechnung der tatsächlichen Mikrosphärenmenge separiert. Die restlichen 10 ml werden innerhalb einer Minute gleichmäßig in den linken

Ventrikel injiziert. Dies geschieht zu vier vorgegebenen Zeiten (siehe Tab. 7, Messung 1 bis 4).

Tabelle 7: Messzeitpunkte in Phase II

Messung	Zeitpunkt
1.	20 min. nach Anästhesiebeginn
2.	10 min. nach Anlegen des Pneumoperitoneums mit 8 mmHg (Basiswert)
3.	**Kontrollgruppe**: während der Gefäßpräparation. **Behandlungsgruppe**: 3 min. nach der Papaveringabe während der Gefäßpräparation
4.	unmittelbar vor dem Absetzten der Nierengefäße
5.	24 Stunden nach Autotransplantation

min. – Minuten, mmHg – Millimeter Quecksilbersäule

Bei den Tieren, bei denen eine Autotransplantation durchgeführt wird, erfolgt zur Beobachtung eine weitere Messung (siehe Tab. 7, Messung 5). Die 5. Messung nach der Autotransplantation wird statistisch nicht ausgewertet, da bei dieser Probenentnahme andere Bedingungen herrschen (kein Pneumoperitoneum). Primäre Messparameter sind hier die Kreatinin-Clearance und die Urinausscheidung zur Bestimmung der initialen Nierenfunktion (siehe 3.1). Zu allen Messzeitpunkten wird über den femoralen Katheter eine arterielle Referenzprobe entnommen. Die Probenentnahme beginnt zeitgleich mit der Mikrosphärenapplikation über eine Dauer von 3 min. mit Hilfe einer Saugpumpe (Harvard Apparatus®, Infusion Withdrawal Pump, South Natic, Massachusettes, U.S.A.) mit konstanter Flowrate von 4,2 ml/min. Die Koagulation wird über die Zugabe von 5 ml Natriumzitrat (Natriumzitrat-Braun®) verhindert. Im Anschluss an die Entnahme wird die Referenzprobe auf einen unter Sog gesetzten Filter (SPU®, Angelika Gaiser Inc. siehe 3.2.5.3.1) aufgeträufelt. Das Gemisch wird über eine Saugpumpe (Saugpumpe P 0130®, Medap) durch den vorbereiteten Filter gesaugt. Um die im Blut enthaltenen Mirkosphären ohne Verluste auf den Filter zu spülen, wird die Spritze mit 50-60 ml NaCl gefüllt und ebenfalls gefiltert. Für jede Einzelmessung wird ein neuer Filter, der die fluoreszierenden Mikrosphären retiniert, verwendet.

Aus dem 1 ml der zuvor entnommenen Leerprobe werden 3x100 µl auf je einen Filter aufgebracht. Bei der exakten Berechnung der verabreichten Sphärenmenge wird der Mittelwert aus den drei Ergebnissen errechnet und für die Berechnung des Cardiac Index (CI = Herzindex) verwendet (siehe 3.2.5.3.3.4).

Linke und rechte Niere werden zur Messung des Sphärengehaltes als Indikator für die Nierendurchblutung nach einem standardisierten Schema präpariert: Zunächst werden Bindege-

websreste der Nierenkapsel, des Nierenhilus und des Nierenbeckens entfernt. Zur Bestimmung des Mikrosphärengehaltes zum jeweiligen Messzeitpunkt erfolgt eine Zerlegung in 14 Teilproben (siehe Abb. 5):

Kranialer (1) und kaudaler (2) Pol werden separiert. Nun wird eine circa 1 cm dicke Schicht für die histopathologische Untersuchung in Formalin (6%ig) eingelegt. Es folgt eine Teilung in koronale Hälften. Die ventrale Hälfte besteht aus dem Nierenmark (5), der medialen inneren (3) und äußeren (4) Rinde, dem mittleren inneren (6) und äußeren (7) Rindenstück, sowie dem lateralen Rindenstück (8). Ebenso besteht die dorsale Hälfte aus einem Markstück (11), der medialen inneren (9) und äußeren (10) Rinde, dem mittleren inneren (12) und äußeren (13) Rindenstück und dem lateralen Rindenstück (14).

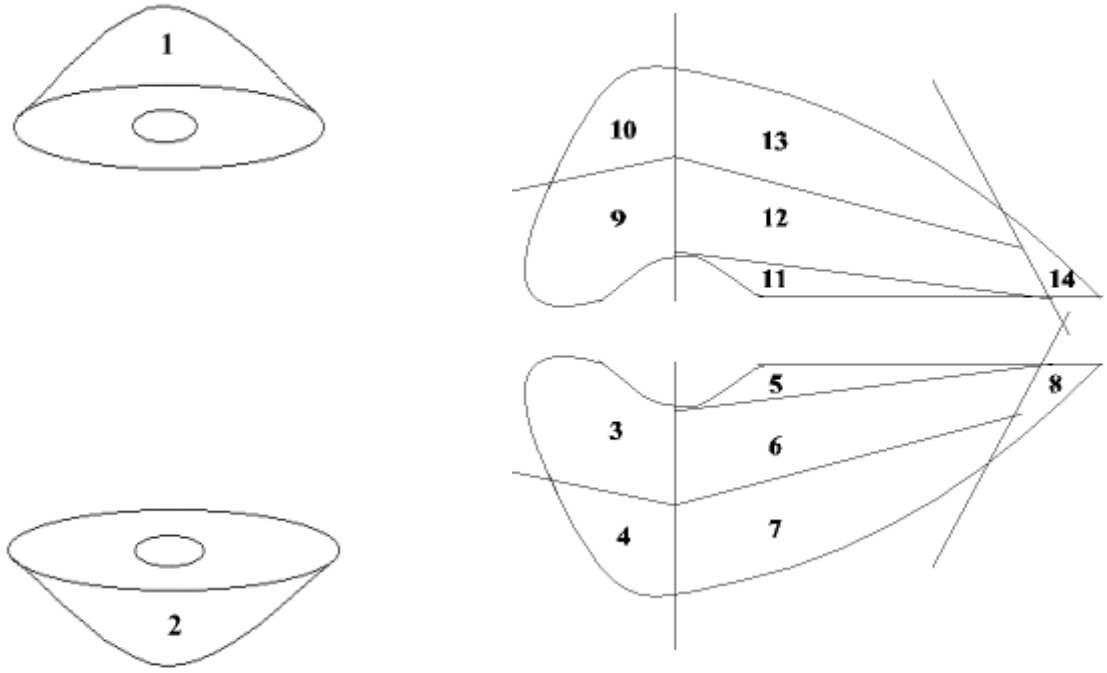


Abbildung 5: Präparationsschema

Das ganze Organ wird nach der Nephrektomie und vor der Autotransplantation auf ein zehntel Gramm genau gewogen. Die 14 Gewebeproben werden auf ein tausendstel Gramm genau eingewogen. Nach der Gewichtsbestimmung werden die Proben in unterteilten Kassetten für 24 h in Formalin (6%ig) eingelegt. Im Anschluss werden die Proben luftgetrocknet (circa 30 min.).

Proben zur Bestimmung der Kreatinin-Clearance

Mit Beginn der Reperfusion wird bei den autotransplantierten Tieren für ca. 24 h Harn gesammelt. Mit der Opferung endet der Sammelzeitraum. Die Berechung der Kreatinin-Clearance und der Urinausscheidungsrate erfolgt wie unter 3.2.4.3.1.1 beschrieben.

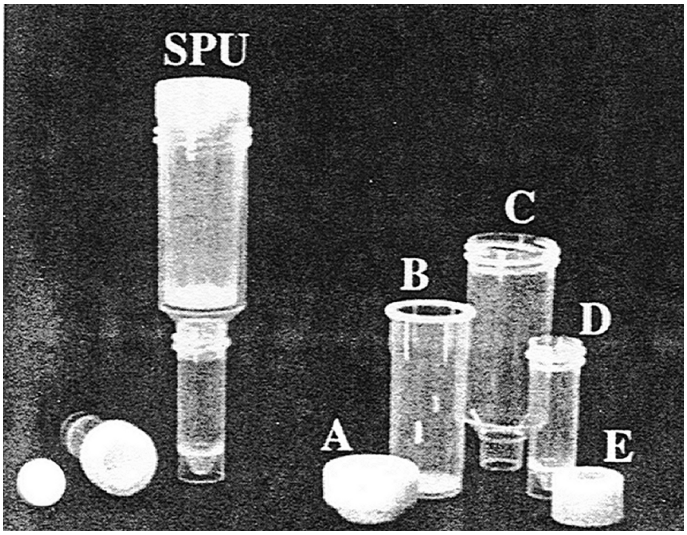
Proben zur histopathologischen Untersuchung

Von allen Tieren der Phase II wird von linker und rechter Niere eine Gewebeprobe für die histopathologische Untersuchung entnommen. Die Probe hat eine Schichtdicke von 5 mm und umfaßt als transversaler Schnitt sämtliche Nierenstrukturen. Die Proben werden nach der Entnahme in 6%-iges, gepuffertes Formalin eingelegt.

3.2.5.3 Verarbeitung der FM-beladenen Proben

3.2.5.3.1 Transport und Bearbeitungsbehälter (SPU)

Zur weiteren Verarbeitung und Fluoreszenzmessung werden die benetzten Filter (Vollblut-proben, Injektionsproben) in die vorbeschrifteten Spezial-Filterbehälter die sample-processing unit (SPU, siehe Abb. 6) gesteckt.



A – Deckel des Filterhalters, B – Filtereinheit, C – Filterhalter, D – Probenröhrchen,
E – Deckel des Probenröhrenchens, SPU – Gesamtkonstruktion aufgebaut

Abbildung 6: Sampel-processing unit

Auch die getrockneten Gewebestücke werden in dem SPU weiterverarbeitet. Nach der Methode von RAAB und Mitarbeitern (1999) und der Modifikation dieser Methode nach THEIN und Mitarbeitern (2000) werden die Proben im SPU (Angelika Gaiser Inc., Kappel-

Grafenhausen) automatisch und roboter-gestützt analysiert. Das SPU besteht aus drei Einheiten: der Filtereinheit (B), dem Filterhalter (C) und dem Probenröhrchen (D). Das Probenröhrchen und das gesamte SPU wird mit Deckeln (E und A) verschlossen (siehe Abb. 6).

Das SPU besteht aus Polypropylen, einem gegenüber Laugen und anderen organischen Lösungen sowie Temperaturen bis 60 °C resistenten Material. Herzstück des SPUs ist die Filtereinheit. Hier findet die Verdauung des Gewebes, die Filtration, das Waschen und die Farbextraktion statt. Der Filter bestehend aus Polyamid hat eine Dicke von 37 µm. Der Porendurchmesser beträgt 7 µm, so dass 15 µm FM aufgefangen werden. Das Polyamid ist resistent gegenüber 4 M Kalilauge (KOH), Isopropanol, hohen Temperaturen und besitzt eine hohe Zugfestigkeit (41-67 daN/mm²). Im Probenröhrchen werden die fluoreszierenden Farbstoffe von den Mikrosphären gelöst.

3.2.5.3.2 Lösungen

Verdaut werden die Gewebeproben mit einer 4 M KOH-Lösung (224,4g/1000 ml) und einem Detergens (Tween 80, 2%ig). Die Lösung ist für ≤ 24h stabil. Damit die KOH während der Verdauung nicht auskristallisiert, wird sie mit 1,5 ml Isopropanol überschichtet. Die freigesetzten Sphären aus der Gewebeprobe sammeln sich am Übergang von Lauge zu Alkohol. Als Nebeneffekt wird fetthaltiges Gewebe emulgiert, welches durch die hydrophilen Filtermaschen ausgeschieden wird. Während der Verdauung sind die Farbstoffe mit den Sphären verbunden und werden von der KOH nicht freigesetzt. Damit die sphärengebundenen Farbstoffe nach der Extraktion durch die KOH nicht zerstört werden, wird die Filtereinheit und die Lösung mit einem speziellen Phosphatpuffer gespült. Dadurch werden alle Reste der KOH beseitigt. Der Phosphatpuffer besteht aus 29,9 g K_2HPO_4 gelöst in 800 ml destilliertem Wasser vermischt mit 5,8 g KH_2PO_4 gelöst in 200 ml destilliertem Wasser. Der Puffer hat einen physiologischen pH-Wert, der die Stabilität der pH-neutralen Farbstoffe garantiert. Zur Extraktion der Farbstoffe von den Sphären wird Cellosolve (Cellosolve®, Aldrich) verwendet.

3.2.5.3.3 Messvorgang

3.2.5.3.3.1 Verdauung des Nierengewebes

Die Filtereinheit wird in den Stahlbecher (Perkin-Elmer) gepackt und mit 15 ml Verdauungslösung (siehe 3.2.5.3.2) gemischt. Überschichtet wird der Inhalt mit 1,5 ml Isopropanol. Der Behälter wird mit dem Deckel verschlossen, damit kein Dampf entsteht. Im Heizblock wird die Gewebeprobe für 6 Stunden verdaut.

3.2.5.3.3.2 Filtration und Spülung

Während des Verdauungsprozesses sammeln sich die FM zwischen der KOH- und der Isopropanolschicht. Die Filtereinheit wird aus dem Heizblock auf eine Saugpumpe gesetzt, die einen Unterdruck erzeugt. Die Verdauungslösung wird für 5 bis 10 sec. mit einem Druck von 400 mbar durch das Maschengitter gesaugt. Das Auffangen der FM erfolgt im Maschengitter des Filters. Um alle Reste der KOH zu entfernen und die FM restlos im Maschengitter zu sammeln, werden die Filterwände zirkulierend mit 20 ml Phosphatpuffer (siehe 3.2.5.3.2) gespült und erneut leergesaugt. Die Filtereinheit wird außen durch Eintauchen in die Pufferlösung von KOH-Resten gesäubert. Zum Trocknen erfolgt die Zentrifugation im 50 ml Zentrifugenröhrchen für 3 Minuten bei 4000 rpm.

3.2.5.3.3.3 Farbstoffextraktion und Fluoreszenzbestimmung

Die Farbstoffextraktion erfolgt durch die organische Lösung Cellosolve (Cellusolve®, Aldrich). Dafür wird die Filtereinheit auf dem Probenröhrchen platziert und 1 ml der Lösung wird mit einer Pipette dazugegeben. Um den Farbstoff komplett zu lösen erfolgt für 30 Sekunden das vorsichtige schütteln (MS2 Minishaker®, Ika Work Inc., Wilmington, U.S.A) der Steckverbindung. Nach einer Pause von einer Minute wird der Vorgang wiederholt. Zur Sicherheit wird das Probenröhrchen für 3 min bei 4000 rpm zentrifugiert. Der gelöste Farbstoff befindet sich jetzt komplett in dem Probenröhrchen. Die Fluoreszenzintensität wird mit einem Lumineszenz-Spektrophotometer (Model LS50B®, Perkin-Elmer) gemessen. Gesammelt, verdünnt und ausgewertet mit der dazugehörigen Software werden die Proben im Autosampler (Model DS6®, Perkin-Elmer).

3.2.5.3.3.4 Berechnung des regionalen renalen Blutflusses

In Kenntnis des Fluoreszenzgehaltes in der Referenzprobe und der Fluoreszenz des jeweiligen Gewebepräparates sowie des Präparatgewichtes und der Geschwindigkeit mit der die Referenzprobe entnommen wurde (4,2 ml/min) lässt sich der Gewebeblutfluss der Niere in ml/min/g mit folgender Formel berechnen:

$$RBF_{org} = \frac{\{ C_{org} (P_f / C_{ref})\}}{G_{org}}$$

RBF_{org} - Blutfluss im Organ in ml/min/g

C_{org} - Anzahl der Mikrosphären im Nierengewebe pro g

P_f - Flussgeschwindigkeit der Referenzblutprobe in ml/min

C_{ref} - Anzahl der Mikrosphären in der Referenzblutprobe

G_{org} - Gewicht des Nierengewebes in g

Um eine Berechnung des Blutflusses unabhängig von Schwankungen im Herz-Kreislauf-System zu ermöglichen wird der Cardiac Index (Herzindex) berechnet und einbezogen. Der Herzindex ist ein Parameter für die physiologische Herzleistung. Dabei wird das Herzminutenvolumen auf die Körperoberfläche bezogen. Berechnet wird er mit Hilfe der Farbstoffdilutionsmethode. Für diese Methode wird im dreimaligen Ansatz eine 100 µl Probe der zum jeweiligen Messzeitpunkt verwendeten Mikrosphäreninjektionslösung entnommen (nur 10 von 11 ml werden injiziert) . Mit dem Mittel der drei Proben erfolgt die Berechnung anhand folgender Formel:

$$\mathbf{CI = \{(C_{inj})\ (P_f) / C_{ref}\}\ 10\ G}$$

CI - Cardiac Index

C_{inj} - Anzahl der Mikrosphären in der Injektionsprobe in ml

P_f - Flussgeschwindigkeit der Referenzblutprobe in ml/min

C_{ref} - Anzahl der Mikrosphären in der Referenzblutprobe

G - Körpergewicht in kg

Der Quotient aus beiden Formeln (RBF/ CI) gibt den renalen Perfusionsindex an.

3.2.5.4 Histopathologische Untersuchung

Eine stichprobenartige histopathologische Untersuchung erfolgt bei den autotransplantierten Tieren. Es werden per Losverfahren je zwei Tiere aus der Behandlungsgruppe und je zwei aus der Kontrollgruppe ausgewählt. Von diesen Tieren werden Proben der rechten und linken Niere untersucht. Neben der Erfassung von transplantationsbedingten Schäden und dem Einfluss der Mikrosphärenanwendung auf das Gewebe dient die histologische Untersuchung, dem Vergleich von Behandlungs- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Papaverinwirkung.

3.2.5.4.1 Anfertigung und Bearbeitung der Paraffinschnitte

Nach ihrer Formalinfixierung werden die Nierengewebeproben geviertelt und dehydriert. Dann werden sie in Paraffin eingebettet und mit einem Mikrotom (Universalmikrotom-

Autocut 1140®, Fa. R. Jung) zu Serienschnitten von 4 µm Dicke verarbeitet. Diese werden auf Objektträger aufgebracht, entparaffinisiert und nach der Hämalaun-Eosin-Methode (H. E.) gefärbt. Nach der Färbeprozedur werden die Präparate erneut dehydriert und unter Verwendung eines xylolhaltigen Mediums (Eukitt®) überdeckelt. Zur Vermeidung einer Farbabschwächung werden die Objektträger im Folgenden kühl und dunkel aufbewahrt.

3.2.5.4.2 Qualitative histopathologische Untersuchung

Alle Präparate werden einzeln ohne Vorkenntnisse der Gruppe beurteilt. Die Tiernummer war dem Untersucher dabei nicht bekannt. Zur Beurteilung der Präparate stand ein Durchlichtmikroskop mit 2,5er, 10er, 40er und 100er Objektiven sowie einem Okular der Vergrösserungsstufe 10 zur Verfügung. Damit wurde eine bis zu 1000fache Vergrößerung erreicht.

3.2.5.5 Statistische Berechnung und Dokumentation

Die Überprüfung statistischer Zusammenhänge konzentriert sich auf die Nierenfunktionswerte und die Ergebnisse der Perfusionsmessung während der Nephrektomie. Somit werden die histopathologischen Ergebnisse und die Perfusionsmessung des 5. Messzeitpunktes nicht statistisch ausgewertet. Die Nierenfunktionsdaten werden anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung beschrieben. Unterschiede zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe werden mit dem Student-T-Test (parametrische Daten bei gleichgroßen Gruppen) oder mit dem F-Test (nicht-parametrische Daten bei ungleichgroßen Gruppen) ermittelt. Die Messungen der Nierenperfusion im Zeitverlauf werden mit Hilfe einer Varianzanalyse bestimmt. Dabei werden die Gruppen, die Messzeitpunkte und ihre Interaktion ins Verhältnis zum Basiswert, dem 2. Messzeitpunkt, gesetzt. Aufgrund der Heteroskedastizität werden die Werte der Durchblutungsmessung in logarithmische Werte umgewandelt. Bei allen erhobenen Daten wird eine statistische Abhängigkeit von $p \leq 0,05$ als signifikant angesehen. Dies entspricht einem Konfidenzintervall von 95%. Die Daten werden in Microsoft© Excel 2000 (Microsoft Corp.©, Redmond, WA, U.S.A) gesammelt. Die statistische Analyse erfolgt mit den Software Packeten SPSS® (SPSS Inc., Chicago, Illinois, U.S.A) und SAS® (SAS Institute Inc., Version 8, Cary, NC, U.S.A).

3.3 Ergebnisse

3.3.1 Phase I

In der Phase I besteht die Behandlungsgruppe aus n = 6 Tieren ebenso wie die Kontrollgruppe mit n = 6 Tieren (siehe 3.2.3, Tab. 5).

3.3.1.1 Operationsdaten

Bei allen 12 Tieren wird eine linksseitige laparoskopische Nephrektomie durchgeführt. Bei der Behandlungsgruppe dauert sie im Mittel 59,2 Minuten und bei der Kontrollgruppe 56 Minuten (p = 0,6). Die warme Ischämiezeit beträgt in der Kontrollgruppe durchschnittlich 119 Sekunden und in der Behandlungsgruppe 76 Sekunden. Dabei nimmt die Bergedauer circa 60% des Zeitintervalls in Anspruch. Die restlichen 40% dienen der Spülung des Organs mit Präservationslösung. Mit zunehmender Routine des Chirurgen verkürzt sich der Zeitwert von WIZ und Bergedauer innerhalb der Messreihe. Mit einer durchschnittlichen Infusionsmenge von 1 ml/min/kg ist der Flüssigkeitsbedarf über den Erhaltungsbedarf hinaus gedeckt. Dieser beträgt nach LÖSCHER et al. (1997) bei einem Schwein dieser Gewichtsklasse ca. 0,04 ml/min/kg (= 60 ml/d/kg, siehe Tab. 2). Mit der Volumengabe soll die Nierendurchblutung forciert werden. Gleichzeitig werden Flüssigkeitsverluste im Rahmen der Operation ausgeglichen (siehe Tab.8).

Tabelle 8: Nephrektomiedaten

Phase I

Schwein	Papaverin	Nephrektomie min	WIZ sec	Bergedauer sec	Infusionsmenge ml/min/kg
I - 1	0	75	150	110	0,85
I - 2	0	75	135	75	0,83
I - 3	0	50	175	95	0,92
I - 4	0	50	100	60	1,12
I - 5	1	60	68	33	0,83
I - 6	1	48	55	38	1
I - 7	1	50	76	42	0,82
I - 8	1	53	80	45	0,74
I - 9	0	50	70	44	2,2
I - 10	1	53	85	62	1,01
I - 11	0	55	82	43	1,17
I - 12	1	72	90	40	1,22
MW	Kontrolle	59,2	118,7	71,2	1,2
SD	Kontrolle	12,4	41,2	27,4	0,5
MW	Papaverin	56,0	75,7	43,3	0,9
SD	Papaverin	8,8	12,6	10,0	0,2

min – Minute, WIZ – warme Ischämiezeit, sec – Sekunde, ml/min/kg – Milliliter pro Minute und Kilogramm

3.3.1.2 Hämodynamische Daten

Die Herzfrequenz ist als Folge des Pneumoperitoneums mit 99 Schlägen/min. in der Kontrollgruppe und 98 Schlägen/min. in der Behandlungsgruppe leicht erhöht (p = 0,6). Der physiologische Wert bei Tieren dieses Alters liegt nach ENGELHARDT und BREVES (2000) bei 80 bis 92 Schlägen pro Minute (siehe Tab. 2). Der mittlere arterielle Blutdruck liegt in der Kontrollgruppe im Durchschnitt bei 85 mmHg und in der Behandlungsgruppe bei 86,5 mmHg (p = 0,7). Dabei liegt der Wert in beiden Gruppen im Normbereich von 80-90 mmHg (siehe Tab. 9 und Tab. 2).

Tabelle 9: Hämodynamische Daten

Phase I

Schwein	Papaverin	HF	MAP mmHg
I - 1	0	90	84
I - 2	0	97	86
I - 3	0	112	88
I - 4	0	102	88
I - 5	1	110	90
I - 6	1	100	88
I - 7	1	88	85
I - 8	1	92	81
I - 9	0	96	80
I - 10	1	93	90
I - 11	0	99	84
I - 12	1	106	85
MW	Kontrolle	99,3	85,0
SD	Kontrolle	7,4	3,0
MW	Papaverin	98,2	86,5
SD	Papaverin	8,6	3,5

HF – Herzfrequenz, MAP – mittlerer arterieller Druck, mmHg – Millimeter Quecksilbersäule

3.3.1.3 Harnausscheidung und Nierenfunktion während der laparoskopischen Spendernephrektomie

Nach Abklemmung der rechten Niere und nach der Harnblasenentleerung beginnt der Messzeitraum. Mit Bergung der linken Spenderniere endet er. Zielgrößen sind die Kreatinin-Clearance (ml/min/kg) und die Urinausscheidungsrate (ml/min/kg), die nach 3.2.4.3.1 berechnet werden (siehe Tab. 10). Zur Ermittlung der aktuellen Nierenfunktion wird im Zeitraum der laparoskopischen Spendernephrektomie die Kreatinin-Clearance bestimmt. Sie ist in der Gruppe, die während der Nierenarterienpräparation mit periarteriell appliziertem Papaverin behandelt wird, signifikant höher (p = 0,038). Die mittlere Kreatinin-Clearance beträgt 0,95 ± 0,36 ml/min/kg in der Kontrollgruppe und 2,22 ± 1,12 ml/min/kg in der Behandlungsgruppe (siehe Tab. 10 und Abb. 7). Die im Messzeitraum gesammelte Harnmenge der linken Niere

ist in der Kontrollgruppe mit 21,3 ml geringer als der der Behandlungsgruppe mit 71 ml. Dabei liegt eine marginale Signifikanz vor (p = 0,05).

Die Urinsammelzeit ist in dieser Versuchsphase mit durchschnittlich 48 Minuten in der Behandlungsgruppe und 62,7 Minuten in der Kontrollgruppe relativ kurz (p = 0,04). Die Verkürzung des Sammelzeitraumes im Laufe der Versuchsreihe kommt durch die steigende Routine des Chirurgen bei der laparoskopischen Nephrektomie zustande (siehe 3.2.4.2.3). Die Urinausscheidungsrate ist in der Behandlungsgruppe mit 0,052 ± 0,027 ml/min/kg signifikant höher als die der Kontrollgruppe mit einem Wert von 0,014 ± 0,007 ml/min/kg (p = 0,02, siehe Tab. 10).

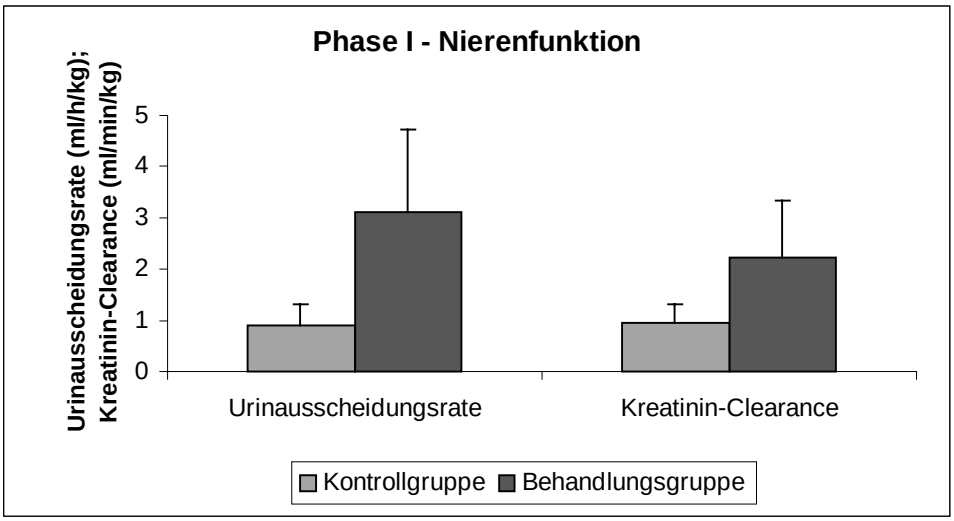
Tabelle 10: Nierenfunktion und Harnausscheidung nach LSN

Phase I

Schwein -	Papaverin	gesammelter Harn (ml) linke Niere	Urin-sammelzeit min	Urinaus-scheidungsrate ml/min/kg	Krea U mg/dl	Krea S mg/dl	Krea Clearance ml/min/kg
I - 1	0	42	75	0,022	26,7	1	0,5981
I - 2	0	16	80	0,008	104	1,1	0,7564
I - 3	0	14	60	0,009	137	0,8	1,5369
I - 4	0	9	60	0,006	162	1,2	0,7788
I - 5	1	42	60	0,029	47	1,2	1,1424
I - 6	1	64	45	0,055	31,5	1,1	1,5664
I - 7	1	15	35	0,018	163	1,1	2,5921
I - 8	1	120	50	0,094	49,9	1,1	4,2695
I - 9	0	30	50	0,02	43	1,1	0,7818
I - 10	1	140	53	0,053	58,5	1,6	2,077
I - 11	0	17	51	0,021	52,7	0,9	1,2593
I - 12	1	45	45	0,061	27,7	1	1,6788
MW	Kontrolle	21,33	62,67	0,014	87,57	1,02	0,95
SD	Kontrolle	12,29	12,36	0,007	55,06	0,15	0,36
MW	Papaverin	71,00	48,00	0,052	62,93	1,18	2,22
SD	Papaverin	48,71	8,49	0,027	50,37	0,21	1,12

ml – Milliliter, min – Minute, ml/min/kg – Milliliter pro Minute und Kilogramm, Krea U – Kreatinin im Urin, mg/dl – Milligramm pro Deziliter, Krea S – Kreatinin im Serum

Die Abbildung 7 zeigt die Messparameter der Nierenfunktion im Gruppenvergleich. Dargestellt wird die Kreatinin-Clearance und die Urinausscheidungsrate als Mittelwert und Standardabweichung.



ml/h/kg – Milliliter pro Stunde und Kilogramm, ml/min/kg – Milliliter pro Minute und Kilogramm

Abbildung 7: Vergleich der Gruppen

3.3.2 Phase II

In der Phase II wird bei 17 Tieren der renale Blutfluss bestimmt (siehe 3.2.3, Tab. 6). Dabei werden während der Nephrektomie vier aufeinanderfolgende Messungen durchgeführt. Die Messmethode zur Bestimmung des renalen Blutflusses ist aufgrund verschiedener Arbeitsschritte fehleranfällig. Sobald nur ein Wert nicht bestimmbar ist, wird das Tier von der statistische Auswertung ausgenommen. Aus diesem Grund erfolgt die statistische Auswertung der Perfusionswerte und der hämodynamischen Parameter nur bei 12 Tieren. Die Tiere II – 1, II - 2, II – 6, II – 11 und II – 16 fallen aus den Berechnungen heraus. Somit bestehen Behandlungs und Kontrollgruppe jeweils aus je n = 6 Tieren (siehe Tab. 11).

Tabelle 11: Phase II - Auswertbare Tiere

Phase II

Schwein	Tier-nummer	kg KG	Geschlecht	Papaverin
II - 3	102	26	m	0
II - 4	130	30	m	0
II - 5	131	25	m	1
II - 7	133	26	m	0
II - 8	140	29	m	1
II - 9	139	28	m	1
II - 10	142	26	m	0
II - 12	143	24	m	1
II - 13	144	29	m	0
II - 14	151	35	m	0
II - 15	150	41	m	1
II - 17	156	30	m	1

kg KG – Kilogramm Körpergewicht, m - männlich

3.3.2.1 Operationsdaten

Die Nephrektomiedaten werden für alle 17 Tiere dargestellt (siehe Tab. 12). Die Operation dauert in der Kontrollgruppe durchschnittlich 70 Minuten und in der Behandlungsgruppe im Mittel 73 Minuten. Die exaktere Nierengefäßpräparation bedingt eine Verlängerung gegenüber den Werten der Phase I. Die genaue Präparation ist Vorbedingung zur Anastomosenbildung bei der anschließenden Autotransplantation (siehe 3.3.3). Die WIZ liegt in beiden Gruppen im Mittel unter 2 Minuten. Auch in dieser Phase ist mit fortschreitender Studie eine Verkürzung der Werte als Folge einer Lernkurve zu sehen. Die Bergedauer nimmt in beiden Gruppen im Mittel 58 Sekunden der WIZ in Anspruch. Die Infusionsmenge liegt mit Mittelwerten von 0,5 ml/min/kg in der Kontrollgruppe und 0,6 ml/min/kg in der Behandlungsgruppe oberhalb des Erhaltungsbedarfs (siehe 3.3.1.1 und Tab. 2).

Tabelle 12: Nephrektomiedaten

Phase II

Schwein	Papaverin	Nephrektomie min	WIZ sec	Bergedauer sec	Infusionsmenge ml/min/kg
II - 1	0	85	108	89	0,385
II - 2	1	78	212	118	0,600
II - 3	0	72	248	91	0,634
II - 4	0	72	82	62	0,513
II - 5	1	68	185	41	0,511
II - 6	0	65	120	35	0,437
II - 7	0	55	135	45	0,649
II - 8	1	104	69	40	0,543
II - 9	1	80	90	68	0,592
II - 10	0	72	115	60	0,669
II - 11	0	52	65	44	0,583
II - 12	1	68	75	49	0,710
II - 13	0	80	65	53	0,367
II - 14	0	74	72	47	0,482
II - 15	1	71	66	53	0,397
II - 16	1	58	74	49	0,721
II - 17	1	59	68	47	0,674
MW	Kontrolle	69,7	112,2	58,4	0,5
SD	Kontrolle	10,8	57,0	20,6	0,1
MW	Papaverin	73,3	104,9	58,1	0,6
SD	Papaverin	14,7	58,7	25,7	0,1

min – Minuten, WIZ – warme Ischämiezeit, sec – Sekunden, ml/min/kg – Milliliter pro Minute und Kilogramm

3.3.2.2 Hämodynamische Daten

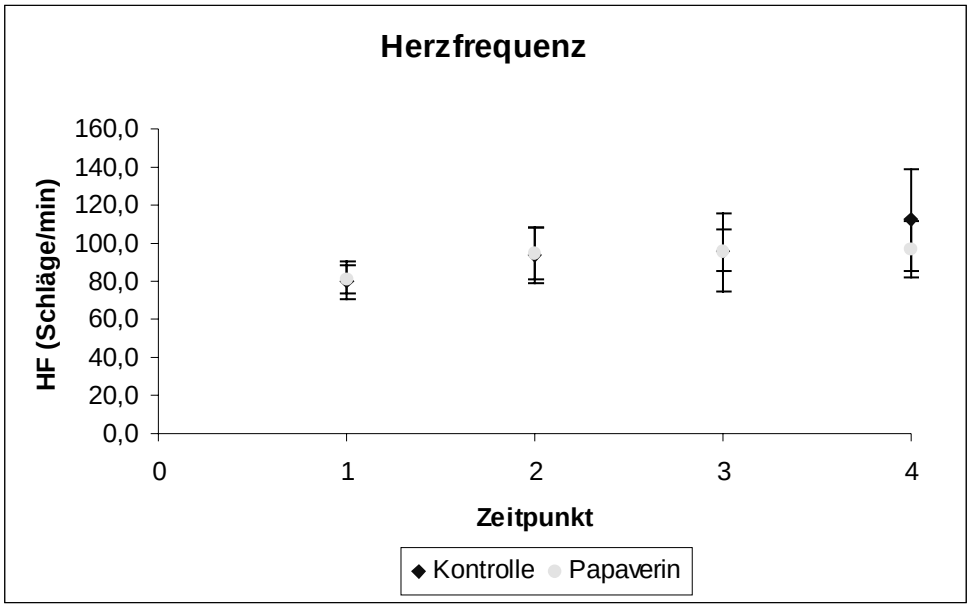
Die hämodynamischen Daten werden nur für die 12 statistisch auswertbaren Tiere dargestellt (siehe Tab. 11 und 13). Die physiologische Herzfrequenz liegt beim Schwein mit einem Durchschnittsgewicht von 25 kg nach ENGELHARDT und BREVES (2000) bei 80 bis 92 Schlägen/min. In beiden Gruppen steigt die HF mit Beginn des Pneumoperitoneums zum 2. Messzeitpunkt an (siehe 3.2.5.2.6.1). Bei der Kontrollgruppe steigt die HF innerhalb der Messreihe kontinuierlich von 80,5 auf 112,2 Schläge/min. an. Bei der Behandlungsgruppe pendelt sich der Wert mit erhöhtem intraperitonealem Druck auf ca. 96 Schläge/min. ein. Die Tiere II – 4 und II – 14 der Kontrollgruppe haben beim Absetzen der Nierengefäße zum 4. Messzeitpunkt eine stark erhöhte Herzfrequenz mit 145 und 140 Schlägen pro Minute. In der Behandlungsgruppe wird der maximale Wert bei Tier II – 8 mit 120 Schlägen/min. erreicht. In Abbildung 8 wird der Vergleich von Behandlungs- und Kontrollgruppe anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt.

Tabelle 13: Herzfrequenz - HF

Phase II - HF

Schwein	Papaverin	HF Schläge/min Zeitpunkt 1	HF Schläge/min Zeitpunkt 2	HF Schläge/min Zeitpunkt 3	HF Schläge/min Zeitpunkt 4
II - 3	0	95	98	116	119
II - 4	0	90	100	120	145
II - 5	1	80	115	100	90
II - 7	0	72	72	80	100
II - 8	1	78	80	94	120
II - 9	1	88	110	110	92
II - 10	0	80	82	84	84
II - 12	1	80	96	96	96
II - 13	0	70	95	95	85
II - 14	0	76	115	130	140
II - 15	1	70	86	77	78
II - 17	1	90	98	100	105
MW	Kontrolle	80,5	93,7	95,3	112,2
SD	Kontrolle	10,0	15,0	20,7	26,8
MW	Papaverin	81,0	95,0	96,2	96,83
SD	Papaverin	7,2	13,4	10,9	14,3

HF – Herzfrequenz, min - Minute



HF – Herzfrequenz, Schläge/min – Schläge pro Minute

Abbildung 8: MW und SD der Herzfrequenz

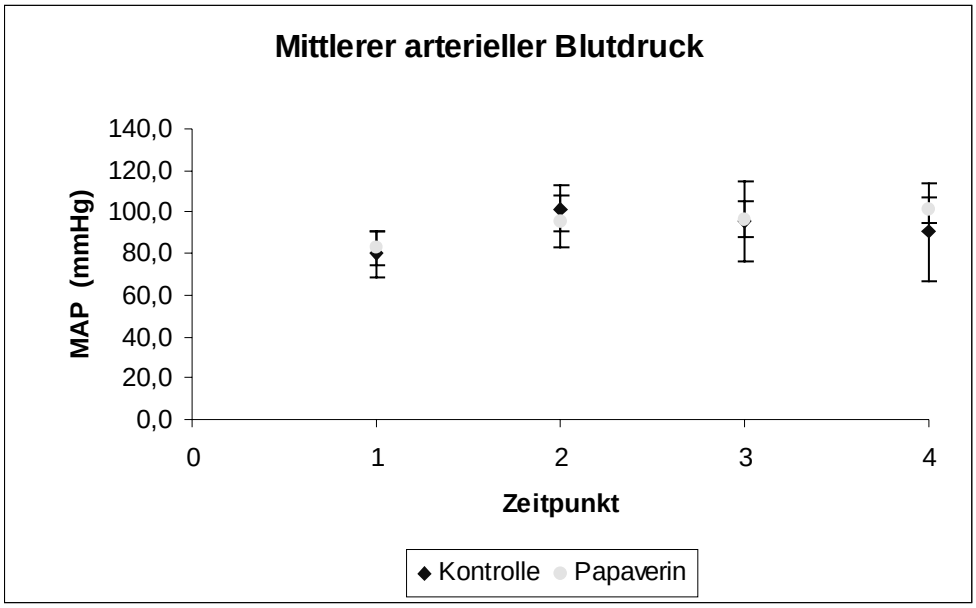
Beim Schwein findet man nach ENGELHARDT und BREVES (2000) einen physiologischen mittleren arteriellen Blutdruck von 70 bis 90 mmHg (siehe Tab. 2). Mit der Druckerhöhung im Bauchraum kommt es zu einer Erhöhung des MAP. Mit dem 2. Messzeitpunkt (Zeitpunkte, siehe Tab. 7) steigt der Wert in Behandlungs- und Kontrollgruppe auf einen durchschnittlichen Wert von bis zu 101,7 mmHg an (siehe Tab. 14).

Tabelle 14: MAP - Mittlerer arterieller Blutdruck

Phase II - MAP

Schwein	Papaverin	MAP mmHg Zeitpunkt 1	MAP mmHg Zeitpunkt 2	MAP mmHg Zeitpunkt 3	MAP mmHg Zeitpunkt 4
II - 3	0	95	119	68	54
II - 4	0	70	102	122	120
II - 5	1	77	77	90	91
II - 7	0	87	103	84	85
II - 8	1	87	90	105	107
II - 9	1	76	92	93	104
II - 10	0	81	90	91	81
II - 12	1	74	94	85	96
II - 13	0	65	90	99	92
II - 14	0	80	106	111	111
II - 15	1	93	111	103	104
II - 17	1	90	110	103	104
MW	Kontrolle	79,7	101,7	95,8	90,5
SD	Kontrolle	10,9	10,9	19,3	23,4
MW	Papaverin	82,8	95,7	96,5	101,0
SD	Papaverin	8,1	12,9	8,3	6,1

MAP – mittlerer arterieller Blutdruck, mmHg – Millimeter Quecksilbersäule



MAP – mittlerer arterieller Blutdruck, mmHg – Millimeter Quecksilbersäule

Abbildung 9: MW und SD des mittleren arteriellen Blutdrucks

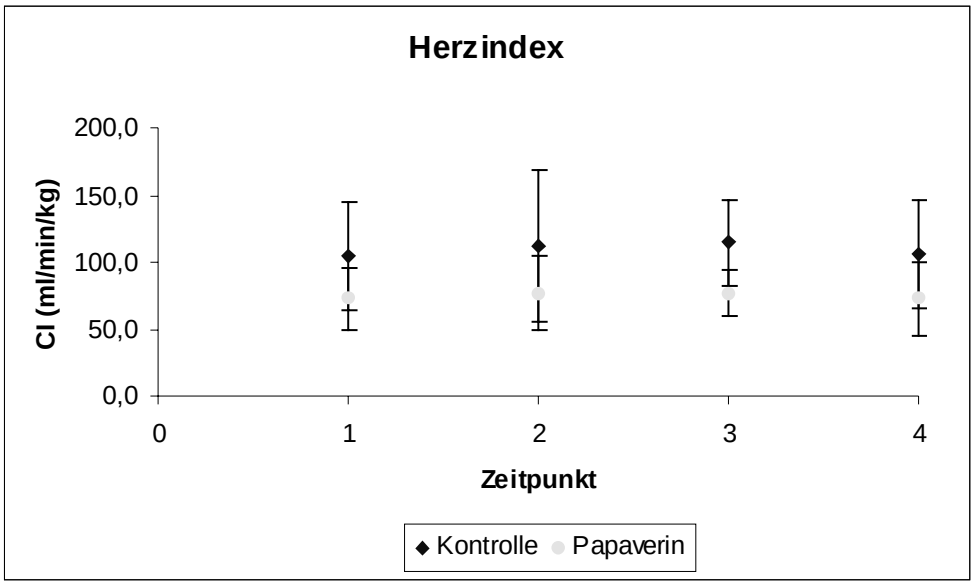
Der Herzindex, als Wert für das Herzminutenvolumen, wird berechnet wie unter 3.2.5.3.3.4 beschrieben. In beiden Gruppen ist der durchschnittliche Herzindex stabil. Dabei weichen die Werte von Behandlungsgruppe und Kontrollgruppe um 30 ml/min/kg voneinander ab (siehe Tab. 15). Bei den Tieren II – 10 und II – 14 kommt es zur Überschreitung dieses Normwertes über einen längeren Zeitraum hinweg. Mittelwerte und Standardabweichungen von Behandlungsgruppe versus Kontrollgruppe sind in Abbildung 10 dargestellt.

Tabelle 15: Herzindex - CI

Phase II - CI

Schwein	Papaverin	CI ml/min/kg Zeitpunkt 1	CI ml/min/kg Zeitpunkt 2	CI ml/min/kg Zeitpunkt 3	CI ml/min/kg Zeitpunkt 4
II - 3	0	66,2	88,4	92,3	89,2
II - 4	0	76,0	74,6	145,4	62,3
II - 5	1	88,6	101,0	103,2	96,3
II - 7	0	142,0	86,5	68,0	71,4
II - 8	1	53,0	60,1	65,2	68,7
II - 9	1	52,0	79,3	77,5	80,0
II - 10	0	63,0	211,0	141,3	140,0
II - 12	1	106,2	115,6	57,3	107,0
II - 13	0	134,5	63,2	100,8	110,1
II - 14	0	145,0	149,7	138,0	165,4
II - 15	1	51,9	64,6	69,3	32,1
II - 17	1	84,0	39,1	87,6	52,3
MW	Kontrolle	104,5	112,2	114,3	106,4
SD	Kontrolle	39,9	56,9	31,8	40,2
MW	Papaverin	72,6	76,6	76,7	72,7
SD	Papaverin	23,5	28,1	16,6	27,8

CI – Herzindex, ml/min/kg – Milliliter pro Minute und Kilogramm



CI – Herzindex, ml/min/kg – Milliliter pro Minute und Kilogramm

Abbildung 10: MW und SD des Herzindexes

3.3.2.3 Renaler Blutfluss während der laparoskopischen Spendernephrektomie

Bei jedem Tier wird an vier Messzeitpunkten (siehe 3.2.5.2.6.1) während der laparoskopischen Spendernephrektomie eine Probe zur Bestimmung des renalen Blutflusses (RBF) entnommen (siehe Tab. 16). Zum Vergleich wird der RBF auch an der nichttransplantierten rechten Niere bestimmt (siehe Tab. 17). In der linken Niere beträgt der RBF bei der Kontrollgruppe im Mittel zu allen Messzeitpunkten 2,2 ml/min/g. In der rechten Niere, die keiner laparoskopischen Manipulationen unterworfen wird, ist der durchschnittliche Wert mit ca. 2,5 ml/min/g leicht höher. Die Werte zu den Messzeitpunkten 1 und 2 der Behandlungsgruppe liegen mit 1,6 ml/min/g noch unter denen der Kontrollgruppe. Mit der Verabreichung von Papaverin kommt es in der Behandlungsgruppe zum 3. Messzeitpunkt zu einem signifikanten Anstieg des Wertes auf durchschnittlich 4,9 ± 2,2 ml/min/g verglichen mit der Kontrollgruppe mit 2,1 ± 0,8 ml/min/g (p = 0,008). Der Wert sinkt am 4. Messzeitpunkt auf 3,7 ml/min/g. Im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 2,2 ml/min/g ist der Wert jedoch immer noch beträchtlich höher. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der linken Niere sind im direkten Vergleich in der Abbildung 11 aufgeführt.

Tabelle 16: Renaler Blutfluss - linke Niere

Phase II - RBF links

Schwein	Papaverin	RBF li ml/min/g Zeitpunkt 1	RBF li ml/min/g Zeitpunkt 2	RBF li ml/min/g Zeitpunkt 3	RBF li ml/min/g Zeitpunkt 4
II - 3	0	3,11	3,44	3,12	1,73
II - 4	0	2,75	1,64	2,51	1,68
II - 5	1	2,88	2,50	4,46	5,63
II - 7	0	2,33	2,12	1,74	2,05
II - 8	1	1,23	1,20	4,00	2,33
II - 9	1	1,82	1,59	5,10	4,85
II - 10	0	1,15	1,73	0,99	1,23
II - 12	1	1,48	1,27	1,47	1,40
II - 13	0	1,98	1,38	1,49	2,42
II - 14	0	2,57	3,18	2,85	4,16
II - 15	1	0,28	1,30	8,06	1,87
II - 17	1	1,93	2,00	6,04	5,86
MW	Kontrolle	2,3	2,2	2,1	2,2
SD	Kontrolle	0,7	0,9	0,8	1,0
MW	Papaverin	1,6	1,6	4,9	3,7
SD	Papaverin	0,9	0,5	2,2	2,0

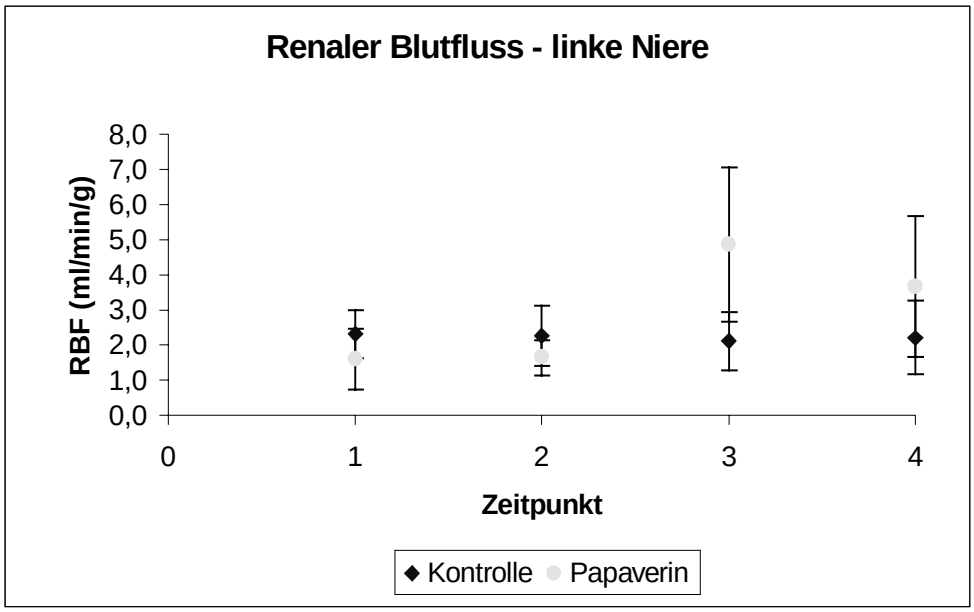
RBF – renaler Blutfluss, li – links, ml/min/g – Milliliter pro Minute und Gramm

Tabelle 17: Renaler Blutfluss - rechte Niere

Phase II - RBF rechts

Schwein	Papaverin	RBF re ml/min/g Zeitpunkt 1	RBF re ml/min/g Zeitpunkt 2	RBF re ml/min/g Zeitpunkt 3	RBF re ml/min/g Zeitpunkt 4
II - 3	0	2,70	3,84	3,18	1,80
II - 4	0	3,37	2,01	3,28	2,42
II - 5	1	2,27	4,75	3,72	4,24
II - 7	0	4,89	2,49	1,93	2,45
II - 8	1	1,79	1,39	0,89	2,52
II - 9	1	2,04	1,83	2,00	4,06
II - 10	0	1,25	1,73	1,22	1,39
II - 12	1	1,78	1,61	1,74	1,77
II - 13	0	2,71	1,80	1,98	3,63
II - 14	0	1,53	2,70	2,47	3,55
II - 15	1	2,67	2,70	2,76	1,49
II - 17	1	3,23	2,56	4,47	4,73
MW	Kontrolle	2,7	2,4	2,3	2,5
SD	Kontrolle	1,3	0,8	0,8	0,9
MW	Papaverin	2,3	2,5	2,6	3,4
SD	Papaverin	0,6	1,2	1,3	1,3

RBF – renaler Blutfluss, re - rechts, ml/min/g – Milliliter pro Minute und Gramm



RBF – renaler Blutfluss, ml/min/g – Milliliter pro Minute und Gramm

Abbildung 11: MW und SD des renalen Blutflusses der linken Niere

Kreislaufunabhängige Werte des renalen Blutflusses gewinnt man erst, wenn der Wert mit Hilfe des Herzindexes ins Verhältnis zur Herz-Kreislauf-Situation zum jeweiligen Messzeitpunkt gesetzt wird. Anhand des Quotienten aus RBF und CI wird der Nierenperfusionsindex berechnet (siehe 3.2.5.3.3.4). Wiederum erfolgt der direkte Vergleich zwischen linker (siehe Tab. 18) und rechter Niere (siehe Tab. 19). Die Perfusionsindex-Werte von Kontroll-und Behandlungsgruppe liegen zum 1. und 2. Messzeitpunkt kaum auseinander. So betragen die Mittelwerte der Kontrollgruppe 25 und 22,8 bei der linken Niere und 28,3 und 25,7 bei der rechten Niere. Die Werte der Behandlungsgruppe sind insgesamt höher mit 28,1 und 30,7 links und 34,2 und 35,7 rechts am 1. und 2 Messzeitpunkt. Unabhängig von der Herzleistung steigt der renale Perfusionsindex bei der Behandlungsgruppe zum 3. und 4. Messzeitpunkt an. Bei der Kontrollgruppe sacken die Werte zu diesen Zeitpunkten leicht ab. So liegt der Perfusionsindex zum 3. Messzeitpunkt mit 65 ± 29,6 weit über dem der Kontrollgruppe mit 19,8 ± 9,2. Zum 4. Messzeitpunkt liegen die Durchschnittswerte bei 53,5 ± 33,4 in der Behandlungsgruppe und 21,8 ± 7,2 in der Kontrollgruppe. Der Unterschied ist bei beiden Messzeitpunkten statistisch signifikant ($p = 0,013$). In der Abbildung 12 erfolgt eine Darstellung des Perfusionsindexes der linken Niere von Behandlungsgruppe vs. Kontrollgruppe.

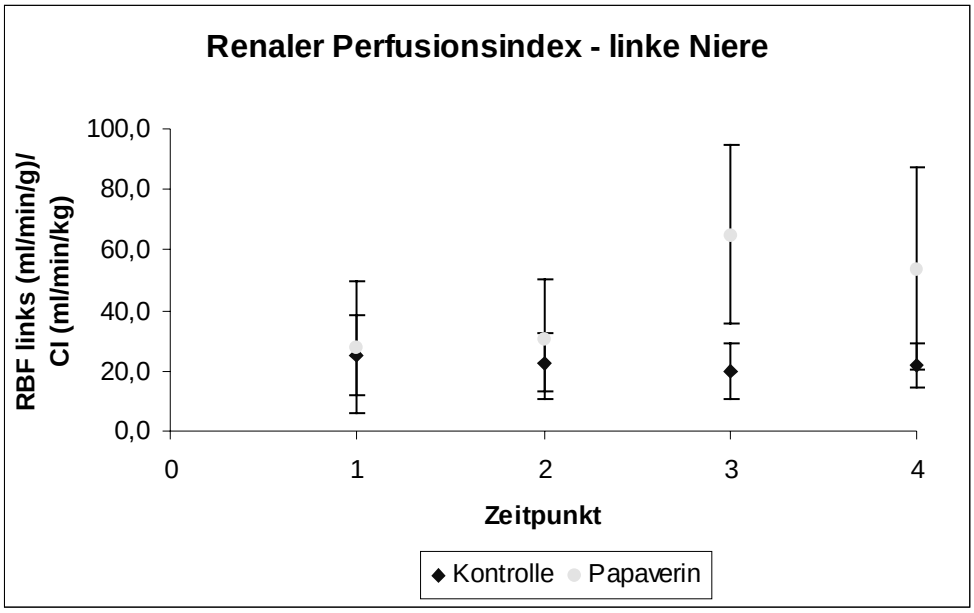
Der Vergleich der renalen Perfusion von linker und rechter Niere der Behandlungsgruppe zeigt einen klar ersichtlichen Unterschied zum 3. Messzeitpunkt. Der Perfusionsindex der linken Niere beträgt 65 und 33 für die rechte Niere. Zum Messzeitpunkt 4 hat sich der Wert beider Seiten einander angenähert mit links 53,7, rechts 47,5. Der Vergleich von behandelter linker Niere zur unbehandelten rechten Niere ist in Abbildung 13 dargestellt. Der Seitenvergleich bei der Kontrollgruppe zeigt ein geringes Absinken des Perfusionsindex im Zeitraum von 1. bis zur 3. Messung, der zum 4. Messzeitpunkt wieder geringfügig steigt. Der Vergleich von linker und rechter Niere der Kontrollgruppe ist in Abbildung 14 dargestellt.

Tabelle 18: Renaler Perfusionsindex – linke Niere

Phase II - RBF links/ CI

Schwein	Papaverin	RBF li/ CI ml/min/g ml/min/kg Zeitpunkt 1	RBF li/ CI ml/min/g ml/min/kg Zeitpunkt 2	RBF li/ CI ml/min/g ml/min/kg Zeitpunkt 3	RBF li/ CI ml/min/g ml/min/kg Zeitpunkt 4
II - 3	0	46,89	38,94	33,77	19,43
II - 4	0	36,17	22,02	17,25	26,98
II - 5	1	67,72	60,32	52,12	44,27
II - 7	0	16,39	24,52	25,57	28,69
II - 8	1	23,25	20,00	61,54	33,99
II - 9	1	35,00	19,99	65,79	60,57
II - 10	0	18,29	8,22	7,03	8,77
II - 12	1	13,95	10,97	25,70	13,05
II - 13	0	14,68	21,84	14,76	22,01
II - 14	0	17,75	21,21	20,67	25,18
II - 15	1	5,43	20,11	116,30	58,27
II - 17	1	22,95	51,10	68,46	111,93
MW	Kontrolle	25,0	22,8	19,8	21,8
SD	Kontrolle	13,3	9,8	9,2	7,2
MW	Papaverin	28,1	30,4	65,0	53,7
SD	Papaverin	21,8	20,1	29,6	33,4

RBF – renaler Blutfluss, li – links, CI – Herzindex, ml/min/g – Milliliter pro Minute und Gramm, ml/min/kg – Milliliter pro Minute und Kilogramm



RBF – renaler Blutfluss, ml/min/g – Milliliter pro Minute und Gramm, CI – Herzindex, ml/min/kg – Milliliter pro Minute und Kilogramm

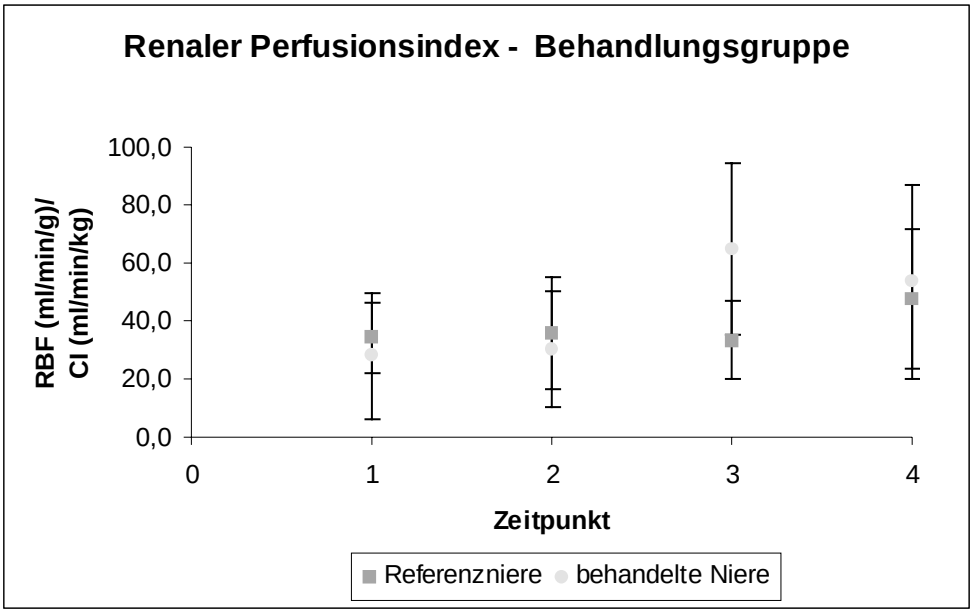
Abbildung 12: MW und SD des renalen Perfusionsindex der linken Niere

Tabelle 19: Renaler Perfusionsindex - rechte Niere

Phase II - RBF rechts/ CI

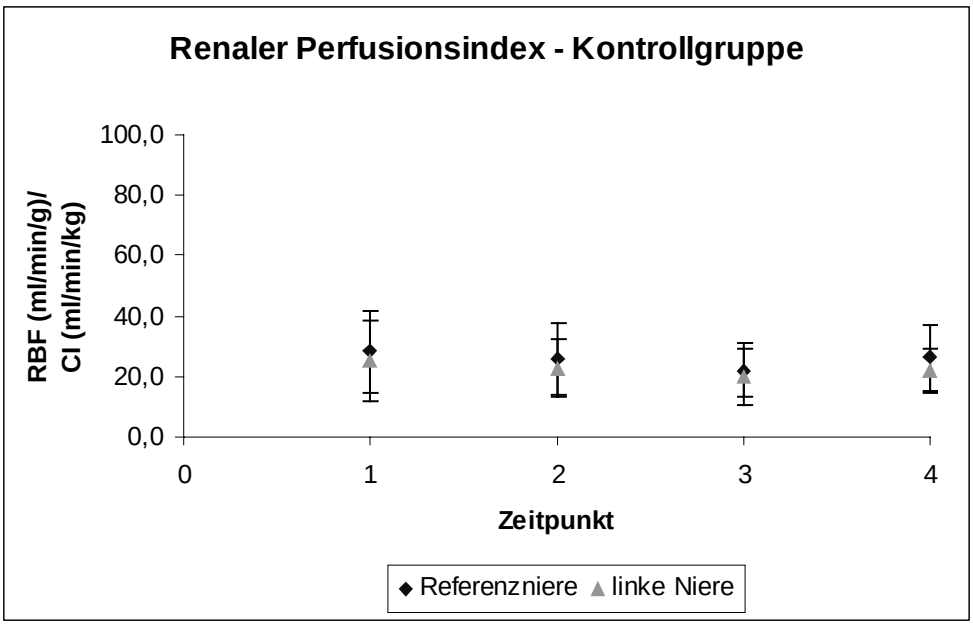
Schwein	Papaverin	RBF re/ CI ml/min/g ml/min/kg Zeitpunkt 1	RBF re/ CI ml/min/g ml/min/kg Zeitpunkt 2	RBF re/ CI ml/min/g ml/min/kg Zeitpunkt 3	RBF re/ CI ml/min/g ml/min/kg Zeitpunkt 4
II - 3	0	40,76	43,46	34,45	20,13
II - 4	0	44,40	27,00	22,59	38,92
II - 5	1	25,63	47,08	36,02	44,01
II - 7	0	34,42	28,81	28,41	34,30
II - 8	1	33,73	23,17	13,70	36,74
II - 9	1	39,27	23,08	25,80	50,75
II - 10	0	19,81	8,19	8,65	9,95
II - 12	1	16,73	13,90	30,41	16,54
II - 13	0	20,17	28,43	19,69	32,99
II - 14	0	10,53	18,06	17,90	21,47
II - 15	1	51,45	41,77	39,83	46,46
II - 17	1	38,43	65,28	54,04	90,30
MW	Kontrolle	28,3	25,7	21,9	26,3
SD	Kontrolle	13,5	11,8	8,9	10,9
MW	Papaverin	34,2	35,7	33,3	47,5
SD	Papaverin	12,0	19,1	13,6	24,2

ml/min/kg – Milliliter pro Minute und Kilogramm RBF – renaler Blutfluss, re - rechts, CI – Herzindex, ml/min/g – Milliliter pro Minute und Gramm, ml/min/kg – Milliliter pro Minute und Kilogramm



RBF – renaler Blutfluss, ml/min/g – Milliliter pro Minute und Gramm, CI – Herzindex, ml/min/kg – Milliliter pro Minute und Kilogramm

Abbildung 13: MW und SD des renalen Perfusionsindex der Behandlungsgruppe



RBF – renaler Blutfluss, ml/min/g – Milliliter pro Minute und Gramm, CI – Herzindex, ml/min/kg – Milliliter pro Minute und Kilogramm

Abbildung 14: MW und SD des renalen Perfusionindex der Kontrollgruppe

3.3.3 Subgruppe – Autotransplantation

Bei 14 Tieren, den Tieren II – 4 bis II – 17, wird im Anschluss an die Nephrektomie eine Autotransplantation durchgeführt (siehe 3.2.3, Tab. 6). Zur Bestimmung der 24-stündigen Initialfunktion des Nierentransplantats werden als Messparameter die Kreatinin-Clearance

und die Urinausscheidungsrate herangezogen (siehe 3.2.5.2.6.2). Die Tiere II – 6 und II – 13 werden noch intra operationem euthanasiert. Da die Venenanastomose nicht ausreichend funktionsfähig ist, kommt es zu einer Blutstauung im Autotransplantat. Die Kontrollgruppe besteht in dieser Phase somit aus n = 5 Tieren, die Behandlungsgruppe aus n = 7 Tieren (siehe 3.3.3.1.1, Tab. 19). Das Tier II – 10 wird aufgrund seines sehr schlechten Gesundheitszustandes nach 8 h Urinsammelzeit euthanasiert. Bei der anschließenden Nierenentnahme zeigt sich ebenfalls eine venöse Abflussstörung im Autotransplantat.

3.3.3.1.1 OP-Daten der Autotransplantation

Die Dauer der Autotransplantation beträgt im Schnitt ca. 83 Minuten, bei einer Anastomosenzeit von 45 Minuten. Die mittlere KIZ beträgt insgesamt 114 Minuten. Die linke Niere wird nach der Nephrektomie über die Nierenarterie mit ca. 190 ml Custodiol (4 °C Organpräservationslösung Custodiol®, Franz Köhler Chemie GmbH) perfundiert und danach bis zur Implantation in Custodiol gelagert (siehe Tab. 20).

Tabelle 20: Transplantationsdaten

Phase II

Schwein	Papaverin	NTX min	Anastomose min	KIZ min
II - 4	0	60	35	111
II - 5	1	65	30	110
II - 7	0	74	27	77
II - 8	1	87	38	113
II - 9	1	68	41	107
II - 10	0	90	60	127
II - 11	0	113	90	170
II - 12	1	90	46	122
II - 14	0	80	50	125
II - 15	1	85	45	110
II - 16	1	100	38	93
II - 17	1	80	45	100
MW	-	82,7	45,4	113,8
SD	-	15,0	16,6	22,5

NTX – Nierentransplantation, min – Minuten, KIZ – kalte Ischämiezeit

3.3.3.1.2 Harnausscheidung und Nierenfunktion nach der Autotransplantation

Der Messzeitraum beginnt mit der Reperfusion der autotransplantierten Niere. Mit der Euthanasie nach ca. 24 Stunden endet er. Dabei wird die Sammelzeit in min. für jedes Tier festgehalten. Zielgrößen der Initialfunktion sind die Kreatinin-Clearance und die Urinausschei-

dungsrate. Die Berechnung erfolgt, wie unter 3.2.4.3.1 beschrieben. Der Sammelzeitraum ist bei den Tieren II – 7, II – 10 und II – 11 auf 7 bis 12 h verkürzt (siehe Tab. 21). Die Tiere II – 7 und II – 11 haben sich im Laufe der Nacht von dem am Bauch befestigten Urinsammelbeutel befreit. Die Tiere II – 6, II – 13 und II – 10 werden aus der Analyse der Transplantatfunktion exkludiert, da sie aufgrund einer venösen Stauung im Transplantat euthanasiert worden sind (siehe 3.3.3). Nach der Autotransplantation wird zur Bestimmung der Initialfunktion der Niere die Kreatinin-Clearance berechnet. Sie ist in der Behandlungsgruppe mit 0,759 ± 0,554 ml/min/kg mehr als doppelt so hoch wie die der Kontrollgruppe mit 0,291 ± 0,141 ml/min/kg. Die Standardabweichung ist besonders in der Behandlungsgruppe sehr groß. Wegen des sehr niedrigen Wertes von Tier II – 8 und des sehr hohen Wertes von Tier II – 9 kommt es zu einem großen Schwankungsbereich der Werte, so dass für die Kreatinin-Clearance keine statistische Signifikanz erreicht wird (p = 0,098). Der gesammelte Harn der linken Niere ist in der Kontrollgruppe mit 438 ml niedriger als der der Behandlungsgruppe mit 1072,14 ml. Die Urinsammelzeit beträgt in der Kontrollgruppe durchschnittlich 935,6 min. im Vergleich zu 1302,71 min. in der Behandlungsgruppe. Die Urinausscheidungsrate ist in der Behandlungsgruppe mit 0,029 ± 0,009 ml/min/kg etwa doppelt so hoch wie die der Kontrollgruppe mit einem Wert von 0,014 ± 0,003 ml/min/kg (siehe Tab. 21). Hier liegt ein marginaler signifikanter Unterschied vor (p = 0,005).

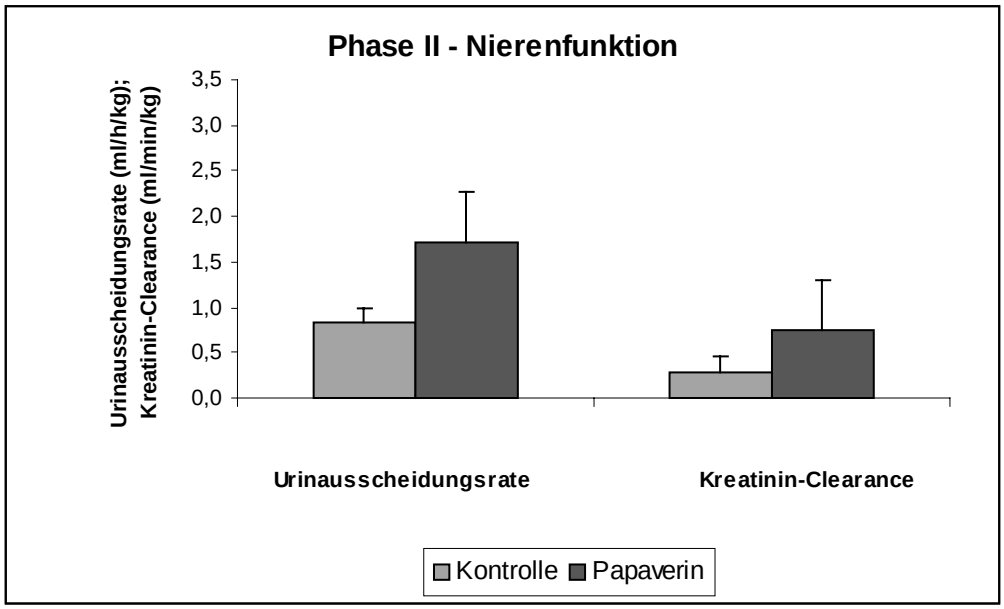
Tabelle 21: Harnausscheidung und Nierenfunktion nach NTX

Phase II

Schwein	Papaverin	gesammelter Harn (ml) TX Niere	Urin-sammelzeit min	Urinaus-scheidungsrate ml/min/kg	Krea U mg/dl	Krea S mg/dl	Krea Clearance ml/min/kg
II - 4	0	600	1380	0,014	41,5	5,5	0,109
II - 5	1	880	1195	0,029	54,9	3,1	0,522
II - 7	0	350	750	0,017	44,5	2,7	0,296
II - 8	1	700	1492	0,016	22,3	4,8	0,075
II - 9	1	650	1060	0,022	207,3	2,4	1,892
II - 10	0	170	533	0,012	52,3	2	0,321
II - 11	0	130	430	0,011	50	2,3	0,235
II - 12	1	1200	1570	0,032	65,2	2,6	0,795
II - 14	0	940	1585	0,017	91	3,2	0,496
II - 15	1	1355	1305	0,025	60	2,3	0,661
II - 16	1	1500	1377	0,042	35,4	2,4	0,618
II - 17	1	1220	1120	0,036	68,2	3,3	0,750
MW	Kontrolle	438	935,6	0,014	55,86	3,1	0,291
SD	Kontrolle	336,41	517,54	0,003	20,11	1,39	0,141
MW	Papaverin	1072,14	1302,71	0,029	73,33	2,99	0,759
SD	Papaverin	330,38	190,04	0,009	61,37	0,89	0,554

ml – Milliliter, TX – transplantiert, min – Minute, ml/min/kg – Milliliter pro Minute und Kilogramm, Krea U – Kreatinin im Urin, mg/dl – Milligramm pro Deziliter, Krea S – Kreatinin im Serum

Die Abbildung 15 zeigt die Messparameter der Nierenfunktion nach der Autotransplantation im Gruppenvergleich. Dargestellt wird die Kreatinin-Clearance und die Urinausscheidungsrate anhand von Mittelwert und Standardabweichung.



ml/h/kg – Milliliter pro Stunde und Kilogramm, ml/min/kg – Milliliter pro Minute und Kilogramm

Abbildung 15: Vergleich der Gruppen in Phase II

3.3.3.1.3 Hämodynamische Daten und renaler Blutfluss im Autotransplantat

Vor Abschluss des Urinsammelzeitraumes wird nach 24 Stunden ergänzend eine 5. Perfusionsmessung durchgeführt. Dadurch erfolgt eine abschließende Erfassung der Transplantatdurchblutung am ersten Tag post transplantationem.

Zur Abschlussmessung ist die Herzfrequenz in beiden Gruppen auf einen annähernd physiologischen Wert gesunken: in der Kontrollgruppe auf den durchschnittlich Wert von 95 Schläge/min. und in der Behandlungsgruppe auf 92,1 Schläge/min. (siehe Tab. 22).

Zur Abschlussmessung zeigen beide Gruppen einen relativ niedrigen MAP mit 66,8 mmHg bei der Kontrolle und 71,9 mmHg in der Behandlungsgruppe (siehe Tab. 22). Die Werte sind in beiden Gruppen um knapp 10 mmHg niedriger als zu Beginn der Messung des mittleren arteriellen Druckes (siehe Tab. 14).

Auch der Herzindex zeigt am 5. Messzeitpunkt in der Kontrollgruppe mit 63,5 ml/min/kg und in der Behandlungsgruppe mit 70,5 ml/min/kg einen niedrigen Wert. Beide Gruppen liegen mit diesen Werten unterhalb des Normbereichs. In dieser Gruppe kann bei den Tieren II – 7

und II – 12 aufgrund technischer Mängel die Leerprobe zur Bestimmung des Herzindex zum 5. Messzeitpunkt nicht entnommen werden (siehe 3.2.5.3.3.4).

Tabelle 22: Hämodynamische Daten der NTX

Phase II - NTX

Schwein	Papaverin	HF Schläge/min. Zeitpunkt 5	MAP mmHg Zeitpunkt 5	CI ml/min/kg Zeitpunkt 5
II - 4	0	130	83	69,7
II - 5	1	90	78	86,0
II - 7	0	82	63	n.d.
II - 8	1	70	69	38,2
II - 9	1	108	66	100,8
II - 11	0	76	50	52,6
II - 12	1	100	72	n.d.
II - 14	0	92	71	68,2
II - 15	1	79	67	66,5
II - 16	1	98	71	79,8
II - 17	1	100	80	51,6
MW	Kontrolle	95,0	66,8	63,5
SD	Kontrolle	24,2	13,9	9,5
MW	Papaverin	92,1	71,9	70,5
SD	Papaverin	13,4	5,1	23,1

NTX – Nierentransplantation, HF – Herzfrequenz, MAP – mittlerer arterieller Blutdruck, mmHg – Millimeter Quecksilbersäule, CI – Herzindex, ml/min/kg – Milliliter pro Minute und Kilogramm, n.d. – nicht durchgeführt

Der renale Blutfluss hat zum Messzeitpunkt 5 bei der Behandlungsgruppe einen durchschnittlichen Wert von 2,5 ml/min/kg. Damit liegt der Wert nach der Autotransplantation höher als der Basiswert in der Nephrektomiephase zum 2. Messzeitpunkt. In der Behandlungsgruppe beträgt der Quotient von Reperfusion und Herzindex im Mittel 37,6 im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 19,58 (siehe Tab. 23).

Eine exakte Bewertung der einzelnen Ergebnisse zum 5. Messzeitpunkt ist ohne Verifizierung durch eine statistische Analyse nicht möglich. Hier lässt sich nur eine positive Tendenz des Perfusionsindex imVergleich von Behandlungsgruppe zu Kontrollgruppe feststellen (siehe Tab. 23). Die Transplantatdurchblutung liegt 24 Stunden nach der Autotransplantation bei fast allen Tieren im Basisbereich (siehe Tab. 18).

Tabelle 23: Renaler Blutfluss und Perfusionsindex nach NTX

Phase II - NTX

Schwein	Papaverin	RBF ml/min/g Zeitpunkt 5	RBF/ CI ml/min/g / ml/min/kg Zeitpunkt 5
II - 4	0	2,12	30,41
II - 5	1	3,44	40,01
II - 7	0	1,51	n.d.
II - 8	1	1,26	33,02
II - 9	1	2,26	22,43
II - 11	0	0,18	3,42
II - 12	1	2,17	n.d.
II - 14	0	1,70	24,92
II - 15	1	3,10	46,60
II - 16	1	3,49	43,71
II - 17	1	2,06	39,90
MW	Kontrolle	1,4	19,58
SD	Kontrolle	0,8	14,26
MW	Papaverin	2,5	37,6
SD	Papaverin	0,7	8,7

NTX – Nierentransplantation, RBF – renaler Blutfluss, ml/min/g – Milliliter pro Minute und Gramm, CI – Herzindex, ml/min/kg – Milliliter pro Minute und Kilogramm

3.3.3.2 Histopathologische Untersuchung der Autotransplantation

Tabelle 24: Histopathologische Daten

Phase II

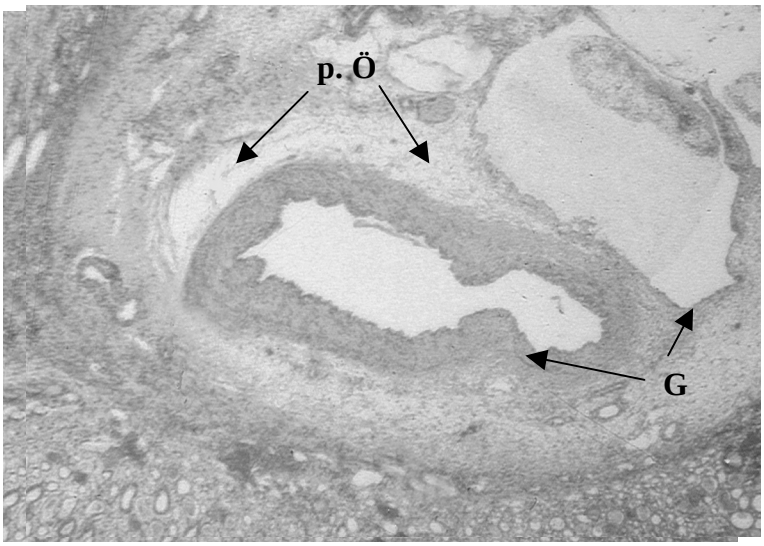
Schwein	II - 4	II - 4	II - 5	II - 5	II -12	II - 12	II -14	II - 14
Probe	1	2	3	4	5	6	7	8
Niere	linke	rechte	linke	rechte	linke	rechte	linke	rechte
Papaverin	K	K	B	B	B	B	K	K
Interstitielle Veränderungen								
perivaskuläre Ödeme	0	2	0	1	0	0	1	0
PMN	0	1m	0	0	0	0	0	0
Fibrinablagerungen	0	2	0	0	0	0	0	0
Vaskuläre Veränderungen								
Thromben	3	1	1	2	1	0	0	0
Gefäßdilatation	0	0	1	1	0	0	1	0
Glomeruläre Veränderungen								
Glomerulärer Untergang	0	3	0	0	1	0	0	0
hyaline Zylinder	0	0	1	1	0	0	0	0
Mikrosphäreninfiltrate	1	0	1	0	1	0	0	1
Tubuläre Veränderungen								
Tubulusnekrosen	3	0	0	0	0	0	0	0
hyaline Zylinder	3	2	2	2	2	1	1	1
Mikrosphäreninfiltrate	0	0	0	0	0	1	0	0

0 = nicht vorhanden, 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig, m = im Markbereich
K – Kontrollgruppe, B = Behandlungsgruppe

Die histopathologische Auswertung ist in der Tab. 24 dargestellt:

3.3.3.2.1 Interstitielle Veränderungen

Interstitielle Veränderungen finden sich nur in der rechten Niere bei Tier II – 4/ K. Diese Niere ist mit lymphozytären Infiltraten und perivasalen Ödemen in ein akutes Entzündungsgeschehen integriert (siehe Abb. 16). Leichte Ödembildung zeigen außerdem noch die linke Niere von Tier II – 14/ K und die rechte Niere von Tier II – 5/ B. Alle übrigen Tiere sind hinsichtlich interstitieller Veränderungen unauffällig.

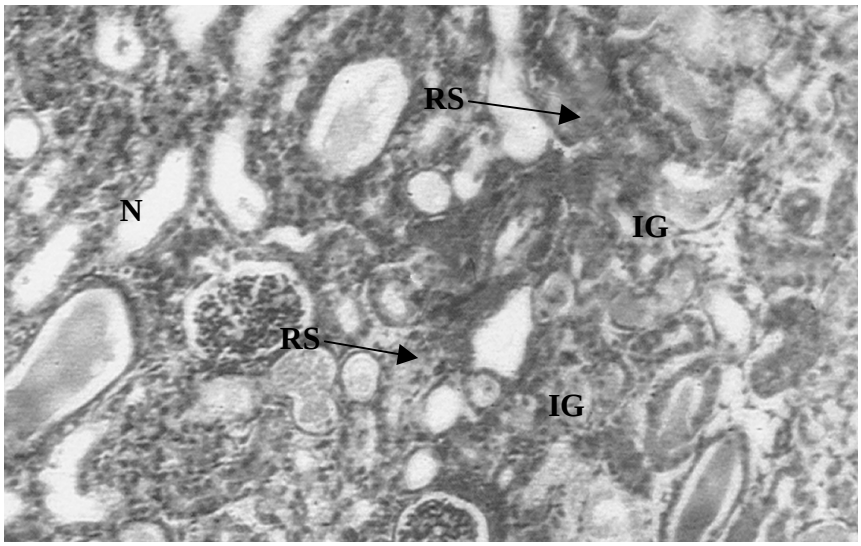


p.Ö – perivaskuläres Ödem, G - Gefäße

Abbildung 16: Tier II – 4/ K, rechte Niere, 20-fache Vergrößerung

3.3.3.2.2 Vaskuläre Veränderungen

Bei Tier II – 4/ K zeigt sich in der linken Niere ein Infarkt, der fokal zu nekrotischen Veränderungen führt (siehe Abb. 17). Tier II – 5/ B neigt zu einer erhöhten Thrombenbildung, die sich in den Gefäßen der rechten und der transplantierten linken Niere zeigt. Bei Tier II – 12/ B findet sich in einem Nierenkapselgefäß ein Thrombus, der in dem darunterliegenden Nierengewebe zu einem schmalen Infarktsaum im Rindenbereich führt (siehe Abb. 18).

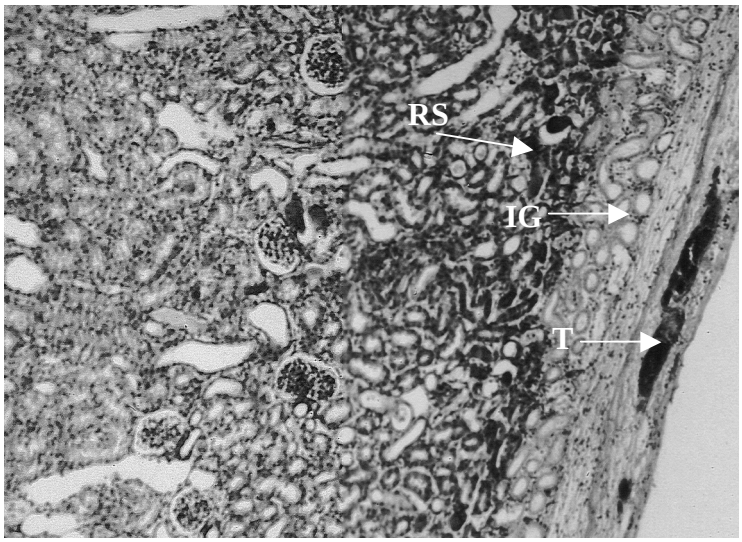


IG – Infarktgebiet mit nekrotischem Gewebeuntergang, RS – Randsaum zum Infaktgebiet, N – physiologisches Nierengewebe

Abbildung 17: Tier II – 4/ K, linke Niere, 20-fache Vergrößerung

3.3.3.2.3 Glomeruläre Veränderungen

Nekrotisch bedingter Untergang von Glomerula findet sich bei einem Anteil von 40% im Präparat von bei Tier II – 4/ K (siehe Abb. 17). Bei Tier II – 12/ B ist der schmale Infarktsaum von nekrotischen Veränderungen betroffen (siehe Abb. 18). Bei allen Tieren finden sich in der linken oder der rechten Niere Infiltrate von Mikrosphären in den Glomerula, die zu keinen weiteren morphologischen Schäden führen.

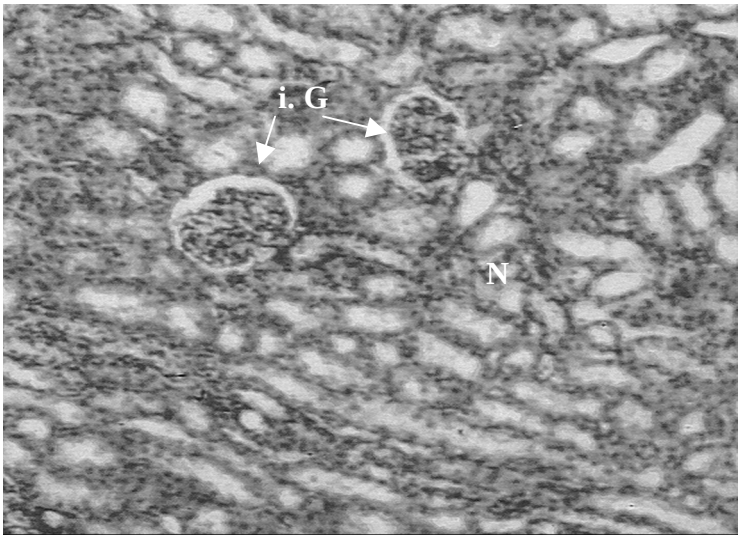


T – Thrombus im Kapselgefäß, IG – Infarktgebiet, RS - Randsaum

Abbildung 18: Tier II –12/ B, linke Niere, 20-fache Vergrößerung

3.3.3.2.4 Tubuläre Veränderungen

Hyaline Zylinder finden sich in unterschiedlich hohem Maße im Tubulussystem aller untersuchten Nieren. Eine erhöhte Tendenz besteht bei den transplantierten linken Nieren. Nekrosen im Tubulusbereich finden sich nur bei Tier II – 4/ K.



i. G – intakte Glomerula, N - physiologisches Nierengewebe

Abbildung 19: Tier II – 14/ K, rechte Niere, 20-fache Vergrößerung

Die histopathologische Untersuchung wird als Stichprobe durchgeführt (siehe 3.2.5.4). Eine Aussage über gruppenspezifische Veränderungen lässt sich daher nicht treffen. In der Kontrollgruppe zeigt das Tier II – 14/ K ein histologisches Bild mit weniger Veränderungen als das Tier II – 4/ K. Bei der Papaveringruppe zeigt das Tier II – 12/ B bis auf den Bereich des Randinfarktes ein ansatzweise physiologisches Gewebebild. Bei dem Tier II – 5/ B hingegen finden sich vermehrte Anzeichen von Gewebeschäden.

Auch hinsichtlich transplantationsbedingter Schäden stellen sich die Ergebnisse nicht einheitlich dar. Von den vermeintlich weniger strapazierten rechten Nieren zeigen die Tiere II – 12/ B und II – 14/ K ein annähernd physiologisches Bild, wobei die Strukturen bei Tier II – 14/ K kaum Schäden erkennen lassen (siehe Abb. 19). Die Tiere II – 4/ K und II – 5/ B zeigen Gewebeschäden in unterschiedlicher Ausprägung, wobei Tier II – 4/ K durch ein besonders stark verändertes Gewebepräparat auffällt (siehe Abb. 17). Diese Unterschiede finden sich auch bei den linken autotransplantierten Nieren (siehe Tab. 23).

Bei einer vergleichenden Gesamtbeurteilung aller Stichproben kann kein verbessertes histopathologisches Bild nach der Anwendung von Papaverin beobachtet werden.

4 DISKUSSION

Beim Menschen ist die allogene Nierentransplantation die Therapie der Wahl bei terminalem chronischen Nierenversagen. Man unterscheidet Toten- und Lebendspender. Die Zahl der postmortalen Organspender stagniert weltweit. Die Lebendspende ist im direkten Vergleich mit einer signifikant besseren Transplantatfunktion verbunden (DSO 2000, MATAS et al.2001). Mit Einführung der laparoskopischen Nephrektomie bei der Lebendspende konnte die Zahl der Lebendspender international gesteigert werden. Ursachen sind im Vergleich zur offenen Lebendspende die geringere perioperative Beeinträchtigung des Spenders, eine verbesserte Bauchdeckenfunktion sowie ein verbessertes kosmetisches Ergebnis bei dieser minimalinvasiven Operationsmethode (RATNER et al. 1997 b, FLOWERS et al. 1997). Als Nachteil der laparoskopischen Methode ist zu erwähnen, dass die Rate an verzögerter Transplantatfunktion nach laparoskopischer Organentnahme höher ist. In den Anfängen dieser Operationsmethode traten zudem gehäuft Transplantatureterkomplikationen auf (PHILOSOPHE et al. 1999, NOGUEIRA et al. 1999). Somit scheint ein direkter Zusammenhang zwischen der Entnahmetechnik und der Transplantatqualität zu bestehen. Für die verzögerte Transplantatfunktion nach einer laparoskopischen Nephrektomie kommen unterschiedliche Faktoren als Ursache in Frage.

Um laparoskopisch eine Nephrektomie durchführen zu können, wird ein Pneumoperitoneum mit Hilfe von CO_2-Insufflation aufgebaut. Durch das Arbeiten mit erhöhtem intraabdominellen Druck kommt es zu einer zeitweiligen Beeinträchtigung der Nierenfunktion (LONDON et al. 2000). Dabei tritt eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate, des renalen Blutflusses und der Urinausscheidungsrate auf (KIRSCH et al. 1993, RAZVI et al. 1996). Um optimale Sichtverhältnisse im laparoskopischen Operationsbereich zu erlangen ist die Druckerhöhung jedoch notwendig (RASSWEILER et al. 2001). Je höher der in experimentellen Studien angewandte Druck ist, desto ausgeprägter sind die Nebenwirkungen. Ab einer intraabdominellen Druckerhöhung von 10 mmHg verstärkt sich die Nierenfunktionsstörung in Form einer sinkenden glomerulären Filtrationsrate (CISEK et al. 1998). Ab Werten von 40 mmHg kann es zur kompletten Anurie kommen (HARMAN et al. 1982).

Des Weiteren wirkt sich die CO_2-Insufflation zur Herstellung eines Pneumoperitoneums bei der laparoskopischen Nephrektomie negativ auf die Herzfunktion aus. Durch Resorption von CO_2 kann es zu Tachykardie, vermindertem Schlagvolumen und einer verminderten Herzauswurfleistung kommen (LONDON et al. 2000). Der arterielle Blutdruck und der systemische venöse Widerstand steigen an. Das enddiastolische Volumen und der Rücklauf zum Herzen

verringern sich (MC DOUGALL et al. 1996). Dies führt zu einer Verringerung der Nierendurchblutung bei der Entnahme.

Die bei der laparoskopischen Nierenentnahme auftretende längere Manipulations- bzw. Präparationsphase kann mechanisch-bedingte Spasmen der Nierenarterie auslösen (RATNER et al. 1997 b, NOGUEIRA et al. 1999). Über die Vasokonstriktion der Nierenarterie kommt ebenfalls eine Minderdurchblutung der Niere zustande.

Folge der Minderdurchblutung bei der laparoskopischen Nierenentnahme ist eine renale Ischämie. Forciert wird diese durch die verlängerte warme Ischämiezeit beim laparoskopischen Ansatz von zwei bis maximal neun Minuten im Vergleich zur konventionellen offenen Nephrektomie mit einer Minute (NOGUEIRA et al. 1999, MONTGOMERY et al. 2001). Bei der Nierenentnahme ist der Schädigungsgrad abhängig von der Dauer der Ischämiezeit. Eine fehlende Durchblutung des Nierengewebes führt durch entstandene Sauerstoffradikale zu Parenchymschäden mit Nekrosenbildung (STÜNZI und WEISS 1990). Auch wenn die Niere über eine große Regenerationskraft verfügt, benötigt das intermitotische Nierengewebe zur vollständigen Regeneration bis zu 4 Wochen (CAIN und FAZEKAS 1963). Aus diesem Grund ist die Transplantatqualität beim Empfänger unmittelbar nach der laparoskopischen Lebendspende vermindert. Dies äußert sich in einer verringerten Kreatinin-Clearance (NOGUEIRA et al. 1999, RATNER et al. 2000).

Eine Verbesserung der Durchblutung während der laparoskopischen Nierenentnahme kann zu einer Beseitigung der laparoskopiebedingten Nachteile führen. Über ein verbessertes Infusionsmanagement bei der Nierenentnahme in Form von hypervolämischen oder hyperosmolaren Flüssigkeitsgaben können auftretende Nebenwirkungen einer Druckerhöhung und Minderdurchblutung zum Teil ausgeglichen werden. Einzig der Wert der Kreatinin-Clearance lässt sich im nachfolgendem Zeitraum über eine vermehrte Flüssigkeitszufuhr nicht verbessern (LONDON et al. 2000). Somit ist hier keine substantielle Verbesserung der Nierenfunktion über den indirekten Parameter der Nierenperfusion während der Laparoskopie möglich.

Ein Angleichen der warmen Ischämiezeit an die der offenen Nephrektomie kann durch eine Verminderung des intraabdominellen Druckes erfolgen. Um die Minderung der Nierenfunktion aufgrund der Druckerhöhung möglichst gering zu halten, wird in der vorliegenden Studie mit einem niedrigen Druck von 8 mmHg gearbeitet. Dieser Wert gewährleistet dennoch eine optimale Sicht während der lapasroskopischen Nephrektomie. Des Weiteren kann die warme Ischämiezeit durch eine verringerte Operationsdauer bei der laparoskopischen Nephrektomie aufgrund von zunehmender Erfahrung des Operateurs verkürzt werden (RASSWEILER et al.

1992, MONTGOMERY et al. 2001). Auch eine verringerte und kurzzeitige Präparation der Nierenarterie kann die warme Ischämiezeit im Vergleich zum offenen konventionellen Ansatz verbessern. Hier ist jedoch die Gefahr gegeben, dass zu kurze Arterienstümpfe entstehen oder es zu Läsionen bei multiplen Nierenarterien kommt (MONTGOMERY et al. 2001, TROPPMANN et al. 2001).

Die vorliegende Studie versucht, die durch die laparoskopische Nephrektomie mit erhöhtem intraabdominellen Druck hervorgerufene Minderdurchblutung der Nieren über einen lokal applizierten Vasodilatator auszugleichen und zu verbessern. Die vasodilatative Wirkung von Papaverin ist bekannt. Es wird in der Humanmedizin zur Prävention und zur Therapie von Gefäßspasmen unabhängig von deren Lokalisation eingesetzt. Im Rahmen der Prävention in der Herzchirurgie hat sich gezeigt, dass die beste Wirksamkeit von Papaverin bei perivasaler Applikation erreicht wird (HAUSMANN et al. 1996, ALI et al. 1997). Diese bessere Wirksamkeit ist bedingt durch die pharmakologischen Eigenschaften des Papaverins. Als lipophiles basisches Alkaloid wird es in der wasserlöslichen Hydrochloridform angewandt und hemmt den Calciumeinstrom in glatte Muskelzellen (LEWIS 1998, ESTLER 2000). Durch die perivasale Anwendung werden systemische Nebenwirkungen vermieden, die aufgrund höherer Dosierung bei intravasaler Applikation auftreten können (DÖRFLER et al. 1999, ESTLER 2000). So kann es bei der Monotherapie von Erektionsstörungen durch zu hohe Papaverindosen zur Ausbildung eines Priapismus kommen, der eines medikamentösen Antidots bedarf (EL-BAHNASAWY et al. 2002). In der Literatur finden sich unterschiedliche Zeitangaben zur Wirkdauer. Die Halbwertszeit beträgt eine Stunde (ESTLER 2000). Perivasal appliziert verhindert Papaverin arterielle Spasmen bis zu zwei Stunden lang (ALI et al. 1997). Intravasal angewandt ist die Wirkdauer dagegen stark verkürzt (ALI et al. 1997). Generell ist die Durchblutungsverbesserung von zerebralen Spasmen durch Papaverin zeitlich begrenzt, was eine mehrmalige Anwendung bei dieser Indikation notwendig macht (VARDIMAN et al. 1995). Bei der laparoskopischen Nephrektomie wurde Papaverin bisher nur von FLOWERS angewandt. Dabei wurde es lokal während der Nierenarterienpräparation verabreicht, um arteriellen Spasmen vorzubeugen (FLOWERS et al. 1997). Weitere Auswirkungen der Papaveringabe wurden in dieser Studie jedoch nicht geprüft.

Die eigene Studie soll zeigen, ob die lokale Papaverinapplikation die Nierenfunktion bei der Entnahme, die Nierendurchblutung bei der Entnahme und schließlich die initiale Transplantatfunktion verbessert. Dabei werden optimale Entnahmeverhältnisse bei der laparoskopischen Nephrektomie vorgegeben. Zum einen über den niedrigen intraabdominellen Druck von 8 mmHg zur Aufrechterhaltung des Pneumoperitoneums und zum anderen über ein hyper-

volämisches Infusionsmanagement. Durch das Erfassen der initialen Transplantatfunktion wird mit der vorliegenden experimentellen Studie auf die derzeitige klinische Situation Bezug genommen.

4.1 Nierenfunktion bei der laparoskopischen Nephrektomie unter Einfluss von Papaverin am Schweinemodell

Mit Hilfe einer einfachen Versuchsanordnung wird in der ersten Versuchsphase der Effekt des Vasodilatators Papaverin auf die Ausscheidungsfunktion der Niere untersucht. Dabei betrachtet man die Nierenfunktion als Surrogatparameter der Durchblutung während der laparoskopischen Nephrektomie. Zielgröße als Messparameter der Ausscheidungsfunktion ist die Kreatinin-Clearance und die Urinausscheidungsrate (NOGUEIRA et al. 1999, SCHMIDT und THEWS 2000, BROWN et al. 2001). In der Behandlungsgruppe, welche unmittelbar vor der Nephrektomie mit perivasal appliziertem Papaverin behandelt wurde, zeigt die Kreatinin-Clearance einen signifikant verbesserten Wert im Vergleich zu der unbehandelten Kontrollgruppe. Ebenso steigt die Urinausscheidungsrate der Behandlungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe um einen signifikanten Wert an. Über den Anstieg der Nierenfunktion, die nur als Surrogatparameter fungiert, lässt sich jedoch keine Aussage treffen, ob tatsächlich eine gesteigerte Nierendurchblutung aufgrund der Papaverineinwirkung als Ursache für die positive Entwicklung der Behandlungsgruppe in Frage kommt.

In dieser Phase wird die laparoskopische Nephrektomie so beendet, als würde im Anschluss eine Transplantation der Niere erfolgen. Indem die Operation in ihrer Gänze durchgeführt wird, kann der Chirurg das Verfahren trainieren. Dieser Lernkurveneffekt schlägt sich besonders in einer verkürzten Präparation der Nierengefäße mit einer geringeren mechanischen Manipulation und in einer verringerten warmen Ischämiezeit nieder (RASSWEILER et al. 1992. MONTGOMERY et al. 2001). Der Effekt dieses Trainings wird jedoch erst im Verlauf der vorliegenden Studie in der zweiten Phase sichtbar.

4.2 Nierendurchblutung bei der laparoskopischen Nephrektomie unter Papaverineinfluss

In der zweiten Versuchsphase wird der Effekt von Papaverin auf die Nierendurchblutung während der laparoskopischen Nephrektomie untersucht. Dabei soll geklärt werden, ob die unter Papaverineinwirkung auftretenden verbesserten Nierenfunktionsparameter durch eine gesteigerte Nierendurchblutung zustande kommen. In dieser Phase zeigt sich, dass die Verwendung von Papaverin unmittelbar nach der Applikation zum dritten Messzeitpunkt in der

Therapiegruppe zu einem signifikanten Anstieg der Durchblutung der linken Niere führt. Bei der Perfusionsmessung ist die Signifikanz mit Hilfe einer Varianzanalyse bestimmt worden. Diese Form der statistischen Auswertung ermöglicht einen Vergleich zwischen den Gruppen, den einzelnen Messzeitpunkten und ihre Interaktion bezogen auf den Basiswert (2. Messzeitpunkt). Auch zum vierten Messzeitpunkt ist in der Behandlungsgruppe eine gesteigerte Durchblutung sichtbar, die im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied zeigt.

Schwankungen im Herz-Kreislauf-System mit veränderter Vor- und Nachlast beeinträchtigen die Durchblutung in der Körperperipherie wie zum Beispiel die der Niere. Autoregulative Mechanismen der Niere versagen bei unphysiologischen Vorgängen wie einer Ischämie (STÜNZI und WEISS 1990, SCHMIDT und THEWS 2000). Um die Werte der Perfusionsmessung miteinander vergleichbar zu machen, werden sie für jedes Tier ins Verhältnis zum Herzminutenvolumen gesetzt. Dabei werden die tierspezifischen Schwankungen des Herz-Kreislauf-Systemes zum jeweiligen Messzeitpunkt ausgeglichen. Dies geschieht durch den Herzindex, mit dessen Hilfe der renale Perfusionsindex berechnet werden kann. Mit der Berechnung des renalen Perfusionsindex bestätigen sich die Werte der renalen Blutflussmessung. Zum dritten und vierten Messzeitpunkt ist die Nierenperfusion der Therapiegruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verbessert.

Die Bestimmung des renalen Blutflusses bei der laparoskopischen Nephrektomie erfolgt mit Hilfe von fluoreszenten Mikrosphären. Diese sind im Gegensatz zu radioaktiven Mikrosphären bei Verlaufsmessungen einsetzbar (PRINZEN et al. 1994). Fluoreszente Mikrosphären sind aufgrund einer breiteren Farbpalette, einem besseren Lösungsvermögen und einer insgesamt verbesserten Sensitivität den farben-gekoppelten Mikrosphären vorzuziehen (GLENNY et al. 1993, VAN OOSTERHOUT et al. 1995). Von besonderem Vorteil ist die Möglichkeit, die fluoreszenten Gewebeproben in der sample-processing unit durch einen Computer verarbeiten und auswerten zu lassen (RAAB et al. 1999, THEIN et al. 2000). Der Nachteil dieser Messmethode ist ihre Fehleranfälligkeit. Bei den verschiedenen Schritten der Probenentnahme kann es leicht zu Ungenauigkeiten kommen. So führen Fehler bei der Entnahme der Referenzblutprobe oder bei dem Filtrieren dieser per Saugpumpe zu einem falschen Referenzwert. Generell können Fehler bei der Verarbeitung zum Verlust von Mikrosphären führen (THEIN et al. 2000). Somit sind aufgrund von Messfehlern die Werte der Perfusionsmessung nur bei 12 der 17 Tiere statistisch auswertbar. Sobald ein Wert in der Messreihe nicht bestimmbar war, ist das jeweilige Tier von der Auswertung ausgeschlossen worden. Indem

eine Fehlersummierung verhindert wird, soll der hohe Anspruch der experimentellen Arbeit gewährleistet bleiben.

Die laparoskopische Nephrektomie lässt sich nur unter Herstellung eines Pneumperitoneums mit CO_2-Insufflation durchführen (LEVENTHAL et al. 2000). Unter dem Einfluss des Pneumoperitoneums kommt es innerhalb der Versuchsgruppen zu einem Anstieg der Herzfrequenz und bei einzelnen Tieren auch zu einem Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks. Diese und vorgenannte hämodynamische Veränderungen treten vermehrt bei hypovolämischen Patienten auf (LONDON et al. 2000). Aus diesem Grund wird während der laparoskopischen Nephrektomie ein hypervolämisches Infusionsmanagement durchgeführt. So werden optimale Entnahmebedingungen geschaffen und eine Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems durchgeführt. Eine kumulative Wirkung des Hyperinfusionsmanagements mit Papaverin kann aufgrund dessen lokal begrenzter und direkten Wirkung auf die Nierendurchblutung ausgeschlossen werden. Die genaue Überwachung des Herz-Kreislauf-Systems bleibt im Versuchsverlauf dennoch unabdingbar.

Zwischen dem dritten und vierten Messzeitpunkt kommt es zu einem Absinken des renalen Blutflusses. Dies ist auf die kurze Wirkdauer des lokal applizierten Papaverins zurückzuführen (VARDIMAN et al. 1995, ALI et al. 1997). In der vorliegenden Studie liegt ein Zeitraum von circa 20 Minuten zwischen den beiden Messzeitpunkten. Der Großteil des Papaverins scheint zum vierten Messzeitpunkt in den Blutkreislauf diffundiert zu sein. Da jedoch unmittelbar nach dieser Messung die Nierengefäße abgesetzt werden, ist die Anwendung einer Substanz mit Langzeitwirkung unnötig. Wichtig ist die unmittelbare Wirksamkeit nach der Applikation, die durch die perivasale Applikation forciert wird (HAUSMANN et al. 1996). Papaverin scheint auch systemisch einen geringgradigen vasodilatativen Effekt zu haben. Der Anstieg der Durchblutung in der rechten Vergleichsniere zum vierten Messzeitpunkt stützt diese Annahme.

Die Beeinträchtigung der Nierendurchblutung durch die laparoskopische Nephrektomie zeigt sich bei der Kontrollgruppe. Hier sinkt im Laufe der Messreihe der renale Blutfluss, wofür der erhöhte intraabdominelle Druck verantwortlich ist (MC DOUGALL et al. 1996, LONDON et al. 2000). Der Abfall des renalen Blutflusses zeigt sich bei der linken Niere verstärkt gegenüber der rechten Vergleichsniere. Die Manipulation an den Nierengefäßen durch laparoskopische Instrumente kann zur Ausbildung von mechanisch bedingten Vasospasmen führen (NOGUEIRA et al. 1999). In der Therapiegruppe kommt dem Papaverin eine präventive Wirkung an den Nierengefäßen zu. In der Literatur wird es allgemein bisher nur in der Herzchirurgie und bei peripheren Vasospasmen präventiv angewandt (DREGELID et al. 1993,

FLOWERS et al. 1997). Aufgrund der gesteigerten Nierendurchblutung bei der laparoskopischen Nephrektomie kann jedoch keine Aussage über eine verbesserte Transplantatfunktion nach der Papaverinanwendung bei der Nierenentnahme getroffen werden . Dafür ist eine Ausweitung der zweiten Phase notwendig, in der die Initialfunktion der Niere nach der Autotransplantation untersucht wird.

4.3 Initialfunktion der Niere nach der Autotransplantation

An einer Subgruppe von Tieren wird eine Autotransplantation der linken Niere durchgeführt. Bei diesen Tieren wird nach der Autotransplantation und nach der Entnahme der rechten Niere über einen Zeitraum von 24 Stunden Urin gesammelt, um die Kreatinin-Clearance und die Urinausscheidungsrate als Parameter der Nierenfunktion zu bestimmen. Anhand dieser Untersuchung wird geprüft, ob die beobachtete Steigerung der Nierendurchblutung während der laparoskopischen Entnahme eine Einfluss auf die Transplantatqualität hat. Die Behandlungsgruppe zeigt im Vergleich zur Kontrollgruppe eine erhöhte Kreatinin-Clearance und eine erhöhte Urinausscheidungsrate. Aufgrund der Schwankungsbreite der Kreatinin-Clearance in beiden Gruppen liegt die Steigerung von Behandlungsgruppe zu Kontrollgruppe nicht mehr im vorgegebenen statistisch signifikantem Konfidenzintervall. Die durchaus sichtbare Tendenz sollte in einer Folgestudie an einer größeren Tierzahl verifiziert werden. Die Urinausscheidungsrate ist im Gruppenvergleich bei der Behandlungsgruppe wie schon in der ersten Phase der Versuchsreihe signifikant erhöht. Somit kommt dem Vasodilatator Papaverin bei perivaskulärer Anwendung im Rahmen einer laparoskopischen Nephrektomie auch nach der Autotransplantation eine protektive Wirkung zu.

Eine verminderte Funktion zeigt sich beim Empfänger in den ersten Tagen nach der Transplantation. Dabei kommt es zu einer eingeschränkten Urinausscheidung und einem erhöhten Serumkreatininspiegel (NOGUEIRA et al. 1999). Aus diesem Grund muss der Empfänger einer laparoskopisch gespendeten Niere in den ersten Tagen mit einer verminderten Funktion des Transplantats rechnen. Eine vorübergehende Dialysepflichtigkeit kann vermehrt auftreten (RATNER et al. 2000). Die in der Literatur beschriebene verminderte Initialfunktion der gespendeten Niere die laparoskopisch entnommen wurde ist mit Hilfe von Papaverin ausgleichbar bzw. zu verbessern. Die Ergebnisse der Studie legen eine Verbesserung der Transplantatqualität durch die Anwendung von Papaverin während der laparoskopischen Nierenentnahme auch beim Menschen nahe. Dies muss jedoch erst anhand einer randomisierten Studie bewiesen werden.

Vor Abschluss der Verlaufsmessung zur Uringewinnung wird eine letzte Perfusionsmessung durchgeführt. Diese Messung gibt Aufschluss über die Durchblutung der Niere am ersten Tag post transplantationem. Eine statistische Auswertung der Perfusionsparameter erfolgt nicht, da 24 Stunden nach der Transplantation veränderte Rahmenbedingungen herrschen. Ein Vergleich von Perfusionswerten unter der Herstellung eines Pneumoperitoneums und ohne ein solches liefert keine wissenschaftlich exakten Daten. Allenfalls eine Tendenz zwischen den beiden Gruppen könnte festgestellt werden. Hinzu kommt, dass zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe 24 Stunden nach der einmaligen Anwendung von Papaverin kein bzw. nur ein geringer Unterschied in der Nierenperfusion zu erwarten ist. Bedingt durch seine Pharmakologie kann Papaverin nach einmaliger Anwendung über einen Zeitraum von 2 Stunden hinaus keinen Impuls mehr zu einer verbesserten Organdurchblutung geben (VARDIMAN et al. 1995, ALI et al. 1997, ESTLER 2000). Mit der Reperfusion ist der Blutfluss der transplantierten Niere wiedereröffnet, so dass nach einem Tag ein Wert im physiologischen Bereich zu erwarten ist. In der vorliegenden Studie liegt der renale Blutfluss zum fünften Messzeitpunkt in beiden Gruppen oberhalb des Basiswertes (2. Messzeitpunkt) und entspricht damit den Angaben in der vergleichbaren Literatur.

Histopathologisch zeigen sich sowohl bei den Stichproben von Therapie- und von Kontrollgruppe Gewebeschäden. Hierzu muss allerdings angeführt werden, dass die Proben nicht für die konventionelle histologische Untersuchung entnommen wurden. Die histopathologische Probe sollte lediglich einen Einblick in die Gewebestruktur nach der linksseitigen laparoskopischen Nephrektomie mit anschließender Autotransplantation im Vergleich zur nicht-transplantierten rechten Niere gewähren. So bestehen hinsichtlich der Nierenentnahme Unterschiede. Da das Hauptaugenmerk auf der zu transplantierenden linken Niere lag, konnte die exakte Fixation der rechten Niere nicht gewährleistet werden. Weiterhin ist zu beachten, dass die linke Niere neben der laparoskopischen Manipulation auch einer Beeinflussung des Organs bei der Autotransplantation unterworfen war. Somit treten strukturelle Veränderungen in beiden Nieren auf, wobei eine tendenzielle Häufung bei der linken Niere zu beobachten ist. Dabei zeigt sich im Vergleich zwischen den Tiergruppen kein Unterschied hinsichtlich des Schädigungsgrades. Eine schützende Wirkung auf die Gewebestruktur kann durch die Anwendung von Papaverin bei der laparoskopischen Nierenentnahme nicht festgestellt werden. Aufgrund der Ischämie bei der Entnahme der linken Niere kann die Ausbildung von Gewebeschäden forciert werden. Starke Schädigungen des Gewebes in Form von Nekrosen und Hämorrhagien des Nierenparenchyms finden sich in der Literatur erst ab Ischämiezeiträumen von 30 bis 120 Minuten (BRASILE et al. 2001 und 2002). Schon lange ist bekannt,

dass eine Diskrepanz zwischen struktureller Schädigung und funktionellen Parametern herrscht. Dieser Umstand ist bedingt durch die schnelle Regenerationskraft des intermitotischen Nierengewebes (CAIN und FAZEKAS 1963). Diese Regenerationskraft lässt erst nach, wenn die strukturelle Schädigung mehr als 70% des Nierengewebes betrifft (STÜNZI und WEISS 1990). Innerhalb der histopathologischen Stichprobe ist eine Neigung zur Thrombenbildung, die einen Niereninfarkt bedingen kann, zu beobachten. Dabei ist keine seitenspezifische Häufung zu ermitteln, da rechte und linke Nieren gleichermaßen bei zwei von vier Tieren betroffen sind. In der Literatur wird bei der laparoskopischen Nephrektomie routinemäßig einer erhöhten Gerinnselbildung mit der Applikation von Gerinnungshemmern entgegengewirkt (FLOWERS et al. 1997). Diese Vorgehensweise wurde auch in der vorliegenden Studie angewandt. Das sich histopathologisch dennoch eine erhöhte Thrombenbildung zeigt, kann seine Ursache in einer unzureichenden Organperfusion nach der endgültigen Nierenentnahme haben. Die initiale Nierenfunktion ist jedoch weitgehend unbeeinflusst von den auftretenden histopathologischen Strukturschäden. Kreatinin-Clearance und Urinausscheidungsrate sind in der Behandlungsgruppe auch 24 Stunden nach der Nephrektomie verbessert. Dabei zeigt die Kreatinin-Clearance eine tendenzielle und die Urinausscheidungsrate eine signifikante Verbesserung.

4.4 Abschließende Bemerkung zur Studie

Mit der vorliegenden experimentellen Arbeit wird der positive Einfluss von Papaverin auf die Nierenfunktion während einer laparoskopischen Nephrektomie und nach erfolgter Autotransplantation dokumentiert. Die laparoskopische Nephrektomie ist im Vergleich zum konventionellen, offenen Ansatz mit wichtigen Vorteilen für den Lebendspender verbunden. Die Belastung durch die Operation ist geringer. Außerdem sind die Bauchdeckenfunktion und das kosmetische Ergebnis im direkten Vergleich verbessert (RASSWEILER et al. 2001). Beim Empfänger ist jedoch eine verzögerte Transplantatfunktion aufgrund der laparoskopischen Entnahme zu beobachten (NOGUEIRA et al. 1999, RATNER et al. 2000). Eine schlechte Transplantatfunktion in den ersten Tagen nach der Operation zieht unter Umständen eine Passage der Dialysepflichtigkeit nach sich (RATNER et al. 2000). In dieser Studie erfolgt der Ansatz zur Verbesserung der Transplantatfunktion schon bei der Nierenentnahme, indem die vasodilatative Substanz Papaverin lokal verabreicht wird. Die Wirkung von Papaverin ist durch die gesteigerte Ausscheidungsfunktion und die Durchblutungssteigerung während der laparoskopischen Nephrektomie bewiesen. Die Initialfunktion der Niere nach erfolgter Autotransplantation ist ebenfalls verbessert. Vor der Anwendung in der Humanmedizin

sollten die Ergebnisse an einer größeren Tierzahl belegt werden. Denn eine Autotransplantation ist nur in der zweiten Phase der Versuchsreihe, und somit nur bei fünfzig Prozent der Tiere, durchgeführt worden. Bei einer größeren Tierzahl muss dann auch die tendenziell verbesserte Kreatinin-Clearance nach der Autotransplantation einen signifikanten Wert erreichen. In einer Folgestudie kann außerdem der auftretende Lernkurveneffekt bei der laparoskopischen Nierenentnahme als eigenständiger Parameter bewertet werden. Mit ansteigender Laparoskopieerfahrung des Chirurgen können die warme Ischämiezeit und die Bergedauer verkürzt werden (RASSWEILER et al. 1992, MONTGOMERY et al. 2001). Der Lernkurveneffekt zeigt sich in dieser Studie schon in der ersten Phase, wobei ein Einfluss auf die Messgröße erst mit erreichen des Lernkurvenplateaus in der zweiten Phase gewonnen wird. Der Lernkurveneffekt trägt somit zu einer verbesserten Nierenfunktion nach der Autotransplantation bei, was bei der Ergebnisbewertung jedoch nicht gesondert berücksichtigt worden ist.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen einer in zwei Phasen gegliederten Studie zur linksseitigen laparoskopischen Spendernephrektomie wird der Einsatz des lokal applizierten Vasodilatators Papaverin auf die Nierenfunktion und die Nierendurchblutung von Hausschweinen überprüft. Dabei wird in der ersten Phase die Nierenfunktion mit Hilfe der Kreatinin-Clearance und der Urinausscheidungsrate bestimmt. Dadurch wird die Wirksamkeit von Papaverin auf die Funktion der laparoskopisch zu entnehmenden Niere geprüft. In der folgenden Phase wird über fluoreszente Mikrosphären der renale Blutfluss bestimmt, wobei damit der direkte vasodilatative Einfluss von Papaverin untersucht wird. Bei einer Subgruppe von Tieren wird an die Spendernephrektomie eine Autotransplantation angeschlossen. Dabei soll die Initialfunktion der Niere nach der laparoskopischen Nephrektomie unter Papaverineinfluss über einen Zeitraum von 24 Stunden bestimmt werden. Eine stichprobenartige histopathologische Untersuchung soll das Auftreten von Strukturschäden nach Nephrektomie und Autotransplantation überprüfen. Mit der Studie soll Bezug auf die derzeitige klinische Situation genommen werden.

Nach perivaskulärer Anwendung von Papaverin kann eine Verbesserung der Nierenfunktion während der laparoskopischen Nierenentnahme erzielt werden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ist die Harnausscheidung und Kreatinin-Clearance nach lokaler Anwendung von Papaverin signifikant höher. Bei der Bestimmung des renalen Blutflusses in der zweiten Phase, kommt es nach der Applikation des Vasodilatators zu einer signifikanten Steigerung der Nierenperfusion in der Therapiegruppe. Nach der Autotransplantation ist bei den mit Papaverin behandelten Tieren eine verbesserte Initialfunktion der Niere festzustellen, wobei die tendenzielle Verbesserung der Kreatinin-Clearance mit Hilfe einer größeren Stichprobe zu verifizieren wäre. Histopathologische Zeichen von Strukturschädigungen lassen sich mit unterschiedlicher Ausprägung bei allen entnommenen Stichproben feststellen.

Die präsentierten Ergebnisse werden dahingehend interpretiert, dass Papaverin bei lokaler periarterieller Applikation die Nierendurchblutung während der laparoskopischen Spendernephrektomie verbessert. Dadurch wird offenbar auch die Nierenfunktion während der Entnahme gesteigert. In der Kontrollgruppe führt die geringere Organdurchblutung augenscheinlich zu einer eingeschränkten Nierenfunktion. In Konsequenz dazu war in der vorliegenden Studie festzustellen, dass die Transplantatfunktion in der Therapiegruppe signifikant besser war. Somit scheint eine Methode gefunden zu sein, die potentiell auch beim Menschen zu einer signifikanten Steigerung der Transplantatqualität nach laparoskopischer Lebendspendernephrektomie führt.

6 LAPAROSCOPIC LIVE DONOR NEPHRECTOMY AND AUTOTRANSPLANTATION AFTER PERIVASCULAR PAPAVERINE APPLICATION - EXPERIMENTAL STUDY IN PIGS

The aim of this study is to evaluate whether renal function and blood perfusion can be enhanced by periarterial application of papaverine during laparoscopic donor nephrectomy in pigs. The study is subdivided in two parts. In part one, intraoperative urine output and creatinine-clearance are measured to investigate the influence of perivascular papaverine on renal function during the laparoscopic procedure. In part two of the study, blood perfusion of both kidneys during laparoscopic left donor nephrectomy is determined using fluorescent-labeled microspheres to analyse the vasodilatative effect of papaverine. In a subgroup of animals the donor nephrectomy is followed by autotransplantation and initial renal function is measured for a period of 24 hours after papaverine administration and laparoscopic nephrectomy. Histopathological examination of random samples is performed to evaluate structural damage following nephrectomy and autotransplantation. This study is carried out to refer to the actual clinical situation.

After perivascular administration of papaverine an increase of renal function during laparoscopic nephrectomy can be achieved. Compared to controls urine output and creatinine-clearance is significantly improved after local papaverine application. In part two of the study measurement of renal blood flow shows enhanced renal perfusion after application of the vasodilatator in the treatment group. After autotransplantation the papaverine group exhibits an improved initial renal function. Enhanced creatinine-clearance has to be varified by further experiments. Histopathological signs of tissue damages of various extend can be found in all samples.

The results presented are interpreted as follows: local periarterial application of papaverine increases renal blood flow during laparoscopic donor nephrectomy. Therefore renal function seems to be augmented. In controls decreased organ perfusion seems to lead to impaired renal function. In consequence the presented study demonstrates a significant better graft function in the treatment group. This method might have the potential to significantly improve graft quality after laparoscopic live donor nephrectomy in human patients.

7 LITERATURVERZEICHNIS

ALI T.A., MONTGOMERY W.D., SANTAMORE W.P., SPENCE P.A., Preventing gastroepiploic artery spasm: papaverine vs. calcium channel blockade. J. Surg. Res. 1997;71:41-48

ANDREEV A., KAVRAKOV T., PETKOV D., PENKOV P., Severe acute ischemia following an accidental intraarterial drug injection, successfully treated with thombolysis and intraarterial iloprost infusion. Angiology 1995;46:963-967

ARQUILLA B., GUPTA R., GERNSHIEMER J., FISCHER M., Acute arterial spasm in an extremity caused by inadvertent intra-arterial injection successfully treated in the emergency department. J. Emerg. Med. 2000;19:139-143

BENNINGHOFF A., DRENCKHAHN D., Anatomie Bd. 1, 16. Auflage Urban & Fischer Verlag München, Jena 2003;759-761

BERNSTEEN L., GREGORY C.R., POLLARD R.E., GRIFFEY S.M., MENWRATH V., Comparison of two surgical techniques for renal transplantation in cats. Vet. Surg. 1999;28:417-420

BHABRA M.S., MESHIKHES A.N., THOMSON G.J.L., CRAIG P. PARROTT N.R., Intraarterial temazepam: an important cause of limb ischemia in intravenous drug abusers. Eur. J. Vasc. Surg. 1994;8:240-242

BLOHME I., FEHRMAN I., NORDEN G., Living donor nephrectomy. Scand. J. Urol. Nephrol. 1992;26:149-153

BONHAM C.A., GERBER A., GREWAL H., Conference Report - Live donor transplantation: strategies for expanding the adult organ donor pool. 1st Annual winter symposium: Living donor adult-to-adult transplantation of the kidney and liver. Medscape Transplantation 2001Medscape Inc.

BRASILE L., STUBENITSKY B.M., BOOSTER M.H., ARANEDA D., HAISCH C.E., KOOTSTRA G., Hypothermia – a limiting factor using warm ischemically damaged kidneys. Am. J. Transplant. 2001;1:316-320

BRASILE L., STUBENITSKY B.M., BOOSTER M.H., LINDELL S., ARANEDA D., BUCK C., BRADFIELD J., HAISCH C.E., KOOTSTRA G., Overcoming severe renal ischemia: the role of ex vivo warm perfusion. Transplantation 2002;73:897-901

BROWN S.L., BIEHL T.R., RAWLINS M.C., HEFTY T.R., Laparoscopic live donor nephrectomy: a comparison with the conventional open approach. J. Urol. 2001;165:766-769

CAIN H., FAZEKAS S., Studien über die Folgen einer vorübergehenden experimentellen Nierenischämie I und II. Virchows Arch. Path. Anat. I 1963;336:389-416,
II 1963;337:33-52

CHIU A.W., CHANG L.S., BIRKETT D.H.M, BABAYAN R.K., A porcine model for renal hemodynamic study during laparoscopy. J. Surg. Res. 1996;60:61-68

CISEK L.J., GOBET R.M., PETERS C.A., Pneumoperitoneum produces reversible renal dysfunction in animals with normal and chronically reduced renal function. J. Endourol. 1998;12:95-100

CLAYMAN R.S., KAVOUSSI L.R., SOPER N.J., DIERKS S.M., MERETYK S., DARCY M.D., ROEMER F.D., PINGLETON E.D., THOMSON P.G., LONG S.R., Laparoscopic nephrectomy: initial case report. J. Urol.1991;146:278-282

CLAYMAN R.S., KAVOUSSI L.R., MCDOUGALL E.M., SOPER N.J., FIGENSHAU R.S., CHANDHOKE P.S., ALBALA D.M., Laparoscopic nephrectomy: a review of 16 cases. Surg. Laparosc. Endosc. 1992;2:29-34

CLOUSTON J.E., NUMAGUCHI Y., ZOARSKI G.H., ALDRICH E.F., SIMARD J.M., ZITNAY K.M., Intraarterial papaverine infusion for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Am. J. Neuroradiol. 1995;16:27-38

CRUSE J.M., LEWIS R.E., Atlas of immunology, 1 Aufl. Springer Verlag Heidelberg und CRC Press LLC USA 1999;353-374

DSO = DEUTSCHE STIFTUNG ORGANTRANSPLANTATION, Jahresbericht 2000, DSO Neu-Isenburg, www.dso.de

DÖRFLER A., WANKE I., DIETRICH U., FROSTING M., Endovaskuläre Therapie zerebraler Aneurysmen und Vasospasmen, Zentralbl. Neurochir. 1999;60:1-10

DREGELID E., HELDAL K., ANDERSEN K.S., STANGELAND L., SVENDSEN E., Dilation of the internal mammary artery by external papaverine application to the pedicle – an improved method. Eur. J. Cardio-thorac. Surg. 1993;7:158-163

DUNN J.F., NYLANDER W.A., RICHIE R.E., JOHNSON H.K., MAC DONALL R.C., SAWYERS J.L., Living related kidney donors – a 14 year experience. Ann. Surg. 1986;203:637-642

EL-BAHNASAWY M.S., DAWOOD A., FAROUK A., Low-flow priapism: risk factor for erectile dysfunction. BJU International 2002;89:285-290

ELHANBLY S., SCHOOR R., ELMOGY M., ROSS L., HEGAZY A., NIEDERBERGER C., What nonresponse to intracavernous injection really indicates: a determination by quantitative analysis. J. Urol. 2002;167:192-196

ENGELHARDT VON W., BREVES G., In: Engelhardt von W., Breves G. (Hrsg.): Physiologie der Haustiere, Enke Verlag der Hippokrates Verlags GmbH Stuttgart 2000:254-288

ERDOGRU T., KADTOGLU A., CAYAN S., TELLALOGLU S., Does the positive intracaverlous papaverine test always indicate a normal penile vascular system?. Eur. Urol. 1997;31:323-328

ESTLER C.J., Pharmakologie und Toxikologie, 5. Auflage Schattauer Verlag Stuttgart, New York 2000:106

EUROPARAT 1986, Europäisches Übereinkommen zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftlichen Zwecke verwendeten Wirbeltiere, Strassburg 18 März 1986

FARRELL R.M., STUBENBORD W.T, RIGGIO R.R., MUECKE E.C., Living renal donor nephrectomy: evaluation of 135 cases. J. Urol.1973;110:639-642

FLOWERS J.L., JACOBS S., CHO E.S., MORTON A., ROSENBERGER W.F., EVANS D., IMBEMBO A.L., BARTLETT S.T., Comparison of open and laparoscopic live donor nephrectomy. Ann. Surg. 1997;226:483-490

FOSS A., LEIVESTADT T., BREKKE I.B., FAUCHALD P., BENTDAL O., LIEN B., PFEFFER P., SODAL G., ALBRECHTSEN D., SOREIDE O., FLATMARK A., Unrelated living donors in 141 kidney transplantations. Transplantation 1998;66:49-52

GILL I.S., CARBONE J.M., CLAYMAN R.V., FADDEN P.A., STONE A.M., LUCAS B.A., MCROBERTS J.W., Laparoscopic live-donor nephrectomy. J. Endourol. 1994;8:143-148

GLENNY R.W., BERNARD S., BRINKLEY M., Validation of fluorescent-labeled microspheres for measurement of regional organ perfusion. J. Appl. Physiol. 1993;74:2585-2597

GREGORY C.R., GOURLEY I.M., KOCHIN E.J., BROADDUS T.W., Renal transplantation for treatments of end-stage renal failure in cats. JAVMA 1992;201:285-291

HALE S.L., ALKER K.J., KLONER R.A., Evaluation of nonradioactive, coloured microspheres for measurement of regional myocardial blood flow in dogs. Circulation 1988;78:428-434

HANASH K., Comparative results of goal oriented therapy for erectile dysfunction. J. Urol. 1997;157:2135-2138,

HARMAN P.K., KORN I.L., MCLACHLAN H.D., FREEDLENDER A.E., NOLAN S.P., Elevated intra-abdominal pressure and renal function. Ann. Surg. 1982;196:594-597

HAUSMANN H., PHOTIADIS J., HATZER R., Blood flow in the internal mammary artery. Tex. Heart Inst. J. 1996;23:279-28

HILLIER C., WARR P.A., SPYR T.J., THRUSTON H., Contraction and relaxation of human internal mammary artery after intraluminal administration of papaverine. Ann. Thorac. Surg. 1992;53:1033-1037

HO H.S., SAUNDERS C.J., GUTHER R.A., WOLFE B.M., Effector of hemodynamics during laparscopy: CO_2 absorption or intra-abdominal pressure? J. Sur. Res. 1995;59:497-503

JOHNSON E.M., REMUCAL M.J., GILLINGHAM K.J., DAHMS R.A., NAJARIAN J.S., MATAS A.J., Complications and risks of living donor nephrectomy. Transplantation 1997;64:1124-1128

JOHNSON E.M., ANDERSON J.K., JACOBS C., SUH G., HUMAR A., SUHR B.D., KERR S.R., MATAS A.J., Long-term follow-up of living kidney donors: quality of life after donation. Transplantation 1999;67:717-721

JONES J.W., HALLDORSON J., ELICK B., GRANGER D.K., MATAS A.J., Unrecognized health problems diagnosed during living donor evaluation: a potential benefit. Transplantation Proc. 1993 a;25:3083-3084

JONES J.W., PAYNE W.E., MATAS A.J., The living donor: risks, benefits, and related concerns. Transplantation Rev. 1993 b;7:115-128

JÜNEMANN K-P., ALKEN P., Pharmacotherapy of erectile dysfunction: a review. Int. J. Impotence Res. 1989;1:71-93

KAKU Y., YONEKAWA Y., TSUKAHARA T., KAZEKAWA K., Superselective intra-arterial infusion of papaverine for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. J. Neurosurg. 1992;77:842-847

KERBL K., CHANDHOKE P.S., CLAYMAN R.V., MC DOUGALL E.M., STONE A.M., FIGENSHAU R.S., Ligation of the renal pedicle during laparoscopic nephrectomy: a comparison of staples, clips, and sutures. J. Laparoendosc. Surg. 1993;3:7

KIRSCH A.J., KAYTON M.L., HENSLE T.W., OLSSON C.A., CHANG D.T., SAWCZUK I.S., Renal effects of CO_2 insufflation: oliguria and acute renal dysfunction in a rat pneumoperitoneum model. Urology 1994;43:453-459

KLEIN J., Immunologie. VCH – Verlagsgesellschaft Weinheim, New York, Basel, Cambridge 1991;489-500

KOFFRON A., HERMAN C., FERRARIO M, KAUFMAN D., ABECASSIS M., FRYER J., STUART F., LEVENTHAL J., Laparoscopic donor nephtrectomy: analysis of donor and recipient outcomes. Transplantation Proc. 2001;33:1111

KOWALLIK P., SCHULZ R., GUTH B.D., SCHADE A., PAFFENHAUSEN W., GROSS R., HEUSCH G., Measurement of regional myocardial blood flow with multiple coloured microspheres. Circulation 1991;83:974-982

KÜHN H.C., Das neue deutsche Transplantationsgesetz. Med. Rundschau 1998;10:455-461

LEVENTHAL J.R., DEEIK R.K., JOEHL R..J., REGE R.V., HERMAN C.H., FRYER J.P., KAUFMAN D., ABECASSIS M., STUART F.P., Laparoscopic live donor nephrectomy – is it safe? Transplantation 2000;70:602-606

LEWIS R.A., Dictionary of toxicology. Lewis Publishers Boca Raton, Boston, London, New York, Washington D.C. 1998:774

LÖSCHER W., UNGEMACH F.R., KROKER R., Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, 3. Auflage Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin, Wien 1997

LONDON E.T., HO H.S., NEUHAUS A.M.C., WOLFE B.M., RUDICH S.M., PEREZ R.V., Effect of intravascular volume expansion on renal function during prolonged CO_2 pneumoperitoneum. Ann. Surg. 2000;231:195-201

MAKOWSKI E.L., MESCHIA G., DROEGEMUELLER W., BATTAGLIA F.C., Measurement of umbilical arterial blood flow to the sheep placenta and fetus in utero. Circ. Res. 1968;23:623-631

MARTINS F.E., PADMA-NATHAN H., Diffuse veno-occlusive dysfunction: the underlying hemodynamic abnormality resulting in failure to respond to intracavernoues pharmaco-therapy. J. Urol. 1996;156:1942-1946

MATAS A.J.M., PAYNE W.D., SUTHERLAND D.E.R., HUMAR A., GRUESSNER R.W.G., KANDASWAMY R., DUNN D.L., GILLINGHAM K.J., NAJARIAN J.S., 2.500 living donor kidney transplants: a single-centre experience. Ann. Surg. 2001;234:149-164

MATHEWS K.G., GREGORY C.R., Renal transplants in cats: 66 cases (1987-1996). JAVMA 1997;211:1432-1436

MC DOUGALL E.M., MONK T.G., WOLF J.S., HICKS M., CLAYMAN R.V., GARDNER S, HUMPHREY P.A., SHARP T., MARTIN K., The effect of prolonged pneumoperitoneum on renal function in an animal model. J. Am. Coll. Surg. 1996;182:317-328

MELMAN A., GINGEL J.C., The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. J. Urol. 1999;161:5-11

MERANEY A.M., GILL I.S., KAOUK J.H., SKACEL M., SUNG G.T., Laparoscopic renal autotransplantation. J. Endourol. 2001;15:143-149

MERLIN T.L., SCOTT D.F., RAO M.M., WALL D.R., FRANCIS D.M.A., BRIDGEWATER F.H.G., MADDERN G.J., The safety and efficacy of laparoscopic live donor nephrectomy: a systematic review. Transplantation 2000;70:1659-1666

MERRILL J.P., MURRAY J.E., HARRISON J.H., GUILD W.R., Successful homo-transplantation of the human kidney between identical twins. JAMA 1956;160:277-282

MILBURN J.M., MORAN C.J., CROSS D.T., DIRINGER M.N., PILGRAM T.K., DACEY R.G., Increase in diameters of vasospastic intracranial arteries by intraarterial papaverine administration. J. Neurosurg. 1998;88:38-42

MONTGOMERY R.A., KAVOUSSI L.R., SU L.-M., SINKOV V., COHEN C., MALEY W.R., BURDICK J.F., MARKOWITZ J., RATNER L.E., Improved recipients results after 5 years of performing laparoscopic donor nephrectomy. Transplantation Proc. 2001;33:1108-1110

MULLET C.E., VIALE J.P., SAGNARD P.E., MIELLET C.C., RUYNAT L.G., COUNIOUX H.C., MOTIN J.P., BOULEZ J.P., DARGENT D.M., ANNAT G.J., Pulmonary CO_2 elimination during surgical procedures using inta- or extraperitoneal CO_2 insufflation. Anesth. Analg. 1993;76:622-626

NAJARIAN J.S., CHAVERS B.M., MCHUGH L.E., MATAS A.J., 20 years or more of follow-up of living kidney donors. The Lancet 1992;340:807-810

NEPHRONSCHEMA, Nephron.JPG. www.uni-erlangen.de /docs/FAU/fakultaet/med/kli/kiu/mkIV/home1.html

NICKEL R., SCHUMMER A., SEIFERLE E., Anatomie der Haustiere Bd. 2, 7. Auflage, Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin, Wien 1995:300-306,314

NOGUEIRA J.M., CANGRO C.B., FINK J.C., SCHWEITZER E., WILAND A., KLASSEN D.K., GARDNER J., FLOWERS J., JACOBS S., CHO E., PHILOSOPHE B., BARTLETT S.T., WEIR M.R., A comparison of recipient renal outcomes with laparoscopic vs. open live donor nephrectomy.Transplantation 1997;67:722-728

PETRITSCH P.H., VILITS P., RAUCHENWALD M., COLOMBO T., BREINL E., HECHTL W., ALTZIEBER S., PUMMER K., HOLZER H., Nierentransplantation. Acta Chir. Austriaca 1994;1:23-27

PHILOSOPHE B., KUO P.C., SCHWEITZER E.J., FARNEY A.C., LIM J.W., JOHNSON L.B., JACOBS S., FLOWERS J.L., CHO E.S., BARTLETT S.T., Laparoscopic versus open

donor nephrectomy – comparing ureteral complications in the recipients and improving the laparoscopic technique. Transplantation 1999;68:497-502

PRINZEN F.W., GLENNY R.W., Developments in non-radioactive microsphere technique for blood flow measurement. Cardiovasc. Res. 1994;28:1467-1475

RAAB S., THEIN E., HARRIS A.G., MESSMER K., A new sample-processing unit for fluorescent microsphere method. Am. J. Physiol. 1999;276:H1801-H1806

RASSWEILER J.J., HENKEL T.O., POTEMPA D.M., BECKER P., GÜNTHER M., COPTCOAT M., ALKEN P., Die Technik der transperitonealen laparoskopischen Nephrektomie – experimentelle Grundlagen und erste klinische Erfahrungen. Akt. Urol. 1992;23:220-228

RASSWEILER J.J., FREDE T., HENKEL T.O., STOCK C., ALKEN P., Nephrectomy: a comparative study between the transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic versus the open approach. Eur. Urol. 1998;33:489-496

RASSWEILER J.J., WIESEL M., DREHMER I., JURGOWSKI W., STAEHLER G., Laparoskopische Lebendspendernephrektomie. Urologe A 2001;40:485-492

RATNER L.E., CISECK L.J., MOORE R.G., CIGARROA F.G., KAUFMAN H.S., KAVOUSSI L.R., Laparoscopic live donor nephrectomy. Transplantation 1995;60:1047-1049

RATNER L.E., HILLER J., WEBER R., SIKORSKY I., MONTGOMERY R.A., KAVOUSSI L.R., Laparoscopic live donor nephrectomy removes disintcentives to live donation. Transplantation Proc. 1997 a;29:3402-3403

RATNER L.E., KAVOUSSI L.R., SROKA M., HILLER J., WEBER R., SCHULAM P.G., MONTGOMERY R.A., Laparoscopic assisted live donor nephrectomy – a comparison with the open approach. Transplantation 1997 b;63:229-233

RATNER L.E., MONTGOMERY R.A., MALEY W.R., COHEN C., BURDIK J., CHAVIN K.D., KITTUR D.S., COLOMBANI P., KLEIN A., KRAUS E.S., KAVOUSSI L.R., Laparoscopic live donor nephrectomy – the recipient. Transplantation 2000;69:2319-2323

RAZVI H.A., FIELDS D., VARGAS J.C., VAUGHAN E.D., VUKASIN A., SOSA R.E., Oliguria during laparoscopic surgery: evidence for direct renal parenchymal compression as an etiologic factor. J. Endourol. 1996;10:1-4

RICHTER S., VARDI Y., RINGEL A., SHALEV M, NISSENKORN I., Intracavernous injections: still the gold standard for treatment of erectile dysfunction in elderly man. Int. J. Impotence Res. 2001;13:172-175

RUDOLPH M., HEYMANN M.A., The circulation of the fetus in utero: methods for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow. Circ. Res. 1967;21:163-184

RUIZ-DEYA G., CHENG S., PALMER E., THOMAS R., SLAKEY D., Open donor, laparoscopic donor and hand assisted laparoscopic donor nephrectomy: a comparison of outcomes. J. Urol. 2001;166:1270-1274

SAFRAN D.B., ORLANDO R., Physiologic effects of pneumoperitoneum. Am. J. Surg. 1994;167:281-286

SAMUEL I., BISHOP C.C.R., JAMIESON C.W., Accidental intra-arterial drug injection successfully treated with iloprost. Eur. J. Vasc. Surg. 1993:7:93-94

SCHMIDT R.F., THEWS G., In: Schmidt R.F. , Thews G. (Hrsg.): Physiologie des Menschen. 28. Aufl., Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 2000;737-771

SCHULAM P.G., KAVOUSSI L.R., CHERIFF A.D., AVERCH T.D., MONTGOMERY R., MOORE R.G., RATNER L.E., Laparoscopic live donor nephrectomy: the initial 3 cases. J. Urol. 1996;155:1857-1859

SCHWEITZER E.J., WILSON J., JACOBS S., MACHAN C.H., PHILOSOPHE B.J., FARNEY A., COLONNA J., JARRELL B.E., BARTLETT S.T., Increased rates of donation with laparoscopic donor nephrectomy. Ann. Surg. 2000;232:392-400

SHAFIZADEH S , MCEVOY JR., MURRAY C., Laparoscopic donor nephrectomy: impact on an established renal transplant program. Am. Surg. 2000;66:1132-1135

SHIOKAWA K., KASUYA H., MIYAJIMA M., IZAWA M., TAKAKURA K., Prophylactic effect of papaverine prolonged-release pellets on cerebral vasospasm in dogs. Neurosurgery 1998;42:109-115

SOMMERKAMP H., Lumboskopie: ein neues diagnostisch-therapeutisches Verfahren. Akt. Urologie 1974;5:183-185

SPANOS P.K., SIMMONS R.L., LAMPE E., RATTAZZI L.C., KJELLSTRAND C.M., GOETZ F.C., NAJARIAN J.S., Complications of related kidney donation. Surgery 1974;76:741-747

STARZL T.E., Experience in renal transplantation, W.B. Saunders Co., Philadelphia 1964

STÜNZI H., WEISS E., Allgemeine Pathologie für Tierärzte und Studierende der Tiermedizin, 8. Auflage Paul Parey Verlag Berlin, Hamburg 1990:200

SUZUKI K., USHIYAMA T., ISHIKAWA A., MUGIYA S., FUJITA K., Retroperitoneoscopy assisted live donor nephrectomy: the initial 2 cases. J. Urol. 1997;158:1353-1356

THEIN E., RAAB S., HARRIS A.G., MESSMER K., Automation of the use of fluorescent microspheres for the determination of blood flow. Comp. Meth. Prog. Bio. 2000;61:11-21

TIERSSCHUTZGESETZ VOM 25. MAI 1998, In: BundesgesetzblattNr.30 v. 29.05.1998, S. 1105

TIN L.N.W., ELALAOUI M.Y., AKULA E., Arterial spasm after administration of diazepam. Br. J. Anesth. 1994;72:140

TROPPMANN C., WIESMAN K., MCVICAR J.P, WOLFE B.M., PEREZ R.V., Increased transplantation of kidneys with multiple renal arteries in the laparoscopic live donor nephrectomy era. Arch. Surg. 2001;136:897-906

UNOS = UNITED NETWORK FOR ORGANSHARING, Ann. Rep. 2000, www.unos.org/Data

VAN OOSTERHOUT M.F.M., WILLIGERS H.M.M., RENEMAN R.S., PRINZEN F.W., Fluorescent microspheres to measure organ perfusion: Validation of a simplified sample processing technique. Am. J. Physiol. 1995;269:H725-H733

VAN OOSTERHOUT M.F.M., PRINZEN F.W., SAKURADA S., GLENNY R.W., HALES J.R.S., Fluorescent microspheres are superior to radioactive microspheres in chronic blood flow measurements. Am. J. Physiol. 1998;275:H110-H115

VAN SON J.A.M., TAVILLA G., NOYEZ L., Detimental sequelea on the wall of the internal mammary artery caused by hydrostatic dilation with diluted papaverine solution. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1992;104:972-976

VARDIMAN A.B., KOPITNIK T.A., PRUDY P.D., BATJER H.H., SAMSON D.S., Treatment of traumatic arterial vasospasm with intraarterial papaverine infusion. Am. J. Neuroradiol. 1995;16:319-321

WEINBERG J.J., und SMITH A.D., Percutaneous resection of the kidney: preliminary report. J. Endourol. 1988;2:355

WOLF J.S., TCHETGEN M.-B., MERION R.M., Hand-assisted laparoscopic live donor nephrectomy. Urology 1998;52:885-887

YANG S.C., PARK D.S., LEE D.H., LEE J.M., PARK K., Retroperitoneal endoscopic live donor nephrectomy: report of 3 cases. J. Urol. 1995;153:1884-1886

ZACHERL J., STANGL M.J., MATEVOSSIAN E., ERHARDT W., FEUSSNER H., STEININGER R., BISCHOF G., SIEWERT J.R., Training laparoscopic donor nephrectomy: the learning curve in the porcine model. Artikel eingereicht bei Transplant. Int. 2001

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Nephrologische Daten von Mensch und Schwein 2
Tabelle 2: Kardiovaskuläre Daten von Mensch und Schwein 3
Tabelle 3: Indikation für eine Nierentransplantation (nach DSO 2000) 9
Tabelle 4: Kreatininwerte nach NOGUEIRA 17
Tabelle 5: Phase I – Allgemeine Tierdaten 32
Tabelle 6: Phase II - Allgemeine Tierdaten 33
Tabelle 7: Messzeitpunkte in Phase II 43
Tabelle 8: Nephrektomiedaten 50
Tabelle 9: Hämodynamische Daten 51
Tabelle 10: Nierenfunktion und Harnausscheidung nach LSN 52
Tabelle 11: Phase II - Auswertbare Tiere 53
Tabelle 12: Nephrektomiedaten 54
Tabelle 13: Herzfrequenz - HF 55
Tabelle 14: MAP - Mittlerer arterieller Blutdruck 56
Tabelle 15: Herzindex - CI 57
Tabelle 16: Renaler Blutfluss - linke Niere 59
Tabelle 17: Renaler Blutfluss - rechte Niere 59
Tabelle 18: Renaler Perfusionsindex – linke Niere 61
Tabelle 19: Renaler Perfusionsindex - rechte Niere 62
Tabelle 20: Transplantationsdaten 64
Tabelle 21: Harnausscheidung und Nierenfunktion nach NTX 65
Tabelle 22: Hämodynamische Daten der NTX 67
Tabelle 23: Renaler Blutfluss und Perfusionsindex nach NTX 68
Tabelle 24: Histopathologische Daten 68

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Schematische Zeichnung des Nephron 3
Abbildung 2: Warteliste und Nierentransplantationen in der BRD (nach DSO 2000) 10
Abbildung 3: Papaverin 21
Abbildung 4: Laparoskopische Zugänge nach E. Matevossian in Zacherl et al. 2001 36
Abbildung 5: Präparationsschema 44
Abbildung 6: Sampel-processing unit 45
Abbildung 7: Vergleich der Gruppen 53
Abbildung 8: MW und SD der Herzfrequenz 56
Abbildung 9: MW und SD des mittleren arteriellen Blutdrucks 57
Abbildung 10: MW und SD des Herzindexes 58
Abbildung 11: MW und SD des renalen Blutflusses der linken Niere 60
Abbildung 12: MW und SD des renalen Perfusionsindex der linken Niere 62
Abbildung 13: MW und SD des renalen Perfusionsindex der Behandlungsgruppe 63
Abbildung 14: MW und SD des renalen Perfusionindex der Kontrollgruppe 63
Abbildung 15: Vergleich der Gruppen in Phase II 66
Abbildung 16: Tier II – 4/ K, rechte Niere, 20-fache Vergrößerung 69
Abbildung 17: Tier II – 4/ K, linke Niere, 20-fache Vergrößerung 70
Abbildung 18: Tier II –12/ B, linke Niere, 20-fache Vergrößerung 70
Abbildung 19: Tier II – 14/ K, rechte Niere, 20-fache Vergrößerung 71

10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arterie
Aa.	Arterien
Abb.	Abbildung
ACE	angiotensin converting encyme
ADH	Antidiuretisches Hormon
ATPase	Adenosintriphosphatase
ca.	circa
Ca^{2+}	Calciumion
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
Cl^-	Chloridion
CM	Farben-gekoppelte Mikrosphären (coloured microspheres)
CO_2	Kohlendioxid
da N/mm^2	Masseinheit der Zugfestigkeit
Fa.	Firma
FM	Fluoreszenz-gekoppelte Mikrosphären (fluorecent-labeled microspheres)
g	Gramm
GFR	Glomerulumfiltrat = glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
H^+	Wasserstoffion
HF	Herzfrequenz
Hkt.	Hämatokrit
H_2O	Wasser
IAP	intraabdomineller Druck (intraabdominal pressure)
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
K^+	Kaliumion
KCl	Kaliumchlorid
kg	Kilogramm
KIZ	kalte Ischämiezeit
KOH	Kalilauge
Krea	Kreatinin
LM	Lebendmasse
LNS	Laparoskopische Spendernephrektomie

LNX	Transplantation nach laparoskopischer Nephrektomie
MAP	mittlerer arterieller Druck (mean arterial blood pressure)
Max.	Maximum
mbar	Millibar
mg	Milligramm
Min.	Minimum
min.	Minute
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
M	Mol
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
Na^+	Natriumion
NaCl	NatriumChlorid
n.d.	nicht durchgeführt, nicht durchführbare Messung
O_2	Sauerstoff
ONX	Transplantation nach offener Nephrektomie
OP	Operation
P	Laborwert im Plasma
PMN	Polymorphkernige Neutrophile Granulozyten
R	Kreatinin-Clearance in Formel
RBF	renaler Blutfluss (renal blood flow)
RM	Radioaktiv-gekoppelte Mikrosphären (radiocative-labeled microspheres)
RPF	renaler Plasmafluss
rpm	Umdrehungen pro Minute (rounds per minute)
S	Laborwert im Serum
SD	Standartabweichung
sec.	Sekunde
SPU	sample-processing unit
Std.	Stunde
T	Zeit
Tab.	Tabelle
U	Laborwert im Urin
UNOS	united network for organsharing
u.a.	und andere

V.	Vene
Vol.-%	Volumenprozent
vs.	versus
Vv.	Venen
WIZ	warme Ischämiezeit
X	Urinausscheidungsrate (urine output)
z.B.	zum Beispiel
ZVK	zentraler Venenkatheter

11 DANKSAGUNG

Mein besonderer persönlicher Dank gilt Herrn Dr. J. Zacherl als Projektleiter von der Universitätsklinik für Chirurgie in Wien, für die kompetente und standardisierte Durchführung der Transplantationen, die Einweisung in die klinische Transplantationsmedizin sowie die fortwährend interessierte Betreuung dieser Arbeit.

Für die menschliche Betreuung danke ich Prof. Dr. Dr. W. Erhardt vom Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung. Der aus gleichem Hause stammenden Frau Dr. J. Henke sei an dieser Stelle als unentwegte Ansprechpartnerin in allen Belangen gedankt.

Dr. E. Thein vom Chirurgischen Institut am Klinikum Großhadern möchte ich für die roboterunterstützte Auswertung der Mikrosphärenproben danken. Eine Beurteilung des RBF wäre ohne ihn und seinen Rat nicht möglich gewesen.

Für die histopathologische Betreuung inklusive konstruktiver Diskussionen danke ich Frau Dr. M. L. Schmeller und ihrem Team am Klinikum Rechts der Isar.

Frau Dr. phil. M. Mittlboeck von der Universitätsklinik in Wien danke ich für den Großteil der statistischen Auswertung der Arbeitsergebnisse. Bei Prof. Dr. W. Klein vom Max-Planck-Institut für Psycholinguistik in Nimwegen möchte ich mich für die schnelle Bearbeitung der letzten statistischen Berechnungen bedanken.

Dem Schwestern-Team des Institutes für Experimetelle Onkologie und Therapieforschung, besonders Frau V. Pohlheimer und Frau M. Leucz, danke ich für die Operationsassistenz und die ausdauernde Betreuung des Projekts. Ebenso gilt mein Dank dem Tierpflegerteam um R. Bergmeyr. J. Reinert danke ich für die tatkräftige Unterstützung beim Umgang mit den Tieren.

Für die Unterstützung am PC möchte ich C. Klein danken, der mit konstruktiven Vorschlägen das Bild der Arbeit verschönert hat.

Mein Wortschatz reicht nicht aus, um meinen Großeltern in gebührender Weise für ihre immerwährende und ganzheitliche Unterstützung zu Danken. Ohne sie wäre diese Arbeit mit allen Randproblemen niemals vollendet worden.

12 LEBENSLAUF

Name:	Stefanie Christina Bock
Geburtsdatum:	18.06.1975
Geburtsort:	Düsseldorf
Eltern:	Monika Bock, geb. Hoffmanns, gest. 1996
	Peter Bock, Maschinenschlosser

Ausbildung und Beruf:

1981-1985	Katholische Grundschule in Düsseldorf
1985-1987	Städtisches Lise-Meitner-Gymnasium in Düsseldorf
1987-1994	Städtisches Humboldt Gymnasium in Düsseldorf
1994-1995	Beginn einer Ausbildung zur Tierarzthelferin
1995-2001	Studium der Tiermedizin an der Universität Leipzig
März 2001	Tierärztliche Approbation
März 2001	Doktorandin am Institut für Onkologie und Experimentelle Therapieforschung am Klinikum rechts der Isar