

Aus der
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Charité – Universitätsmedizin Berlin,
(Direktor: Univ. Prof. Dr. P. Neuhaus)

**INTRAOPERATIVE VISUALISIERUNG DER MENSCHLICHEN
MIKROZIRKULATION IN DER GEFÄß- UND
TRANSPLANTATIONSCHIRURGIE: EVALUIERUNG DER
ORTHOGONALEN POLARISATIONS SPEKTROPHOTOMETRIE**

Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia legendi für das Fach Chirurgie

Vorgelegt dem Fakultätsrat
der Medizinischen Fakultät der
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Gero Puhl

geboren am 13.09.1968 in Darmstadt/ Hessen

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Datum des öffentlich wissenschaftlichen Vortrages: 18.12.2006

1. Gutachter: Prof. Dr. B. Vollmar/Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. A. Hirner/Bonn

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	4
1.1. <i>Bedeutung der Mikrozirkulationsmessung in der Transplantationschirurgie</i>	5
1.2. <i>Mechanismen der Schädigung durch Ischämie und Reperfusion</i>	6
1.2.1. Einfluß der I/R Schädigung auf die Mikrozirkulation	8
1.2.2. Besondere Aspekte bei der Lebertransplantation	9
1.2.3. Besondere Aspekte bei der Pankreastransplantation	11
1.2.4. Mikrozirkulationsmonitoring in der Transplantationschirurgie	12
1.3. <i>Carotis interna Stenose und Apoplexrisiko</i>	14
1.3.1. Monitoring während der Rekonstruktion der hirnversorgenden Arterien	15
1.4. <i>Die Technik der orthogonalen Polarisations Spektrophotometrie</i>	17
1.4.1. Intravitale Fluoreszenzmikroskopie versus OPS Imaging	18
1.4.2. Prinzip der intraoperativen Messung	20
1.4.3. Prinzip der Auswertung	20
1.4.3.1. Messung des inter-sinusoidalen Abstandes	22
1.4.3.2. Messung der funktionellen sinusoidalen Dichte	22
1.4.3.3. Messung der Erythrozyten-Fließgeschwindigkeit	24
1.4.3.4. Messung des volumetrischen Blutflusses	25
2. Ableitung der wissenschaftlichen Fragestellung	26
3. Klinisch- Experimentelle Arbeiten	28
3.1. <i>Untersuchungen während der Lebertransplantation</i>	28
3.1.1. Erhebung der Normalwerte humaner hepatischer Mikrozirkulation	28
Publikation 1	
Noninvasive in vivo analysis of the human hepatic microcirculation using orthogonal polarization spectral imaging (2003) Puhl G; Schaser KD; Vollmar B; Menger MD; Settmacher U. Transplantation; VOL: 75 (6); p. 756-61. ISSN: 0041-1337	
3.1.2. Einfluss der sequentiellen vaskulären Rekonstruktion auf die initiale Mikrozirkulation bei der Leber-Lebendtransplantation	29
3.1.2.1. Exemplarische Gegenüberstellung zur simultanen Revaskularisation	32
Publikation 2	
The delay of rearterialization after initial portal reperfusion in living donor liver transplantation significantly determines the development of microvascular graft dysfunction (2004) Puhl G; Schaser KD; Pust D; Köhler K; Vollmar B; Menger MD; Neuhaus P; Settmacher U. Journal of Hepatology; VOL: 41 (2); p. 299-306. ISSN: 0168-8278	

3.1.3.	Mikrozirkulationsanalyse während der full-size Lebertransplantation und Prädiktion der frühen Organschädigung anhand der initialen Mikrozirkulation	33
	Publikation 3	
	Initial hepatic microcirculation correlates with early graft function in human orthotopic liver transplantation (2005) Puhl G; Schaser KD; Pust D; Köhler K; Vollmar B; Menger MD; Neuhaus P; Settmacher U. Liver Transplantation; VOL: 11 (5); p. 555-63. ISSN: 1527-6465	
3.2.	<i>Monitoring der Pankreasmikrozirkulation während der simultanen Pankreas- und Nierentransplantation</i>	38
	Publikation 4	
	In vivo imaging of human pancreatic microcirculation and pancreatic tissue injury in clinical pancreas transplantation (2005) Schaser KD; Puhl G; Vollmar B; Menger MD; Stover JF; Köhler K; Neuhaus P; Settmacher U. American Journal of Transplantation; VOL: 5 (2); p. 341-50. ISSN: 1600-6135	
3.3.	<i>Intraoperatives Monitoring der okulären Mikrozirkulation während der Rekanalisierung der extrakraniellen Arteria carotis interna</i>	39
	Publikation 5	
	Noninvasive analysis of conjunctival microcirculation during carotid artery surgery reveals microvascular evidence of collateral compensation and stenosis-dependent adaptation (2003) Schaser KD; Settmacher U; Puhl G; Zhang L; Mittlmeier T; Stover JF; Vollmar B; Menger MD; Neuhaus P; Haas NP. Journal of Vascular Surgery; VOL: 37 (4); p. 789-97. ISSN: 0741-5214	
4.	Diskussion	40
4.1.	<i>Erhebung der Normalwerte humaner hepatischer Mikrozirkulation</i>	41
4.2.	<i>Einfluss der Technik der vaskulären Rekonstruktion auf die initiale Mikrozirkulation bei der Leber-Lebendtransplantation</i>	42
4.3.	<i>Die initiale hepatische Mikrozirkulation nach Reperfusion bei der humanen orthotopen full size Lebertransplantation</i>	46
4.4.	<i>Monitoring der Pankreasmikrozirkulation während der simultanen Pankreas- und Nierentransplantation</i>	50
4.5.	<i>Intraoperatives Monitoring der okulären Mikrozirkulation während der Rekanalisierung der extrakraniellen Arteria carotis interna</i>	52
5.	Abschliessende Bewertung und Zusammenfassung	54
6.	Literatur	56
7.	Anhang	79
7.1.	<i>Verzeichnis der Abkürzungen</i>	79
7.2.	<i>Danksagung</i>	80
7.3.	<i>Erklärung</i>	82

7. Anhang

7.1. Verzeichnis der Abkürzungen

ACI	Arteria carotis interna
ACAS	Asymptomatic Carotid Arteriosclerosis Study
CCD	charge coupled device
D	Diameter (Durchmesser)
ECST	European Carotid Surgery Trial
ET	Endothelin
FCD	Funktionelle Kapillardichte
FSD	Funktionelle sinusoidale Dichte
ICAM-1	intercellular cell adhesion molecule-1
IFM	intravitale Fluoreszenzmikroskopie
ICD	intercapillary distance (interkapillärer Abstand)
ISD	intersinusoidal distance (intersinusoidaler Abstand)
LDF	Laser-Dopplerflowmetrie
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NO	Stickstoffmonoxid
RBCV, V_{RBC}	Red blood cell velocity (Erythrozytenfließgeschwindigkeit)
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SEM	Standard error of the mean (Standardfehler)
VBF	volumetric blood flow (volumetrischer Blutfluss)

7.2. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen danken, die mich bei den klinisch-experimentellen Arbeiten unterstützt haben und mir bei meinen Bemühungen halfen, die Mikrozirkulation im postischämischen Gewebe zu untersuchen und das Gemessene zu verstehen.

Ein besonderer Dank gilt meinem Chef, Herrn Professor Dr. Peter Neuhaus, für die großzügige klinische und wissenschaftliche Förderung und für die uneingeschränkte Unterstützung meines Forschungsthemas.

Herrn Professor Dr. Utz Settmacher, nunmehr Ordinarius für Viszeral- und Transplantationschirurgie an der Friedrich-Schiller Universität Jena, danke ich für die enorme Förderung meiner allgemein- und gefäßchirurgischen Ausbildung und die gleichzeitige Möglichkeit, zusätzliche experimentelle Erfahrungen in der Mikrozirkulationsforschung der Gefäß- und Transplantationschirurgie sammeln zu dürfen.

Besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Klaus Schaser, der mir die Methoden der Mikrozirkulationsmessung überhaupt nahegebracht hat und mit dem gemeinsam die meisten der Studien auf den Weg gebracht wurden. Ohne seine ständige Unterstützung wäre diese Habilitationsschrift nicht möglich gewesen.

Herrn Professor Michael D. Menger (Ordinarius für Klinische und Experimentelle Chirurgie, Universität des Saarlandes, Homburg/ Saar) und Frau Professor Brigitte Vollmar (Ordinaria für Experimentelle Chirurgie, Universität Rostock) habe ich zu danken für die allzeitige Bereitschaft für Rückfragen zur Verfügung zu stehen und damit mein Interesse für die Mikrozirkulation mit Wissen zu füllen.

Allen Kollegen in der Klinik danke ich viel Unterstützung und Verständnis.

Danken möchte ich ebenso den Doktorand(innen) Katrin Köhler und Daniel Pust für die Zeit und Mühe, die sie in die Durchführung der experimentellen Untersuchungen investiert haben.

Ohne die finanzielle Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG Se 946/2-1), die Forschungskommission der

Charité, die Schering AG, sowie die Cytometrics Inc. wäre die Durchführung der Experimente nicht möglich gewesen. Hierfür herzlichen Dank.

Ohne die Rückendeckung meiner Frau Katrin und die Gewissheit, die drei gemeinsamen Töchter Emma, Lotta und Frida in den allerbesten Händen zu wissen, wäre wahrscheinlich nichts von alldem realisiert worden.

7.3. Erklärung

Hiermit erkläre ich, die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst zu haben. Die beschriebenen Ergebnisse sind von mir selbst gewonnen worden. Die in Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern oder Mitarbeitern erhobenen Ergebnisse wurden im Zusammenhang mit den einzelnen Experimenten gekennzeichnet. Die Namen von beteiligten Mitarbeitern und ihr jeweiliger Anteil an den Versuchen wurden angegeben. Die verwendete Literatur und die verwendeten Hilfsmittel wurden vollständig aufgeführt.

Gegen mich sind keine staatsanwaltlichen Ermittlungsverfahren anhängig.

Weder früher noch gleichzeitig wurde ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet.

Dr. med. Gero Puhl