

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Ärztlicher Leiter des Zentrums und Klinikdirektor: Univ.-Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz
Klinikdirektor: Univ.-Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Dynamisches Monitoring bei freien mikrovaskulären Transplantaten in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Thomas Großmann
aus Halberstadt

Hamburg 2018

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 13.11.18

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Alwin E. Goetz

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Dr. Ralf Smeets

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Problemstellung	1
1.2	Zusammenhang von Volumenstatus und arterieller Pulskurve	2
1.3	Mikrovaskuläres Transplantat	4
1.4	Transplantatverlust	6
1.5	Ziel der vorliegenden Arbeit	8
1.6	Arbeitshypothese	8
2.	Material und Methodik	9
2.1	Patientenkollektiv	9
2.2	Durchführung der Narkosen	9
2.3	Semi-invasive Pulskonturanalyse mit ProAQT®-Monitoring	11
2.4	Durchführung der Lappentransplantation	12
2.5	Datenerhebung	13
2.6	Statistische Auswertung und Datendarstellung	15
3.	Ergebnisse	18
3.1	Biometrische Daten	18
3.2	Ergebnisse statische Parameter	22
3.2.1	Arterieller Mitteldruck	22
3.2.2	Herzfrequenz	26
3.3	Ergebnisse dynamische Parameter	29
3.3.1	Schlagvolumenvarianz	29
3.3.2	Herzindex	34
3.3.3	Schlagvolumenindex	37
4.	Diskussion	40
4.1	Diskussion Methodik	41
4.1.1	Volumentherapie	41
4.1.2	Noradrenalin bei mikrochirurgischen Transplantationstechniken	43
4.1.3	Messungen des Herzzeitvolumens	46
4.2	Diskussion der Ergebnisse	53
4.2.1	Statische Parameter	54
4.2.2	Dynamische Parameter	58
4.2.3	Schlussfolgerung für mikrochirurgische Transplantationstechniken	65
5.	Zusammenfassung	69
6.	Anhang	71
6.1	Abbildungsverzeichnis	71
6.2	Tabellenverzeichnis	71
6.3	Abkürzungsverzeichnis	72
7.	Literaturverzeichnis	74
8.	Danksagung	87
9.	Lebenslauf	88
10.	Eidesstattliche Versicherung	89

1. Einleitung

1.1 Problemstellung

Der zeitintensive freie Gewebstransfer in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie stellt besondere Ansprüche an das Operationsteam und die anästhesiologische Betreuung der Patienten. Hierbei liegt der Schwerpunkt nicht ausschließlich im Umsetzen der von Lundy 1926 festgelegten Anästhesieziele der Analgesie, der Hypnose, der Muskelrelaxation und dem Abschwächen autonomer Reflexe (Lundy 1926). Neben dem Kriterium der stabilen Vitalparameter steht bei der Anwendung mikrochirurgischer Techniken das Einhalten hämodynamischer Parameter im Vordergrund, um eine Blutversorgung des transplantierten Gewebes nicht zu gefährden. Der Blutfluss innerhalb der reanastomosierten Transplantatgefäße hängt nicht nur vom mittleren arteriellen Blutdruck ab, sondern auch vom Widerstand der Versorgungsgefäße, die jeweils vom anästhesiologischen Management entscheidend beeinflusst werden. Hierbei spielt die Gabe von Katecholaminen in Zusammenhang mit einer adäquaten Volumentherapie eine tragende Rolle. Bei ausgedehnten operativen Eingriffen im Gastrointestinaltrakt hat sich im Hinblick auf postoperative Morbidität und Klinikaufenthaltsdauer eine über ein zusätzliches Monitoring gesteuerte Flüssigkeitstherapie bereits bewährt (Noblett et al. 2006; Salzwedel et al. 2013; Wakeling et al. 2005). Einen der besonderen operativen Situation angepassten Standard in Bezug auf die Volumentherapie und die Gabe von kreislaufregulierenden Medikamenten gibt es derzeit bei Lappentransplantationen in der MKG-Chirurgie noch nicht (Gooneratne et al. 2013).

Tragende Größen, die ebenfalls den Erfolg des Transplantates direkt oder indirekt beeinflussen, sind die Operations- und Anästhesiedauer. Laut Kim und Mitarbeitern steht die Überlebenswahrscheinlichkeit eines mikrovaskulären Transplantates in direktem Zusammenhang mit diesen Parametern (Kim et al. 2013).

Das Ziel dieser Untersuchung ist es, anhand der Parameter Herzindex und Schlagvolumenvarianz den Einfluss der Volumen- und Sympathomimetika-

Therapie auf die Hämodynamik bei Patienten mit freien Transplantaten darzustellen. Diese Parameter werden, nach einer 30-tägigen Nachbeobachtungszeit, mit den Komplikationen, der Aufenthaltsdauer im Intensivbereich und dem Überleben der mikrochirurgischen Transplantate in Bezug gesetzt. Die Arbeitshypothese dieser wissenschaftlichen Untersuchung ist, dass die Erhebung dynamischer Kreislaufparameter einen Beitrag zur hämodynamischen Stabilität im Rahmen einer Volumen- und Sympatomimetikatherapie bei Patienten mit freier Transplantationstechnik in der MKG-Chirurgie leisten kann.

1.2 Zusammenhang von Volumenstatus und arterieller Pulskurve

Die von uns verwendete Technik zur Bestimmung des Schlagvolumenindex, des Herzindex und der Schlagvolumenvarianz basiert auf einer atemabhängigen Veränderung der Pulskontur. Daher sollen in diesem Abschnitt die grundlegenden Prinzipien dieses Sachverhaltes beschrieben werden.

Der während einer Inspiration zu beobachtende „pulsus paradoxus“ geht auf eine Beschreibung von Adolf Kussmaul aus dem Jahr 1873 zurück. Dieser Ausdruck bezeichnet einen inspiratorisch, bei Perikarditis auftretenden, nicht zu spürenden Puls, der expiratorisch wieder zu Tage tritt (Kussmaul 1873). Dessen Umkehrung, die unter Beatmung auftritt, wurde als „*reverse pulsus paradoxus*“ erstmals durch Massumi und Mitarbeiter 1973 beschrieben (Massumi et al. 1973). Im Zuge der Inspiration entstehen, mit Hilfe des Zwerchfells und der Thoraxbewegung, bis zu -2 mmHg subatmosphärische Drücke, die sich bei der maschinellen Beatmung des Patienten in über 20 mmHg supraatmosphärische Drücke wandeln. Dies hat zur Folge, dass bei der maschinell unterstützten Inspiration die Vorlast des rechten Ventrikels abnimmt. In der gleichen Phase der Beatmung nimmt die Nachlast des rechten Ventrikels zu, während die Vorlast der linken Herzhälfte kurzfristig steigt und deren Nachlast abnimmt. Während der Expiration findet eine Umkehrung der oben beschriebenen Druckverhältnisse statt. In diesem Kontext wird von einer atemabhängigen Puls-Druck-Kurve gesprochen, die erstmals von Perel und

Mitarbeitern in den achtziger Jahren aufgegriffen und im Zusammenhang mit einer Hypovolämie beschrieben wurde (Perel et al. 1987). Grundsätzlich gibt es diese atemabhängigen Schwankungen immer. Allerdings sind diese unter Hypovolämie stärker ausgeprägt, was dem steil ansteigenden Bereich der Frank-Starling-Kurve zu Grunde liegt (Pestel und Fukui 2009). Ein Nachteil der Verwendung der atemabhängigen Varianz des systolischen Blutdrucks zum Zweck der Abschätzung der Volumenreagibilität ist, dass dieser Wert nicht nur von der *Compliance* des arteriellen Gefäßsystems und dem linksventrikulären Schlagvolumen, sondern auch vom intrapleuralem Druck beeinflusst wird. Eine Neigung zur klinischen Fehleinschätzung und Fehlinterpretation kann die Folge sein. Als Volumenreagibilität wird in diesem Zusammenhang der Zustand bezeichnet, in dem der Patient auf eine Volumensubstitution mit einem Anstieg des Herz-Minuten-Volumens reagieren würde. Ein Wert zur Bestimmung der okkulten Hypovolämie, der weniger vom intrapleuralem Druckverhältnis abhängt, ist die Differenz des Pulsdrucks (dPP). Der Pulsdruck ist definiert als Differenz zwischen diastolischem und systolischem Blutdruck. Eine Arbeit von Michard und Mitarbeitern aus dem Jahr 2000 verglich verschiedene Parameter zu ihrer Aussagekraft zur Hypovolämie. Die Arbeitsgruppe stellte fest, dass die dPP mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 96% ein sehr guter Indikator zur Anzeige einer Hypovolämie war (Michard et al. 2000).

Die dPP wird mit Hilfe des minimalen und des maximalen Pulsdrucks im Atemzyklus festgelegt. Diese werden subtrahiert und durch den Durchschnitt der Summe von P_{\max} und P_{\min} geteilt sowie mit 100 multipliziert. Das Ergebnis ist der dPP-Wert in Prozentangabe. Als Grenzwert, der für den Patienten eine Verbesserung der Hämodynamik mittels Volumensubstitution ergeben würde, legten die Autoren 13% dPP fest. Wichtige Voraussetzungen für eine aussagekräftige Erhebung des dPP ist ein konstantes Atemzugvolumen sowie ein vorhandener Sinusrythmus. De Baker und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die Aussagekraft des dPP bei einem Atemhubvolumen von unter 8 ml/kg KG stark absinkt (De Baker et al. 2005).

Die Bestimmung eines weiteren dynamischen Funktionswertes, der Schlagvolumenvarianz (SVV), erfordert die Erhebung des Schlagvolumens

zwischen zwei einzelnen Herzaktionen. Der Unterschied zwischen dem Minimum und dem Maximum des Schlagvolumens innerhalb von 30 s wird erfasst und in Prozent angegeben. Die Schlagvolumenvarianz ist somit ein Parameter, der die atemabhängigen Schwankungen des linksventrikulären Schlagvolumens angibt und als ein Indikator für die Vorlast angesehen werden kann (Berkenstadt et al. 2001). Dieser Parameter kann z.B. mit Hilfe der transösophagealen Doppler-Sonographie oder der Pulskonturanalyse quantifiziert werden. Wir griffen in unserer Untersuchung auf die Pulskonturanalyse zurück, da sie eine kontinuierliche Bestimmung der Werte unter OP-Bedingungen mit reduziertem Aufwand ermöglicht.

1.3 Mikrovaskuläres Transplantat

Die in unserer Untersuchung betrachteten Patienten erhielten alle ein autologes mikrochirurgisch anastomosiertes Transplantat nach einer operativen Entfernung eines Kopf- bzw. Halstumors. Daher soll der operative Vorgang in den Grundzügen dargestellt werden, um den Einfluss der Herz-Kreislauf-Regulation auf die Durchblutung dieses Transplantates zu verdeutlichen.

Das freie mikrovaskuläre Transplantat dient in der Wiederherstellungschirurgie dem Ersatz erheblicher Gewebsdefekte. Diese können beispielsweise nach notwendigen ausgedehnten Resektionen bei Tumorerkrankungen auftreten. Durch den Einsatz dieses Verfahrens seit den frühen 70ern des letzten Jahrhunderts konnten die Erfolgsraten der plastischen Rekonstruktion, nach großen ablativen Operationen, wesentlich gesteigert werden (Al-Dam et al. 2014). Als Donorregionen für die entsprechenden Transplantate unterschiedlicher Ausmaße und Beschaffenheiten kommen verschiedene Areale in Betracht. In der Reihe der Entnahmemöglichkeiten ist dem Radialis-Transplantat eine wesentliche Bedeutung zuzuordnen. Es wurde von zwei Arbeitsgruppen in den frühen 80er Jahren erstmalig beschrieben und später gemäß seiner Erstanwendung in Asien als „Chinese Flap“ bekannt (Song et al. 1982; Yang et al. 1997). Das Radialis-Transplantat zeichnet sich durch ein breites Verwendungsspektrum aus. Entscheidende Vorteile sind, unter

anderem, seine große Gefäßstielänge (bis zu 15 cm) und seine relativ einfache und risikoarme Präparation. Im Jahr 1979 wurde erstmals ein weiteres Transplantat unabhängig von zwei Arbeitsgruppen beschrieben (Sanders und Mayou 1979; Taylor et al. 1979). Es handelte sich hierbei um ein an der A. circumflexa ileum profunda gestieltes Beckenkammtransplantat. Sein großer Vorteil liegt in der für die Unterkieferrekonstruktion gut geeigneten, gebogenen Knochenform und seiner Dimension. Als Weichteilersatz stehen ein großes Hautareal über der Crista iliaca und Teile des M. obliquus internus zur Verfügung. Besondere Beachtung sollte der erhöhten Entnahmemorbidität geschenkt werden, die aus der Nähe des Transplantatlagers zum Peritoneum und sensibler Nerven der Oberschenkelinnervation resultiert. Des Weiteren sind Fertilitätsstörungen und Narbenhernien im Zuge der Entnahme des Gewebes an der Crista iliaca beschrieben worden (Forrest et al. 1992; Freier et al. 2013). Eine weitere Option des mikrovaskulären Transplantates in der MKG-Chirurgie ist das Fibulatransplantat. Taylor und Mitarbeiter erwähnten es 1975 erstmals zur Rekonstruktion eines posttraumatischen Tibiadefekts (Taylor et al. 1975). Bei diesem Transplantat ist unter Mitnahme der äußeren Haut eine Schonung der aus der A. fibularis kommenden Hautperforatorengefäße essenziell, welches erstmals durch einen lateralen Zugang 1983 von Chen und Yan realisiert und beschrieben worden ist (Chen und Yan 1983). Der Einzug der Fibula in die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie erfolgte erst im Jahr 1989 (Hidalgo 1989). Die Vorteile des Fibulalappens liegen in der erheblichen Knochen- und Gefäßlänge. Diese unterstreichen seine besondere Eignung im Hinblick auf eine subtotale Mandibularekonstruktion. Der entscheidende Nachteil dieser Transplantform ist die geringe Knochendicke im Vergleich zum Kieferkamm. Zwar ist dies durch das Übereinanderlegen des Knochens („Doppel-Barel-Technik“) teilweise kompensierbar, geht aber zu Lasten der Knochenlänge (Freier et al. 2013). Ebenso ist die Darstellung der Gefäßversorgung des Beines mittels bildgebender Verfahren im Vorfeld der Operation obligat. Da eine große Koinzidenz zwischen Arteriosklerose und intraoralen Plattenepithelkarzinomen in der Literatur beschrieben wird, ist bei einer gefährdeten Blutversorgung des Beines von einer Fibulaentnahme

abzusehen (Wolf et al. 1996).

Bei größeren Defekten im Bereich des Oberkiefers bietet sich ein Gewebersatz mit Hilfe eines Scapulatransplantates an. Die geringe Entnahmemorbidität, die günstige Beschaffenheit des Versorgungsgefäßes und die dem Oberkiefer ähnliche Knochenstruktur zeichnen das Transplantat im Hinblick auf den Oberkieferersatz aus (Piazza et al. 2013). Ende der 70er Jahre wurden Transplantatentnahmen aus dem Versorgungsgebiet der A. subscapularis erstmals beschrieben, wobei die Verwendung der Margo lateralis zur Unterkieferrekonstruktion primär im Jahr 1986 Eingang in die Literatur fand (Swartz et al. 1986). Der Nachteil bei der Unterkieferrekonstruktion durch den Scapulalappen ist die weder horizontal noch vertikal ausreichende Knochendimension. Die dorsale Lage der Donorregion macht ein intraoperatives Umlagern der Patienten notwendig und unterbindet eine mögliche Zeitersparnis durch das Einsetzen zweier gleichzeitig operierender Teams (Freier et al. 2013).

1.4 Transplantatverlust

Die Ursachen für einen Transplantatverlust beim mikrochirurgisch anastomosierten Gewebersatz können vielfältig sein. Um die Wichtigkeit des anästhesiologischen Managements bei dieser Art von operativen Eingriffen einordnen zu können, ist es von wesentlicher Bedeutung, sich mit den Gründen für einen Misserfolg auseinanderzusetzen. Verschiedene Autoren haben sich dieser Thematik unter anästhesiologischen Gesichtspunkten genähert.

Eine Literaturübersichtsarbeit von Pattani und Mitarbeitern aus dem Jahr 2010 setzt sich mit Lappenverlusten unter der Berücksichtigung anästhesiologischer Kriterien auseinander (Pattani et al. 2010). Die Arbeitsgruppe kommt zu dem Ergebnis, dass es keine Evidenz für das Auftreten von höheren Lappenverlusten in Zusammenhang mit Kolloidsubstitution, Lachgasverwendung, geringem arteriellen Mitteldruck, Antikoagulantien und Vasopressorenverwendung gibt.

Weiterhin wird berichtet, dass mehr als sieben Liter Volumensatzmittel, mehr

als 10 Stunden Operationsdauer, die Anwendung von Bronchodilatoren und wesentliche allgemeine Begleiterkrankungen negative Folgen für das Transplantatüberleben haben (Pattani et al. 2010). Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Rosenberg aus dem Jahr 2009 mit 150 Lappentransplantationen flossen ebenfalls in die vorher genannte Literaturübersichtsarbeit ein. Die Autoren konnten abbilden, dass ein Zusammenhang von erhöhten Lappenverlusten mit der Einordnung in die ASA-Klasse 3 sowie einer Überschreitung der Operationsdauer von 10 Stunden bestand (Rosenberg et al. 2009). Weitere Faktoren, die mit postoperativen Komplikationen einhergingen, waren Diabetes mellitus und Tabakkonsum. Diese beiden Faktoren konnten auch von einer anderen Untersuchung als wesentliche negative Einflüsse auf das Lappenüberleben detektiert werden.

Vallentini und Mitarbeiter fanden heraus, dass die Komplikationsrate mit dem Vorhandensein von Diabetes mellitus signifikant steigt ($p < 0,01$) und das Rauchen von Zigaretten sich an der Signifikanzgrenze bewegt ($p < 0,05$). Diese retrospektive Studie schloss 118 Transplantationen ein, wobei die Lappenüberlebensrate 95,08% betrug (Vallentini et al. 2008).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass im Wesentlichen eine lange Operationszeit, das Auftreten von schwerwiegenden Begleiterkrankungen, eine mangelhafte Volumentherapie und Tabakkonsum durch Rauchen negative Einflüsse auf das Transplantat-*Outcome* haben.

1.5 Ziel der vorliegenden Arbeit

Das Ziel dieser Untersuchung ist, bei mikrochirurgischen Transplantationstechniken in der MKG-Chirurgie, dynamische und statische Kreislaufparameter zu vergleichen. Die dynamischen Parameter sind die Schlagvolumenvarianz (SVV), der Schlagvolumenindex (SVI) und der Herzindex (HI) im Vergleich zu den statischen Größen Herzfrequenz (HF) und mittlerer arterieller Druck (MAD). Ermittelt wurden diese Werte mittels Puls-Kontur-Analyse über die gesamte Operationszeit verblindet hinweg. Für die weitere Auswertung dienen die Komplikationsrate und die Anzahl der Lappenverluste.

1.6 Arbeitshypothese

Die Arbeitshypothese zu dieser wissenschaftlichen Untersuchung ist, dass trotz physiologisch stabiler statischer Kreislaufparameter (Arterieller Mitteldruck und Herzfrequenz) eine relevante Hypovolämie und/oder ein niedriges Herzzeitvolumen vorliegen könnten. Um dieses zu detektieren, sollte ein erweitertes Monitoring der Kreislauffunktion erfolgen. Zur Stützung dieser These soll die Auswertung verschiedener intraoperativer dynamischer Parameter dienen. Diese sind die Schlagvolumenvarianz, der Schlagvolumenindex sowie der Herzindex zusätzlich zur Herzfrequenz und zum arteriellen Mitteldruck.

2. Material und Methodik

2.1. Patientenkollektiv

Es wurden nach Aufklärung und Einwilligung entsprechend dem Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg (Referenznummer: PV4540) 31 erwachsene Patienten der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie aus den Jahren 2013 und 2014 prospektiv eingeschlossen. Einschlusskriterium war eine geplante freie Lappentransplantation in Form einer autologen mikrochirurgischen Fibula-, Radialis-Lappen- oder ALT-Lappen-Transplantation. Bei allen Patienten wurde eine Tumorerkrankung im Kopf- bzw. Halsbereich diagnostiziert und eine operative Entfernung des entsprechenden Gewebes durchgeführt. Die Tumoresektion und die plastische Rekonstruktion mittels mikrochirurgischer Techniken wurden innerhalb des selben operativen Eingriffs vorgenommen. Zusätzlich zum Standardmonitoring (z.B. arterieller Druck, zentralvenöser Druck, Sauerstoffsättigung) erfolgte ein erweitertes hämodynamisches Monitoring. Es wurde die Messung des Herzindex und der Schlagvolumenvariation sowie des Schlagvolumenindex durchgeführt (ProAQT®-Monitor, Fa. Pulsion, München). Zu keiner Zeit waren die Daten des erweiterten Monitorings (HI, SVV, SVI) dem anästhesiologischen Team während der Operation zugänglich.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die nach hinreichender Aufklärung und Erläuterung des Studienziels ihr Einverständnis ablehnten. Ebenso wurden Folgeoperationen nach Transplantatverlust nicht in die Untersuchung eingeschlossen.

2.2 Durchführung der Narkosen

Am Vorabend der Operation haben alle Patienten eine Prämedikation mit 30-60 mg Flurazepam (Dalmadorm®, Roche, Grenzach-Wyhlen, Schweiz) erhalten. Zusätzlich wurden am Operationstag 7,5-15 mg Midazolam (Dormicum®, Fa. Roche, Grenzach-Wyhlen, Schweiz) präoperativ verabreicht. Vor der Einleitung der Anästhesie erfolgte im Rahmen der Qualitätssicherung

die Feststellung der Identität und das Abgleichen des geplanten Operationsprozederes. Ein Installieren des Standardmonitorings unter Verwendung eines Infinity Delta Monitors (Fa. Dräger, Lübeck), bestehend aus Pulsoxymetrie, invasiver Blutdruckmessung mittels eines arteriellen Katheters und EKG, wurde im Anschluss durchgeführt.

Der Patient ist vor Intubation über einen Zeitraum von drei Minuten mit 100% Sauerstoff präoxygeniert worden. Anschließend erfolgte eine Analgesie mit 0,1-0,5 µg/Kg KG Sufentanil. Eine Dosis des Hypnotikums Propofol® (Fa. Fresenius Kabi AG, Bad Homburg vor der Höhe) von 1,5-2 mg/kg KG wurde danach injiziert. Im Anschluss ist eine Überprüfung der Durchgängigkeit der Atemwege mittels Beatmungsbeutel und Maske durchgeführt worden. Zusätzlich wurden 0,3 mg/kg KG des Muskelrelaxans Esmeron® (Esmeron®, Organon, Oberschleißheim) appliziert, mit nachfolgender sofortiger Intubation. Zur Aufrechterhaltung der Narkose ist eine Beimengung von 1,5-2,2 Volumenprozent Sevofluran zur Atemluft hinzugegeben worden. Mit einer intravenösen Bolusgaben von 0,1-0,5 µg/kg Sufentanil und 0,075-0,15 mg/kg Esmeron® (Esmeron®, Fa. Organon, Oberschleißheim) wurde die balancierte Anästhesie zusätzlich je nach Bedarf ergänzt.

Es wurde weiterhin, zum Absaugen des Mageninhaltes, eine Magensonde (Ventrol™, 18 Ch x 120 cm, Mallinckrodt, Athlone, Irland) gelegt.

2.3 Semi-invasive Pulskonturanalyse mit ProAQT®-Monitoring

Im Zuge des Standardmonitorings wurde mittels eines zuvor per Seldinger-Technik gelegten arteriellen Katheters in der A. femoralis der mittlere, der diastolische und der systolische arterielle Druck gemessen und dargestellt. In diese zuvor entlüftete und mit NaCl 0,9% gespülte Druckleitung wurde bei der hier vorliegenden Studie ein Druckwandler in Reihe eingebracht, welcher über eine elektrische Leitung Signale an den ProAQT®-Monitor (Fa. Pulsion Medical Systems, München) weitergab. Die Abtastung der arteriellen Druckverläufe erfolgte durch ein Signal mit einer Frequenz von 250 Hz. Ausgehend von zuvor eingegebenen Patientendaten und einer Analyse der arteriellen Pulskurvencharakteristika wurde durch das System ein HI-Startwert bestimmt. Dieser Startwert diente als Basis für die weitere Ermittlung der HI-Trendwerte. Die arterielle Pulskontur wurde kontinuierlich abgegriffen und analysiert sowie mit dem ermittelten Startwert verrechnet. Zur Errechnung des Herzindex fand der PICCO®-Pulskontur-Algorithmus Anwendung. Alternativ zur automatischen Ermittlung eines Referenzwertes wäre es möglich gewesen, einen HI-Startwert manuell z.B. mit einer Echokardiographie zu messen und für eine größere Genauigkeit der Trendwertermittlung zu verwenden. Alle 12 s wurde eine neue Messung durchgeführt und durch das System dokumentiert. Die Datenaufzeichnung und Darstellung wurden mit dem ProAQT®-Monitor (Fa. Pulsion Medical Systems, München) realisiert. Aus der Analyse des PICCO®-Pulskontur-Algorithmus konnten die Werte des Herzindex (HI), des mittleren arteriellen Druckes (MAD), der Herzfrequenz (HR), des Schlagvolumenindex (SVI) und der Schlagvolumenvarianz (SVV) in fünfminütigen Messabständen, über die Operation verteilt, ausgelesen werden. Die erhobenen Werte wurden in Form einer Datei im Excel-Format gespeichert und mittels USB-Anschluss auf ein Speichermedium übertragen.

2.4 Durchführung der Lappentransplantation

Zunächst wurden die Patienten nach dem *Team-Timeout* in Rücklage positioniert. Danach wurden das Hautareal der Donorregion und die Region des Kopf- bzw. Halsbereichs mit einer desinfizierenden Lösung abgewaschen. Anschließend erfolgte eine Abdeckung der an der Operation nicht beteiligten Körperregionen mit sterilen Operationstüchern. In der Regel wurde der operative Eingriff durch zwei Teams, die sich zu je einem Operateur und einem Assistenten aufteilten, durchgeführt. Beim einzeitigen Vorgehen entfernte das erste Team den Tumor im Kopf- bzw. Halsbereich und bereitete das Transplantatlager vor. Eine zusätzliche Resektion der Lymphknoten wurde durchgeführt, wenn das präoperativ erfolgte Tumorstaging oder der intraoperative klinische Befund eine Indikation rechtfertigten. Im Anschluss an die Tumorentfernung, mit entsprechendem Sicherheitsabstand, wurden das Transplantatlager und die festgelegten Anschlussgefäße vorbereitet. Zuvor erfolgte die Befundung des bei der Schnellschnittuntersuchung entnommenen Gewebes durch den Pathologen, wobei eine Nachresektion bei nicht R0-Resektion erforderlich sein konnte. Nach festgestellter Tumorfreiheit des Operationsgebietes ist das durch das zweite Operationsteam parallel gehobene Transplantatgewebe, nach vorheriger Dimensionsanpassung in die Akzeptorregion, eingesetzt worden.

Ein wichtiger Zeitpunkt im operativen Verlauf war das Abtrennen der Transplantatversorgungsgefäße im Ursprungsgebiet. Dieser Zeitpunkt wurde mit dem Begriff „Ischämiestart“ bezeichnet und markiert einen wesentlichen Punkt in einer bereits weit fortgeschrittenen Operation. Bis zum Anschluss an die Versorgungsgefäße der Akzeptorregion ist das Transplantat ab diesem Augenblick nicht mehr durchblutet.

Zum Einsatz kamen freie Fibula-, Radialis- und Beckenkamm-Transplantate sowie freie anterolaterale Oberschenkel-Transplantate (ALT). Die Anastomosen wurden unter einem Operationsmikroskop (Zeiss OPMI Vario S8, Fa. Carl Zeiss, Jena) realisiert. Dabei ist beim Zusammenfügen der Gefäßverbindungen ein Faden der Stärke 8-0 oder 9-0 eines nicht resorbierbaren monofilen Typs

(Nylon Suture, Serag-Wiessner KG, Fa. Neila) verwendet worden. Nach der Insertion des Gewebersatzes fand ein standardisiertes Antikoagulationsregime (200 iE/kg/24h) mit einem unfraktioniertem Heparin (Heparin-Rotexmedica®, Fa. Rotexmedica, Tritau) Anwendung. Der zu erreichende Zielwert war mit einer partiellen Thromboplastinzeit (pTT) von 40-60 s angegeben und wurde postoperativ für sieben Tage beibehalten. Eine Kontrolle der Durchblutung des transferierten Gewebes erfolgte postoperativ unter klinischen Gesichtspunkten und wurde gegebenenfalls mit einem Doppler-Ultraschall-Gerät (Mini Dopplex D900, Fa. Huntleigh Diagnostics, Cardiff, United Kingdom) verifiziert. Die während des Eingriffs tracheotomierten Patienten kamen nach der Operation auf die Intensivstation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Falls keine intraoperative Tracheotomie stattgefunden hat, wurden die Patienten extubiert, sobald ein suffizientes selbstständiges Atmen ohne Verlegung der Atemwege möglich war.

2.5 Datenerhebung

Die Speicherung der Prämedikationsdokumente, der Narkoseprotokolle und der Aufwachraumdokumentationen in die Datenbank des UKE wird unter Zuhilfenahme des Programms MEDLINQ (MEDLINQ Software Systeme GmbH, Hamburg) vorgenommen. Die standardisierten Vordrucke sind durch den jeweiligen Arzt der Prämedikationsambulanz hinsichtlich Vorerkrankungen, geplante Narkoseverfahren sowie Verabreichung und Absetzung von Medikamenten vor der Operation auszufüllen. Das Narkoseprotokoll wird von dem der Operation zugeteilten Arzt der Anästhesie und der Anästhesie-Fachpflegekraft bearbeitet.

Zur analytischen Auswertung der Daten wurden sämtliche relevanten Größen aus den Protokollen der Prämedikationsambulanz und der intraoperativen Anästhesiedokumentation in das Programm Excel (Fa. Microsoft, Redmont, Washington, USA) übertragen. Aus dem Prämedikationsprotokoll ließen sich Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Gewicht, Größe und für die Narkose relevante Dauermedikamente erheben. Ebenso wurde die ASA-Klassifikation

des jeweiligen Patienten dokumentiert.

Die Operationsdauer ist mit Hilfe des Zeitstrahls in der entsprechenden Zeile der Narkoseprotokolle erhoben worden. Die Dosis des in der Operation eingesetzten Propofols wurde anhand der Summation der Einleitungs-dosis und der kontinuierlichen Laufrate in mg/kg/h dokumentiert. Zusätzliche Einzeldosen, die zur Vertiefung der Narkose intraoperativ injiziert wurden, sind bei der Auswertung hinzugerechnet worden. Die Methode der Arterenol- und Sufentanil-Dosisberechnung fand in analoger Weise statt.

Der bei der jeweiligen Operation entstandene Blutverlust wurde entsprechend der Menge der Flüssigkeit im Auffangbehälter des Saugers ermittelt und in das OP-Protokoll in das dafür vorgesehene Feld eingetragen. Für die Volumensubstitution galt, dass kristalloide und kolloidale Flüssigkeiten auf dem Narkoseprotokoll aufgeführt und erfasst worden sind.

Die im Anschluss an die Operation erforderliche Hospitalisierung ist unter der Verwendung des Programms Soarian® (Fa. Siemens, Erlangen) dokumentiert worden. Mit Hilfe der oben genannten Software konnte die Dauer des stationären Aufenthaltes und der klinische Erfolg der Operation bis zur Entlassung des Patienten verfolgt werden.

Aus den ausgelesenen Protokollen des ProAQT®-Monitor (Fa. Pulsion Medical Systems, München) konnten die Werte des Herzindex (HI), des mittleren arteriellen Drucks (MAD), der Herzfrequenz (HR), des Schlagvolumenindex (SVI) und der Schlagvolumenvarianz (SVV) in fünfminütigen Messabständen über die Operationsdauer ausgelesen werden. Diese wurden anschließend analog zu den oben genannten Parametern in ein Datenverarbeitungsprogramm übertragen (Excel, Fa. Microsoft, Redmont, Washington, USA). Eine Auflistung der erhobenen Parameter findet sich in der Tabelle 2.5 wieder.

2.6 Statistische Auswertung und Datendarstellung

Die linearen Regressionsanalysen, die logistischen Regressionsanalysen und die longitudinalen Analysen wurden unter Zuhilfenahme des Programms „R“ (Version 3.1.2, The R Foundation for Statistical Computing, open source) durchgeführt.

Es sind die Anstiege der Daten innerhalb der Operationszeit vor und nach Ischämiebeginn verglichen worden. Der Zeitpunkt des Ischämiebeginns markierte die Unterbindung der versorgenden Transplantatgefäße im Ursprungsgebiet. Im Anschluss wurden die Gefäße des Gewebes mit mikrochirurgischen Techniken im vorgesehenen Transplantatlager reanastomosiert. Dieser wesentliche Operationsschritt lag grundsätzlich im Bereich der zeitlich weit fortgeschrittenen Operation.

Die dabei gepaarten gegenüberliegenden Anstiege der Parameter MAD, HF, HI, SVI und SVV wurden mit dem *Paired Pitman-Morgan Test* verglichen und auf Signifikanz überprüft. Als signifikant wurden Werte mit $p \leq 0,05$ eingestuft. Die Darstellung dieser Anstiege erfolgte mit Liniendiagrammen (Abb. 3.2.1.1, Abb. 3.2.2.1, Abb. 3.2.3.1, Abb. 3.3.1.1, Abb. 3.3.2.1) Die Abbildungen zeigten die individuellen Verläufe der Werte der einzelnen Personen (graue Linien) sowie die individuellen Steigungen vor und nach Beginn der Ischämiezeit. Der senkrechte Strich markierte die Null (vor Ischämiebeginn und nach Ischämiebeginn). Die roten Linien standen für die einzelnen Steigungen.

Die Darstellung der Streuung der Anstiege von MAD, HF, SVV, SVI und HI erfolgte sowohl mit Liniendiagrammen (Abb. 3.2.1.3, Abb. 3.2.2.3, Abb. 3.2.3.3, Abb. 3.3.1.3, Abb. 3.2.3.3) als auch mit Box-Plot-Diagrammen (Abb. 3.2.1.2, Abb. 3.2.2.2, Abb. 3.2.3.2, Abb. 3.3.1.2, Abb. 3.2.3.2). Für die Box-Plot-Diagramme galt, dass die Balken in den Boxen die Medianwerte der jeweiligen Parameter darstellten. Die Interquartilsabstände waren die Höhen der Boxen (25-75%; IQR). Die *Whisker* waren die Abstände der Daten innerhalb der 10. und 90. Perzentile (10-90%; IQR). In Form von Kreisen erfolgte die Visualisierung der Messwerte ausserhalb der 10. und 90. Perzentile. Für die Liniendiagramme galt, dass die Anstiege pro Stunde vor und nach dem

Ischämieanstieg dargestellt wurden. Die Kreise zeigten die Anfangs- und Endpunkte der Messung an. Die schwarzen Verbindungsgeraden stellten die Anstiege der Werte dar.

Die Daten der Abbildungen 3.2.1.4, 3.2.2.4 und 3.3.1.4 wurden mit Hilfe von Box-Plot-Diagrammen graphisch hervorgehoben (Abb. 3.3.1.4: Arterieller Mitteldruck <70 mmHg, Abb. 3.2.2.4: Herzindex <3 l/min/m², Abb. 3.2.1.4: Schlagvolumenvarianz >10%). Die Balken in den Boxen stellten die Medianwerte der jeweiligen Parameter dar. Der Interquartilsabstände waren die Höhen der Boxen (25-75%; IQR). Die *Whisker* waren die Abstände der Daten innerhalb der 10. und 90. Perzentile (10-90%; IQR). In Form von Kreisen erfolgte die Visualisierung der Messwerte außerhalb der 10. und 90. Perzentile. Für die statistische Auswertung der Daten wurde das Programm Sigmaplot (Fa. Systat, San José, Kalifornien, USA) verwendet.

Untersucht wurden die Ergebnisse mit dem Signifikanztest *Wilcoxon Signed Rank*. Als signifikant wurden Werte mit $p \leq 0,05$ eingestuft.

Charakteristik	Parameter	Einheit
Biometrische Daten	Körpergewicht	kg
	Körpergröße	cm
	Lebensalter	Jahre
Vorerkrankungen	ASA-Klassifikation	ja/nein
	Arterieller Hypertonus	ja/nein
	Herzerkrankung	ja/nein
	Nierenerkrankung	ja/nein
	Gerinnungsstörung hereditär	ja/nein
Vormedikation	Diabetes mellitus	ja/nein
	ACE-Hemmer	ja/nein
	Beta-Blocker	ja/nein
	AT-1 Antagonisten	ja/nein
	Calziumantagonisten	ja/nein
	Diuretika	ja/nein
	ASS	ja/nein
	Clopidogrel	ja/nein
	Heparin	ja/nein
	Direkte Antikoagulantien	ja/nein
	Cumarine	ja/nein
Donorregion	Radialistransplantat	ja/nein
	Ulnaristransplantat	ja/nein
	ALT	ja/nein
	Fibulatransplantat	ja/nein
	Scapulatransplantat	ja/nein
Intraoperativ	Beckenkammtransplantat	ja/nein
	Urinausscheidung	ml
	Narkose-Dauer	ml
	OP-Dauer	ml
	Noradrenalingabe	µg/kg/min
	Kristalloidgabe	ml/kg
Statische Parameter	Hb 1. BGA	mg/dl
	Hb letzte BGA	mg/dl
	HR	Schläge/min
Dynamische Parameter	MAD	mmHg
	HI	l/min/m ²
	SSV	%
	SVI	ml/m ²
Postoperativ	ITS/IMC-Tage	d
Komplikationen	generell minor	n
	generell major	n
	Transplantat minor	n
	Transplantat major	n

Tab. 2.5: Darstellung der biometrischen Daten, Vorerkrankungen, Vormedikation, intraoperativen und postoperativen Parameter, Donorregion, statischen und dynamischen Kreislaufparameter, Komplikationen.

3. Ergebnisse

3.1 Biometrische Daten

In diese wissenschaftliche Untersuchung sind 31 adulte Patienten der Jahre 2013 und 2014 eingeschlossen worden, die mit einer mikrochirurgischen Transplanplantationstechnik in der MKG-Chirurgie des UKE versorgt wurden. Von diesen 31 Patienten waren 18 männlichen (58.1%) and 13 weiblichen (41.9%) Geschlechts.

Das Alter der Patienten betrug im Median 64 Jahre und das mediane Körpergewicht 74 kg. Die Größe wurde im Median mit 170 cm und der BMI im Median mit einem Wert von 24 kg/m² ermittelt.

Ein Parameter zur Beurteilung der relevanten Vorerkrankungen ist die Einteilung der *American Society of Anesthesiologists* (ASA). Die von uns eingeschlossenen Personen wurden gemäß ASA-Klassifikation wie folgt untergliedert. Ein Patient (3,2%) wurde in die ASA-Klasse 1 eingeordnet. 14 Patienten (45,2%) befanden sich in der ASA-Klasse 2, 12 Patienten (38,7%) in der ASA-Klasse 3 und vier Personen (12,9%) in der ASA-Klasse 4. Im Median lag bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten eine ASA-Klasse 3 vor.

Eine detaillierte Abbildung dieser Parameter findet sich in Tabelle 3.1.1 wieder.

	Min	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Max
Alter (Jahre)	47	60	64	71,5	79
Gewicht (kg)	49	60	74	85	125
Größe (cm)	153	165	170	176,5	189
BMI (kg/m²)	17	21	24	28	50
ASA	1	2	3	3	4

Tab. 3.1.1: Darstellung von Alter, Gewicht, Größe, BMI und ASA-Klasse als Min-, 25. Perzentil-, Median-, 75. Perzentil- und Max-Werte der untersuchten Patienten.

Alle in die Studie eingeschlossen Patienten hatten eine Tumorerkrankung der Kopf- bzw. Halsregion und wurden einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt. Im weiteren Verlauf schlossen sich eine chirurgische Tumoresektion sowie eine primäre Rekonstruktion mittels eines autogenen, mikrochirurgisch anastomosierten Transplantates an.

Die Dokumentation der relevanten Vorerkrankungen ergab, dass 16 Patienten arteriellen Bluthochdruck (52%) und fünf (16%) Diabetes mellitus hatten. Bei sieben Personen (23%) war im Vorfeld eine Herzerkrankung und bei vier (13%) eine Nierenerkrankung diagnostiziert worden.

Bezüglich der Vormedikation nahmen 11 Patienten (39%) Gerinnungs- oder Thrombozyten hemmende Pharmaka ein (z.B. ASS®, Clopidogrel®, Marcumar®). 13 Personen (42%) wurden im Vorfeld medikamentös gegen arteriellen Bluthochdruck behandelt (z.B. ACE-Hemmer, Sartane, Beta-Blocker, Diuretika).

Allgemeinerkrankungen	Anzahl (n)	Prozent (%)
Arterieller Hypertonus	16	52
Herzerkrankung	7	23
Nierenerkrankung	4	13
Gerinnungsstörung hereditär	0	0
Diabetes mellitus	5	16
Medikamente	Anzahl (n)	Prozent (%)
ACE-Hemmer	8	26
Beta-Blocker	8	26
AT-1Antagonisten	4	13
Calziumantagonisten	2	6
Diuretika	7	23
ASS	5	16
Clopidogrel	2	6
Heparin	2	6
Direkte Antikoagulantien	2	6
Cumarine	1	3
Gesamt	31	100

Tab. 3.1.2: Darstellung der relevanten Allgemeinerkrankungen und Dauermedikation der Patienten in absoluter Anzahl (n) und in Prozent (%).

Das am häufigsten zur Rekonstruktion benutzte Transplantat war die Fibula (51,6%), welche 16 Mal verwendet wurde, gefolgt vom Radialistransplantat (22,6%), welches 7 Mal Anwendung fand. Der ALT-Lappen (12,9%; n=4), das Ulnaristransplantat (6,5%; n=2) sowie das Scapula- und Beckenkammtransplantat (jeweils 3,2%; n=1) wurden ebenfalls als Donorgewebe eingesetzt. Eine Veranschaulichung der Donorregionen gibt Tabelle 3.1.3 wieder.

Donorregion	Anzahl (n)	Prozent (%)
Radialistransplantat	7	23
Ulnaristransplantat	2	7
ALT	4	13
Fibulatransplantat	16	52
Scapulatransplantat	1	3
Beckenkammtransplantat	1	3
Gesamt	31	100

Tab. 3.1.3: Tabelle zur Darstellung der Donorregionen in Prozent und absoluter Anzahl.

Die Operationszeit belief sich im Median auf 470 Minuten und die mediane Anästhesiezeit betrug 590 Minuten. Die Kristalloidgabe im OP war im Median 64 ml/kg KG. Der Hämoglobinkonzentration im Blut gemessen mittels Blutgasanalyse betrug am Anfang der Operation im Median 11,4 mg/dl und am Ende 9,6 mg/dl. Die Noradrenalingabe während der Operation bezifferte einen Medianwert von 0,08 µg/kg/min. Eine detaillierte Darstellung findet sich in Tabelle 3.1.4. Die Ischämiezeit von der Unterbrechung der Versorgungszufuhr der Transplantate bis zum Wiederherstellen der arteriellen Blutzufuhr war 51,2 Minuten (±20.8). 12 Personen (38,7%) brauchten während der Operation mindestens eine Transfusion eines Blutproduktes (z.B. Erythrozytenkonzentrat, Fresh Frozen Plasma, Humanalbumin). Neun Patienten (29%) erhielten zusätzlich zu Kristalloiden eine Infusion mit einer HydroxyethylstärkeLösung (Volulyte®; 6%; 130/0,4). Die mediane Zeit, die die Patienten auf der Intensivstation oder auf der Intermediate-Care-Station verbrachten, betrug 2 Tage.

	Min	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Max
OP-Dauer (min)	265	355	470	533	815
Narkose-Dauer (min)	430	480	590	660	915
ITS/IMC-Tage	1	1	2	3	32
Urinausscheidung OP (ml)	200	700	1000	1600	4200
Kristalloidgabe OP (ml/kg)	30	54	64	77	120
Noradrenalingabe OP (µg/kg/min)	0,01	0,06	0,08	0,13	0,27
Hb 1. BGA (mg/dl)	8,5	10,7	11,4	12,2	15,2
Hb letzte BGA (mg/dl)	7,7	8,6	9,6	11	14,4

Tab. 3.1.4: Darstellung der intraoperativen Parameter und der Aufwachraumzeit als Minimalwert, 25. Perzentile, Medianwert, 75. Perzentile und Maximalwert.

Komplikationen	Anzahl (n)	Prozent (%)
generell minor	2	6
generell major	2	6
Transplantat minor	5	16
Transplantat major	1	3
Gesamt	10	32

Tab. 3.1.5: Tabelle zur Darstellung der Komplikationen in absoluter Anzahl und in Prozent. Alle Komplikationen, die konservativ behandelt werden konnten, wurden als *minor* eingestuft. Die Komplikationen, die einer chirurgischen Intervention bedurften, wurden als *major* klassifiziert.

Das Auftreten von geringfügigen Komplikationen (konservative Therapie) und schwerwiegenden Komplikationen (chirurgische Revision) wurden insgesamt bei 10 Patienten registriert (32.3%). Eine tabellarische Auflistung findet sich in Tabelle 3.1.5 wieder. Bei den Transplantat-*Minor*-Komplikationen handelt es sich um drei Nachblutungen und zwei Wundheilungsstörungen. Als Transplantat-*Major*-Komplikation wurde ein Transplantatverlust infolge einer Anastomoseninsuffizienz (3,2%) dokumentiert. Die allgemeinen *Minor*-Komplikationen waren eine Pneumonie und ein Beatmungsproblem. Als *Major*-Komplikationen im allgemeinen Sinne traten eine Reanimation und eine Lungenembolie auf (6,5%).

3.2 Ergebnisse statische hämodynamische Parameter

3.2.1 Arterieller Mitteldruck

Überprüft wurde, anhand gepaarter Werte, ob sich die Änderungen des MAD vor der Ischämie von den Änderungen des MAD nach der Ischämie unterscheiden (Abb. 3.2.1.1). Verglichen wurden dabei die Steigungen zwischen den MAD-Werten. Die Standardabweichung für die Zeit vor der Ischämie betrug 5,19 mmHg/h (Varianz 29,96) und für die Zeit nach der Ischämie 8,76 mmHg/h (Varianz 76,81). Es wurde der *Paired Pitman-Morgan*-Test verwendet. Die Steigungen der MAD-Werte nach der Ischämie waren zu 65% größer (0,35-fach vor Ischämie; Konfidenzintervall 0,2-fach bis 0,62-fach) als die Steigungen vor der Ischämie. Der Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$; die Eins ist nicht im Konfidenzintervall enthalten).

Änderung des MAD im Zeitverlauf

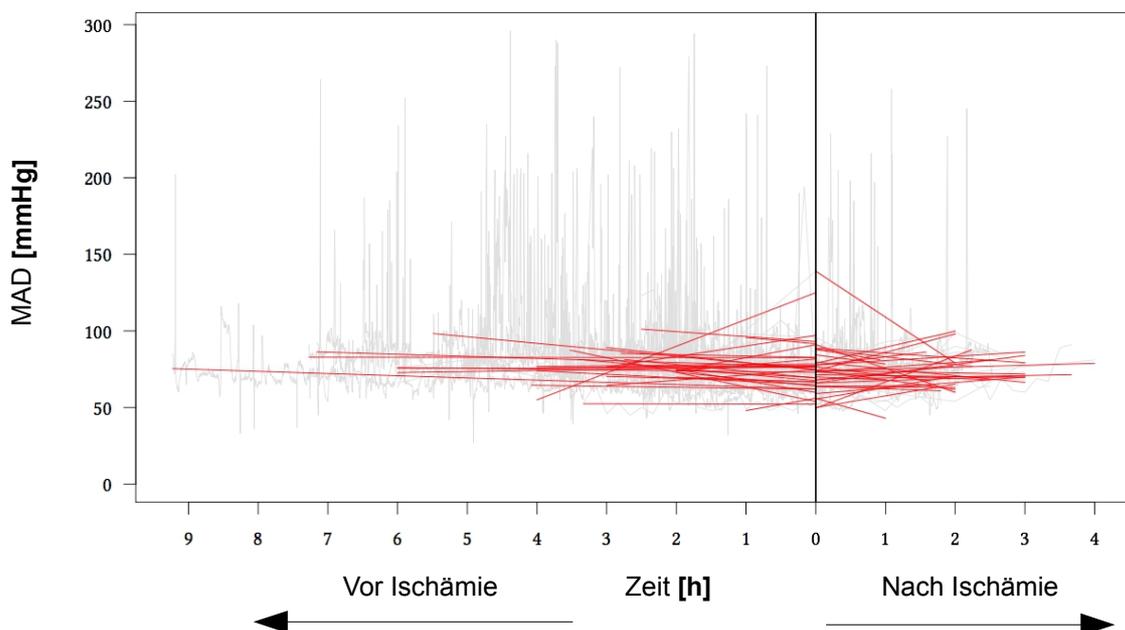


Abb. 3.2.1.1: Die Abbildung zeigt die individuellen Verläufe des MAD der einzelnen Personen (graue Linien) sowie die individuellen Steigungen vor und nach Beginn der Ischämiezeit. Der senkrechte Strich (0h) markiert den Zeitpunkt des Ischämiestarts. Die roten Linien stehen für die individuellen Steigungen des MAD. Die Steigungen vor und nach Ischämie unterscheiden sich signifikant voneinander ($p < 0,001$; *Paired Pitman-Morgan*-Test).

Steigung MAD I

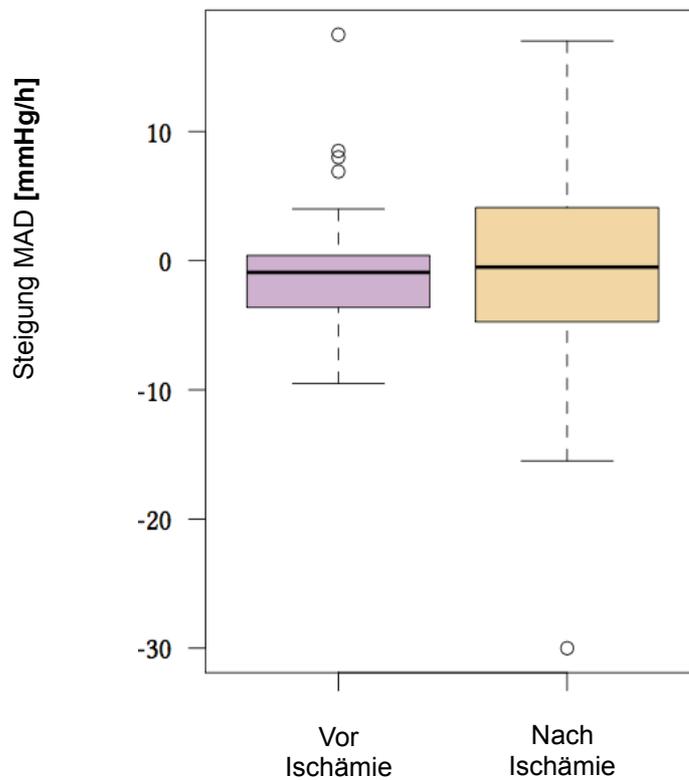


Abb. 3.2.1.2: Die Abbildung zeigt mit Hilfe eines *Box-Plot*-Diagramms die Steigung des MAD pro Stunde vor und nach dem Beginn der Ischämiezeit. Der Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$). Der **Balken** ist der Median in den *Box-Plots*; **Höhe der Box** ist der Interquartilsabstand [25-75%; IQR]. In den **Whisker** liegen die beobachteten Werte innerhalb der 10. und 90. Perzentile [10-90%; IQR]. Die **Kreise** repräsentieren Daten außerhalb der 10. und 90. Perzentile. Signifikanzuntersuchung mit *Paired Pitman-Morgan*-Test. Der Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$).

Steigung MAD II

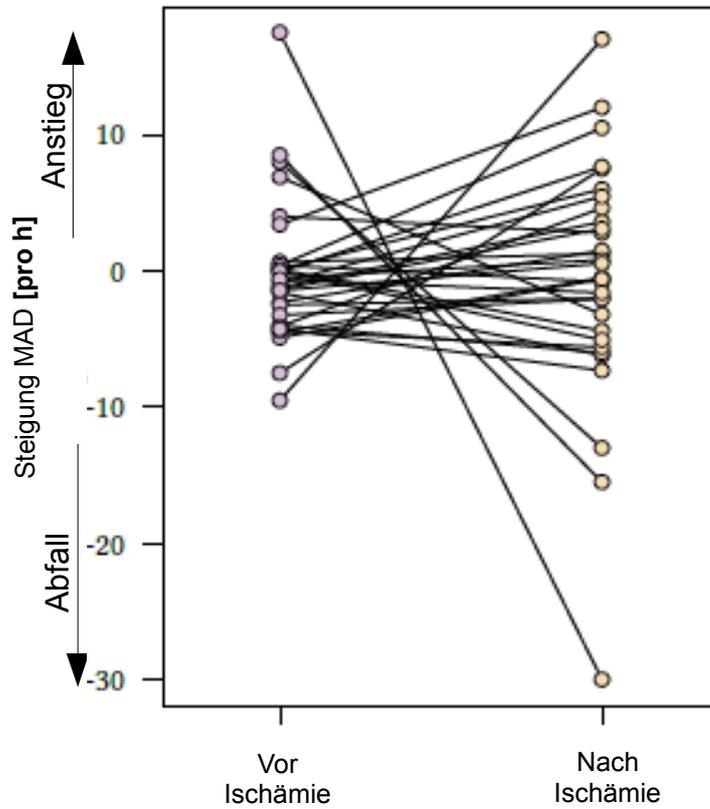


Abb. 3.2.1.3: Die Abbildung zeigt die MAD-Steigungen pro Stunde der einzelnen Patienten vor und nach dem Beginn der Ischämiezeit. Die Punkte zeigen die MAD-Werte der einzelnen Personen im Median vor und nach Ischämiestart. Strecken geben die Steigungen der einzelnen Personen an.

Die Anzahl der MAD-Werte unter 70 mmHg vor dem Ischämiestart und nach dem Ischämiestart unterscheiden sich nicht signifikant (Abbildung 3.5.4). Die prozentualen Häufigkeiten des arteriellen Mitteldrucks unter 70 mmHg betragen vor Ischämie im Median 19% und nach Ischämie im Median 35%. Untersucht wurde das Ergebnis mit dem Signifikanztest *Wilcoxon Signed Rank* ($p=0,36$).

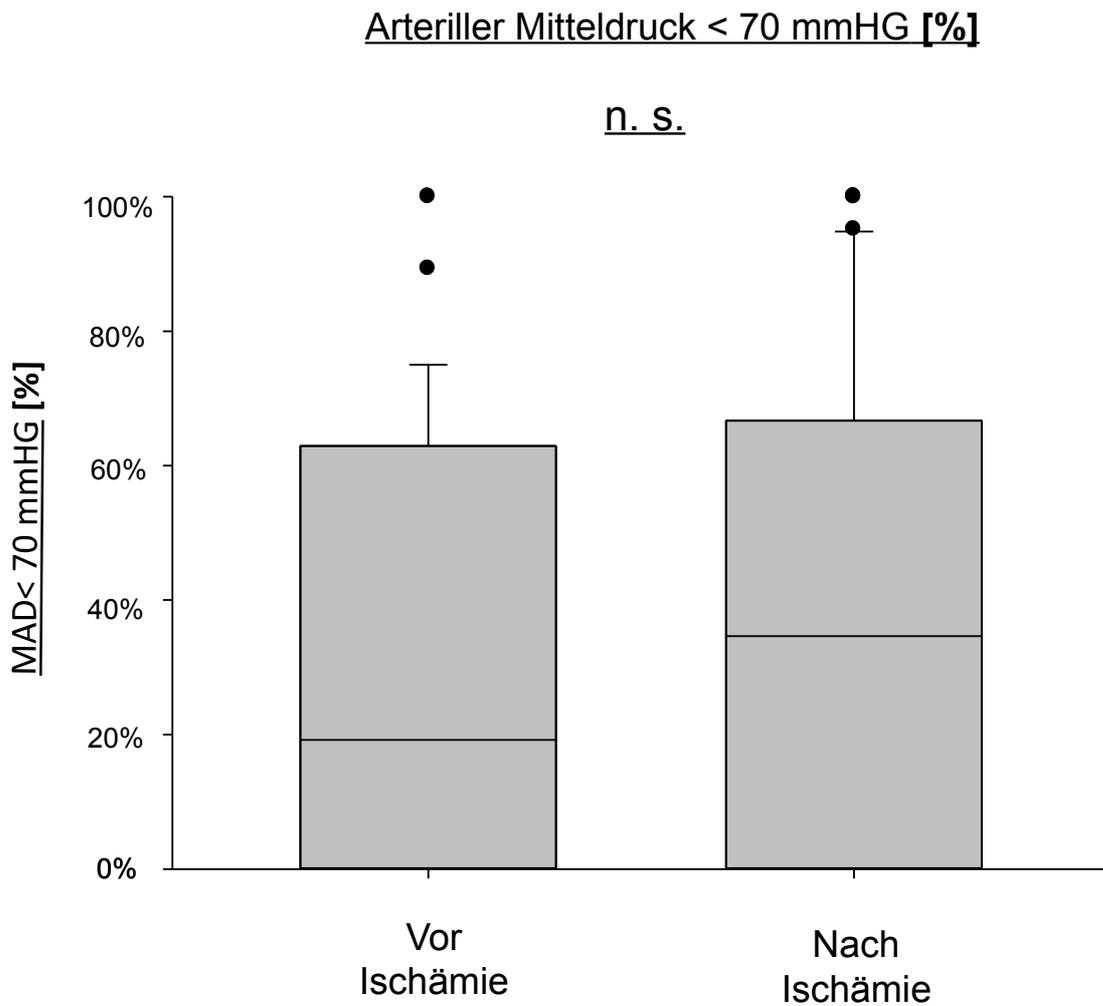


Abb. 3.2.1.4: Die Abbildung zeigt mit Hilfe eines *Box-Plot*-Diagramms die Messwerte des arteriellen Mitteldrucks unter 70 mmHg vor und nach dem Beginn der Ischämiezeit in Prozent. Gleiche *Box-Plot*-Darstellung wie in Abbildung 3.2.1.2 beschrieben. Signifikanzuntersuchung mit *Wilcoxon Signed Rank Test* [n.s.: *non signifikant*].

3.2.2 Herzfrequenz

Überprüft wurde, anhand gepaarter Werte, ob sich die Änderungen der Herzfrequenz vor der Ischämie signifikant von den Änderungen der Herzfrequenz nach der Ischämie unterschieden (Abb. 3.2.2.1). Verglichen wurden dabei die Steigungen zwischen den Herzfrequenzen. Die Standardabweichung für die Zeit vor der Ischämie war 2,48 Herzschläge/min (Varianz 6,17) und für die Zeit nach der Ischämie 4,29 Herzschläge/min (Varianz 18,44). Es wurde der *Paired Pitman-Morgan-Test* verwendet. Die Steigungen der Herzfrequenzen waren nach der Ischämie 67% größer (0,33-fach vor Ischämie; Konfidenzintervall 0,16-fach bis 0,7-fach) als die Steigungen vor der Ischämie. Der Unterschied ist signifikant ($p=0,004$; die Eins ist nicht im Konfidenzintervall enthalten).

Änderung der HF im Zeitverlauf

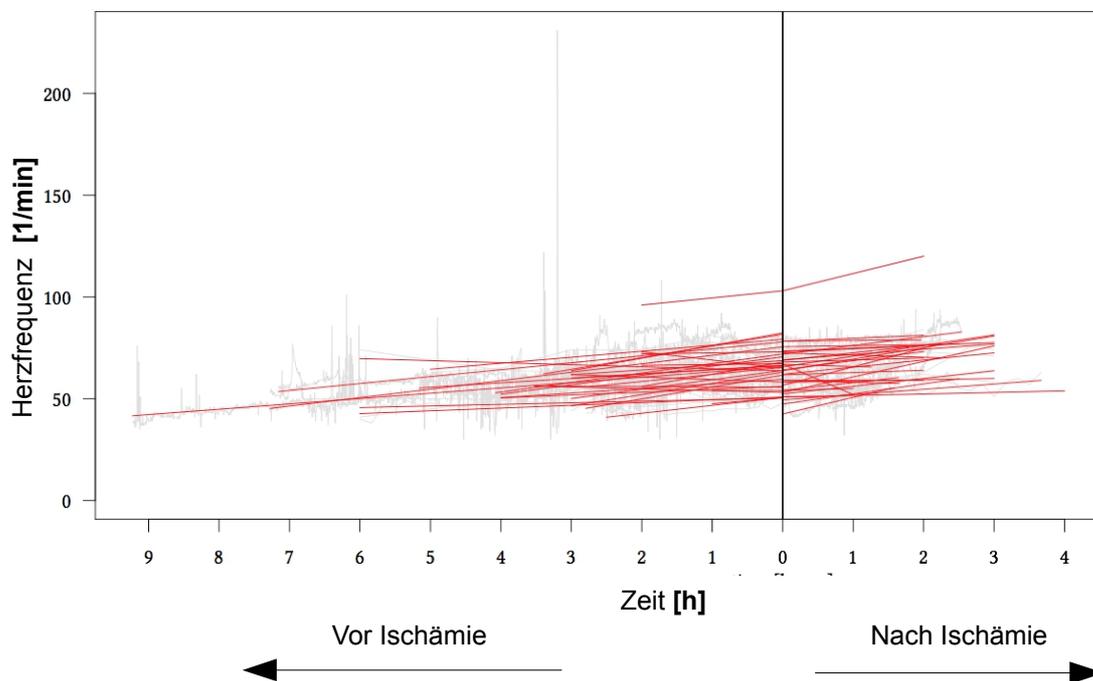


Abb. 3.2.2.1: Die Abbildung zeigt die individuellen Verläufe der Herzfrequenz und der einzelnen Personen sowie die individuellen Steigungen vor und nach Beginn der Ischämiezeit. Der senkrechte Strich (0h) markiert den Zeitpunkt des Ischämiestarts. Die roten Linien stehen für die einzelnen Steigungen der Herzfrequenz. Der Unterschied ist signifikant ($p=0,004$) nach *Paired Pitman-Morgan-Test*.

Steigung HF I

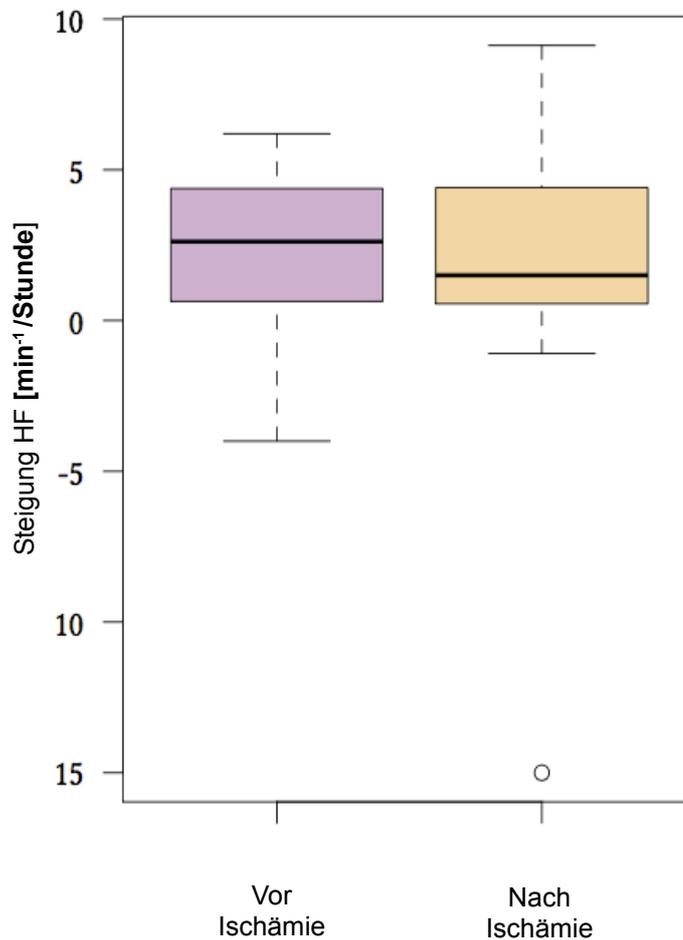


Abb. 3.2.2.2: Die Abbildung zeigt mit Hilfe eines *Box-Plot*-Diagramms die Steigung der Herzfrequenz pro Stunde vor und nach dem Beginn der Ischämiezeit. Gleiche *Box-Plot*-Darstellung wie in Abbildung 3.2.1.2 beschrieben. Signifikanzuntersuchung mit *Paired Pitman-Morgan*-Test. Der Unterschied ist signifikant ($p=0,004$).

Steigungen HFII

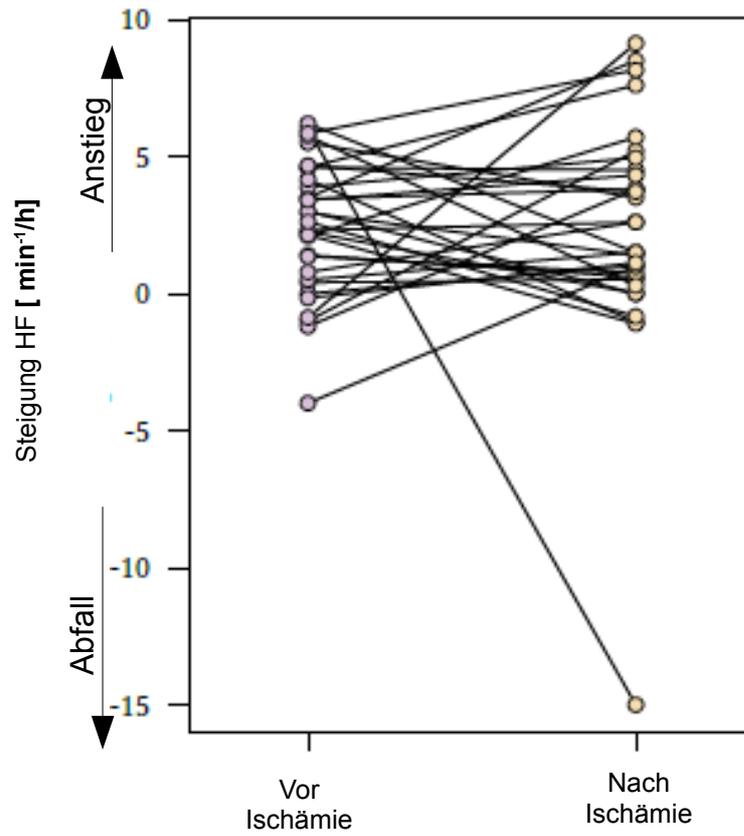


Abb. 3.2.2.3: Die Abbildung zeigt die HF-Steigungen pro Stunde der einzelnen Patienten vor und nach dem Beginn der Ischämiezeit. Die Punkte zeigen die Herzfrequenzen der einzelnen Personen im Median vor und nach Ischämiestart. Die Strecken geben die Steigungen der einzelnen Personen an.

3.3 Ergebnisse dynamische Parameter

3.3.1 Schlagvolumenvarianz

Überprüft wurde, anhand gepaarter Werte, ob sich die Änderungen der SVV vor der Ischämie von den Änderungen der SVV nach der Ischämie unterschieden. Verglichen wurden dabei die Steigungen zwischen den SVV-Werten (Abb. 3.3.1.1). Die Standardabweichung für die Zeit vor der Ischämie betrug 1,89% (Varianz 3,58) und für die Zeit nach der Ischämie 3,65% (Varianz 13,29). Es wurde der *Paired Pitman-Morgan-Test* verwendet. Die Steigungen der SVV-Werte nach der Ischämie waren 73% größer als (0,27-fach vor der Ischämie; Konfidenzintervall 0,13-fach bis 0,57-fach) die Steigungen vor der Ischämie. Der Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$; die Eins ist nicht im Konfidenzintervall enthalten).

Änderung der Schlagvolumenvarianz im Zeitverlauf

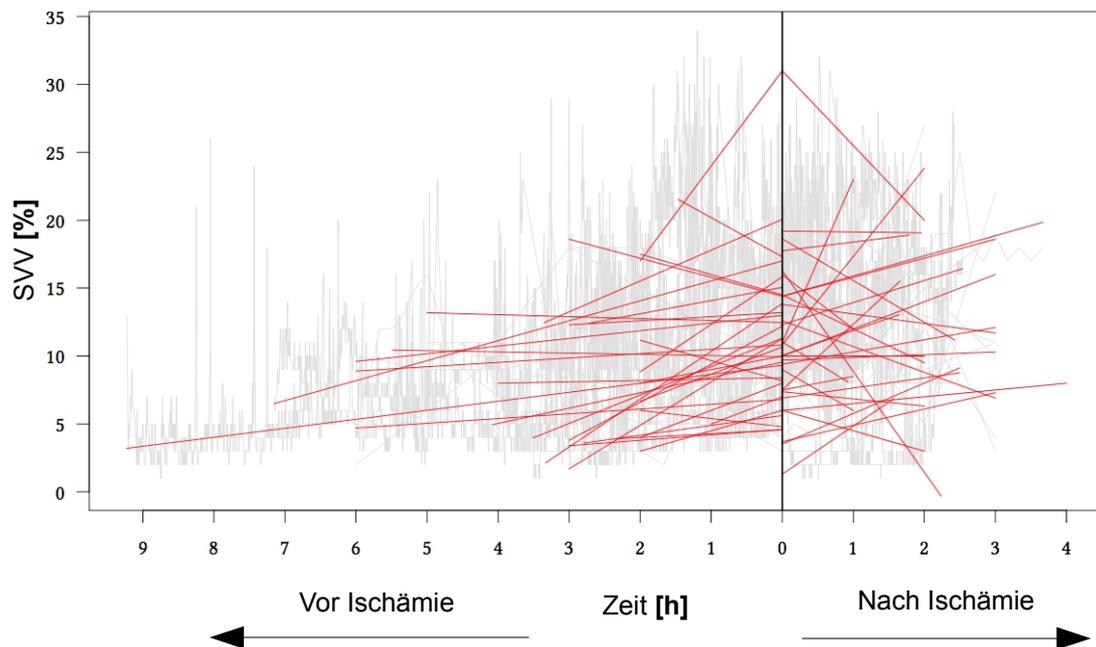


Abb. 3.3.1.1: Die Abbildung zeigt die individuellen Verläufe der SVV der einzelnen Personen sowie die individuellen Steigungen vor und nach Beginn der Ischämiezeit. Der senkrechte Strich (0h) markiert den Zeitpunkt des Ischämiestarts. Die roten Linien stehen für die einzelnen Steigungen der SVV. Die Streuung der Steigungen vor und nach Ischämiestart unterscheiden sich signifikant voneinander ($p < 0,001$; *Paired Pitman-Morgan-Test*).

Steigung SVV I

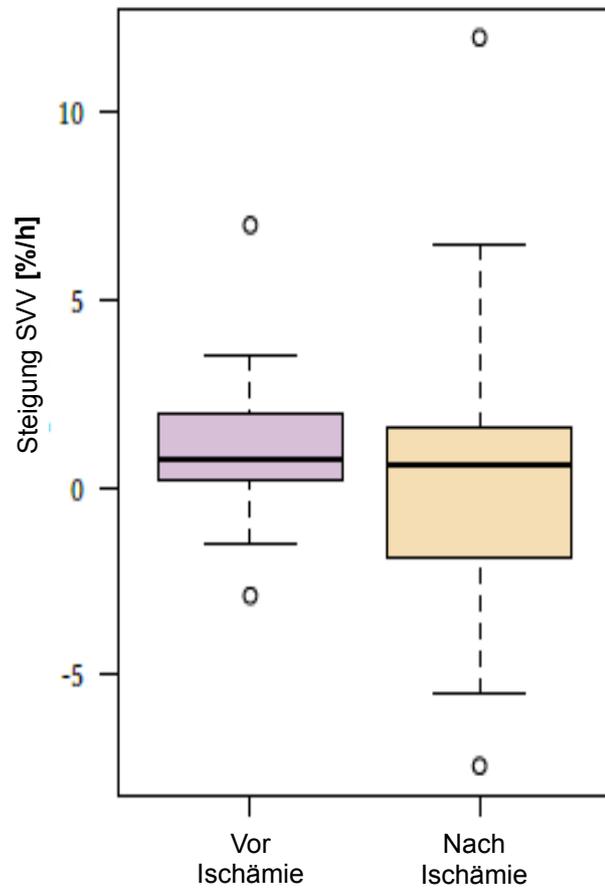


Abb. 3.3.1.2: Die Abbildung zeigt mit Hilfe eines *Box-Plot*-Diagramms die Steigung der SVV pro Stunde vor und nach dem Beginn der Ischämiezeit. Gleiche *Box-Plot*-Darstellung wie in Abbildung 3.2.1.2 beschrieben. Signifikanzuntersuchung mit *Paired Pitman-Morgan*-Test.

Steigung SVV II

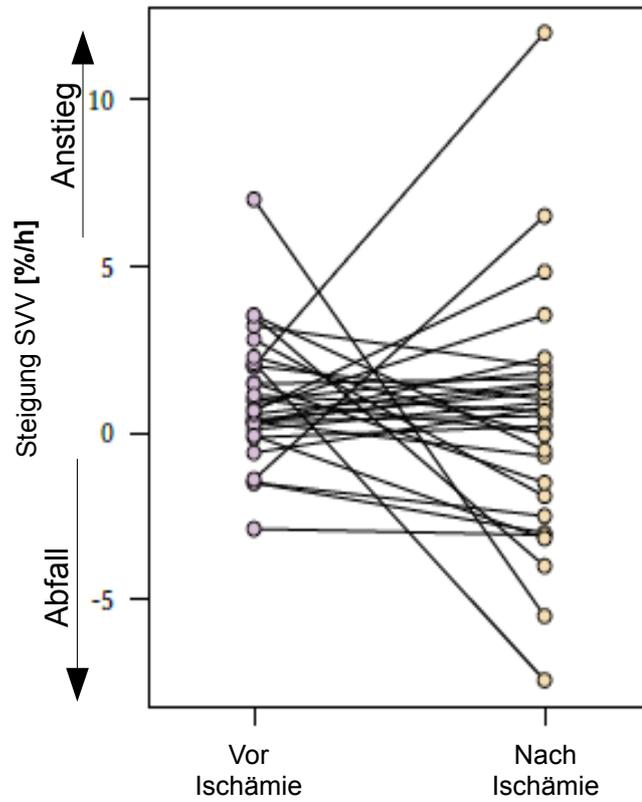


Abb. 3.3.1.3: Die Abbildung zeigt die SVV-Steigungen pro Stunde der einzelnen Patienten vor und nach dem Beginn der Ischämiezeit. Die Punkte zeigen die SVV-Werte der einzelnen Personen im Median vor und nach Ischämiestart. Die Strecken geben die Steigungen der einzelnen Personen an.

Der Anteil der SVV-Werte über 10% vor dem Ischämiebeginn und nach dem Ischämiebeginn unterschied sich nicht signifikant (Abbildung 3.3.1.4). Die prozentualen Häufigkeiten der SVV über 10% betragen vor Ischämie im Median 25% und nach Ischämie im Median 42% ($p=0,07$; *Wilcoxon Signed Rank*). Die Darstellung zeigt prozentual, wie viele Patienten eine behandlungsbedürftige Hypovolämie während der OP aufwiesen.

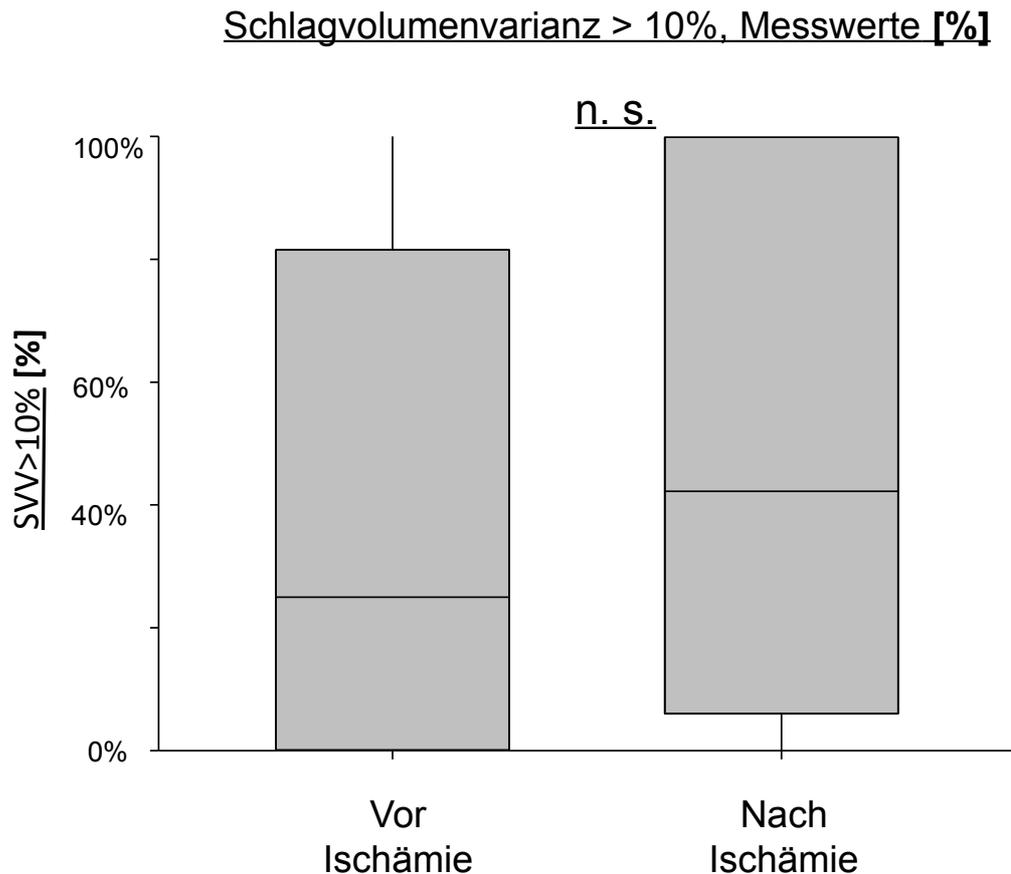


Abb. 3.3.1.4: Die Abbildung zeigt mit Hilfe eines *Box-Plot*-Diagramms den prozentualen Anteil der Messwerte der SVV über 10% vor und nach dem Beginn der Ischämiezeit. Gleiche *Box-Plot*-Darstellung wie in Abbildung 3.2.1.2 beschrieben. Signifikanzuntersuchung mit *Wilcoxon Signed Rank Test* [n.s.: *non signifikant*].

3.3.2 Herzindex

Überprüft wurde, anhand gepaarter Werte, ob sich die Änderungen des HI vor der Ischämie von den Änderungen des HI nach der Ischämie unterschieden.

Verglichen wurden dabei die Steigungen zwischen den HI-Werten (Abb. 3.3.2.1). Die Standardabweichung für die Zeit vor der Ischämie war $0,21 \text{ l/min/m}^2$ (Varianz $0,04$) und für die Zeit nach der Ischämie $0,43 \text{ l/min/m}^2$ (Varianz $0,19$). Die Steigungen nach der Ischämie waren 77% größer ($0,23$ -fach vor Ischämie; Konfidenzintervall $0,11$ -fach bis $0,47$ -fach) als die Steigungen vor der Ischämie. Der Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$; *Paired Pitman-Morgan-Test*; die Eins ist nicht im Konfidenzintervall enthalten).

Änderung des HI im Zeitverlauf

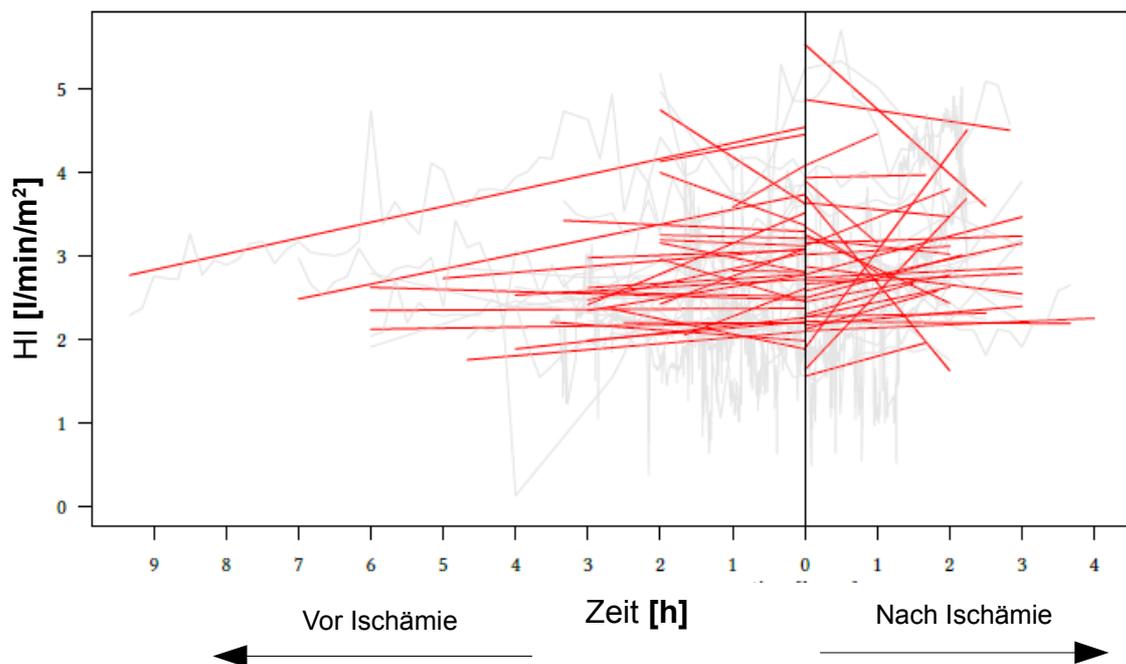


Abb. 3.3.2.1: Die Abbildung zeigt die individuellen Verläufe des HI der einzelnen Personen (graue Linien) sowie die individuellen Steigungen vor und nach Beginn der Ischämiezeit. Der senkrechte Strich (0h) markiert den Zeitpunkt des Ischämiestarts. Die roten Linien stehen für die einzelnen Steigungen der HI. Die Streuung der Steigungen vor und nach Ischämiezeit unterscheiden sich signifikant voneinander ($p < 0,001$; *Paired Pitman-Morgan-Test*).

Steigung HI I

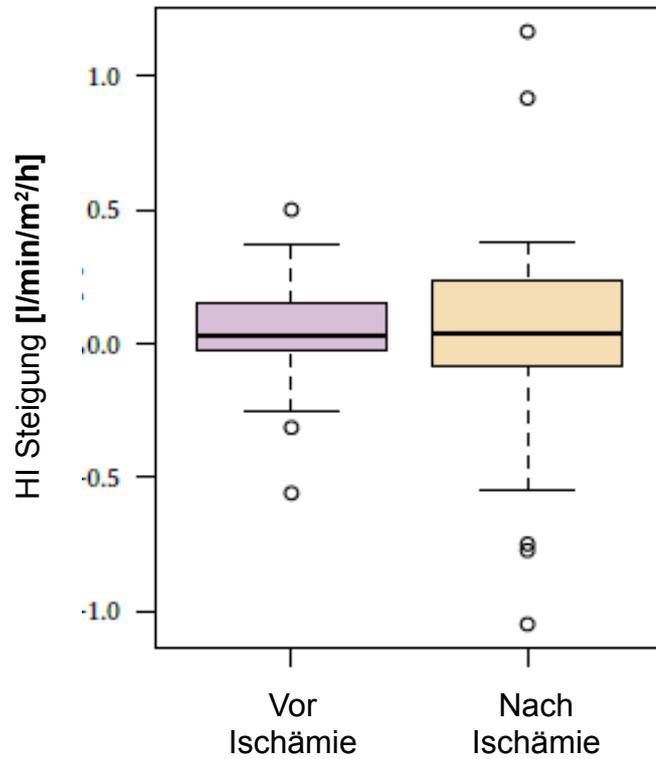


Abb. 3.3.2.2: Die Abbildung zeigt mit Hilfe eines *Box-Plot*-Diagramms die Steigung des HI pro Stunde vor und nach dem Beginn der Ischämiezeit. Gleiche *Box-Plot*-Darstellung wie in Abbildung 3.2.1.2 beschrieben. Signifikanzuntersuchung mit *Paired Pitman-Morgan*-Test. Der Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$).

Steigung HI II

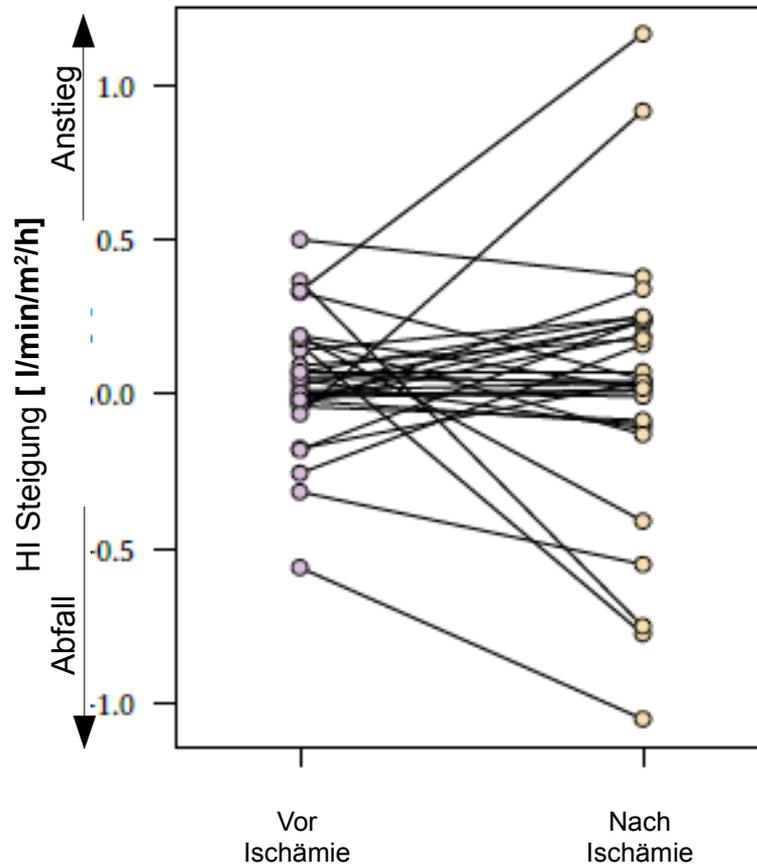


Abb. 3.3.2.3: Die Abbildung zeigt die HI-Steigungen der einzelnen Patienten vor und nach dem Beginn der Ischämiezeit. Die Punkte zeigen die HI-Werte der einzelnen Personen im Median vor und nach Ischämiezeit. Die Strecken geben die Steigungen der einzelnen Personen an.

Die Anzahl der HI-Werte unter 3 l/min/m^2 vor dem Ischämiestart und nach dem Ischämiestart unterschied sich nicht signifikant (Abbildung 3.3.4). Die prozentualen Häufigkeiten des HI unter 3 l/min/m^2 betragen vor Ischämie im Median 75% und nach Ischämie im Median 96%. Untersucht wurde das Ergebnis mit dem Signifikanztest *Wilcoxon Signed Rank* ($p=0,632$).

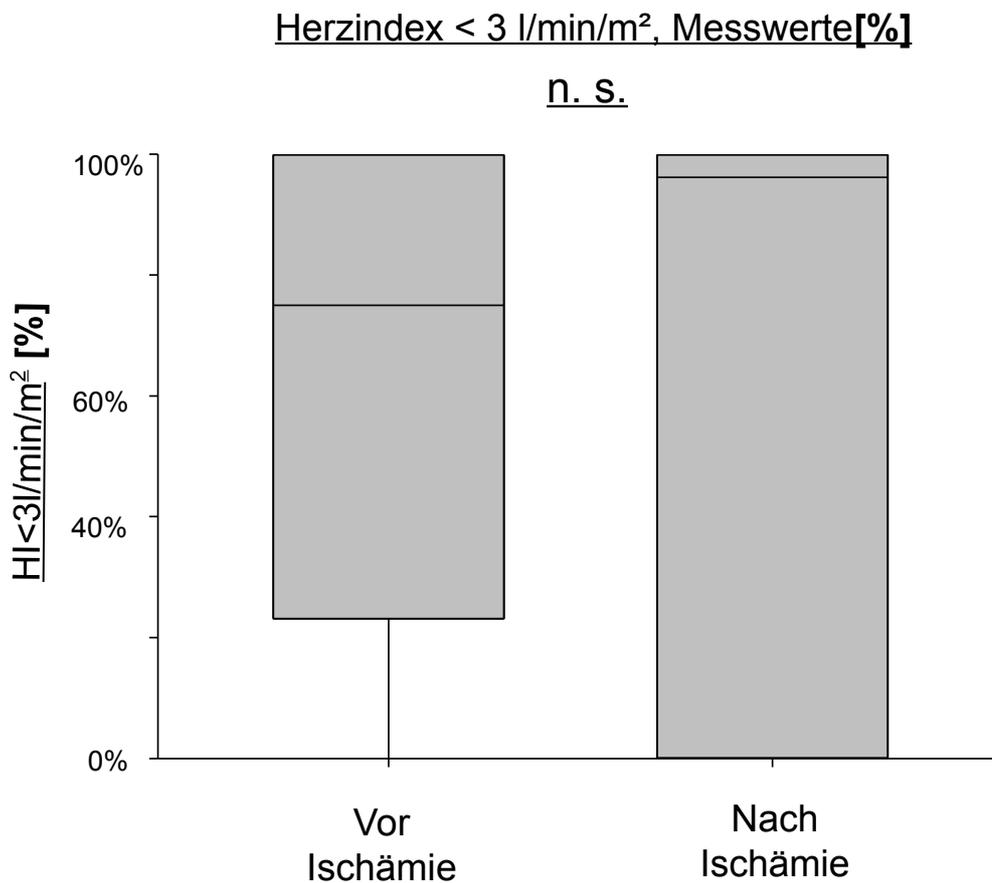


Abb. 3.3.2.4: Die Abbildung zeigt mit Hilfe eines *Box-Plot*-Diagramms die Anzahl der Messwerte des HI kleiner 3 l/min/m^2 vor und nach dem Beginn der Ischämiezeit in Prozent. Gleiche *Box-Plot*-Darstellung wie in Abbildung 3.2.1.2 beschrieben. Signifikanzuntersuchung mit *Wilcoxon Signed Rank Test* ($p=0,632$) [n.s.: *non signifikant*].

3.2.3 Schlagvolumenindex

Überprüft wurde, anhand gepaarter Werte, ob sich die Änderungen des SVI vor der Ischämie von den Änderungen des SVI nach der Ischämie unterschieden. Verglichen wurden dabei die Steigungen zwischen den SVI-Werten. Die Standardabweichung für die Zeit vor der Ischämie war $2,94 \text{ ml/m}^2$ (Varianz $8,66$) und für die Zeit nach der Ischämie $6,60 \text{ ml/m}^2$ (Varianz $43,61$). Verwendet wurde der *Pitman-Morgan-Test*. Die SVI-Steigungen nach der Ischämie waren 80% größer (0,2-fach vor Ischämie; Konfidenzintervall 0,09-fach bis 0,42-fach) als die SVI-Steigungen vor der Ischämie. Der Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$; die Eins ist nicht im Konfidenzintervall enthalten).

Änderung des SVI im Zeitverlauf

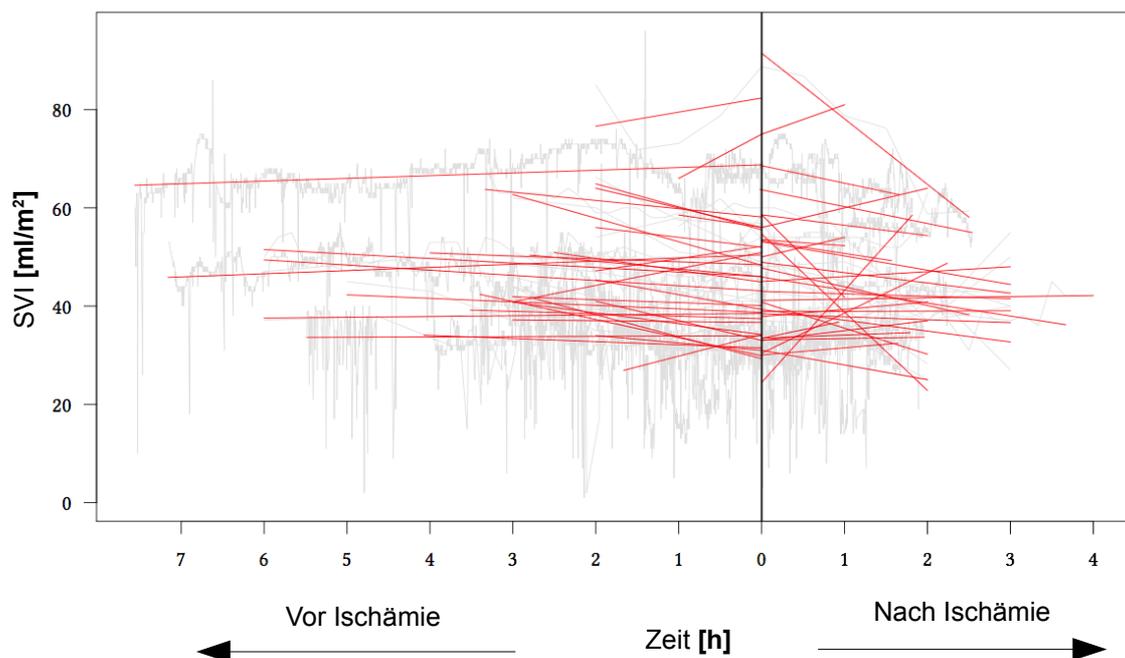


Abb. 3.3.3.1: Die Abbildung zeigt die individuellen Verläufe des SVI der einzelnen Personen (graue Linien) sowie die individuellen Steigungen vor und nach Beginn der Ischämiezeit. Der senkrechte Strich (0h) markiert den Zeitpunkt des Ischämiestarts. Die roten Linien stehen für die einzelnen Steigungen des SVI. Die Steigungen vor und nach Ischämiestart unterscheiden sich signifikant voneinander ($p < 0,001$; *Paired Pitman-Morgan-Test*).

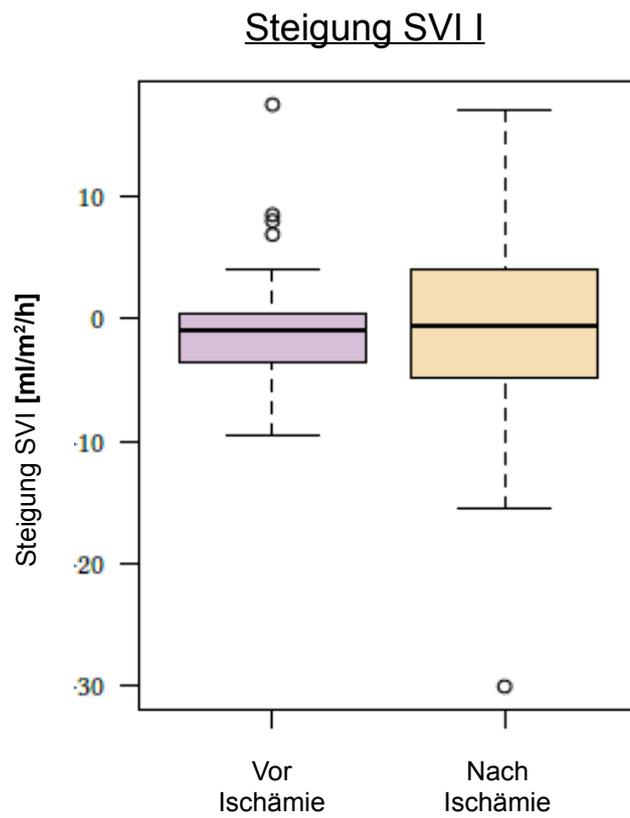


Abb. 3.3.3.2: Die Abbildung zeigt mit Hilfe eines *Box-Plot*-Diagramms die Steigung der SVI pro Stunde vor und nach dem Beginn der Ischämiezeit. Gleiche *Box-Plot*-Darstellung wie in Abbildung 3.2.1.2 beschrieben. Signifikanzuntersuchung mit *Paired Pitman-Morgan*-Test. Der Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$).

Steigung SVI II

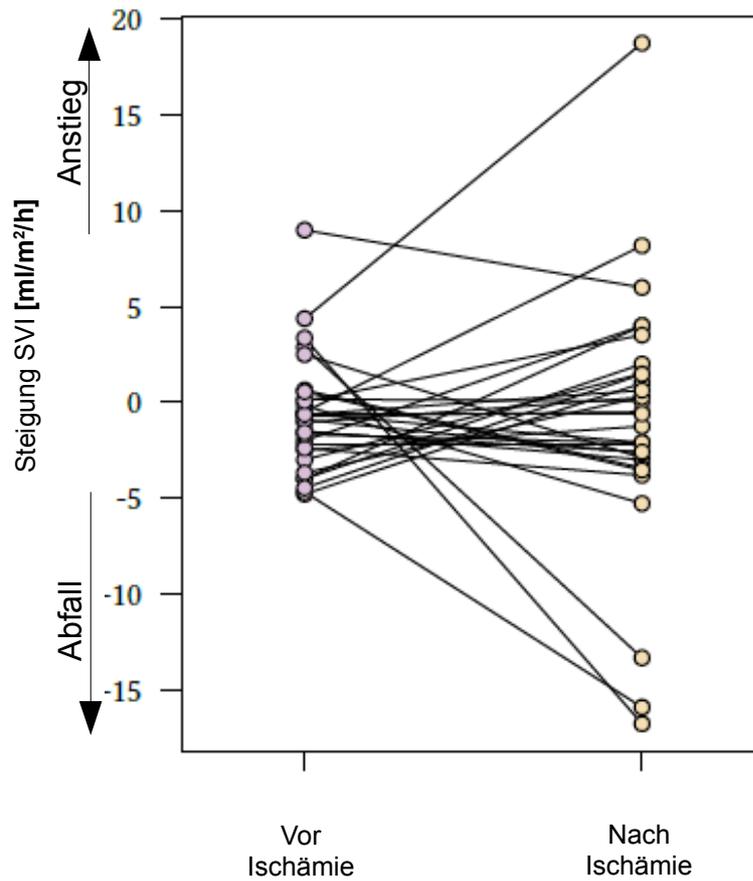


Abb. 3.3.3.3: Die Abbildung zeigt die SVI-Steigungen der einzelnen Patienten vor und nach dem Beginn der Ischämiezeit. Die Punkte zeigen die SVI-Werte der einzelnen Personen im Median vor und nach Ischämiezeit. Die Strecken geben die Steigungen der einzelnen Personen an.

4. Diskussion

Auf Grund der besonderen Situation der notwendigen Transplantatversorgung und der Einhaltung einer physiologischen Kreislaufregulation ist es wichtig, die Regulation der Kreislaufparameter während der OP zu diskutieren. Das Grundprinzip der Blutversorgung folgt dem aus der Elektrizitätslehre bekannten Ohm'schen Gesetz. Dieses besagt, dass die Stromstärke das Ergebnis ist aus dem Quotienten der Spannung und des Widerstandes ($I=U/R$). Die elektrische Spannung ist vereinfacht gleichzusetzen mit dem Perfusionsdruck, die Stromstärke mit dem Blutfluss und der elektrische Widerstand mit dem systemischen Widerstand des Körpers. Das Problem in der Medizin stellt das Messen des Blutflusses dar. Während im elektrischen Stromkreis ein Messen durch den Einbau eines Amperemeters in Reihe möglich ist, so ist ein solches Vorgehen im Blutkreislauf nicht praktikabel.

Auf das Transplantat in der MKG-Chirurgie bezogen bedeutet dies, dass ein adäquater Blutfluss (I) benötigt wird, um das Gewebe ausreichend zu versorgen.

Dieser Blutfluss kann nicht direkt gemessen werden. Das Standardmonitoring gibt lediglich den Wert des mittleren arteriellen Drucks (MAD, entspricht vereinfacht U) und der Herzfrequenz (die in dieser Betrachtungsweise eine untergeordnete Rolle spielt) wieder. Für eine indirekte Bestimmung des Blutflusses (I) wäre die Kenntnis des systemischen Widerstandes (R) nötig. Doch auch dieser Wert fehlt dem Anästhesisten während der OP.

Nötig ist also ein Hilfsmittel bzw. zusätzliches Monitoring, das indirekt einen Rückschluss auf den Blutfluss oder den systemischen Widerstand erlaubt. Eine Möglichkeit könnte der Einsatz des ProAQT®-Monitors sein.

Inwieweit die Kreislaufsteuerung und Transplantatdurchblutung mittels ProAQT®-Monitoring und den Parametern Schlagvolumenindex, Schlagvolumenvarianz sowie Herzindex verbessert werden können, soll auf den folgenden Seiten diskutiert werden.

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1 Volumentherapie

Das richtige Vorgehen beim Volumenersatz wird auf Grund diverser zu bedenkender Aspekte nach wie vor kontrovers diskutiert (Pestel und Fukui 2009). Gerade im Hinblick auf das *Outcome* für mikrovaskuläre Transplantate in der MKG-Chirurgie haben sich zu hohe unkontrollierte Applikationen von Volumenersatzmitteln als problematisch erwiesen. Deshalb soll im folgenden Abschnitt das Thema Volumentherapie diskutiert werden.

Pattani und Mitarbeiter konnten zeigen, dass mehr als sieben Liter Volumenersatzmittel einen negativen Faktor für das Transplantatüberleben darstellt. Ebenfalls konnte die Arbeitsgruppe ermitteln, dass eine intraoperative Kolloidgabe keinen signifikanten Einfluss auf die Transplantationserfolgsrate hat (Pattani et al. 2010).

Auch bei großen abdominellen Eingriffen wurde das Thema Volumenüberladung wissenschaftlich aufgegriffen. Brandstrup und Mitarbeiter publizierten eine multizentrische randomisierte Studie mit 172 Teilnehmern (Brandstrup et al. 2003). Untersucht wurden Operationen mit kolorektalen Resektionen. Die Autoren verglichen eine Gruppe mit restriktiver Volumentherapie und eine Gruppe mit herkömmlicher Volumentherapie. Die kardiopulmonalen Komplikationen (7% vs. 24%; $p=0,007$) und die Wundheilungsstörungen (16% vs. 31%; $p=0,04$) fielen in der Gruppe mit restriktiver Flüssigkeitsgabe signifikant geringer aus. In anderen wissenschaftlichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass sich Parameter wie die Krankenhausverweildauer und die perioperative Morbidität durch eine Algorithmus-kontrollierte Flüssigkeitszufuhr verbessern lassen (Gan et al. 2002; Noblett et al. 2006; Wakeling et al. 2005). Gerade bei ausgedehnten Operationen kann eine über ein zusätzliches Monitoring kontrollierte Volumentherapie Vorteile bringen. Auch Arbeitsgruppen, die sich mit der Aufenthaltsdauer und der Morbidität im postoperativen Überwachungsbereich auseinandersetzten, konnten abbilden, dass eine frühe zielgerichtete Volumentherapie Vorteile für die oben genannten Parameter erreichen kann

(Goepfert et al. 2013; Salzwedel et al. 2013). Nicht nur die überhöhte Volumenzufuhr, sondern auch das Phänomen der okkulten Hypovolämie scheint hierbei eine tragende Rolle zu spielen. Man spricht von einer okkulten Hypovolämie, wenn die Werte des Blutdrucks, der Herzfrequenz, der Rekapillarierungszeit und der Urinmenge im Normbereich liegen, jedoch ein Mangel an intravasalem Flüssigkeitsvolumen vorliegt.

Gerade im Hinblick auf diese Problematik ist die Auseinandersetzung mit dem Begriff der *hemodynamic goal directed therapy (GDT)* von essenzieller Bedeutung. Die *GDT* zielt darauf ab, die Kreislaufstabilität und die hämodynamische Versorgung des Körpergewebes unter optimalem Einsatz von Katecholaminen und Volumenersatzmitteln zu gewährleisten. In unserer Untersuchung wurden die dynamischen Parameter HI, SVV und SVI erhoben, ohne eine gesteuerte Volumentherapie daraus abzuleiten und umzusetzen. Ziel dieses Vorgehens war es, einen Ist-Zustand zu ermitteln, um die mögliche Notwendigkeit einer *GDT* aufzuzeigen.

Auch andere Untersuchungen haben sich mit der Sinnhaftigkeit von Algorithmen der Volumentherapie bei operativen Verfahren befasst. In einem durchgeführten Review von 5292 Patienten in 31 Studien zur perioperativen Optimierung des Blutflusses und des Sauerstofftransports wurden unter anderem die Parameter HZV, HI, SV und SVI 24 h vor und 6 h nach Operation untersucht (Grocott et al. 2013). Die Sterblichkeitsrate konnte unter der Optimierung der Volumen- und Inotropika-Gabe zwar nicht verbessert werden, jedoch zeigte sich eine verkürzte Krankenhausaufenthaltsdauer um einen Tag (Grocott et al. 2013). In einer weiteren Studie wurden 120 Patienten untersucht, die sich einer elektiven abdominalchirurgischen Operation unterzogen (Benes et al. 2010). Die Studiengruppe strebte mittels Dobutamingabe einen HI von 2,5-4 l/min/m² an. Des Weiteren wurde bei einer SVV über 10% eine Volumentherapie mit kolloidalen Lösungen in einer Dosierung von 3 ml/kg KG durchgeführt. In der Benes-Studie wies die Gruppe mit kontrollierter Volumentherapie deutlich niedrigere endoperative Laktatwerte, hypotensive Ereignisse und allgemeine Komplikationen auf als die Kontrollgruppe (58,3% vs. 30%; p=0,0033). Bei anderen Patientengruppen und Operationsarten

konnten verschiedene Autoren keinen Vorteil der *GDT* finden (Brammar et al. 2013; Pestana et al. 2014).

Derzeit gibt es keinen verbindlichen Standard für die Steuerung der Volumentherapie bei den Patienten mit mikrochirurgischen Transplantationstechniken in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Gooneratne et al. 2013). Ob diese Steuerung im Rahmen einer *GDT*, wie bereits bei anderen Patientengruppen und Operationen beschrieben, auch für das hier untersuchte Patientengut Vorteile bringt, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Im Zentrum der von uns durchgeführten Betrachtung sollen die hämodynamischen Parameter stehen und im Vergleich zu den statischen Werten HF und MAD ausgewertet werden.

4.1.2 Noradrenalin bei mikrochirurgischen Transplantationstechniken

Gerade die Narkoseführung bei mikrochirurgischen Transplantaten ist eine Herausforderung für das Team der Anästhesie, da nicht nur das Qualitätskriterium der stabilen Kreislaufparameter, sondern auch die Durchblutung des transplantierten Gewebes sichergestellt werden muss.

Auf Grund der besonderen Situation der notwendigen Transplantatversorgung und der Einhaltung einer physiologischen Kreislaufregulation ist es wichtig, den Katecholamingebrauch bei diesen OPs zu diskutieren.

Eine Kreislaufhypotension sollte während der Operation vermieden werden, da diverse Komplikationen mit ihr verbunden sein können. Eine anhaltende intraoperative Hypotension ist in der Literatur mit einem schlechteren postoperativen *Outcome* und einer gesteigerten 1-Jahres Mortalität sowie einem erhöhten Risiko für kardiale und cerebrale Ischämien vergesellschaftet (Bijker et al. 2007; Lienhart et al. 2006, Wu et al. 2000). Eine medikamentöse Anhebung des Blutdrucks wurde in unserer Untersuchung mit Noradrenalin (Arterenol®) durchgeführt. 1946 durch Ulf S. von Euler in Stockholm entdeckt, ist Noradrenalin ein natürlicher Transmitter postganglionärer sympathischer Neurone, der unter anderem auch im ZNS diverse Funktionen erfüllt (Kvetnansky et al. 2009). Es kommt in dieser Untersuchung in einer Dosierung

von 5-10 µg (Bolusgabe) oder kontinuierlich mit 1-20 µg/min zum Einsatz. Die Wirkung tritt nach 30-60 Sekunden ein und besitzt eine nur wenige Minuten anhaltende Wirkdauer. Die Blutdrucksteigerung dieses Pharmakons ist im Wesentlichen ein durch α-Rezeptoren und im geringen Ausmaß auch β-Rezeptoren vermittelter Effekt. Noradrenalin ist für α-Rezeptoren wesentlich affiner als für β-Rezeptoren (Massey und Gupta 2007). Der durch Noradrenalin angehobene Blutdruck geht auf Kosten der Durchblutung der Peripherie und des Gastro-Intestinaltraktes. Diese Umverteilung bewirkt eine Verminderung der mesenterialen Blutvolumina und reduziert den abdominellen Blutfluss, verbunden mit einer reduzierten Mikrozirkulation (Krejci et al. 2006). Eine renale Perfusionsverbesserung ist durch Noradrenalingabe ebenfalls nicht zu erwarten (Trequari et al. 2002).

Trotzdem ist es unabdingbar, sich in diesem Zusammenhang mit den möglichen Effekten von Noradrenalin auf das freie mikrochirurgisch anastomosierte Transplantat auseinanderzusetzen.

Welche Wirkung die intraoperative Gabe von Vasopressoren auf die Perfusion eines freien Transplantats hat, wird kontrovers diskutiert. Einige Arbeitsgruppen haben sich dieser Thematik im Tiermodell genähert. Krammer und Kollegen fanden in einer prospektiven randomisierten Studie an Ratten heraus, dass eine intraoperative Dobutamingabe mit einem höheren Lappenüberleben (54% vs. 41%; $p=0,01$) einhergeht als Epinephrin (Krammer et al. 2015). Hiltunen und Mitarbeiter konnten an Versuchen mit Schweinen zeigen, dass es zu keiner Beeinträchtigung der Gewebeversorgung bei normovolämer moderater Hypotonie und deren Ausgleich mit Noradrenalin kam (Hiltunen et al. 2011). Hiltunen verwendete das Verfahren der Mikrodialyse bei myokutanen Musculus-rectus-abdominis-Lappen.

Auch in klinischen Untersuchungen sind zur Wirkung von Katecholaminen auf freie Transplantate Ergebnisse publiziert worden. Harris und Mitarbeiter konnten in einer retrospektiven Arbeit aus dem Jahr 2012 zeigen, dass es unter Verwendung von Vasopressoren keinen Unterschied bei Verlusten oder Komplikationen im Vergleich zur Gruppe ohne Vasopressorenapplikation gab (Harris et al. 2012). Untersucht wurden hierbei 485 Patienten, von denen 320

Sympathomimetika erhielten. Die Gesamtkomplikationsrate betrug in der Harris-Studie 5,2%. Es gilt hier allerdings zu beachten, dass kein Noradrenalin benutzt wurde, sondern Phenylephrin oder Ephedrin. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Kelly und Mitarbeiter im Jahr 2014. In ihrer retrospektiven Arbeit untersuchten sie Daten von 47 Patienten mit mikrochirurgischer Gewebstransplantation (Kelly et al. 2014). Auch in dieser Untersuchung gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Vasopressorengabe. Untersucht wurden unter anderem totale Verluste (2,1% vs. 4,3%; $p=0,6$) und allgemeine Komplikationen (14,9% vs. 21,3%; $p=0,24$). Auch bei Kelly et al. wurden hauptsächlich Phenylephrin und Ephedrin benutzt. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, den Einsatz verschiedener Inotropika zur Behandlung der Hypotension in der Mikrochirurgie zu diskutieren. Eley und Mitarbeiter konnten prospektiv an 24 Probanden zeigen, dass Noradrenalin oder Dobutamin eine verbesserte Transplantatperfusion bei der Behandlung der intraoperativen Hypotension zur Folge hatten (Eley et al. 2012). Dopexamin und Epinephrin verringerten hingegen den Blutfluss im transplantierten Gewebe. Die gleiche Arbeitsgruppe veröffentlichte ein Jahr später eine klinische Studie mit 24 Patienten, die ebenfalls den Einfluss verschiedener Sympathomimetika auf die Mikrozirkulation im mikrochirurgisch anastomosierten Gewebe untersuchte (Eley et al. 2013). Zur Anwendung kam dabei die Laser-Doppler-Flussmessung. Es zeigte sich, dass Noradrenalin trotz seiner vasokonstriktorisches Eigenschaften am besten dazu geeignet war, den Blutfluss im Transplantat sicherzustellen. Ursächlich war in diesem Fall eine durch Noradrenalin ausgelöste Verschiebung des Blutflusses in Abhängigkeit zum Blutdruck. Die Autoren merkten aber an, dass weitere Studien, gerade zur Untersuchung des Blutflusses im Versorgungsgefäß, erfolgen sollten.

Ein optimales Messverfahren, das im klinischen Alltag regelhaft zur Kontrolle der Lappenperfusion eingesetzt werden kann, gibt es derzeit noch nicht. In der Literatur sind für Noradrenalin auch Nachteile bezüglich der peripheren Durchblutung beschrieben. Poterman (Poterman et al. 2015) konnte in einer randomisierten prospektiven Studie mit 60 Patienten zeigen, dass Noradrenalin, im Vergleich zu Epinephrin, die periphere Sauerstoffsättigung signifikant

reduziert (SptO₂: -3% vs. 0%; p<0,05). Untersucht wurden von dieser Arbeitsgruppe die Werte MAP, HR, CI, SV, periphere Sättigung und zentrale Sättigung 30 Sekunden vor Injektion und 240 Sekunden danach. Allerdings wird von den Autoren angegeben, dass dieser Abfall der peripheren Sauerstoffsättigung nicht klinisch relevant sei.

Abschließend lässt sich sagen, dass ein Einsatz von Noradrenalin bei der mikrochirurgischen Transplantation in der MKG vertretbar ist. Die Behandlung der intraoperativen Hypotension ist wichtig gerade im Hinblick auf den Perfusionsdruck und die damit verbundene Durchblutung des Myokards, der Nieren und nicht zuletzt des Transplantats.

4.1.3 Messung des Herzzeitvolumens

Die Überwachung und Steuerung des Herz-Kreislauf-Systems ist Ziel eines jeden hämodynamischen Monitorings. Um dieses zu gewährleisten ist es nötig, verschiedene physiologische Parameter zu erheben und zu interpretieren. Der Blutfluss und die Gewebeoxygenierung sind unabdingbar mit einer erfolgreichen Behandlung eines Patienten verwoben (Hofer et al. 2012).

Gerade deshalb ist es wichtig, die Erhebung des Herzzeitvolumens zu diskutieren. Dies soll im folgenden Abschnitt realisiert werden.

Die regelhaft erhobenen Werte des Blutdrucks und der Herzfrequenz sowie der, unter Umständen gemessene, zentralvenöse Druck (ZVD) sind zur Bestimmung des Blutflusses unzureichend (Goepfert et al. 2013; Marik et al. 2008; Salzwedel et al. 2013). Der Blutfluss ist physikalisch durch das Blutvolumen definiert, das einen entsprechenden Gefäßquerschnitt pro Zeiteinheit passiert (Reuter und Goetz 2005). Entscheidend für den zentralen Blutfluss ist das Herzzeitvolumen, welches das Produkt aus Herzfrequenz und Schlagvolumen ist. Die Einflussgrößen Vorlast, Nachlast und Kontraktionskraft sind für das Schlagvolumen von wesentlicher Bedeutung. Alle diese Parameter erfahren eine ausgeprägte Variabilität durch Sympathikus und Parasympathikus. Wesentliche Parameter, die in unserer Betrachtung der Hämodynamik zum Einsatz kamen, sind die Schlagvolumenvarianz (SVV), der Herzindex (HI), das

Schlagvolumen (SV), das Herzminutenvolumen (CO) und der arterielle Mitteldruck (MAD). Das Schlagvolumen ist das Volumen, welches der linke Ventrikel im Rahmen einer Herzaktion auswirft. Das Herzminutenvolumen ist das Schlagvolumen des Herzens multipliziert mit der Herzfrequenz ($CO=SV*HR$). Der Parameter Herzindex gibt das Herzminutenvolumen dividiert durch die Körperoberfläche wieder.

Die Notwendigkeit der Erhebung des HZV ist unstrittig, nur die Art der Messung ist ein viel diskutiertes Thema. In der aktuellen S3-Leitlinie zum Volumenersatz beim Erwachsenen wird empfohlen, dass eine Steuerung der Volumentherapie in der perioperativen Phase mittels bestimmter Überwachungsverfahren unter dynamischen oder flussbasierten Vorlastparametern erfolgen kann (SVV, PP-VAR). Die empfohlenen Patientengruppen sind Hochrisiko-Patienten und Patienten mit großen zu erwartenden Volumenverschiebungen (Marx et al. 2014). Eine eindeutige Empfehlung für die zeitlich ausgedehnten und, im Sinne der Lappenperfusion, hämodynamisch anspruchsvollen mikrochirurgischen Transplantationen, gibt es hier allerdings nicht. Um das Herzzeitvolumen zu erfassen, kommen kontinuierliche und diskontinuierliche Methoden zum Tragen. Die Indikator-dilutionstechnik ist ein seit vielen Jahren bewährtes Prinzip zur Beurteilung des Blutflusses (Reuter und Goetz 2005). Als Indikatoren kommen verschiedene Stoffe in Frage, deren Verteilung zwischen zwei Punkten im Kreislauf als Funktion der Zeit registriert wird. Unter anderem ist es möglich, über eine Sonde Gase, Farbstoffe oder Temperaturschwankungen in das Gefäßsystem einzubringen und deren Verteilung bzw. Veränderung über Sensoren stromabwärts zu messen. Beeinflusst wird diese Funktion von unterschiedlichen Größen, zu denen die physikochemischen Eigenschaften des Indikatorstoffes, die Injektionsgeschwindigkeit sowie makrodispersive und mikrodispersive Mechanismen zählen. Ein Verfahren, das die Verteilung von Kälte misst (negative Wärmemenge), ist die transkardiopulmonale Thermodilution. Die erstmalige Beschreibung im Tierexperiment geht auf Fegler im Jahr 1954 (Fegler 1954) zurück und wurde von Branthwaite und Bradley für die Anwendung am Menschen beschrieben (Branthwaite und Bradley 1968). Diese Methodik macht sich das PICCO®-Monitor-System zunutze. Es werden

10-15 ml einer kalten Kochsalzlösung als Kältebolus zentralvenös injiziert und mittels eines Thermistors am Infusionsort registriert. Über einen zweiten Thermistor, der in einem Katheter integriert ist und über die A. femoralis in die distale Aorta bzw. über die A. radialis in die A. brachialis vorgeschoben wird, kann der Temperaturabfall registriert und ausgewertet werden (Reuter und Goetz 2005). Eine weitere Option, um das Thermodilutionsverfahren anzuwenden, ist die pulmonalarterielle Variante. Hier liegt der Vorteil in einer kürzeren Meßzeit, ist aber größeren atemabhängigen Schwankungen unterworfen (Jardin et al. 1983). Um diese Atemvariation zu umgehen, empfiehlt sich eine Mehrfachmessung mit pseudorandomisierten Injektionszeitpunkten (Synder und Powner 1982). Insgesamt muss bei beiden Verfahren das sogenannte Rezirkulationsphänomen herausgerechnet werden, bevor das HZV mit Hilfe der Stewart-Hamilton-Gleichung bestimmt werden kann.

Die Lithiumdilution ist ein weiteres Verfahren des invasiven diskontinuierlichen Monitorings und arbeitet mit der Gabe von Lithiumchlorid. Durch eine zentralvenöse oder periphervenöse Bolusgabe verteilt sich das Lithium in der arteriellen Strombahn und wird von einer lithiumselektiven Katheterelektrode registriert. Das System kommt ohne zentralvenösen Katheter aus, kann aber nur für eine begrenzte Anzahl von Messungen verwendet werden. Weitere Einschränkungen gibt es bei bereits therapeutischem Einsatz des Lithiums und bei einem Körpergewicht unter 40 kg (Linton et al. 1997).

Da diese Maßnahmen invasiv sind und den Patienten das Risiko einer zusätzlichen Intervention aussetzen, erscheinen sie für ein Standardmonitoring ungeeignet. Besser ist das Messen und Interpretieren einer bereits erhobenen Größe. Dies ist über die Pulskonturanalyse, wie wir sie für unsere Datenerhebung verwendet haben, möglich.

Diese gehört zu den kontinuierlichen Varianten der Messung des Herzzeitvolumens. Otto Frank, damaliger Vorstand des Physiologischen Instituts der Universität München, beschrieb erstmals 1930 das Konzept, mittels der Analyse der arteriellen Druckkurve auf das linksventrikuläre Schlagvolumen rückzuschließen (Frank 1930). Bereits im Jahr 1899 veröffentlichte er eine Arbeit, die einen wichtigen theoretischen Grundstein zur Untersuchung der

arteriellen Pulscurve legte (Frank 1899). Die Grundlage der arteriellen Pulskonturanalyse bildet die Annahme, dass eine direkte Relation zwischen dem zeitlichen Verlauf des Blutdrucks und dem des Blutflusses existiert (Reuter und Goetz 2005). Aufgegriffen und in einen mathematischen Zusammenhang gebracht haben diese Annahme verschiedene Arbeitsgruppen, wobei die Cz-Methode von Wessling und Mitarbeitern den größten Bekanntheitsgrad erlangte (Jansen et al. 1990). Die Pulskonturanalyse ist in eine kalibrierte und eine nicht kalibrierte Form unterteilbar. Bei der kalibrierten Pulswellenanalyse gehen die Fläche unter dem systolischen Anteil der arteriellen Druckkurve, die Herzfrequenz und ein Kalibrationsfaktor, der zuvor über ein Indikatorverfahren ermittelt wurde, in die Berechnung des HZV ein. Das im deutschen Sprachraum am häufigsten verwendete kalibrierte System ist das PICCOplus-System® (Hofer et al. 2012). Die von uns bei dieser Arbeit verwendete, nicht kalibrierte Pulswellenanalyse verzichtet auf einen zusätzlichen Katheter.

Die Vorteile sind hierbei ein vermindertes Risiko für den Patienten, da kein weiterer Katheter appliziert werden muss, sowie erheblich reduzierte Material-, Zeit- und Kostenaufwände. Aus diesen Gründen entschieden wir uns bei dieser Untersuchung zur Verwendung einer nicht kalibrierten Pulswellenanalyse. Anhand eines bereits bestehenden femoral- oder radial-arteriellen Drucksystems wird eine Sensoreinheit angeschlossen, die den Pulsdruck über ein Intervall von 20 Sekunden misst. In die Berechnung des HZV gehen aus einer bestehenden Datenbank hämodynamische Einflussgrößen für verschiedene Patientengruppen und klinische Situationen ein (Broch et al. 2012, Hofer et al. 2012).

Auch andere Autoren verwendeten, genau wie wir, ein unkalibriertes Messsystem. Salzwedel und Mitarbeiter untersuchten die Bedeutung der Pulswellenanalyse in Verbindung mit einer *GDT* bei großen abdominalen Eingriffen. Es wurden dabei 160 Patienten an fünf Zentren in die Studie eingeschlossen. 79 Teilnehmer erhielten eine *GDT* in Anlehnung an einen HI-Trendwert- und MAD-abhängigen Algorithmus. Es zeigte sich eine signifikante Senkung der allgemeinen postoperativen Komplikationen mit Pulskonturanalyse und *GDT* im Vergleich zur Kontrollgruppe (52 vs. 72; $p=0,038$). Verwendet

wurde bei der Untersuchung von Salzwedel et al. der von uns ebenfalls eingesetzte ProAQT®-Monitor zur Ermittlung des HI-Trends und der SVV. Einige Publikationen befassten sich mit der Messgenauigkeit der Pulskonturanalyse im Vergleich zu anderen Verfahren. Smetkin und Mitarbeiter konnten in einer wissenschaftlichen Untersuchung zeigen, dass die Messergebnisse des HI bei der Pulskonturanalyse im Vergleich zum kalibrierten PICCOplus-System® korrelierten (Smetkin et al. 2014). Gegenstand der Studie waren 20 Patienten, die sich einer koronaren Bypassoperation unterzogen und 180 Paare von HI-Messwerten, die untereinander verglichen wurden ($p \leq 0,01$). Felbinger et al. beschäftigten sich mit der Fragestellung, inwieweit die Pulskonturanalyse zuverlässige Daten liefert, falls die Impedanz des Brustkorbes infolge einer Sternotomie verändert wird (Felbinger et al. 2005). Sie untersuchten den HI vor und nach Sternotomie bei 25 Patienten und verglichen die Werte der Thermodilution mit denen der Pulskonturanalyse. Sowohl die absoluten ($p < 0,0001$) als auch die Delta-HI-Regressionen ($p < 0,01$) zeigten vergleichbare Messergebnisse bei beiden Verfahren. Zu beachten ist allerdings, dass ein kalibriertes System zum Einsatz kam, und dass das von uns verwendete ein auto-kalibriertes ist. Auch der Vergleich der verschiedenen Pulskonturanalyse-Systeme ist in der Literatur diskutiert worden. Schlöglhofer und Mitarbeiter publizierten 2014 ein Review von 93 Studien, von denen sie 43 in die Datenanalyse einschlossen (Schlöglhofer et al. 2014). Es gingen Studien in die Analyse ein, die die kontinuierliche Bolus-Thermodilution mit der Pulskonturanalyse bezüglich des Herzminutenvolumens verglichen. Die Autoren stellten fest, dass die kalibrierte Pulskonturanalyse genauere Ergebnisse lieferte als die auto-kalibrierten oder nicht-kalibrierten Systeme. Gerade bei hämodynamisch instabilen Patienten zeigten die Pulskonturverfahren ungenaue Messdaten. Allerdings ist hier zu beachten, dass das durch uns benutzte ProAQT®-System nicht zu den verwendeten Geräten gehörte. Die einzelnen Hersteller weisen in dem von ihnen verwendeten Algorithmus erhebliche Unterschiede auf (Pinsky 2003).

Das in unserer Studie durchgeführte Messverfahren beinhaltet natürlich auch Nachteile. Hauptprobleme bei der invasiven Messung mittels Pulskonturanalyse

ergeben sich aus Dämpfungs- und Resorptionsphänomenen. Diese können eine Beeinträchtigung der Signalqualität hervorrufen. Ein nicht zu unterschätzender Störfaktor sind ausgeprägte Arrhythmien. Diese rufen eine eingeschränkte Messzuverlässigkeit hervor.

Die in der hier durchgeführten Untersuchung verwendeten Parameter SVV und HI wurden ebenfalls in der Literatur zwecks Aussagekraft beim Volumenbedarf abgehandelt. In einer Studie aus dem Jahr 2001 von Berkenstadt und Mitarbeitern wurden 15 Patienten mit cerebralen Eingriffen prospektiv untersucht (Berkenstadt et al. 2001). Die Schlagvolumenvarianz wurde mit einer Sensitivität von 79% und Spezifität von 93% als Parameter für den Volumenbedarf angegeben. Dieses gilt für eine SVV von $\geq 9,5\%$ mit einer Schlagvolumensteigerung von 5% bei 100 ml Flüssigkeitssubstitution. Auch für Intensivpatienten wurden die Werte SVV und PPV in Zusammenhang mit Volumenreagibilität untersucht (Marik et al. 2009). Die Autorengruppe um Marik fand für die SVV, mit einer Schwelle von $11,6 \pm 1,9\%$, eine Sensitivität und Spezifität von 0,82 und 0,86 bei einer Odds-Ratio von 27,34. Die Autorengruppe untersuchte den Zusammenhang von einer SVV-Schwelle, Volumentherapie und verbesserter Auswurfleistung. Verwendet wurden in dieser systematischen Review-Analyse 29 Arbeiten mit 685 Patienten. Auch der HI-Trend wurde bezüglich der Aussagekraft für die Volumentherapie abgehandelt. In der oben beschriebenen Studie von Salzwedel und Mitarbeitern erfolgte eine *GDT* bei 79 Patienten im Rahmen von großen abdominellen operativen Eingriffen (Kontrollgruppe mit 81 Patienten). Verwendet zur HI-Trend-Aufnahme wurde der auch von uns benutzte ProAQT®-Monitor (Salzwedel et al. 2013). Ab einem Wert von unter $2,5 \text{ l/min/m}^2$ ist eine Inotropika-Gabe im Rahmen eines Algorithmus veranlasst worden. Die Kontrollgruppe hatte eine signifikant höhere postoperative Komplikationsrate als die Studiengruppe (72 vs. 52; $p=0,038$).

Abschließend lässt sich sagen, dass bei den von uns untersuchten Patienten die Ermittlung des HI und des SVV das geeignete Mittel der Wahl ist. Die Erhebung dieser Parameter ermöglicht einen wesentlichen zusätzlichen Erkenntnisgewinn bei vertretbarem Aufwand und geringem hinzukommenden Risiko.

Eine Messungengenauigkeit durch hämodynamische Instabilität ist bei den Patienten der mikrochirurgischen Lappentransplantation in der MKG nicht zu erwarten gewesen. Das Verfahren der auto-kalibrierten Pulskonturanalyse mittels ProAQT®-Monitor weist eine ausreichende Genauigkeit zur Bestimmung der Volumenreagibilität auf.

Als Ausblick sei erwähnt, dass sich das hämodynamische Monitoring zur Verbesserung des Volumen- und Kreislaufstatus auf weitere operative Felder ausdehnen wird. Im präoperativen Bereich kann es zusätzlich an Bedeutung gewinnen, um die Patienten vor einem Eingriff optimal vorzubereiten (Nicklas und Saugel 2017). Auch nicht invasive Verfahren für das hämodynamische Monitoring treten immer mehr in Erscheinung und werden im klinischen Gebrauch auf ihre Zuverlässigkeit untersucht. Rogge und Mitarbeiter führten einen Vergleich zwischen invasiver und nicht invasiver Messung des arteriellen Drucks bei 29 bariatrischen Patienten durch (Rogge et al. 2017). Während sich der Trend der gemessenen MAD-Werte vergleichen ließ, so sind die absoluten Blutdruckwerte zwischen invasiver und non-invasiver Technik doch noch unterschiedlich (Rogge et al. 2017).

Abseits der abgehandelten Verfahren gibt es noch eine Vielzahl an Methoden, welche der Ermittlung des HZV dienen. Zu nennen sind unter anderem das Dopplerverfahren, die Anwendung des Fick'schen-Prinzips sowie die Bioimpedanz und Bioreaktanz. Auf diese Möglichkeiten wird im Rahmen dieser Dissertation nicht weiter eingegangen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

In dieser wissenschaftlichen Untersuchung sind verschiedene intraoperative Parameter zur Hämodynamik erfasst und ausgewertet worden. Neben den im Standardmonitoring abgebildeten Werten der Herzfrequenz und des Blutdrucks erhoben wir zusätzlich über den ProAQT®-Monitor die SVV, die SVI und den HI.

Sinn und Zweck dieser Messung war es abzuleiten, ob stabile hämodynamische Verhältnisse unter zeitlich ausgedehnten MKG-chirurgischen Eingriffen vorlagen oder nicht. Eine „instabile“ Hämodynamik ist in der Literatur mit verschiedenen Komplikationen wie schlechterem *Outcome*, höherer Mortalität sowie kardialen und cerebralen Ischämien in Zusammenhang gebracht worden (Bijker et al. 2007; Lienhart et al. 2006; Wu et al. 2000). Unerwünschte Nebenwirkungen sind auch bei Volumenüberladungen zu erwarten. Brandstrup und Mitarbeiter publizierten eine multizentrische randomisierte Studie bei 172 Patienten (Brandstrup et al. 2003). Untersucht wurden Operationen mit kolorektaler Resektion bei restriktiver Volumentherapie im Vergleich zur herkömmlichen Volumentherapie. Die kardiopulmonalen Komplikationen (7% vs. 24%; $p=0,007$) und die Wundheilungsstörungen (16% vs. 31%; $p=0,04$) fielen in der Gruppe mit restriktiver Flüssigkeitsgabe signifikant geringer aus.

Gerade bei zeitlich ausgedehnten mikrochirurgischen Lappentransplantationen in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie liegen bisher nur wenige wissenschaftliche Untersuchungen zur intraoperativen Volumentherapie vor. Deshalb sollten die hier ermittelten Ergebnisse ausführlich im nachfolgenden Textabschnitt diskutiert werden.

4.2.1 Statische Parameter

Die perioperative Phase ist dadurch gekennzeichnet, dass sie von einer großen Variabilität der Kreislaufparameter durchsetzt ist (Salmasi et al 2017). In der hier vorliegenden Untersuchung wurden die statischen Parameter Herzfrequenz und Blutdruck im Vergleich zu dynamischen Parametern untersucht. Das Kernziel dieser Untersuchung war es herauszufinden, ob bei optimalen Herzfrequenzen und Blutdrücken tatsächlich stabile Kreislaufverhältnisse vorlagen. Gerade im Hinblick auf den Blutdruck ist der optimale Bereich weitgehend unscharf definiert (Salmasi et al. 2017). Bijker und Mitarbeiter fanden in einer Review-Analyse 140 Definitionen für Hypotension in 130 Artikeln (Bijker et al. 2007). Die Autoren gaben in der Folge eine Inzidenz von intraoperativen Hypotensionen, abhängig von der Definition, von 99% bis 5% an. Diese große Streuung ist gerade im Hinblick auf lange Operationszeiten problematisch. Denn gerade die koronare und renale Perfusion reagiert sensibel auf eine andauernde Blutdruckminderung. In der Literatur ist vielfach beschrieben, dass eine anhaltende Minderperfusion infolge einer intraoperativen Hypotension assoziiert ist mit Myokardinfarkten, Nierenversagen und gesteigerter Mortalität (Walsh et al. 2013; Mascha et al. 2015; Sun et al. 2015; van Waes et al. 2016).

In unserer Untersuchung sind die Anstiege der Daten innerhalb der Operationszeit vor und nach Ischämiebeginn verglichen worden. Der Punkt des Ischämiebeginns markierte die Unterbindung der versorgenden Transplantatgefäße im Ursprungsgebiet. Dieser Schritt ist ein entscheidender Abschnitt innerhalb des Operationsverlaufs. Er stellt mit dem mikrochirurgischen Anschluss der Versorgungsgefäße im Transplantatlager die bestimmende Maßnahme bei der Transplantation dar. Dieser wesentliche Operationsschritt lag grundsätzlich im Bereich der zeitlich weit fortgeschrittenen Operation. Ab diesem Augenblick ist der Einfluss der Hämodynamik auf die Versorgung des Transplantats von außerordentlicher Bedeutung.

Wesentlich war, dass die Anzahl der MAD-Werte unter 70 mmHg vor dem Ischämiebeginn und nach dem Ischämiebeginn keinen signifikanten Unterschied

zeigten (Abb. 3.2.1.4). Die prozentualen Häufigkeiten des arteriellen Mitteldrucks unter 70 mmHg betragen vor Ischämie im Median 19% und nach Ischämie im Median 35%. (Wilcoxon Signed Rank; $p=0,36$). Fraglich ist, ob in einer weiterführenden Studie mit größerer Fallzahl ein signifikanter Unterschied sichtbar wäre. Das Interessante an unseren Ergebnissen ist, dass 19% der Patienten einen mittleren arteriellen Druck von unter 70 mmHg im Median bereits vor Ischämie hatten. Das bedeutet nicht zwangsläufig eine insuffiziente Perfusion wichtiger Organe, ist aber ein weiterer Hinweis auf die Notwendigkeit der Erhebung hämodynamischer Kreislaufparameter zur Sicherstellung einer ausreichenden Versorgung aller Strukturen. Ab wann genau ein kritischer Blutdruckbereich intraoperativ vorliegt, ist vereinzelt in der Literatur untersucht worden.

Die Arbeitsgruppe von Salmasi und Mitarbeiter konnte in ihrer Review-Analyse zeigen, dass eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Nierenschäden und myokardialen Sauerstoffmangel ab MAD-Werten von 60-49 mmHg und einer Dauer von 1-30 Minuten in der untersuchten Literatur vorlagen (Salmasi et al. 2017). Die relativ große Streuung der Schwellen-MAD-Werte, die eine Hypotension anzeigen sollen, sowie die stark variierende Dauer der potentiell schädlichen Hypotensionsphasen sind ein weiterer Indikator für die Notwendigkeit der von uns durchgeführten Untersuchung. In dem von uns untersuchten Patientengut kommt zusätzlich der notwendige Perfusionsdruck für das Transplantat zum Tragen. Eine Minderperfusion über einen längeren Zeitraum kann mit einem Transplantatverlust assoziiert sein. Daher macht es Sinn, anhand eines erweiterten hämodynamischen Monitorings herauszufinden, ob ein verminderter Druck auch mit einem geringen Blutfluss vergesellschaftet ist. Auch die von uns angewendete Methode der Pulskonturanalyse kann den Blutfluss nicht direkt messen. Allerdings können die dynamischen Parameter (HI, SVV, SVI) unter geringem zusätzlichen invasiven Aufwand entscheidende Hinweise auf eine Verringerung des Blutflusses geben.

Auch andere Arbeitsgruppen untersuchten statische Kreislaufwerte während einer Allgemeinanästhesie. Benes und Mitarbeiter stellten fest, dass die Herzfrequenz und der arterielle Mitteldruck zwischen zwei Gruppen mit

verschiedener Kreislauftherapie keine Unterschiede zeigten (MAD 103 ± 13 mmHg vs. 103 ± 16 mmHg, $p=0,948$; HF 74 ± 13 /min vs. 74 ± 10 /min, $p=0,851$). Die Autoren konnten zeigen, dass die Gruppe mit *guided fluid therapy* weniger postoperative Organschäden und bessere intraoperative hämodynamische Stabilität aufwies (Benes et al. 2010).

Dies gibt einen Hinweis darauf, dass bei tolerablen HF- und MAD-Werten trotzdem okkulte Hypotensionen vorliegen können, die in der Konsequenz mit signifikant mehr Gesamtkomplikationen, höheren endoperativen Laktatwerten und einer größeren Anzahl an Hypotensionen während der OP einhergehen können. Dies unterstützt die These, dass bei ausgedehnten Operationen ein zusätzliches kontinuierliches Monitoring der Herzauswurfleistung Vorteile bringen könnte.

In der von uns durchgeführten Arbeit kamen wir bezüglich des arteriellen Mitteldrucks (MAD) zu dem Ergebnis, dass die Streuung nach Ischämiebeginn 65% größer war (0,35-fach vor Ischämie; Konfidenzintervall 0,2-fach bis 0,62-fach) als die Streuung vor der Ischämie ($p < 0,001$). Dies bedeutet, dass bei unserer Untersuchung der arterielle Mitteldruck am Ende der Operation größeren Schwankungen unterworfen war als am Anfang der OP. Diese Instabilität beinhaltet eine größere Wahrscheinlichkeit für Hypotensionsphasen mit den bereits oben erwähnten möglichen Folgen. Auch Benes et al. zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen dem arteriellen *Baseline-Mitteldruck* und dem arteriellen Mitteldruck am Ende der Operation auf (Benes et al. 2010). Der arterielle Mitteldruck betrug am Ende der Operation $92 \text{ mmHg} \pm 12 \text{ mmHg}$ im Vergleich zur *Baseline*-Messung $103 \text{ mmHg} \pm 13 \text{ mmHg}$ ($p=0,0002$). Dies ist ein interessanter Effekt, da in der Benes-Studie eine *guided fluid therapy* als Konsequenz aus den erhobenen Parametern HI und SVV abgeleitet wurde. Allerdings liegt der von der Benes-Arbeitsgruppe ermittelte endoperative Mitteldruck mit $92 \text{ mmHg} \pm 12 \text{ mmHg}$ weit über den potenziell zu niedrigen Blutdruckwerten aus der Arbeit von Salmasi und Mitarbeitern (Benes et al. 2010; Salmasi et al. 2017). In unserer Untersuchung waren die Werte SVV, HI und SVI dem Anästhesisten während der Operation nicht zugänglich. Daher fand die Kreislaufsteuerung anhand klinischer Parameter und der Werte HF und

MAD statt. Dies lässt den Schluss zu, dass sowohl mit und ohne gesteuerter Volumentherapie die Werte des arteriellen Mitteldrucks bei lang andauernden Operationen im zeitlichen Verlauf zunehmend größeren Schwankungen unterworfen sind.

Des Weiteren untersuchten wir in unserer Studie die Schwankungen der Herzfrequenzwerte im Vergleich zur *Baseline*, vor und nach dem Zeitpunkt der Transplantatischämie. Das Ergebnis lautete, dass die Streuung der Herzfrequenz nach der Ischämie 67% größer war (0,33-fach vor Ischämie; Konfidenzintervall 0,16-fach bis 0,7-fach) als die Streuung nach der Ischämie ($p=0,004$). Auch Benes et al. konnte zeigen, dass sich die Herzfrequenzen am Ende der Operation im Vergleich zu den *Baseline*-Werten signifikant voneinander unterschieden ($70 \text{ /min} \pm 11 \text{ /min}$; $p=0,0108$ vs. *Baseline*). Allerdings wurde dieses Resultat nur in der Gruppe mit *guided fluid therapy* ermittelt. Die Kontrollgruppe ohne Pulskonturanalyse zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den HF-*Baseline*-Werten und den HF-Werten am Ende der Operationen ($74 \text{ /min} \pm 10 \text{ /min}$ vs. $73 \text{ /min} \pm 15 \text{ /min}$; $p>0,02$). Ein möglicher Grund für die geringere Schwankung der Herzfrequenz in der Kontrollgruppe ist wahrscheinlich auf die Steuerung der Anästhesie zurückzuführen. Um eine stabile Hämodynamik zu gewährleisten, wird als Indikator meist ein möglichst gleichbleibendes Blutdruck- und Herzfrequenzniveau angestrebt. Dem gegenüber schließt das Prinzip der *GDT* die Einhaltung physiologisch gleichförmiger SVV- und HI-Werte ein.

4.2.2 Dynamische Parameter

In unserer Untersuchung wurden mit Hilfe des ProAQT®-Monitors die *stroke volume variation* (SVV), der Herzindex (HI) und der Schlagvolumenindex (SVI) während der Operation ermittelt. Diese dynamischen Parameter wurden den die Narkose führenden Anästhesisten während der Operation nicht zugänglich gemacht und sind derzeit auch nicht Inhalt eines nationalen oder internationalen Standards bei dieser Art von Operationen. Die Einstellung der Volumen- und Katecholaminzufuhr erfolgte anhand der klinischen Situation, des operativen Fortschritts sowie statischer Kreislauf-Werte wie z.B. der Herzfrequenz und des arteriellen Mitteldrucks. Mittels der erhobenen Werte lassen sich Rückschlüsse ziehen, ob physiologische statische Kreislaufparameter auch regelhaft mit optimalen hämodynamischen Werten korrelieren. Anders gesagt ist es das Ziel, herauszufinden, ob eine zusätzliche Analyse der dynamischen Parameter zu neuen Therapieindikationen hinsichtlich Katecholamin- und Volumentherapie führen würde.

Um die Bedeutung unserer Ergebnisse einordnen zu können ist es nötig, auf die Größen Schlagvolumenvarianz und Herzindex einzugehen.

Die Schlagvolumenvarianz ist ein Parameter, der die atemabhängigen Schwankungen des linksventrikulären Schlagvolumens angibt und somit als ein Indikator für die Vorlast angesehen werden kann (Berkenstadt et al. 2001).

Sie erfordert die Erhebung des Schlagvolumens zwischen zwei einzelnen Herzaktionen. Der Unterschied zwischen dem Minimum und dem Maximum des Schlagvolumens innerhalb von 30 Sekunden wird erfasst und in Prozent angegeben. Verschiedene wissenschaftliche Untersuchungen kamen zu dem Schluss, dass die SVV (*stroke volume variation*) ein praktikabler Wert ist, mit dessen Hilfe bei maschinell beatmeten Patienten eine gesteuerte Volumentherapie durchführbar ist (Benes et al. 2010; Kratz et al. 2016 Kubitz et al. 2007).

Der Parameter Herzindex gibt das Herzminutenvolumen dividiert durch die Körperoberfläche wieder. Das Herzminutenvolumen ist das Schlagvolumen des Herzens multipliziert mit der Herzfrequenz ($CO=SV*HR$).

In der Literatur werden verschiedene Angaben gemacht, ab welcher SVV eine Volumenreagibilität vorliegt. Genau wie in unserer Untersuchung festgelegt, veröffentlichte Manecke eine SVV-Grenze von >10% (Manecke 2005).

Derichard und Mitarbeiter führten eine Studie mit herzchirurgischen Patienten durch. Sie legten einen Grenzwert von SVV=9,6% fest (Derichard et al. 2008). Bei großen abdominellen Operationen haben die Autoren um Hofer in ihrer Untersuchung aus dem Jahr 2009 einen Volumenbedarf ab dem Wert 12% festgesetzt (Hofer et a. 2009).

In der von uns durchgeführten Untersuchung zeigte die Anzahl der SVV-Werte über 10% vor dem Ischämiestart und nach dem Ischämiestart keinen signifikanten Unterschied (Abb. 3.3.1.4). Die prozentualen Häufigkeiten der SVV über 10% betragen vor Ischämie im Median 25% und nach Ischämie im Median 42%.

Das bedeutet, dass fast die Hälfte der Patienten über die OP-Zeit hinweg Messwerte aufwiesen, die einen Volumenbedarf hätten aufzeigen können. Gerade dieser Umstand ist ein wichtiges Indiz, dass eine weiterführende Studie mit einer gesteuerten Volumentherapie folgen sollte. Ziel sollte es sein, herauszuarbeiten, ob dieser Volumenbedarf im Zuge einer *GDT* adäquat therapiert werden kann und sich dies in der SVV und im HI widerspiegelt. Es wurde weiterhin bei unseren Patienten ein Unterschied der SVV-Werte über 10% zwischen Anfang und Ende der Operation festgestellt, allerdings ohne Signifikanz.

Die fehlende Signifikanz der SVV-Differenz vor und nach Ischämiestart kann auf eine zu geringe Anzahl der von uns untersuchten Lappenoperationen zurückzuführen sein. Um die Fallzahl zu erhöhen, sollten weiterführende Studien mehrere Therapiezentren einschließen, die die mikrochirurgische Technik bei Transplantationen in der MKG-Chirurgie durchführen.

In unserer Untersuchung verglichen wir die *Baseline* korrigierten SVV-Steigungen am Anfang und am Ende der Operation. Dies erfolgte, um herauszufinden, inwieweit die Kreislaufparameter im Verlauf der Operation stabil gehalten werden konnten. Des Weiteren sollte angezeigt werden, wie die eingeleiteten kompensatorischen Maßnahmen auf die Hämodynamik wirkten.

Als Trennlinie wurde der Zeitpunkt des Transplantatischämie-Anfangs verwendet.

Die Streuung der SVV-Steigungen nach Ischämiebeginn war 73% größer als die Streuung vor Ischämie ($p < 0,001$). Das bedeutet, dass die SVV-Werte zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt der Operation größere Differenzen zur *Baseline* aufwiesen als während der Anfangsphase der Operation. Somit liegt der Schluss nahe, dass die Hämodynamik am Ende der operativen Phasen instabiler war als am Anfang der Eingriffe.

Die größere Streuung der SVV-Steigungen nach Ischämie kann verschiedene Gründe haben. Zum einen sind dynamische Werte wie die SVV zur Bestimmung des Volumenbedarfs abhängig von verschiedenen Störgrößen. Zu nennen sind in diesem Zusammenhang das Tidalvolumen der beatmeten Patienten (De Backer et al. 2005; Reuter et al. 2003), der kardiale Rhythmus (Umgelter et al. 2007) und der Gebrauch von Vasopressoren (Kubitz et al. 2007). Gerade in der Endphase einer Operation kann es sein, dass höhere Katecholamindosierungen vonnöten sind als am Anfang einer OP. Dies ist begründet durch den operativen Verlauf und den Blutverlust, der in Summe am Ende der Operation höher ist als in der Anfangsphase. Demzufolge steigt auch der Katecholaminbedarf im Verlauf der Operation, was sich wiederum auf die SVV auswirkt.

Benes und Mitarbeiter untersuchten ebenfalls den dynamischen Parameter Schlag-Volumen-Varianz. In die prospektive randomisierte Studie flossen Patienten mit ausgedehnten abdominal-chirurgischen Eingriffen ein (Benes et al. 2010). Es wurden die *Baseline*-Werte der Schlagvolumenvarianz mit den endoperativen SVV-Werten verglichen. Dabei fällt auf, dass die SVV endoperativ mit 7% (± 2) deutlich niedriger ausfällt als die *Baseline*-SVV mit 13% (± 5 ; $p < 0,0001$ vs. *Baseline*). Demzufolge waren in der Benes-Studie mehr Patienten einem Volumenmangel am Anfang der Operation ausgesetzt als in der endoperativen Phase. Dieses Ergebnis ist wahrscheinlich auf die Algorithmus-geregelte Volumentherapie zurückzuführen, die die Autoren mit Hilfe der Parameter SVV und HI steuerten. Stieg der SVV-Wert über 10%, so wurde ein Kolloid-Bolus von 3 ml/kg/KG innerhalb von 5 Minuten initiiert. Fiel

der HI trotz adäquater Volumenersatztherapie unter $2,5 \text{ l/min/m}^2$, folgte eine Applikation von Dobutamin.

Demgegenüber stehen die von uns erhobenen SVV-Anstiege, die ohne Algorithmus-gesteuerte Volumentherapie am Ende der Operation immer weiter differierten. Somit lässt sich aus dem Vergleich der Benes-Arbeit zu unseren Daten schließen, dass eine Algorithmus-gesteuerte Volumentherapie Vorteile in Bezug auf die dynamischen Kreislaufparameter innehaben könnte.

Nicht alle Autoren, die eine *GDT* einsetzten, konnten auch Vorteile für die Patienten ableiten. Die Autorengruppe um Kratz und Mitarbeiter aus dem Jahr 2016 verglich retrospektiv zwei Patientengruppen mit durchgeführter Pankreas-Operation. 45 Patienten erhielten intraoperativ eine *GDT* unter der Maßgabe eines SVV-Wertes unter 12% und eines Herzindex von über $2,5 \text{ l/min/m}^2$. Bei 31 Patienten wurde keine gesteuerte Volumenersatztherapie durchgeführt. Den *GDT*-Patienten wurden signifikant weniger Blutersatzprodukte postoperativ und weniger Kristalloide intraoperativ verabreicht ($4581 \pm 1849 \text{ ml}$ vs. $3661 \pm 1454 \text{ ml}$; $p=0,0123$). Es wurden von den Autoren keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Mortalität, Morbidität, Krankenhausaufenthaltsdauer und Dauer des Verbleibs auf der *Intermediate-Care-Unit* festgestellt (Kratz et al. 2016).

Verschiedene Arbeitsgruppen setzten sich mit der Mikrozirkulation auseinander, um die Qualität der intraoperativen Hämodynamik zu beurteilen.

Eine stabile Hämodynamik bringt gerade im Hinblick auf die Mikrozirkulation entscheidende Vorteile. Ein Ansatzpunkt für die Beurteilung der intraoperativen Mikrozirkulation ist die postoperative Laktatkonzentration (Chytra et al 2007; Lopes et al 2007). Chytra und Mitarbeiter sowie die Arbeitsgemeinschaft um Lopes konnten abbilden, dass eine *GDT* die postoperative Laktatkonzentration senkte, was mit weniger infektiösen postoperativen Komplikationen vergesellschaftet war (Chytra et al 2007; Lopes et al 2007). Auch Meregalli und Mitarbeiter konnten zeigen, dass bei hämodynamisch stabilen Patienten postoperativ erhöhte Laktatkonzentrationen mit gesteigerter Mortalität und postoperativen Komplikationen einhergingen (Meregalli et al 2004). Ausgewertet wurden einerseits die Komplikationen und die endoperativen Blutlaktatwerte. Es wurden zwei Gruppen verglichen. Einerseits Patienten ohne

SVV-Messung sowie ohne gesteuerte Volumentherapie und andererseits Patienten mit gesteuerter Volumentherapie und SVV-Messung. Ziel war es, die Patienten in der *guided fluid therapy-Gruppe* mittels der Gabe kolloidaler Lösungen unter einem SVV-Wert von 10% zu halten. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die endoperativen Laktatwerte in der Gruppe ohne Algorithmus-gesteuerte Volumentherapie und SVV-Messung signifikant erhöht waren ($1,78 \pm 0,83 \text{ mmol/l}$ vs. $2,25 \pm 1,12 \text{ mmol/l}$; $p=0,0252$). Des Weiteren konnten die Autoren herausstellen, dass in der Algorithmus-Gruppe weniger Kreislaufhypotensionen während der OP verzeichnet wurden (2 vs. 4; $p=0,0001$). Ebenso wurde unter gesteuerter Volumentherapie eine verringerte Anzahl an Gesamtkomplikationen festgestellt (34 vs. 77; $p=0,0066$). Allerdings ist zu beachten, dass die Dauer der Hospitalisierung, die Mortalität und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation keine signifikanten Unterschiede zeigten. Wir führten in unserer Untersuchung keinen Vergleich der prä- und postoperativen Laktatwerte durch, da die Messung hämodynamischer Parameter einen direkteren Weg darstellt, um auf Volumenmangel oder Katecholaminbedarf zu reagieren. Darüber hinaus sind in unserer Untersuchung keine Gruppen mit verschiedenen Arten der Volumentherapie analysiert worden. Daher hätte es keinen zusätzlichen Vorteil erbracht, absolute Laktatwerte ohne Vergleichsgruppe zu analysieren.

Verschiedene Autorengruppen konnten bereits die Bedeutung des Parameters Herzindex in Bezug zur Algorithmus-gesteuerten Volumentherapie darstellen (Salzwedel et al. 2013; Kratz et al. 2016).

In der von uns durchgeführten Untersuchung wurde der HI-Wert mittels des ProAQT®-Systems bei Lappentransplantationen erhoben. Die erhobenen intraoperativen HI-Werte waren dem Anästhesisten zu keiner Zeit zugänglich. Sinn und Zweck dieses Vorgehens war es zu untersuchen, inwieweit sich im Verlauf einer Operation dynamische Kreislaufparameter verändern (SVV, HI und SVI), wenn lediglich die herkömmlichen Werte der Herzfrequenz und des Blutdrucks einsehbare Stellgrößen sind.

In unserer Untersuchung haben wir die prozentualen Häufigkeiten des HI unter 3 l/min/m^2 während des operativen Verlaufs dargestellt. Gegenübergestellt

wurde die mediane Anzahl der Messwerte unter 3 l/min/m^2 vor und nach Ischämiestart.

Die Anzahl der HI-Werte unter 3 l/min/m^2 vor dem Ischämiestart und nach dem Ischämiestart unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Abb. 3.3.2.4). Die prozentuale Häufigkeit des HI unter 3 l/min/m^2 betrug vor Ischämie im Median 75% und nach Ischämie im Median 96%. ($p=0,632$).

Die aus dieser Erhebung zu ziehende Schlussfolgerung ist unabhängig von der fehlenden Signifikanz der Differenz zwischen den beiden verglichenen Zeiträumen.

Wesentlich ist, dass im Median mindestens 75% der Patienten einen Katecholaminbedarf im Verlauf der Operation aufwiesen. Dies ist ein weiteres Merkmal der von uns durchgeführten Untersuchung. Auch dieser Aspekt unserer Ergebnisse lässt darauf schließen, dass in Zukunft ein zusätzliches hämodynamisches Monitoring bei Operationen mit mikrochirurgischen Techniken in der MKG-Chirurgie Vorteile bringen könnte.

Weiterhin wurden durch uns die Steigungen der Verläufe der jeweiligen Herzindizes vor und nach Ischämiestart untersucht.

Verglichen wurden dabei die endoperativen Werte des Herzindex mit den *baseline* korrigierten Daten der davorliegenden Operationszeit. Die Trennlinie zwischen diesen beiden Zeiträumen wird markiert durch den Anfangszeitpunkt der Transplantatischämie.

Die Streuung der HI-Anstiege nach der Ischämie war 77% größer (0,23-fach vor Ischämie; Konfidenzintervall 0,11-fach bis 0,47-fach) als die Streuung nach der Ischämie. Der Unterschied ist signifikant ($p<0,001$; die Eins ist nicht im Konfidenzintervall enthalten). Das Ergebnis unterstützt die These, dass die hämodynamische Stabilität im Verlauf dieser zeitintensiven Operationen immer weiter abnimmt und der Katecholamin- oder der Volumenbedarf im Zuge dessen steigt.

Auch andere Autorengruppen setzten sich mit dem Herzindex und seiner Bedeutung für die Hämodynamik auseinander. Der HI-Wert wurde bezüglich der Aussagekraft für den Katecholaminbedarf von Salzwedel und Mitarbeitern abgehandelt. Es erfolgte eine Untersuchung zur *GDT* bei insgesamt

160 Patienten im Rahmen von großen abdominellen operativen Eingriffen (Salzwedel et al. 2013). Ein Schwellenwert von unter 2,5 l/min/m² zeigt laut der Salzwedel-Untersuchung einen Sympathomimetika-Bedarf an. Die Kontrollgruppe hatte in der Studie von Salzwedel und Mitarbeitern eine signifikant höhere postoperative Komplikationsrate als die Gruppe mit *guided fluid therapy* (72 vs. 52; p=0,038). Die Autorengruppe um Kratz und Mitarbeiter aus dem Jahr 2016 verwendete ebenfalls den Herzindex im Rahmen einer Algorithmus-gesteuerten Volumentherapie (Kratz et al. 2016). Untersucht wurden retrospektiv zwei Patientengruppen mit durchgeführter Pankreasoperation mit und ohne *GDT* (45 vs. 31 Patienten). Auch hier galt es einen *Cardiac Index* von über 2,5 l/min/m² zu erreichen. Die *GDT*-Patienten erhielten signifikant weniger Blutersatzprodukte postoperativ und weniger Kristalloide intraoperativ (4581±1849 ml vs. 3661±1454 ml; p=0,0123). Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Mortalität, Morbidität, Krankenhausaufenthaltsdauer und Dauer des Verbleibs auf der *Intermediate-Care-Unit* (Kratz et al. 2016).

Auch Benes und Mitarbeiter untersuchten den Parameter Herzindex. In die prospektive randomisierte Studie flossen Patienten mit ausgedehnten abdominal chirurgischen Eingriffen ein (Benes et al. 2010). Die Arbeitsgruppe konnte in ihrer wissenschaftlichen Untersuchung darstellen, dass die HI-Werte signifikante Veränderungen zwischen den *baseline*-adjustierten Messungen (3±0,64 l/min/m²) und den endoperativen Werten (3,6±0,7 l/min/m²) aufwiesen (p<0,0001). Dies bedeutet, dass bei dem untersuchten Patientengut die Anpassung des Katecholaminbedarfs an die Kreislaufferhältnisse über die Dauer der Operation immer besser gelang. Somit konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass gerade bei zeitlich ausgedehnten Operationen eine Algorithmus-gesteuerte Katecholamin- und Volumenapplikation Vorteile bringt. In diesem Fall ist dies ein Argument für eine aus unserer Untersuchung folgende Studie mit einer *GDT* bei Transplantationen in der MKG-Chirurgie.

4.2.3 Schlussfolgerung für mikrochirurgische Transplantationstechniken

In dieser Untersuchung standen die physiologischen Kreislaufparameter im Vordergrund, sowohl dynamische als auch statische. Wesentlich ist, dass es eine Vielzahl von Faktoren gibt, die für das Überleben eines mikrochirurgisch anastomosierten, autologen Transplantats entscheidend sind. In erster Linie sind es die entsprechenden Arbeitsschritte beim Heben und Inserieren des Transplantates. Jedoch sind Kreislaufparameter nicht zu unterschätzende Faktoren, durch die das Ergebnis entscheidend beeinflusst wird. Durch eine Vielzahl von Studien konnte belegt werden, dass eine unter einem zusätzlichen Monitoring kontrollierte Volumentherapie Vorteile für die Patienten hat. In ihrer wissenschaftlichen Untersuchung aus dem Jahr 2006 konnten Noblett und Mitarbeiter zeigen, dass eine über transösophageale Doppler-Sonographie gesteuerte Volumentherapie signifikante Vorteile in Bezug auf Hospitalisierungsdauer ($p=0,005$) und postoperative Morbidität ($p=0,0043$) hervorbringt (Noblett et al. 2006). Das Patientengut wurde einer elektiven kolorektalen Resektion unterzogen, wobei 108 Probanden in die doppelt verblindete prospektiv randomisierte Studie einbezogen worden sind. Auch die Arbeitsgruppe um Wakeling hat im Rahmen von kolorektalen Operationen bei 134 Patienten die Parameter Morbidität und Krankenhausaufenthaltsdauer untersucht. Die Studie konnte ebenfalls unter Doppler-gesteuerter, transösophageal kontrollierter Flüssigkeitsgabe eine verkürzte Aufenthaltszeit ($p<0,05$) und eine verringerte allgemeine postoperative Morbidität ($p<0,05$) feststellen (Wakeling et al. 2005).

Auch die Autorengruppe um Goepfert und Mitarbeiter hat in Zusammenhang mit Bypassoperationen am Herz prospektiv zeigen können, dass ein zusätzliches hämodynamisches Monitoring unter *GDT (Goal Directed Therapy)* eine geringere Aufenthaltsdauer in der Überwachungseinheit (25 ± 13 vs. 33 ± 17 h) und einen verminderten Verbrauch von Katecholaminen zur Folge hatte (Goepfert et al. 2007). Bei dieser Untersuchung wurden 40 Patienten mit einer entsprechenden Kontrollgruppe verglichen, wobei ebenso eine kürzere Dauer der Katecholamingabe (187 ± 70 min vs. 1458 ± 197 min) sowie eine verringerte

Beatmungszeit ($12,6 \pm 3,6$ h vs. $15,4 \pm 4,3$ h) resultierte. Ob sich diese Ergebnisse auch auf die Operationen mit mikrochirurgischen Techniken in der MKG-Chirurgie beziehen lassen, wird kontrovers diskutiert. Im Speziellen geht es um die Fragen, ob die Rate an Lappenverlusten durch ein zusätzliches Monitoring verringert werden kann und ob für die Patienten eine geringere Morbidität nach der Operation resultiert.

In unserer Untersuchung traten unter 31 Operationen ein Transplantatverlust (3,2%) und zwei schwerwiegende allgemeine Komplikationen in Form einer Lungenembolie und einer Reanimation (6,5%) auf.

Um einen etwaigen positiven Effekt einer *GDT* herauszufiltern, wäre eine Folgestudie mit einer höheren Fallzahl notwendig, die wenn möglich in Zusammenarbeit mit mehreren Therapiezentren stattfinden müsste. Gerade weil die Haupteinflussfaktoren für das Transplantatüberleben chirurgischer Natur sind, gestaltet sich ein Nachweis einer gesteuerten Volumentherapie auf die Transplantationsqualität schwierig. Es haben sich verschiedene Autoren in der Vergangenheit dieser Problematik genähert.

Nach einer Literaturübersicht von Pattani und Mitarbeitern aus dem Jahr 2010, gibt es keine Evidenz für das Auftreten von höheren Lappenverlusten in Zusammenhang mit Kolloidsubstitution, Lachgasverwendung, geringem arteriellen Mitteldruck, Antikoagulantien und Vasopressorenverwendung (Pattani et al. 2010).

Einen negativen Einfluss auf das Resultat von mikrovaskulären Transplantaten haben laut Studie mehr als 7 Liter Volumensatzmittel intraoperativ, mehr als 10 Stunden Operationsdauer und die Anwendung von Bronchodilatoren sowie wesentliche allgemeine Begleiterkrankungen (Pattani et al. 2010). In unserer Untersuchung lag eine mediane Operationsdauer von 470 min (7,9 h) vor, wobei die maximale Dauer 815 min (13,6 h) betrug. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Rosenberg aus dem Jahr 2009 mit 150 Lappentransplantationen flossen ebenfalls in die vorher genannte Literaturübersichtsarbeit ein und zeigten einen Zusammenhang von erhöhten Lappenverlusten mit der ASA-Klasse 3 sowie einer Überschreitung der Operationsdauer von 10 Stunden (Rosenberg et al. 2009). Als zwei weitere

Faktoren, die mit postoperativen Komplikationen einhergehen, sind Diabetes mellitus und Tabakkonsum in Form von Zigarettenrauch durch die Autoren detektiert worden. Bei dem von uns untersuchten Patientengut trat Diabetes mellitus bei 15% der Patienten auf.

Vallentini und Mitarbeiter fanden heraus, dass die Komplikationsrate mit dem Vorhandensein von Diabetes mellitus signifikant steigt ($p < 0,01$) und das Rauchen von Zigaretten sich an der Signifikanzgrenze bewegt ($p < 0,05$). Diese retrospektive Studie schloss 118 Transplantationen ein, wobei die Lappenüberlebensrate 95,08% betrug (Vallentini et al. 2008). Gerade die Faktoren Diabetes mellitus und Rauchen sind wesentliche Einflussgrößen auf die Qualität der Anschlussgefäße. Durch einen verringerten, Gefäßplaquebedingten Querschnitt der Versorgungsgefäße ist die Perfusion des Gewebes herabgesetzt. Wenn zusätzlich die Kreislauffunktion während der OP nicht optimal gesteuert wird, so ist das Risiko für eine Transplantatnekrose weitgehend erhöht. Dies ist ein weiteres Argument für die *GDT* bei Lappentransplantationen in der MKG-Chirurgie. Da häufig ältere Patienten von Karzinomen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich betroffen sind, die auch an weiteren schwerwiegenden Allgemeinerkrankungen leiden, liegt eine Erweiterung des Herz-Kreislauf-Monitorings nahe. Weiterhin spricht auch die relativ lange Operationsdauer mit der von uns gezeigten zunehmenden hämodynamischen Instabilität für das erweiterte Überwachen stabiler Kreislaufverhältnisse bei der mikrochirurgischen Transplantationschirurgie.

Chalmers und Mitarbeiter konnten in einer Studie aus dem Jahr 2011 zeigen, dass 2010 von 40 abgefragten Zentren für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie in Großbritannien nur drei ein routinemäßiges Monitoring des Herzzeitvolumens durchführen (Chalmers et al. 2011). Gerade im Hinblick auf die lange Operationsdauer und die damit verbundene starke Belastung für das Herz-Kreislauf-System sollte über einen routinemäßigen Einsatz eines hämodynamischen Monitorings nachgedacht werden (Abdel-Galil et al. 2010). Die hier erhobenen Daten geben einen Hinweis darauf, dass die Diskussion um ein hämodynamisches Monitoring in Form einer Pulskonturanalyse bei der Lappentransplantation in der MKG-Chirurgie von Vorteil sein kann.

In Zukunft ist nicht nur auf dem Gebiet der MKG eine Diskussion zu einem regelhaften erweiterten Monitoring der Hämodynamik zu erwarten, sondern auch im präoperativen Bereich. Hier könnte ein zu untersuchendes Thema die Optimierung der Kreislaufsituation vor einem Eingriff sowie das nicht invasive Monitoring sein (Nicklas und Saugel 2017; Rogge et al. 2017).

5. Zusammenfassung

Derzeit gibt es noch keinen verbindlichen anästhesiologischen Standard zum Thema hämodynamisches Monitoring und Therapie bei mikrochirurgischen Transplantationstechniken in der MKG-Chirurgie. Ziel dieser Untersuchung war es, anhand der Parameter SVV, SVI und HI den Bedarf an einem zusätzlichen hämodynamischen Monitoring und verbesserter Volumen- und Katecholamintherapie bei mikrochirurgischen Transplantat-Patienten der MKG aufzuzeigen.

Durchgeführt wurde eine prospektive Untersuchung mit 31 Patienten aus den Jahren 2013 und 2014. Alle Patienten erhielten eine mikrochirurgische autologe Transplantation. Die Erhebung des SVV, des SVI und des HI erfolgte mittels ProAQT-Monitor® (Fa. Pulsion Medical Systems, München). Es folgte eine 30-tägige Nachbeobachtungszeit der Patienten mit Erhebung der Komplikationen und des Lappenüberlebens sowie der Volumen- und Kreislauftherapie.

Folgende Ergebnisse resultierten: Der HI lag im Median bei mindestens 75% der Patienten unter 3 l/min/m². SVV-Werte von über 10% lagen im Median bei mindestens 25% der Patienten vor. Der MAD war im Median vor Ischämie in 19% der Fälle und nach Ischämie in 36% der Fälle unter 70 mmHg.

Weiterhin ist die Streuung der Anstiege aller erhobenen dynamischen und statischen Kreislaufparameter (MAD, HF, SVI, SVV, HI) nach dem Zeitpunkt des Transplantatischämiestarts signifikant größer als vor diesem Punkt ($p \leq 0,05$).

Daher darf die Schlussfolgerung gezogen werden, dass über einen langen OP-Zeitraum ein Katecholamin- und/oder Volumenbedarf vorlag. Weiterhin waren die Patienten am Ende der Operation hämodynamisch instabiler als am Anfang. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mit einer *GDT* stabilere Kreislaufverhältnisse und positive Effekte für die Transplantate bedeuten könnten. Es sollten weitere Studien folgen um diese hier erzielten Ergebnisse zu untermauern.

Anesthesia in free flap surgery is challenging. Monitoring of hemodynamic changes and their influence on the cardiovascular system in permanent feedback loops allow control, which is what anesthesiologists aim for to ensure an adequate blood flow and tissue oxygenation. The circulatory support and inferable volume administration are managed via heart rate (HR) and mean arterial pressure (MAP), but both parameters are influenced by variable components and are thus unfavorable for volume management. The aim of this study was to evaluate whether volume requirement may be assumable to additional monitoring parameters.

31 patients were enrolled prospectively. HR and MAP were comprehended based on the protocols. We expanded the data set by a permanent blinded intraoperative monitoring with registration of the Cardiac Index (CI), Stroke Volume Index (SVI) and Stroke Volume Variation (SVV) and semi-invasive pulse-contour analysis utilizing the ProAQT-Device.

75% of the HI at least were recorded in median under 3 l/min/m². Not less than 25% of SVV were calculated in median over 10%. The MAP was occurred in median in 19% before and 36% after ischemia below 70 mmHg.

The SVV, MAP, HR, SVI, SVV, HI differed statistically significant from the beginning to the end of the intervention ($p < 0.05$). With increasing duration of surgery, SVV values fanned more. An assumable volume requirement could be detected in particular for the top quartile of the operating times after baseline correction.

In conclusion, our results represented evidence that the acquisition of additional parameters and the HI, SVV in particular, could improve anesthetic management.

The findings of these analysis suggest that further studies would be required to confirm the benefit of semi-invasive pulse-contour analysis utilizing the ProAQT-Device in free flap surgery.

6. Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 3.2.1.1: Änderung des MAD im Zeitverlauf	22
Abb. 3.2.1.2: Steigung MAD I	23
Abb. 3.2.1.3: Steigung MAD II	24
Abb. 3.2.1.4: Arterieller Mitteldruck <70mmHg, Messwerte [%]	25
Abb. 3.2.2: Änderung der Herzfrequenz im Zeitverlauf	26
Abb. 3.2.2: Steigung HF I	27
Abb. 3.2.2.3: Steigung HF II	28
Abb. 3.3.1.1: Änderung der Schlagvolumenvarianz im Zeitverlauf	29
Abb. 3.3.1.2: Steigung SVV I	30
Abb. 3.3.1.3: Steigung SVV II	31
Abb. 3.3.1.4: Schlagvolumenvarianz > 10%, Messwerte [%]	32
Abb. 3.3.2.1: Änderung des Herzindex im Zeitverlauf	33
Abb. 3.3.2.2: Steigung HI I	34
Abb. 3.3.2.3: Steigung HI II	35
Abb. 3.3.2.4: Herzindex<3l/min/m ² , Messwerte [%]	36
Abb. 3.3.3.1: Änderung des Schlagvolumenindex im Zeitverlauf	37
Abb. 3.3.3.2: Steigung SVI I	38
Abb. 3.3.3.3: Steigung SVI II	39

6.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 2.5: Übersicht zu den erhobenen Parametern	17
Tab. 3.1.1: Biometrische Daten und ASA-Klasse	18
Tab. 3.1.2: Vorerkrankungen und Dauermedikation	19
Tab. 3.1.3: Donorregion der Transplantate	20
Tab. 3.1.4: Daten aus Narkoseprotokoll und ITS/IMC-Tage	21
Tab. 3.1.5: Komplikationen generell und Transplantat	21

6.3. Abkürzungsverzeichnis

Abb.....	Abbildung
ASA.....	American Society of Anesthesiologists
AWR.....	Aufwachraum
bzw.....	beziehungsweise
BDA.....	Berufsverband Deutscher Anästhesisten
BMI.....	<i>Body-Mass-Index</i>
ca.....	circa
CI.....	Cardiac Index
CO.....	Cardiac Output
DAAF.....	Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung
DGAI.....	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
d.h.....	das heißt
et al.....	et alii
Fa.....	Firma
h.....	Stunde
HI.....	Herzindex
ITN.....	Intubationsnarkose
IQR.....	Interquartilsabstand
kg.....	Kilogramm
KG.....	Körpergewicht
m ²	Quadratmeter
MAD.....	Mittlerer Arterieller Druck
Max.....	Maximum
mg.....	Milligramm
MIN.....	Minimum
min.....	Minute
MKG-Chirurgie.....	Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
ml.....	Milliliter
µg.....	Mikrogramm
µl.....	Mikroliter

n.....Anzahl
OP.....Operation
s.....Sekunde
s.....siehe
S.....Seite
SPA.....Spinalanästhesie
SV.....Schlagvolumem
SVI.....Schlagvolumenindex
SVV.....Schlagvolumenvarianz
Tab.....Tabelle
TIVA.....Total intravenöse Anästhesie
z.B.....zum Beispiel

7. Literaturverzeichnis

Abdel-Galil K, Craske D, McCaul J (2010) Optimisation of intraoperative haemodynamics: early experience of its use in major head and neck surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 48 (3): 189-91.

Al-Dam A, Zrnc TA, Hanken H, Riecke B, Eichhorn W, Nourwali I, Smeets R, Blessmann M, Heiland M, Gröbe A (2014) Outcome of microvascular free flaps in a high-volume training centre. In: *J Craniomaxillofac Surg.* 42 (7): 1178-83.

Aniset L, Konrad C, Schley M (2006) Ephedrin als Alternative Akrinor in der geburtshilflichen Regionalanästhesie. *Anaesthesist.* 55 (7): 784-90.

Benes J, Chytra I, Altmann P, Hluchy M, Kasal E, Svitak R, Pradl R, Stepan M (2010) Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care.* 14 (3): R118.

Berkenstadt H, Marqalit N, Hadani M, Friedman Z, Seqal E, Villa Y, Perel A (2001) Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth Analg.* 92(4): 984-9.

Bijker JB, van Klei WA, Kappen TH, van Wolfswinkel L, Moons KG, Kalkman CJ (2007) Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: Literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology.* 107 (2): 213-20.

Brammar A, Nicholson A, Trivella M, Smith AF (2013) Perioperative fluid volume optimization following proximal femoral fracture. Cochrane Database Syst Rev. CD003004. doi: 10.1002/14651858.CD003004.pub3.

Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, Rasmussen MS, Lanng C, Wallin L, Iversen LH, Gramkow CS, Okholm M, Blemmer T, Svendsen PE, Rottensten HH, Thage B, Riis J, Jeppesen IS, Teilum D, Christensen AM, Graungaard B, Pott F, Danish Study Group on Perioperative Fluid Therapy (2003) Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg.* 238 (5): 641-8.

Branthwaite MA, Bradley RD (1968) Measurement of cardiac output by thermal dilution in man. *J Appl Physiol.* 24 (3): 434-8.

Broch O, Bein B, Gruenewald M, Carstens A, Steinfath M, Renner J (2012) Estimation of cardiac output by a new semi-invasive monitoring system.

[Online im Internet] URL:

http://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Fulltext/2012/06001/Estimation_of_cardiac_output_by_a_new.126.aspx

[Stand: 17.04.2018; 16:48]

Chalmers A, Turner MW, Anand R, Puxeddu R, Brennan PA (2012) Cardiac output monitoring to guide fluid replacement in head and neck microvascular free flap surgery- what is current practice in the UK? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 50 (6): 500-3.

Chen ZW, Yan W (1983) The study and clinical application of the osteocutaneous flap of fibula. *Microsurgery*. 4 (1): 11-6.

Chytra I, Pradl R, Bosman R, Pelnar P, Kasal E, Zidkova A (2007) Esophageal Doppler-guided fluid management decreases blood lactate levels in multiple-trauma patients: a randomized controlled trial. *Crit Care*.11 (1):R24.

De Baker D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL (2005) Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med*. 31(4): 517-23.

Derichard A, Robin E, Tavernier B, Costecalde M, Fleyfel M, Onimus J, Lebuffe G, Chambon JP, Vallet B (2009): Automated pulse pressure and stroke volume variations from radial artery: evaluation during major abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 103 (5): 678-84.

Eley KA, Young JD, Watt-Smith SR (2012) Epinephrine, norepinephrine, dobutamine, and dopexamine effects on free flap skin blood flow. *Plast Reconstr Surg*.130 (3): 564-70.

Eley KA, Young JD, Watt-Smith SR (2013) Power spectral analysis of the effects of epinephrine, norepinephrine, dobutamine and dopexamine on microcirculation following free tissue transfer. *Microsurgery*. 33 (4): 275-81.

Fegler G (1954) Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method. *Q J Exp Coqn Med Sci*. 39 (3): 153-64.

Felbinger TW, Goepfert MS, Goresch T, Goetz AE, Reuter DA (2005) Accuracy of pulse contour cardiac index measurements during changes of preload and aortic impedance. *Anaesthesist*. 54 (8): 755-62.

Forrest C, Boyd B, Manktelow R, Zuker R, Bowen V (1992) The free vascularised iliac crest tissue transfer: donor site complications associated with eighty-two cases: *Br J Plast Surg*. 45 (2): 89-93.

Frank O (1899) Die Grundform des arteriellen Pulses. Erste Abhandlung. *Mathematische Analyse. Biologie*. 37: 485–526.

Frank O (1930) Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens aufgrund der Wellen- und Windkesseltheorie: *Biologie*. 90: 405–9.

Freier K, Mertens C, Engel M, Hoffmann J (2013) Therapeutic strategies for the reconstruction of extensive mandibular defects. *HNO*. 61 (7): 551-8.

Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, el-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, Dwane P, Glass PS (2002) Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology*. 97(4): 820-6.

Goepfert MS, Richter HP, Eulenburg C, Gruetzmacher J, Rafflenbeul E, Roehrer K, Sandersleben A, Diedrichs S, Reichenspurner H, Goetz AE, Reuter DA (2013) Individually Optimized Hemodynamic Therapy Reduces Complications and Length of Stay in the Intensive Care Unit: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 119 (4): 824-36.

Goepfert MS, Reuter DA, Akyol D, Lamm P, Kilger E, Goetz AE (2007) Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med.* 33 (1): 96-103.

Gooneratne H, Lalabekyan B, Clarke S, Burdett E (2013) Perioperative anesthetic practice for head and neck free tissue transfer-a UK national survey. *Acta Anaesthesiol Scand.* 57 (10): 1293-130.

Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K, Optimisation Systematic Review Steering Group (2013) Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: a Chorane Systematic Review. *Br J Anaesth.* 111 (4): 535-48.

Harris L, Goldstein D, Hofer S, Gilbert R (2012) Impact of vasopressors on outcomes in head and neck free tissue transfer. *Microsurgery.* 32 (1): 15-9.

Hidalgo DA (1989) Fibula free flap: A new method of mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 84 (1): 71-9.

Hiltunen P, Palve J, Setälä L, Mustonen PK, Berg L, Ruokonen E, Uusaro A (2011) The Effects of Hypotension and Norepinephrine on Microvascular Flap Perfusion. *J Reconstruct Microsurg.* 27 (7): 419-26.

Hofer CK, Senn A, Weibel L, Zollinger A (2008): Assessment of stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness using the modified FloTrac and PICCOplus system. *Crit Care.* 12 (3): R82

Hofer CK, Schmid UM, Zollinger A (2012) Hämodynamisches Monitoring-Neue Aspekte des minimalinvasiven Herzzeitvolumen-Monitorings. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 47(2): 102-8.

Jansen JRC, Wesseling KH, Settels JJ, Schreuder JJ (1990) Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery. *Eur Heart J.* 11 (1): 26-32.

Jardin F, Farcot JC, Gueret P, Prost JF, Ozier Y, Bourdarias JP (1983) Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support. *Circulation.* 68(2): 266-74.

Kelly DA, Reynolds M, Crantford C, Pestana IA (2014) Impact of intraoperative vasopressor use in free tissue transfer for head, neck and extremity reconstruction. *Ann Plast Surg.* 72 (6): 135-8.

Kim BD, Ver Halen JP, Grant DW, Kim JYS (2014) Anesthesia Duration As an Independent Risk Factor for Postoperative Complications in Free Flap Surgery: A Review of 1305 Surgical Cases. *J Reconstr Microsurg.* 30 (4): 217-26.

Krammer CW, Ibrahim RM, Hansen TG, Sørensen JA (2014) The effects of epinephrine and dobutamine on skin flap viability in rats: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 68 (1): 113-9.

Kratz T, Simon C, Fendrich V, Schneider R, Wulf H, Kratz C, Efe T, Schüttler KF, Zoremba M (2016) Implementation and effects of pulse-contour-automated SVV/CI guided goal directed fluid therapy algorithm for the routine management of pancreatic surgery patients. *Technol Health Care.* 24 (6): 899-907.

Krejci V, Hildebrand LB, Siquerdsson GH (2006) Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Crit Care Med.* 34 (5): 1456-63.

Kubitz JC, Annecke T, Forkl S, Kemming GI, Kronas N, Goetz AE, Reuter DA (2007) Validation of pulse contour derived stroke volume variation during modifications of cardiac afterload. *British Journal of Anaesthesia.* 98 (5): 591-7.

Kussmaul A (1873) Über schwierige Mediastino-Perikarditis und den paradoxen Puls. Berlin Klin Wochenschr. 10: 433-5, 445-9, 461-4.

Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovitz M (2009) Catecholaminergic Systems in Stress: Structural and Molecular Genetic Approaches. *Physiol Rev.* 89(2): 535-606.

Lienhart A, Auroy Y, Péquignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, Jougle E (2006) Survey of anesthesia related mortality in France. *Anesthesiology.* 105 (6): 1087-97.

Linton R, Band D, O'Brien T (1997) Lithium dilution cardiac output measurement: A comparison with thermodilution. *Crit Care Med.* 25(11): 1796-800.

Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, Lemos IP, Auler JO Jr, Michard F (2007) Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care,* 11 (5): R100.

Lundy JS (1926) Balanced anaesthesia. *Minn Med.* 9: 399-404.

Manecke GR (2005) Edwards FloTrac sensor and Vigileo monitor: easy, accurate, reliable cardiac output assessment using the arterial pulse wave. *Expert Rev Med Devices.* 2 (5): 523-7.

Marik PE, Baram M, Vahid B (2008) Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest.* 134 (1): 172-8.

Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A (2009) Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 37 (9): 2642-7.

Marx G, Albers J, Bauer M, Eikermann M, Gnass I, Hobohm C, Janssens U, Kluge S, Kranke P, Maurer T, Merz W, Mosch C, Neugebauer E, Quintel M, Schindler AW, Senninger N, Trampisch HJ, Waydhas C, Wildenauer R, Zacharowski K (2014) S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin. Homepage der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften, Registernummer 001-020.

[Online im Internet] URL:

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-020.html>

[Stand 17.04.2018, 13:30]

Mascha EJ, Yang D, Weiss S, Sessler DI (2015) Intraoperative mean arterial pressure variability and 30-day mortality in patients having noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 123 (1): 79-91.

Massey MF, Gupta DK (2007) The Effects of Systemic Phenylephrine and Epinephrine on Pedicle Artery and Microvascular Perfusion in a Pig Model of Myoadipocutaneous Rotational Flaps. *Plast Reconstr Surg.* 120 (5): 1289-99.

Massumi RA, Mason DT, Vera Z, Zelis R, Otero J, Amsterdam EA (1973) Reversed pulsus paradoxus. *N Engl J Med.* 289(24): 1272-5.

Meregalli A, Oliveira RP, Friedman G (2004) Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Crit Care.* 8 (2). R60-R65

Michard F, Boussat S, Chemla D et al (2000) Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 162(1): 134-8.

Nicklas JY, Saugel B (2017) Non-Invasive Hemodynamic Monitoring for Hemodynamic Management in Perioperative Medicine. *Front Med (Lausanne).* Nov 23; 4; 209.

Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF (2006) Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg.* 93(9): 1069-76.

Pattani KM, Byrne P, Boahene K, Richmon J (2010) What makes a good flap go bad? A critical analysis of the literature of intraoperative factors related to free flap failor. *Laryngoscope.* 120 (4): 717-23.

Perel A, Pizov R, Coté S (1987) Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology.* 67(4): 498–502.

Pestana D, Espinosa E, Eden A, Najera D, Collar L, Aldecoa C, Hiquera E, Escribano S, Bystritski D, Pascual J, Fernandez-Garijo P, de Prada B, Muriel A, Pizov R (2014) Perioperative goal-directed hemodynamic optimization using noninvasive cardiac output monitoring in major abdominal surgery: a prospective, randomized, multicenter, pragmatic trial: POEMAS Study (Perioperative goal-directed therapy in Major Abdominal Surgery). *Anesth Analg.* 119 (3): 579-87.

Pestel G, Fukui K (2009) Arterielle Pulskurve und Volumenstatus. *Anaesthesist*. 58(4): 415-20.

Piazza C, Paderno A, Taqlietti V, Nicolai P (2013) Evolution of complex palatomaxillary reconstructions: the scapular angle osteomuscular free flap. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 21 (2): 95-103.

Pinsky MR (2003) Probing the limits of arterial pulse contour analysis to predict preload responsiveness. *Anesth Analg*. 96 (5): 1245-7.

Poterman M, Voss JJ, Vereecke HE, Struys MM, Vanoverschelde H, Scheeren TW, Kalmar AF (2015) Differential effects of phenylephrine and norepinephrine on peripheral tissue oxygenation during general anesthesia: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 32 (8): 571-80.

Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MS, Weis FC, Kilger E, Lamm P, Goetz AE (2003) Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 29 (3): 476-80.

Reuter DA, Goetz AE (2005) Messung des Herzzeitvolumens. *Anaesthesist*. 54 (11): 1135-53.

Rogge DE, Nicklas JY, Haas SA, Reuter DA, Saugel B (2017) Continuous Noninvasive Arterial Pressure Monitoring Using the Vascular Unloading Technique (CNAP System) in Obese Patients During Laparoscopic Bariatric Operations. *Anaesth Analg*. 126 (2): 454-63.

Rosenberg AJ, Van Cann EM, van der Bilt A, Koole R, van Es RJ (2009) A prospective study on prognostic factors for free-flap reconstructions of head and neck defects. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 38 (6): 666-70.

Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, Kurz A (2017) Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology.* 126 (1): 47-65.

Salzwedel C, Puiq J, Carstens A, Bein B, Molnar Z, Kiss K, Hussain A, Belda J, Kirov MY, Sakka SG, Reuter DA (2013) Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study. *Crit Care.* 17 (5): R191

Sanders R, Mayou BJ (1979) A new vascularized bone graft transferred by microvascular anastomosis as a free flap. *Br J Surg.* 66 (11): 787-8.

Schlöglhofer T, Gilly H, Schima H (2014) Semi-invasive measurement of cardiac output based on pulse contour: a review and analysis. *Can J Anesth.* 61 (5): 452-79.

Smetkin AA, Hussain A, Kuzkov VV, Bjertnaes LJ, Kirov MY (2014) Validation of cardiac output monitoring based on uncalibrated pulse contour analysis vs transpulmonary thermodilution during off-pump coronary artery bypass grafting. *Br J Anesth.* 112 (6): 1024-31.

Smith NT, Corbascio AN (1970) The use and misuse of pressor agents. *Anesthesiology*. 33 (1): 58-101.

Song R, Gao Y, Song Y, Yu Y, Song Y (1982) The forearm flap. *Clin Plast Surg*. 9 (1): 21-6.

Sun LY, Wijesundera DN, Tait GA, Beattie WS (2015) Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 123 (3): 515-23.

Swartz WM, Banis JC, Newton ED, Ramasastry SS, Jones NF, Acland R (1986) The osteocutaneous scapular flap for mandibular and maxillary reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 77 (4): 530-45.

Snyder JV, Powner DJ (1982) Effects of mechanical ventilation on the measurement of cardiac output by thermodilution. *Crit Care Med*. 10(10): 677-82.

Taylor GI, Miller GD, Ham FJ (1975) The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular techniques. *Plast Reconstr Surg*. 55 (5): 533-44.

Taylor GI, Townsend P, Corlett R (1979) Superiority of the deep circumflex iliac vessels as the supply for free groin flaps. *Plast Reconstr Surg*. 64 (5): 595-604.

Treqqiari MM, Romand JA, Burgener D, Suter PM, Aneman A (2002) Effect of increasing norepinephrine dosage on regional blood flow in a porcine model of endotoxin shock. *Crit Care Med*. 30 (6): 1334-9.

Umgelter A, Reindl W, Schmid RM, Huber W (2007) Is super-ventricular arrhythmia a reason for the bad performance of the FlowTrac device? *Crit Care*. 11 (1): 406.

Vallentini V, Saltarel A, Cassoni A, Battisti A, Eqidi S (2008) One-stage reconstruction of a defect of the oral commissure and of the cheek with a radial forearm free flap. *J Craniofac Surg.* 19 (6): 1508-11.

van Waes JA, van Klei WA, Wijeyesundera DN, van Wolfswinkel L, Lindsay TF Beattie WS (2016) Association between intraoperative hypotension and myocardial injury after vascular surgery. *Anesthesiology.* 124(1): 35-44.

Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, Woods WGA, Miles WFA, Barclay GR, Fleming SC (2005) Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *Br J Anesth.* 95(5): 634-42.

Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, Cywinski J, Thabane L, Sessler DI (2013) Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: Toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology.* 119 (3): 507-15.

Wolff KD, Ervens J, Herzog K, Hoffmeister B (1996) Experience with the osteocutaneous fibula flap: an analysis of 24 consecutive reconstructions of composite mandibular defects. *J Craniomaxillofac Surg.* 24 (6): 330-8.

Wu CL, Francisco DR, Benesch CG (2000) Perioperative stroke associated with postoperative epidural analgesia. *J Clin Anesth.* 12 (1): 61-3.

Yang GF, Chen PJ, GaoYZ, Liu XY, Li J, Jiang SX, He SP (1997) Forearm free skin flap transplantation: a report of 56 cases. 1981. *Br J Plast Surg.* 50 (3):162-5.

8. Danksagung

Ein Dankeschön gilt denen, deren Engagement ein wichtiger Bestandteil des Gelingens war.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz und Herrn Prof. Dr. med. Christian Zöllner bedanke ich mich für die Vergabe des interessanten Themas und das Ermöglichen dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Meinem Betreuer Herrn Dr. med. Kai Heckel und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Johannes Wikner danke ich außerordentlich, da deren Rat, Motivation und Beharrlichkeit wesentliche Voraussetzungen waren.

Weiterhin möchte ich Frau Birgitt Storbeck, und Herrn Gerhard Schön für die kritischen Anmerkungen und Hilfestellungen danken.

Die wohl größte Hürde ist das Verhindern des eigenen Nachlassens. Daher gilt der Frau an meiner Seite ein besonderer Dank.

9. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere, als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:.....