

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie -
Plastische Operationen
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einfluss von Ischämie und septischem Schock auf die
Transplantatperfusion und -vitalität – Eine Studie im Großtiermodell

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Dr. med. Daniel Stephan
aus Wiesbaden

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter: PD Dr. med. Dr. med. dent. Daniel G.E. Thiem

2. Gutachter: PD Dr. med. Alexander Tobias Ziebart

3. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Dr. Marco Kesting

Tag der Promotion: 10.03.2026

Nachnutzungslizenz: CC BY 4.0

INHALTSVERZEICHNIS

<u>1</u>	<u>EINLEITUNG</u>	6
1.1	MUNDHÖHLENKARZINOM	6
1.2	REKONSTRUKTIVE VERFAHREN NACH TUMORRESEKTION	7
1.3	WUNDHEILUNG	8
1.3.1	PRIMÄRER WUNDVERSCHLUSS	8
1.3.2	SEKUNDÄRE WUNDHEILUNG	8
1.4	REKONSTRUKTION	8
1.4.1	SPALTHAUTTRANSPLANTATION	9
1.4.2	VOLLHAUT	9
1.5	LAPPENPLASTIK	10
1.5.1	GESTIELTE LAPPENPLASTIKEN	11
1.5.2	FREIE LAPPENPLASTIKEN	13
1.6	ISCHÄMIE UND REPERFUSIONSSCHADEN	15
1.7	KOMPLIKATIONEN	16
1.7.1	PERFUSIONSSTÖRUNGEN UND TRANSPLANTATVERSAGEN	17
1.8	POSTOPERATIVER SCHOCK	18
1.9	TRANSPLANTATÜBERWACHUNG	19
1.9.1	KLINISCHE TRANSPLANTATÜBERWACHUNG	20
1.9.2	MEDIZINTECHNISCHE TRANSPLANTATÜBERWACHUNG	20
1.9.3	HYPERSPEKTRALE TRANSPLANTATÜBERWACHUNG	20
1.10	FREIES MIKROVASKULÄRES GRACILIS-TRANSPLANTAT IM GROßTIERMODELL	22
1.11	ZIELSETZUNG	22
<u>2</u>	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	24
2.1	GRUNDLAGEN UND VORAUSSETZUNGEN	24
2.2	STUDIENDESIGN	24
2.3	GENEHMIGUNG DER TIERVERSUCHE	25
2.4	VERSUCHSTIERE UND TIERHALTUNG	26
2.4.1	VORBEREITUNG UND TRANSPORT DER TIERE	26
2.4.2	ANÄSTHESIE UND NARKOSEEINLEITUNG:	26
2.4.3	INSTRUMENTIERUNG	27
2.5	ÜBERWACHUNG PHYSIOLOGISCHER PARAMETER	28
2.5.1	BASELINE MONITORING	28
2.5.2	ERWEITERTES HÄMODYNAMISCHES MONITORING	29
2.6	FREIER, MIKROVASKULÄRER GEWEBETRANSFER	30
2.6.1	OPERATIONSVORBEREITUNG UND ANATOMISCHE GRUNDLAGEN	30
2.6.2	HEBEN DES TRANSPLANTATS AN DER ENTNAHMESTELLE (LEISTE):	31
2.6.3	DARSTELLUNG DER ANSCHLUSSGEFÄßE IN DER EMPFÄNGERREGION (AXILLA)	33

2.6.4	MIKROVASKULÄRE GEFÄßANASTOMOSE	34
2.7	SCHOCKVERSUCHE	35
2.7.1	HÄMORRHAGISCHER SCHOCK	35
2.7.2	SEPTISCHER SCHOCK	36
2.8	DATENERHEBUNG UND DIAGNOSTISCHE VERFAHREN	38
2.8.1	LAPPENMONITORING	38
2.8.2	MESSZEITPUNKTE	38
2.8.3	HÄMODYNAMISCHE PARAMETER:	39
2.8.4	BLUTENTNAHME	39
2.8.4.1	Gewebeproben (Kryokonservierung)	39
2.8.4.2	Gewebeproben (Formalinfixierung)	39
2.8.4.3	Hyperspektralbildgebung	39
2.8.5	ÜBERSICHT DER ERHOBENEN PARAMETER	40
2.9	ORGANENTNAHME	40
2.10	UMFANG DER AUSGEWERTETEN DATEN	41
2.11	STATISTISCHE AUSWERTUNG	41
2.11.1	HYPERSEKTRALBILDGEBUNG	42
2.11.2	BLUTGASANALYSE:	42
2.12	FALLZAHLEN	43
3	ERGEBNISSE	44
3.1	ETABLIERUNG DES VERSUCHSMODELLS	44
3.1.1	EINFLUSS DER ISCHÄMIEPHASE AUF DEN SÄURE-BASEN-HAUSHALT IM TRANSPLANTAT	44
3.1.2	EINFLUSS DER ISCHÄMIEPHASE AUF DIE ELEKTROLYTKONZENTRATIONEN IM TRANSPLANTAT	45
3.1.3	EINFLUSS DER ISCHÄMIEPHASE AUF HÄMOGLOBINTYPEN UND -KONZENTRATIONEN IM TRANSPLANTAT	45
3.2	SCHOCKVERSUCH	46
3.3	HYPERSEKTRALE BILDGEBUNG	47
3.3.1	HYPERSEKTRALE TRANSPLANTATPERFUSION: ANALYSE ABSOLUTER MESSWERTE	47
3.3.2	HYPERSEKTRALE TRANSPLANTATPERFUSION: ANALYSE RELATIVER MESSWERTE	48
3.3.3	HYPERSEKTRALE TRANSPLANTATPERFUSION: ANALYSE INDIVIDUELLER THERAPIEGRUPPEN	50
3.4	BLUTGASANALYSE: VERGLEICH DER THERAPIEGRUPPEN	51
3.4.1	VERÄNDERUNGEN DES SÄURE-BASE-HAUSHALTS IM TRANSPLANTATBLUT	52
3.4.2	VERÄNDERUNGEN DES ELEKTROLYTHAUSHALTS IM TRANSPLANTATBLUT	54
3.4.3	VERÄNDERUNG DER HÄMOGLOBINKONZENTRATIONEN IM TRANSPLANTATBLUT	55
3.5	BLUTGASANALYSE: GRUPPENSPEZIFISCHER VERGLEICH ZWISCHEN TRANSPLANTAT- UND ZENTRALVENÖSEM BLUT	56
3.5.1	GRUPPENSPEZIFISCHER VERGLEICH DES SÄURE-BASE-HAUSHALTS	56
3.5.2	GRUPPENSPEZIFISCHER VERGLEICH DER ELEKTROLYTKONZENTRATIONEN	57
3.5.3	GRUPPENSPEZIFISCHER VERGLEICH DER BLUTGASE	58
3.6	KORRELATIONEN ZWISCHEN METABOLISMUS UND PERFUSION	59
3.6.1	KORRELATION ZWISCHEN StO_2 UND LAKTATKONZENTRATION	60
3.6.2	KORRELATION ZWISCHEN NPI UND BASE EXCESS	60
3.6.3	KORRELATION ZWISCHEN THI UND TWI	61

<u>4</u>	<u>DISKUSSION</u>	63
4.1	EINFLUSS DER TRANSFERBEDINGTEN ISCHÄMIE AUF DAS FREIE TRANSPLANTAT	64
4.2	EINFLUSS DER OPERATION AUF DIE TRANSPLANTATPHYSIOLOGIE	68
4.3	SEPSIS ALS RISIKOFAKTOR	69
4.4	SEPTISCHER SCHOCK UND TRANSPLANTATPHYSIOLOGIE - HSI	71
4.5	SEPTISCHER SCHOCK UND TRANSPLANTATPHYSIOLOGIE - BGA	76
4.6	SCHLUSSFOLGERUNG	78
<u>5</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	80
<u>6</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	82
<u>7</u>	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	89
<u>8</u>	<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	93
<u>9</u>	<u>ANHANG</u>	95
9.1	VERWENDETE GERÄTE UND VERBRAUCHSMATERIALIEN	95
<u>10</u>	<u>LEBENS LAUF</u>	102

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ALT	Anterolateraler Oberschenkellappen
AO	Aorta abdominalis
ASA	American Society of Anesthesiologists
BE	Base Excess
HCO ₃ ⁻	Bikarbonat
Ca ²⁺	Kalziumionen
CI	Herzindex
Cl ⁻	Chloridionen
DIEP-Flap	Deep Inferior Epigastric Perforator Flap
EFA	Tiefe oberflächliche Oberschenkelarterie
EIA	Arteria iliaca externa
etCO ₂	endexpiratorischer CO ₂ -Partialdruck
FCOHb	Carboxyliertes Hämoglobins
FHHb	Reduziertes Hämoglobin
FMETHb	Methyliertes Hämoglobin
FO ₂ Hb	Oxygeniertes Hämoglobin
Hb	Hämoglobin
HSI	Hyperspektralbildgebung
HZV	Herzzeitvolumen
K ⁺	Kaliumionen
KG	Körpergewicht
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MSI	Multispektrale Bildgebung
Na ⁺	Natriumionen
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
NPI	Nahinfrarot-Perfusionsindex
pCO ₂ ,	Kohlendioxidpartialdruck
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure

PEEP	Positive End-Expiratory Pressure
Pmean	mittlerer Atemwegs-druck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
pPeak	Spitzendruck
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
SO ₂	Sauerstoffsättigung
StO ₂	Gewebesauerstoffsättigung
SA	Arteria saphena
SV	Vena saphena
SVI	Schlagvolumenindex
THI	Gewebe-Hämoglobin-Index
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
TRAM-Flap	Transverse Rectus Abdominis Flap
TWI	Gewebe-Wasser-Index
ZVK	Zentralvenöser Katheter

1 Einleitung

1.1 Mundhöhlenkarzinom

Das Mundhöhlenkarzinom gehört zu den häufigsten malignen Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich und macht etwa 5 % aller bösartigen Tumoren aus. Es können alle intraoralen Regionen wie das Planum buccale, das retromolare Dreieck, der Alveolarfortsatz, der harte und weiche Gaumen, die Zunge, der Mundboden, das Vestibulum und das nicht keratinisierte Lippenrot betroffen sein. Weltweit wird die Inzidenz mit etwa 200.000 bis 350.000 Neuerkrankungen pro Jahr angegeben [1, 2], während in Deutschland jährlich etwa 10.000 Neuerkrankungen registriert werden. Männer sind mit etwa 7.500 Fällen pro Jahr deutlich häufiger betroffen als Frauen. Damit steht das Mundhöhlenkarzinom bei Männern an der 7. Stelle aller malignen Tumorerkrankungen. Allerdings lässt sich auch bei Frauen eine zunehmende Inzidenz beobachten [3-5]. Der Häufigkeitsgipfel der Erkrankung liegt bei Männern zwischen 55 und 65 Jahren und bei Frauen zwischen 55 und 75 Jahren [6].

Histopathologisch handelt es sich in 95 % der Fälle um Plattenepithelkarzinome, mit den Hauptrisikofaktoren Tabakkonsum und chronischem Alkoholabusus [7-10].

Das Ziel der Therapie des Mundhöhlenkarzinoms ist eine langfristige lokoregionäre Tumorkontrolle unter Minimierung funktioneller und ästhetischer Beeinträchtigungen. Die Behandlung richtet sich hierbei nach dem Allgemeinzustand des Patienten und dem Tumorstadium: „Sofern der Allgemeinzustand des Patienten es zulässt, sollte bei kurativ resektablen Mundhöhlenkarzinomen die Operation, ggf. in Kombination mit einer sofortigen Rekonstruktion, durchgeführt werden. Bei fortgeschrittenen Karzinomen sollte zusätzlich eine postoperative Therapie erfolgen“ – Empfehlungsgrad B, Evidenzlevel 3 [4].

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms stellt die chirurgische Tumorresektion somit die Therapie der Wahl bei resektablen Mundhöhlenkarzinomen dar. Weiterhin wird die Kombination der Tumorresektion mit einer sofortigen Rekonstruktion als Goldstandard der Therapie empfohlen: „Bei operationsfähigen Patienten mit resektablen Mundhöhlenkarzinomen sollte eine

Tumorresektion in Kombination mit einer Rekonstruktion erfolgen“ [4]. Neben der onkologischen Tumorkontrolle misst die Leitlinie dementsprechend auch dem Erhalt und der Wiederherstellung der Ästhetik sowie der funktionellen Rehabilitation von Artikulation, Phonation und Schluckfunktion besondere Bedeutung zu.

1.2 Rekonstruktive Verfahren nach Tumorresektion

In Abhängigkeit von der TumorgroÙe entstehen durch die ablativ Tumorchirurgie häufig groÙe Defekte, welche sowohl das Weichgewebe als auch knöcherner Strukturen betreffen können. Ähnlich Defektmuster können zudem durch Traumata oder Wundheilungsstörungen nach operativen Eingriffen entstehen. Diese Defekte sind oft mit erheblichen funktionellen und ästhetischen Einschränkungen verbunden, die die Lebensqualität der Betroffenen maßgeblich beeinträchtigen und eine umfassende Rekonstruktion erforderlich machen [11]. Dabei richtet sich die Wahl der Rekonstruktionsmethode unter anderem nach der Größe und Komplexität des Defekts sowie dem Allgemeinzustand des Patienten, nach dem Patientenwunsch, sowie den technischen und personellen Ressourcen und nicht zuletzt der chirurgischen Expertise des behandelnden Teams.

Traditionell fungierte die „rekonstruktive Leiter“ als Entscheidungsmodell, welches rekonstruktive Techniken hierarchisch von einfachen Hauttransplantationen bis hin zu freien mikrovaskulären Lappenplastiken ordnet [12, 13]. Zur Flexibilisierung dieses Entscheidungsprozesses erweiterten Gottlieb und Krieger 1994 dieses Modell und etablierten den „reconstructive elevator / rekonstruktiven Aufzug“, der zusätzlich eine bidirektionale Entscheidungsfindung ermöglicht. Beide Ansätze konzentrieren sich jedoch primär auf die Wundkomplexität und berücksichtigen nur begrenzt weitere Einflussfaktoren. Mit der zunehmenden Verfügbarkeit innovativer Technologien wie Bioengineering, Zelltherapie und nicht-invasiver Verfahren wurde die hierarchische Struktur dieser Modelle zum „rekonstruktiven Gitter“ weiterentwickelt, welches als dynamisches Modell vielfältige Einflussfaktoren integriert und somit eine individualisierte Entscheidungsfindung ermöglicht, die über die reine Wundkomplexität hinausgeht [12, 14]. Auf diese Weise soll die bestmögliche Patientenversorgung sichergestellt werden.

1.3 Wundheilung

Die Wundheilung ist ein physiologischer Prozess des Körpers, bei dem eine Wunde durch Regeneration oder narbigen Ersatz des geschädigten Gewebes verschlossen wird. Man unterscheidet die primäre von der sekundären Wundheilung.

1.3.1 Primärer Wundverschluss

Der primäre Wundverschluss ist eine Standardmethode in der Chirurgie, bei der die Wundränder direkt adaptiert werden, um durch den direkten Hautverschluss eine schnelle Heilung zu fördern. In der Regel wird hierfür eine Naht verwendet [15].

1.3.2 Sekundäre Wundheilung

Wenn ein primärer Wundverschluss beispielsweise aufgrund eines ausgedehnten Gewebedefekts, nekrotischer Wundränder oder bei infizierten Wunden nicht möglich ist, tritt die sekundäre Wundheilung ein. In diesen Fällen heilt die Wunde durch die Bildung von Granulationsgewebe unter Narbenbildung, was als Wundheilung per secundam intentionem bezeichnet wird. Diese Form der Heilung ist durch einen langsameren Verlauf gekennzeichnet und resultiert bei ausgedehnten Defekten nicht selten in funktionellen Einschränkungen durch Narbenkontrakturen [15].

1.4 Rekonstruktion

Rekonstruktive Techniken lassen sich hierarchisch von weniger komplexen bis hin zu hochkomplexen Verfahren kategorisieren. Die Auswahl des jeweiligen Verfahrens basiert auf einer Vielzahl von Faktoren, wobei die Größe und Komplexität des Defekts eine zentrale Rolle spielen. Der Defekt bestimmt das Transplantatlager, dessen Beschaffenheit maßgeblich den Erfolg der Rekonstruktion beeinflusst.

Das Transplantatlager wird in ersatzstarke und ersatzschwache Lager unterteilt. Ein ersatzstarkes Lager zeichnet sich durch eine gute Durchblutung, intakte Gewebestrukturen und das Fehlen von Infektionen oder Nekrosen aus und bietet damit ideale Bedingungen für die Einheilung von beispielsweise Hauttransplantaten. Im Gegensatz dazu weist ein ersatzschwaches Lager eine eingeschränkte Durchblutung, Bestrahlungsschäden oder

Infektionen auf, was die Heilung erschwert und den Einsatz komplexerer Techniken wie gut vaskularisierter Lappenplastiken erforderlich macht. Die Beschaffenheit des Transplantatlagers hat somit direkten Einfluss auf die Auswahl der Rekonstruktionstechnik. Selbst wenn beispielsweise eine Spalthauttransplantation von Patient oder Behandler bevorzugt wird, ist diese Methode am Beispiel einer freiliegenden Sehne aufgrund der unzureichenden Durchblutung des Transplantatbettes ungeeignet, und führt zur nur teilweisen bis unvollständigen Einheilung. Im Folgenden werden die verschiedenen rekonstruktiven Verfahren erläutert, um ihre spezifischen Einsatzmöglichkeiten und Grenzen aufzuzeigen.

1.4.1 Spalthauttransplantation

Die Spalthauttransplantation ist eine bewährte Methode zur Defektdeckung bei oberflächlichen Hautdefekten, welche eine intakte Dermis aufweisen. Mithilfe eines motorbetriebenen Dermatoms oder Weckmessers wird die oberste Hautschicht mit einer Dicke von 0,2 – 0,4 mm entnommen. Für ein ästhetisch ansprechendes Ergebnis sollte hierbei die Farbe des Entnahmeareals mit dem Empfängerareal harmonisieren. Bei ausgedehnten Defekten beispielsweise nach thermischem Trauma kann die Oberfläche des Transplantats mittels Mesh-Verfahren vergrößert werden. Das Transplantat wird anschließend auf den gereinigten Wundgrund aufgebracht und mit Druck fixiert. Entscheidend für eine suffiziente Einheilung der Spalthaut ist ein gut vaskularisierter Wundgrund sowie die Vermeidung von Scherkräften [16, 17].

1.4.2 Vollhaut

Wird für die Transplantation nicht nur die oberste Hautschicht, sondern die gesamte Dicke der Haut einschließlich Epidermis und Dermis verwendet, dann handelt es sich um ein Vollhauttransplantat. Im Vergleich zum Spalthauttransplantat weist das Vollhauttransplantat eine deutlich geringere Schrumpfungstendenz auf und ermöglicht somit funktionell und ästhetisch bessere Ergebnisse. Es benötigt aber ebenso ein starkes Transplantatlager, denn für eine erfolgreiche Einheilung sind eine gesicherte Durchblutung und die Vermeidung von Scherkräften ausschlaggebend. Bei der Auswahl des Empfängerareals ist weiterhin darauf zu achten, dass ein spannungsfreier primärer

Wundverschluss erreicht werden kann. Geeignete Entnahmestellen sind beispielsweise die Leiste, der Hals oder das Oberlid [18].

1.5 Lappenplastik

Wenn einfache Verfahren wie Wundverschlüsse oder Hauttransplantationen keine sichere Defektdeckung gewährleisten können oder ein ersatzschwaches Transplantatlager vorliegt, können Lappenplastiken angewendet werden, um komplexe Wunden durch die Verlagerung körpereigenen Gewebes zu rekonstruieren. Hierbei wird Gewebe von einer Entnahmestelle an den Defektort (Empfängerstelle) transferiert.

Lappenplastiken lassen sich nach verschiedenen Kriterien klassifizieren. Eine wichtige Unterscheidung erfolgt anhand der Zusammensetzung des Gewebes, wobei man kutane Lappen (Haut), fasziokutane Lappen (Haut und Faszie), muskulo/myokutane Lappen (Haut, und Muskulatur) und ossäre Lappen (Knochen) voneinander unterscheiden kann. Berücksichtigt man die Art des Transfers wird weiterhin die Klassifizierung als gestielte oder freie Lappenplastik ermöglicht. Während gestielte Lappen über ihre Gefäßversorgung mit der Entnahmestelle verbunden bleiben und durch Rotation, Schwenken oder Verschieben an den Defektort verlagert werden [19], erfolgt bei freien Lappen die vollständige Abtrennung des Gefäßstiels und Entnahme des Gewebes am Spenderort. Anschließend wird das Transplantat an der Empfängerstelle mikrovaskulär angeschlossen und ermöglicht damit den Gewebetransfer in nahezu jede Körperregion [20].

Lappenplastiken sind besonders bei komplexen Defekten mit freiliegenden Strukturen wie Knochen, Gefäßen oder Sehnen von Bedeutung, da sie nicht nur die Defektdeckung gewährleisten, sondern auch Volumen und Funktion wiederherstellen können. Beispielsweise stellen knöcherne Transplantate die einzige, reproduzierbare Möglichkeit der Rekonstruktion der Unterkieferkontinuität im Falle von „critical size“-Defekten dar, die außerdem eine kaufunktionelle Rehabilitation ermöglicht. Folglich ermöglichen freie Transplantate nicht nur die sichere Versorgung von Defekten, sondern auch die gleichzeitige Wiederherstellung funktioneller und ästhetischer Eigenschaften, was in einer Steigerung der Lebensqualität der Patienten resultiert [21].

1.5.1 Gestielte Lappenplastiken

Die lokale Lappenplastik basiert auf dem autologen Gewebetransfer, bei dem Gewebe aus einer angrenzenden Region zur Deckung mobilisiert wird, ohne die bestehende Gefäßversorgung zu unterbrechen. Durch den Erhalt der Durchblutung wird hierbei die Vitalität des transferierten Gewebes sichergestellt. Abhängig von der Art der Gefäßversorgung differenziert man random pattern flaps mit einer zufälligen Gefäßversorgung durch den subdermalen Gefäßplexus von axial pattern flaps mit einem definierten Gefäßstiel [22].

Random pattern flaps werden bevorzugt eingesetzt, wenn die Größe des Defekts eine moderate Gewebemobilisation erlaubt und das umliegende Gewebe gesund sowie gut vaskularisiert ist. Eine einfache Form dieser Lappen stellen Verschiebelappen wie zum Beispiel die V-Y- oder die Z-Plastik dar, bei denen durch die gewählte Schnittführung eine Verlängerung oder Verschiebung der Narbe bei gleichzeitiger Spannungsreduktion erzielt wird [23, 24]. Diese Techniken erfordert allerdings eine ausreichende Mobilisierbarkeit und Elastizität des umgebenden Gewebes. Gleichzeitig wird die Größe durch das Verhältnis von Länge zu Breite limitiert, da immer eine ausreichende Perfusion des verschobenen Gewebes sichergestellt sein muss. Beim sogenannten Rotationslappen wird das umliegende Gewebe in der Regel über einen bogenförmigen Schnitt mobilisiert und durch Rotation über den Defekt geschwenkt. Im Gegensatz dazu wird bei einem Transpositionsflappen ein definierter Gewebeteil über eine Hautbrücke in den Defekt transponiert [25]. Ein wesentlicher Vorteil dieser Techniken ist ihre Einfachheit bei Erhaltung der anatomischen und funktionellen Integrität des umliegenden Gewebes. Überschreiten die Anforderungen des Defekts jedoch die Kapazitäten dieser einfachen Lappen sind komplexere Verfahren wie gestielte oder freie Lappenplastiken indiziert.

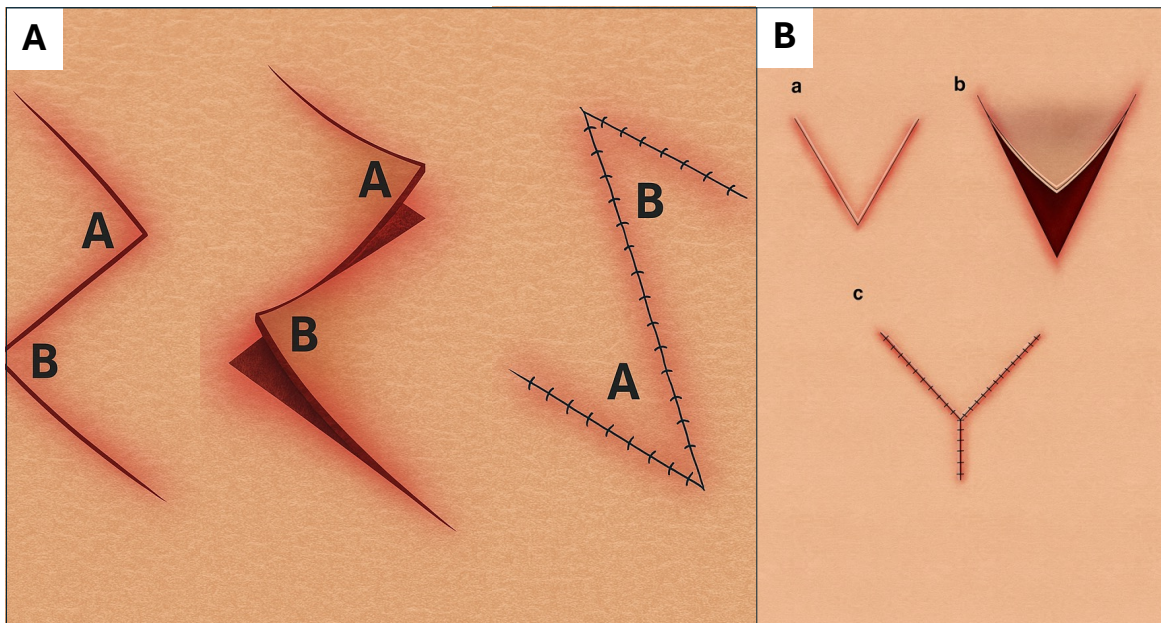


Abbildung 1: Schematische Darstellung einer Z-Plastik zur Narbenkorrektur mittels dreieckiger Inzisionen entlang der kontrakten Narbe mit Kennzeichnung der rotierenden Lappensegmente A und B. Anschließende Mobilisierung der triangulären Gewebelappen und Verlagerung durch Rotation in die jeweils gegenüberliegende Position zum spannungsfreien Wundverschluss zur Verlängerung der Narbe. B: Darstellung der V-Y-Plastik mit V-förmiger Inzision zur Vorbereitung der Lappenmobilisation (a), anschließender Anhebung des triangulären Gewebelappens (b) und Repositionierung des Lappens unter spannungsfreiem Y-förmigem Wundverschluss (c) zur Verlängerung beispielsweise einer Narbenkontraktur. Abbildungen erstellt mit ChatGPT 4o am 11.06.2025 um 13:55 Uhr.

Gestielte Lappenplastiken mit axial pattern flaps sind als Gewebetransplantationen definiert, die über eine Gewebebrücke (Stiel) mit ihrer Entnahmestelle verbunden bleiben. Bei axial pattern flaps verläuft innerhalb dieser Gewebebrücke ein definiertes Gefäß, welches die Durchblutung des Gewebes sichert und somit eine zuverlässige Versorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff während der Einheilung gewährleistet. Das Transplantat wird so gestaltet, dass der Gefäßstiel intakt bleibt, während das Gewebe mobilisiert und an den Defektort verschoben wird [26]. Diese perforatorbasierte Technik ermöglicht eine sichere Rekonstruktion, insbesondere bei größeren Defekten, bei denen lokale Lappenplastiken aufgrund der begrenzten Reichweite oder Elastizität des umliegenden Gewebes nicht ausreichen. Häufig verwendete gestielte Muskellappen sind zum Beispiel der M. latissimus dorsi Lappen, der M. gastrocnemius Lappen, der M. gracilis Lappen oder der M. pectoralis major Lappen [27, 28]. Hierbei ergibt sich die Limitation des Einsatzes aus der Länge des verfügbaren Gefäßstiels.

1.5.2 Freie Lappenplastiken

Aufgrund ihrer Verbindung mit der Entnahmestelle über einen Stiel stoßen gestielte Lappenplastiken bei Defekten außerhalb der Reichweite des Gefäßstiels an ihre Grenzen. Insbesondere bei ausgedehnten oder komplexen Defektgeschehen reicht die Länge des Stiels häufig nicht aus, um eine adäquate Versorgung am Defektort zu ermöglichen. In diesen Fällen bieten freie Lappenplastiken als komplexestes rekonstruktives Verfahren die Möglichkeit zur Rekonstruktion selbst weit entfernter Defektareale, da der Lappen vollständig von seiner Entnahmestelle abgelöst und die Gefäße in der Empfängerregion zur Sicherstellung der Transplantatperfusion mikrochirurgisch reanastomosiert werden. Somit stellt die freie Lappenplastik eine erhebliche Erweiterung der rekonstruktiven Möglichkeiten dar und ermöglicht die Rekonstruktion großer und komplexer Defekte. Gleichzeitig stellt diese Technik jedoch höhere Anforderungen an den Chirurgen, das Operationsteam sowie die technischen Voraussetzungen und erfordert ein hohes Maß an mikrochirurgischer Expertise [29-31].

Freie Lappenplastiken gelten als Goldstandard für die funktionelle und ästhetische Wiederherstellung komplexer Defekte, insbesondere nach Tumorresektionen im Kopf-Hals-Bereich oder schweren Traumata [29-31]. Mit einer Erfolgsrate von über 93 % hinsichtlich dem Transplantatüberleben handelt es sich gleichzeitig um ein sehr zuverlässiges Verfahren der rekonstruktiven Chirurgie [32]. Im Vergleich zu lokalen Lappen bieten freie Lappenplastiken den Vorteil der Gewebevielfalt (z. B. Haut, Knochen, Muskeln) sowie eine höhere Flexibilität hinsichtlich Defektlokalisation und -dimension [33, 34].

Im Kontext der onkologischen Chirurgie ermöglicht der Einsatz freier Lappenplastiken eine Tumorresektion, die nicht durch rekonstruktive Limitationen eingeschränkt wird. Dies trägt zu einer onkologisch radikaleren Resektion bei, wodurch der Anteil an R1-Resektionen signifikant reduziert, und die postoperative Morbidität verringert wird [29, 30]. Dieser Vorteil spiegelt sich dementsprechend in der klinischen Indikationsstellung wider: etwa 83 % der freien Lappenplastiken werden zur Defektrekonstruktion nach Tumorresektionen eingesetzt, wohingegen 14 % im Rahmen von sekundäre Rekonstruktionen und lediglich 3 % zur Behandlung von Radionekrosen zur Anwendung kommen [32].

Die Wahl des geeigneten Lappentyps erfolgt dabei unter Berücksichtigung der Dimensionen und der strukturellen Anforderungen des Defekts. Basierend auf der Gewebezusammensetzung können freie Lappentransplantate in fasziokutane, myo- oder osteokutane Lappen klassifiziert werden:

- Fasziokutane Lappen: z. B. Radialis-Transplantat, Ulnaris-Transplantat, tiefer inferiorer epigastrischer Perforatorlappen (deep inferior epigastric perforator flap – DIEP-Flap)
- Muskuläre Lappen: z. B. M. gracilis-Transplantat, transverser rectus abdominis-Lappen (transverse rectus abdominis-flap – TRAM-Flap), anterolateraler Oberschenkellappen (ALT – myokutan)
- Knochentransplantate: z. B. Fibula-Transplantat (osteomyokutan), Scapula-Transplantat, medialer Femurkondylen-Lappen, mikrovaskuläres Beckenkamm-Transplantat.

Von besonderer Bedeutung sind aus mund-, kiefer-, gesichtschirurgischer Sicht das Radialis-Transplantat zur weichgeweblichen sowie das Fibula-Transplantat zur knöchernen mandibulären Rekonstruktion. Diese beiden Transplantate sind die am häufigsten verwendeten, nicht zuletzt wegen ihrer hohen Zuverlässigkeit im Hinblick auf das Transplantatüberleben [35].

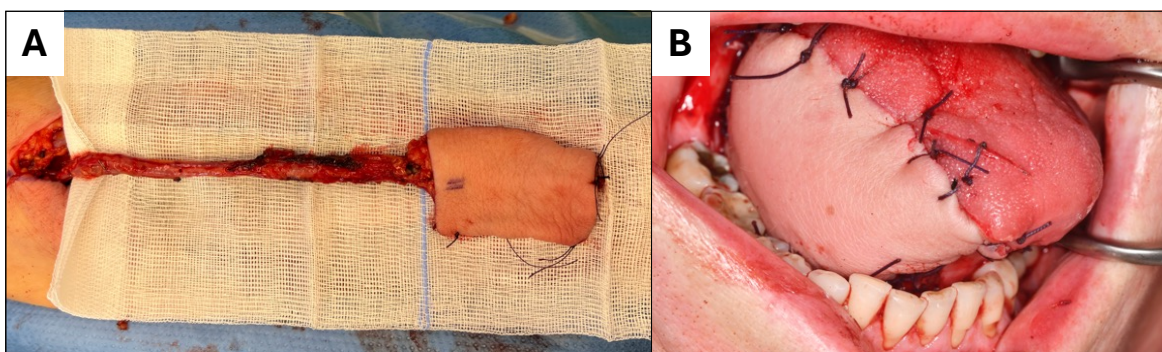


Abbildung 2: Darstellung eines Radialis-Transplantats nach der Präparation und vor dem Absetzen des Gefäßstiels (A) sowie der mittels Radialis-Transplantat rekonstruierten Zunge nach Tumorresektion i.S. einer Hemiglossektomie (B).

Trotz ihrer technischen Komplexität sind freie Lappenplastiken mit einer hohen Erfolgsrate und vergleichsweise niedrigen Komplikationsraten verbunden. Die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer beträgt ~8 Tage, variiert jedoch in Abhängigkeit von der Defektlokalisierung, -ausdehnung, der Rekonstruktionskomplexität und der allgemeinen

Konstitution der betroffenen Patienten. Während kutane Defekte eine mittlere Verweildauer von 5,8 Tagen zur Folge haben, verlängert sich diese bei Defekten im Bereich der Mundhöhle (8,2 Tage), des Oropharynx (8,9 Tage) und der Schädelbasis (8,7 Tage) signifikant [32].

1.6 Ischämie und Reperfusionsschaden

Bis zur erfolgreichen Reperfusion des Transplantats besteht eine unvermeidbare und vollständige Unterbrechung der Blutversorgung, die in einer potenziellen hypoxischen Gewebeschädigung resultiert. Die Dauer dieser transferbedingten Ischämie variiert je in Abhängigkeit von Lappentyp und Erfahrung des Operateurs sowie der technischen Ausstattung. Bei freien Unterarmlappen kann sie mit 30 bis 60 Minuten sehr kurz gehalten werden, während bei Skapula-Transplantaten aufgrund der notwendigen Patientenumlagerung mindestens ein bis zwei Stunden bis zur Mikroanastomose der Arterie vergehen. Dabei bestimmt diese Zeitspanne maßgeblich das Ausmaß des Gewebeschadens, der während des Transfers auftritt [36]. Die pathophysiologischen Mechanismen, welche dieser Zellschädigung zugrunde liegen sind bereits gut untersucht. Aufgrund des Sauerstoffmangels findet ein Übergang von aerober zu anaerober Glykolyse statt, was mit einer Akkumulation von Laktat und Protonen sowie einem Abfall des zytoplasmatischen pH-Werts einhergeht [37]. Diese metabolischen Veränderungen aktivieren kompensatorische Mechanismen, bei denen Protonen durch den Natrium-Protonen-Austauscher gegen Natriumionen ausgetauscht werden und resultieren in einem Natriumeinstrom sowie einer Zellschwellung. Natriumionen werden ihrerseits durch den Natrium-Calcium-Austauscher gegen Calciumionen ausgetauscht. Gleichzeitig führen die ischämiebedingte ATP-Depletion bei gleichzeitiger Inaktivierung der Natrium-Kalium-ATPase zu einer Calciumüberladung und letztlich zur Aktivierung calciumabhängiger Proteasen, was die Zellschädigung weiter verstärkt [38-40].

Die Ischämietoleranz variiert zwischen den Gewebearten. Das Gehirn gilt als das empfindlichste Organ, wobei irreversible Schäden vulnerabler Areale bereits nach sechs Minuten reduzierter Organperfusion auftreten können [41]. Im Gegensatz dazu zeigt Muskelgewebe eine deutlich höhere Resistenz gegenüber Hypoxie aufgrund seiner

umfangreichen Kohlenhydratspeicher und der Fähigkeit zu begrenztem anaerobem Stoffwechsel [42]. In Quantifizierungsversuchen an Ratten konnte gezeigt werden, dass eine dreistündige Ischämie die funktionelle Muskelaktivität auf 25 % reduziert, während die weitere Verschlechterung bei Ischämiedauern von vier, fünf oder sechs Stunden nur minimal war [43]. Gleichzeitig wurde eine kontinuierliche Zunahme der extrazellulären Kaliumkonzentration während der Ischämie beobachtet, die nach Wiederherstellung der Durchblutung rapide abfiel [44]. Obwohl die Auswirkungen längerer ischämischer Bedingungen auf das Muskelgewebe gut untersucht sind, stehen jedoch nur begrenzte Daten zur frühen Phase der Gewebeschädigung zur Verfügung.

Neben den ischämischen Schäden kann nach Wiederherstellung der Gewebepерfusion eine weitere, als Reperfusionsschaden bezeichnete, Zellschädigung auftreten. Dieser Reperfusionsschaden entsteht durch Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), endothelialer Schäden, Calciumüberladung und zellulärer Entzündungsreaktionen und kann die initiale Zellschädigung weiter verstärken [38, 45]. Zur Quantifizierung dieser ischämischen Effekte wurde die Mikrodialyse bereits erfolgreich eingesetzt, wobei die Anwendung bislang hauptsächlich auf die Messung von Laktat- und Glukosekonzentrationen nach der Transplantation beschränkt war, um ein frühzeitiges Transplantatversagen zu erkennen [46-50].

1.7 Komplikationen

Mikrovaskuläre Lappentransplantate haben sich für die Rekonstruktion komplexer Defekte mit einer Gesamtversagensrate zwischen 2 % und 9 % und niedrigen Komplikationsraten von ca. 10 % als zuverlässige Therapie etabliert [32, 51-53]. Trotz dieser positiven Ergebnisse und hohen Erfolgsraten stellen Transplantatversagen und postoperative Komplikationen weiterhin relevante Herausforderungen der rekonstruktiven Chirurgie dar. Ein Transplantatversagen führt über Revisionsoperationen oder erneute rekonstruktive Eingriffe hinaus häufig zu schwerwiegenden funktionellen und ästhetischen Einschränkungen.

Während Patientenalter und Lokalisation des Defekts keine signifikanten Einflüsse auf die Erfolgsrate freier Lappenplastiken haben [32], zeigt die Klassifikation der American Society

of Anesthesiologist (ASA-Status) eine Korrelation mit höheren Komplikationsraten, insbesondere bei Patienten unter 75 Jahren [54]. Rekonstruktionen bei Radionekrosen weisen mit 6,3 % eine höhere Versagensrate auf, als solche nach Tumorresektionen [32]. Diese Erkenntnisse verdeutlichen die Notwendigkeit, patientenspezifische Risikofaktoren in die Planungsphase einzubeziehen.

1.7.1 Perfusionsstörungen und Transplantatversagen

Zu den Hauptursachen für das Versagen freier Lappenplastiken gehören Perfusionsstörungen, die sowohl durch äußeren Druck wie beispielsweise postoperative Hämatome, durch Thrombusbildung in den Stielgefäßen oder durch insuffiziente Gefäßanastomosen verursacht werden können. Eine frühzeitige Erkennung von Perfusionsstörungen ist entscheidend für die zeitnahe Einleitung einer Revisionsoperation und einer damit erhöhten Wahrscheinlichkeit des Transplantatüberlebens.

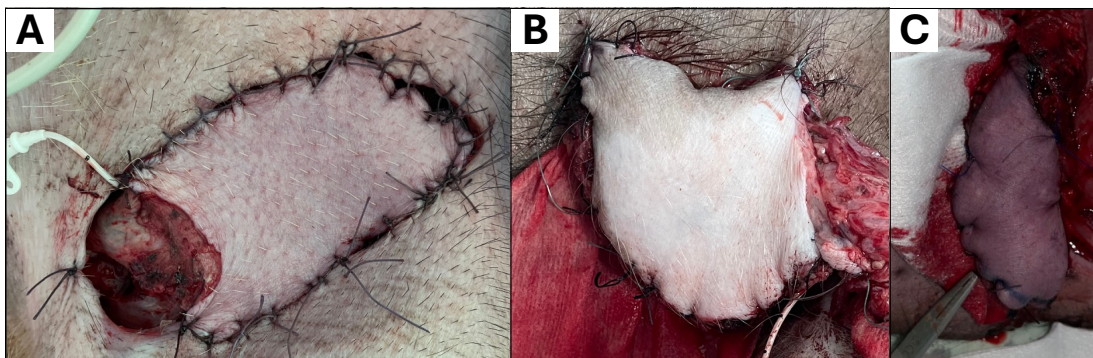


Abbildung 3: Darstellung eines weichgeweblichen, mikrovaskulären Transplantats mit regelrechter Perfusion (A), arterieller Minderperfusion (B) und venöser Stauung (C).

Die Versagensrate variiert je nach Art des verwendeten Transplantats. Studien zeigen, dass Fibula-Transplantate mit nur 3,3 % Verlusten die höchste Erfolgsrate aufweisen, während mikrovaskuläre Beckenkammtransplantate mit 11,9 % eine deutlich höhere Versagenswahrscheinlichkeit besitzen [35]. Auch die Komplikationsraten unterscheiden sich: Radialis-Transplantate zeigen mit 13,5 % die wenigsten postoperativen Komplikationen, während Skapula-Transplantate mit 34,9 % am häufigsten Komplikationen verursachen [35]. Diese Unterschiede unterstreichen die Bedeutung einer sorgfältigen Auswahl des Transplantattyps, die auf den spezifischen Anforderungen des Defekts sowie den individuellen patientenbezogenen Faktoren basieren sollte.

Neben transplantatbezogenen Ausfällen treten darüber hinaus auch andere chirurgische Komplikationen auf, die in etwa 10 % der Fälle dokumentiert sind. Dazu zählen Hämatome (3 %), Infektionen an der Entnahme- oder Empfängerstelle (4 %) und Fisteln (3 %) [32]. Die Gesamtrate aller rekonstruktiven Komplikationen wird mit 31,4 % angegeben [54]. Solche Komplikationen verdeutlichen, dass eine engmaschige postoperative Überwachung sowie eine rechtzeitige Intervention entscheidend für den Gesamterfolg der Rekonstruktion sind.

1.8 Postoperativer Schock

Als lebensbedrohliche Kreislaufstörung stellt der septische Schock eine bedeutende Komplikation im Rahmen der intra- und postoperativen Versorgung dar. Pathophysiologisch beruht der septische Schock auf einer fehlregulierten Immunantwort gegenüber einer Infektion, die zu einer systemischen Entzündungsreaktion führt. Charakteristisch ist eine anhaltende Hypotonie trotz adäquater Flüssigkeitsgabe, die unbehandelt zum Multiorganversagen mit hoher Mortalitätsrate führt [55, 56]. In der rekonstruktiven Chirurgie tritt die Sepsis insbesondere nach komplexen mikrochirurgischen Eingriffen aufgrund von postoperativen Infektionen auf und kann maßgeblich zu späten Transplantatverlusten beitragen. Während vaskuläre Kompromittierungen in der Frühphase dominieren, stellt die Sepsis insbesondere nach dem siebten postoperativen Tag eine primäre Ursache für Transplantatversagen dar [57]. Die Inzidenz der Sepsis nach rekonstruktiven Lappenoperationen liegt zwischen 0,5 % und 3,7 % und damit auf einem vergleichbaren Niveau mit anderen schwerwiegenden Komplikationen wie der tiefen Venenthrombose (1,3 %) oder partiellen Lappenverlusten (2,2 %) [57, 58].

Pathophysiologisch handelt es sich bei einer Sepsis um eine fehlgesteuerte systemische Immunreaktion aufgrund einer Infektion mit pathogenen Erregern. Dabei kommt es unter anderem zur überschießenden Ausschüttung pro- und antiinflammatorischer Zytokine, die zu Endothelschäden, Vasodilatation und erhöhter Kapillarpermeabilität führen. Die daraus resultierende Dysregulation der Mikrozirkulation beeinträchtigt die Sauerstoffversorgung des Gewebes und begünstigt eine Hypoxie, die insbesondere in perfusionssensiblen freien Transplantaten ausgeprägte Gewebeschädigungen verursacht [55, 56]. Als signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer Sepsis nach mikrochirurgischen Eingriffen konnte das

metabolische Syndrom identifiziert werden, denn aufgrund einer eingeschränkten Immunabwehr sowie systemischen Entzündungsneigung bei metabolischen Grunderkrankungen wird das postoperative Risiko für einen septischen Schock mit nachfolgendem Transplantatverlust erhöht [59]. Der septische Schock ist durch eine anhaltende Hypotonie definiert, die selbst nach adäquater Volumensubstitution persistiert und den Einsatz von Vasopressoren erforderlich macht. Laborchemisch zeigt sich begleitend eine Laktatazidose infolge einer unzureichenden Gewebeoxygenierung [60].

Eine Studie von der Arbeitsgruppe um Sparenberg konnte bei 511 von 24.257 Patienten mit mikrovaskulärer Rekonstruktion die Entwicklung einer postoperativen Sepsis nachweisen [58]. Diese Patienten waren weiterhin deutlich häufiger von schweren Komplikationen betroffen, einschließlich septischem Schock, erhöhtem 30-Tage-Mortalitätsrisiko und vollständigem Transplantatverlust. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer adäquaten postoperativen Überwachung, um nicht nur in der Frühphase Perfusionsstörungen rechtzeitig zu erkennen, sondern auch postoperative Infektionen adäquat zu therapieren und somit das Risiko eines Transplantatverlusts zu minimieren.

1.9 Transplantatüberwachung

Die kontinuierliche Überwachung freier mikrovaskulärer Lappenplastiken ist ein unverzichtbarer Bestandteil der postoperativen Versorgung. Ein besonderer Fokus liegt auf der frühzeitigen Detektion von Perfusionsstörungen, die häufig durch venöse Thrombosen, arterielle Insuffizienzen, Hämatomen oder Wunddehiszenzen verursacht werden. Venöse Perfusionsstörungen stellen dabei die häufigste Ursache für ein Transplantatversagen dar [61-64]. Frühzeitige Interventionen bei Gefäßkompromittierungen können die Salvage-Rate signifikant erhöhen und liegen bei rechtzeitigen Revisionsoperationen zwischen 30 % und 70 % [65, 66]. Besonders kritisch sind die ersten 24 Stunden nach der Operation, in denen die Mehrheit der vaskulären Komplikationen auftritt. Die Salvage-Raten sind in diesen Fällen bei frühzeitigen Maßnahmen höher als bei verzögerten Second-Look-Eingriffen [62, 67, 68]. Unter Berücksichtigung der Neovaskularisation, die nach sieben bis zehn Tagen ein Überleben des Transplantats unabhängig vom Gefäßstiel ermöglicht [69-

71], verlängert sich dementsprechend das Überwachungsintervall wobei zentrumsübergreifend jedoch große Unterschiede zu finden sind.

1.9.1 Klinische Transplantatüberwachung

Die klinische Beurteilung des Transplantats stellt trotz zahlreicher technologischer Fortschritte auch weiterhin den Goldstandard in der postoperativen Transplantatüberwachung dar [72, 73]. Diese Methode umfasst die regelmäßige Beurteilung von Hautfarbe, Kapillarfüllzeit, Oberflächentemperatur, Blutungsrate bei Nadelstich oder Kratztest. Die Häufigkeit der klinischen Überwachung variiert zwischen den Zentren, erfolgt jedoch in den ersten drei postoperativen Tagen typischerweise alle zwei bis vier Stunden. Um eine engmaschige Überwachung sicherzustellen, werden Patienten häufig auf Intensivstationen oder Intermediate-Care-Einheiten aufgenommen [74].

1.9.2 Medizintechnische Transplantatüberwachung

Über die klinische Beurteilung hinaus stehen mittlerweile viele verschiedene technische Verfahren zur Überwachung freier mikrovaskulärer Transplantate zur Verfügung. Beispielsweise ermöglicht die Anwendung eines akustischen Dopplers die hörbare Detektion des intravaskulären Blutflusses. Die visuelle Darstellung wird währenddessen von der Farbdoppler-Sonographie ermöglicht. Eine weitere etablierte Methode ist die implantierbare Dopplersonde (Cook–Swartz-Doppler), die über einen piezoelektrischer Sensor um das anastomosierte Gefäß eine kontinuierliche Überwachung des Blutflusses ermöglicht [75]. Trotz zahlreicher weiterer technischer Fortschritte und neuer Überwachungsmethoden wie der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS), der Fluoreszenzangiografie mit Indocyaningrün (ICG) oder der Mikrodialyse, hat sich bisher keine Methode zentrumsübergreifend etabliert. Insgesamt sollte die ideale Überwachungsmethode präzise, kontinuierlich, nicht invasiv, kosteneffizient, einfach interpretierbar und reproduzierbar sein [76].

1.9.3 Hyperspektrale Transplantatüberwachung

Die hyperspektrale Bildgebung (HSI) hat sich in Mainz als leistungsstarkes und innovatives Instrument in der Überwachung freier mikrovaskulärer Transplantate etabliert,

insbesondere durch die Arbeiten der Mainzer Arbeitsgruppe [77-79]. Im Vergleich zur klinischen Standardbeurteilung ermöglicht HSI eine signifikant frühere Detektion von Perfusionsstörungen, da mittels HSI erste Zeichen einer Malperfusion bereits mehrere Stunden vor der klinischen Diagnose nachgewiesen werden können [80].

HSI basiert auf der Erfassung kontinuierlicher Spektren elektromagnetischer Strahlung, die von Gewebemolekülen reflektiert wird. Dabei wird ein dreidimensionaler Datenwürfel erzeugt, der hochauflösende räumliche Informationen (0,1 mm/Pixel bei 50 cm Abstand) mit einer spektralen Auflösung von 5 nm kombiniert. Im Gegensatz zu konventionellen bildgebenden Verfahren, die lediglich das sichtbare Spektrum erfassen, ermöglicht HSI die Analyse von Wellenlängen > 740 nm und damit den Zugang zu physiologischen Informationen, die für das bloße Auge nicht sichtbar sind [81]. Ein besonderer Vorteil von HSI liegt in der differenzierten Analyse von Hämoglobin und dessen oxygenierten sowie desoxygenierten Formen. Durch die starke Lichtabsorption von Hämoglobin im Bereich von 570 – 590 nm kann die Mikrozirkulation bis in eine Tiefe von etwa 1 mm präzise dargestellt werden. Die Gewebesauerstoffsättigung (StO_2) bildet primär die venöse Sauerstoffversorgung ab und ermöglicht dadurch eine direkte Beurteilung von Veränderungen der Sauerstoffaufnahme und -versorgung im Gewebe. Ergänzend dazu erlaubt der Nahinfrarot-Perfusionsindex (NPI) eine Bewertung der Perfusion tieferer Gewebeschichten (bis 6 mm) basierend auf der relativen Sauerstoffsättigung des Hämoglobins, während der Gewebe-Hämoglobin-Index (THI) die relative Hämoglobinkonzentration und der Gewebe-Wasser-Index (TWI) den relativen Wassergehalt des Gewebes messen und hierüber Aufschluss über Zufluss Störungen, venöse Stase oder Ödeme geben [78, 81].

Neben ihrer hohen Auflösung und Genauigkeit zeichnet sich die Hyperspektralbildgebung durch ihre nicht-invasive, berührungslose und schnelle Durchführung aus. Ein vollständiger Messzyklus dauert lediglich rund 18 Sekunden und ermöglicht eine objektive, reproduzierbare und quantitative Erfassung kritischer Gewebeparameter.

1.10 Freies mikrovaskuläres Gracilis-Transplantat im Großtiermodell

Angesichts der Einschränkungen retrospektiver Datenanalysen und der ethischen Herausforderungen, die mit kontrollierten Humanstudien einhergehen, ist der Einsatz eines Tiermodells erforderlich. Die Initiierung eines septischen Schocks ist aus ethischen Gründen nicht am Menschen durchführbar. Auch die Anwendung verschiedener, möglicherweise unterlegener Therapieformen, um deren Auswirkungen auf Transplantate zu untersuchen, ist nicht vertretbar. Die komplexen metabolischen und zellulären Transplantat-spezifischen Prozesse lassen sich ebenso wenig durch Simulationen oder in vitro-Modelle abbilden. Das Großtiermodell am Schwein spiegelt hinsichtlich des freien mikrovaskulären Gewebetransplantats optimal die klinische Situation wider. Insbesondere die Komplexität der vaskulären, zellulären und molekularen Prozesse im Rahmen des Gewebetransfers lassen sich ohne Gefährdung von Menschen untersuchen und direkt in die klinische Praxis übertragen.

Ein etabliertes Modell für die Untersuchung mikrochirurgischer Transplantate ist das freie myokutane Gracilis-Transplantat, dessen vaskuläre Versorgung bereits 1979 von Finseth und Zimmermann detailliert beschrieben wurde [82]. Die anatomischen Gegebenheiten sowie die exakte Präparation und Durchblutungsüberwachung des Gracilis-Transplantats sind ausführlich im Methodenteil in Kapitel 2.6 beschrieben.

1.11 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Entwicklung und Validierung eines Großtiermodells zur Untersuchung der metabolischen Veränderungen in freien mikrovaskulären Transplantaten, insbesondere unter septischen Bedingungen.

Im ersten Teil der Studie soll das Versuchsmodell zunächst an vier Versuchstieren etabliert und validiert werden. Dies umfasst die präzise Dosisfindung zur Einleitung und Aufrechterhaltung des septischen Schocks sowie die Analyse transplantatbedingter metabolischer Veränderungen unmittelbar nach der Reperfusion. Hierbei stehen insbesondere der Säure-Basen-Haushalt und die Elektrolytkonzentrationen im venösen Transplantatblut im Fokus.

Im zweiten Teil der Studie wird das etablierte Modell genutzt, um den Einfluss des septischen Schocks auf die Vitalität freier Gracilis-Transplantate zu untersuchen. Hierbei erfolgt die gezielte Induktion eines septischen Schocks, gefolgt von der Anwendung verschiedener Volumentherapien. So können transplantatspezifische metabolische Veränderungen unter septischen Bedingungen systematisch erfasst und potenzielle Therapieansätze zur Stabilisierung der Transplantatvitalität evaluiert werden.

2 Material und Methoden

Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind alle Herstellerangaben zu den verwendeten Geräten und Verbrauchsmaterialien separat im Anhang in Tabelle 2 aufgeführt.

2.1 Grundlagen und Voraussetzungen

Bei dem beschriebenen Versuchsvorhaben handelt es sich um ein interdisziplinär durchgeführtes, kombiniert mund-, kiefer- und gesichtschirurgisches sowie anästhesiologisches Forschungsprojekt. Hierbei lassen sich zwei grundlegende Fragestellungen voneinander differenzieren: Es soll der Einfluss der Kreislaufstabilisierung des septischen und hämorrhagischen Schocks auf

- Die systemische Organintegrität, Perfusion und Oxygenierung (anästhesiologischer Versuchsabschnitt)
- Die Perfusion und Vitalität eines freien, mikrovaskulären Gewebetransplantats (chirurgischer Versuchsabschnitt)

untersucht werden. Insgesamt lässt sich der Versuchsaufbau damit in drei Abschnitte gliedern. Zu Beginn erfolgt die Operation mit Autotransplantation eines freien und mikrovaskulär anastomosierten, myokutanen Gracilis-Transplantats aus der Leiste in die Axilla. Hieran schließt sich die Induktion und Therapie eines hämorrhagischen oder septischen Schocks an, wobei durch die Wahl der Therapie eine randomisierte Gruppenteilung der Versuchstiere stattfindet. Nach erfolgreicher Kreislaufstabilisierung schließt sich eine vierstündige Nachbeobachtungsphase an.

2.2 Studiendesign

Zur Untersuchung der Auswirkungen verschiedener Therapieansätze auf die pathophysiologischen Veränderungen im Rahmen eines septischen sowie hämorrhagischen Schocks wurde die vorliegende Studie als prospektiv-randomisierte, kontrollierte Untersuchung durchgeführt. Die Tiere wurden dabei entsprechend dem Schockmodell in zwei Hauptgruppen unterteilt: eine hämorrhagische Schockgruppe und eine septische Schockgruppe. Innerhalb dieser Hauptgruppen erfolgte eine weitere

Aufteilung in vier (hämorrhagischer Schock) bzw. drei (septischer Schock) Versuchsgruppen, abhängig vom spezifischen Therapieprotokoll. Die Zuweisung der Tiere zu den jeweiligen Versuchsgruppen erfolgte randomisiert durch das zufällige Ziehen eines Umschlags. Diese Vorgehen stellte sicher, dass die Gruppenzugehörigkeit zufällig und unvoreingenommen erfolgte.

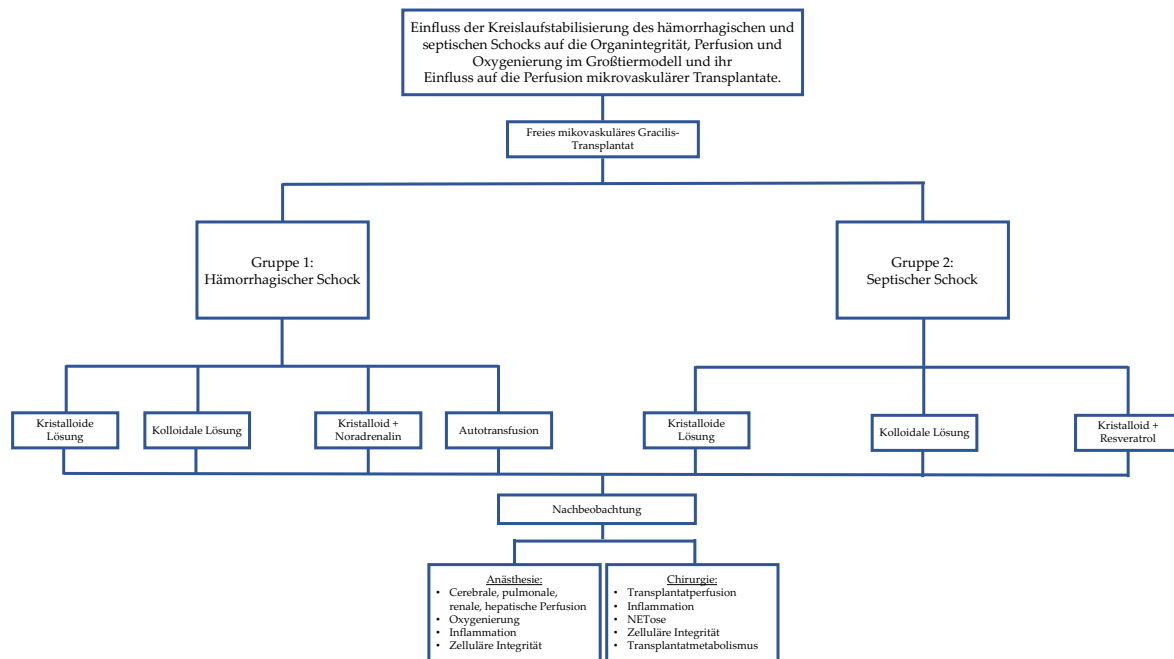


Abbildung 4: Schematischer Aufbau des Gesamtversuchs.

Der Aufbau des Gesamtversuches ist in Abbildung 4 schematisch dargestellt. Die vorliegende Arbeit behandelt ausschließlich den linken Versuchsarm des septischen Schocks (Gruppe 2). Die Untersuchungen hinsichtlich des hämorrhagischen Schocks (Gruppe 1) sind kein Bestandteil dieser Arbeit.

2.3 Genehmigung der Tierversuche

Alle Versuche wurden mit der Genehmigung (Antragsnummer 23 177-07 / G 21-1-080) des Landesuntersuchungsamts Rheinland-Pfalz (Koblenz, Deutschland) im Großtier-Versuchslabor der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Langenbeckstraße 1, Mainz, Deutschland) von zertifiziertem, geschulten und erfahrenem Personal durchgeführt. Die experimentellen Protokolle wurden gemäß den Vorgaben der Richtlinie 2010/63/EU des Europäischen Parlaments und

des Rates vom 22. September 2010 zum Schutz von Tieren, die für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden, umgesetzt. Darüber hinaus wurde stets die „PHS Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals“ (NIH-Publikation Nr. 15–8013, überarbeitet 2015; <https://olaw.nih.gov/policies-laws/phs-policy.htm>) eingehalten.

2.4 Versuchstiere und Tierhaltung

Als Versuchstiere wurden männliche, deutsche Landrasseschweine (*sus scrofa domestica*) im Alter von zehn bis zwölf Wochen sowie einem Gewicht von $31 \pm 1,9$ kg verwendet. Alle Tiere wurden von einem lokalen Landwirt (Lindenhof Eisenmenger) in Rheinland-Pfalz gezüchtet und gehalten.

2.4.1 Vorbereitung und Transport der Tiere

Alle Versuchstiere wurden zur Stressvermeidung so lange wie möglich in ihrer gewohnten Umgebung belassen. Sechs Stunden vor Versuchsbeginn erfolgte die Nahrungsrestriktion, um die Aspirationsgefahr bei der Intubation zu verringern. Wasser war allen Versuchstieren zu jederzeit ad libitum zugänglich. Am Versuchstag wurden die Tiere mittels intramuskulärer Injektion von Azaperon und Ketamin (4 mg/kg KG) sediert und vom Landwirt mit Begleitung eines Tierarztes vom Translational Animal Research Center (TARC) in Mainz unter kontinuierlichem peripheren Sauerstoffmonitoring ins Versuchslabor transportiert.

2.4.2 Anästhesie und Narkoseeinleitung:

Nach Übernahme des Tiers im Versuchslabor erfolgte die Anlage einer peripheren Venenverweilkanüle der Größe 22 G in die Vena auricularis. Anschließend wurde das Schwein auf dem Operationstisch in Rückenlage gelagert, die Beine mit Schlaufen fixiert und unter Maskenbeatmung eine total intravenöse Anästhesie (TIVA) durch Injektion von Fentanyl (4 µg/kg KG), Propofol (4 mg/kg KG) eingeleitet. Zur Atemwegssicherung erfolgte die endotracheale Intubation fiberoptisch oder mittels direkter Videolaryngoskopie unter Muskelrelaxierung durch einmalige intravenöse Gabe von Atracurium (0,5 mg/kg KG). Bei überstrecktem Kopf konnte nach Darstellung der Epiglottis ein Standard-Tubus mit einem Innendurchmesser von 6,5 mm unter Sicht in die Trachea

eingbracht und die korrekte Tubuslage durch Kapnometrie und Auskultation verifiziert werden. Die Beatmung wurde als volumenkontrollierte Beatmung mit einem Tidalvolumen von 8 ml/kg, einem Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) von 5 mbar und einem Spitzendruck (Ppeak) von 30 mbar, fraction of inspired oxygen of 0.4; inspiration to expiration ratio of 1:2, unter Regulation der Atemfrequenz zur Erreichung von kontinuierlichen endexpiratorischen CO₂-Werte < 6 kPa (45 mmHg), durchgeführt. Abschließend wurde eine Magensonde mit Drainagebeutel eingeführt und ein zweiter peripherer großlumiger Venenzugang (18 G) etabliert. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte durch intravenöse Gabe von Propofol (5 – 10 mg/kg/h) und Fentanyl (0,1 – 0,2 µg/kg/h). Die Körperkerntemperatur wurde durch Anlage eines rektalen Thermometers kontinuierlich überwacht.

2.4.3 Instrumentierung

Die Instrumentierung erfolgte gemäß einem standardisierten Vorgehen unter Einhaltung steriler Arbeitsweisen. Nach Einleitung der Narkose wurde eine weitere großlumige Venenverweilkanüle (18 G) im Bauchbereich eingebracht. Zur kontinuierlichen Überwachung aller kreislaurelevanten Parameter war die Anlage sowohl zentralvenöser als auch zentralarterieller Zugänge notwendig. Hierfür wurden Schleusen in der linken Vena femoralis und linken Arteria femoralis unter Ultraschallkontrolle positioniert. Nach Desinfektion und Abdeckung der Punktionsstelle wurden die Zielgefäße unter Verwendung speziell zusammengestellter ZVK-Lege-Sets ultraschallgestützt dargestellt und punktiert. Entsprechend der Seldinger-Technik wurde ein Führungsdraht eingebracht, die Punktionskanüle entfernt, der Stichkanal mittels Dilatator erweitert und, nach Stichinzision der Haut, die Schleuse eingebracht. Über die venöse Schleuse wurde ein dreilumiger Swan-Ganz-Ballonkatheter unter Vorschieben über den rechten Vorhof und die rechte Herzkammer in der Arteria pulmonalis positioniert. Dies ermöglicht die Messung des pulmonalarteriellen Drucks sowie des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCWP, Pulmonary Capillary Wedge Pressure). Das erweiterte hämodynamische Monitoring erfolgte über ein Pulse Contour Cardiac Output (PiCCO) – System, welches über die arterielle Schleuse, ebenfalls unter Anwendung der Seldinger-Technik, eingebracht wurde. Parallel wurde die invasive Blutdruckmessung kontinuierlich über die Arteria femoralis

durchgeführt. Für die kontinuierliche Messung der Körpertemperatur wurde ein Klebesensor am Schwanz der Tiere angebracht.



Abbildung 5: Versuchstier in Rückenlage mit fixierten Extremitäten nach abgeschlossener Instrumentierung sowie mit einliegender arterieller und venöser Schleuse in der linken Leiste und peripherer Venenverweilkanüle am rechten Abdomen.

2.5 Überwachung physiologischer Parameter

2.5.1 Baseline Monitoring

Während des gesamten Versuchszeitraums wurden verschiedene physiologische Parameter kontinuierlich überwacht und dokumentiert, um eine detaillierte kardiovaskuläre und respiratorische Überwachung des Versuchstieres sicherzustellen. Hierzu zählten folgende Parameter:

- Herzfrequenz
- Atemfrequenz
- Beatmungsparameter: Atemminutenvolumen; Beatmungsdruck; endexpiratorischer CO₂-Partialdruck (etCO₂); Spitzendruck (Ppeak); mittlerer Atemwegsdruck (Pmean) und positiver endexpiratorischer Druck

- Inspiratorische Sauerstofffraktion
- Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung
- Intraarteriell invasiv gemessener Blutdruck (systolisch, diastolisch, mittlerer arterieller Blutdruck (MAP))
- Pulmonalarterieller Druck
- Zentralvenöser Druck
- Körperkerntemperatur

Die Daten wurden mithilfe eines Datex-Ohmeda S/5-Monitors erfasst und digital gespeichert. Weiterhin wurden regelmäßig sowohl arterielle als auch venöse Blutgasanalysen durchgeführt (siehe Tabelle 1), welche die Messung von pH-Wert, Kohlendioxidpartialdruck ($p\text{CO}_2$), Sauerstoffpartialdruck ($p\text{O}_2$), Sauerstoffsättigung (SO_2), Base Excess (BE), Bikarbonat (HCO_3^-), Kalziumionen (Ca^{2+}), Kaliumionen (K^+), Natriumionen (Na^+), Chloridionen (Cl^-), Glukose, Laktat und der verschiedenen Hämoglobin (Hb)-Konzentrationen (oxygeniertes Hämoglobin (FO_2Hb), carboxyliertes Hämoglobin (FCOHb), reduziertes Hämoglobin (FHHb) und methyliertes Hämoglobin (FMETHb)) beinhalteten. Abschließend wurden außerdem die Laufraten der verabreichten Medikamente kontinuierlich überwacht und dokumentiert.

2.5.2 Erweitertes Hämodynamisches Monitoring

Darüber hinaus kam zur erweiterten hämodynamischen Überwachung ein PiCCO-System zum Einsatz, welches zwei Technologien kombiniert: die arterielle Pulsconturanalyse und die transpulmonale Thermodilution. Hierüber wird eine Echtzeitmessung von Herzzeitvolumen (HZV), Schlagvolumenindex (SVI) und Herzindex (CI) sowie die Beurteilung von hypo- oder hyperdynamen Kreislaufzuständen ermöglicht. Dabei erfordert die transpulmonale Thermodilution eine regelmäßige Kalibrierung, bei der über den zentralvenösen Katheter (ZVK) ein definierter Bolus gekühlter isotonischer Kochsalzlösung (10 ml, 4°C) injiziert wird. Dieser Bolus durchläuft das rechte Herz, die Lunge, das linke Herz und gelangt abschließend in den systemischen Kreislauf. Gleichzeitig zeichnet der PiCCO-Katheter den hieraus resultierenden Temperaturverlauf und damit die

Thermodilutionskurve auf, aus der sich das Herzzeitvolumen berechnen lässt. Weiterhin wurden während der Thermodilution statische hämodynamische Parameter wie der globale enddiastolische Volumenindex und das extravaskuläre Lungenwasser errechnet. Zur Steigerung der Messgenauigkeit wurden drei aufeinanderfolgende Messungen durchgeführt und deren Mittelwert zur weiteren Auswertung herangezogen.

2.6 Freier, mikrovaskulärer Gewebetransfer

2.6.1 Operationsvorbereitung und anatomische Grundlagen

Nach dem Erreichen einer ausreichenden Anästhesietiefe wurden die bereits in Rückenlage befindlichen Tiere in gelagert, wobei die rechte obere und untere Extremität vollständig abduziert und mit Bandagen fixiert wurde. In Projektion auf die Haut erfolgte das Einzeichnen der anatomische Landmarken, einschließlich der Vasa iliaca externa und femoralis, des Musculus gracilis, der Hautinsel und des Leistenbandes (Abbildung 6 A). Der erstmals von Finseth und Zimmerman im Jahr 1979 beschriebene myokutane Gracilislappen [82], erhält seine Blutversorgung über einen kleinen Abgang aus der A. iliaca externa (EIA) (Abbildung 6 E und F) [83-85], welche wiederum direkt kranial des Leistenbandes aus der Aorta abdominalis (AO) abgeht. Ungefähr sechs bis sieben Zentimeter distal von der Gefäßbifurkation teilt sich die EIA in die tiefe (DFA) und die oberflächliche Oberschenkelarterie (EFA), die sich begleitet von der Vena saphena (SV) weiter als A. saphena (SA) fortsetzt [86, 87]. Die oberflächlich verlaufende A. saphena ist gut an der Oberschenkelinnenseite in Richtung der proximalen Tibia zu palpieren. Ebenso kann ihre Lage mittels Ultraschall oder Dopplersonographie bestätigt werden. Alle Operationen wurden an der rechten Körperhälfte durchgeführt. Die Entnahmestelle und Empfängerstelle lagen somit immer ipsilateral zueinander. Dabei hat die Wahl der Operationsseite allerdings keinen Einfluss auf das chirurgische Verfahren oder dessen Ergebnis und erfolgte lediglich aufgrund technischer und struktureller Gegebenheiten. Für die Operation wurde ein Set an chirurgischem Grundinstrumentarium, ein monopolarer und bipolarer Kauter sowie mikrochirurgische Instrumente verwendet. Weiterhin wurden von den Operateuren Lupenbrillen mit einer 3-fachen optische Vergrößerung für die

Präparation des Transplantats und Lupenbrillen mit einer 5,4-fachen optischen Vergrößerung für die Naht der Mikroanastomose verwendet.

2.6.2 Heben des Transplantats an der Entnahmestelle (Leiste):

Die initiale Hautinzision erfolgte entlang des mediokaudalen Randes der definierten Hautinsel sowie entlang des unteren Randes des Musculus gracilis (GM). Um ein Abscheren der Hautinsel und damit die potenzielle Verletzung von Hautperforatoren zu verhindern, wurde die tiefe Muskelfaszie in Abständen von jeweils 2 cm mit Nähten (Vicryl 3-0) an der Hautinsel fixiert. Für die tiefe, subfasziale Präparation dienten die Vasa saphena als Leitstruktur zur Identifikation der EIA und EIV. Obwohl die Literatur eine hohe Variabilität im Verlauf der SV und SA sowie anatomische Varianten beschreibt [83], konnten diese Gefäße bei allen im Rahmen dieser Studie operierten Tieren nachgewiesen und als zuverlässige Leitstruktur verwendet werden. Das Transplantat konnte nach Ligatur der distalen SA und SV sowie des medialen, nicht-dominanten Gefäßstiels vollständig mobilisiert werden (Abbildung 6 C und D) und wies eine durchschnittliche Größe von 10 cm x 8 cm auf. Im weiteren Verlauf wurde der dominante zentrale, laterale Gefäßstiel aufgesucht. Hierfür erfolgte die Präparation und Freilegung der EIA und EIV bis zum Leistenband (Abbildung 6 E und F). Bis zur vollständigen Freilegung der Empfängerstelle in der Axilla blieb das Transplantat durch sein Stielgefäß perfundiert. Zur Reduktion der Operationszeit stellte ein zweites Operationsteam parallel die Anschlussgefäße in der Empfängerregion dar. Abschließend erfolgte das endgültige Absetzen des Transplantats durch einen partiellen Verschluss der EIA und EIV mit einer gekrümmten Bulldog-Klemme. Hierdurch konnte das Stielgefäß unter Präparation einer Spindel aus der Gefäßwand abgesetzt werden, während gleichzeitig die Durchblutung der Extremität für den restlichen Versuchszeitraum über die verbliebenen Gefäßstrukturen sichergestellt war (Abbildung 7 A – D). Im Anschluss an die Durchtrennung der Stielgefäße und der damit abgeschlossenen Präparation des Gracilis-Transplantats wurde eine handelsüblicher zentralvenösen Katheters in das venöse Stielgefäß eingelegt und gummielastisch mittels Gefäßschlingen fixiert (Abbildung 9 A). Anschließend wurde der Lappen sofort mit 10–15 mL Heparin (500 mg/mL) in einer 0,9% Natriumchlorid-Lösung (1:5) gespült.

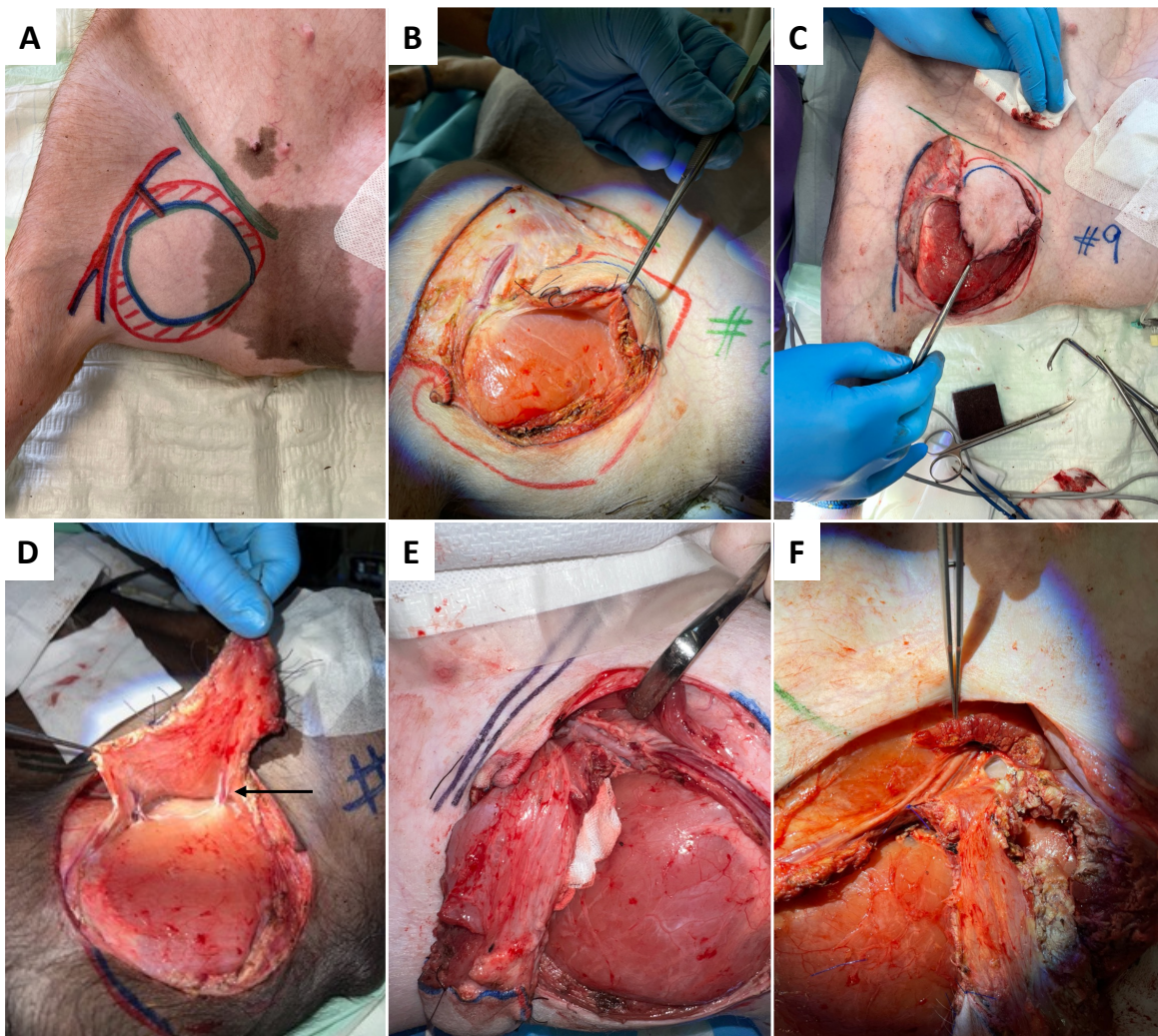


Abbildung 6: Anästhesiertes und intubiertes Schwein in Rückenlage mit abduzierten, mittels Bandagen fixierten Gliedmaßen. Anatomisch relevante Strukturen wurden zur Orientierung farblich auf die Haut projiziert: das Leistenband (grün), der Musculus gracilis (rot schraffiert), die Hautinsel (blau) sowie der Gefäßstiel des Transplantats (A). Die chirurgische Lappenpräparation beginnt mit dem Hautschnitt entlang des mediokaudalen Randes der Hautinsel (B), gefolgt von der subfaszialen Präparation des Lappens nach laterokraniel (C). Die Durchtrennung der medialen Gefäße ist in (D) dargestellt, gefolgt von der Freilegung des Gefäßstiels an der laterokranielen und Grenze (E, F).

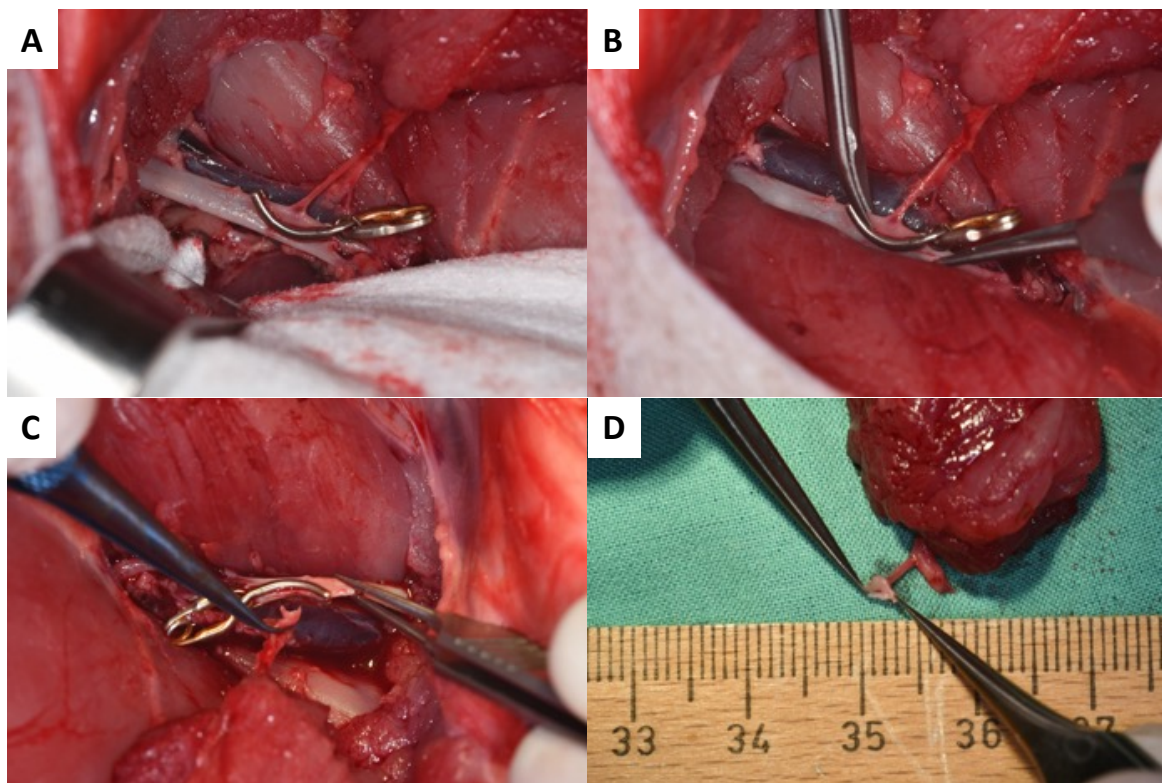


Abbildung 7: Präparation des arteriellen Stielgefäßes mit Darstellung der EIA (A), gefolgt von einer schrittweisen Dissektion unter Erhalt der Gefäßwand der EIA (B, C). Das arterielle Stielgefäß mit der spindelförmig ausgeschnittenen Gefäßwand der EIA ist in (D) abgebildet.

2.6.3 Darstellung der Anschlussgefäße in der Empfängerregion (Axilla)

Aufgrund ihrer guten Zugänglichkeit und des geeigneten Gefäßdurchmessers wurde die Axilla als bevorzugte Empfängerstelle ausgewählt. Die Operationszeit wurde durch einen Zwei-Team-Ansatz mit simultaner Präparation des Lappens sowie Freilegung der axillären Empfängergefäße minimiert. Die Hautinzision erfolgte senkrecht zum Faserverlauf des Musculus pectoralis major, gefolgt von dessen partieller Durchtrennung, um einen Zugang zur Axilla zu ermöglichen (Abbildung 8 A und B). Hieran schloss sich die Mobilisierung und Liberalisierung der Arteria axillaris auf einer Länge von etwa 4 – 5 cm an (Abbildung 8 C). Kleinere Gefäßabgänge wurden unter der Verwendung von Gefäßclips ligiert.

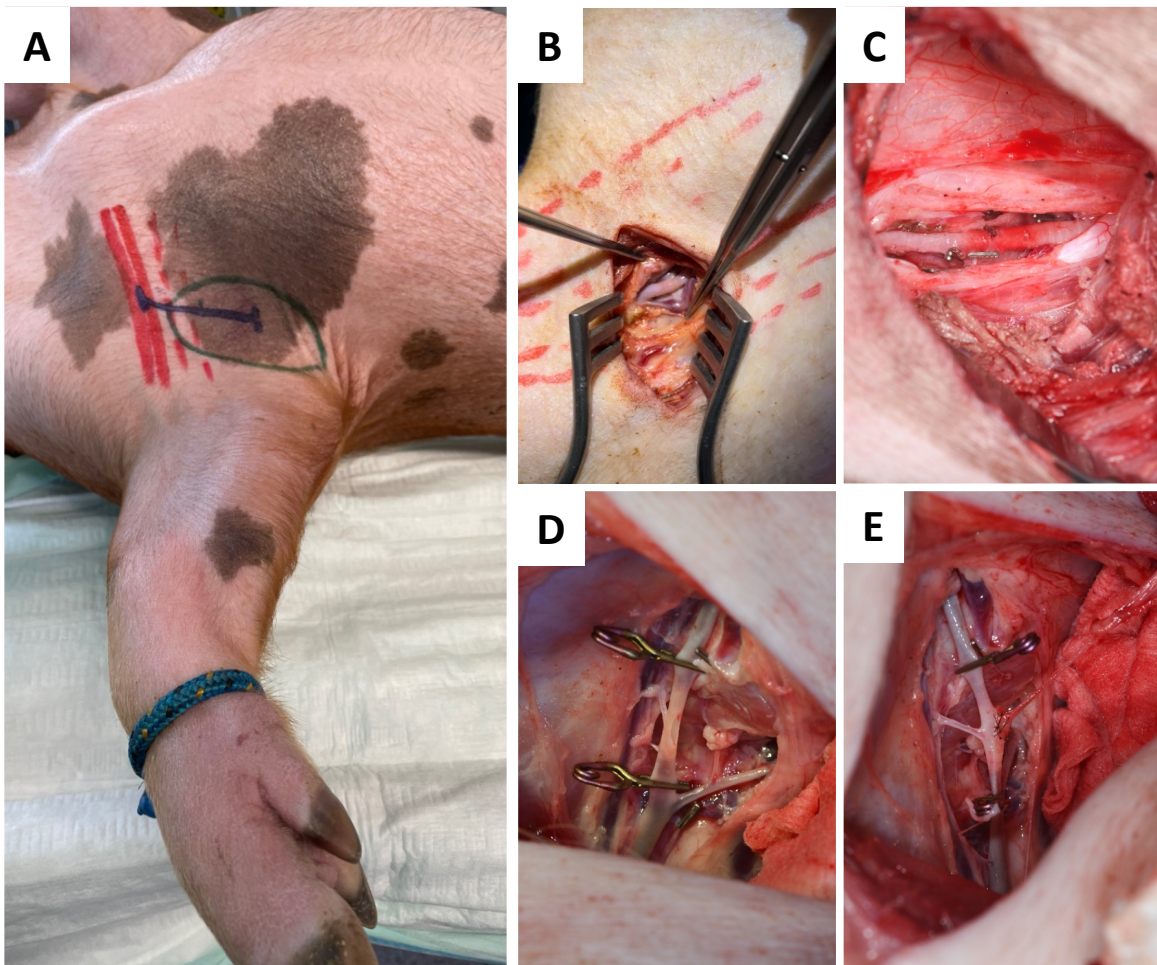


Abbildung 8: Schematische Markierungen zur Darstellung der Axilla (grün), des Musculus pectoralis (rot) und des Inzisionsverlaufs (blau) (A) zur Freilegung und Liberalisierung der Arteria axillaris (B). Nach Mobilisierung der axillären Empfängerarterie (C) erfolgte eine mikrochirurgische End-zu-Seit-Anastomose (D, E).

2.6.4 Mikrovaskuläre Gefäßanastomose

Der mikrovaskuläre Anschluss des Transplantats an der Empfängerstelle erfolgte durch mikrochirurgische Naht einer End-zu-Seit-Anastomose der Stielarterie mit der A. axillaris (Ethilon 10-0). Im Gegensatz dazu wurde das venöse Blut kontinuierlich über den einliegenden venösen Katheter abgeleitet und in einem handelsüblichen Bluttransfusionsbeutel mit Citratzusatz gesammelt. Das Blut wurde zur Vermeidung von Embolien zuerst filtriert und anschließend retransfundiert. Während des gesamten Experiments erfolgte die Quantifizierung des gesammelten Gesamtblutvolumens.

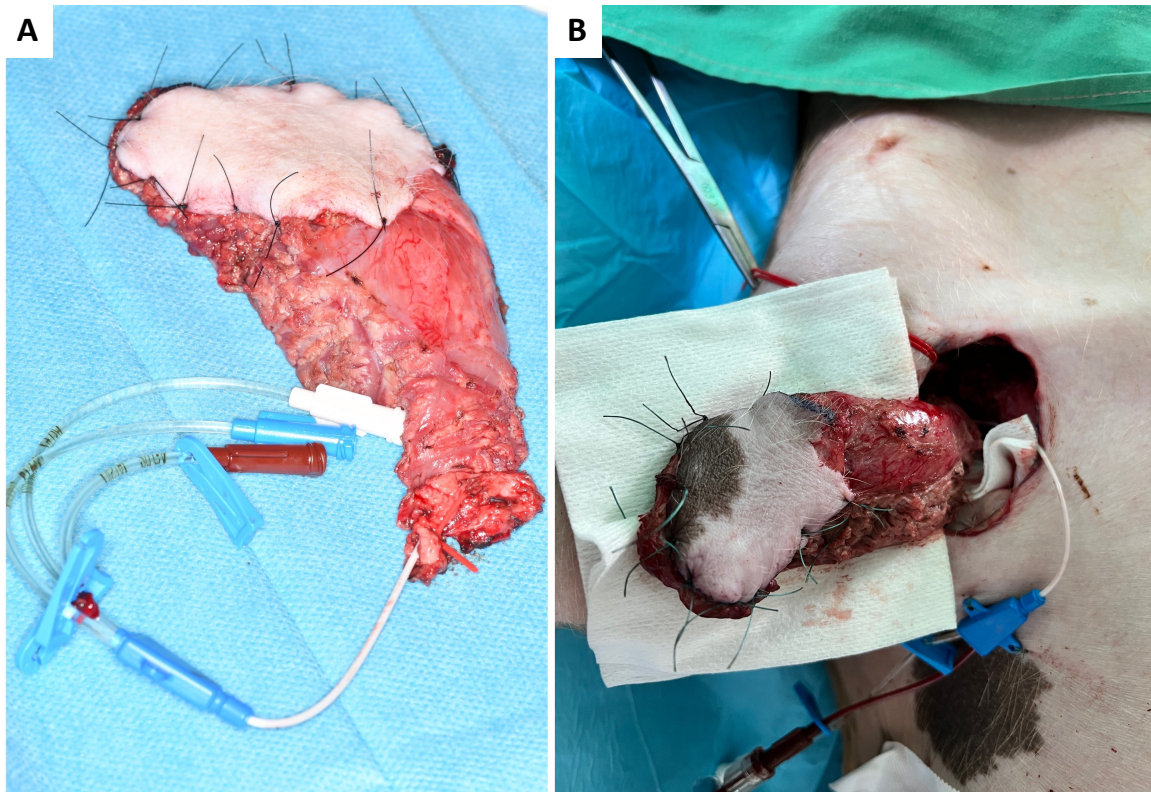


Abbildung 9: Präparierter myokutaner Gracilis-Lappen mit katheterisiertem venösem Stielgefäß und Fixierung mittels elastischem Gummiband (rote Gefäßschlinge) vor (A) und nach der arteriellen End-zu-Seiten-Anastomose an die Arteria axillaris (B).

2.7 Schockversuche

Nach der Reperfusion des Transplantats und somit erfolgreichem Abschluss der Operation wurde im nächsten Schritt gezielt ein Schockzustand induziert. Im Rahmen des ersten Versuchsabschnitts wurde ein hämorrhagischer Schock herbeigeführt, während das Versuchstier im zweiten Teil des Versuchs in einen septischen Schock versetzt wurde.

Anmerkung: Die Ergebnisse des hämorrhagischen Schocks sind explizit nicht Gegenstand dieser Arbeit und werden daher über die Schockdefinition hinaus nicht weiter erläutert.

2.7.1 Hämorrhagischer Schock

Die Induktion des hämorrhagischen Schocks erfolgte durch kontrollierten Blutverlust bis zu einer Verringerung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) auf < 45 mmHg sowie einer Absenkung des Herzzeitvolumens um 60 % gegenüber den Ausgangswerten. Dabei betrug der Blutverlust 35 – 40 ml/kg Körpergewicht, was in einer Kombination aus relevantem Volumenverlust und hämodynamischer Verschlechterung resultiert. Die Schockphase

wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten aufrechterhalten, bevor die kreislaufstabilisierende Therapie eingeleitet wurde, welche je nach Behandlungsgruppe eine von vier verschiedenen Volumenersatzstrategien umfasste:

- Kristalloide Lösung (Sterofundin® ISO)
- Kolloidale Lösung (Gelafundin ISO 4%)
- Kristalloide Lösung + Katecholamin (Sterofundin® ISO + Norepinephrin)
- Autotransfusion (vollständiges Blut)

An die erfolgreiche Kreislaufstabilisierung, definiert durch einen suffizienten MAP-Anstieg, schloss sich eine Überwachungsperiode von weiteren vier Stunden an. Abschließend wurden die Versuchstiere in tiefer Allgemeinanästhesie durch zentralnervöse Bolusgabe von Propofol und Kaliumchlorid (20 ml 1 M Kaliumchlorid) euthanasiert.

2.7.2 Septischer Schock

Die Induktion des septischen Schocks erfolgte im Anschluss an die Transplantation (T1 – T4) durch kontinuierliche Infusion von Lipopolysaccharid. Das Protokoll umfasste eine Hochdosisinduktion von 150 µg LPS / kg Körpergewicht über einen Zeitraum von einer Stunde gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 15 µg / kg Körpergewicht pro Stunde für die verbleibende Versuchsdauer. Beginnend mit T5 wurde die Kreislaufstabilisierung entsprechend der randomisierten Gruppenzuteilung durch Infusion der folgenden Volumentherapien durchgeführt:

- Kristalloide Lösung (Sterofundin® ISO)
- Kolloidale Lösung (Gelafundin® ISO 4%)
- Kristalloide Lösung + Resveratrol (Sterofundin® ISO + Resveratrol)

Die Kreislaufstabilisierung wurde durch das Erreichen eines MAP > 60 mmHg definiert und markierte den Zeitpunkt T6. Daran schloss sich eine vierstündige Überwachungsphase mit stündlichen Messzeitpunkten (T7 – T9) an. Da im Rahmen eines eigenständigen Versuchsteils nach drei Stunden kontrollierte Perfusionsstörungen des Transplantats induziert wurden, ist die vierte Stunde der Überwachung nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Nach Abschluss der Beobachtungsphase erfolgte die Euthanasie der

Versuchstiere durch intravenöse Applikation von Propofol und Kaliumchlorid. Der Messzeitpunkt T10 bezieht sich dementsprechend bereits auf post mortem gewonnene Gewebeproben.

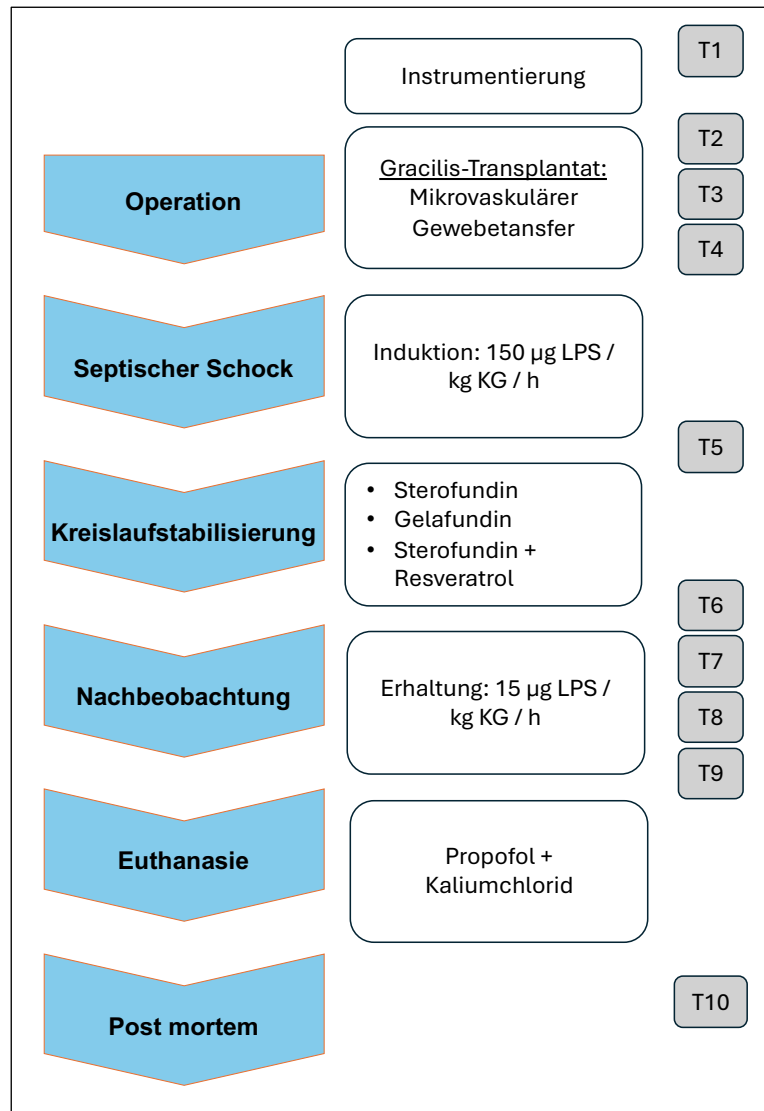


Abbildung 10: Schematische Übersicht des Versuchsablaufs mit Darstellung der Interventionen sowie der zugehörigen Messzeitpunkten.

Anmerkung: Obwohl es sich bei den genannten Infusionslösungen (Sterofundin® ISO und Gelafundin® ISO 4 %) um geschützte Markennamen handelt, werden diese in der vorliegenden Arbeit stellvertretend und synonym für kristalloide bzw. kolloidale Volumentherapien verwendet. Aufgrund ihrer weiten Verbreitung im deutschsprachigen Raum sind diese Bezeichnungen in der medizinischen Kommunikation etabliert.

2.8 Datenerhebung und diagnostische Verfahren

2.8.1 Lappenmonitoring

Die Überwachung der Transplantatperfusion und -vitalität erfolgte durch eine Kombination bildgebender, histologischer, molekularbiologischer und klinischer Verfahren. Die Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung wurden mittels HSI erfasst, während Gewebeproben zur histologischen Aufarbeitung sowohl intraoperativ als auch postoperativ entnommen wurden. Neben der Fixierung in Formalin wurden repräsentative Gewebeproben weiterhin für molekularbiologische Analysen kryokonserviert. Darüber hinaus wurden während des Versuchsverlaufs wiederholt venöse Blutproben über den einliegenden Katheter aus dem Transplantat entnommen. Die kontinuierliche klinische Evaluation des Transplantats erfolgte anhand makroskopischer Parameter wie Farbe, Rekapillarisation, Gewebeturgor und Temperatur. Die genauen Messzeitpunkte sind in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt.

2.8.2 Messzeitpunkte

Die Versuchsmessungen wurden zu fest definierten Zeitpunkten durchgeführt, um die dynamischen Veränderungen sowohl während der Operation als auch während und nach der Schock präzise zu erfassen. Hierfür wurden die folgenden Messzeitpunkte festgelegt:

Tabelle 1: Übersicht der Messzeitpunkte

T1	Beginn des Versuchs, Ausgangswerte vor Intervention
T2	Intraoperativ: nach der Lappenpräparation aber vor dem Absetzen des Gefäßstiels
T3	Intraoperativ: nach Transplantattransfer und arterieller Mikroanastomose, unmittelbar vor Gefäßöffnung und Reperfusion
T4	Intraoperativ: unmittelbar nach Wiederherstellung der Transplantatperfusion
T5	Ende der Schockphase und Beginn der Volumentherapie
T6	Kreislaufstabilisierung
T7	1 Stunde nach Stabilisierung (Beobachtungszeitraum)
T8	2 Stunden nach Stabilisierung (Beobachtungszeitraum)
T9	3 Stunden nach Stabilisierung (Beobachtungszeitraum)
T10	Post mortem

2.8.3 *Hämodynamische Parameter:*

Die Auswertung der zentralen hämodynamischen Parameter erfolgt durch die Anästhesie und ist somit nicht Gegenstand dieser Arbeit. Daher werden im Folgenden ausschließlich die Messungen beschrieben, die im Zusammenhang mit dem freien Transplantat stehen.

2.8.4 *Blutentnahme*

Zu den Zeitpunkten T3 bis T9 wurden venöse Blutproben sowohl aus dem Transplantat als auch aus dem zentralvenösen Zugang entnommen. Neben der Durchführung von BGAs, welche die in Kapitel 2.5.1 beschriebenen Parameter beinhalteten, wurden für nachfolgende Expressionsanalysen außerdem Serumproben unmittelbar nach der Blutentnahme und Zentrifugation bei 3000 G bei -80°C gelagert. Darüber hinaus dienten die venösen Blutproben der Analyse inflammatorischer Marker, insbesondere der Untersuchung von Neutrophil Extracellular Traps.

2.8.4.1 *Gewebeproben (Kryokonservierung)*

Gewebeproben von Haut und Muskel wurden sowohl aus dem Transplantat als auch aus Referenzgewebe der Leiste zu den Zeitpunkten T2, T4, T5, T6 und T10 entnommen. Die Proben wurden direkt in flüssigem Stickstoff kryokonserviert und bei -80°C bis zur weiteren Analyse gelagert.

2.8.4.2 *Gewebeproben (Formalinfixierung)*

An den Zeitpunkten T2 sowie T4 bis T10 wurden weiterhin formalinfixierte Gewebeproben von Haut und Muskel des Transplantats gesammelt, im Verlauf in Paraffin eingebettet und für immunhistochemische Färbungen vorbereitet. Zusätzlich wurden Proben der Arterie und Vene an den Zeitpunkten T2 und T10 sowie die Gefäßanastomose an T10 entnommen und analog weiterverarbeitet.

2.8.4.3 *Hyperspektralbildgebung*

In dieser Studie wurde das TIVITA® Tissue System objektiven Quantifizierung der Transplantatperfusion eingesetzt. Die Rohdaten der Hyperspektralkamera wurden mit computergestützten Algorithmen analysiert, die über spezifische hyperspektrale Signaturen für Moleküle wie Hämoglobin, oxygeniertes Hämoglobin und Wasser neben

einem Echtfarbenbild vier Pseudo-Farbbilder generierten, die die folgenden Gewebeparameter darstellen: StO₂ (0 – 100 %), NPI (0 – 1), THI (0 – 1), TWI (0 – 1).

2.8.5 Übersicht der erhobenen Parameter

Zur strukturierten Darstellung der im Rahmen dieser Studie durchgeführten Untersuchungen wurde eine schematische Übersicht aller relevanten Messungen erstellt. Abbildung 11 veranschaulicht den experimentellen Ablauf und fasst die in den vorangegangenen Kapiteln beschriebenen Messmethoden zusammen.

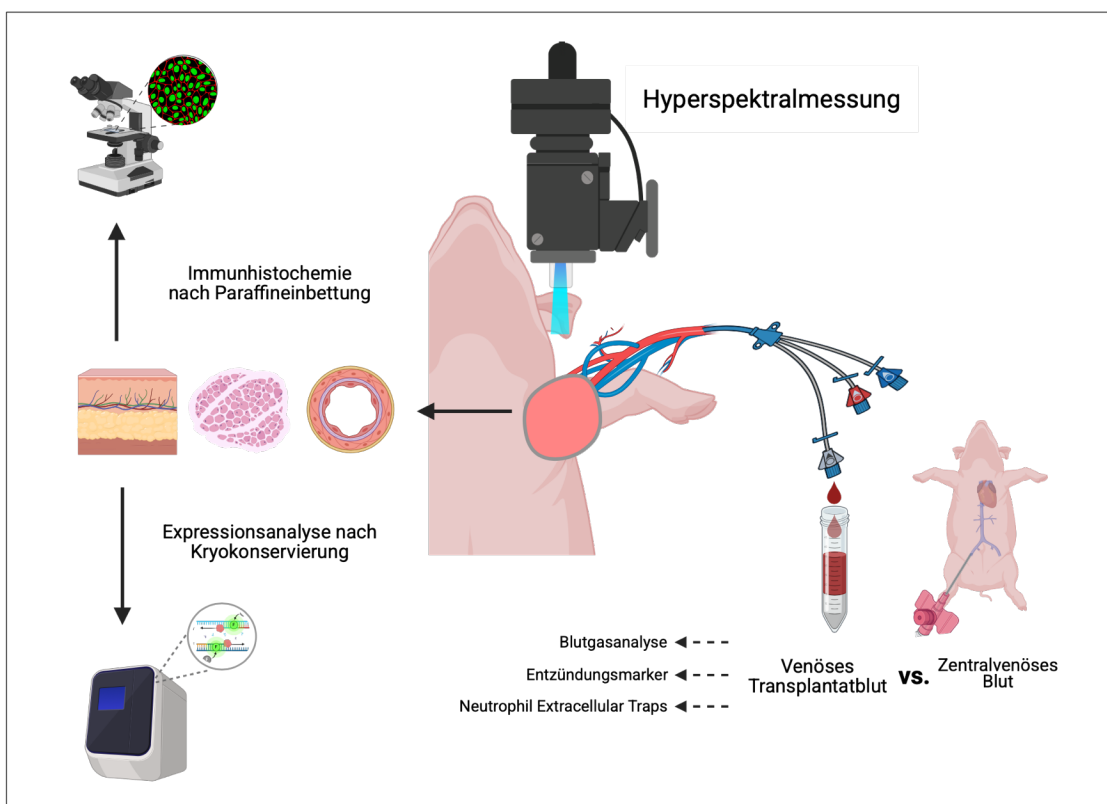


Abbildung 11: Schematische Darstellung des experimentellen Versuchsaufbaus. Ein freier myokutaner Gracilis-Lappen wurde von der Innenseite des rechten Oberschenkels entnommen und mikrochirurgisch in die Axilla transplantiert. Die arterielle Versorgung erfolgte durch eine End-zu-Seiten-Anastomose an die Arteria axillaris, während das venöse Transplantatblut über einen Katheter ausgeleitet und für wiederholte Blutentnahme genutzt wurde. Transplantatvenöse Blutproben wurden mit zentralvenösen verglichen. Zusätzlich erfolgte eine kontinuierliche Überwachung der Transplantatperfusion mittels Hyperspektralbildgebung. Weiterhin wurden während und nach Abschluss des Versuchs Gewebeprobe von Haut, Muskel und Gefäßen für histologische und molekularbiologische Analysen entnommen. Abbildung erstellt mit BioRender.

2.9 Organentnahme

Nach Abschluss des Experiments wurde der Tod der Versuchstiere anhand folgender Kriterien verifiziert: fehlende Blutdruckamplitude (invasiv gemessen), fehlender

endexpiratorischer CO₂-Wert und Asystolie im EKG über einen Zeitraum von mindestens einer Minute. Anschließend wurde der Tisch gekippt und die Versuchstiere bluteten über die in der Leiste einliegenden Schleusen aus. Post mortem erfolgte die Entnahme von Organproben aus Gehirn, Herz, Lunge, Leber, Niere, Darm und Milz. Die Proben wurden unmittelbar in flüssigem Stickstoff kryokonserviert und bei -80°C bis zur weiteren Untersuchung gelagert.

2.10 Umfang der ausgewerteten Daten

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt ausschließlich auf der Untersuchung der Auswirkungen eines septischen Schocks auf freie, mikrovaskuläre Transplantate. Systemische Veränderungen sowie der Einfluss des hämorrhagischen Schocks sind somit nicht Gegenstand dieser Auswertung und werden separat behandelt. Aufgrund des umfangreichen Projektvolumens konzentriert sich die vorliegende Arbeit auf die mittels Hyperspektralbildgebung und Blutgasanalyse erhobenen Daten. Diese werden im Hinblick auf die Auswirkungen der Operation, des septischen Schocks und der verschiedenen therapeutischen Interventionen auf die Transplantatperfusion und -vitalität ausgewertet. Alle weiteren Untersuchungen, einschließlich der Analysen von Blut- und Gewebeproben, inflammatorischen Markern sowie die Untersuchung gezielt induzierter Perfusionstörungen, erfolgen im Rahmen eigenständiger Publikationen.

2.11 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der erhobenen Daten wurde mit den Softwarepaketen GraphPad Prism 9.0 (GRAPHPAD SOFTWARE, LLC, Boston, USA), G*Power 3.1 (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland), Excel 16.76 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) and SPSS Statistics 29 (IBM Deutschland GmbH, Böblingen, Deutschland) durchgeführt. Die Signifikanzschwelle wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Alle dargestellten Daten werden als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts (SEM) angegeben. Für die graphische Darstellung wurden einheitliche Farben verwendet: Sterofundin in blau, Gelafundin in orange, Sterofundin + Resveratrol in grün und die Kontrollgruppen (abdominelle Haut bei HSI oder zentralvenöses Blut bei BGA) in schwarz. Im Folgenden

werden die statistischen Untersuchungen der Ergebnisse der HSI und BGA im Detail erläutert.

2.11.1 Hyperspektralbildgebung

Für die statistische Auswertung der Hyperspektral-Daten erfolgte die Differenzierung von zwei Hauptphasen: Operation und Therapiephase.

Effekt der Operation: Für den Vergleich zwischen Transplantat und abdomineller Haut (Kontrolle) war eine Varianzanalyse (Analysis of Variance, ANOVA) mit Messwiederholungen nicht geeignet, da der Basiswert T1 in der Kontrollgruppe während der Operation dupliziert wurde. Stattdessen wurde der Effekt der Operation untersucht, indem die intraoperativen Zeitpunkte (T2–T4) innerhalb der chirurgischen Gruppe mit dem initialen Basiswert (T1) mittels multipler zweiseitiger T-Tests verglichen wurden.

Therapiephase: Die Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen (Sterofundin, Gelafundin, Sterofundin + Resveratrol) wurden mithilfe eines Mixed-Effects-Model unter Verwendung der eingeschränkten maximalen Wahrscheinlichkeit (Restricted Maximum Likelihood, REML) untersucht. Der Vorteil gegenüber einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (Zwei-Wege-ANOVA) besteht in der Robustheit gegenüber fehlenden Messwerten, ohne unvollständige Datensätze vollständig auszuschließen. Auf diese Weise wurden die Effekte von Zeit, Therapie und Interaktion zwischen Therapie und Zeit analysiert. Bei Auftreten eines signifikanten Einflusses eines dieser Parameter erfolgte die post-hoc Analyse einzelner Messzeitpunkte als paarweiser Vergleich mittels Tukey-Test. Weiterhin wurden gruppenspezifische Vergleiche zwischen dem Transplantat und der abdominalen Haut für jede Therapiegruppe (Sterofundin, Gelafundin, Resveratrol) separat durchgeführt. Auch hier wurde ein Mixed-Effects-Model verwendet, um die Effekte von Zeit, Therapie und ihrer Interaktion zu bewerten, gefolgt von post-hoc Tukey-Tests einzelner Messzeitpunkte.

2.11.2 Blutgasanalyse:

Die Auswertung der Ergebnisse der Blutgasanalysen wurden ebenfalls in zwei Phasen durchgeführt: Baseline und Therapiephase.

Baseline: Unterschiede der Blutgasparameter zwischen den Therapiegruppen (Sterofundin, Gelafundin, Resveratrol) wurden mithilfe einer univariaten Varianzanalyse (One-Way ANOVA) untersucht.

Therapiephase: Potenzielle Unterschiede zwischen den Therapiegruppen (Sterofundin, Gelafundin, Sterofundin + Resveratrol) wurden wie bei der Auswertung der Hyperspektralbildgebung mittels Mixed-Effects-Model unter Einbeziehung der REML auf Signifikanz untersucht. Auch hierbei wurde der Einfluss von Zeit, Therapie und Interaktion zwischen Therapie und Zeit analysiert. Post hoc Vergleiche wurden mittels Turkey-Test durchgeführt. Abschließend wurden der Einfluss von Zeit, Therapie und Interaktion zwischen Therapie und Zeit gruppenspezifisch für jede Therapiegruppe (Sterofundin, Gelafundin, Resveratrol) auf die Unterschiede zwischen venösem Transplantatblut und zentralvenösem Blut mittels Mixed-Effects-Model mit REML und post hoc Turkey-Test analysiert.

2.12 Fallzahlen

Im Rahmen der Gesamtversuchs wurden 73 Versuchstiere eingeschlossen. Hiervon entfielen fünf Tiere auf die Etablierungs- und Dosisfindungsversuche, wovon eines aufgrund technischer Komplikationen ausgeschlossen werden musste. Jeweils 34 Versuchstiere wurden den Versuchssarmen des hämorrhagischen und septischen Schocks zugeordnet. Für den septischen Schock lassen sich die bereits beschriebenen Therapiegruppen wie folgt differenzieren: Sterofundin (n = 10); Gelafundin (n = 11); Resveratrol (n = 10). Sowohl im Rahmen des hämorrhagischen Schocks als auch des septischen Schocks mussten jeweils drei Versuchstiere aufgrund von kardiovaskulärem Versagen, methodischer oder operativer Komplikationen ausgeschlossen und durch Wiederholungsversuche ersetzt werden.

3 Ergebnisse

3.1 Etablierung des Versuchsmodells

Zur Validierung des Versuchsmodells und der Messmethodik wurde im Rahmen von Etablierungsversuchen an vier Versuchstieren der beschriebene mikrovaskuläre Gewebetransfer durchgeführt. Unmittelbar nach erfolgreicher Gefäßanastomose erfolgte der Vergleich von venösen Blutproben aus dem Transplantat und zentralvenösen Blutproben mittels Blutgasanalyse.

3.1.1 Einfluss der Ischämiephase auf den Säure-Basen-Haushalt im Transplantat

Die Ischämie während des Lappentransfers führte zu einem signifikanten Abfall des pH-Werts ($p = 0,037$), einem Anstieg der Laktatkonzentration ($p = 0,014$) sowie einer Reduktion der Bikarbonatkonzentration ($p = 0,016$) im venösen Transplantatblut verglichen mit zentralvenösem Blut (Abbildung 12 A – C). Im Gegensatz hierzu zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich Kohlendioxidpartialdruck ($p = 0,2$), Sauerstoffpartialdruck ($p = 0,2$) oder Sauerstoffsättigung ($p = 0,1$) wie in Abbildung 12 D–F dargestellt.

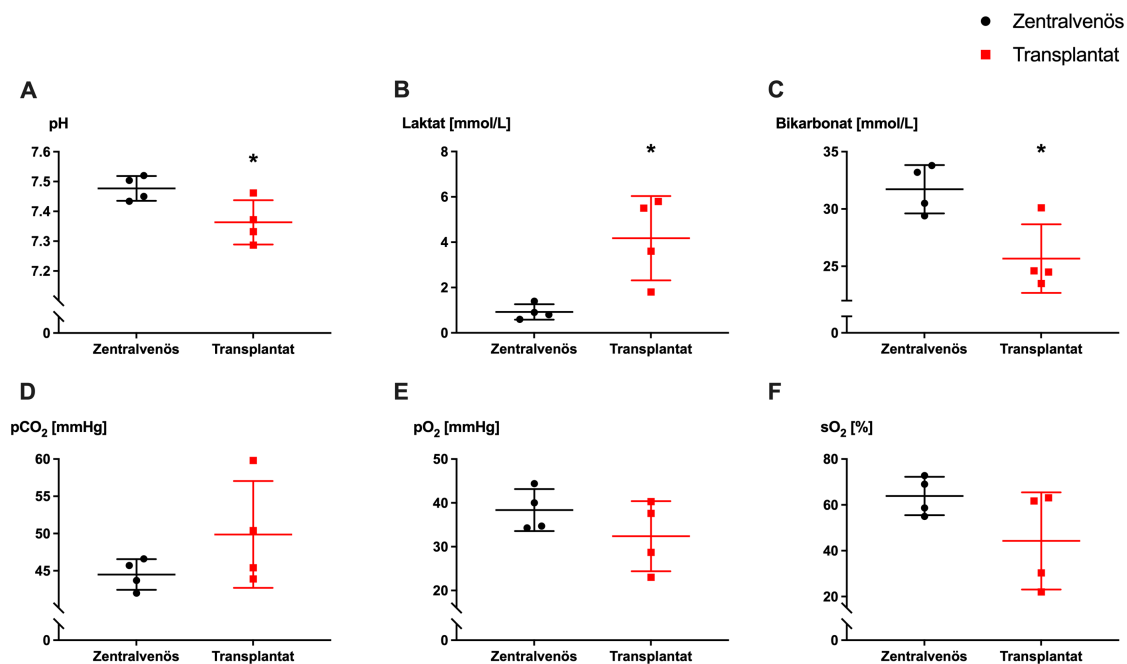


Abbildung 12: Intraoperative Blutgasanalyse mit simultaner Probenentnahme von venösem Transplantatblut (rot) und zentralvenösem Blut (schwarz) unmittelbar nach Reperfusion. Analysiert wurden der pH-Wert (A), die Konzentrationen von Laktat (B) und Bikarbonat (C), sowie die partiellen Drücke von Kohlendioxid (pCO₂) (D) und Sauerstoff (pO₂) (E), ebenso wie die Sauerstoffsättigung (sO₂) (F). Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. Stichprobengröße: $n = 4$. * $p < 0,05$ im Vergleich zum zentralvenösen Blut.

3.1.2 Einfluss der Ischämiephase auf die Elektrolytkonzentrationen im Transplantat

Die Ischämie während des freien Gewebetransfers führte zu einem signifikanten Anstieg der Kalium- ($p = 0,016$), Natrium- ($p = 0,003$) und Chloridkonzentrationen ($p = 0,007$) im venösen Transplantatblut im Vergleich zu zentralvenösen Blut. Im Gegensatz dazu zeigte sich eine signifikant erniedrigte Kalziumkonzentration im Transplantat ($p = 0,008$; Abbildung 13 A–D).

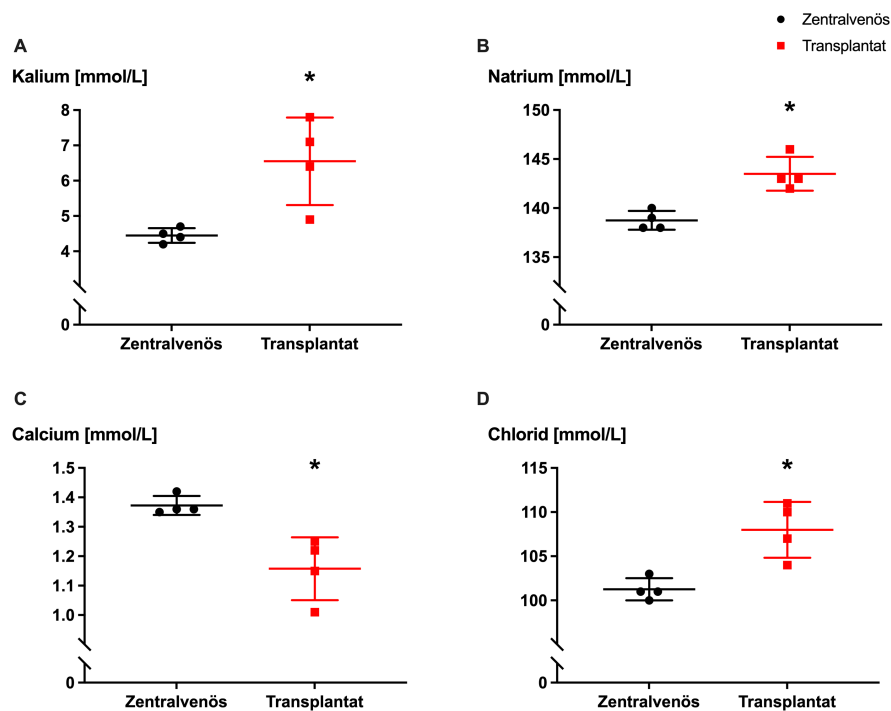


Abbildung 13: Intraoperative Blutgasanalyse mit simultaner Probenentnahme von venösem Transplantatblut (rot) und zentralvenösem Blut (schwarz) unmittelbar nach Reperfusion. Analysiert wurden die Konzentrationen von Kalium (A), Natrium (B), Kalzium (C) und Chlorid (D) mittels Blutgasanalyse. Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Stichprobengröße: $n = 4$. * $p < 0,05$ im Vergleich zum zentralvenösen Blut.

3.1.3 Einfluss der Ischämiephase auf Hämoglobintypen und -konzentrationen im Transplantat

Die Blutgasanalyse zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Transplantatblut und dem zentralvenösen Blut hinsichtlich der Hämoglobinkonzentration ($p = 0,3$), des Anteils an oxygeniertem Hämoglobin ($p = 0,1$), des Anteils an carboxyliertem Hämoglobin ($p = 0,8$), des desoxygeniertem Hämoglobins ($p = 0,1$) oder des Anteils an methyliertem Hämoglobin ($p = 0,2$; Abbildung 14 A–E).

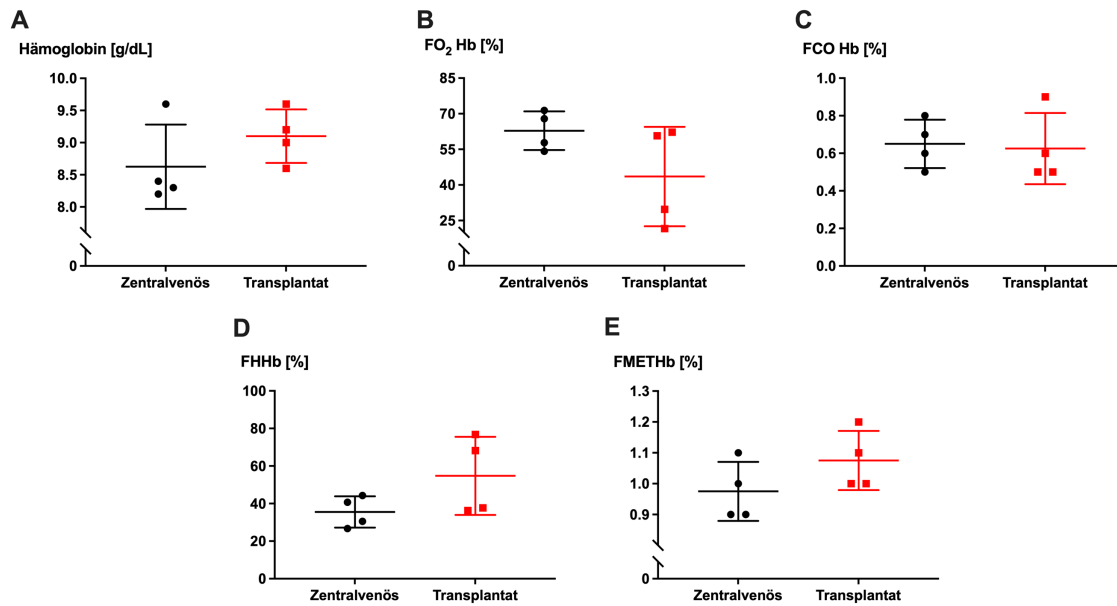


Abbildung 14: Intraoperative Blutgasanalyse mit simultaner Probenentnahme von venösem Transplantatblut (rot) und zentralvenösem Blut (schwarz) unmittelbar nach Reperfusion. Analysiert wurden die Hämoglobinkonzentration (A) sowie die Fraktionen von oxygeniertem Hämoglobin (B), carboxyliertem Hämoglobin (C), desoxygeniertem Hämoglobin (D) und methyliertem Hämoglobin (E) mittels Blutgasanalyse. Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Stichprobengröße: $n = 4$.

3.2 Schockversuch

Nach erfolgreicher Etablierung und Validierung der Methodik wurde der Einfluss von drei unterschiedlichen Volumentherapiestrategien auf die Vitalität freier Transplantate in einem lipopolysaccharidinduzierten septischen Schockmodell untersucht. Primäres Ziel war die Analyse des Einflusses der chirurgischen Intervention sowie des septischen Schocks auf die Lappenvitalität, ohne eine initiale Differenzierung zwischen den experimentellen Gruppen vorzunehmen. Nach erfolgreicher Induktion des Schockzustandes erfolgte eine randomisierte Zuteilung der Versuchstiere zu drei Interventionsgruppen, in denen entweder Sterofundin®, Gelafundin® oder eine Kombination aus Sterofundin® und Resveratrol appliziert wurde. Die Beurteilung der Transplantatvitalität erfolgte mittels hyperspektraler Bildgebung sowie durch Blutgasanalyse des intraoperativ entnommenen venösen Transplantatbluts. Ergänzend wurde eine systemische Evaluation anhand zentralvenöser Blutgasanalysen sowie hyperspektraler Bildgebung der unbeeinträchtigten abdominalen Haut durchgeführt.

3.3 Hyperspektrale Bildgebung

3.3.1 Hyperspektrale Transplantatperfusion: Analyse absoluter Messwerte

Intraoperativ zeigten sich für die mittels hyperspektraler Bildgebung erhobenen Parameter keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen (StO_2 : $p = 0,8266$, $F(2, 28) = 0,1917$; THI: $p = 0,1665$, $F(2, 28) = 1,913$; TWI: $p = 0,6040$, $F(2, 28) = 0,5134$; NPI: $p = 0,0921$, $F(2, 28) = 2,600$), sodass die Darstellung der Messergebnisse aller drei Gruppen zusammengefasst erfolgte (rote Linie). Während der Operation kam es zu einem signifikanten Abfall der Sauerstoffsättigung im Transplantat. Nach erfolgreicher mikrochirurgischer Anastomosierung und Reperfusion erfolgte im Vergleich zum Ausgangswert (T1) ein signifikanter StO_2 -Anstieg, bestätigt durch multiple T-Tests (Abbildung 15A, T1 vs. T2: $p = 0,0049$, $t = 3,040$, $df = 30$; T1 vs. T3: $p < 0,0001$, $t = 17,59$, $df = 29$; T1 vs. T4: $p < 0,0001$, $t = 7,681$, $df = 29$). Auch der THI zeigte intraoperativ einen initialen Rückgang, welcher nach Reperfusion in eine ausgeprägte Überkompensation überging und schließlich in einer signifikanten Erhöhung verglichen mit dem Ausgangswert resultierte (Abbildung 15B, T1 vs. T2: $p = 0,0008$, $t = 3,710$, $df = 30$; T1 vs. T3: $p = 0,0615$, $t = 1,945$, $df = 29$; T1 vs. T4: $p < 0,0001$, $t = 5,469$, $df = 29$). Im Gegensatz dazu zeigte der TWI einen kontinuierlichen Anstieg im Verlauf des operativen Eingriffs bis T3, gefolgt von einem raschen Abfall unmittelbar nach der Reperfusion (Abbildung 15C, T1 vs. T2: $p < 0,0001$, $t = 7,629$, $df = 30$; T1 vs. T3: $p < 0,0001$, $t = 9,651$, $df = 29$; T1 vs. T4: $p < 0,0001$, $t = 5,437$, $df = 29$). Der NPI hingegen nahm im Verlauf der Operation kontinuierlich ab (Abbildung 15D, T1 vs. T2: $p = 0,001$, $t = 3,633$, $df = 30$; T1 vs. T3: $p = 0,0007$, $t = 3,775$, $df = 29$; T1 vs. T4: $p < 0,0001$, $t = 6,842$, $df = 29$).

Die Kontrollgruppe wies über den gesamten intraoperativen Zeitraum hinweg konstante Werte auf, da lediglich ein initialer Ausgangswert der abdominalen Haut mittels hyperspektraler Bildgebung erfasst wurde. Es fanden keine weiteren Eingriffe mit potenziell systemischer Wirkung während des operativen Verlaufs statt, weshalb dieser Ausgangswert in der grafischen Darstellung für die Zeitpunkte T1 bis T4 zur Visualisierung dupliziert wurde. Eine statistische Auswertung dieser duplizierten Werte erfolgte jedoch nicht.

Ergebnisse

Nach Induktion und Therapie des septischen Schocks zeigte die Analyse mittels eines Mixed-Effects-Modells unter Verwendung der Restricted Maximum Likelihood-Methode keine Unterschiede hinsichtlich der Gewebesauerstoffsättigung (StO_2 : $p = 0,4034$, $F(2, 28) = 0,9378$), des THI ($p = 0,1809$, $F(2, 28) = 1,819$), des TWI ($p = 0,5761$, $F(2, 28) = 0,5625$) oder des NPI ($p = 0,1306$, $F(2, 28) = 2,191$) zwischen den drei Therapiegruppen.

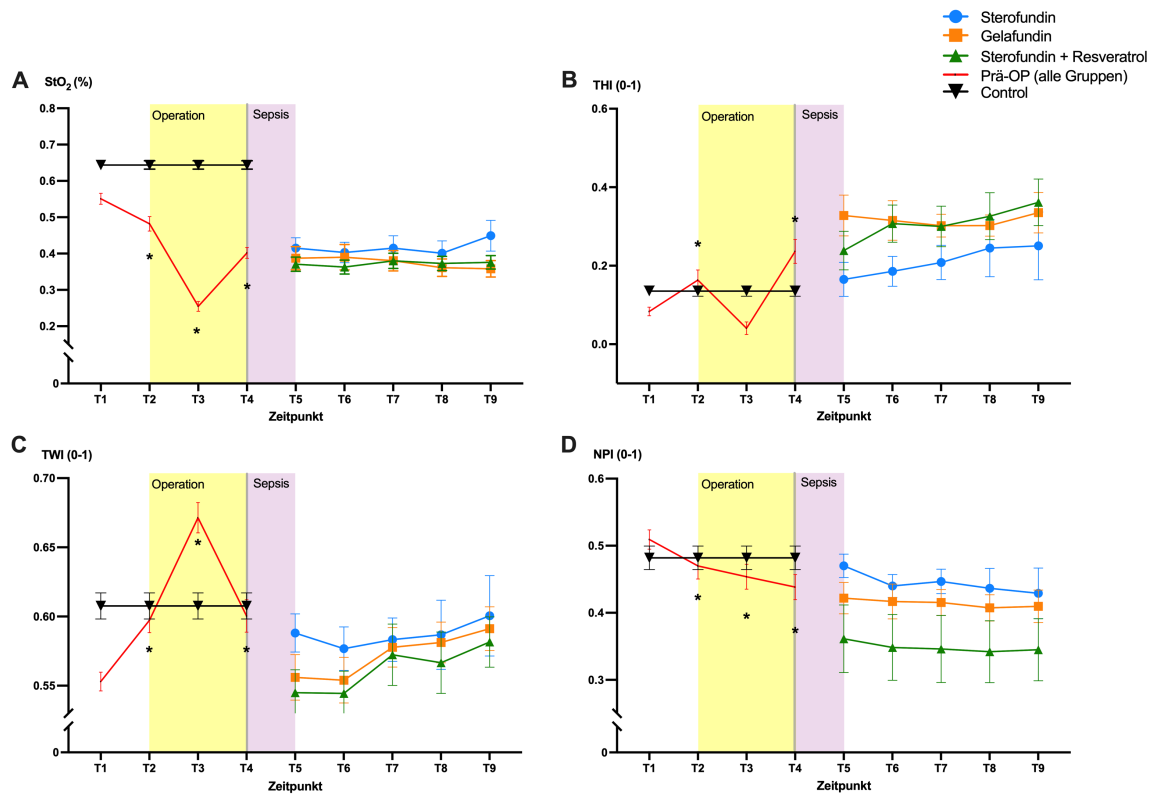


Abbildung 15: Darstellung der hyperspektralen Bildgebungsparameter StO_2 (A), THI (B), TWI (C) und NPI (D) über alle Messzeitpunkte (T1 bis T9). Der operative Eingriff ist durch den gelb hinterlegten Bereich visualisiert und zeigt den Vergleich zwischen freiem Transplantat und der abdominalen Haut als Kontrollregion. Der violett markierte Bereich kennzeichnet die Schockphase mit anschließender Evaluation dreier verschiedener Therapiegruppen: Sterofundin ($n = 10$), Gelafundin ($n = 11$) sowie Sterofundin + Resveratrol ($n = 10$). Die dargestellten Daten repräsentieren den Mittelwert \pm SEM; das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

3.3.2 Hyperspektrale Transplantatperfusion: Analyse relativer Messwerte

In Anbetracht der systemischen Auswirkungen des septischen Schocks sowie der angewandten Volumentherapien wurden die mittels hyperspektraler Bildgebung erhobenen Parameter für jeden Messzeitpunkt gegen die jeweiligen Mittelwerte der Kontrollregion (abdominale Haut) normalisiert und die Kontrollwerte auf 100 % festgesetzt. Die intraoperativen Veränderungen der HSI-Parameter zeigten einen, mit den bereits in Abbildung 15 dargestellten Ergebnissen, konsistenten Verlauf.

Die Analyse der post-Shock Phase mittels Mixed-Effects-Modell offenbarte einen signifikanten Unterschied der Sauerstoffsättigung im Transplantat zwischen den drei Therapiegruppen (Abbildung 16A: $p = 0,046$, $F(2, 28) = 3,442$). Die höchsten StO_2 -Werte im freien Lappen wurden in der Kristalloidgruppe beobachtet, wohingegen die niedrigsten Werte in der Kolloidgruppe gemessen wurden. Diese Unterschiede nahmen im zeitlichen Verlauf während der Beobachtungsperiode weiter zu. Es wurde hingegen kein signifikanter Einfluss der Therapieform auf den THI festgestellt (Abbildung 16B: $p = 0,45$, $F(2, 28) = 0,822$), wobei in der Kolloidgruppe tendenziell die höchsten THI-Werte beobachtet wurden. Im Gegensatz dazu zeigte sich für den TWI sowie den NPI ein signifikanter Einfluss für die Kombination aus Zeit und Therapie (Abbildung 16C und D; TWI: $p < 0,001$, $F(8, 106) = 3,795$; NPI: $p = 0,001$, $F(8, 106) = 3,519$). Unmittelbar nach hämodynamischer Stabilisierung (T6) wurden die höchsten TWI- und NPI-Werte in der Kristalloidgruppe gemessen, während die niedrigsten Werte in der Resveratrolgruppe beobachtet wurden. Im weiteren Verlauf näherten sich die Werte aller Gruppen einander an, sodass zum Zeitpunkt T9 in allen drei Gruppen vergleichbare Werte erreicht wurden.

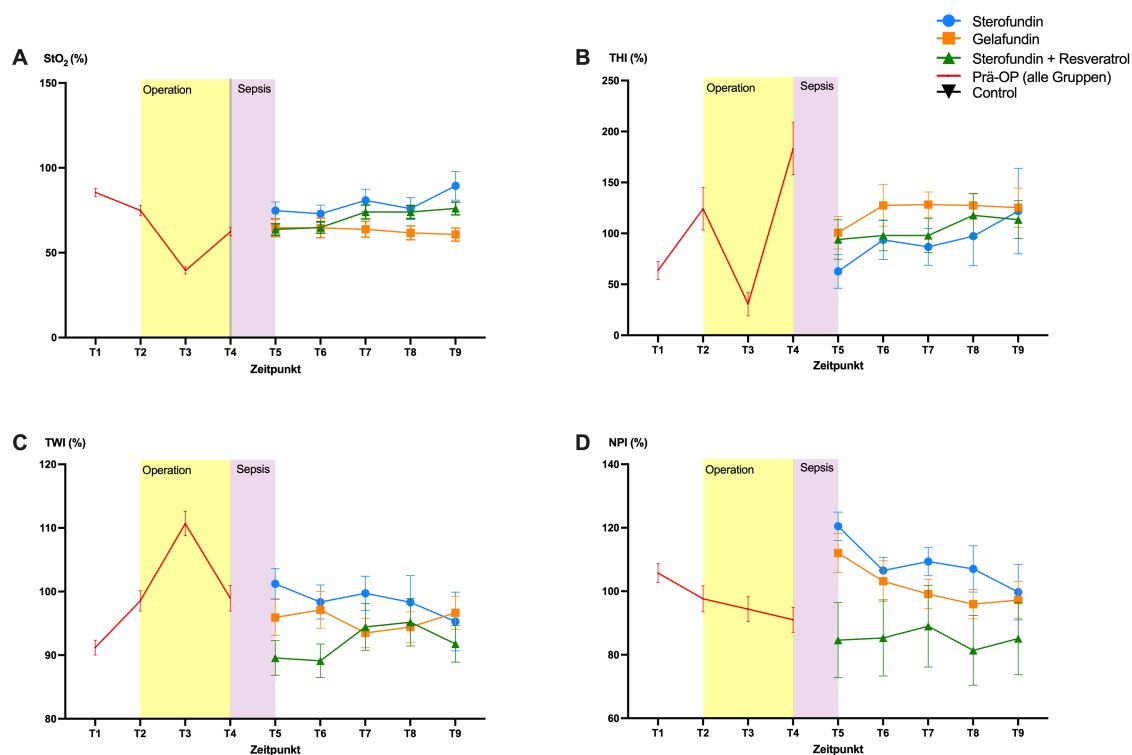


Abbildung 16: Darstellung der hyperspektralen Bildgebungsparameter StO_2 (A), THI (B), TWI (C) und NPI (D) über alle Messzeitpunkte (T1 bis T9). Der operative Eingriff ist durch den gelb hinterlegten Bereich visualisiert. Der violett markierte Bereich kennzeichnet die Schockphase mit anschließender Evaluation dreier verschiedener Therapiegruppen: Sterofundin ($n = 10$), Gelafundin ($n = 11$) sowie Sterofundin + Resveratrol ($n = 10$). Die dargestellten Daten repräsentieren den Mittelwert \pm SEM; das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

3.3.3 Hyperspektrale Transplantatperfusion: Analyse individueller Therapiegruppen

Aufgrund des signifikanten Einflusses der unterschiedlichen Flüssigkeitstherapien auf die Perfusion des freien Transplantats erfolgte eine getrennte Analyse jeder Versuchsgruppe im Vergleich zur jeweiligen Kontrollregion (abdominale Haut), um mögliche Unterschiede der Therapieform zwischen transplantatspezifischer und systemischer Reaktion zu evaluieren. Nach dem septischen Schock zeigten sich bei allen experimentellen Gruppen signifikant niedrigere StO_2 -Werte des Transplantats im Vergleich zur abdominalen Haut (Abbildung 17A: Kristalloid: $p < 0,001$, $F(1, 18) = 14,09$; Kolloid: $p < 0,001$, $F(1, 20) = 37,00$; Resveratrol: $p < 0,001$, $F(1, 17) = 44,42$). Im Verlauf des weiteren Beobachtungszeitraums kam es in der Kristalloidgruppe zu einem graduellen Anstieg der StO_2 -Werte im Lappengewebe, sodass zum Versuchsende (T9) vergleichbare Werte zur Kontrollregion erreicht wurden. In der Resveratrolgruppe war hingegen lediglich ein moderater Anstieg zu beobachten, wobei die Werte über den gesamten Zeitraum hinweg unterhalb der Kontrollwerte blieben. Im Gegensatz dazu zeigte die Kolloidgruppe einen leichten Abfall der StO_2 -Werte im Versuchsverlauf. Die Analyse mittels Mixed-Effects-Modell zeigte darüber hinaus bei keiner Gruppe Unterschiede zwischen freiem Lappen und Kontrollregion in Bezug auf den THI (Abbildung 17B: Kristalloid: $p = 0,734$, $F(1, 18) = 0,119$; Kolloid: $p = 0,173$, $F(1, 20) = 1,998$; Resveratrol: $p = 0,857$, $F(1, 17) = 0,033$). Zwar wies die Kolloidgruppe die höchsten TWI-Werte im freien Lappen auf, statistisch signifikante Unterschiede konnten jedoch nicht nachgewiesen werden. Sowohl in der Kolloid- als auch in der Resveratrolgruppe zeigte sich außerdem eine Tendenz zu niedrigeren TWI-Werten des Transplantats, allerdings ohne statistische Signifikanz (Kristalloid: $p = 0,625$, $F(1, 18) = 0,248$; Kolloid: $p = 0,262$, $F(1, 20) = 1,330$; Resveratrol: $p = 0,056$, $F(1, 17) = 4,213$). Während in der Kolloidgruppe ein signifikanter Unterschied zwischen freiem Lappen und abdominaler Haut hinsichtlich des NPIs, mit höheren Werten unmittelbar nach der hämodynamischen Stabilisierung, gefolgt von einem anschließenden Rückgang, festgestellt wurde, zeigten sich in der Kristalloid- und Resveratrolgruppe keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 3D: Kristalloid: $p = 0,280$, $F(1, 18) = 1,239$; Kolloid: $p = 0,986$, $F(1, 20) < 0,001$; Resveratrol: $p = 0,908$, $F(1, 17) = 1,105$).

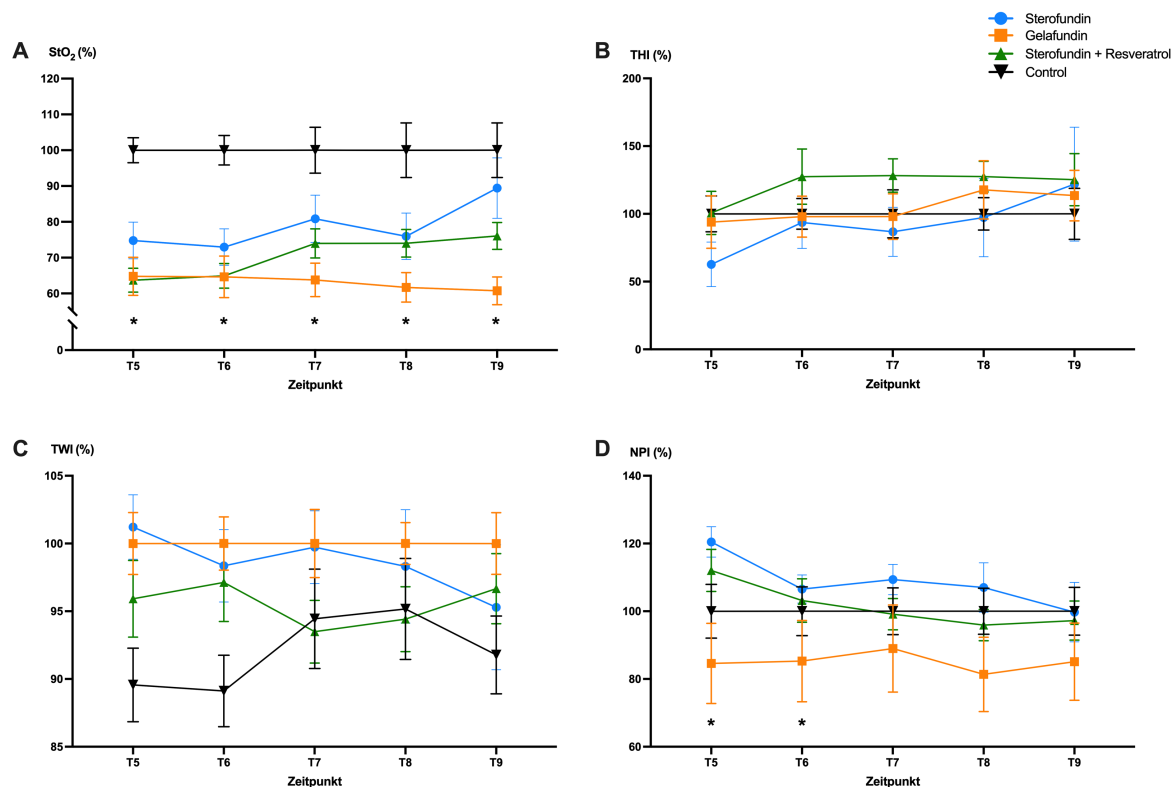


Abbildung 17: Darstellung der hyperspektralen Bildgebungsparameter StO₂ (A), THI (B), TWI (C) und NPI (D) relativ zu den jeweiligen Kontrollwerten während der post-Schock Phase über die Messzeitpunkte T5 bis T9. Die HSI-Werte des freien Lappens der drei verschiedenen Therapiegruppen Sterofundin (n = 10), Gelafundin (n = 11) sowie Sterofundin + Resveratrol (n = 10) werden mit den jeweils zugehörigen und auf 100% normalisierten Kontrollwerten der abdominale Haut verglichen. Die dargestellten Daten repräsentieren den Mittelwert ± SEM; das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

3.4 Blutgasanalyse: Vergleich der Therapiegruppen

Zur Evaluation des Säure-Base-Haushalts sowie der metabolischen Veränderungen im Transplantat wurde zu jedem Messzeitpunkt ab T4 sowohl aus venösem Transplantatblut als auch aus zentralvenösen Blut eine Blutgasanalyse durchgeführt. Die Auswertung unterteilte sich in zwei separate Abschnitte: Zunächst erfolgte ein Gruppenvergleich des venösen Transplantatblutes zwischen den verschiedenen Therapiegruppen, gefolgt von einem gruppenspezifischen Vergleich zwischen Transplantatblut und zentralvenösem Blut. Die Auswertungen der prä-Schock und post-Schock Phasen wurde jeweils separat durchgeführt. Mögliche Ausgangsunterschiede in den Blutgasparametern wurde in der prä-Schock Phase mittels einfaktorieller Varianzanalyse evaluiert. Nach der Zuteilung der Tiere zu den jeweiligen Therapiegruppen (T5), erfolgte die statistische Analyse unter Verwendung eines Mixed-Effects-Modells mit Schätzung über die Restricted Maximum

Likelihood (REML)-Methode. Für den post-hoc-Vergleich einzelner Zeitpunkte wurde die Sidak-Korrektur zur Anpassung an multiple Testungen angewendet.

3.4.1 Veränderungen des Säure-Base-Haushalts im Transplantatblut

Vor Beginn der therapeutischen Flüssigkeitssubstitution, zeigte die einfaktorielle Varianzanalyse keine signifikanten Therapieeffekte, wie in *Abbildung 18 A–H* dargestellt (pH: $p = 0,813$, $F(2, 26) = 0,209$; $p\text{CO}_2$: $p = 0,860$, $F(2, 26) = 0,152$; $p\text{O}_2$: $p = 0,693$, $F(2, 26) = 0,373$; $s\text{O}_2$: $p = 0,791$, $F(2, 26) = 0,237$; Base Excess: $p = 0,457$, $F(2, 26) = 0,808$; HCO_3^- : $p = 0,498$, $F(2, 26) = 0,716$; Glukose: $p = 0,372$, $F(2, 26) = 1,028$; Laktat: $p = 0,486$, $F(2, 24) = 0,745$). Dies bestätigt die Homogenität der Ausgangsbedingungen zwischen den Gruppen. Die anschließende Analyse mittels Mixed-Effects-Modell zeigte über den Beobachtungszeitraum hinweg einen signifikanten Einfluss des Faktors Zeit auf mehrere Blutgasparameter. Insbesondere pH-Wert ($p < 0,001$, $F(1,971, 51,24) = 12,11$), $p\text{O}_2$ ($p < 0,001$, $F(3,068, 79,76) = 11,57$), $s\text{O}_2$ ($p < 0,001$, $F(3,215, 83,58) = 19,98$), HCO_3^- ($p < 0,001$, $F(1,511, 39,29) = 24,73$) und Base Excess ($p < 0,001$, $F(1,475, 38,35) = 22,19$) zeigten einen rückläufigen Verlauf, während $p\text{CO}_2$ ($p < 0,001$, $F(2,265, 58,89) = 6,551$) und Laktat ($p < 0,001$, $F(1,466, 38,11) = 32,68$) im Transplantat signifikant anstiegen. Die Glukosekonzentration ($p = 0,471$, $F(2,437, 63,37) = 1,449$) schwankte über den Versuchszeitraum hinweg, ohne eine eindeutige Tendenz zur Erhöhung oder Abnahme zu zeigen. Im Gegensatz dazu ließ sich weder ein signifikanter Einfluss des Therapieansatzes noch eine signifikante Wechselwirkung zwischen Zeit und Therapie nachweisen. Infolgedessen ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Therapiegruppen in Bezug auf die untersuchten Parameter des Säure-Basen-Haushalts.

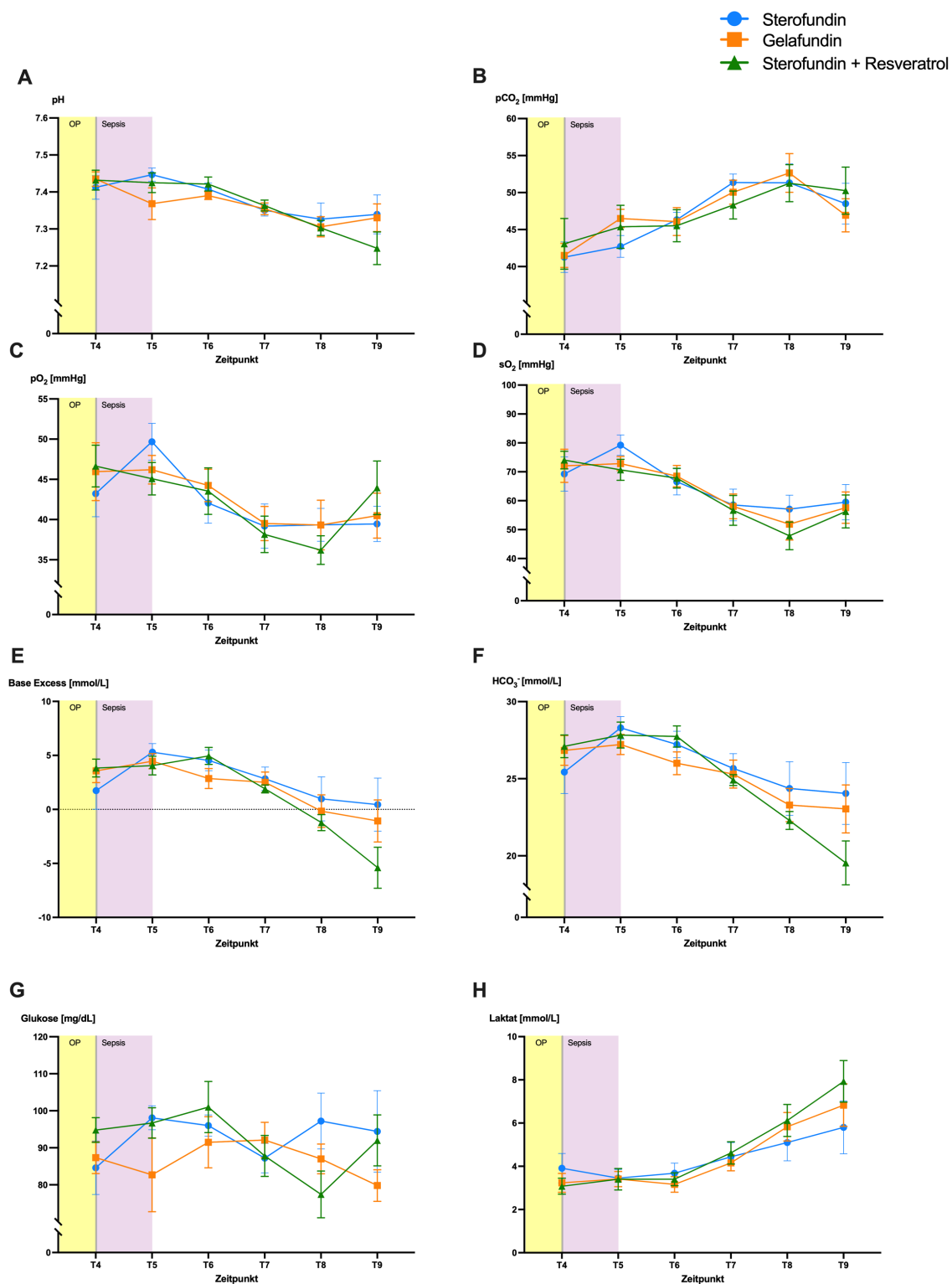


Abbildung 18: Darstellung der Ergebnisse der Blutgasanalyse aus venösem Transplantatblut über die Messzeitpunkte T4 bis T9, beginnend unmittelbar nach der Reperfusion. Der operative Eingriff ist durch den gelb hinterlegten Bereich visualisiert, während der violett markierte Bereich die Schockphase mit anschließender Analyse dreier Therapiegruppen darstellt: balancierte Kristalloidlösung (n = 10), Kolloid (n = 11) sowie Kombination aus Kristalloid und Resveratrol (n = 10). Erfasst wurden pH (A), pCO₂ (B), pO₂ (C), sO₂ (D) sowie die Konzentrationen von Base Excess (E), HCO₃⁻ (F), Glukose (G) und Laktat (H). Die Daten sind als Mittelwert ± SEM dargestellt; das Signifikanzniveau wurde auf p < 0,05 festgelegt.

3.4.2 Veränderungen des Elektrolythaushalts im Transplantatblut

Wie in *Abbildung 19 A und B* dargestellt, zeigte sich während des Versuchsverlaufs in allen Gruppen ein signifikanter Abfall der Kaliumkonzentration ($p = 0,002$, $F(1,96, 51,04) = 7,257$), während die Natriumkonzentration ($p = 0,005$, $F(1,95, 50,21) = 6,01$) zunächst in der Schockphase abnahm, sich jedoch im Verlauf der Therapie wieder auf Ausgangsniveau normalisierte. Dabei bestanden keine Unterschiede zwischen den Therapiegruppen. Im Gegensatz dazu ergab die Analyse mittels Mixed-Effects-Modell signifikante Unterschiede der Kalzium- (*Abbildung 19C*: $p = 0,001$, $F(8, 104) = 3,56$) und Chloridkonzentrationen (*Abbildung 19D*: $p < 0,001$, $F(8, 104) = 4,21$), was auf einen signifikanten Einfluss von Zeit und Therapie hinweist. Die im post-hoc-Vergleich (Sidak-Korrektur) als signifikant identifiziert Zeitpunkte sind in *Abbildung 19* markiert.

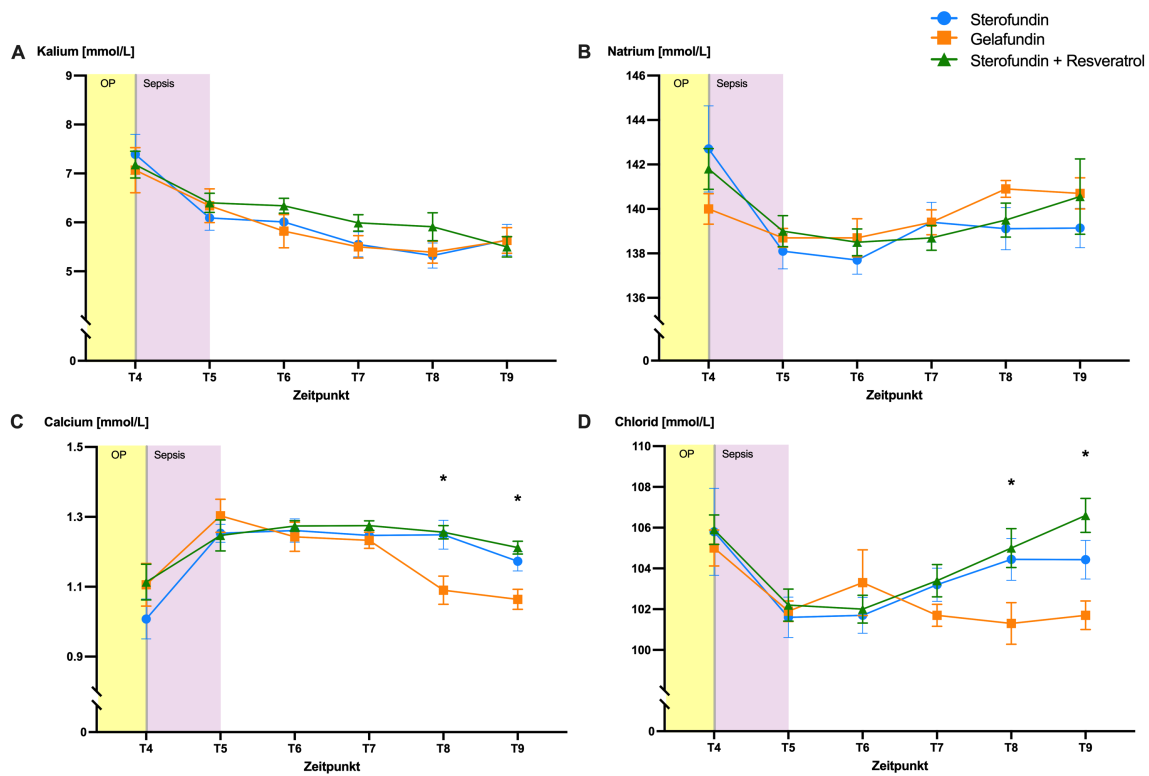


Abbildung 19: Darstellung der Ergebnisse der Blutgasanalyse aus venösem Transplantatblut über die Messzeitpunkte T4 bis T9, beginnend unmittelbar nach der Reperfusion. Der operative Eingriff ist durch den gelb hinterlegten Bereich visualisiert, während der violett markierte Bereich die Schockphase mit anschließender Analyse dreier Therapiegruppen darstellt: balancierte Kristalloidlösung (n = 10), Kolloid (n = 11) sowie Kombination aus Kristalloid und Resveratrol (n = 10). Erfasst wurden die Konzentrationen von Kalium (A), Natrium (B), Calcium (C) und Chlorid (D). Die Daten sind als Mittelwert ± SEM dargestellt; das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

3.4.3 Veränderung der Hämoglobinkonzentrationen im Transplantatblut

Wie in Abbildung 20 dargestellt, zeigte sich während des Versuchsverlaufs ein signifikanter Abfall der Hämoglobinkonzentration (Abbildung 20A: $p < 0,001$, $F(2,679, 69,64) = 12,97$) sowie des oxygenierten Hämoglobins (Abbildung 20B: $p < 0,001$, $F(2,544, 66,14) = 22,34$) in allen Gruppen. Parallel dazu kam es zu einem signifikanten Anstieg des carboxylierten Hämoglobins (Abbildung 20C: $p = 0,017$, $F(3, 78) = 3,636$), des reduzierten Hämoglobins (Abbildung 20D: $p < 0,001$, $F(3, 78) = 23,71$) sowie des methylierten Hämoglobins (Abbildung 20E: $p < 0,001$, $F(3, 78) = 17,28$).

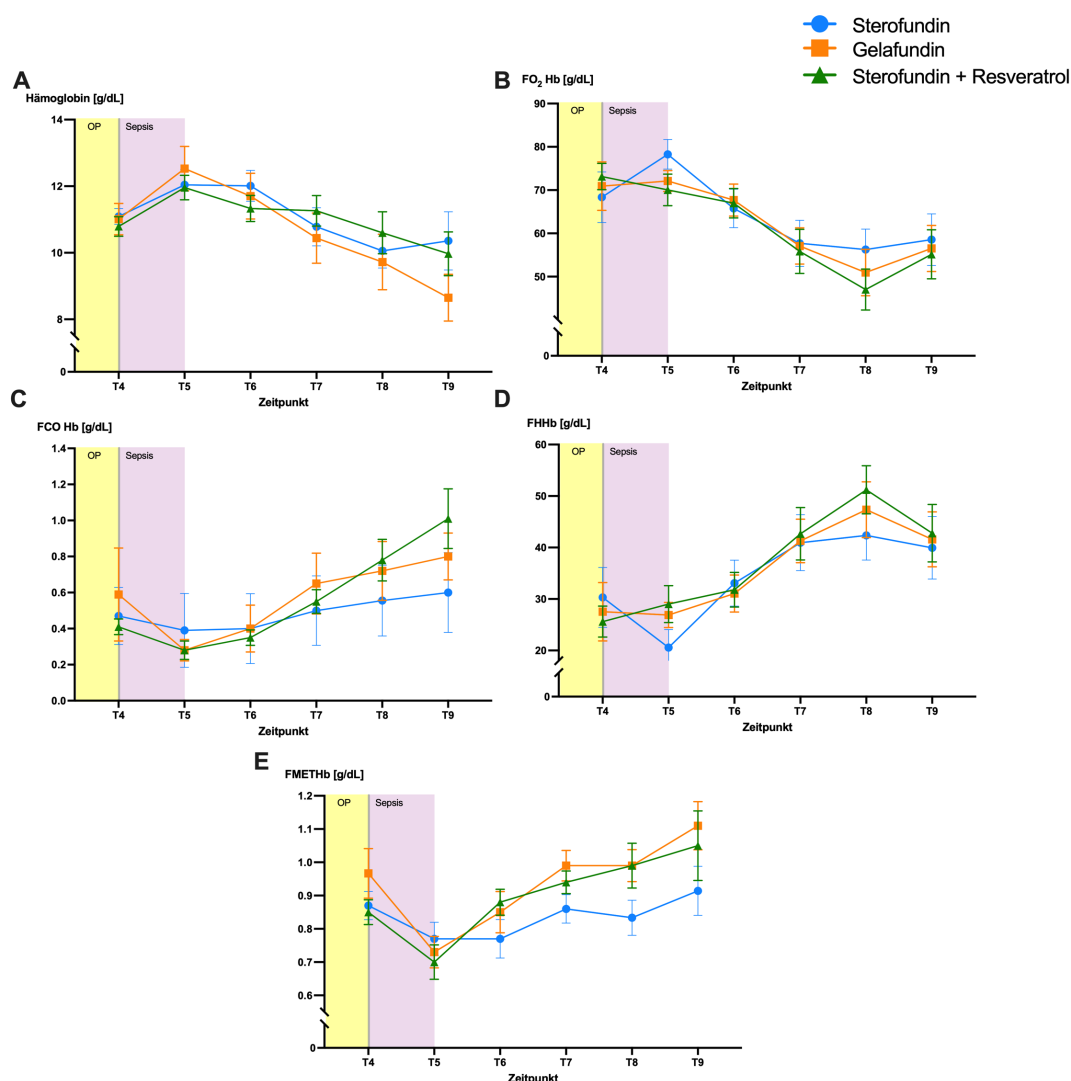


Abbildung 20: Darstellung der Ergebnisse der Blutgasanalyse aus venösem Transplantatblut über die Messzeitpunkte T4 bis T9, beginnend unmittelbar nach der Reperfusion. Der operative Eingriff ist durch den gelb hinterlegten Bereich visualisiert, während der violett markierte Bereich die Schockphase mit anschließender Analyse dreier Therapiegruppen darstellt: balancierte Kristalloidlösung ($n = 10$), Kolloid ($n = 11$) sowie Kombination aus Kristalloid und Resveratrol ($n = 10$). Erfasst wurden die Konzentrationen von Hämoglobin (A), oxygeniertem Hämoglobin (B), carboxyliertem Hämoglobin (C), desoxygeniertem Hämoglobin (D) und methyliertem Hämoglobin (E). Die Daten sind als Mittelwert \pm SEM dargestellt; das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

3.5 Blutgasanalyse: Gruppenspezifischer Vergleich zwischen Transplantat- und zentralvenösem Blut

Für jede Therapiegruppe wurden zu allen Messzeitpunkten Blutgasanalysen sowohl aus venösem Transplantatblut als auch aus zentralvenösen Blut durchgeführt, um transplantatspezifische, lokale Veränderungen den systemischen Auswirkungen gegenüberzustellen und den Einfluss der unterschiedlichen Volumentherapien vergleichend zu bewerten.

3.5.1 Gruppenspezifischer Vergleich des Säure-Base-Haushalts

Wie in *Abbildung 21* dargestellt, zeigten sich in keiner der drei experimentellen Gruppen signifikante Unterschiede im pH-Wert zwischen dem Transplantat- und dem zentralvenösen Blut. Im Gegensatz dazu waren nach hämodynamischer Stabilisierung die Laktatkonzentrationen im freien Lappen im Vergleich zum zentralvenösen Blut signifikant erhöht (*Abbildung 21D*: T5: $p = 0,007$, $t = 4,013$, $df = 13,19$; T6: $p = 0,025$, $t = 3,404$, $df = 12,16$; *Abbildung 21E*: T5: $p = 0,001$, $t = 5,32$, $df = 11,66$; T6: $p = 0,021$, $t = 3,418$, $df = 13,74$; *Abbildung 21F*: T5: $p = 0,014$, $t = 3,9$, $df = 9,99$; T6: $p = 0,002$, $t = 4,79$, $df = 12,2$). Diese Erhöhung persistierte für etwa eine Stunde, bevor sich die Laktatkonzentrationen im Lappen kontinuierlich an die zentralvenösen Werte angleichen. Ein umgekehrtes Muster zeigte sich beim Base Excess, mit signifikant niedrigeren Werten im Transplantatblut unmittelbar nach Kreislaufstabilisierung (*Abbildung 21G*: T5: $p = 0,011$, $t = 3,69$, $df = 14,87$; *Abbildung 21H*: T5: $p = 0,008$, $t = 3,69$, $df = 17,86$; T6: $p = 0,016$, $t = 3,62$, $df = 12,76$; *Abbildung 21I*: T5: $p = 0,003$, $t = 4,09$, $df = 17,97$). Zum Zeitpunkt T9 zeigten sich keine Unterschiede mehr im Vergleich zum zentralvenösen Blut. Bezüglich der Bikarbonatkonzentrationen (*Abbildung 21 J–K*) konnte in keiner der Versuchsgruppen ein Unterschied zwischen Transplantatblut und zentralvenösem Blut festgestellt werden.

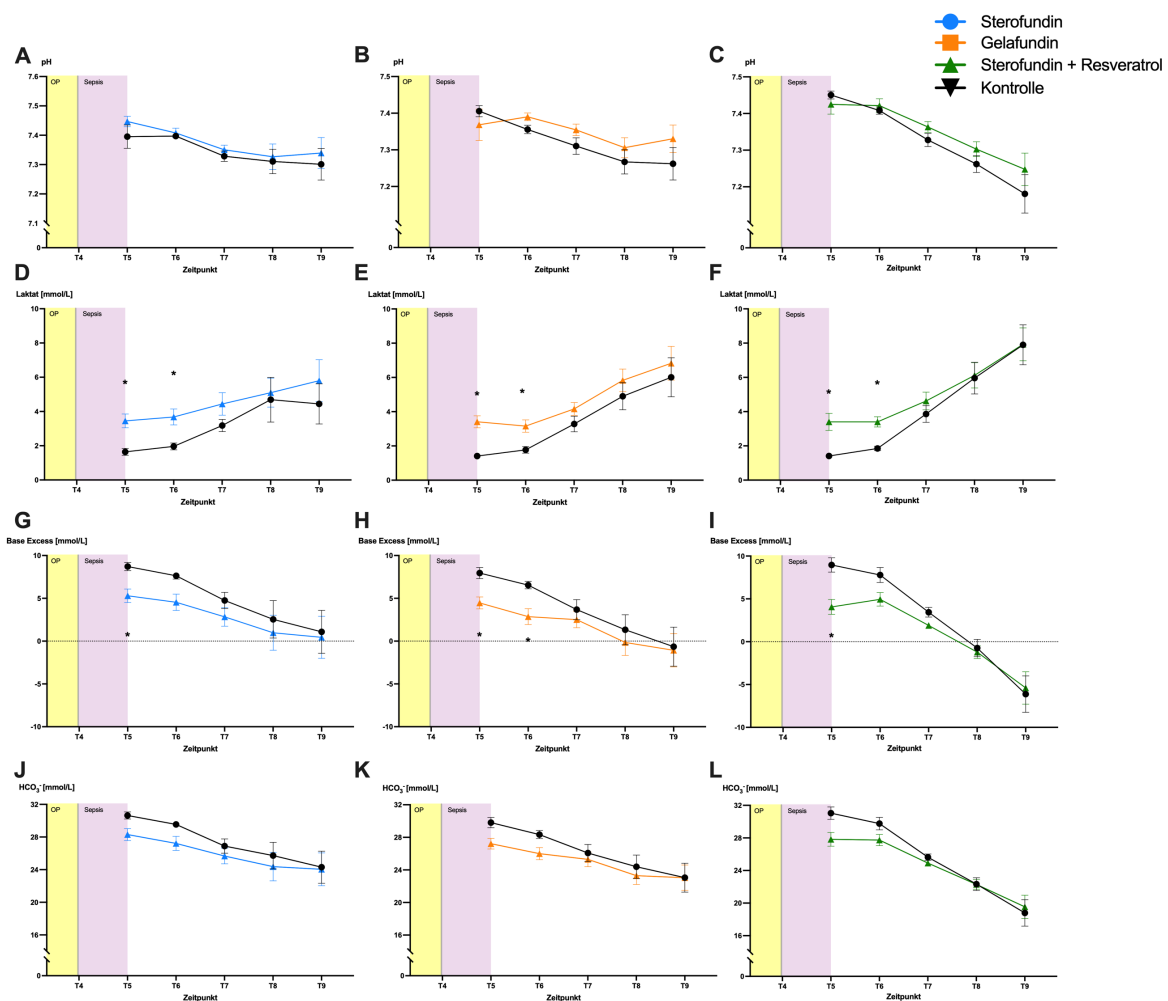


Abbildung 21: Darstellung der Ergebnisse der Blutgasanalyse über die Messzeitpunkte T5 bis T9 mit simultaner Probenentnahme von venösem Transplantatblut und zentralvenösem Blut (schwarz) unmittelbar nach Kreislaufstabilisierung. Der chirurgische Eingriff ist durch den gelb hinterlegten Bereich, die Schockphase durch den violett markierten Bereich dargestellt. Untersucht wurden transplantatspezifische Veränderungen im Vergleich zur entsprechenden Kontrollgruppe (zentralvenös) in allen drei Therapiegruppen: balancierte Kristalloidlösung ($n = 10$), Kolloid ($n = 11$) sowie Kombination aus Kristalloid und Resveratrol ($n = 10$). Erfasst wurden der pH-Wert (A-C) sowie die Konzentrationen von Laktat (D-F), Base Excess (G-I) und Bikarbonat (J-K). Die Daten sind als Mittelwert \pm SEM, dargestellt das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

3.5.2 Gruppenspezifischer Vergleich der Elektrolytkonzentrationen

Die Analyse mittels Mixed-Effects-Modell bestätigte sowohl einen signifikanten Einfluss der Therapie (Abbildung 22A: $p < 0,001$, $F(1, 18) = 24,13$; Abbildung 22B: $p < 0,001$, $F(1, 18) = 18,97$; Abbildung 22C: $p < 0,001$, $F(1, 18) = 24,20$) als auch eine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Therapie (Abbildung 22A: $p = 0,003$, $F(4, 64) = 4,487$; Abbildung 22B: $p = 0,001$, $F(4, 72) = 4,985$; Abbildung 22C: $p < 0,001$, $F(4, 72) = 5,441$) hinsichtlich der Kaliumkonzentrationen in allen drei Versuchsgruppen. Unmittelbar nach Kreislaufstabilisierung (T6) waren die Kaliumkonzentrationen im Transplantatblut bei allen Gruppen signifikant erhöht, verglichen mit den zentralnervösen Werten. Im weiteren Beobachtungszeitraum (T7–T9)

Ergebnisse

normalisierten sich die Kaliumkonzentrationen im Lappen und näherten sich denen des zentralvenösen Blutes an. Wie in *Abbildung 22 D–F* dargestellt, zeigten sich hinsichtlich der Natriumkonzentrationen keine Unterschiede zwischen Transplantat- und zentralvenösem Blut. Im Verlauf des Versuchs stiegen die Natriumkonzentrationen sowohl im Transplantat als auch im zentralvenösen Blut über alle Gruppen hinweg an.

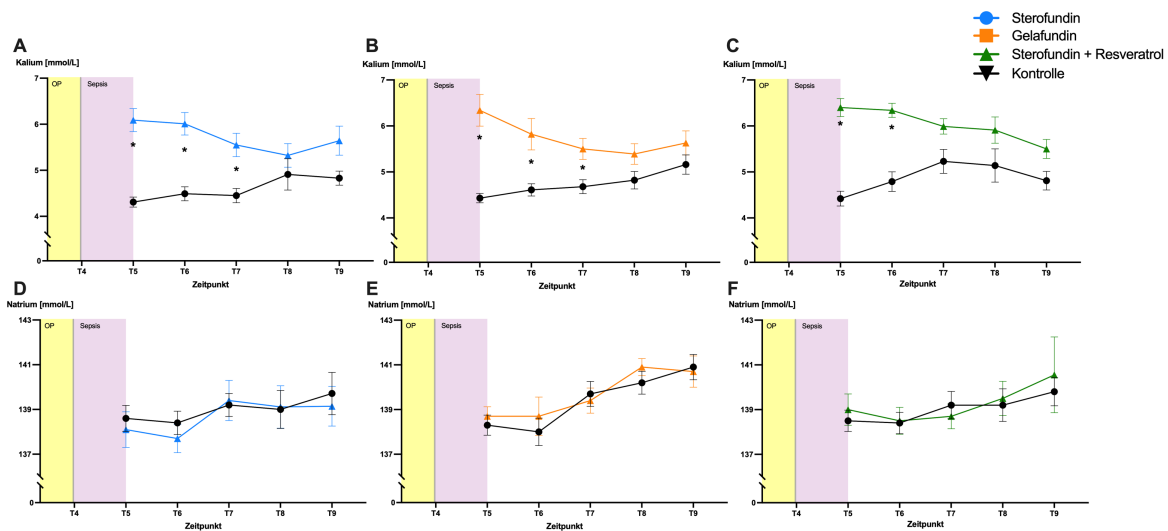


Abbildung 22: Darstellung der Ergebnisse der Blutgasanalyse über die Messzeitpunkte T5 bis T9 mit simultaner Probenentnahme von venösem Transplantatblut und zentralvenösem Blut (schwarz) unmittelbar nach Kreislaufstabilisierung. Der chirurgische Eingriff ist durch den gelb hinterlegten Bereich, die Schockphase durch den violett markierten Bereich dargestellt. Untersucht wurden transplantatspezifische Veränderungen im Vergleich zur entsprechenden Kontrollgruppe (zentralvenös) in allen drei Therapiegruppen: balancierte Kristalloidlösung (n = 10), Kolloid (n = 11) sowie Kombination aus Kristalloid und Resveratrol (n = 10). Erfasst wurden die Konzentrationen von Kalium (A-C) und Natrium (D-F). Die Daten sind als Mittelwert \pm SEM, dargestellt das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

3.5.3 Gruppenspezifischer Vergleich der Blutgase

Die statistische Analyse ergab signifikante Unterschiede im pO_2 zwischen Transplantat- und zentralvenösem Blut. In der Kristalloidgruppe war der Anstieg auf einen kombinierten Effekt von Zeit und Therapie zurückzuführen (*Abbildung 23A*: $p = 0,049$, $F(4, 64) = 2,520$), während in der Kolloidgruppe der Anstieg ausschließlich dem Therapieeffekt zugeordnet werden konnte (*Abbildung 23B*: $p = 0,032$, $F(1, 18) = 5,427$). Die initial erhöhten pO_2 -Werte zum Zeitpunkt T5 näherten sich im weiteren Verlauf wieder den Ausgangswerten an. In der Resveratrolgruppe konnte hingegen kein Unterschied im Vergleich zur Kontrolle festgestellt werden (*Abbildung 23C*). Diese Befunde stimmen mit den in *Abbildung 23D–F* dargestellten sO_2 -Werten überein, die im Transplantatblut über den gesamten Versuchszeitraum hinweg erhöht waren (Kristalloid: $p = 0,072$, $F(1, 18) = 3,664$; Kolloid: $p = 0,010$, $F(1, 18) = 8,133$; Resveratrol: $p = 0,043$, $F(1, 18) = 4,759$). Darüber hinaus zeigte

sich ein signifikanter Einfluss der Therapie auf die $p\text{CO}_2$ -Werte in allen drei Gruppen. Im Transplantat zeigte sich durchgehend niedrigere $p\text{CO}_2$ -Werte als im venösen Blut (Abbildung 23G: $p = 0,001$, $F(1, 18) = 15,53$; Abbildung 23H: $p < 0,001$, $F(1, 18) = 24,17$; Abbildung 23I: $p = 0,018$, $F(1, 18) = 6,772$).

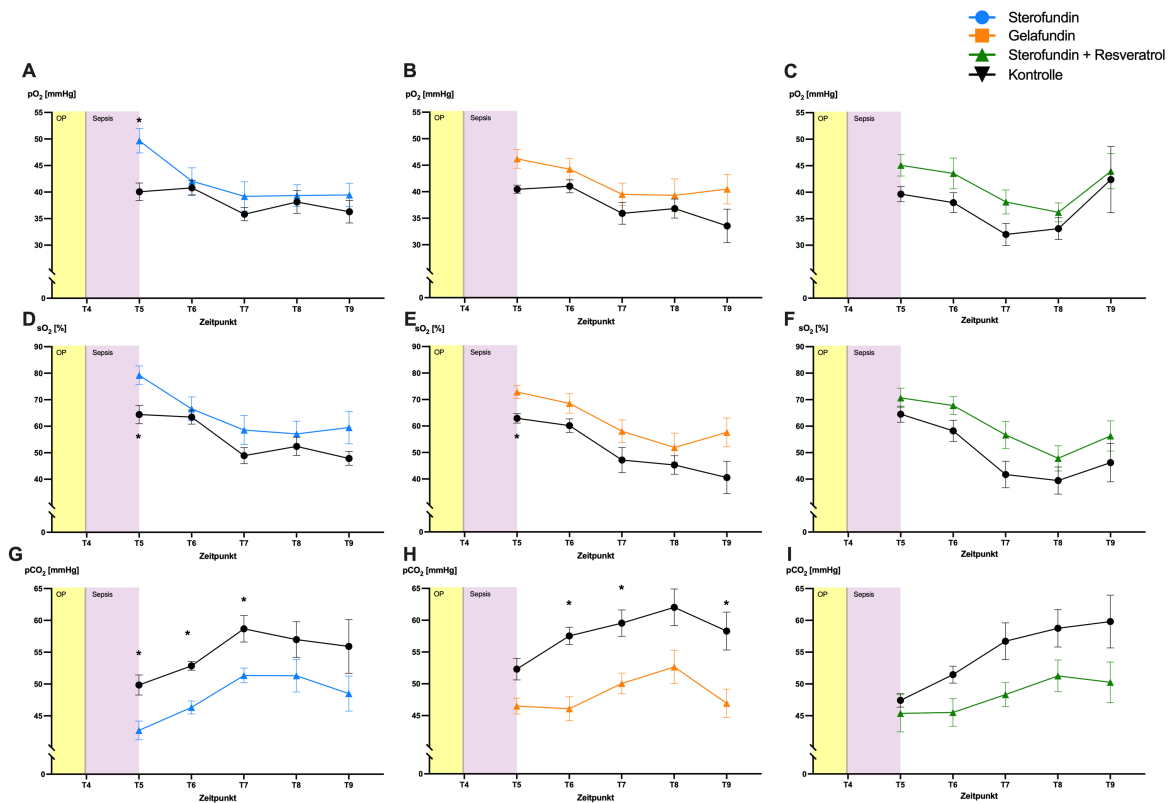


Abbildung 23: Darstellung der Ergebnisse der Blutgasanalyse über die Messzeitpunkte T5 bis T9 mit simultaner Probenentnahme von venösem Transplantatblut und zentralvenösem Blut (schwarz) unmittelbar nach Kreislaufstabilisierung. Der chirurgische Eingriff ist durch den gelb hinterlegten Bereich, die Schockphase durch den violett markierten Bereich dargestellt. Untersucht wurden transplantatspezifische Veränderungen im Vergleich zur entsprechenden Kontrollgruppe (zentralvenös) in allen drei Therapiegruppen: balancierte Kristalloidlösung ($n = 10$), Kolloid ($n = 11$) sowie Kombination aus Kristalloid und Resveratrol ($n = 10$). Erfasst wurden $p\text{O}_2$ (A-C), $s\text{O}_2$ (D-F) und $p\text{CO}_2$ (G-I). Die Daten sind als Mittelwert \pm SEM, dargestellt das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

3.6 Korrelationen zwischen Metabolismus und Perfusion

Abschließend wurden gezielt die Korrelationen zwischen Laktat und StO_2 , Base Excess und NPI sowie THI und TWI analysiert. Laktat und StO_2 repräsentieren das Verhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch, während die Korrelation zwischen Base Excess und NPI zur Beurteilung der metabolischen Kompensation bei veränderter Perfusion herangezogen wurde. Die Beziehung zwischen THI und TWI als Indikatoren für den Hämoglobingehalt und die Gewebshydratation spiegelt die Flüssigkeitsdynamik innerhalb des Lappens wider.

3.6.1 Korrelation zwischen StO_2 und Laktatkonzentration

Wie in *Abbildung 24A* dargestellt, zeigte sich in der Kristalloidgruppe eine moderate negative Korrelation zwischen StO_2 und Laktatkonzentration im freien Lappen ($r = -0,399$, $p = 0,006$), während in der Kontrollregion eine starke negative Korrelation beobachtet wurde ($r = -0,592$, $p < 0,001$). Im Gegensatz dazu wies in der Resveratrolgruppe (*Abbildung 24B*) die Kontrolle eine ausgeprägt starke negative Korrelation auf ($r = -0,931$, $p < 0,001$), wohingegen im freien Lappen lediglich eine schwache, nicht signifikante positive Korrelation festgestellt wurde ($r = 0,251$, $p = 0,079$). In der Kolloidgruppe (*Abbildung 24C*) fanden sich schwache negative Korrelationen sowohl im Lappen ($r = -0,296$, $p = 0,039$) als auch in der Kontrolle ($r = -0,679$, $p < 0,001$).

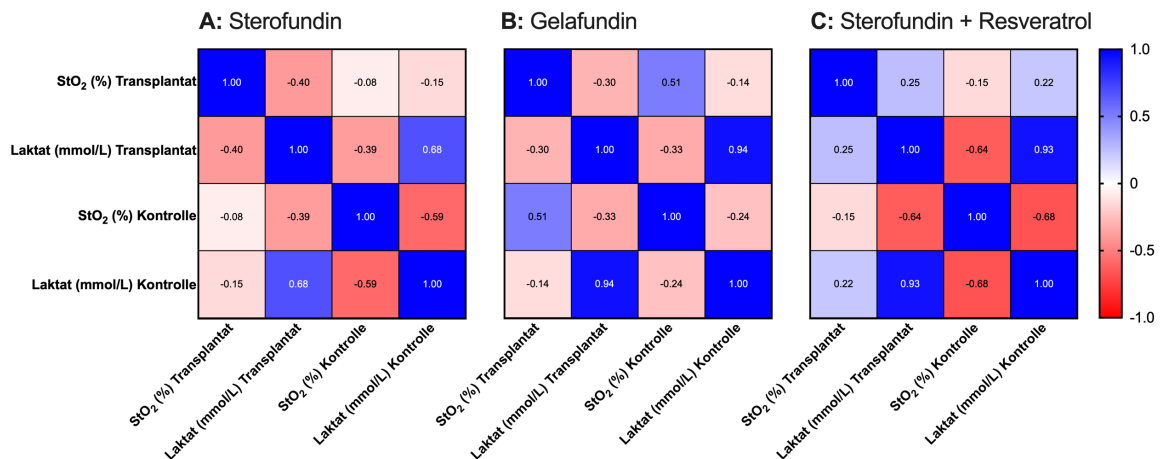


Abbildung 24: Matrix der Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen StO_2 - und Laktatwerten des freien Transplantats sowie der entsprechenden Kontrollgruppen (abdominale Haut bzw. zentralvenöses Blut). Gruppenspezifischer Vergleich der drei Therapiegruppen: Kristalloidlösung (A: StO_2 n = 47; Laktat n = 46), Kolloid (B: StO_2 n = 52; Laktat n = 49) sowie Kombination aus Kristalloid und Resveratrol (C: StO_2 n = 50 / 43; Laktat n = 50 / 49). Die Auswertung erfolgte über alle Messzeitpunkte nach Kreislaufstabilisierung (T5–T9).

3.6.2 Korrelation zwischen NPI und Base Excess

In der Kristalloidgruppe zeigte sich im freien Lappen eine positive Korrelation zwischen NPI und Base Excess (*Abbildung 25A*: $r = 0,44$, $p = 0,002$), wohingegen in der Kontrolle lediglich eine sehr schwache positive Korrelation beobachtet wurde (*Abbildung 25A*: $r = 0,04$, $p = 0,757$). Die Kolloidgruppe wies im freien Lappen eine moderate positive Korrelation auf (*Abbildung 25B*: $r = 0,33$, $p = 0,023$), während in der Kontrolle eine schwächere, aber ebenfalls positive Korrelation festgestellt wurde (*Abbildung 25B*: $r = 0,26$, $p = 0,071$). Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Resveratrolgruppe weder im freien Lappen (*Abbildung 25C*: $r = -0,01$, $p =$

0,965) noch in der Kontrolle (Abbildung 25C: $r = 0,09$, $p = 0,549$) eine relevante Korrelation zwischen NPI und Base Excess.

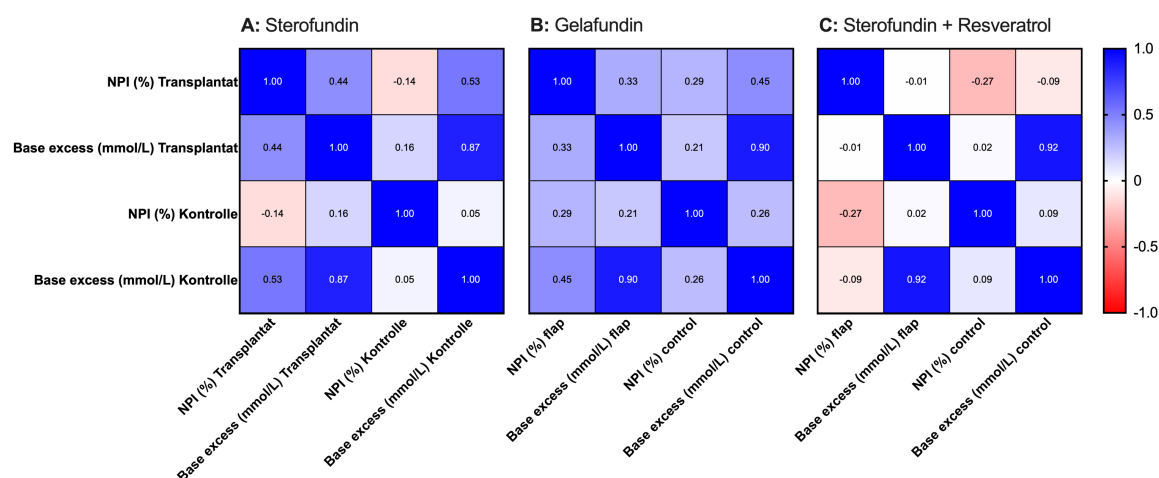


Abbildung 25: Matrix der Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen NPI und Base Excess des freien Transplantats sowie der entsprechenden Kontrollgruppen (abdominale Haut bzw. zentralvenöses Blut). Gruppenspezifischer Vergleich der drei Therapiegruppen: Kristalloidlösung (A: StO₂ n = 47; Laktat n = 46), Kolloid (B: StO₂ n = 52; Laktat n = 49) sowie Kombination aus Kristalloid und Resveratrol (C: StO₂ n = 50 / 43; Laktat n = 50 / 49). Die Auswertung erfolgte über alle Messzeitpunkte nach Kreislaufstabilisierung (T5–T9).

3.6.3 Korrelation zwischen THI und TWI

In allen Therapiegruppen konnten signifikante negative Korrelationen zwischen THI und TWI im Transplantat festgestellt werden, wie in Abbildung 26A–C dargestellt. Die stärkste negative Korrelation zeigte sich in der Resveratrolgruppe ($r = -0,786$, $p < 0,001$), gefolgt von moderaten negativen Korrelationen in der Kristalloidgruppe ($r = -0,487$, $p = 0,001$) und der Kolloidgruppe ($r = -0,445$, $p = 0,001$). Im Gegensatz dazu wiesen die Kontrollen moderate negative Korrelationen in der Kristalloidgruppe ($r = -0,304$, $p = 0,038$) sowie in der Kolloidgruppe ($r = -0,410$, $p = 0,003$) auf. Für die Kontrolle der Resveratrolgruppe hingegen konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden ($r = 0,128$, $p = 0,414$).

Ergebnisse

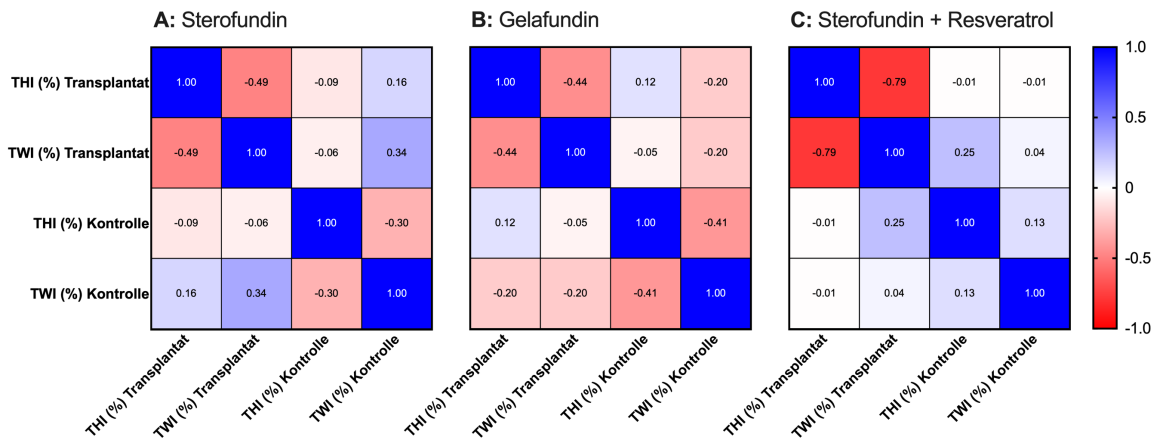


Abbildung 26: Matrix der Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen THI und TWI des freien Transplantats sowie der entsprechenden Kontrollregion (abdominale Haut). Gruppenspezifischer Vergleich der drei Therapiegruppen: Kristalloidlösung (A: StO₂ n = 47; Laktat n = 46), Kolloid (B: StO₂ n = 52; Laktat n = 49) sowie Kombination aus Kristalloid und Resveratrol (C: StO₂ n = 50 / 43; Laktat n = 50 / 49). Die Auswertung erfolgte über alle Messzeitpunkte nach Kreislaufstabilisierung (T5–T9).

4 Diskussion

Die mikrovaskuläre Rekonstruktion komplexer Defekte mit freien Gewebetransplantaten ist in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie als Goldstandard zur Versorgung nach Tumorresektionen oder Traumata etabliert [32]. In Abhängigkeit von Defektlokalisation und -ausdehnung kommen hierbei unterschiedliche Transplantattypen zum Einsatz. Das grundlegende Prinzip bleibt jedoch unabhängig vom Transplantattyp gleich: Es wird autologes Gewebe, das über einen definierten Gefäßstiel arteriell und venös versorgt ist, an einer Spenderstelle entnommen und mikrochirurgisch an die Empfängergefäße angeschlossen [29, 30]. In Europa kommt insbesondere das fasziokutane Radialis-Transplantat vom Unterarm als bevorzugte Methode der weichgeweblichen Rekonstruktion zur Anwendung, da es mit sehr guten funktionell-ästhetischen Ergebnissen und einer hohen Transplantatüberlebensrate von über 90 % assoziiert ist [32, 88]. Dennoch stellt der vollständige Transplantatverlust weiterhin eine schwerwiegende Komplikation dar. Die zugrunde liegenden Perfusionsstörungen resultieren meist aus mechanisch bedingten Kompressionen beispielsweise durch postoperative Hämatome oder aus thrombotischen Verschlüssen der Stielgefäße, die sowohl den venösen Abfluss als auch den arteriellen Zufluss beeinträchtigen können [54]. Während die klinische Relevanz solcher Komplikationen unumstritten ist, sind die zugrunde liegenden molekularen und zellulären Mechanismen der pathologischen Thrombusbildung bislang nur unzureichend verstanden. Selbst bei Ausschluss bekannter Risikofaktoren wie Hyperkoagulabilität oder trotz perioperativer Antikoagulation bleiben die Ursachen in vielen Fällen unklar.

Neben der Frage nach der primären Gefäßperfusion gewinnen systemische Faktoren und Komplikationen wie Sepsis zunehmend an Bedeutung, da sie die Transplantatvitalität maßgeblich beeinflussen können. Insbesondere der septische Schock stellt eine kritische Komplikation dar, die über systemische Hypotonie, mikrovaskuläre Dysfunktion und inflammatorische Prozesse zu einer sekundären Ischämie des Transplantats führen kann [57, 58].

Vor diesem Hintergrund verfolgte die vorliegende Arbeit zwei zentrale Zielsetzungen: Im ersten Versuchsteil wurde ein Versuchsmodell am Schwein etabliert, das die Untersuchung metabolischer Prozesse im Transplantat ermöglicht. Nach dem mikrochirurgischen

Transfer eines freien myokutanen Gracilis-Transplantats aus der Leistenregion in die Axilla wurde die Reperfusion mittels arterieller Anastomose sichergestellt, während das venöse Transplantatblut über ein intravenös einliegendes Katheter System abgeleitet und nach Filtration retransfundierte wurde. Dieses Modell erlaubte nicht nur die Etablierung reproduzierbarer chirurgischer Bedingungen, sondern auch die Untersuchung metabolischer und hämodynamischer Veränderungen im Transplantat, insbesondere mit Fokus auf den Einfluss der transferbedingten Ischämie sowie die Frühphase der Reperfusion. Anschließend wurde dieses Versuchsmodell im zweiten Teil genutzt, um den Einfluss eines septischen Schocks sowie verschiedener Volumenersatzstrategien auf die Transplantatvitalität, die Transplantatperfusion und den Transplantatmetabolismus zu evaluieren. Das Ziel hierbei war die Untersuchung transplantatspezifischer Reaktionen unter systemisch-entzündlichen Bedingungen, um hieraus potenzielle Rückschlüsse für die klinische Überwachung und Therapie ableiten zu können.

4.1 Einfluss der transferbedingten Ischämie auf das freie Transplantat

Die vorliegenden Untersuchungen basieren auf der erfolgreichen Etablierung eines neuartigen Großtiermodells zur freien mikrovaskulären Transplantation eines myokutanen Gracilis-Lappens beim Schwein. Im Rahmen der Vorversuche zur Dosisfindung der LPS-Konzentration wurde an vier Versuchstieren sowohl die technische Machbarkeit als auch die metabolischen Veränderungen während der transferbedingten Ischämiephase systematisch erfasst. Unmittelbar nach der Reperfusion wurde hierfür eine Blutgasanalyse durchgeführt, für die venöses Transplantatblut direkt über einen in der Stielvene einliegenden Katheter gewonnen und mit gleichzeitig untersuchtem zentralnervösem Blut verglichen wurde.

Die durchschnittliche Ischämiedauer betrug 52 ± 10 Minuten und stellte sich damit vergleichbar zu mikrochirurgischen Rekonstruktionen im Kopf-Hals-Bereich dar. Bereits nach dieser kurzen ischämischen Phase zeigten sich deutliche metabolische Veränderungen im Transplantatblut. Es kam zu einer signifikanten Azidose mit erniedrigtem pH-Wert, einem Anstieg der Laktat- sowie einer Reduktion der Bikarbonatkonzentration. Gleichzeitig wurden signifikant erhöhte Konzentrationen von

Kalium, Natrium und Chlorid sowie erniedrigte Calciumkonzentrationen im Vergleich zum zentralvenösen Blut festgestellt. Interessanterweise blieben die Hämoglobinkonzentrationen und -typen unbeeinflusst, was auf eine selektive Beeinflussung des Säure-Basen-Haushalts und der Elektrolythomöostase durch die Ischämie hinweist.

Diese Beobachtungen sind insbesondere vor dem Hintergrund klinischer Operationszeiten bedeutsam, welche in der rekonstruktiven Kopf-Hals-Chirurgie zwischen fünf und zehn Stunden variieren. Die Operationsdauer hängt von zahlreichen Einflussfaktoren ab, darunter der Komplexität des Falls, der Erfahrung des Operationsteams, infrastrukturellen Bedingungen (z. B. OP-Setting, Ausstattung) sowie vorangegangenen Behandlungen des Patienten wie beispielsweise Radiotherapie oder Voroperationen. Trotz Optimierungen im Operationsablauf bleibt die simultane Tumorresektion mit mikrovaskulärer Rekonstruktionen ein langer Eingriff mit prolongierter Operationszeit. Zahlreiche Studien haben bereits die Assoziation zwischen verlängerten Operationszeiten und negativen Behandlungsergebnissen belegt. Sie konnte als unabhängiger Risikofaktor für Lappenverlust und perioperative Komplikationen identifiziert werden. Wong et al. zeigten beispielsweise, dass sich das Risiko eines Lappenverlusts bei Patienten mit Operationszeiten im 75. Perzentil ($\geq 625,5$ Minuten) verdoppelt [89]. Irawati et al. berichten zusätzlich von einem um 11 % erhöhten Komplikationsrisiko für jede zusätzliche Operationsstunde [90]. Eingriffe mit einer Dauer von über 10 Stunden stellen ein besonderes Risiko für Lappenversagen, Thrombosen, Blutungen und Hämatome dar [91]. Eine direkte Kausalität konnte jedoch bislang nicht eindeutig nachgewiesen werden. Während frühere Studien sich meist auf die Gesamtdauer der Operation bezogen, wurde bislang nicht differenziert, in welchem Ausmaß einzelne operative Schritte zur Gewebeschädigung beitragen. Gerade in Bezug auf die ischämische Phase wäre eine differenzierte Betrachtung einzelner Abschnitte von besonderem Interesse, da das Ausmaß der Gewebeschädigung mit zunehmender Dauer der Durchblutungsunterbrechung ansteigt.

Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass selbst kurzzeitige Perfusionsunterbrechungen eine unmittelbare metabolische Stressantwort auslösen.

Dabei ist die Toleranz gegenüber Sauerstoffmangel gewebespezifisch und während irreversible Schäden im Gehirn bereits nach sechs minütiger Ischämie auftreten können [41], zeigt Skelettmuskel, aufgrund seiner deutlich höheren Glykogenspeicher sowie der Fähigkeit zu begrenztem anaeroben Metabolismus, eine deutlich höhere Toleranz gegenüber Ischämie [42]. Obwohl die Folgen ausgedehnter Ischämiephasen bereits umfassend untersucht wurden, fehlen dennoch detaillierte Daten zur frühen Phase ischämiebedingter Muskelschädigung. Belkin et al. zeigten beispielsweise bei Ratten, dass es erst nach drei Stunden Ischämie zu substantiellen Funktionsverlusten der Muskulatur kam (25 % Restaktivität), während nach vier bis sechs Stunden nur eine weitere geringe Reduktion messbar war [43]. Nichtsdestotrotz zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die anaerobe Glykolyse bereits nach kurzer Ischämiezeit aktiviert wird und nachfolgend von der Akkumulation saurer Metabolite, Azidose und charakteristischen Elektrolytverschiebungen begleitet wird [36, 37, 40]. Diese Daten stehen im Einklang mit einer tierexperimentellen Studie von Jennische et al., in der ein kontinuierlicher Anstieg der extrazellulären Kaliumkonzentrationen über drei Stunden Ischämie mit anschließend raschem Abfall nach Lösung eines Tourniquets beschrieben wurde [44].

Dementsprechend stellt die intraoperative Ischämiedauer einen kritischen Faktor des Transplantaterfolgs dar, insbesondere bei Umlagerungen des Patienten, wie sie beispielsweise bei Skapula-Transplantaten notwendig sind. Solche Maßnahmen führen oft zu einer deutlichen Verlängerung der Durchblutungsunterbrechung und bergen das Risiko einer klinisch relevanten Gewebeschädigung. Die anschließende Reperfusion wiederum stellt einen eigenen pathophysiologischen Stressor dar, der über die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, Calciumüberladung, Endothelschäden sowie zelluläre und humorale Immunreaktionen die Lappenvitalität zusätzlich gefährden kann [37, 45]. Sowohl die ischämiebedingte Schädigung als auch der Reperfusionsschaden wurden in der Forschung zu freien mikrovaskulären Transplantaten bisher nicht systematisch erfasst, was vor allem auf methodische Limitierungen der bisherigen Untersuchungsverfahren zurückzuführen ist.

Zur Erfassung von Stoffwechselveränderungen im Transplantat konnte bisher beispielsweise die Mikrodialyse eingesetzt werden. Dieses funktionelle Verfahren basiert

auf der kontinuierlichen Perfusion einer semipermeablen Sonde mit physiologischer Kochsalzlösung und dem daraus resultierenden Konzentrationsgleichgewicht mit der extrazellulären Matrix, um Konzentrationsänderungen von Glukose, Laktat oder Glycerin zu detektieren. Die Mikrodialyse wurde daher vor allem in der postoperativen Phase zur Überwachung der Transplantatvitalität eingesetzt, fand jedoch bislang Einzug in die klinische Routine [46-50]. Weiterhin unterliegt die Mikrodialyse bedeutenden Einschränkungen, da sie ausschließlich Rückschlüsse auf extrazelluläre Metabolite zulässt und keine intravasalen, hämodynamischen oder zellulären Prozesse erfassen kann. Eine direkte Gegenüberstellung lokaler Messwerte mit systemischen Referenzparametern ist ebenso wenig möglich, was die Interpretation isolierter Veränderungen insbesondere im dynamischen Kontext intraoperativer Ischämie erschwert.

An dieser Stelle knüpft das in der vorliegenden Arbeit etablierte Großtiermodell an: Durch die Katheterisierung der venösen Stielvene konnte venöses Transplantatblut kontinuierlich entnommen und parallel zu zentralvenösen Proben analysiert werden. Diese Methodik ermöglicht nicht nur eine repetitive Probengewinnung, sondern auch eine hochauflösende Darstellung transplantatspezifischer Stoffwechselprozesse einschließlich der dynamischen Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt, der Elektrolytzusammensetzung sowie der Hämoglobindifferenzierung. Darüber hinaus erlaubt dieses Verfahren ebenso die Analyse zellulärer Marker oder spezifischer inflammatorischer Mediatoren, die mit klassischen Verfahren bislang nicht zugänglich waren. Damit schließt es eine zentrale methodische Lücke im experimentellen Transplantatmonitoring und schafft die Voraussetzung für künftige Studien zu Mechanismen und Therapieansätzen ischämie- oder sepsisbedingter Transplantatkomplikationen.

Eine Einschränkung der vorliegenden Ergebnisse liegt in der geringen Fallzahl ($n = 4$), da sie die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränkt und anfällig für Ausreißer und Zufallsschwankungen ist. Trotz signifikant gemessener Mittelwertunterschiede zeigte sich eine hohe Streuung der Einzelwerte, was die Robustheit der Ergebnisse begrenzt. Zudem wurden keine ergänzenden Genexpressionsanalysen oder immunhistochemischen Untersuchungen zur molekularen Validierung durchgeführt. Dennoch zeigen die konsistenten Trends in den gemessenen Werten, dass das Modell valide physiologische

Reaktionen auf ischämischen Stress abbildet und somit ein geeignetes Modell für weiterführende Untersuchungen darstellt. Die in den folgenden Kapiteln dargestellten Ergebnisse aus einer größeren Fallzahl bestätigen diese initialen Beobachtungen und unterstreichen die Aussagekraft und Anwendbarkeit des etablierten Modells.

4.2 Einfluss der Operation auf die Transplantatphysiologie

Das Ziel des zweiten Versuchsteils dieser Arbeit war es, den Einfluss eines septischen Schocks auf die Vitalität freier mikrovaskulärer Transplantate zu untersuchen. Hierfür wurde das in den beiden vorherigen Kapiteln beschriebene neu etablierte und validierte Großtiermodell verwendet, welches aufgrund anatomischer und immunologischer Ähnlichkeiten eine hohe Übertragbarkeit auf den Menschen aufweist. Insgesamt wurden 31 Versuchstiere eingeschlossen. Vor Induktion des septischen Schocks erfolgte stets der Gewebetransfer, weshalb die Auswertung des Einflusses der Operation auf das Transplantat unabhängig von den Schockversuchen durchgeführt wurde. Zur Evaluation der Transplantatperfusion kam die Hyperspektralbildgebung zum Einsatz.

Ein freier, mikrovaskulärer Lappen stellt trotz etablierter chirurgischer Standards weiterhin ein hochkomplexes Verfahren dar. Bereits die Lappenpräparation selbst verursacht lokal unvermeidbare Gewebeschädigungen. Weiterhin tritt nach Absetzen des Gefäßstiels eine ischämische Phase ein, die bis zur Reanastomosierung andauert und die Transplantatvitalität wesentlich beeinflussen kann. Diese Ischämiephase und die damit einhergehende Gewebeschädigung sollte, wie bereits im vorhergehenden Kapitel beschrieben, möglichst kurz gehalten werden aber ist dennoch unvermeidbar. Die Evaluation der einzelnen operativen Schritte mittels HSI zeigte einen signifikanten StO₂-Abfall während der Gefäßdissektion und Verlagerung des Lappens in die Axillarregion. Diese zu erwartenden Minderperfusion bedingt durch die Unterbrechung der Gefäßkontinuität kann durch Verbesserung der Rahmenbedingungen wie der technischen Ausstattung, der Fähigkeiten des Operateurs und OP-Teams sowie adäquater Vorbereitung zwar reduziert aber niemals vollständig vermieden werden. Nach erfolgreicher Reanastomosierung und Reperfusion stieg die Sauerstoffsättigung erwartungsgemäß signifikant an, was eine suffiziente Wiederherstellung des arteriellen Blutflusses

widerspiegelt. Parallel dazu konnte eine dynamische Veränderung des THI beobachtet werden. Intraoperativ kam es zu einem initialen Abfall des THI aufgrund eines verringerten Blutvolumens im Lappen, gefolgt von einem deutlichen Anstieg nach der Reperfusion. Dieser Anstieg reflektiert eine temporäre Hyperämie mit erhöhtem arteriellen Zustrom bei verzögertem venösen Abfluss, der sich im weiteren Verlauf an die neuen hämodynamischen Bedingungen anpasste. Auch der TWI nahm intraoperativ kontinuierlich zu, was auf einen initial gestörten venösen Abfluss und die beginnende Ausbildung eines Gewebeödems hinweist. Nach Wiederherstellung des venösen Rückstroms normalisierte sich der Wassergehalt verzögert im weiteren Verlauf bis T4 und hebt damit die Bedeutung eines suffizienten venösen Abflusses im Rahmen der Ödemvermeidung hervor. Während der arterielle Zustrom die ausreichende Oxygenierung des Gewebes sicherstellt, ist ein suffizienter venöser Abfluss essenziell zur Vermeidung eines Anstiegs des interstitiellen Drucks im Transplantatgewebe. Dementsprechend resultiert eine venöse Stauung nicht nur in einer Stase sondern zusätzlich in einem Druckanstieg, der die Perfusion ebenso vermindert.

Die intraoperative transferbedingte Ischämiezeit lag typischerweise zwischen 15 und 30 Minuten und war damit deutlich reduziert gegenüber den Etablierungsversuchen. Dies lässt sich auf die ansteigende Lernkurve zurückführen, denn mit zunehmender chirurgischer Erfahrung reduziert sich die für die Naht der Mikroanastomose benötigte Zeit. Obwohl Muskelgewebe als ischämietolerant gilt [39] konnte, wie eingangs beschrieben, bereits im ersten Versuchsabschnitt gezeigt werden, dass auch kurze Ischämieintervalle zu einer Umstellung auf anaerobe Glykolyse führen, was sich wiederum in einem Anstieg von Laktat- und Kaliumwerten äußert. Diese metabolischen Reaktionen spiegeln sich im aktuellen Versuch sowohl in der HSI-Analyse als auch in den Blutgasparametern im folgenden Kapitel beschriebenen wider.

4.3 Sepsis als Risikofaktor

Die zentrale Herausforderung beim mikrochirurgischen Gewebetransfer besteht in der Sicherstellung einer suffizienten Perfusion bis zum Abschluss der Neovaskularisierung des Transplantats an der Empfängerstelle. Neben vaskulären Komplikationen stellen aber auch

postoperative Infektionen mit nachfolgender Sepsis einen zunehmend ernst zu nehmenden Risikofaktor für späte Transplantatverluste dar [57, 58, 92]. Die Erhaltung der Transplantatvitalität erfordert daher über die chirurgische Technik hinaus, auch eine effektive postoperative Überwachung und frühzeitige therapeutische Interventionen, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko für systemische Infektionskomplikationen. Sepsis ist definiert als lebensbedrohliche Organdysfunktion infolge einer fehlregulierten Immunantwort auf Basis einer Infektion [55]. Im klinischen Verlauf kann eine Sepsis in einen septischen Schock übergehen, wenn trotz adäquater Flüssigkeitstherapie eine persistierende Hypotonie besteht, die den Einsatz von Vasopressoren erforderlich macht. Der postoperative Zeitraum nach ausgedehnten rekonstruktiven Eingriffen ist besonders anfällig für septische Komplikationen. Einflussfaktoren wie die Invasivität der Operation, die Ausdehnung der Wundfläche, der präoperative Allgemeinzustand sowie die Komorbiditäten der Patienten und Art und Qualität der postoperativen Versorgung beeinflussen das Auftreten systemischer Infektionen. Die Inzidenz einer postoperativen Sepsis nach mikrovaskulärer Rekonstruktion wird in einer Studie von Sparenberg et al. mit 2,1 % angegeben. So trat im Verlauf nach einer Lappenrekonstruktion bei 511 von 24.257 Patienten eine Sepsis auf [58]. Diese Patientengruppe zeigte weiterhin signifikant häufiger schwere Komplikationen wie septischen Schock, eine erhöhte 30-Tage-Mortalität oder einen vollständigen Lappenverlust. Obwohl Sepsis damit deutlich seltener als vaskuläre Ereignisse auftritt, stellt sie einen signifikanten Risikofaktor für das Transplantatüberleben dar und wurde als eine der Hauptursachen für späte Lappenverluste, insbesondere nach dem siebten postoperativen Tag, identifiziert [57]. Diese Erkenntnisse verdeutlichen die Notwendigkeit einer gezielten Infektionsprophylaxe begleitet von einem engmaschigen Monitoring, um potenziell septische Verläufe frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Die Gesamthäufigkeit von Sepsis nach rekonstruktiven Lappenoperationen wird in der Literatur zwischen 0,5 % und 3,7 % angegeben und ist damit vergleichbar mit anderen schwerwiegenden Komplikationen wie tiefer Venenthrombose (1,3 %) oder partiellem Lappenverlust (2,2 %) [57, 58]. Aktuelle Studien unterstreichen zudem den Einfluss patientenindividueller Risikofaktoren wie dem metabolischen Syndrom, welches das Risiko für Sepsis und septischen Schock nach mikrochirurgischer Rekonstruktion im Kopf-Hals-Bereich signifikant erhöht [59].

Trotz dieser hohen klinischen Relevanz existieren bislang nur begrenzte Daten zu transplantatspezifischen metabolischen Veränderungen im Rahmen einer Sepsis. Vor allem detaillierte Informationen zu den Auswirkungen systemischer Entzündungsreaktionen auf die Gewebepfusion, den zellulären Metabolismus und die strukturelle Integrität freier Lappen fehlen weitgehend. Mit zunehmender Größe des Operationsfeldes und steigender Komplexität mikrochirurgischer Eingriffe erhöht sich auch das Risiko für postoperative Infektionen signifikant. Während sich frühere Studien zur Flüssigkeitstherapie hauptsächlich auf intraabdominelle Operationen konzentrierten [93, 94], lagen vergleichbare systematische Daten für mikrochirurgische Kopf-Hals-Rekonstruktionen bisher nur in begrenztem Umfang vor. Die Besonderheit des hier eingesetzten Versuchsmodells liegt in der Verwendung eines Katheters im venösen Stielgefäß, der nicht nur die kontinuierliche Entnahme von venösem Transplantatblut, sondern auch eine präzise Differenzierung lokaler Gewebereaktionen von systemischen Veränderungen ermöglicht. Darüber hinaus wurde dieses Versuchsmodell nach erfolgreicher Validierung zur Untersuchung metabolischer Parameter beim hämorrhagischem Schock eingesetzt, weshalb die Methodik nun im Rahmen dieser Arbeit auf das Szenario des septischen Schocks übertragen werden konnte [95]. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde standardisiert ein septischer Schock mittels Lipopolysaccharid-Infusion mit systemischer, inflammatorischer Antwort induziert und Auswirkungen auf die Perfusion sowie Vitalität des Transplantats untersucht.

4.4 Septischer Schock und Transplantatphysiologie - HSI

Bisher liegen, abgesehen von der klinisch beobachteten Zunahme von Transplantatverlusten, keine belastbaren Daten zu den direkten Auswirkungen von Sepsis und septischem Schock auf freie Transplantate vor. Eine gezielte Induktion von Sepsis beim Menschen ist aus ethischen Gründen nicht vertretbar. Gleichzeitig sind die systemischen und transplantatspezifischen Effekte des septischen Schocks zu komplex, um sie adäquat in in-vitro-Modellen oder Simulationen abzubilden. Aus diesem Grund ist die Anwendung eines geeigneten Tiermodells unerlässlich und ermöglicht die Untersuchung der Auswirkungen eines durch LPS-Infusion induzierten septischen Schocks auf die Vitalität freier mikrovaskulärer Transplantate. Darüber hinaus wurden drei unterschiedliche

Volumensubstitutionsstrategien evaluiert: eine kristalloide Lösung (Sterofundin), eine kolloidale Lösung (Gelafundin) sowie eine Kombination aus Kristalloid und dem antioxidativ wirksamen Resveratrol. Die Lappenvitalität und -perfusion wurde kontinuierlich mittels hyperspektraler Bildgebung (HSI) überwacht, die eine nicht-invasive und hochauflösende Beurteilung der Gewebeoxygenierung und Perfusion ermöglichte. Ergänzend erfolgten Blutgasanalysen aus dem venösen Transplantatblut, die mit zeitgleich entnommenen zentralvenösen Proben verglichen wurden. Dieses methodische Vorgehen erlaubte eine differenzierte Analyse sowohl lokaler, transplantatspezifischer Reaktionen als auch systemischer Veränderungen unter septischen Bedingungen.

Während der Schockphase zeigten sich zunächst keine signifikanten Unterschiede der absoluten HSI-Werte zwischen den Gruppen. Durch die Normalisierung dieser Werte an den Kontrollwerten der abdominalen Haut zu jedem Messzeitpunkt konnten jedoch interindividuelle Schwankungen minimiert und gruppenspezifische Therapieeffekte sowie spezifischen Gewebereaktionen auf den septischen Schock und die Volumentherapie differenziert erfasst werden. In der Kristalloidgruppe zeigten sich signifikant höhere StO_2 -Werte im Transplantat, was auf eine verbesserte Mikrozirkulation und optimierte Sauerstoffversorgung hindeutet. Diese Beobachtung steht im Einklang mit früheren Ergebnissen aus dem hämorrhagischen Schockmodell unserer Arbeitsgruppe [95] und wurde weiterhin durch die negative Korrelation zwischen StO_2 und Laktatkonzentration gestützt. Im Vergleich zur kolloidalen Substitution und zur Resveratrol-Gruppe erwies sich die kristalloide Lösung somit als am wirkungsvollsten zur Wiederherstellung der Gewebeoxygenierung im freien Lappen. Diese Ergebnisse decken sich mit bereits aus präklinischen und klinischen Studien bekannten Vorteilen kristalloider gegenüber kolloidaler Volumentherapien. Neben einer stabileren Mikrozirkulation, einer geringeren Inzidenz akuter Nierenschäden und einer verbesserten Gewebeoxygenierung werden Kristalloide mit einem positiven Einfluss auf die Endothelfunktion und der Kontrolle interstitieller Druckverhältnisse assoziiert, was insbesondere in perfusionssensiblen Geweben wie freien Lappen von Vorteil ist. Die Kombination aus effektiver Volumenexpansion und guter Gewebeverträglichkeit bei geringer Komplikationsrate macht kristalloide Lösungen somit zu einer bevorzugten Therapiemodalität im septischen Kontext [96-98].

Gleichzeitig zeigte sich in der Kristalloidgruppe jedoch ein kontinuierlicher Anstieg des TWI, was auf ein mögliches Volumenüberangebot mit konsekutiver Gewebsüberwässerung und beginnender Lappenstauung hinweist. Diese Beobachtung unterstreicht die Notwendigkeit eines präzisen und angepassten Flüssigkeitsmanagements im septischen Kontext. Während eine Überhydratation mit erhöhten Komplikationsraten bei Kopf-Hals-Operationen assoziiert ist, kann eine unzureichende Volumentherapie die Entstehung von Thrombosen im Transplantat oder den Stielgefäßen begünstigen [99, 100]. Aktuelle Empfehlungen favorisieren daher den Einsatz balancierter Kristalloide, wobei eine Volumenbegrenzung von maximal 130 ml/kg innerhalb von 24 Stunden empfohlen wird [101]. Diese Strategie wird durch die vorliegenden Ergebnisse gestützt. Die verwendete Lösung Sterofundin, die im deutschsprachigen Raum als Standardkristalloid gilt, erfüllt diese Kriterien und zeigt sich im hier beschriebenen Modell sowohl hämodynamisch effektiv als auch lokal gewebeschonend, was ihre breite klinische Anwendung zusätzlich rechtfertigt [102]. Im Vergleich dazu wies die Resveratrolgruppe insgesamt geringere TWI-Werte auf, was ein effizienteres Flüssigkeitsmanagement ohne Überwässerung impliziert. Somit könnte Resveratrol zur Reduktion postoperativer Ödeme beitragen und die Lappenvitalität stabilisieren. Besonders hervorzuheben ist die in dieser Gruppe beobachtete ausgeprägte negative Korrelation zwischen TWI und THI, die auf ein günstiges Verhältnis von Gewebshydratation zu Blutvolumen schließen lässt. Dieser Effekt war ausschließlich im Transplantatgewebe und nicht systemisch nachweisbar und spricht somit für eine gewebespezifische Wirkung von Resveratrol. Tierexperimentelle Studien bestätigen diese Befunde durch den Nachweis verbesserter Mikrozirkulation sowie einer reduzierten Kapillarleckage unter Resveratrolgabe. Weiterhin konnte in einem Rattenmodell mit LPS-induzierter Sepsis eine signifikante Abnahme von Gewebeödemen und eine verbesserte Endothelfunktion nach Resveratrolgabe beobachtet werden, vermittelt über eine Modulation proinflammatorischer Zytokine und eine Hemmung der NF- κ B-Signalwege [103-105]. Gerade im Kontext fehlender lymphatischer Drainage und des postoperativ auf etwa 50 % des Ausgangsniveaus reduzierten Blutflusses im freien Lappen, die das Risiko interstitieller Ödeme zusätzlich erhöhen, gewinnen diese Befund besondere klinische Relevanz. Ein Ödem-bedingter Anstieg des interstitiellen Drucks resultiert in einer zusätzlichen Beeinträchtigung der vulnerablen Mikrozirkulation des Transplantats,

verzögert die vaskuläre Regeneration und hat somit direkte Auswirkungen auf die Vitalität und Einheilung des Transplantats.

Obwohl Resveratrol im Vergleich zur Kristalloidgruppe geringere StO_2 -Werte aufwies, blieb der NPI in dieser Gruppe stabil. Dies deutet auf eine konstante Perfusion tieferer Gewebeschichten hin und lässt auf einen protektiven Effekt gegenüber thrombotischen Ereignissen und vaskulärer Okklusionen schließen, wie sie im Rahmen der Virchow'schen Trias zu erwarten wären [106]. Experimentelle Daten aus Endotoxin-Schockmodellen unterstützen diesen Befund durch Hinweise auf eine verbesserte Endothelfunktion, verminderte Leukozytenadhäsion sowie reduzierte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies unter Resveratrolgabe. Zusätzlich wurde eine gesteigerte mitochondriale Aktivität mit erhöhter ATP-Produktion beobachtet, was auf eine verbesserte metabolische Resilienz in der Frühphase der Sepsis schließen lässt [107, 108]. Dennoch zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass die in Kombination mit Resveratrol reduzierte Volumentherapie nicht ausreichte, um die Sauerstoffversorgung des Transplantats im gleichen Maße zu verbessern wie durch kristalloide Flüssigkeitssubstitution. Trotz ihrer antioxidativen und antiinflammatorischen Eigenschaften erscheint die Gabe von Resveratrol daher nicht geeignet, eine bedarfsgerechte Flüssigkeitsversorgung vollständig zu ersetzen, sondern sollte vielmehr als ergänzende Maßnahme im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts betrachtet werden.

Die Kolloidgruppe hingegen wies die niedrigsten StO_2 -Werte aller untersuchten Therapiegruppen aus, was auf eine verminderte Sauerstoffversorgung und reduzierte Mikrozirkulation im Transplantatgewebe schließen lässt. Zwar konnte initial ein Anstieg des NPI beobachtet werden, dieser Effekt war jedoch nur vorübergehend und nicht mit einer anhaltenden Verbesserung der Gewebedurchblutung assoziiert. Folglich können kolloidale Lösungen unter septischen Bedingungen nur eingeschränkt zur Wiederherstellung einer suffizienten Perfusion beitragen. Diese Beobachtung deckt sich mit bisherigen Erkenntnissen, die zeigen, dass kolloidale Volumenersatzmittel wie Gelatine- oder Hydroxyethylstärkelelösungen bei Sepsis nicht nur eine geringere Effektivität hinsichtlich der Mikrozirkulation aufweisen, sondern mit einer erhöhten Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen und Koagulopathien assoziiert sein können. Besonders kritisch

ist dabei die eingeschränkte Fähigkeit kolloidaler Lösungen, die gestörte Endothelfunktion bei septischem Schock zu kompensieren, was zu einer ineffektiven Volumenexpansion und unzureichender Gewebeoxygenierung führt. Weiterhin bewirken kolloidale Lösungen trotz initialem Anstieg des Blutdrucks langfristig keine Verbesserung der Gewebepfusion oder des klinischen Outcomes [109-111]. Vielmehr wurde ihre Anwendung in den letzten Jahren zunehmend kritisch bewertet und in zahlreichen Leitlinien zugunsten kristalloider Lösungen eingeschränkt [102]. Im Kontext freier mikrovaskulärer Transplantate erscheint dieser Effekt besonders relevant, da die fragile Mikrozirkulation des Lappens auf eine suffiziente Perfusion angewiesen ist und eine unzureichende Oxygenierung mit einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber ischämischem Stress und progredienter Zellschädigung einhergeht.

Der anschließende Vergleich zwischen dem Transplantat und der abdominalen Haut als Kontrollgewebe offenbarte für alle Therapiegruppen durchgehend niedrigere StO_2 -Werte im freien Lappen, wodurch seine erhöhte Vulnerabilität gegenüber ischämischem Stress, insbesondere unter systemisch-inflammatorischen Bedingungen, zum Ausdruck kommt. Die inflammatorische Belastung durch Gewebeschädigung und Sepsis mit daraus resultierender Malperfusion induzieren aufgrund von Sauerstoffmangel den Übergang zur anaeroben Glykolyse mit konsekutivem Laktatanstieg, verringerter ATP-Produktion und metabolischer Azidose. In der Folge dieser metabolischen Dysregulation werden wiederum lysosomale Membranen destabilisiert, Enzymfreisetzung sowie die Zerstörung des Zytoskeletts begünstigt und die Na^+/K^+ -ATPase gehemmt [112]. Daraus resultieren Zellschwellung, oxidative Schäden und eine weitere Verschlechterung der Perfusion bis hin zum Verlust der Gewebeintegrität.

Trotz der beschriebenen Unterschiede in der Sauerstoffversorgung und metabolischen Belastung zeigten sich zwischen den Therapiegruppen keine signifikanten Differenzen hinsichtlich des THI oder des TWI. Die über den gesamten Beobachtungszeitraum stabilen THI-Werte sprechen für einen effektiven venösen Abfluss und eine weitgehende Vermeidung ausgeprägter Gewebeswellungen. Auch im Vergleich zwischen Transplantat- und Kontrollgewebe ergaben sich für diese Parameter keine relevanten Unterschiede. Dies legt nahe, dass die eingesetzten Volumentherapien unabhängig von

ihrer Zusammensetzung eine gleichmäßige systemische Wirkung entfalteteten und keine relevante lokale Volumenüberladung verursachten. Im Gesamtbild deutet sich damit an, dass nicht die Wahl der spezifischen Therapiemodalität allein ausschlaggebend für die Transplantatvitalität ist. Entscheidend scheint vielmehr, dass der septische Schock insgesamt adäquat therapiert wird. Eine suffiziente systemische Kreislaufstabilisierung führt offenbar auch zu einer stabilen lokalen Perfusion und metabolischen Homöostase im Transplantat. Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen somit, dass das freie Transplantat in besonderem Maße von der Qualität der systemischen Kreislauf- und Entzündungsregulation profitiert. Wenn diese gelingt, wird auch die Transplantatvitalität nachhaltig gesichert.

4.5 Septischer Schock und Transplantatphysiologie - BGA

Zur ergänzenden Evaluation des Elektrolyt- sowie des Säure-Base-Haushalts des Transplantats unter septischen Bedingungen wurden kontinuierlich Blutgasanalysen durchgeführt. Dabei wurde venöses Transplantatblut über einen in der Stielvene einliegenden Katheter gewonnen und mit zeitgleich entnommenem zentralvenösem Blut verglichen. Dieses Vorgehen erlaubte eine präzise Differenzierung zwischen systemischen und transplantatspezifischen metabolischen Reaktionen.

Obwohl sich unmittelbar nach der Schockinduktion keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich pH-Wert, $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$, $s\text{O}_2$, Base Excess, Bicarbonat, Glukose oder Laktat zwischen den drei Gruppen feststellen ließen, zeigten sich deutliche Unterschiede im lokalen Stoffwechselverhalten des freien Lappens verglichen mit der systemischen Reaktion. Unmittelbar nach der Kreislaufstabilisierung offenbarte sich ein signifikanter Anstieg der Laktatkonzentration im venösen Transplantatblut gegenüber der zentralvenösen BGA. Dieser Laktatanstieg im Transplantat repräsentiert eine verstärkte lokale Stressreaktion bedingt durch eine verzögerte Wiederherstellung der Perfusion und hielt etwa eine Stunde an. Der Schweregrad dieser metabolischen Entgleisung korreliert nachweislich mit der Dauer der Ischämie [113] und spiegelt die typischen pathophysiologischen Reaktionen auf Anoxie wider: ATP-Mangel, intrazelluläre Azidose und die Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren. Gleichzeitig zeigte sich der Base

Excess im Transplantat direkt nach Kreislaufstabilisierung deutlich reduziert, was eine ausgeprägte metabolische Azidose repräsentiert. Im weiteren Versuchsverlauf bis T9 näherten sich sowohl der Base Excess als auch die Laktatkonzentration sukzessive den zentralvenösen Werten an, was auf eine schrittweise metabolische Erholung und Wiederherstellung der Mikrozirkulation hinweist. Ein vergleichbarer Normalisierungsverlauf war ebenfalls für den pH-Werts im Transplantatblut sichtbar. Diese Beobachtungen wurden von einem signifikanten Anstieg der Kaliumkonzentration im Transplantat unmittelbar nach der Schockphase begleitet, was auf eine Zellschädigung mit Freisetzung intrazellulärer Kaliumreserven während der initialen Schockphase hinweist. Hierbei handelt es sich um den bereits eingangs beschriebenen und gut untersuchten Pathomechanismus des Verlusts der Membranintegrität unter ischämischen Bedingungen. Die anschließende Normalisierung der Kaliumwerte im weiteren Verlauf unterstützt die Annahme einer primär reversiblen Zellschädigung, die durch Reperfusion und hämodynamische Stabilisierung zumindest partiell kompensiert werden konnte.

Im Gegensatz dazu zeigten die übrigen untersuchten Elektrolyte deutliche therapieabhängige Unterschiede. So waren die Calcium- und Chloridkonzentrationen in der Kristalloid- und Resveratrolgruppe signifikant erhöht, während sie in der Kolloidgruppe durchgehend niedriger lagen. Diese Unterschiede lassen sich mit der Zusammensetzung der verwendeten Infusionslösungen erklären: Sterofundin enthält im Vergleich zu Gelafundin etwa 10–12 mmol/l mehr Chlorid, was die höheren Chloridkonzentrationen erklärt. Der beobachtete Abfall des ionisierten Calciums in der Kolloidgruppe ist zudem mit der bekannten Chelatwirkung kolloidaler Substanzen vereinbar. Die Natriumkonzentration zeigte hingegen in keiner der Gruppen relevante Veränderungen und blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die systemischen Reaktionen auf den septischen Schock und die Volumentherapie zwar über alle Gruppen hinweg vergleichbar waren, die lokalen Effekte im Transplantatgewebe jedoch maßgeblich von der Art der Flüssigkeitstherapie und abhängig sind.

Darüber hinaus konnten signifikante Unterschiede im Sauerstoffpartialdruck zwischen zentralvenösem und transplantatvenösem Blut festgestellt werden. In der Kristalloid- und Kolloidgruppe zeigten sich zu T5 signifikant höhere pO_2 -Werte im Transplantat, die sich im

weiteren Verlauf schrittweise normalisierten und den zentralvenösen Werten angeglichen. Diese initiale Hyperoxygenierung korreliert mit den ebenfalls erhöhten sO_2 -Werten und spricht für eine effektive Wiederherstellung der lokalen Sauerstoffversorgung unmittelbar nach Kreislaufstabilisierung. Im Gegensatz dazu ist das zentralvenöse System durch die Kreislaufzentralisation im septischen Schock stärker beeinträchtigt, insbesondere in sympathisch innervierten Geweben wie Muskulatur und Haut. Diese Unterschiede treten im freien Lappen mit autonomer Perfusionsdynamik nicht im selben Maße auf. Die durchgehend niedrigeren pCO_2 -Werte im Transplantat gegenüber dem zentralvenösen Blut untermauern zusätzlich die Annahme einer suffizienten lokalen Perfusion mit effizientem CO_2 -Abtransport, was für eine intakte Mikrozirkulation im Transplantat spricht.

Diese Ergebnisse bestätigen klassische physiologische Reaktionsmuster auf Hypoxie, einschließlich der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), den Übergang zum anaeroben Metabolismus sowie der Entwicklung einer metabolischen Azidose [114-116]. Sie verdeutlichen zugleich die klinische Bedeutung transplantatspezifischer Untersuchungen unter septischen Bedingungen und unterstreichen die Eignung des in dieser Studie verwendeten Modells zur differenzierten Untersuchung von Perfusionsstörungen und therapeutischen Ansätzen.

4.6 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit demonstriert erstmals systematisch die Auswirkungen eines septischen Schocks auf freie mikrovaskuläre Transplantate in einem validierten Großtiermodell. Die Ergebnisse belegen, dass bereits kurze ischämische Phasen substanzielle metabolische Veränderungen im Transplantat induzieren können und dass systemische inflammatorische Zustände wie die Sepsis die Perfusion und Vitalität freier Lappen signifikant beeinflussen. Mittels hyperspektraler Bildgebung und Blutgasanalyse konnte gezeigt werden, dass die kristalloide Volumentherapie im Vergleich zu kolloidalen Lösungen oder der Kombination mit Resveratrol eine effektivere Wiederherstellung der Gewebeoxygenierung ermöglicht. Gleichzeitig wurde deutlich, dass eine suffiziente Kreislaufstabilisierung unabhängig vom Flüssigkeitstyp die metabolische Homöostase im Transplantat begünstigt. Auch wenn eine unmittelbare Übertragbarkeit auf die klinische

Praxis zurückhaltend zu bewerten ist, liefern die die Arbeit wichtige Erkenntnisse über die Therapie septischer Patienten nach mikrovaskulärem Lappentransplantat. Durch eine suffiziente Volumentherapie wird die Transplantatperfusion sichergestellt und das Langzeitüberleben von freien Transplanten verbessert.

5 Zusammenfassung

Die mikrovaskuläre Rekonstruktion mit freien Gewebetransplantaten stellt den Goldstandard zur funktionellen und ästhetischen Wiederherstellung komplexer Defekte in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie dar. Während vaskuläre Komplikationen gut untersucht sind, fehlt es bislang an Daten zur Beeinflussung der Transplantatvitalität durch systemische Faktoren wie Sepsis. Ziel dieser Arbeit war es, ein experimentelles Großtiermodell zu etablieren, dass die differenzierte Untersuchung transplantatspezifischer metabolischer und perfusionsabhängiger Veränderungen unter septischen Bedingungen erlaubt.

Bei insgesamt 73 Versuchstieren wurde ein freier mikrovaskulärer Gewebettransfer mittels myokutanem Gracilis-Lappen durchgeführt und über einen in der Stielvene einliegenden Katheter kontinuierlich venöses Blut zur Analyse entnommen. Nach Etablierung des Versuchsmodells und Evaluation der Auswirkungen der transferbedingten Ischämie wurde im zweiten Teil der Studie durch Lipopolysaccharid-Infusion ein septischer Schock induziert. Die Tiere wurden randomisiert mit einer kristalloiden Lösung (Sterofundin®), kolloidalen Lösung (Gelafundin®) oder einer Kombination aus Kristalloid mit Resveratrol therapiert. Zur Untersuchung der Transplantatperfusion und des Transplantatstoffwechsels kamen Hyperspektralbildgebung und Blutgasanalyse zum Einsatz.

Bereits kurze Ischämiezeiten führten zu einer metabolischen Stressreaktion mit Azidose, Elektrolytverschiebungen und gesteigertem Laktat im Transplantat. Unter septischen Bedingungen zeigten sich therapieabhängige Unterschiede: Kristalloide führten zu einer signifikant verbesserten Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung im Gewebe, während Resveratrol positive Effekte auf die Gewebshydratation und -perfusion aufwies. Kolloidale Lösungen zeigten in allen Parametern eine geringere Effektivität. Die venösen Blutgaswerte bestätigten diese Beobachtungen von lokal unterschiedlichen Reaktionen mit klarer Differenzierung transplantatspezifischer Reaktionen gegenüber zentralvenösen Referenzwerten in Abhängigkeit von der Art der Volumentherapie.

Die Ergebnisse dieser Arbeit verdeutlichen die Vulnerabilität freier Transplantate unter septischen Bedingungen und zeigen, dass nicht nur chirurgische, sondern auch systemische Faktoren wie hämodynamische Stabilität und Flüssigkeitstherapie entscheidend für das Transplantatüberleben sind. Kristalloide Lösungen erscheinen im septischen Schock zur Perfusionsicherung am effektivsten, während Resveratrol potenziell ödemprotektive Eigenschaften besitzt. Das entwickelte Modell erlaubt eine hochdifferenzierte Analyse transplantatspezifischer Reaktionen und stellt damit eine valide Grundlage für weiterführende Untersuchungen dar.

Auch wenn die Übertragbarkeit präklinischer Daten auf den Menschen stets nur bedingt möglich ist, liefern die gewonnenen Erkenntnisse wertvolle Hinweise für das perioperative Management mikrochirurgischer Patienten mit erhöhtem Sepsisrisiko. Eine Kombination aus individualisierter Volumentherapie und engmaschigem Monitoring könnte langfristig helfen, das Risiko für Transplantatversagen zu reduzieren.

6 Literaturverzeichnis

1. La Vecchia, C., et al., *Epidemiology and prevention of oral cancer*. Oral Oncol, 1997. **33**(5): p. 302-12.
2. Warnakulasuriya, S., *Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer*. Oral Oncology, 2009. **45**(4): p. 309-316.
3. Lippman, S.M., et al., *Epidemiology, biology, and chemoprevention of aerodigestive cancer*. Cancer, 1994. **74**(9 Suppl): p. 2719-25.
4. Leitlinienprogramm, O., *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms*. 2021, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH).
5. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., *5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe*, K.-I. Robert, Editor. 2006: Saarbrücken.
6. Howaldt, H.P., et al., *[Results of the DOSAK tumor register]*. Mund Kiefer Gesichtschir, 2000. **4 Suppl 1**: p. S216-25.
7. De Stefani, E., et al., *Smoking patterns and cancer of the oral cavity and pharynx: a case-control study in Uruguay*. Oral Oncol, 1998. **34**(5): p. 340-6.
8. Altieri, A., et al., *Cessation of smoking and drinking and the risk of laryngeal cancer*. Br J Cancer, 2002. **87**(11): p. 1227-9.
9. Bagnardi, V., et al., *Alcohol consumption and the risk of cancer: a meta-analysis*. Alcohol Res Health, 2001. **25**(4): p. 263-70.
10. Talamini, R., et al., *Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study*. Cancer Causes Control, 2002. **13**(10): p. 957-64.
11. De Cicco, D., et al., *Health-Related Quality of Life in Oral Cancer Patients: Scoping Review and Critical Appraisal of Investigated Determinants*. Cancers (Basel), 2021. **13**(17).
12. Janis, J.E., R.K. Kwon, and C.E. Attinger, *The new reconstructive ladder: modifications to the traditional model*. Plast Reconstr Surg, 2011. **127 Suppl 1**: p. 205s-212s.
13. Gottlieb, L.J. and L.M. Krieger, *From the reconstructive ladder to the reconstructive elevator*. Plast Reconstr Surg, 1994. **93**(7): p. 1503-4.
14. Mohapatra, D.P. and F.M. Thiruvoth, *Reconstruction 2.0: Restructuring the Reconstructive Ladder*. Plastic and Reconstructive Surgery, 2021. **147**(3).
15. Gantwerker, E.A. and D.B. Hom, *Skin: histology and physiology of wound healing*. Facial Plast Surg Clin North Am, 2011. **19**(3): p. 441-53.
16. Samuel, J., et al., *A Comparative Review of Meshed Versus Unmeshed Grafts in Split-Thickness Skin Grafting: Clinical Implications and Outcomes*. Cureus, 2024. **16**(9): p. e69606.
17. Schiestl, C. and K. Neuhaus, *Spalthauttransplantation*, in *Plastische Chirurgie bei Kindern und Jugendlichen*, C. Schiestl, et al., Editors. 2017, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 161-180.
18. Schiestl, C., M. Fattouh, and K. Neuhaus, *Vollhauttransplantation*, in *Plastische Chirurgie bei Kindern und Jugendlichen*, C. Schiestl, et al., Editors. 2017, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 181-190.

19. Holcomb, A.J. and D.G. Deschler, *Regional Flap Donor Sites in Head and Neck Reconstruction*. Otolaryngol Clin North Am, 2023. **56**(4): p. 639-651.
20. Tamaki, A. and C.A. Zender, *Free Flap Donor Sites in Head and Neck Reconstruction*. Otolaryngol Clin North Am, 2023. **56**(4): p. 623-638.
21. Dolan, R.T., et al., *Health-related quality of life, surgical and aesthetic outcomes following microvascular free flap reconstructions: an 8-year institutional review*. Ann R Coll Surg Engl, 2012. **94**(1): p. 43-51.
22. Hashimoto, I., et al., *Development of Skin Flaps for Reconstructive Surgery: Random Pattern Flap to Perforator Flap*. J Med Invest, 2016. **63**(3-4): p. 159-62.
23. Hove, C.R., E.F. Williams, 3rd, and B.J. Rodgers, *Z-plasty: a concise review*. Facial Plast Surg, 2001. **17**(4): p. 289-94.
24. van Niekerk, W.J. and I. Taggart, *The size of the Y: the multiple Y-V plasty revisited*. Burns, 2008. **34**(2): p. 257-61.
25. Starkman, S.J., C.T. Williams, and D.A. Sherris, *Flap Basics I: Rotation and Transposition Flaps*. Facial Plast Surg Clin North Am, 2017. **25**(3): p. 313-321.
26. McGregor, I.A. and G. Morgan, *Axial and random pattern flaps*. British Journal of Plastic Surgery, 1973. **26**(3): p. 202-213.
27. Patel, K., D.J. Lyu, and D. Kademani, *Pectoralis major myocutaneous flap*. Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2014. **26**(3): p. 421-6.
28. Stepniewski, A., et al., *Latissimus Dorsi Flap in the Treatment of Thoracic Wall Defects After Medial Sternotomy*. Eplasty, 2020. **20**: p. e4.
29. Nakatsuka, T., et al., *Analytic review of 2372 free flap transfers for head and neck reconstruction following cancer resection*. J Reconstr Microsurg, 2003. **19**(6): p. 363-8; discussion 369.
30. Rinaldo, A., et al., *Microvascular free flaps: a major advance in head and neck reconstruction*. Acta Otolaryngol, 2002. **122**(7): p. 779-84.
31. Seidenberg, B. and E.S. Hurwitt, *Immediate reconstruction of the cervical esophagus by a revascularized isolated jejunal segment*. Surg Forum, 1958. **9**: p. 413-6.
32. Frederick, J.W., et al., *Outcomes in head and neck reconstruction by surgical site and donor site*. Laryngoscope, 2013. **123**(7): p. 1612-7.
33. Rosenthal, E., et al., *Simplifying head and neck microvascular reconstruction*. Head Neck, 2004. **26**(11): p. 930-6.
34. Disa, J.J. and P.G. Cordeiro, *Mandible reconstruction with microvascular surgery*. Semin Surg Oncol, 2000. **19**(3): p. 226-34.
35. Farsi, S., et al., *Outcomes of free flap reconstruction for mandibular ORN: Systematic review and meta-analysis*. Am J Otolaryngol, 2024: p. 104508.
36. Kalogeris, T., et al., *Cell biology of ischemia/reperfusion injury*. Int Rev Cell Mol Biol, 2012. **298**: p. 229-317.
37. Sanada, S., I. Komuro, and M. Kitakaze, *Pathophysiology of myocardial reperfusion injury: preconditioning, postconditioning, and translational aspects of protective measures*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011. **301**(5): p. H1723-41.
38. Jennings, R.B. and K.A. Reimer, *The cell biology of acute myocardial ischemia*. Annu Rev Med, 1991. **42**: p. 225-46.
39. Baines, C.P., *How and when do myocytes die during ischemia and reperfusion: the late phase*. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2011. **16**(3-4): p. 239-43.

40. Murphy, E. and C. Steenbergen, *Ion transport and energetics during cell death and protection*. Physiology (Bethesda), 2008. **23**: p. 115-23.
41. Ordy, J.M., et al., *Selective vulnerability and early progression of hippocampal CA1 pyramidal cell degeneration and GFAP-positive astrocyte reactivity in the rat four-vessel occlusion model of transient global ischemia*. Exp Neurol, 1993. **119**(1): p. 128-39.
42. Sapega, A.A., et al., *Optimizing tourniquet application and release times in extremity surgery. A biochemical and ultrastructural study*. J Bone Joint Surg Am, 1985. **67**(2): p. 303-14.
43. Belkin, M., et al., *A new quantitative spectrophotometric assay of ischemia-reperfusion injury in skeletal muscle*. Am J Surg, 1988. **156**(2): p. 83-6.
44. Jennische, E., H. Hagberg, and H. Haljamae, *Extracellular potassium concentration and membrane potential in rabbit gastrocnemius muscle during tourniquet ischemia*. Pflugers Arch, 1982. **392**(4): p. 335-9.
45. Yellon, D.M. and D.J. Hausenloy, *Myocardial reperfusion injury*. N Engl J Med, 2007. **357**(11): p. 1121-35.
46. Birke-Sorensen, H., G. Toft, and J. Bengaard, *Pure muscle transfers can be monitored by use of microdialysis*. J Reconstr Microsurg, 2010. **26**(9): p. 623-30.
47. Brix, M., et al., *[Monitoring free flaps with cutaneous microdialysis: preliminary study in oral cavity reconstruction]*. Rev Stomatol Chir Maxillofac, 2006. **107**(6): p. 460-4.
48. Jyranki, J., et al., *Microdialysis in clinical practice: monitoring intraoral free flaps*. Ann Plast Surg, 2006. **56**(4): p. 387-93.
49. Nielsen, H.T., N. Gutberg, and H. Birke-Sorensen, *Monitoring of intraoral free flaps with microdialysis*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2011. **49**(7): p. 521-6.
50. Dakpe, S., et al., *Intraosseous microdialysis for bone free flap monitoring in head and neck reconstructive surgery: A prospective pilot study*. Microsurgery, 2020. **40**(3): p. 315-323.
51. Pohlenz, P., et al., *Microvascular free flaps in head and neck surgery: complications and outcome of 1000 flaps*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2012. **41**(6): p. 739-43.
52. Eckardt, A., et al., *Reconstruction of defects in the head and neck with free flaps: 20 years experience*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2007. **45**(1): p. 11-5.
53. le Nobel, G.J., K.M. Higgins, and D.J. Enepekides, *Predictors of complications of free flap reconstruction in head and neck surgery: Analysis of 304 free flap reconstruction procedures*. Laryngoscope, 2012. **122**(5): p. 1014-9.
54. Ferrari, S., et al., *Free flaps in elderly patients: outcomes and complications in head and neck reconstruction after oncological resection*. J Craniomaxillofac Surg, 2013. **41**(2): p. 167-71.
55. Cecconi, M., et al., *Sepsis and septic shock*. The Lancet, 2018. **392**(10141): p. 75-87.
56. Hotchkiss, R.S., et al., *Sepsis and septic shock*. Nature Reviews Disease Primers, 2016. **2**(1): p. 16045.
57. Forner, D., et al., *Late free flap failure in head and neck reconstruction: A systematic review*. Ear Nose Throat J, 2018. **97**(7): p. 213-216.
58. Sparenberg, S., et al., *Risk factors associated with the development of sepsis after reconstructive flap surgery**. Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery, 2019. **53**(6): p. 328-334.

59. Panayi, A.C., et al., *The Impact of Metabolic Syndrome on Microvascular Head and Neck Reconstruction: An ACS-NSQIP data analysis*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2022. **75**(4): p. 1360-1371.
60. Annane, D., E. Bellissant, and J.-M. Cavillon, *Septic shock*. The Lancet, 2005. **365**(9453): p. 63-78.
61. Qian, Y., et al., *A Systematic Review and Meta-analysis of Free-style Flaps: Risk Analysis of Complications*. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2018. **6**(2): p. e1651.
62. Hyodo, I., et al., *Analysis of salvage operation in head and neck microsurgical reconstruction*. Laryngoscope, 2007. **117**(2): p. 357-60.
63. Brown, J.S., et al., *Factors that influence the outcome of salvage in free tissue transfer*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2003. **41**(1): p. 16-20.
64. Miyasaka, M., et al., *Salvage operations of free tissue transfer following internal jugular venous thrombosis: a review of 4 cases*. Microsurgery, 2005. **25**(3): p. 191-5.
65. Yang, Q., et al., *The effect of early detection of anterolateral thigh free flap crisis on the salvage success rate, based on 10 years of experience and 1072 flaps*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2014. **43**(9): p. 1059-63.
66. Ho, M.W., et al., *Salvage outcomes of free tissue transfer in Liverpool: trends over 18 years (1992-2009)*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2012. **50**(1): p. 13-8.
67. Chen, K.T., et al., *Timing of presentation of the first signs of vascular compromise dictates the salvage outcome of free flap transfers*. Plast Reconstr Surg, 2007. **120**(1): p. 187-195.
68. Kroll, S.S., et al., *Timing of pedicle thrombosis and flap loss after free-tissue transfer*. Plast Reconstr Surg, 1996. **98**(7): p. 1230-3.
69. Millican, P.G. and M.D. Poole, *Peripheral neovascularisation of muscle and musculocutaneous flaps*. Br J Plast Surg, 1985. **38**(3): p. 369-74.
70. Khoo, C.T. and B.N. Bailey, *The behaviour of free muscle and musculocutaneous flaps after early loss of axial blood supply*. Br J Plast Surg, 1982. **35**(1): p. 43-6.
71. Kumar, K., et al., *Free flap neovascularization: myth or reality?* J Reconstr Microsurg, 2004. **20**(1): p. 31-4.
72. Kohlert, S., et al., *Postoperative Free-Flap Monitoring Techniques*. Semin Plast Surg, 2019. **33**(1): p. 13-16.
73. Patel, U.A., et al., *Free Flap Reconstruction Monitoring Techniques and Frequency in the Era of Restricted Resident Work Hours*. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2017. **143**(8): p. 803-809.
74. Varadarajan, V.V., H. Arshad, and P.T. Dziegielewski, *Head and neck free flap reconstruction: What is the appropriate post-operative level of care?* Oral Oncol, 2017. **75**: p. 61-66.
75. Swartz, W.M., et al., *Direct monitoring of microvascular anastomoses with the 20-MHz ultrasonic Doppler probe: an experimental and clinical study*. Plast Reconstr Surg, 1988. **81**(2): p. 149-61.
76. Chao, A.H., et al., *A review of devices used in the monitoring of microvascular free tissue transfers*. Expert Rev Med Devices, 2013. **10**(5): p. 649-60.
77. Becker, P., et al., *Comparison of Hyperspectral Imaging and Microvascular Doppler for Perfusion Monitoring of Free Flaps in an In Vivo Rodent Model*. J Clin Med, 2022. **11**(14).

78. Thiem, D.G.E., et al., *Hyperspectral analysis for perioperative perfusion monitoring- a clinical feasibility study on free and pedicled flaps*. Clin Oral Investig, 2021. **25**(3): p. 933-945.
79. Thiem, D.G.E., et al., *Long-Term Donor Site Morbidity and Flap Perfusion Following Radial versus Ulnar Forearm Free Flap-A Randomized Controlled Prospective Clinical Trial*. J Clin Med, 2022. **11**(13).
80. Thiem, D.G.E., et al., *New Approach to the Old Challenge of Free Flap Monitoring- Hyperspectral Imaging Outperforms Clinical Assessment by Earlier Detection of Perfusion Failure*. J Pers Med, 2021. **11**(11).
81. Holmer, A., et al., *Hyperspectral imaging in perfusion and wound diagnostics - methods and algorithms for the determination of tissue parameters*. Biomed Tech (Berl), 2018. **63**(5): p. 547-556.
82. Finseth, F. and J. Zimmermann, *Prevention of necrosis in island myocutaneous flaps in the pig by treatment with isoxsuprine*. Plast Reconstr Surg, 1979. **64**(4): p. 536-9.
83. Leto Barone, A.A., et al., *The gracilis myocutaneous free flap in swine: an advantageous preclinical model for vascularized composite allograft transplantation research*. Microsurgery, 2013. **33**(1): p. 51-5.
84. Villamaria, C.Y., et al., *Microvascular porcine model for the optimization of vascularized composite tissue transplantation*. J Surg Res, 2012. **178**(1): p. 452-9.
85. Bodin, F., et al., *Porcine model for free-flap breast reconstruction training*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2015. **68**(10): p. 1402-9.
86. Gonzalez-Garcia, J.A., et al., *Porcine experimental model for gracilis free flap transfer to the head and neck area with novel donor site description*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2020. **73**(1): p. 111-117.
87. Gao, Y., et al., *Collateral Development and Arteriogenesis in Hindlimbs of Swine After Ligation of Arterial Inflow*. J Surg Res, 2020. **249**: p. 168-179.
88. Kansy, K., et al., *Microsurgical reconstruction of the head and neck region: Current concepts of maxillofacial surgery units worldwide*. J Craniomaxillofac Surg, 2015. **43**(8): p. 1364-8.
89. Wong, A.K., et al., *Analysis of risk factors associated with microvascular free flap failure using a multi-institutional database*. Microsurgery, 2015. **35**(1): p. 6-12.
90. Irawati, N., et al., *Effect of operative time on complications associated with free flap reconstruction of the head and neck*. Clin Otolaryngol, 2023. **48**(2): p. 175-181.
91. Serletti, J.M., et al., *Factors affecting outcome in free-tissue transfer in the elderly*. Plast Reconstr Surg, 2000. **106**(1): p. 66-70.
92. Rendenbach, C., et al., *Free flap surgery in Europe: an interdisciplinary survey*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2018. **47**(5): p. 676-682.
93. Schol, P.B., et al., *Liberal or restrictive fluid management during elective surgery: a systematic review and meta-analysis*. J Clin Anesth, 2016. **35**: p. 26-39.
94. Carvalho Pereira, L., et al., *Balanced Crystalloids Versus Normal Saline in Kidney Transplant Patients: An Updated Systematic Review, Meta-analysis, and Trial Sequential Analysis*. Anesth Analg, 2024. **139**(1): p. 58-67.
95. Thiem, D.G.E., et al., *Effects of volume management on free flap perfusion and metabolism in a large animal model study*. Lab Anim (NY), 2024. **53**(10): p. 268-275.
96. Semler, M.W. and J.A. Kellum, *Balanced Crystalloid Solutions*. Am J Respir Crit Care Med, 2019. **199**(8): p. 952-960.

97. Martin, G.S. and P. Bassett, *Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis*. J Crit Care, 2019. **50**: p. 144-154.
98. Komori, M., et al., *Effects of crystalloids and colloids on microcirculation, central venous oxygen saturation, and central venous-to-arterial carbon dioxide gap in a rabbit model of hemorrhagic shock*. J Anesth, 2019. **33**(1): p. 108-117.
99. Farwell, D.G., et al., *Predictors of perioperative complications in head and neck patients*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002. **128**(5): p. 505-11.
100. Nelson, J.A., et al., *Intraoperative perfusion management impacts postoperative outcomes: an analysis of 682 autologous breast reconstruction patients*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2015. **68**(2): p. 175-83.
101. Perel, P., I. Roberts, and K. Ker, *Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(2): p. Cd000567.
102. Rhodes, A., et al., *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*. Intensive Care Med, 2017. **43**(3): p. 304-377.
103. Zhou, J., et al., *Systematic review and meta-analysis of the protective effect of resveratrol on multiple organ injury induced by sepsis in animal models*. Biomed Rep, 2019. **10**(1): p. 55-62.
104. Wang, N., et al., *Resveratrol protects against early polymicrobial sepsis-induced acute kidney injury through inhibiting endoplasmic reticulum stress-activated NF- κ B pathway*. Oncotarget, 2017. **8**(22): p. 36449-36461.
105. Tamaki, N., et al., *Resveratrol improves oxidative stress and prevents the progression of periodontitis via the activation of the Sirt1/AMPK and the Nrf2/antioxidant defense pathways in a rat periodontitis model*. Free Radic Biol Med, 2014. **75**: p. 222-9.
106. Watson, T., E. Shantsila, and G.Y.H. Lip, *Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited*. The Lancet, 2009. **373**(9658): p. 155-166.
107. Wang, X., et al., *Resveratrol attenuates microvascular inflammation in sepsis via SIRT-1-Induced modulation of adhesion molecules in ob/ob mice*. Obesity (Silver Spring), 2015. **23**(6): p. 1209-17.
108. Li, J., et al., *Resveratrol: Potential Application in Sepsis*. Front Pharmacol, 2022. **13**: p. 821358.
109. Rochweg, B., et al., *Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis*. Ann Intern Med, 2014. **161**(5): p. 347-55.
110. Siegemund, M., et al., *The value of volume substitution in patients with septic and haemorrhagic shock with respect to the microcirculation*. Swiss Med Wkly, 2019. **149**: p. w20007.
111. Zhong, J.Z., et al., *Colloid solutions for fluid resuscitation in patients with sepsis: systematic review of randomized controlled trials*. J Emerg Med, 2013. **45**(4): p. 485-95.
112. Nieuwenhuijs-Moeke, G.J., et al., *Ischemia and Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Relevant Mechanisms in Injury and Repair*. J Clin Med, 2020. **9**(1).
113. Pereira, C.M., et al., *Anesthesia and surgical microvascular flaps*. Rev Bras Anesthesiol, 2012. **62**(4): p. 563-79.

114. Jonas, R., et al., *Monitoring in microvascular tissue transfer by measurement of oxygen partial pressure: four years experience with 125 microsurgical transplants*. J Craniomaxillofac Surg, 2013. **41**(4): p. 303-9.
115. Rissel, R., et al., *Resveratrol influences pulmonary mechanics and inflammatory response in a porcine ARDS model*. Life Sci, 2023. **319**: p. 121410.
116. Vallée, F., et al., *Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock?* Intensive Care Med, 2008. **34**(12): p. 2218-25.

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINER Z-PLASTIK ZUR NARBENKORREKTUR MITTELS DREIECKIGER INZISIONEN ENTLANG DER KONTRAKTEN NARBE MIT KENNZEICHNUNG DER ROTIERENDEN LAPPENSEGMENTE A UND B. ANSCHLIEßENDE MOBILISIERUNG DER TRIANGULÄREN GEWEBELAPPEN UND VERLAGERUNG DURCH ROTATION IN DIE JEWEILS GEGENÜBERLIEGENDE POSITION ZUM SPANNUNGSFREIEN WUNDVERSCHLUSS ZUR VERLÄNGERUNG DER NARBE. B: DARSTELLUNG DER V-Y-PLASTIK MIT V-FÖRMIGER INZISION ZUR VORBEREITUNG DER LAPPENMOBILISATION (A), ANSCHLIEßENDER ANHEBUNG DES TRIANGULÄREN GEWEBELAPPENS (B) UND REPOSITIONIERUNG DES LAPPENS UNTER SPANNUNGSFREIEM Y-FÖRMIGEM WUNDVERSCHLUSS (C) ZUR VERLÄNGERUNG BEISPIELSGEWEISE EINER NARBENKONTRAKTUR. ABBILDUNGEN ERSTELLT MIT CHATGPT 4O AM 11.06.2025 UM 13:55 UHR.	12
ABBILDUNG 2: DARSTELLUNG EINES RADIALIS-TRANSPLANTATS NACH DER PRÄPARATION UND VOR DEM ABSETZEN DES GEFÄßSTIELS (A) SOWIE DER MITTELS RADIALIS-TRANSPLANTAT REKONSTRUIERTEN ZUNGE NACH TUMORRESEKTION I.S. EINER HEMIGLOSSEKTOMIE (B).	14
ABBILDUNG 3: DARSTELLUNG EINES WEICHGEWEBLICHEN, MIKROVASKULÄREN TRANSPLANTATS MIT REGELRECHTER PERFUSION (A), ARTERIELLER MINDERPERFUSION (B) UND VENÖSER STAUUNG (C).	17
ABBILDUNG 4: SCHEMATISCHER AUFBAU DES GESAMTVERSUCHS.	25
ABBILDUNG 5: VERSUCHSTIER IN RÜCKENLAGE MIT FIXIERTEN EXTREMITÄTEN NACH ABGESCHLOSSENER INSTRUMENTIERUNG SOWIE MIT EINLIEGENDER ARTERIELLER UND VENÖSER SCHLEUSE IN DER LINKEN LEISTE UND PERIPHERER VENENVERWEILKANÜLE AM RECHTEN ABDOMEN.	28
ABBILDUNG 6: ANÄSTHESIERTES UND INTUBIERTES SCHWEIN IN RÜCKENLAGE MIT ABDUZIERTEN, MITTELS BANDAGEN FIXIERTEN GLIEDMAßEN. ANATOMISCH RELEVANTE STRUKTUREN WURDEN ZUR ORIENTIERUNG FARBBLICH AUF DIE HAUT PROJIZIERT: DAS LEISTENBAND (GRÜN), DER MUSCULUS GRACILIS (ROT SCHRAFFIERT), DIE HAUTINSEL (BLAU) SOWIE DER GEFÄßSTIEL DES TRANSPLANTATS (A). DIE CHIRURGISCHE LAPPENPRÄPARATION BEGINNT MIT DEM HAUTSCHNITT ENTLANG DES MEDIOKAUDALEN RANDES DER HAUTINSEL (B), GEFOLGT VON DER SUBFAZIALEN PRÄPARATION DES LAPPENS NACH LATEROKRANIAL (C). DIE DURCHTRENNUNG DER MEDIALEN GEFÄßE IST IN (D) DARGESTELLT, GEFOLGT VON DER FREILEGUNG DES GEFÄßSTIELS AN DER LATEROKRANIALEN UND GRENZE (E, F).	32
ABBILDUNG 7: PRÄPARATION DES ARTERIELLEN STIELGEFÄßES MIT DARSTELLUNG DER EIA (A), GEFOLGT VON EINER SCHRITTWEISEN DISSEKTION UNTER ERHALT DER GEFÄßWAND DER EIA (B, C). DAS ARTERIELLE STIELGEFÄß MIT DER SPINDELFÖRMIG AUSGESCHNITTENEN GEFÄßWAND DER EIA IST IN (D) ABGEBILDET.	33
ABBILDUNG 8: SCHEMATISCHE MARKIERUNGEN ZUR DARSTELLUNG DER AXILLA (GRÜN), DES MUSCULUS PECTORALIS (ROT) UND DES INZISIONSVERLAUFS (BLAU) (A) ZUR FREILEGUNG UND LIBERALISIERUNG DER ARTERIA AXILLARIS (B). NACH MOBILISIERUNG DER AXILLÄREN EMPFÄNGERARTERIE (C) ERFOLGTE EINE MIKROCHIRURGISCHE END-ZU-SEIT-ANASTOMOSE (D, E).	34
ABBILDUNG 9: PRÄPARIERTER MYOKUTANER GRACILIS-LAPPEN MIT KATHETERISIERTEM VENÖSEM STIELGEFÄß UND FIXIERUNG MITTELS ELASTISCHEM GUMMIBAND (ROTE GEFÄßSCHLINGE) VOR (A) UND NACH DER ARTERIELLEN END-ZU-SEITEN-ANASTOMOSE AN DIE ARTERIA AXILLARIS (B).	35
ABBILDUNG 10: SCHEMATISCHE ÜBERSICHT DES VERSUCHSABLAUFS MIT DARSTELLUNG DER INTERVENTIONEN SOWIE DER ZUGEHÖRIGEN MESSZEITPUNKTEN.	37
ABBILDUNG 11: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES EXPERIMENTELLEN VERSUCHSAUFBAUS. EIN FREIER MYOKUTANER GRACILIS-LAPPEN WURDE VON DER INNENSEITE DES RECHTEN OBERSCHENKELS ENTNOMMEN UND MIKROCHIRURGISCH IN DIE AXILLA TRANSPLANTIERT). DIE ARTERIELLE VERSORGUNG ERFOLGTE DURCH EINE END-ZU-SEITEN-ANASTOMOSE AN DIE ARTERIA AXILLARIS, WÄHREND DAS VENÖSE TRANSPLANTATBLUT ÜBER EINEN KATHETER AUSGELEITET UND FÜR WIEDERHOLTE BLUTENTNAHME GENUTZT WURDE. TRANSPLANTATVENÖSE BLUTPROBEN WURDEN	

MIT ZENTRALVENÖSEN VERGlichen. ZUSÄTZLICH ERFOLGTE EINE KONTINUIERLICHE ÜBERWACHUNG DER TRANSPLANTATPERFUSION MITTELS HYPERSPEKTRALBILDGEBUNG. WEITERHIN WURDEN WÄHREND UND NACH ABSCHLUSS DES VERSUCHS GEWEBEPROBEN VON HAUT, MUSKEL UND GEFÄßEN FÜR HISTOLOGISCHE UND MOLEKULARBIOLOGISCHE ANALYSEN ENTNOMMEN. ABBILDUNG ERSTELLT MIT BIORENDER. 40

ABBILDUNG 12: INTRAOPERATIVE BLUTGASANALYSE MIT SIMULTANER PROBENENTNAHME VON VENÖSEM TRANSPLANTATBLUT (ROT) UND ZENTRALVENÖSEM BLUT (SCHWARZ) UNMITTELBAR NACH REPERFUSION. ANALYSIERT WURDEN DER PH-WERT (A), DIE KONZENTRATIONEN VON LAKTAT (B) UND BIKARBONAT (C), SOWIE DIE PARTIELLEN DRÜCKE VON KOHLENDIOXID (PCO₂) (D) UND SAUERSTOFF (PO₂) (E), EBENSO WIE DIE SAUERSTOFFSÄTTIGUNG (SO₂) (F). DIE DATEN SIND ALS MITTELWERT ± STANDARDABWEICHUNG DARGESTELLT. STICHPROBENGRÖßE: N = 4. * P < 0,05 IM VERGLEICH ZUM ZENTRALVENÖSEN BLUT. 44

ABBILDUNG 13: INTRAOPERATIVE BLUTGASANALYSE MIT SIMULTANER PROBENENTNAHME VON VENÖSEM TRANSPLANTATBLUT (ROT) UND ZENTRALVENÖSEM BLUT (SCHWARZ) UNMITTELBAR NACH REPERFUSION. ANALYSIERT WURDEN DIE KONZENTRATIONEN VON KALIUM (A), NATRIUM (B), KALZIUM (C) UND CHLORID (D) MITTELS BLUTGASANALYSE. DIE DATEN SIND ALS MITTELWERT ± STANDARDABWEICHUNG DARGESTELLT. STICHPROBENGRÖßE: N = 4. * P < 0,05 IM VERGLEICH ZUM ZENTRALVENÖSEN BLUT. 45

ABBILDUNG 14: INTRAOPERATIVE BLUTGASANALYSE MIT SIMULTANER PROBENENTNAHME VON VENÖSEM TRANSPLANTATBLUT (ROT) UND ZENTRALVENÖSEM BLUT (SCHWARZ) UNMITTELBAR NACH REPERFUSION. ANALYSIERT WURDEN DIE HÄMOGLOBINKONZENTRATION (A) SOWIE DIE FRAKTIONEN VON OXYGENIERTEM HÄMOGLOBIN (B), CARBOXYLIERTEM HÄMOGLOBIN (C), DESOXYGENIERTEM HÄMOGLOBIN (D) UND METHYLIERTEM HÄMOGLOBIN (E) MITTELS BLUTGASANALYSE. DIE DATEN SIND ALS MITTELWERT ± STANDARDABWEICHUNG DARGESTELLT. STICHPROBENGRÖßE: N = 4. 46

ABBILDUNG 15: DARSTELLUNG DER HYPERSPEKTRALEN BILDGEBUNGSPARAMETER STO₂ (A), THI (B), TWI (C) UND NPI (D) ÜBER ALLE MESSZEITPUNKTE (T1 BIS T9). DER OPERATIVE EINGRIFF IST DURCH DEN GELB HINTERLEGTE BEREICH VISUALISIERT UND ZEIGT DEN VERGLEICH ZWISCHEN FREIEM TRANSPLANTAT UND DER ABDOMINALEN HAUT ALS KONTROLLREGION. DER VIOLETT MARKIERTE BEREICH KENNZEICHNET DIE SCHOCKPHASE MIT ANSCHLIEßENDER EVALUATION DREIER VERSCHIEDENER THERAPIEGRUPPEN: STEROFUNDIN (N = 10), GELAFUNDIN (N = 11) SOWIE STEROFUNDIN + RESVERATROL (N = 10). DIE DARGESTELLTEN DATEN REPRÄSENTIEREN DEN MITTELWERT ± SEM; DAS SIGNIFIKANZNIVEAU WURDE AUF P < 0,05 FESTGELEGT. 48

ABBILDUNG 16: DARSTELLUNG DER HYPERSPEKTRALEN BILDGEBUNGSPARAMETER STO₂ (A), THI (B), TWI (C) UND NPI (D) ÜBER ALLE MESSZEITPUNKTE (T1 BIS T9). DER OPERATIVE EINGRIFF IST DURCH DEN GELB HINTERLEGTE BEREICH VISUALISIERT. DER VIOLETT MARKIERTE BEREICH KENNZEICHNET DIE SCHOCKPHASE MIT ANSCHLIEßENDER EVALUATION DREIER VERSCHIEDENER THERAPIEGRUPPEN: STEROFUNDIN (N = 10), GELAFUNDIN (N = 11) SOWIE STEROFUNDIN + RESVERATROL (N = 10). DIE DARGESTELLTEN DATEN REPRÄSENTIEREN DEN MITTELWERT ± SEM; DAS SIGNIFIKANZNIVEAU WURDE AUF P < 0,05 FESTGELEGT. 49

ABBILDUNG 17: DARSTELLUNG DER HYPERSPEKTRALEN BILDGEBUNGSPARAMETER STO₂ (A), THI (B), TWI (C) UND NPI (D) RELATIV ZU DEN JEWEILIGEN KONTROLLWERTEN WÄHREND DER POST-SCHOCK PHASE ÜBER DIE MESSZEITPUNKTE T5 BIS T9. DIE HSI-WERTE DES FREIEN LAPPENS DER DREI VERSCHIEDENEN THERAPIEGRUPPEN STEROFUNDIN (N = 10), GELAFUNDIN (N = 11) SOWIE STEROFUNDIN + RESVERATROL (N = 10) WERDEN MIT DEN JEWEILS ZUGEHÖRIGEN UND AUF 100% NORMALISIERTEN KONTROLLWERTEN DER ABDOMINALE HAUT VERGlichen. DIE DARGESTELLTEN DATEN REPRÄSENTIEREN DEN MITTELWERT ± SEM; DAS SIGNIFIKANZNIVEAU WURDE AUF P < 0,05 FESTGELEGT. 51

ABBILDUNG 18: DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE DER BLUTGASANALYSE AUS VENÖSEM TRANSPLANTATBLUT ÜBER DIE MESSZEITPUNKTE T4 BIS T9, BEGINNEND UNMITTELBAR NACH DER REPERFUSION. DER

- OPERATIVE EINGRIFF IST DURCH DEN GELB HINTERLEGTEN BEREICH VISUALISIERT, WÄHREND DER VIOLETT MARKIERTE BEREICH DIE SCHOCKPHASE MIT ANSCHLIEßENDER ANALYSE DREIER THERAPIEGRUPPEN DARSTELLT: BALANCIERTE KRISTALLOIDLÖSUNG (N = 10), KOLLOID (N = 11) SOWIE KOMBINATION AUS KRISTALLOID UND RESVERATROL (N = 10). ERFASST WURDEN PH (A), PCO₂ (B), PO₂ (C), SO₂ (D) SOWIE DIE KONZENTRATIONEN VON BASE EXCESS (E), HCO₃⁻ (F), GLUKOSE (G) UND LAKTAT (H). DIE DATEN SIND ALS MITTELWERT ± SEM DARGESTELLT; DAS SIGNIFIKANZNIVEAU WURDE AUF P < 0,05 FESTGELEGT. 53
- ABBILDUNG 19: DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE DER BLUTGASANALYSE AUS VENÖSEM TRANSPLANTATBLUT ÜBER DIE MESSZEITPUNKTE T4 BIS T9, BEGINNEND UNMITTELBAR NACH DER REPERFUSION. DER OPERATIVE EINGRIFF IST DURCH DEN GELB HINTERLEGTEN BEREICH VISUALISIERT, WÄHREND DER VIOLETT MARKIERTE BEREICH DIE SCHOCKPHASE MIT ANSCHLIEßENDER ANALYSE DREIER THERAPIEGRUPPEN DARSTELLT: BALANCIERTE KRISTALLOIDLÖSUNG (N = 10), KOLLOID (N = 11) SOWIE KOMBINATION AUS KRISTALLOID UND RESVERATROL (N = 10). ERFASST WURDEN DIE KONZENTRATIONEN VON KALIUM (A), NATRIUM (B), CALCIUM (C) UND CHLORID (D). DIE DATEN SIND ALS MITTELWERT ± SEM DARGESTELLT; DAS SIGNIFIKANZNIVEAU WURDE AUF P < 0,05 FESTGELEGT. 54
- ABBILDUNG 20: DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE DER BLUTGASANALYSE AUS VENÖSEM TRANSPLANTATBLUT ÜBER DIE MESSZEITPUNKTE T4 BIS T9, BEGINNEND UNMITTELBAR NACH DER REPERFUSION. DER OPERATIVE EINGRIFF IST DURCH DEN GELB HINTERLEGTEN BEREICH VISUALISIERT, WÄHREND DER VIOLETT MARKIERTE BEREICH DIE SCHOCKPHASE MIT ANSCHLIEßENDER ANALYSE DREIER THERAPIEGRUPPEN DARSTELLT: BALANCIERTE KRISTALLOIDLÖSUNG (N = 10), KOLLOID (N = 11) SOWIE KOMBINATION AUS KRISTALLOID UND RESVERATROL (N = 10). ERFASST WURDEN DIE KONZENTRATIONEN VON HÄMOGLOBIN (A), OXYGENIERTEM HÄMOGLOBIN (B), CARBOXYLIERTEM HÄMOGLOBIN (C), DESOXYGENIERTEM HÄMOGLOBIN (D) UND METHYLIERTEM HÄMOGLOBIN (E). DIE DATEN SIND ALS MITTELWERT ± SEM DARGESTELLT; DAS SIGNIFIKANZNIVEAU WURDE AUF P < 0,05 FESTGELEGT. 55
- ABBILDUNG 21: DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE DER BLUTGASANALYSE ÜBER DIE MESSZEITPUNKTE T5 BIS T9 MIT SIMULTANER PROBENENTNAHME VON VENÖSEM TRANSPLANTATBLUT UND ZENTRALVENÖSEM BLUT (SCHWARZ) UNMITTELBAR NACH KREISLAUFSTABILISIERUNG. DER CHIRURGISCHE EINGRIFF IST DURCH DEN GELB HINTERLEGTEN BEREICH, DIE SCHOCKPHASE DURCH DEN VIOLETT MARKIERTEN BEREICH DARGESTELLT. UNTERSUCHT WURDEN TRANSPLANTATSPEZIFISCHE VERÄNDERUNGEN IM VERGLEICH ZUR ENTSPRECHENDEN KONTROLLGRUPPE (ZENTRALVENÖS) IN ALLEN DREI THERAPIEGRUPPEN: BALANCIERTE KRISTALLOIDLÖSUNG (N = 10), KOLLOID (N = 11) SOWIE KOMBINATION AUS KRISTALLOID UND RESVERATROL (N = 10). ERFASST WURDEN DER PH-WERT (A-C) SOWIE DIE KONZENTRATIONEN VON LAKTAT (D-F), BASE EXCESS (G-I) UND BIKARBONAT (J-K). DIE DATEN SIND ALS MITTELWERT ± SEM, DARGESTELLT DAS SIGNIFIKANZNIVEAU WURDE AUF P < 0,05 FESTGELEGT. 57
- ABBILDUNG 22: DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE DER BLUTGASANALYSE ÜBER DIE MESSZEITPUNKTE T5 BIS T9 MIT SIMULTANER PROBENENTNAHME VON VENÖSEM TRANSPLANTATBLUT UND ZENTRALVENÖSEM BLUT (SCHWARZ) UNMITTELBAR NACH KREISLAUFSTABILISIERUNG. DER CHIRURGISCHE EINGRIFF IST DURCH DEN GELB HINTERLEGTEN BEREICH, DIE SCHOCKPHASE DURCH DEN VIOLETT MARKIERTEN BEREICH DARGESTELLT. UNTERSUCHT WURDEN TRANSPLANTATSPEZIFISCHE VERÄNDERUNGEN IM VERGLEICH ZUR ENTSPRECHENDEN KONTROLLGRUPPE (ZENTRALVENÖS) IN ALLEN DREI THERAPIEGRUPPEN: BALANCIERTE KRISTALLOIDLÖSUNG (N = 10), KOLLOID (N = 11) SOWIE KOMBINATION AUS KRISTALLOID UND RESVERATROL (N = 10). ERFASST WURDEN DIE KONZENTRATIONEN VON KALIUM (A-C) UND NATRIUM (D-F). DIE DATEN SIND ALS MITTELWERT ± SEM, DARGESTELLT DAS SIGNIFIKANZNIVEAU WURDE AUF P < 0,05 FESTGELEGT. 58
- ABBILDUNG 23: DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE DER BLUTGASANALYSE ÜBER DIE MESSZEITPUNKTE T5 BIS T9 MIT SIMULTANER PROBENENTNAHME VON VENÖSEM TRANSPLANTATBLUT UND ZENTRALVENÖSEM BLUT (SCHWARZ) UNMITTELBAR NACH KREISLAUFSTABILISIERUNG. DER CHIRURGISCHE EINGRIFF

IST DURCH DEN GELB HINTERLEGTEN BEREICH, DIE SCHOCKPHASE DURCH DEN VIOLETT MARKIERTEN BEREICH DARGESTELLT. UNTERSUCHT WURDEN TRANSPLANTATSPEZIFISCHE VERÄNDERUNGEN IM VERGLEICH ZUR ENTSPRECHENDEN KONTROLLGRUPPE (ZENTRALVENÖS) IN ALLEN DREI THERAPIEGRUPPEN: BALANCIERTE KRISTALLOIDLÖSUNG (N = 10), KOLLOID (N = 11) SOWIE KOMBINATION AUS KRISTALLOID UND RESVERATROL (N = 10). ERFASST WURDEN PO₂ (A-C), SO₂ (D-F) UND PCO₂ (G-I). DIE DATEN SIND ALS MITTELWERT ± SEM, DARGESTELLT DAS SIGNIFIKANZNIVEAU WURDE AUF P < 0,05 FESTGELEGT. 59

ABBILDUNG 24: MATRIX DER PEARSON-KORRELATIONSKOEFFIZIENTEN ZWISCHEN STO₂- UND LAKTATWERTEN DES FREIEN TRANSPLANTATS SOWIE DER ENTSPRECHENDEN KONTROLLGRUPPEN (ABDOMINALE HAUT BZW. ZENTRALVENÖSES BLUT). GRUPPENSPEZIFISCHER VERGLEICH DER DREI THERAPIEGRUPPEN: KRISTALLOIDLÖSUNG (A: STO₂ N = 47; LAKTAT N = 46), KOLLOID (B: STO₂ N = 52; LAKTAT N = 49) SOWIE KOMBINATION AUS KRISTALLOID UND RESVERATROL (C: STO₂ N = 50 / 43; LAKTAT N = 50 / 49). DIE AUSWERTUNG ERFOLGTE ÜBER ALLE MESSZEITPUNKTE NACH KREISLAUFSTABILISIERUNG (T5–T9). 60

ABBILDUNG 25: MATRIX DER PEARSON-KORRELATIONSKOEFFIZIENTEN ZWISCHEN NPI UND BASE EXCESS DES FREIEN TRANSPLANTATS SOWIE DER ENTSPRECHENDEN KONTROLLGRUPPEN (ABDOMINALE HAUT BZW. ZENTRALVENÖSES BLUT). GRUPPENSPEZIFISCHER VERGLEICH DER DREI THERAPIEGRUPPEN: KRISTALLOIDLÖSUNG (A: STO₂ N = 47; LAKTAT N = 46), KOLLOID (B: STO₂ N = 52; LAKTAT N = 49) SOWIE KOMBINATION AUS KRISTALLOID UND RESVERATROL (C: STO₂ N = 50 / 43; LAKTAT N = 50 / 49). DIE AUSWERTUNG ERFOLGTE ÜBER ALLE MESSZEITPUNKTE NACH KREISLAUFSTABILISIERUNG (T5–T9). 61

ABBILDUNG 26: MATRIX DER PEARSON-KORRELATIONSKOEFFIZIENTEN ZWISCHEN THI UND TWI DES FREIEN TRANSPLANTATS SOWIE DER ENTSPRECHENDEN KONTROLLREGION (ABDOMINALE HAUT). GRUPPENSPEZIFISCHER VERGLEICH DER DREI THERAPIEGRUPPEN: KRISTALLOIDLÖSUNG (A: STO₂ N = 47; LAKTAT N = 46), KOLLOID (B: STO₂ N = 52; LAKTAT N = 49) SOWIE KOMBINATION AUS KRISTALLOID UND RESVERATROL (C: STO₂ N = 50 / 43; LAKTAT N = 50 / 49). DIE AUSWERTUNG ERFOLGTE ÜBER ALLE MESSZEITPUNKTE NACH KREISLAUFSTABILISIERUNG (T5–T9). 62

8 TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: ÜBERSICHT DER MESSZEITPUNKTE.....	38
TABELLE 2: VERWENDETE GERÄTE UND VERBRAUCHSMATERIALIEN	95



9 Anhang

9.1 Verwendete Geräte und Verbrauchsmaterialien

Tabelle 2: Verwendete Geräte und Verbrauchsmaterialien

Bezeichnung	Modell / Art / Handelsname	Hersteller / Lieferant	Ort	Land
Ultraschallkopf	MicroMaxx HFL38/13-6 MHz	FUJIFILM Sono Site Inc	Bothell	USA
Puls CO - Oximeter	Radical-7	Masimo	Irvine	USA
Pulse Contour Continuous Cardiac Output System	PiCCO2	Pulsion Medical Systems SE	Feldkirchen	Deutschland
Blutgasanalyse-Station	ABL90 FLEX	Radiometer GmbH	Krefeld	Deutschland
O ₂ -Sonde	NeoFox O-2-Sonde	Ocean Optics	Dunedin	USA
Stoppuhr	Model No.: TR118	Oregon Scientific	Rhede	Deutschland
Waage	Sartius research 90041814	Sartorius Laboratory AG	Göttingen	Deutschland
Soma-Sensor	SAFB-SM	Medtronic Covidien	Minneapolis	USA
Wärmesystem	Nellcor Warm Touch 5900	Medical Trade Center	Hamburg	Deutschland
Beatmungsgerät	Engström Carestation	GE Healthcare	Chalfont St. Giles	Groß-Britannien
Laryngoskop	Laryngoskop-Set LED	P. J. Dahlhausen & Co. GmbH	Köln	Deutschland
Laryngoskop	Laryngoskop + Macintoshspatel	Rüsch + Welsh Allyn (Wirutec Rüsch)	Sulzbach	Deutschland
Druckinfusionsmanschette	C – Fusor 500	Smiths Medical	Grasbrunn	Deutschland
Infusomat	Fresenius Volumed µVP 5000	Medical Trade Center	Hamburg	Deutschland
Infusomat	Infusomat fmS	B. Braun Melsungen AG	Melsungen	Deutschland

Bezeichnung	Modell / Art / Handelsname	Hersteller / Lieferant	Ort	Land
Perfusor	Perfusoren ® fm	B. Braun Melsungen AG	Melsungen	Deutschland
Fiberoptik mit Lichtquelle und Arbeitskanal	Fiberoptik: 11301BN1 Lichtquelle: 11301DF	Karl Stolz SE Co. KG	Tuttlingen	Deutschland
Zentrifuge	Heraeus Megafuge 1.0	Thermo Fischer Scientific	Waltham	USA
Zentrifuge	Micro Star 17R	VWR International GmbH	Darmstadt	Deutschland
Zentrifuge	Centrifuge 5804R	Eppendorf	Wesseling-Berzdorf	Deutschland
Zentrifuge	PALM Heraeus PICO 17	Thermo Fischer Scientific	Waltham	USA
Schwingmühle	MM300 Tissuelyser Mixer	Retsch GmbH	Haan	Deutschland
Reagenzglasschüttler	Reax control	Heidolph Instruments GmbH & Co.KG	Schwabach	Deutschland
Spektralphotometer	Nano-Vue	Carl GE Healthcare AG	Chalfont St. Giles	Groß-Britannien
Thermocycler	Mastercycler gradient	Eppendorf	Wesseling-Berzdorf	Deutschland
Light-Cycler	LightCycler ® 480	Roche Molecular Systems, Inc.	Mannheim	Deutschland
Gefrierschrank	-20°C GG 5210-20	Liebherr	Ochsenhausen	Deutschland
Gefrierschrank	-80°C	Heraeus Sepatech	Osterode	Deutschland
Überwachungsmonitor	Datex-Ohmeda S/5, Typ: D-LCC	GE Healthcare	München	Deutschland
Hämodynamischer Monitor	PiCCO2	PULSION Medical Systems SE	Feldkirchen	Deutschland
Lungenmonitor	Typ EIT	Viasy Healthcare GmbH	Hochberg	Deutschland
Oximetrie-System-Monitor	Invos Cerebral/Somatic Oximeter	Medtronic Covidien	Minneapolis	Deutschland
Blutentnahmeröhrchen	9,8 ml EDTA, S-Monovette, K3E	SARSTEDT AG & Co. KG	Nürnbergrecht	Deutschland
Blutentnahmeröhrchen	9 ml Serum Gel CA, S-Monovette	SARSTEDT AG & Co. KG	Nürnbergrecht	Deutschland
Blutentnahmeröhrchen	9 ml Li-Hep-Gel, S-Monovette	SARSTEDT AG & Co. KG	Nürnbergrecht	Deutschland

Bezeichnung	Modell / Art / Handelsname	Hersteller / Lieferant	Ort	Land
Gastroduodenalsonde	PALM PVC-Tube Salem Sump 14 Fr/Ch	Covidien	Dublin	Irland
Sekeretbeutel	Sekretbeutel mit Rücklaufsperr, NRV	Asid Bonz GmbH	Herrenberg	Deutschland
Unterkörperdecke / Wärmesystem	Warm-Touch Care-Drape	Tyco- Healthcare Group LP	Pleasanton	Deutschland
Endotrachealer Tubus	7,0 mm – Cuff Ø 22,5/ 6,5 mm – Cuff Ø 20,5	Teleflex Medical GmbH	Fellbach	Deutschland
Absaugkatheter	Trachea – Saugset, Unimedical Ch. 14 & 16	ATMOS MedizinTechnik GmbH & Co. KG	Lenzkirch	Deutschland
Absaugschlauch- Verbindungsstück	Schlauch 5,8/8,3mm CH25	Extrudan-Surgery ApS	Birkerød	Dänemark
Ultraschallbezug	PE Flexasoft	Udo Heisig GmbH	Putzbrunn	Deutschland
Lochtuch	Steril 50 x 60 cm	Lohmann & Rauscher GmbH & Co. KG	Neuwied	Deutschland
Kompressen	Unsteril 10 x 10 cm	MaiMed GmbH	Neuenkirchen	Deutschland
Fixomull Stretch	Unsteril 10 cm x 20 m	BSN medical	Hamburg	Deutschland
Unterlage	MoliNea 40 x 60 cm	Paul Hartmann AG	Heidenheim	Deutschland
Mehrwegehahn mit Schlauch	Discofix C	B. Braun Melsungen AG	Melsungen	Deutschland
Verbindungsleitung	Heidelberger Extension	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Bad Homburg	Deutschland
Perfusor-Spritze	Luer-Lock 50ml	B. Braun Melsungen AG	Melsungen	Deutschland
Perfusor-Leitung	Perfusor-Leitung	B. Braun Melsungen AG	Melsungen	Deutschland
Spritzenpumpenleitung	Injectomat Line	Fresenius Kabi GmbH	Bad Homburg	Deutschland

Bezeichnung	Modell / Art / Handelsname	Hersteller / Lieferant	Ort	Land
Infusomatleitung	Infusomat Line Luer.Lock	B. Braun Melsungen AG	Malsungen	Deutschland
Infusionssystem	Intrafix Primeline Classic	B. Braun Melsungen AG	Melsungen	Deutschland
Entnahme- und Zuspritzspikes	Mini-Spike	B. Braun Melsungen AG	Melsungen	Deutschland
Verschlussstopfen	Kombi-Stopfen	Fresenius Kabi GmbH	Bad Homburg	Deutschland
Venenverweilkanülen	Vasofix Safety Braunülen 14 – 22 G	B. Braun Melsungen AG	Melsungen	Deutschland
Einmalkanülen	18 G	B. Braun Melsungen AG	Melsungen	Deutschland
Einmalspritzen	2-teilig, Injekt-F Luer-Lock Solo, 1ml und 2ml	B. Braun Melsungen AG	Melsungen	Deutschland
Einmalspritzen	BD Discardit II, 1 ml, 2 ml, 5 ml und 10 ml	Becton Dickinson GmbH	Heidelberg	Deutschland
Seldinger Nadel	Medex mit Fixierflügel 18 GA x 70 mm	Smiths Medical Deutschland GmbH	Grasbrunn	Deutschland
Einwegskalpell	Feather Disposable Scalpel mit 20er-, 10er- und 11-er Klinge	Feather Safety, pfm medical	Köln	Deutschland
SpO ₂ Sensor	Masimo Set, LNCS Adtx	Masimo Europe Ltd.	Puchheim	Deutschland
Dreilumen-ZVK	Logicath Deltec 7 Fr.	Smiths Medical Deutschland GmbH	Grasbrunn	Deutschland
Venöser Infusionsport-Thermodilutionskatheter	Swan-Ganz, Ø 7,5, 2,5 mm	Edwards Lifesciences Corp.	Irvine	USA
Schleusen	Radifocus Introducer II 5 Fr., 6 Fr., 7 Fr., 8 Fr.	Terumo Corporation	Tokyo	Japan

Bezeichnung	Modell / Art / Handelsname	Hersteller / Lieferant	Ort	Land
PiCCO - Katheter	5. Fr Thermodilutionskatheter 20 cm	Pulsion Medical Systems SE	München	Deutschland
PiCCO – Druckaufnehmer Set mit Injektattemp.	PiCCO Monitoring Kit	Pulsion Medical Systems SE	München	Deutschland
Stimulationskatheter	VascoStim B2 5 Fr.	VascoMed GmbH	Binzen	Deutschland
Blutdrucküberwachungs-schlauch	Blood Pressure Monitoring Line 60 cm Luer- Lock	Smiths Medical Deutschland GmbH	Grasbrunn	Deutschland
Drucküberwachungsset	Medex LogiCal Single Pressure Monitoring Kit, 180 cm	Smiths Medical Deutschland GmbH	Grasbrunn	Deutschland
Chirurgisches Grundinstrumentarium		KLS Martin, Gebrüder Martin GmbH & Co. KG	Tuttlingen	Deutschland
Monopolarer Kauter	MMC80 Minicutter	KLS Martin, Gebrüder Martin GmbH & Co. KG	Tuttlingen	Deutschland
Bipolarer Kauter	MMC80 Minicutter	KLS Martin, Gebrüder Martin GmbH & Co. KG	Tuttlingen	Deutschland
Mikrochirurgische Instrumente		KLS Martin, Gebrüder Martin GmbH & Co. KG	Tuttlingen	Deutschland
Lupenbrille		StarMed GmbH & Co. KG	Grafring	Deutschland
Transfusionsbeutel	CompoFlow RCC™	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Bad Homburg	Deutschland
Hyperspektralkamera	TIVITA® Tissue System	Diaspective Vision GmbH	Pepelow	Deutschland
Atracurium	Atracurium 5 mg / 5 ml	Hikma Pharma GmbH	Martinsried	Deutschland
Amiodaron	Amiodaron HCL 150 mg / ml	Hikma Pharma GmbH	Martinsried	Deutschland
Arginin Vasopressin	Pitressin 20 I.E. / ml	Pfizer Inc.	New York	USA
Azaperon	Stresnil 80 mg	Lilly Deutschland GmbH	Bad Homburg	Deutschland
Ketamin	Ketamin 50mg	Ratiopharm GmbH	Ulm	Deutschland

Bezeichnung	Modell / Art / Handelsname	Hersteller / Lieferant	Ort	Land
Propofol	Propofol-®Lipuro 10 mg/ml, 1 %	B. Braun Melsungen AG	Melsungen	Deutschland
Fentanyl	Fentanyl 0,05 mg / ml	Janssen-Cilag GmbH	Neuss	Deutschland
Atracurium	Atracurium	Hikma Pharmaceuticals	Lissabon	Portugal
Midazolam	Midazolam 10 mg	Hameln Pharma Plus GmbH	Hameln	Deutschland
Noradrenalin	Arterenol 5 mg / 50ml	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Frankfurt am Main	Deutschland
Heparin	Heparin 5000 I.E. / ml	Ratiopharm GmbH	Ulm	Deutschland
Mivacurium	Mivacron	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	München	Deutschland
Epinephrin	Suprarenin 1 mg / ml	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Frankfurt am Main	Deutschland
Balancierte Elektrolytlösung	Sterofundin	B. Braun Melsungen AG	Melsungen	Deutschland
Kaliumchlorid-Lösung	7,46%	B. Braun Melsungen AG	Melsungen	Deutschland
Glucose-Lösung	5% und 40%	B. Braun Melsungen AG	Melsungen	Deutschland
Isotone Kochsalzlösung	0,9%	B. Braun Melsungen AG	Melsungen	Deutschland
Vasopressin	Empressin	Amomed Pharma GmbH	Wien	Österreich
Ampuwa-Spüllösung	Plastipur	Fresenius Kabi GmbH	Bad Homburg	Deutschland
Antibesclagmittel	Ultra Stop unsteril	Henke-Sass, Wolf GmbH	Tuttlingen	Deutschland
Alkoholfreie Desinfektionstücher	Microbac Tissues	Paul Hartmann AG	Heidenheim	Deutschland
Ultraschallgel	Sonosid Ultraschallgel	Asid Bonz GmbH	Herrenberg	Deutschland
Alkoholisches Hautantiseptikum	Kodan Tinktur forte, gefärbt	Schülke & Mayr GmbH	Norderstedt	Deutschland
Alkoholisches Hautantiseptikum	Octeniderm, farblos	Schülke & Mayr GmbH	Norderstedt	Deutschland
Beatmungsgerät	Engström Carestation	General Electric	Frankfurt	Deutschland
Beatmungsmaske	Feline/canine anesthesia mask	Midmark Corporation	Dayton	USA

Bezeichnung	Modell / Art / Handelsname	Hersteller / Lieferant	Ort	Land
EKG	Corpuls C3	GS Elektomedizinische Geräte G. Stemple GmbH	Kaufering	Deutschland
O ₂ -Partialdruckmessung	NeoFox-GT	Ocean Insight	Tampa & Orlando	Deutschland
ZVK-Leageset	Version 5	Wagner Kliniksbedarf e.K.	Remscheid	Deutschland
Percutaneous sheath introducer set	8,5 / 9 Fr, 10 cm	Arrow International Inc.	Cleveland	USA
RNaseZap-Spray	RNA-Dekontamination	Thermo Fischer Scientific	Waltham	Deutschland
Pipette	1 µl – 100 µl; 100 µl – 1000 µl	Eppendorf AG	Hamburg	Deutschland
Pipettenspitzen	Quality Pipette Tips	Sarstedt AG & Co. KG	Nümbrecht	Deutschland
Bildschirm Fiberoptik	aView	Ambu GmbH	Bad Nauheim	Deutschland
Mikrotom	Thermo Scientific HM355S	Thermo Fischer Scientific	Waltham	USA
Paraffineinbettssystem	MEDITE TES 99	MEDITE Medical GmbH	Burgdorf	Deutschland
H.E.-Färbeautomat	Dako CoverStainer	Aglient	Santa Clara	USA
Photometer	NanoVue Plus Spektrometer	GE Healthcare	Madison	USA
Wobbel-Funktionsgenerator	Model 8202	Voltcraft	Hirschau	Deutschland
Aufziehkanüle	BD Microlance 3 20G	Becton Dickinson	Franklin Lakes	USA
Beatmungsbeutel	SPUR II	Ambu GmbH	Bad Nauheim	Deutschland
Einbettkassette	Einbettkassette Universal	KABE Labortechnik GmbH	Nümbrechts-Elsenroth	Deutschland
Glasspritzen (MIGET)	Dissolved Gas Analysis 5 ml in 1/5 ml, lock tip	Cadence Science Inc.	Cranston	USA
Formalinaldehydlösung	Roti-Histofix 4%	Carl Roth GmbH & Co. KG	Karlsruhe	Deutschland
Lipopolysaccharid	LPS; E. coli-Serotyp O111:B4	Sigma-Aldrich, Merck KGaA	Darmstadt	Deutschland

10 Lebenslauf

Name: Daniel Stephan
Geburtsdatum: 16.08.1995
Geburtsort: Wiesbaden



Berufserfahrung

04/2022 - heute **Universitätsmedizin Mainz**
Facharztweiterbildung in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Ausbildung

10/2025 – heute **Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg**
Master of Health and Business Administration

10/2021 – 11/2025 **Johannes Gutenberg-Universität Mainz**
Studium der Zahnmedizin

10/2014 - 11/2021 **Universität zu Lübeck**
Studium der Humanmedizin

01/2019 - 06/2019 **London South Bank University**
Studium der Sport- und Trainingswissenschaften

09/2005 - 03/2014 **Gymnasium zu St. Katharinen Oppenheim**

Promotion

02/2022 – 10/2025 **Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz**
Promotion Zahnmedizin: Einfluss von Ischämie und septischem Schock auf die Transplantatperfusion und -vitalität

09/2017 - 08/2022 **Universität zu Lübeck**
Promotion Humanmedizin: Beteiligung von paraventrikulärem, endogenen NUCB2/Nesfatin-1 bei der physiologischen Regulation der Energiehomöostase und Stressreaktion