

**Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universität zu Lübeck**

Direktor: Prof. Dr. med. P. Schmucker

**Vergleich von Hydroxyethylstärke und Dextran zur
rheologischen Behandlung bei Operationen mit
mikrochirurgischen Gefäßanastomosen**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Sibylle Kiefer

aus Mainz

Lübeck 2013

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz
2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Frank Siemers

Tag der mündlichen Prüfung: 22.05.2014

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 22.05.2014

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Für meine Großmutter Charlotte Land in tiefer Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	6
1.1	Einleitung	6
1.2	Zielsetzung	16
2	MATERIAL UND METHODEN	17
2.1	Allgemein	17
2.2	Material	17
2.2.1	Studienaufbau	17
2.2.2	Studienmedikation	18
2.3	Methoden	20
2.3.1	Studienablauf	20
2.3.2	Apparatives Monitoring	22
2.4	Statistische Analyse	23
3	ERGEBNISSE	24
3.1	Demographische Daten	24
3.1.1	Patientenkollektiv	24
3.2	Vergleich von HES und DEX	27
3.2.1	Vitalparameter	27
3.2.2	Laborparameter	28
3.2.3	Rekapillarisation und Vitalität	28
3.2.4	Unerwünschte Ereignisse	31
3.2.5	Temperaturmessung	32
3.2.6	Hämatokrit	33
3.2.7	Laserdopplerfluxmetrie	33

	5
4 DISKUSSION	36
4.1 Allgemeines.....	36
4.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse	44
5 ZUSAMMENFASSUNG	52
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	53
7 ANHANG.....	68
8 DANKSAGUNG	77

1 Einleitung und Zielsetzung

1.1 Einleitung

Die Erfolgsrate bei mikrochirurgischen Gefäßanastomosen im Bereich der Re- und Transplantate ist von verschiedenen Faktoren abhängig. In erster Linie von der Technik und Erfahrung des Operateurs sowie der präzisen Indikation und den Instrumentarien (JOHNSON 1992). Aufgrund langjähriger Erfahrung liegt der Prozentsatz der erfolgreich durchgeführten Transplantationen bei ca. 95% (BIEMER 1977, STEINAU 1985, KHOURI 1992, NELIGAN 1993, JOKUSZIES 2012) bzw. bei Replantationen zwischen 70 und 95% (STEINAU 1985, STURZENEGGER 1990, SALEMARK 1991, DEUBEL et GERMANN 1994, JOKUSZIES 2012).

Trotz des hohen mikrochirurgischen Niveaus kommt es zu Misserfolgen. Diese können bei traumatischen Verletzungen, die eine Re- oder Transplantation erforderlich machen, bis zu 35% betragen (WEILAND 1977). Hauptursache hierfür ist die Thrombose in dem zu- und abführenden Gefäßsystem. Die Thromboserate in der freien Lappenchirurgie liegt heutzutage zwischen 8 und 14% (BRANDS 2010, KESSLER 2013). Die Qualität des Empfängergefäßes und die freie Lappenplastik selbst spielen hierbei eine große Rolle, um einen suffizienten mikrovaskulären Blutfluss zu gewährleisten (LORENZETTI 2001).

Bekannte begünstigende Faktoren für eine arterielle und venöse Thrombose sind die Pathogenese und Lokalisation von Hautweichteildefekten insbesondere bei komplexen traumatisch bedingten Defekten der unteren Extremität assoziiert mit Gefäßverschlüssen oder einer Osteomyelitis (KHOURI 1998).

Eine Mikrozirkulationsstörung, die nach Reperfusion der anastomosierten Gefäße auftritt, kann zu einem Gewebeverlust führen. Betroffen hierfür sind die Areale der Anastomose und die Endstrombahn des transplantierten Gewebes (JOHNSON 1992).

Der Begriff Mikrozirkulation nach Thews (1999) „bezieht sich sowohl auf alle kleinen Blutgefäße (Durchmesser < 250 µm), das hierin strömende Blut sowie das umgebende interstitielle Gewebe und die kleinsten Gefäße“. Eine Mikrozirkulationsstörung oder auch Durchblutungsverminderung in der Endstrombahn findet bei einer Makrozirkulationsstörung unweigerlich statt.

Der Sauerstoffaustausch erfolgt auf mikrozirkulatorischer Ebene, wobei das Endothel hier als größte Oberfläche des Körpers eine fundamentale Rolle spielt und gleichzeitig durch die

Aktivierung des Endothels eine Verstärkung von Koagulation und Inflammation vermittelt werden kann (HOFFMANN 2004).

Bei jedem mikrochirurgischen Eingriff kann es durch Aktivierung von Thrombozyten an der Anastomose und Sezernierung von Thromboxan A₂, das proaggregatorisch und vasokonstriktiv wirkt, zu einer Mikrozirkulationsstörung kommen (GRESELE 1991, FITZGERALD 1984).

Nach Wiedereröffnung nicht perfundierter Gefäßabschnitte kommt es zu einem Re-perfusionssyndrom, verbunden mit der Aktivierung verschiedener Mediatorsysteme und Synthese unterschiedlicher Zytokine (TNF-Alpha, Interleukine). Die Hypoxie führt zu spezifischen Schäden, sichtbar am Absinken des pH-Wertes im Sinne einer Laktatazidose. Ein frühes Symptom kann eine vermehrte Radikalbildung sein (SCHEJA 1988).

Entscheidend zum Verständnis der Mikrozirkulationsstörungen und gefürchteter Thrombosen ist der Ablauf der Hämostase, der in die primäre und sekundäre Blutgerinnung unterteilt wird. Das Gefäßsystem, die Thrombozyten sowie das plasmatische Gerinnungssystem sind daran beteiligt. Innerhalb der ersten Sekunden nach einer Endothelläsion (z.B. eine Operation, Trauma oder Arteriosklerose) kommt es über die Aktivierung des extrinsischen Gerinnungssystems durch Freilegung von Kollagenfibrillen (insbesondere Typ I und III) zunächst zu einer Thrombozytenadhäsion durch den von-Willebrand-Faktor und in Folge zur Thrombozytenaggregation durch Fibrinogen (VANE 1990). Die Thrombinbildung wird durch das Gewebsthromboplastin über einen Prothrombinasekomplex (Faktor Xa, Va, Kalzium und Phospholipide) initiiert (WILCOX 1989). Laborchemisch lässt sich diese Funktionsfähigkeit sowie die der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren durch den Quick-Test überprüfen (Prüfung der Thromboplastinzeit).

Eine endogene Aktivierung der Gerinnungskaskade wird bei Endothelläsionen durch Kontaktaktivierung des Faktor XII mit Beteiligung des Plättchenfaktors 3 verursacht. Es kommt ebenfalls zur Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin und schließlich über Quervernetzungen von Fibrinmonomeren zur Stabilisierung des Thrombus (COLMAN 1994). Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) prüft das intrinsische Gerinnungssystem.

Eine mikrovaskuläre Anastomose stellt, ähnlich wie ein arteriosklerotischer Plaque, eine thrombogene Oberfläche dar. Sie führt unter Umständen mit der Endothelunterbrechung und dem inkorporierten Fadenmaterial zu einer Aktivierung der Thrombozyten (ACLAND 1973, JOHNSON 1993). Dies kann zur Gerinnselfbildung führen.

Kommt es im Rahmen einer mikrochirurgischen Operation zu einem thrombotischen Gefäßverschluss der Anastomose (arteriell oder venös), ist eine Revisionsoperation meist unumgänglich. Hierbei kann nach erfolgter Thrombektomie eine Revision der Anastomose

bereits zu einer suffizienten Perfusion des transplantierten Gewebes führen. Es kann jedoch auch ein Gefäßinterponat erforderlich sein oder es muss ein anderes Anschlussgefäß gefunden werden.

Smit et al. (2007) zeigten, dass nur der frühe operative Revisionseingriff mit erneuter Anastomosennaht, Thrombektomie und ggf. Einsetzen eines Veneninterponats etc. die Rate der Lappenverluste senken kann. Insbesondere am 1. postoperativen Tag zeigte sich eine Erfolgsquote von ca. 80%, die an den folgenden Tagen kontinuierlich auf weniger als 5% Erfolgsquote am 6. und 7. postoperativen Tag sank.

Eine andere Möglichkeit der Intervention bei thrombotischen Ereignissen ist die intraoperative Vasodilatation. Evans et al. zeigten 1997, dass die lokale und systemische Applikation von Lidocain Vasospasmen an Gefäßanastomosen verursacht. Im Vergleich dazu kommt es bei Prostaglandin E1 und Papaverin Hydrochlorid zu einer Vasodilatation mit konsekutiver Steigerung des regionalen Blutflusses.

Khoury et al. (2001) kamen zu der Erkenntnis, dass eine niedrige Dosierung des Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) verglichen mit Heparin nicht nur prophylaktische antithrombotische Eigenschaften besitzt, sondern auch mit einer niedrigeren Komplikationsrate einhergeht, insbesondere in Bezug auf die Entwicklung von Hämatomen.

Die zirkuläre Gefäßanastomose geht auf Alexis Carrel von 1902 zurück und wird bis zum heutigen Tag von vielen Mikrochirurgen durchgeführt. Es handelt sich dabei um eine trianguläre Gefäßanastomosen-Technik. Es werden die evertierten Intimawände zusammengebracht, um die Wahrscheinlichkeit einer Thrombose zu reduzieren. Trotz bereits sehr differenzierter chirurgischer Technik misslangen viele Transplantationen als Folge von Infektionen, instabiler Osteosynthesen und vor allem fehlender antikoagulativer Therapie. Carrel benutzte Seidenfäden für die Gefäßnähte und Ringerlösung zum Anfeuchten der Oberfläche (CARREL 1902).

Alternative konventionelle mikrochirurgische Nahttechniken haben sich über die Jahrzehnte entwickelt. Diese sind zum Beispiel die fortlaufende Naht, die fortlaufende verblockende Naht, die kontinuierliche horizontale Matratzennaht, die evertierte horizontale Einzelknopfnah und die Hülseanastomosen (ALGHOUL 2011).

Eine Weiterentwicklung der mikrochirurgischen venösen Anastomosen in der freien Lappenchirurgie sind die ringförmigen Venencoupler oder chirurgische Klammernähte, die eine Alternative zu konventionellen Nahttechniken darstellen. In den letzten Jahren haben sich insbesondere die venösen Coupler als zuverlässige Alternative herausgestellt (ZHANG 2012). Rozen et al. zeigten 2010, dass chirurgische Klammernähte und ringförmige Venencoupler die Zeit, die die Anastomosennaht in Anspruch nahmen, deutlich reduzierten

ohne dabei die Komplikationsrate zu erhöhen. Eine Umfrage unter den deutschsprachigen Mikrochirurgen ergab, dass 10,3% Coupler routinemäßig einsetzten, während 89,7% die konventionelle mikrochirurgischen Nahttechniken bevorzugten (DURNING 2008).

Es gibt verschiedene pharmakologische Möglichkeiten die Durchblutung der Anastomosenregion und die Mikrozirkulation zu optimieren. Hier haben sich insbesondere für Gefäßanastomosen die Substanzklassen der Antithrombotika, wie beispielsweise Heparin, bewährt.

Jay McLean entdeckte 1916 Heparin (MCLEAN 1959). Die Wirksamkeit von Heparin konnte von Mason (1924) tierexperimentell überprüft werden. Der zugrunde liegende Mechanismus ist die Bildung eines Heparin-Antithrombin III-Komplexes mit verstärkter Inaktivierung zahlreicher Gerinnungsenzyme: Thrombin, Xa, XIIa, XIa, IXa. 1937 wurde Heparin zum ersten Mal im Rahmen klinischer Studien eingesetzt. Diese zeigten, dass Thrombosen, insbesondere postoperativ, durch die Behandlung mit intravasal appliziertem Heparin verhindert werden konnten (CRAFOORD 1937, MURRAY 1937). Murray ging bereits soweit, Heparin bei entsprechend kontinuierlicher Gabe einen nahezu kompletten Schutz vor thrombembolischen Komplikationen postoperativ und postpartum zu zusprechen.

Seitdem ist die Antikoagulation eine unverzichtbare Maßnahme in allen operativen Fächern, der Gefäßchirurgie im Allgemeinen und der mikrovaskulären Chirurgie im Speziellen.

Baudet (1976) verwendete Heparin intraoperativ zum Irrigieren der Gefäßlumina (15.000 I.E. in 100 ml NaCl) und bis zum 10. postoperativen Tag Calciumheparin subkutan zwei bis dreimal täglich. Sie waren von der Wichtigkeit des perioperativen Einsatzes dieses Antikoagulanz überzeugt, konnten es jedoch noch nicht eindeutig belegen.

Peter et al. setzten Heparin zur intraoperativen Vermeidung der Thrombenbildung ein. Hinsichtlich der Verbesserung der Mikrozirkulation liessen sich für Heparin keine positiven Effekte nachweisen (PETER 1997 b).

Greenberg et al. (1991) zeigten im Tiermodell, dass die intraarterielle Gabe von Heparin für 72 Stunden postoperativ zu einer höheren Anastomosendurchgängigkeitsrate führte.

Khouri et al. kamen 1998 zu dem Ergebnis, dass die intraoperative Heparin-gabe keinen präventiven Einfluss auf die Thrombusbildung habe, jedoch die postoperative prophylaktische Gabe von niedermolekularem Heparin das Risiko einer postoperativen Thrombose reduziere.

Ritter et al. (1998) untersuchten die Wirkung von unfractioniertem bzw. niedermolekularem Heparin in Hinsicht auf eine Verbesserung der Durchgängigkeit von mikrovaskulären Anastomosen und der Mikrozirkulation. Dabei fanden sie heraus, dass sowohl das

unfraktionierte als auch das niedermolekulare Heparin die Mikrozirkulation verbessert, jedoch nur das niedermolekulare Heparin die Durchgängigkeit der Anastomose fördert.

Schmitz et al. (2011) berichteten im Rahmen eines jährlichen Treffens der deutschsprachigen Mikrochirurgen 2009 und 2010, dass der Einsatz von Heparin als Antithrombotikum bei unterschiedlichen mikrochirurgischen Indikationsstellungen empfohlen wurde. Die meisten bevorzugten hierbei niedermolekulares Heparin im Vergleich zum unfraktionierten Heparin. Pannucci et al. (2012) kamen bei einer Untersuchung von 3681 plastisch-chirurgischen Patienten (2114 Patienten in der Kontrollgruppe ohne Thromboseprophylaxe postoperativ, 1567 Enoxaparin-Patienten postoperativ) zu dem Ergebnis, dass keine vermehrten OP-pflichtigen Hämatome in den ersten 60 postoperativen Tagen in der Enoxaparin-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe auftraten.

Ein weiteres Antithrombotikum, das in der Mikrochirurgie häufig verwendet wird, ist die Acetylsalicylsäure (ASS). Nach Vane et al. (1990) greift ASS in den Arachidonsäuremetabolismus ein und hemmt die Thromboxan-A₂-Synthese in den Thrombozyten. Im Bereich der Protektion der Mikrozirkulation des transplantierten Gewebes hat sich Acetylsalicylsäure als einziges Mittel nach Peter (1997 b) bewiesen. ASS verbessert die Mikrozirkulation im arteriellen Schenkel und steigert die Verformbarkeit der Erythrozyten (PETER 1997 a).

Die Wirkung von Acetylsalicylsäure und subkutanem Heparin auf die Überlebensrate freier Lappenplastiken wurde im Kopf-Hals-Gebiet von Chien et al. (2005) untersucht. Dabei zeigten sich keine Unterschiede in der Überlebensrate der beiden Gruppen im Vergleich zu anderen Antikoagulanzen. Eine vermehrte postoperative Hämatombildung wurde weder bei ASS noch beim Einsatz von subkutanem Heparin festgestellt.

Lighthall et al. (2013) kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass ASS in der freien Lappenchirurgie die Überlebensrate nicht verbessert und zu einer höheren postoperativen Komplikationsrate führt.

Zur Prävention von thrombembolischen Komplikationen werden Cumarinderivate eingesetzt (SALEM 2004). Sie sind jedoch zur Verbesserung der Mikrozirkulation nicht geeignet.

Oufquir et al. (2006) beschrieben den Einsatz einer fibrinolytischen Therapie als vielversprechend bei Patienten mit einem „No-reflow-Phänomen“. Sie applizierten postoperativ bei 15 Fingerreplantationen, die ein Avulsions- oder Quetschtrauma erlitten hatten, intraarteriell 50000 U/l Urokinase, Lidocain 1% und 40 mg Enoxaparin.

Stephan et al. (2009) kamen zu dem Ergebnis, dass Fibrinolytika und Thrombozytenaggregationshemmer, die in der mikrochirurgischen Lappenchirurgie zum Einsatz kommen, erhebliche Nebenwirkungen und insbesondere ein erhöhtes Blutungsrisiko nach sich ziehen.

Bei einer aktuellen Umfrage des 29. jährlichen Treffens der Gesellschaft deutschsprachiger Mikrochirurgen gaben die Teilnehmer an bei mikrochirurgischen Operationen perioperativ folgende Antithrombotika/Rheologika zu verwenden: ASS (100 – 500 mg/d), unfraktioniertes Heparin (2000 IE – 15000 IE/24h/5d), niedermolekulares Heparin (0,3 – 0,4 ml) und HES 500 ml/24 h/5d). Dextrane wurden nicht verwendet (JOKUSZIES 2012).

2007 präsentierten Xipoleas et al. die Ergebnisse einer Umfrage unter den Mitgliedern der Amerikanischen Gesellschaft der Plastischen Chirurgen. 84% der Mikrochirurgen verwendeten eine Antikoagulation während und nach einem freien Lappentransfer.

Froemel et al. (2013) fassten zusammen, dass es bis heute trotz erstaunlichen Fortschrittes in der Mikrochirurgie keinen internationalen Konsens bei dem routinemäßigen Einsatz von Antithrombotika gibt. Er betont zudem die Wichtigkeit der chirurgischen Technik zur Vermeidung einer Thrombose.

Plasmaersatzmittel haben einen deutlichen Einfluss auf die Hämodynamik im Bereich der Makro- und Mikrozirkulation.

Landerer (1881) führte eine Kochsalzinfusion beim Menschen erfolgreich durch und demonstrierte damit die erste klinische Anwendung eines Blutflüssigkeitsersatzmittels in der Humanmedizin. Während des ersten Weltkrieges infundierte Hurwitz erstmals das Plasmaersatzmittel Gummi arabicum, welches sich dauerhaft wegen erheblicher Nebenwirkungen, wie Antigenität und Infektivität nicht durchsetzen konnte. Entscheidende Fortschritte in der Entwicklung der Volumenersatzmittel gelangen 1944 Grönwall und Ingelman mit der Einführung des Polysaccharids Dextran, ein Nebenprodukt der Zuckerfabrik (GRÖNWALL 1945). Das Präparat erschien 1947 unter dem Namen Macrodex® mit einem mittleren Molekulargewicht von 75000 Dalton (GRUBER 1968).

Seit den 70er Jahren werden niedermolekulare Dextrane (Dextran 70, Macrodex® und Rheomacrodex®) infundiert. Köhler (1979) erklärte Dextran als das kolloidale Volumenersatzmittel mit der ausgeprägtesten Beeinflussung der Hämostase und als Thromboseprophylaxe.

Der Einfluss auf die hämorrheologischen Parameter (Plasma- und Vollblutviskosität, die Erythrozytenaggregabilität und –rigidität, Thrombozytenaggregabilität und Leukozyten-adhäsion) gewinnt bei ischämisch bedingt gestörten Strömungsbedingungen an Bedeutung.

Eine Senkung dieser genannten Parameter hat einen wesentlichen Einfluss auf eine verbesserte Durchblutung in der Endstrombahn (SCHMID-SCHÖNBEIN 1982).

Die erste Replantation eines Unterarmes wurde bei einem Arbeiter in einem Volkskrankenhaus in Shanghai 1963 mit Erfolg durchgeführt (CHEN 1963). Kurze Zeit später replantierte Masuhara (1967) 1965 in Japan erfolgreich einen im Grundgelenk abgetrennten Daumen. Die zu anastomosierenden Gefäßstümpfe wurden mit niedermolekularem Dextran mit Heparinzusatz gespült. Postoperativ erhielt der Patient Heparin und Rheomacrodex® intravenös über 9 Tage. Die erste freie Lappenplastik mit mikrochirurgischen Gefäßanastomosen erfolgte 1973 in Melbourne (DANIEL 1973). Der Patient erhielt während der ersten drei postoperativen Tage eine Dextranlösung (Rheomacrodex®) i.v.. Intraoperativ wurde auf die Spülung der zu anastomosierenden Gefäße des iliofemoralen Lappens mit heparinisiertem Kochsalz verzichtet.

Man war sich jedoch auch bereits in den frühen Jahren der Anwendung von Dextran über das Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen bewusst (RING 1977). Beez und Dietl (1978) ermittelten retrospektiv den Zeitraum zwischen 1974 und 1977 nach der Häufigkeit anaphylaktischer Reaktionen Typ III und IV von Plasmasteril® und Longasteril®. Sie stellten fest, dass bei HES 450/0.7 die Häufigkeit lebensbedrohlicher Zwischenfälle im Vergleich zu Dextran 75 bei einem Zehntel lag. Kraft et al. (1982) sprachen von einer Immun-Komplex-Mediator-Reaktion, die durch natürliche Dextran-reaktivierende Antikörper verursacht wird. Dies wurde von Ljungström (1993) in den 90er Jahren bestätigt. Es wurde von einer 49-jährigen Patientin berichtet, die trotz Promit® Gabe eine mögliche Dextran-induzierte anaphylaktische Reaktion Grad IV erlitt (BIRCHER 1995).

Thompson und Walton (1962) etablierten das Plasmaersatzmittel Hydroxyethylstärke. Nachdem Hydroxyethylstärke 1973 in den USA und in Japan erfolgreich eingeführt wurde, erfolgte die Zulassung von Plasmasteril® (6% HES 450/0.7) 1974 vom Bundesgesundheitsamt in Deutschland (WEIDHASE 1993). Die Kennzahlen der Substanzen bezeichnen die Konzentration, das mittlere Molekulargewicht in Kilodalton und den Substitutionsgrad der Stärke.

Mittlerweile handelt es sich um ein weit verbreitetes Plasmaersatzmittel in unterschiedlichen Zusammensetzungen (HES 70/0.5, 130/0.4, 200/0.5, 200/0.62, 450/0.7) und Anwendungsbereichen. Kolloidale Volumenersatzmittel im Allgemeinen haben ein umfangreiches Therapiespektrum. Zu erwähnen sind der intravasale Volumenmangel, die normovolämische Hämodilution, die Mikrozirkulationsstörung, die Thromboseprophylaxe,

Perfusionsstörungen (zum Beispiel Erfrierungen, Schädel-Hirn-Trauma) sowie zerebrale und periphere Durchblutungsstörungen (AHNEFELD 1980).

Die kugelförmige Molekülkonfiguration von HES wirkt sich aus rheologischer Sicht günstiger aus als die kettenförmige Konfiguration der Dextrane (TREIB 1997). Haass et al. (1996) konnten nachweisen, dass Dextran 40 bei wiederholter Gabe infolge einer Kumulation von größeren Molekülen seine günstigen rheologischen Eigenschaften verliert. Die Stärkemoleküle der HES-Lösungen werden in vivo durch die α -Amylase gespalten und die entstehenden kleinen Moleküle senken die Aggregation, während es bei Dextran 40 aufgrund des Molekulargewichtes von 52 kDa zu einer Kumulation größerer Moleküle kommt (TREIB 1997).

Im Jahr 2000 bestätigten erste Untersuchungen, dass eine Weiterentwicklung der Hydroxyethylstärke, das HES 130/0.4, aufgrund der engen Molekulargewichtsverteilung und der guten Abbaubarkeit beste Voraussetzungen für eine positive Beeinflussung der hämorrheologischen Parameter bietet (SCHROEDER 2000). Bei HES 130/0.4 ist aufgrund des geringeren Substitutionsgrades (0.4) kein Kumulationspotential mehr vorhanden. Inan et al. (2009) untersuchten im Hasenmodell die Ischämie und Reperfusionsrate mit HES 6% 130/0.4 verglichen mit Kochsalzlösung. Sie konnten zeigen, dass HES im Vergleich zur NaCl-Lösung deutlich effektiver war im Bezug auf die Prävention einer Ischämie. Zudem konnte eine Verbesserung der Reperfusion festgestellt werden.

Nebenwirkungen von Hydroxyethylstärke in Form von Pruritus werden in der Literatur bereits seit einiger Zeit erwähnt (WIEDERMANN 2004, WEISSHAAR 2009, HARTOG 2009). In einer Vergleichsstudie von HES 200/0.5 und HES 130/0.4 kam es zu 75% reduzierter Gewebeeinlagerung bei HES 130/0.4. Letztlich ist der genaue Pathomechanismus für den Pruritus ungeklärt (KÖHLER 1999). Eine mögliche Erklärung ist die Gewebeeinlagerung von HES insbesondere in den Makrophagen (BORK 2005). Des Weiteren wurden in der Literatur 2 Einzelfälle von einer Hypereosinophilie mit folgender thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura nach Applikation von HES-Lösung berichtet (OHGUCHI 2009).

Moderne HES-Lösungen (6% HES 130/0.4 und 130/0.42) werden heutzutage in Deutschland und überall auf der Welt eingesetzt (FINFER 2010). Insbesondere in der Mikrochirurgie werden moderne HES-Lösungen im deutschsprachigen Raum perioperativ die ersten 5 Tage mit 500 ml/d verwendet (JUKOSZIES 2012).

In der Literatur zeigen sich sehr widersprüchliche Aussagen über die Wirkung von Kolloiden, Kristalloiden und Gelatine auf die Mikrozirkulation.

Hoffmann (2002) wies nach, dass HES 130/0.4 im Vergleich zu Kristalloiden einen relevanten protektiven in-vivo Effekt auf Endotoxin-induzierte Mikrozirkulationsstörungen hat. Standl (2003) untersuchte verschiedene HES-Präparate (200/0.5; 130/0.4; 70/0.5) und fand heraus, dass HES 130/0.4 den schnellsten und größten Anstieg der Sauerstoffspannung im Gewebe als Indikator für den Sauerstoffpartialdruck erreichte.

In Innsbruck konnten Maier et al. (2009) im Tierversuch zeigen, dass HES und Gelatine im Vergleich zu isotonischen Kolloidallösungen nicht nur die sublinguale Mikrozirkulation im akuten hämorrhagischen Schock verbessert, sondern sie fördern zudem die periphere Oxygenierung.

HES 130/0.4 wirkt hepatoprotektiv im Vergleich zu Kochsalzlösung beim Reperfusionsschaden der Leber im Rattenversuch (CATRE 2010). Oliveira-Santos et al. (2012) zeigten, dass HES 130/0.4 und Kochsalzlösung das Risiko eines akuten Nierenversagens bei einem hepatischen Reperfusionsschaden vermindern.

Hingegen kamen Schick et al. (2012) zu dem Ergebnis, dass kristalloide Infusionslösungen die Mikrozirkulation und Mortalitätsrate im Vergleich zu Kolloiden verbessert. Gelatine 4% zeigte verheerende Folgen auf die hepatische und intestinale Mikrozirkulation bei Ratten, während Kristalloide die Makro- und Mikrozirkulation stabilisiert und die Überlebensrate verbessert. HES verbessert die Mikrozirkulation der Leber, jedoch steigen pro-inflammatorische Zytokine an. Langanke et al. (2013) fanden heraus, dass 6% HES 130 die Mikrozirkulation von Rattendarmmukosa fördert.

International wurde Dextran 40 perioperativ besonders in den 80er und 90er Jahren bevorzugt von Mikrochirurgen eingesetzt (SALEMARK 1991). In den letzten Jahren ist Dextran bereits im klinischen Alltag als Volumenersatzmittel durch andere Kolloide, insbesondere durch Hydroxyethylstärke, verdrängt worden (JOKUSZIES 2012). Im Bereich der rheologischen Therapie von Re- und Transplantaten galten Dextran-Präparate an der Chirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München (Plastische- und Handchirurgie) von den 80er, 90er Jahren, bis Anfang 2000 weiterhin als der Goldstandard.

Aufgrund des Risikos der anaphylaktischen Reaktion bei Applikation von Dextran ist die Vorinjektion eines Haptens (Promit®) obligat. Dies erhöht die Therapiekosten und bietet

Nachteile in der Handhabung. Bircher (1995) berichtete trotz injiziertem Promit® von einer aufgetretenen anaphylaktischen Reaktion Grad IV bei Anwendung von Dextran.

Es liegt daher nahe die risikoärmeren und kostengünstigeren Hydroxyethylstärke-Präparate den Dextranen vorzuziehen.

Eine klinische Studie zur Prüfung der perioperativen rheologischen Wirksamkeit von Dextran 40 versus HES 130/0.42 bei mikrochirurgischen Gefäßanastomosen stand bisher aus. Dies sollte anhand quantitativer und qualitativer Methoden überprüft werden.

1.2 Zielsetzung

Anhand von Operationen mit mikrochirurgischen Gefäßanastomosen bei Replantaten sowie freien Transplantaten war in der vorliegenden Studie mit quantitativen und qualitativen Methoden zu überprüfen, ob Hydroxyethylstärke (HES 130/0.42 Venofundin®) postoperativ hinsichtlich der Rheologie unterschiedlich zu dem Standardpräparat Dextran 40 (Onkovertin®) N auf die Mikrozirkulation wirkt.

Die quantitativen Messungen erfolgten durch die Laser-Doppler-Flowmetrie und die Infrarottemperaturmessung. Mit der Laser-Doppler-Flowmetrie wurde der Flux gemessen. Flux entspricht der Erythrozytengeschwindigkeit x Erythrozytenkonzentration ($\text{Flux} = \text{Speed} \times \text{Concentration}$).

Zur qualitativen Beurteilung der Mikrozirkulation wurden die Rekapillarisation und Vitalität erfasst.

Weiterhin wurden die rheologischen Eigenschaften der beiden Prüfmedikationen mit labordiagnostischen Parametern bestimmt und ihre Verträglichkeit klinisch erfasst.

2 Material und Methoden

2.1 Allgemein

Ethische und rechtliche Aspekte

Der Entwurf des Prüfplanes wurde vor Studienbeginn der zuständigen Ethikkommission der Universität zu Lübeck vorgelegt und genehmigt. Die Patienten wurden vor Beginn der Studie ausführlich aufgeklärt und willigten ein. Alle Fragen der Patienten wurden restlos beantwortet. Bei der Durchführung der Studie wurden §§ 40 und 41 des AMG, Empfehlungen zu Good Clinical Practice (GCP) der Internationalen Conference on Harmonization (ICH), sowie die Richtlinien und Gesetze der Deklaration von Helsinki befolgt.

2.2 Material

2.2.1 Studienaufbau

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine prospektive, randomisierte Doppelblindstudie über 46 Patienten (37 Männer, 9 Frauen) im Alter von 18 bis 65 Jahren. Die Patienten wurden in der Klinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie (LMU München) aufgrund traumatischer oder posttraumatischer Pathologien der Extremitäten mit Re- oder Transplantaten versorgt. Die mikrochirurgischen Operationen wurden im Zeitraum vom 17.06.2002 bis zum 01.11.2005 durchgeführt. Die Ausschlusskriterien der Studie waren unter anderem arteriosklerotische und nicht-arteriosklerotische Gefäßerkrankungen (pAVK, Raynaud Syndrom, mikroangiopathische Störungen), Erkrankungen des Gerinnungssystems (von Willebrand Syndrom, Hämophilie), Niereninsuffizienzen, manifeste Herzinsuffizienzen (NYHA > II), bekannte Allergien gegen Hydroxyethylstärke oder Dextran, Schwangerschaft oder Stillzeit. Die ausführliche Auflistung der Ausschlusskriterien befindet sich im Studienprotokoll (siehe Kapitel 7, Anhang, Abb. 7.2).

Die Studienpatienten wurden zunächst entsprechend ihrer Operationsindikationen in die definierten Patientengruppen H (handchirurgische Patienten mit Replantation einzelner oder mehrerer Finger, N=32) und L (plastisch-chirurgische Patienten mit freier Transplantation

eines myokutanen/subkutankutanen Lappens, N=14) unterteilt. Für die Beurteilung der späteren Ergebnisse war es entscheidend, dass das infundierte Präparat dem Untersucher nicht bekannt war. Die Infusionslösungen wurden vom Hersteller B. Braun Melsungen AG firmenintern anonymisiert, mit den Buchstaben H bzw. L versehen und durchnummeriert. Nach Abschluss der klinischen Untersuchung und Entblindung der Studie wurden die HES-Gruppe (HES 130/0.42, Venofundin®, N=23) und die Dextran-Gruppe (Dextran 40 Onkovertin® N, N=23) definiert. Die Entblindung erfolgte durch B. Braun Melsungen AG nach Abschluss der Studie. Die Operationsindikationen der Patienten in den einzelnen Gruppen sind in Tab. 3.2 (b), Seite 21 aufgeführt.

Die Patienten, die für die Studie in Frage kamen, wurden bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Die elektiven Patienten wurden am Operations- oder Vortag aufgenommen und aufgeklärt. Die Patienten, die notfallmäßig behandelt wurden, wurden nach durchgeführter Operation am 1. postoperativen Tag vor Studienbeginn in die Studie eingeschlossen und aufgeklärt.

Nachdem das Einverständnis des Patienten vorlag, erfolgte die Wahl der Prüfmedikation in die Patientengruppen H und L in chronologischer Reihenfolge. Bei stationärer Aufnahme am Vortag erfolgte eine Erfassung der praeoperativen Laborparameter (Hämoglobin, Hämatokrit, Natrium, Kalium, Chlorid, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Quick, PTT, Kreatinin). Das operative Procedere blieb hinsichtlich der mikrochirurgischen Versorgung und des Narkoseverfahrens von der klinischen Prüfung unberührt.

2.2.2 Studienmedikation

Sowohl das Standardpräparat Dextran 40 Onkovertin® N als auch das Prüfpräparat Hydroxyethylstärke Venofundin® (HES 130/0.42) werden von der Firma B. Braun Melsungen AG hergestellt und werden für diese Studie zur Verfügung gestellt. Dabei enthalten beide synthetischen kolloidalen Plasmaersatzmittel in 1000 ml Lösung 9 g Natriumchlorid.

Plasmaersatzmittel, insbesondere die hier verwendeten Präparate, haben einen mindestens dem Plasma gleichwertigen onkotischen Druck. Dies bedeutet es resultiert initial ein der zugeführten Menge identischer Volumeneffekt (entspricht dem isoonkotischen HES 130/0.42) oder ein größerer Volumeneffekt (entspricht dem hyperonkotischen Dextran 40). Ausschlaggebend für den Volumeneffekt, sowie die Beeinflussung rheologischer und hämostaseologischer Parameter sind die Konzentrationen (3 bis 10 %), das Ausgangsmolekulargewicht M_w (40 bis 450 kDa), die molare Substitution MS (0.4 bis 0.7) und das C2/C6-Hydroxylierungsverhältnis (≥ 8 oder < 8).

Dextrane sind α -1,6-glykosidisch verknüpfte Polysaccharide, die in α -1,3- und α -1,4-Stellung verzweigt sind. Diese entstehen bei der Fermentation von Saccharose durch spezielle Stämme des Bakteriums *Leuconostoc mesenteroides* (JEANES 1952).

Nach Hydrolyse, Fraktionierung und Reinigung stehen diese klinisch mit einem Molekulargewicht von 40 kDa, 60 kDa und 70 kDa zur Verfügung. D 40 wird auch als niedermolekulares Dextran, D 60 und D 70 als hochmolekulare Dextrane bezeichnet. Das hier verwendete 10 %ige Dextran 40 hat aufgrund des hohen kolloidosmotischen Druckes intravasal einen doppelten Volumeneffekt, wird aber aufgrund des niedrigen Molekulargewichtes rasch wieder ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit von D 40 beträgt ca. 2 bis 3 Stunden (HARTIG 1994). Aufgrund der hohen Eigenviskosität kommt es zum vermehrten Einstrom interstitieller Flüssigkeit, die insgesamt die Rheologie günstig beeinflusst (DEWACHTER 1992).

Dextrane werden durch Dextranasen zu ausscheidungsfähigen Partikeln abgebaut und überwiegend renal eliminiert. Der nicht renal eliminierte Dextrananteil wird im Retikuloendothelialen System von Milz, Leber und Nieren gespeichert und enzymatisch zu CO_2 und H_2O abgebaut (HEINZE 2006).

Hydroxyethylstärke ist eine polydisperse Glukoseverbindung, die aus der Stärkekompone Amylopektin gewonnen wird. Die Glukose-Einheiten besitzen in den Ketten α -1,4- und an den Verknüpfungsstellen α -1,6-glykosidische Bindungen (TREIB 1997).

HES 130/0.42 enthält 6% Hydroxyethylstärke bei einem mittlere Molekulargewicht M_w von 130 kDa und einer molaren Substitution MS von 0.42. Venofundin ist isoonkotisch, d.h. die intravasale Zunahme des Plasmavolumens entspricht dem infundierten Volumen. Die Dauer des Volumeneffektes hängt in erster Linie von der molaren Substitution MS und in geringerem Ausmaß vom gewichtsbezogenen mittleren Molekulargewicht M_w ab. Intravaskuläre Hydrolyse der HES-Polymere führt zu einer kontinuierlichen Freisetzung von kleineren Molekülen, die ebenfalls onkotisch aktiv sind, bevor sie über die Niere ausgeschieden werden. Hydroxyethylstärke zeigt ein komplexes, nicht-lineares pharmakokinetisches Verhalten, das zum Teil von der Infusionsmenge bzw. -geschwindigkeit und der Art (normo-, hypervolämische Infusion) der Anwendung abhängt. Hochmolekulare Hydroxyethylstärke-Moleküle werden nach Infusion durch die α -Amylase kontinuierlich zu niedermolekularen onkotisch wirksamen Teilchen gespalten (LAUBENTHAL 2001).

2.3 Methoden

2.3.1 Studienablauf

Unter standardisierten Bedingungen wurden am 1. postoperativen Tag prae infusionem Blutdruck und Pulsfrequenz erfasst und Blut für die Messung von Laborparameter abgenommen. Die qualitative Messung der postanastomotischen Areale der Re- und Transplantate fand durch die klinische Beurteilung der Vitalität und der Rekapillarisation statt.

Die Vitalität des replantierten Fingers oder freien Lappentransplantates wurde wie folgt definiert. Bei zwei beschreibenden Begriffen wurde zwischen dem großflächigen proximalen Anteil und der sogenannten „letzten Wiese“ differenziert, zum Beispiel rosig (gut perfundierter proximaler Lappenabschnitt) – livide (bläulich verfärbter distaler Lappenabschnitt).

Rosig – hyperämisch =	sehr gut durchblutetes Re- oder Transplantat mit vermehrt durchblutetem Areal
Rosig =	homogen sehr gut durchblutetes Re- oder Transplantat
Hyperämisch – livide =	vermehrt durchblutetes Re- oder Transplantat mit vermindert durchblutetem meist distal gelegene Areal
Rosig – livide =	gut durchblutetes Re- oder Transplantat mit akut vermindert durchblutetem Areal, welches sich im chronischen Verlauf erholt
Livide =	homogen akut vermindert durchblutetes Re- oder Transplantat

Die Rekapillarisation wurde in vier Kategorien unterteilt:

Sehr gut =	Rekapillarisationszeit $\leq$ 2 Sekunden, sehr gute Durchblutung
Gut =	Rekapillarisationszeit 2 bis 3 Sekunden, akzeptable Durchblutung
Moderat =	Rekapillarisationszeit 3 bis 5 Sekunden, akute livide Verfärbung insbesondere der sogenannten „letzten Wiese“, keine vitale Gefährdung, chronisch erholt sich dieses Areal wieder
Schlecht =	Rekapillarisationszeit $>$ 5 Sekunden, ggf. chirurgische Revision erforderlich

Zur quantitativen Beurteilung der kutanen Mikrozirkulation wurde das Zielkriterium Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit (Flux) mittels Laser-Doppler-Flowmetrie (Laser Blood Flow Monitor MBF-3D® der Firma Moor Instruments, Axminster, UK) erfasst. Die Oberflächentemperaturmessung erfolgte mittels Infrarotthermometrie (First Temp Genius® 3000A, Sherwood Medical, Crawley, UK).

Die Messungen fanden unter konstanter Umgebungstemperatur statt. Die Untersuchungsareale wurden an drei ausgewählten Punkten definiert (postanastomotisch, Referenz der Extremität und kontralateral) und markiert.

Postanastomose = Messareal bei Replantaten im Bereich der palmaren Endphalangen, bei Transplantaten Platzierung mittig auf dem freien Lappentransplantat

Referenz (der Extremität) = prae anastomotisch, bei Replantaten z.B. auf dem gesunden Handrücken, bei Transplantaten proximal der Lappenplastik, z.B. am gesunden Unterschenkel

Kontralateral = bei Re- und Transplantaten entsprechend dem postanastomotischen Areal, wenn möglich an der anderen Extremität

Es handelte sich um identische Messpunkte bei der Laser-Doppler-Flowmetrie und der Infrarotthermometrie. Die Werte wurden vom 1. bis 5. postoperativen Tag prae und post infusionem gemessen und verglichen. Alle 46 Patienten erhielten prae infusionem am 1. postoperativen Tag das Hapten Dextran 1 (Promit®), da aufgrund der Verblindung die Patienten, denen Dextran 40 infundiert wurde, nicht bekannt waren. Das Standard- bzw. Prüfpräparat wurde über 1 bis 1,5 Stunden an den jeweils ersten 5 postoperativen Tagen appliziert und folgte einem etablierten rheologischen Schema mit absteigenden Infusionsmengen (500 ml, 250 ml, 100 ml, 100 ml, 100 ml). Die prae infusionem stattgefundenen Messungen wurden post infusionem in gleicher Weise wiederholt.

Während des gesamten postoperativen Beobachtungszeitraumes wurde eine ausführliche Dokumentation über Mengenerfassung der Kolloide, Kristalloide, andere Volumina, Einnahme von Medikamenten, Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen und technischen Problemen vorgenommen. Die Patienten wurden bis zur stationären Entlassung auf Arzneimittelsicherheit, Komplikationen und Outcome hin beobachtet.

2.3.2 *Apparatives Monitoring*

2.3.2.1 Laserdopplerflowmetrie

Im Rahmen dieser Studie wurde der Laserdoppler „MBF 3 D“ der Firma Moor Instruments, Axminster, UK verwendet. Das hier beschriebene Funktionsprinzip ist bei anderen Herstellern ähnlich (z.B. Periflux Modell „PF 3“ der Firma Perimed AB, Stockholm, Schweden).

Die Veränderungen der kutanen Mikrozirkulation wurden mittels eines 2-Kanal-Laser-Doppler-Flowmeters (LDF) erfasst. Die Geschwindigkeit einer lichtdurchlässigen Flüssigkeit, wie zum Beispiel Erythrozyten in Kapillaren, lässt sich mit Hilfe des Doppler-Effekts bei Lichtstreuung bestimmen.

Die Veränderungen beruhen auf der Dopplerverschiebung von Laserlicht (780 – 820 nm), das mit Hilfe eines Glasfaserkabels in das zu untersuchende Gewebe gelenkt wird. Ein Teil des Lichts wird von statischen Geweben (z.B. Gefäßwänden) direkt und unverändert zurückgeworfen, der andere Teil wird von den am Laser vorbei fließenden Erythrozyten reflektiert. Durch den radialen Anteil des Blutflusses erfährt das Laserlicht eine Frequenzverschiebung, die mit der radialen Geschwindigkeit des sich bewegenden Objekts in Zusammenhang steht. Das reflektierte Licht wird von einem Photodetektor registriert sowie von einem analogen Prozessor verarbeitet. Die **mittlere Erythrozytenströmung** (Flux), die **Erythrozytenkonzentration** (Concentration) und **Erythrozytengeschwindigkeit** (Speed) werden graphisch und digital angezeigt (**Flux = Concentration × Speed**). Dabei wird eine Gewebeoberfläche von ca. 2 mm² vom Detektor erfasst. Der Monitor gibt den Laser-Doppler-Fluss dimensionslos in relativen Fluss-Einheiten (a.u. = arbitrary units, frei gewählte/dimensionslose Einheit) an.

Es besteht eine lineare Beziehung zwischen den Fluxeinheiten und dem tatsächlichen Blutfluss.

2.3.2.2 Infrarotthermometer

Zur Messung der Oberflächentemperatur wurde das Infrarotthermometer First Temp Genius® (Covidien Deutschland GmbH) verwendet. Die Messwerte wurden analog zu den LDF-Werten bestimmt, in dem in den eingezeichneten Arealen postanastomotisch, Referenz sowie kontralateral die Oberflächentemperatur gemessen wurde.

2.4 Statistische Analyse

Es wurde zur Auswertung der ermittelten Daten neben den Mittelwerten mit den Standardabweichungen allgemeine lineare Modelle verwendet. Zum Beispiel wurde zur Darstellung der Flux-Werte die Differenz des Flux am 5. Tag nach Infusionsgabe (t_{end}) zwischen dem Messareal des Re- oder Transplantates und dem kontralateralen Areal auf die Abhängigkeit der Medikation (diskreter Faktor) und dem Ausgangswert am ersten Tag vor Infusionsgabe (t_{start}) des Flux (stetige Kovariante) mit einem allgemeinen linearen Modell ermittelt. Die Auswertung erfolgte im GLM (General linear model) der SPSS Version 17 mit Unterstützung von Prof. Dr. Michael Hüppe, Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Sonstige statistische Berechnungen wurden mit freundlicher Unterstützung der Firma B. Braun Melsungen und dem Institut für angewandte Statistik GmbH (Bielefeld) angefertigt.

Eine biometrische Begründung der Fallzahl war nicht möglich, da keine Daten bekannt sind, die einer solchen Fallzahlabeschätzung zugrunde gelegt werden könnten. Bei der vorliegenden Studie handelt es sich daher um eine explorative Untersuchung.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

3.1.1 *Patientenkollektiv*

In der vorliegenden Studie wurden zunächst 50 Patienten eingeschlossen. Das Alter der Patienten lag zwischen 18 und 65 Jahren mit einem Mittelwert von 38,5 Jahren. Der mittlere BMI (Body Mass Index) lag bei $24,8 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$ (Werte zwischen 18,3 und $34,6 \text{ kg/m}^2$). Die Mehrzahl der Patienten waren männlich ($w = 10$; $m = 50$). Die 50 Patienten (Patienten gesamt) verteilten sich zu jeweils 25 auf die Gruppen HES 130/0.42 (**HES**) und Dextran (**DEX**). Diese Gruppen enthielten wiederum jeweils 17 Patienten, bei denen eine Replantation und 8 Patienten, bei denen eine Transplantation durchgeführt wurden. Bei 17 Patienten wurden eine oder mehrere Begleiterkrankungen festgestellt, die jedoch nicht zum Ausschluss führten.

Tab. 3.1: Patienten mit Begleiterkrankungen in HES und DEX unterteilt

	HES	DEX	Patienten gesamt
Total	10 (40.0%)	7 (28.0%)	17 (34.0%)
Herz-Kreislaufferkrankungen	1 (4.0%)	1 (4.0%)	2 (4.0%)
Augenerkrankungen	1 (4.0%)	–	1 (2.0%)
Gastrointestinale Erkrankungen	1 (4.0%)	1 (4.0%)	2 (4.0%)
Hepatobiliäre Erkrankungen	1 (4.0%)	1 (4.0%)	2 (4.0%)
Metabolische Erkrankungen	2 (8.0%)	–	2 (4.0%)
Muskuloskeletale Erkrankungen	2 (8.0%)	3 (12.0%)	5 (10.0%)
Tumorerkrankungen	1 (4.0%)	3 (12.0%)	4 (8.0%)
Neurologische Erkrankungen	1 (4.0%)	1 (4.0%)	2 (4.0%)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (4.0%)	–	1 (2.0%)
Pulmonale Erkrankungen	1 (4.0%)	1 (4.0%)	2 (4.0%)

Einige Patienten wiesen mehr als eine Begleiterkrankung auf. Die Begleiterkrankungen verteilten sich gleichmäßig auf HES und DEX.

Die Studienpatienten wurden in der Klinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität in München aufgrund traumatischer Amputationen oder Gefäßverletzungen/-veränderungen der Hände sowie posttraumatischer oder carcinombedingter Hautweichteildefekte mit Re- oder Transplantaten mikrochirurgisch versorgt. Es erfolgten 15 Fingerreplantationen, 14 Arteriennähte bei Schnittverletzungen der Hände, 8 sonstige Arteriennähte (z.B. der A. ulnaris beim Hypothenar-Hammer Syndrom oder der Aa. digitales proprii ulnaris) und bei großen Hautweichteildefekten überwiegend freie mikrochirurgische Scapularlappenplastiken (siehe Tab. 3.2 (a) der durchgeführten Operationen). Dabei sind 53 Operationen aufgeführt, da einige Patienten mehrfach verletzt waren.

Tab. 3.2 (a): Operationen der 50 Patienten

Fingerreplantationen	Digitus I	3
	Digitus II	4
	Digitus III	0
	Digitus IV	5
	Digitus V	3
Fingerschnittverletzungen (Arterien 1-10 der Digni 1-5)	Digitus I (A1+2)	2
	Digitus II (A3+4)	6
	Digitus III (A5+6)	3
	Digitus IV (A7+8)	1
	Digitus V (A9+10)	2
Sonstige Arterienverletzungen		8
Mikrochirurgische Lappenplastiken	Latissimuslappen	2
	Serratuslappen	1
	Radialislappen	3
	Scapularlappen	6
	Parascapularlappen	3
	Suralislappen	1

Tab. 3.2 (b): Operationen der 50 Patienten: Indikationen und Prozeduren

OP-Indikationen	Freie Lappenplastiken
HWT-Defekt distaler Unterschenkel und OSG nach Arthrodese	Scapularlappenplastik
Narbenplatte bei Z.n. Meninkokokken-Sepsis am Unterarm	Scapularlappenplastik
HWT-Defekt am Unterschenkel	Scapularlappenplastik
Offene Unterschenkelfraktur mit HWT-Defekt	Latissimuslappenplastik
Prätibiales Ulcus mit Osteomyelitis	Suralis Lappenplastik
posttraumatischer HWT-Defekt am Unterschenkel	Scapularlappenplastik
HWT-Defekt Mittelfuß nach Arthrodese	Serratuslappenplastik
Transsexualismus	Radialislappenplastik als Phalloplastik
HWT-Defekt nach Unterschenkelfraktur	Scapularlappenplastik
HWT-Defekt der Tibia	Parascapularlappenplastik
HWT-Defekt bei Z.n. Plattenepithel-Ca am Fuß	Parascapularlappenplastik
HWT-Defekt mit Osteomyelitis der Tibia	Parascapularlappenplastik
HWT-Defekt nach Unterschenkelfraktur	Latissimuslappenplastik
Z.n. Zungen-Ca	Radialislappenplastik
Z. n. Zungengrund-Ca	Radialislappenplastik
HWT-Defekt mit Osteomyelitis der Tibia	Scapularlappenplastik

HWT = Hautweichteil

Die Zahl der tatsächlich in die Studiauswertung eingeschlossenen Patienten reduzierte sich aufgrund von schweren Verstößen gegen das Studienprotokoll von n = 50 auf n = 46. Von den vier aus der Studie ausgeschlossenen Patienten brachen drei Teilnehmer die Studie frühzeitig ab und einer entsprach nicht den Altersvorgaben (17 Jahre). Diese 46 eingeschlossenen Patienten verteilten sich zu jeweils 23 auf HES und DEX.

3.2 Vergleich von HES und DEX

3.2.1 Vitalparameter

Die Vitalparameter arterieller Blutdruck und Puls wurden regelmäßig vor und nach jeder Infusion erhoben. Bei keiner Messung fielen behandlungsbedürftige Werte auf. Die für die Studiauswertung wichtigen Zeitpunkte, am 1. Tag vor (t_{start}) und am 5. Tag nach der Infusion (t_{end}), sind in Tabelle 3.2 dargestellt.

Bei den Vitalparametern arterieller Blutdruck [mmHg], und Puls [/min] (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) zeigten sich bei t_{start} keine wesentlichen Unterschiede zwischen HES und DEX. Dabei lag der Mittelwert des systolischen Blutdruckes insgesamt bei $127 \pm 16,8$ mmHg, der diastolische Blutdruck bei $77,4 \pm 12,7$ mmHg, der mittlere arterielle Druck bei $94 \pm 12,6$ mmHg und der Puls bei $78,8 \pm 15,0$ /min. Es wurde darauf geachtet, dass Patienten mit der Diagnose Hypertonie ihre Medikation konsequent einnahmen.

Ein signifikanter Unterschied der Messergebnisse der Vitalparameter zwischen HES und DEX konnte während des Untersuchungszeitraumes nicht festgestellt werden. In der Tabelle 3.3 sind diese Werte zu den Zeitpunkten t_{start} und t_{end} aufgeführt

Tab. 3.3: Mittelwerte mit Standardabweichung der Vitalparameter Blutdruck (SAP=systolischer arterieller Druck, DAP=diastolischer arterieller Druck und MAP=mittlerer arterieller Druck) und Puls bei t_{start} und t_{end} bei HES und DEX

	HES	DEX
SAP [mmHg]: t_{start}	$128,8 \pm 16,5$	$124,8 \pm 16,7$
t_{end}	$126 \pm 16,4$	$123,7 \pm 16,7$
DAP [mmHg]: t_{start}	$77,3 \pm 13,3$	$77,8 \pm 12$
t_{end}	$77,6 \pm 12,7$	$79,3 \pm 11,1$
MAP [mmHg]: t_{start}	$94,4 \pm 12,9$	$93,5 \pm 12,9$
t_{end}	$93,7 \pm 12,8$	$94,1 \pm 12,3$
Puls [/min]: t_{start}	$79,3 \pm 13,6$	$76,3 \pm 13,1$
t_{end}	$72,2 \pm 13,4$	$74,8 \pm 10,2$

3.2.2 Laborparameter

In der folgenden Tabelle 3.4 werden die erfassten Laborwerte bei t_{start} und t_{end} verglichen. Die Laborparameter Hämoglobin, Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten wurden zu den beiden Zeitpunkten aufgetragen.

Tab. 3.4: Mittelwerte mit Standardabweichungen der Laborwerte zu t_{start} und t_{end} bei HES und DEX im Vergleich

Parameter (Normalwert)	HES		DEX	
	t_{start}	t_{end}	t_{start}	t_{end}
Hämoglobin (14.0-17.5 g/dl)	$12,2 \pm 2,9$	$12 \pm 2,4$	$12,5 \pm 2,1$	$11,6 \pm 2,1$
Erythrozyten (4.5-5.9 T/l)	$4 \pm 0,9$	$3,9 \pm 0,8$	$4,1 \pm 0,7$	$3,8 \pm 0,8$
Thrombozyten (150-440 G/l)	253 ± 87	272 ± 94	224 ± 51	260 ± 58
Leukozyten (4.0-11.0 G/l)	$8,7 \pm 3,1$	$7,2 \pm 2,1$	$9,6 \pm 2,7$	$7,2 \pm 2,1$

Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte für keinen Parameter festgestellt werden.

Die Mittelwerte der Kreatininwerte (Normwert 0,5 bis 1,2 mg/dl) lagen zu t_{end} in der DEX Gruppe bei 0,88 mg/dl und in der HES Gruppe bei 0,8 mg/dl. Es trat keine Niereninsuffizienz auf.

3.2.3 Rekapillarisation und Vitalität

3.2.3.1 Rekapillarisation

In den folgenden Abbildungen 3.1 und 3.2 wurde die Rekapillarisation bei HES und DEX zu t_{start} und t_{end} separat dargestellt und verglichen.

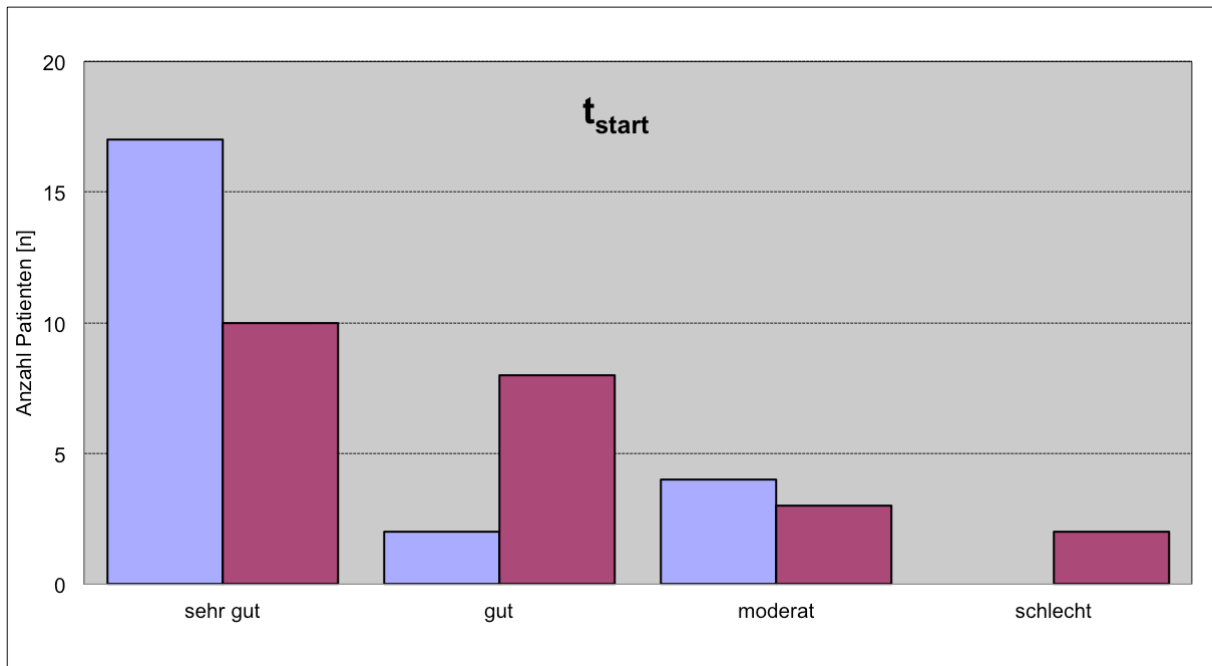


Abb. 3.1: Rekapillarisation zum Zeitpunkt t_{start} bei HES (blau) und DEX (rot) im Vergleich [2×n=23]

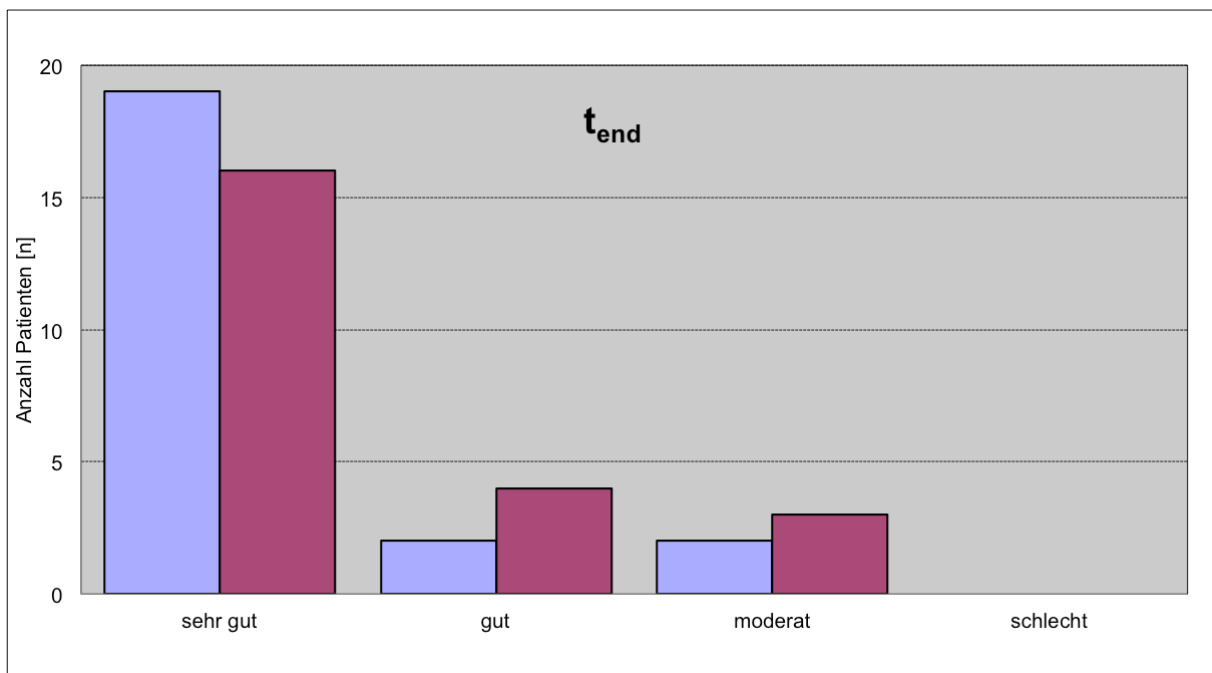


Abb. 3.2: Rekapillarisation zum Zeitpunkt t_{end} bei HES (blau) und DEX (rot) im Vergleich [2×n=23]

Der Vergleich der Abbildungen 3.1 und 3.2 zeigt, dass zu t_{start} und t_{end} numerisch eine höhere Anzahl bei HES mit einer sehr guten Rekapillarisation beurteilt wurde (HES t_{start} :17, t_{end} :19) als bei DEX (DEX t_{start} :10, t_{end} :16). Bei HES verbesserten sich 2 Patienten von einer moderaten Rekapillarisation zu einer guten, sowie 2 weitere Patienten von einer guten zu einer sehr guten Rekapillarisation. Es konnte im Vergleich eine sehr gute Rekapillarisation bei zusätzlich 6 Patienten bei DEX erreicht werden. Zwei Patienten bei DEX wurden klinisch mit einer schlechten Rekapillarisation beurteilt. Einer dieser Patienten musste sich einer Revisionsoperation unterziehen. Der andere Patient konnte sich klinisch von einer schlechten zu einer moderaten Rekapillarisation verbessern. Auch langfristig erfolgte bei diesem Patienten keine Revisionsoperation. Bei DEX zeigte sich bei 2 Patienten, die zum Zeitpunkt t_{start} mit einer moderaten Rekapillarisation beurteilt wurden keine Verbesserung zum Zeitpunkt t_{end} .

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass sich bei HES 4 Patienten um eine Stufe verbesserten und bei keinem Patienten eine Verschlechterung der Rekapillarisation eintrat. Bei DEX dagegen traten 10 Verbesserungen und 2 Verschlechterungen der Rekapillarisation im Vergleich von t_{start} zu t_{end} um eine Stufe auf.

3.2.3.2 Vitalität

In den folgenden Abbildungen 3.3 und 3.4 wurde die Vitalität bei HES und DEX zum Zeitpunkt t_{start} und t_{end} dargestellt und verglichen.

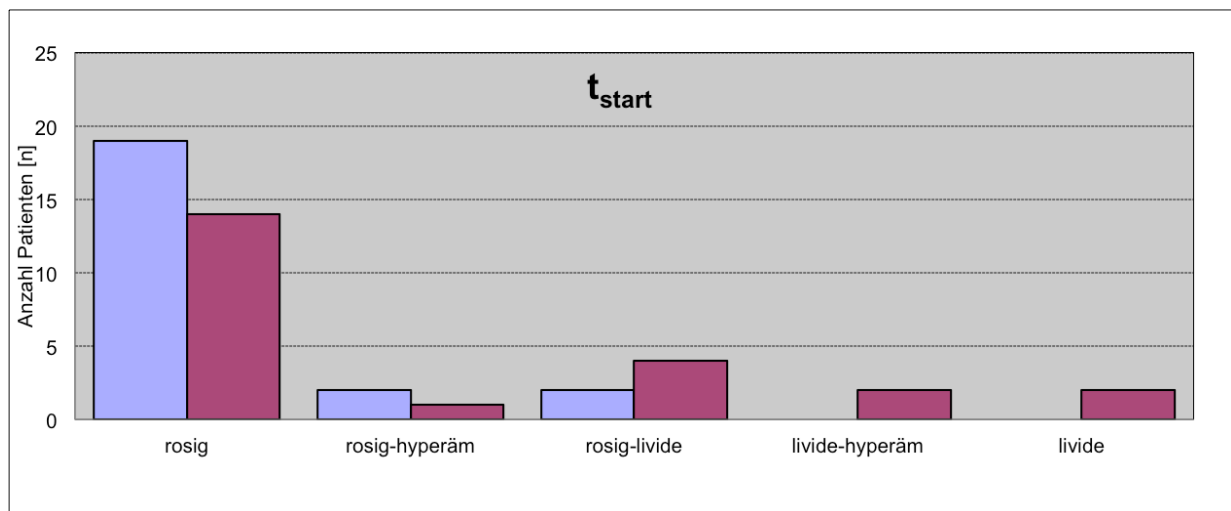


Abb. 3.3: Vitalität zum Zeitpunkt t_{start} bei HES (blau) und DEX (rot) im Vergleich [2×n=23]

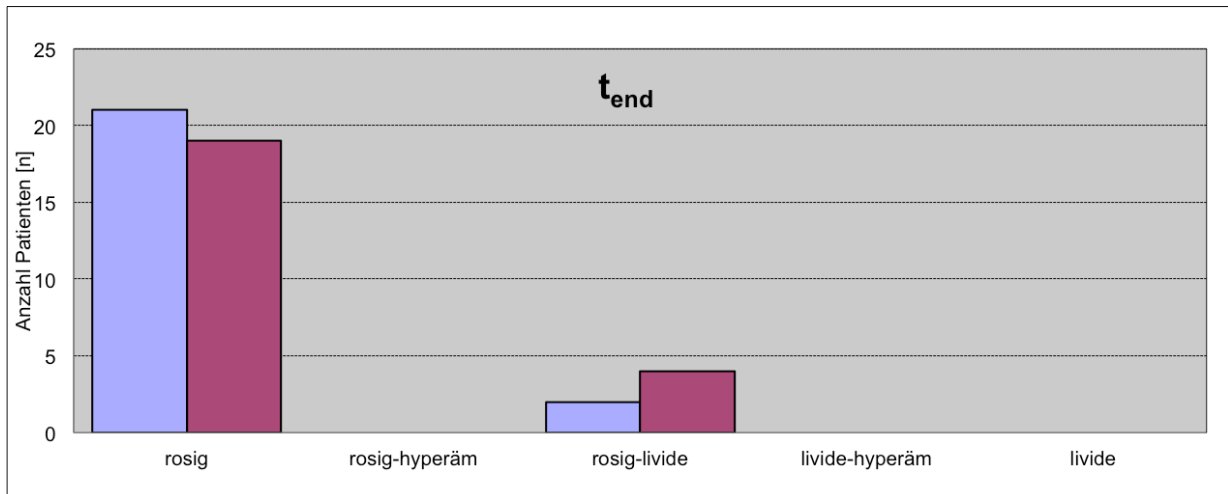


Abb. 3.4: Vitalität zum Zeitpunkt t_{end} bei HES (blau) und DEX (rot) im Vergleich [$2 \times n = 23$]

Im Vergleich der Abbildungen 3.3 und 3.4 zeigt sich parallel zur Rekapillarisation eine höhere Patientenzahl bei HES mit einer rosigen Vitalität zu t_{start} und t_{end} (HES t_{start} :19, t_{end} :21) als bei DEX (DEX t_{start} :14, t_{end} :19). Bei HES wurden 2 Patienten und bei DEX ein Patient zu t_{start} als livide-hyperäm beurteilt. Diese Patienten verbesserten sich auf eine rosige Vitalität. Jeweils 2 Patienten bei DEX verbesserten sich von einer livide-hyperäm und lividen Vitalität auf eine rosige Vitalität.

Insgesamt wurde die Vitalität bei HES bei 2 Patienten und bei DEX bei 5 Patienten verbessert. Bei den rosig-livide beurteilten Patienten bei HES und DEX traten keine Veränderungen auf.

3.2.4 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse sind alle im Rahmen einer klinischen Prüfung beobachteten Befindlichkeitsstörungen, subjektive und objektive Krankheitssymptome, hinzukommende Krankheiten unabhängig von einem möglichen ursächlichen Zusammenhang mit dem Prüfpräparat. Diese unerwünschten Ereignisse lassen sich in schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwartete unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Nebenwirkungen gemäß Arzneimittelgesetz unterteilen.

3.2.4.1 Schwerwiegende/unerwartete unerwünschte Ereignisse

Bei 2 Patienten traten vor Infusionsgabe der Prüf- und Standardmedikationen schwere unerwünschte Ereignisse auf. Diese beiden Patienten gehörten zu DEX. Hier wurde die Indikation zur operativen Revision bereits vor t_{start} gestellt und durchgeführt. Die Gründe waren eine Thrombosierung der freien Lappengefäße bei venöser Stauung. Bei 2 weiteren Patienten musste eine operative Revision der venösen Anastomose während der Infusionsgabe erfolgen (ein Patient bei HES am 5. postoperativen Tag und ein Patient bei DEX am 2. postoperativen Tag). Andere schwerwiegende Ereignisse mit möglicherweise lebensbedrohenden Folgen sind nicht aufgetreten.

Weitere als leicht gewertete, unerwünschte Ereignisse sind bei fünf Patienten aufgetreten. Bei einem Patienten bei HES ist ein Hämatom am Arm aufgefallen ohne Anzeichen eines Paravasates. Systemische Ereignisse kamen in dieser Gruppe nicht vor.

3.2.5 Temperaturmessung

In der Abbildung 3.5 wurden die Messungen der Infrarotthermometrie bei HES und DEX zu t_{start} und t_{end} verglichen. Dabei wurden die Messdaten der postanastomotischen Areale des Re- oder Transplantates („OP“=Postanastomose) in Bezug auf die jeweiligen intraindividuellen Kontrollareale („unbehandelt“=Referenz) betrachtet.

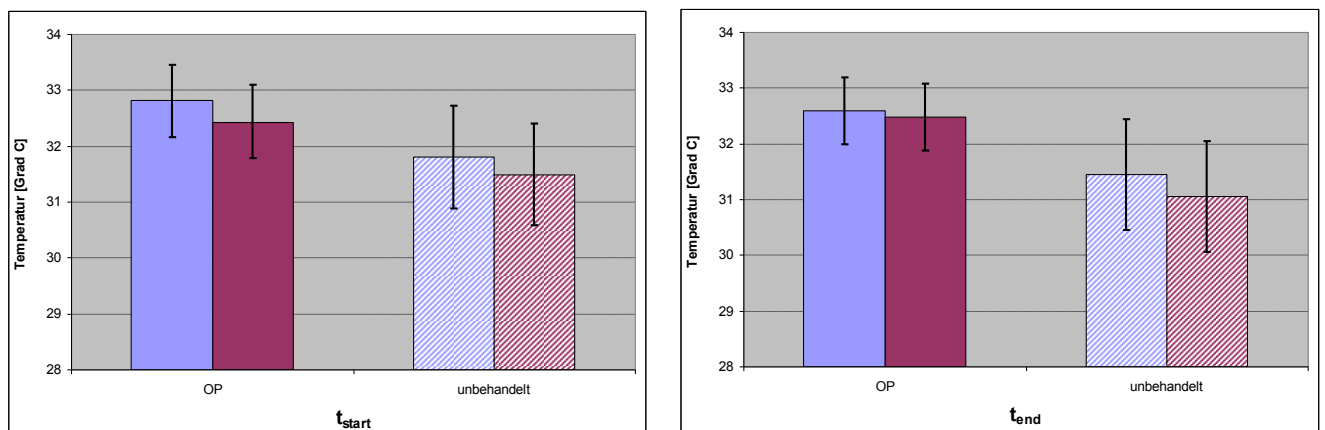


Abb. 3.5: Temperatur bei HES (blau) und DEX (rot) der Seiten „OP“ und „unbehandelt“ im Vergleich zum Zeitpunkt t_{start} und t_{end} (M_w und Konfidenzintervall), [$2 \times n=23$]

Auch wenn sich auf den Abbildungen Trends und tendenzielle Unterschiede erahnen lassen, liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

3.2.6 Hämatokrit

In der Abbildung 3.6 wird der Hämatokrit bei HES und DEX zu t_{start} und t_{end} verglichen.

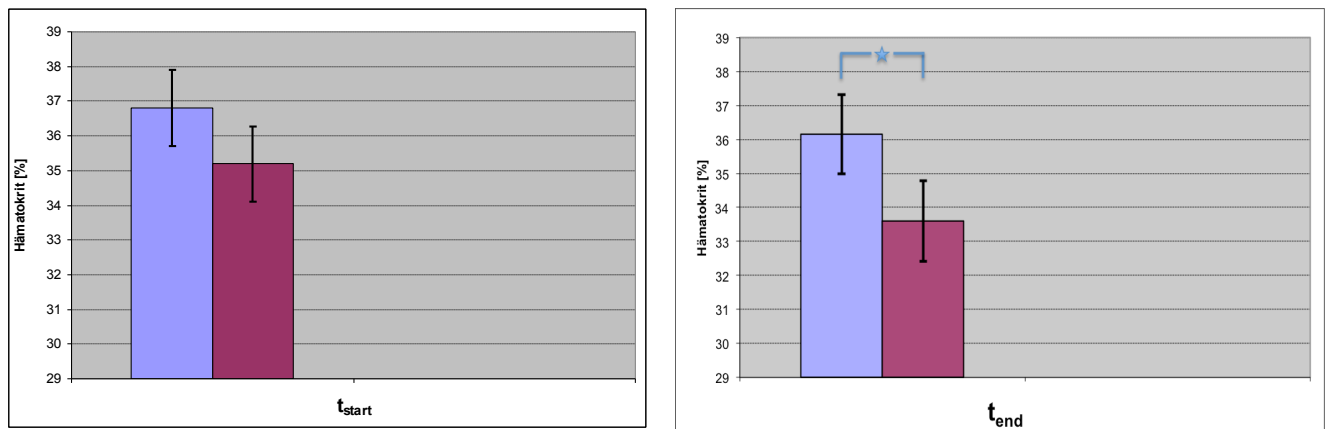


Abb. 3.6: Hämatokrit bei HES (blau) und DEX (rot) zu t_{start} und t_{end} (M_w und Konfidenzintervall) [$2 \times n=23$], * Signifikanz ($p < 0,01$)

In der Abbildung 3.6 liegt der Mittelwert des Hämatokrits zu t_{start} bei HES tendenziell höher als bei DEX. Der Mittelwert des Hämatokrits ist zu t_{end} bei HES signifikant höher als bei DEX ($p < 0,01$). Zu t_{end} sinkt der Mittelwert bei HES leicht (um 0,6%) und deutlich bei DEX (um 1,6%).

3.2.7 Laserdopplerflowmetrie

3.2.7.1 Speed

In der Abbildung 3.7 werden die Mittelwerte des Speed bei HES und DEX zu t_{start} und t_{end} verglichen. Dabei werden die Messdaten der „OP“=Postanastomose in Bezug auf die jeweiligen intraindividuellen Kontrollareale („unbehandelt“=Referenz) betrachtet.

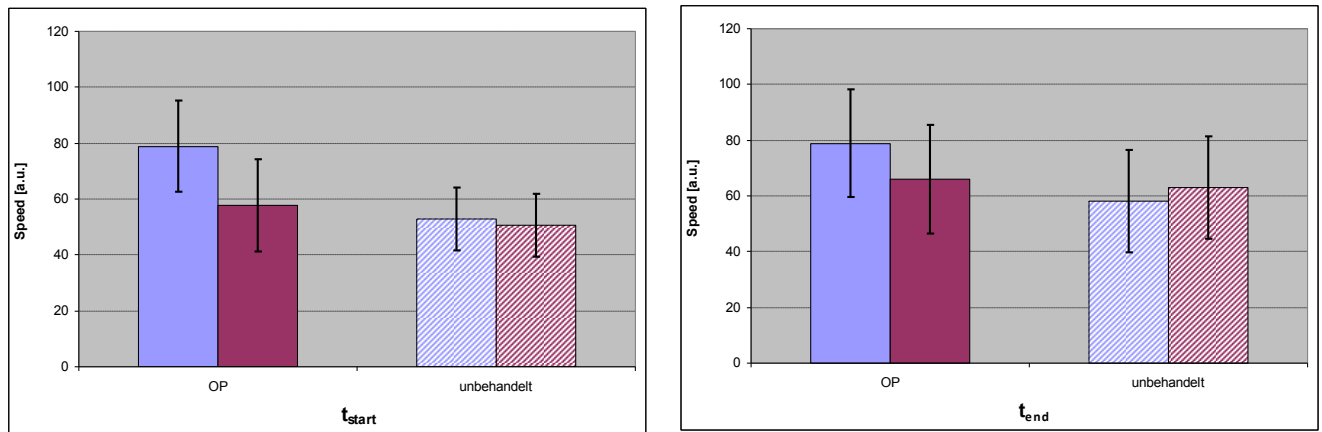


Abb. 3.7: Speed bei HES (blau) und DEX (rot) der Seiten „OP“ und „unbehandelt“ im Vergleich zu t_{start} und t_{end} (M_w und Konfidenzintervall) [$2 \times n=23$]

Eine statistische Signifikanz besteht für die Veränderung des Speed in der Abbildung 3.7 nicht.

3.2.7.2 Concentration

In der Abbildung 3.8 werden die Mittelwerte der Concentration (Concentration $\times$ Speed = Flux) bei HES und DEX zu t_{start} und t_{end} verglichen. Dabei werden die Messdaten der „OP“ = Postanastomose in Bezug auf die jeweiligen intraindividuellen Kontrollareale („unbehandelt“ = Referenz) betrachtet.

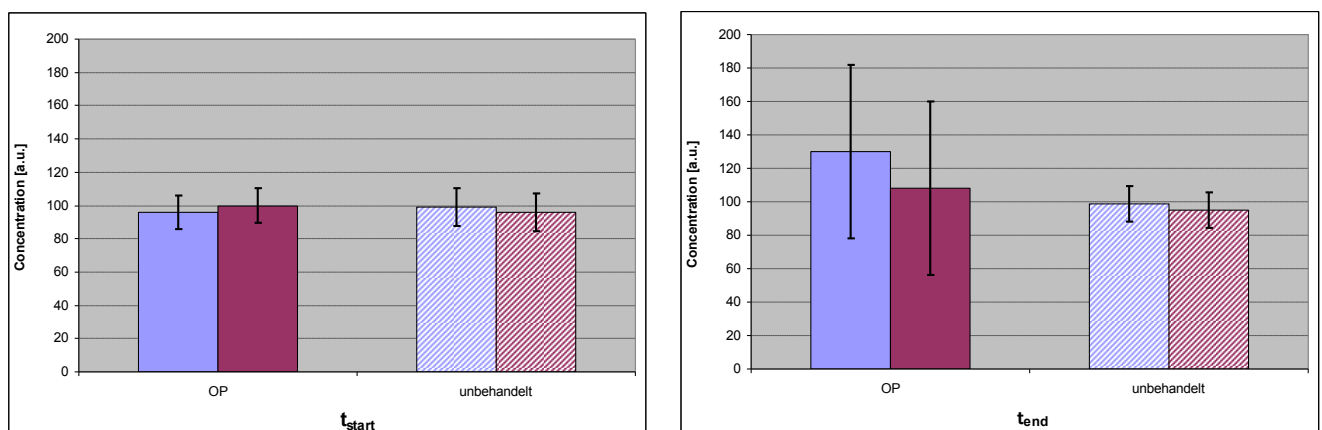


Abb. 3.8: Concentration bei HES (blau) und DEX (rot) der Seiten „OP“ und „unbehandelt“ im Vergleich zu t_{start} und t_{end} (M_w und Konfidenzintervall) [$2 \times n=23$]

Eine statistische Signifikanz der in der Abbildung erkennbaren Unterschiede konnte nicht festgestellt werden.

3.2.7.3 Flux

In der Abbildung 3.9 werden die Mittelwerte des Flux bei HES und DEX zu t_{start} und t_{end} verglichen. Dabei werden die Messdaten der „OP“=Postanastomose in Bezug auf die jeweiligen intraindividuellen Kontrollareale („unbehandelt“=Referenz) betrachtet.

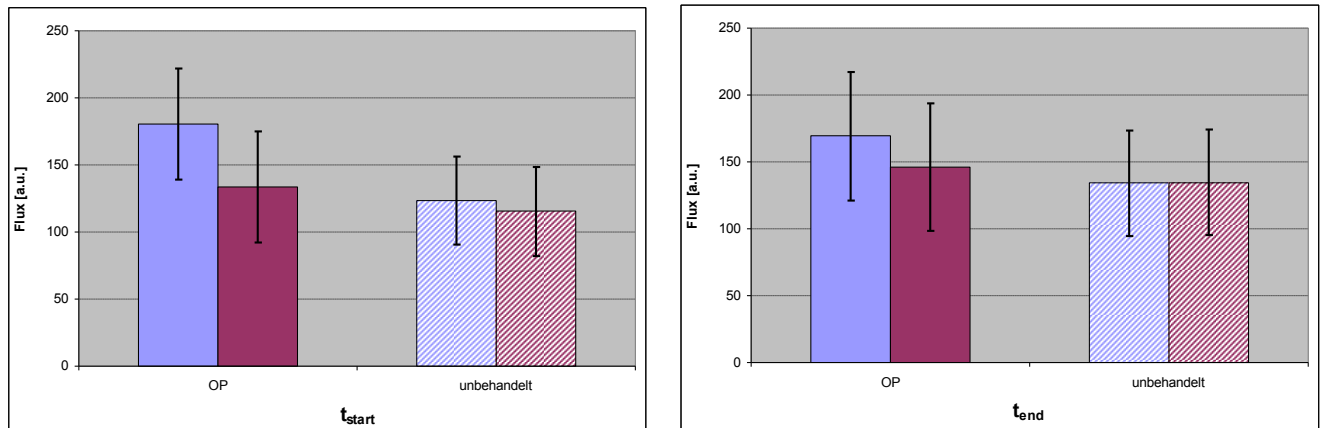


Abb. 3.9: Flux bei HES (blau) und DEX (rot) der Seiten „OP“ und „unbehandelt“ im Vergleich zu t_{start} und t_{end} (M_w und Konfidenzintervall) [$2 \times n=23$]

Eine statistische Signifikanz konnte nicht festgestellt werden.

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei den 46 tatsächlich in die Studie eingeschlossenen Patienten in den Gruppen HES und DEX während des Untersuchungszeitraumes kein signifikanter Unterschied der Messergebnisse der Vitalparameter und Laborparameter (exklusive der Hämatokritwerte) festgestellt wird.

Bei der Rekapillarisation kommt es bei HES bei 4 Patienten und DEX bei 10 Patienten zu einer Verbesserung um eine Stufe. Bei 2 Patienten bei DEX kommt es zu einer Verschlechterung um eine Stufe, während dies bei HES ausbleibt. Die Vitalität verbessert sich bei HES bei 2 Patienten und bei DEX bei 3 Patienten um eine Stufe. Bei 2 weiteren Patienten bei DEX verbessert sich die Vitalität um 2 Stufen.

Während die Temperaturmessungen keine statistisch signifikanten Unterschiede bei HES und DEX aufweisen, ist der Mittelwert des Hämatokrits zu t_{end} bei HES signifikant höher als bei DEX. Dabei sinkt der Mittelwert des Hämatokrits bei HES um 0,6% und bei DEX um 1,6%. Bei den Mittelwerten der Concentration, Speed und Flux zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

4 Diskussion

4.1 Allgemeines

Erfolgreiche mikrochirurgische Gefäßanastomosen mit guter Einheilung eines Re- oder Transplantates erfordern in erster Linie eine ausgezeichnete mikrochirurgische Technik. Dies verlangt hohes mikrochirurgisches Geschick und Erfahrung des Operateurs sowie eine präzise Indikation und ein einwandfreies Instrumentarium (JOHNSON 1992). Thrombosen in den zu- und abführenden Gefäßsystemen spielen in der Mikrochirurgie eine wichtige Rolle. Die Thromboserate in der freien Lappenchirurgie liegt heutzutage zwischen 8 und 14% (BRANDS 2010, KESSLER 2013). In unserer Studie lag die Thromboserate bei 8,7% (siehe Kapitel 3.2.4.1 Schwerwiegende/ unerwartete unerwünschte Ereignisse). Die Beurteilung einer möglichen Verschlechterung der Durchblutungssituation ist dabei von besonderer Wichtigkeit. Bei einem eventuellen Auftreten einer Thrombose sollte schnell gehandelt werden.

Die erste und älteste Methode zur Beurteilung der Durchblutung eines Re- oder Transplantates ist die qualitative klinische Überprüfung durch den Untersucher. Dabei beinhaltet sie die Beurteilung der Haut- oder Muskelfarbe, die Rekapillarisation und ggf. die Blutungstendenz (HARRISON 1981, JONES 1984). Es handelt sich um eine schnelle, einfache und kostengünstige Möglichkeit die Durchblutungssituation einzuschätzen. Clinton (1991) bezeichnete die klinische Beurteilung durch den Chirurgen und das Pflegepersonal zum perioperativen Monitoring von Re- und Transplantaten als einzige Konstante in diesem Procedere. Genau hierin liegen der Vorteil und zugleich der Nachteil. Es kann umgehend reagiert werden und ggf. eine Revisionsoperation durchgeführt werden. Dies hängt jedoch maßgeblich von der Erfahrung des Behandelnden ab (FURNAS 1991). Somit handelt es sich um eine subjektive Methode, die bei unterschiedlichen Untersuchern zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann (fragliche Präzision und Reproduzierbarkeit).

Bereits vor Beginn des Untersuchungszeitraumes wurde in der vorliegenden Studie frühpostoperativ durch die klinische Beurteilung bei zwei Patienten eine venöse Thrombose festgestellt. Der Revisionseingriff wurde gleich am Operationstag erfolgreich durchgeführt. Bei zwei weiteren Patienten konnte eine venöse Thrombose während des Untersuchungszeitraumes bis zum 5. postoperativen Tag klinisch festgestellt werden und durch eine umgehende Revisionsoperation behoben werden.

Zur optimalen Beurteilung der Durchblutungssituation nach mikrochirurgischen Gefäß-anastomosen sollten aus diagnostischen Gründen neben der klinischen Beurteilung die quantitativen Messmethoden folgende Kriterien erfüllen: Präzision, Reproduzierbarkeit, Anwendbarkeit bei allen Re- und Transplantationen, Simplizität in der Bedienung des Gerätes, Schnelligkeit der Messung, nicht-invasiv und niedrig im Anschaffungspreis. Seit Jahrzehnten versucht man Methoden zu entwickeln, die diesen Anforderungen gerecht werden.

Eine bewährte und in unserer Studie angewandte Methode ist die Laser-Doppler-Flowmetrie (LDF). Die LDF wurde bereits von Holloway et al. (1977) zur Quantifizierung von Blutflussgeschwindigkeiten als ein nicht-invasives Untersuchungsverfahren beschrieben. Dabei liefert sie wertvolle Ergebnisse hinsichtlich einer unter normovolämischer Hämodilution und Retransfusion veränderten Durchblutungssituation. Die Methode hat sich im Laufe der Jahre zur quantitativen Messung der Mikrozirkulation etabliert (HELLEKES 1994, SMIT 2010).

Eine weitere in dieser Studie verwendete Meßmethode ist die Oberflächentemperaturmessung (Infrarotthermometrie). Es handelt es sich um eine kostengünstige, präzise und jederzeit reproduzierbare quantitative Meßmethode. Kruse et al. (2010) wendeten die Oberflächentemperaturmessung neben der klinischen Beurteilung und der Doppler-Ultrasonographie an. Damit konnten sie Thrombosen bei freien mikrochirurgischen Lappenplastiken frühzeitig diagnostizieren und erfolgreich mit einem Revisionseingriff beheben.

Die Anastomosenregion und die Mikrozirkulation als Schlüssel zum Erfolg einer mikrochirurgischen Gefäßanastomose können auf verschiedene Arten pharmakologisch optimiert werden. Die am häufigsten eingesetzten antithrombotischen Substanzen sind Acetylsalicylsäure, fraktioniertes und unfraktioniertes Heparin, Dextrane und Hydroxyethylstärke (JOKUSZIES 2012, FROEMEL 2013).

Internationale Studien haben gezeigt, dass Heparin das in der Mikrochirurgie am häufigsten verwendete prophylaktische Antithrombotikum ist. Es kommt prä-, intra- und postoperativ zum Einsatz. Verglichen mit ASS scheint Heparin effektiver zu sein (JOKUSZIES 2012). In der Regel wird niedermolekulares (fraktioniertes) dem unfraktionierten Heparin vorgezogen (SCHMITZ 2011). Im deutschsprachigen Raum handelt es sich laut einer aktuellen Umfrage des 29. Jährlichen Treffens der Gesellschaft für Mikrochirurgen meistens um niedermolekulares Heparin in der Dosierung 0,3 – 0,4 ml (JOKUSZIES 2012).

Dumont et al. (2011) stellten fest, dass niedermolekulares Heparin zwar zur Prävention einer postoperativen tiefen Beinvenenthrombose geeignet ist, jedoch nicht die Rate der mikrovaskulären Thrombosen senkt.

Peter et al. (1997 a) fanden heraus, dass ASS als einziges Mittel die Mikrozirkulation im arteriellen Schenkel verbessert und die Verformbarkeit der Erythrozyten steigert. Lighthall et al. (2013) kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass ASS in der freien Lappenchirurgie die Überlebensrate nicht verbessert und zu einer höheren postoperativen Komplikationsrate führt.

Der Einsatz von Fibrinolytika scheint bei Patienten mit einem „No-reflow-Phänomen“ vielversprechend zu sein (OUFQUIR 2006). Jedoch aufgrund erheblicher Nebenwirkungen mit einem erhöhten Blutungsrisiko nicht für den routinemäßigen Einsatz geeignet ist (STEPHAN 2009). Veravuthipakorn et al. (2004) verwendeten bei 40 Re- und Transplantaten weder eine intra- noch postoperative antithrombotische Therapie. Dabei kam es nur zu einem Lappenteilverlust und zwei untergegangenen Replantate aufgrund des schlechten Amputatzustandes.

Bis heute diskutieren Mikrochirurgen kontrovers den Einsatz einer antithrombotischen Prophylaxe. 1991 benutzten 10% aller befragten Kliniken gar keine antithrombotischen Medikamente bei mikrovaskulären Eingriffen (SALEMARK 1991). 2007 präsentierten Xipoleas et al. die Ergebnisse einer Umfrage unter den Mitgliedern der Amerikanischen Gesellschaft der Plastischen Chirurgen. Nach dieser Umfrage waren es sogar 16% der Mikrochirurgen, die keine Antithrombotika während oder nach einem freien Lappentransfer verwendeten. Mögliche Gründe für den uneinheitlichen Gebrauch können fehlende klinische Studien sein, die deren Wirksamkeit belegen.

Bei vielen Mikrochirurgen basiert die antikoagulative Therapie auf ihrer persönlichen chirurgischen Erfahrung und Fallbeobachtung (JUKOSZIES 2012). Froemel et al. (2013) fassten zusammen, dass es bis heute trotz erstaunlichen Fortschrittes in der Mikrochirurgie keinen internationalen Konsens bei dem routinemäßigen Einsatz von Antithrombotika gibt.

In dieser Studie wurde postoperativ bei den freien Lappenplastiken zur Thrombembolieprophylaxe niedermolekulares Heparin verwendet (z.B. Clexane® oder Mono-Embolex®, gewichtsadaptiert 0,3 bis 0,5 ml/Tag). Bei den Replantationen wurden häufig keine Antithrombotika eingesetzt. In den Fällen der Revisionseingriffe durch mikrovaskuläre Thrombosen erfolgte in der Regel die Umstellung auf eine therapeutische PTT-gesteuerte Heparin-gabe. Insbesondere im Revisionsfall war die antikoagulative Therapie eine individuelle Entscheidung des Operateurs, was in der Studie von Jukoszies (2012) seine Bestätigung erneut fand.

In den 70er Jahren war man sich am Anfang der mikrovaskulären Chirurgie bereits über die Wichtigkeit des Einsatzes sowohl von perioperativen Antikoagulanzen wie Heparin als auch von Rheologika bewusst. Im Rahmen der ersten freien Lappenplastik wurde 1973 während der ersten drei postoperativen Tagen Rheomacrodex® (Dextran 40) gegeben (DANIEL 1973). Dextrane vermindern die Thrombozytenadhäsion und -aggregation (WEISS 1967, KETCHUM 1978) durch Erhöhung der Elektronegativität von Erythrozyten und Endothelzellen (ROTHKOPF 1993). Es kommt zum sogenannten Coating von Thrombozyten. Dextrane verändern die Struktur von Fibrin und machen somit entstandene Thromben fragiler. Sie wirken als Plasminogenaktivator, hemmen Faktor VIII (ABERG 1978, WIESLANDER 1986), vermindern durch den positiven Volumeneffekt die Blutviskosität und erhöhen dadurch den Blutfluss (MESSMER 1982).

Dextrane sind bekannt für ihr erhöhtes Risiko einer anaphylaktischen Reaktion. Daher ist die Vorinjektion eines Haptens (Promit®) obligat. Dies erhöht die Therapiekosten und bietet Nachteile in der Handhabung. Bircher (1995) berichtete trotz injiziertem Promit® von einer aufgetretenen anaphylaktischen Reaktion Grad IV bei Anwendung von Dextran.

Brehme et al. (1993) untersuchten die rheologische Wirksamkeit von Dextran 40, HES 200/0.5, Oxypolygelatine und Vollelektrolytlösung. Sie kamen zu dem Schluss, dass Dextran 40 die Plasmaviskosität und die Erythrozytenaggregation erhöht und als Volumenersatzmittel bei hypervolämischer Hämodilution nicht empfohlen werden kann. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Haass et al. (1986) und erklärten die Zunahme der Plasmaviskosität und Erythrozytenaggregation durch die Akkumulation großer Dextran Moleküle. Sie beschrieben HES 200/0.5 als das geeignetere Volumenersatzmittel insbesondere zur Verbesserung von Mikrozirkulationsstörungen und bei Langzeitbehandlungen mit Hämodilution. Hingegen beschrieben Scholz et al. (2008) den positiven Effekt von Dextran 70 mit hypertonen 7,5% NaCl-Lösung auf die Mikrozirkulation bei freien distalen inferioren epigastrischen Perforatorlappenplastiken (DIEP) im Rattenmodell im Vergleich zu isotoner Kochsalzlösung auf den Ischämie-Reperfusionsschaden. Dextrane haben einen negativen Einfluss auf die endogene Blutgerinnung mit einer Zunahme der Blutungsneigung (DE JONGE 2001). Sie führen zu einer dosisabhängigen Verminderung des von-Willebrand-Faktors und Störungen der Thrombozytenaggregationsfähigkeit, so dass von einem Einsatz bei akuter Hypovolämie abgeraten wird (PARGGER 2000).

Eine weitere bekannte Nebenwirkung der niedermolekularen Dextrane ist das akute Nierenversagen. Mailloux et al. (1967) stellten bereits Mitte der 60er Jahre im Tierexperiment

mit Hunden fest, dass bei bestehender Nierenarteriosklerose unter Gabe von Dextran 40 ein akutes Nierenversagen vermehrt aufgetreten ist. Dies konnte von Biesenbach et al. (1990) bei Patienten mit einem ischämischen Insult, die Dextran über 4 Tage erhielten, bestätigt werden. Sie stellten bei 4,3% der Patienten ein Dextran-induziertes akutes Nierenversagen fest.

Aus den Niederlanden wurde von Vos et al. (2002) bei mikrochirurgischen Operationen von Dextran-induziertem akuten Nierenversagen berichtet. Hierbei stellten hypovoläme ältere Patienten, Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, Nierenarterienstenosen und vorbestehender Niereninsuffizienz ein besonderes Risiko dar. Davidson (2006) bestätigte diese Feststellungen über Dextran 40. In unserer Studie traten keine Niereninsuffizienzen auf. Darüber hinaus waren die Laborparameter auch im Untersuchungsverlauf im Normbereich (siehe Kapitel 3.2.2 Laborparameter, Seite 28).

Trotz der bekannten Nebenwirkungen der niedermolekularen Dextrane wurde es weltweit aufgrund des Effektes der Volumenausdehnung und der Verbesserung der Mikrorheologie eingesetzt (DISA 2003). Disa et al. (2003) zeigten in einer Vergleichsstudie zwischen niedermolekularem Dextran und ASS, dass Dextran die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen deutlich erhöhte (z.B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Lungenödem, Pleuraerguss und Pneumonie). Daraufhin stellten sie den routinemäßigen Einsatz von niedermolekularem Dextran in der Mikrochirurgie ein.

Nachdem Hydroxyethylstärke 1973 eingeführt wurde, erfolgte 1974 in Deutschland die Zulassung von Plasmasteril®, 6% HES 450/0.7 (WEIDHASE 1993). Seither ist es ein weit verbreitetes Plasmaersatzmittel (HES 70/0.5, 130/0.4, 200/0.5, 200/0.62, 450/0.7) mit verschiedenen Anwendungsbereichen. Diese sind insbesondere der intravasale Volumenmangel, die normovolämische Hämodilution, die Mikrozirkulationsstörung, die Thromboseprophylaxe, Perfusionsstörungen sowie zerebrale und periphere Durchblutungsstörungen (AHNEFELD 1980) in der Vergangenheit gewesen. Kritisch ist hierzu anzumerken, dass die meisten heutzutage eingesetzten Kolloide und Kristalloide bereits zugelassen waren, bevor die Medikamentenzulassung in den 70er Jahren gesetzlich geregelt wurde (HARTOG 2011). Somit fand der großflächige Einsatz vieler Volumenersatzmittel wie der Dextrane- und HES-Lösungen bereits ohne eine ausreichend erforschte Medikamentensicherheit statt.

Der Pruritus ist eine bekannte Nebenwirkungen der Hydroxyethylstärke (WIEDERMANN 2004, WEISSHAAR 2009, HARTOG 2009). Letztlich ist der genaue Pathomechanismus für den Pruritus ungeklärt (KÖHLER 1999). Eine mögliche Erklärung ist die Gewebeeinlagerung von HES insbesondere in den Makrophagen (BORK 2005). Der Pruritus bei HES-Gabe ist dosisabhängig, kann verzögert auftreten und von langer Dauer sein (BARRON 2004).

Zahlreiche Studien zeigten, dass ein Pruritus in 0 bis 55% der HES-behandelten Patienten auftreten kann (GUIDET 2012, ICKX 2003, KIMME 2001, MORGAN 2000, RUDOLF 2002, WAITZINGER 2003, WIEDERMANN 2003, WOESSNER 2003). Dabei ist es umstritten, ob HES 130/0.38 bis 0.45 seltener zu einem Pruritus führt, als HES-Präparate mit einem höheren Molekulargewicht und Substitutionsgrad (WAITZINGER 2003).

Bei einer Langzeituntersuchung wurden HES 130/0.42 und Ringerlösung unter anderem bezüglich des Pruritus verglichen. Patienten, die eine schwere Sepsis durchgemacht hatten, zeigten bei der Behandlung mit HES keinen vermehrt aufgetretenen Juckreiz im Vergleich zu denjenigen, die Ringerlösung erhalten hatten (WITTBRODT 2013). In unserer Studie trat bei keinem der HES-Patienten ein Pruritus auf. Bei einem DEX-Patienten kam es jedoch zu Kopfschmerzen, Übelkeit, Wärmegefühl und Dyspnoe.

Einschränkungen der Nierenfunktion bei mittelmolekularen und hochsubstituierten HES-Präparaten, wie HES 200/0.62 wurden berichtet (CITTANOVA 1996). Niedermolekulare und niedrigsubstituierte HES, wie 6% HES 130/0.42, schienen für den Einsatz bei niereninsuffizienten Patienten geeignet zu sein. Jungheinrich et al. (2002) berichteten bei Patienten mit mittel- bis schwergradiger Niereninsuffizienz nach Gabe von HES 130/0.42 keine Verschlechterung der Kreatininwerte festgestellt zu haben.

HES 130/0.4 zeigte bei orthopädischen Eingriffen postoperativ eine höhere Konzentration des von Willebrand Faktors, sowie einen geringeren Blutverlust als bei HES 200/0.5. HES 130/0.4 wurde somit zur perioperativen Volumenersatzmitteltherapie empfohlen (LANGERON 2001). Schimetta (1995) berichtete von einer günstigen Beeinflussung des 6% HES 200/0.5 auf die Blutviskosität, die Erythrozytenaggregabilität und die Leukozytenadhäsion. Kiesewetter et al. (1987) fanden heraus, dass HES 200/0.5 dem niedermolekularen Dextran 40 bei der Behandlung von pAVK-Patienten überlegen ist. In der HES Patientengruppe konnte im Vergleich zur Dextransgruppe die Gehstrecke signifikant erhöht werden.

In den letzten Jahren wurden kontroverse Diskussionen über den Einsatz, Nutzen und die

Risiken von HES-Lösungen im Vergleich zu anderen Volumenersatzmitteln geführt. In einigen Studien traten negative Effekte auf das Gerinnungssystem (WILKES 2001, JONVILLE-BERA 2001), die Nierenfunktion (SCHORTGEN 2001, WINKELMAYER 2003) bis hin zum Multiorganversagen infolge von HES-Speicherung im retikuloendothelialen System (AUWERDA 2006, SCHMIDT-HIEBER 2006) auf. Hartog und Reinhart (2009) bemängelten das Fehlen klinischer Studien, die einen Benefit jeglicher HES-Lösungen im Vergleich zu Kristalloiden bei schwer kranken Patienten darlegen. Des Weiteren wurde kritisiert, dass Studien zur Wirksamkeit von HES 130/0.4 sich inadäquat dem Thema der Patientensicherheit widmen.

Brunkhorst, Reinhart et al. (2008) kamen im Rahmen der multizentrischen, bifaktoriellen VISEP-Studie zu dem Ergebnis, dass HES 10% (200/0.5) im Vergleich zu einer Vollelektrolytlösung zu einem signifikant höheren Auftreten eines akuten Nierenversagens führte.

Eine kürzlich veröffentlichte S6 Studie zeigte beim Einsatz von HES 130/0.42 im Rahmen einer akuten Sepsis eine erhöhte Mortalitätsrate in den ersten 90 Behandlungstagen und einen erhöhten Bedarf an Hämofiltration (PERNER 2012). Hingegen kamen Myburgh et al. (2012) zu dem Ergebnis, dass bei intensivpflichtigen Patienten sich kein Unterschied hinsichtlich der Mortalitätsrate in den ersten 90 Behandlungstagen zwischen HES 6% (130/0.42) und NaCl-Lösung zeigte. Jedoch mussten sich mehr Patienten, die HES erhielten, einer Hämofiltration unterziehen.

Meinungsumfragen in anästhesiologischen und intensivmedizinischen Abteilungen in Deutschland und der Schweiz zeigten vor einigen Jahren, dass über 70 bis 80% der Befragten glauben, HES verbessere das Behandlungsergebnis (NEFF 2006). HES wird weltweit eingesetzt (MILETIN 2002, SCHORTGEN 2004, BASORA 2007, LIU 2009), jedoch findet hier momentan ein Umbruch insbesondere im Bereich der Intensivmedizin statt.

In den Metaanalysen zeigten sich erhebliche Nebenwirkungen (z.B. akute Niereninsuffizienz und erhöhte Mortalitätsrate). Bei der Behandlung septischer Patienten war der Benefit darüber hinaus fraglich (ZARYCHANSKI 2013, HAASE 2013, PATEL 2013). Dies bezieht sich insbesondere auf den Einsatz bei intensivpflichtigen, septischen Patienten, die unter anderem einen hohen Volumenbedarf haben.

Bei schwer kranken Patienten fanden Ertmer et al. (2013) heraus, dass Nebenwirkungen der Volumentherapie eine Konsequenz der Dosierung und des verabreichten Zeitpunktes

anstelle des gewählten Infusionsmittels ist. Sie hoben Vorteile des HES 130/0.4 gegenüber den Kristalloiden insbesondere in der frühen Behandlungsphase hervor.

In der vorliegenden Studie wurden HES 130/0.42 und Dextran 40 nach einem etablierten rheologischen Schema appliziert (insgesamt über 5 Tage 1050 ml mit absteigenden Mengen, siehe Kapitel 2.3 Methoden, 2.3.1 Studienablauf, Seite 21). Bei dieser Vorgehensweise kam es zu keinem Anstieg der Kreatininwerte. Akute oder chronische Niereninsuffizienzen waren darüber hinaus Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 7 Anhang, Seite 69).

Die applizierten Volumenmengen der Kolloide HES 130/0.42 und Dextran 40 lagen in dieser Studie in den ersten 5 postoperativen Tagen bei 1050 ml. Bei den deutschsprachigen Mikrochirurgen wurden ca. 2500 ml in den ersten 5 Tagen infundiert (JUKOSZIES 2012). Damit liegen diese Volumina weit unter den häufig applizierten Volumenmengen bei intensivpflichtigen septischen Patienten.

4.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse

Ziel der vorliegenden klinischen Studie war es mit quantitativen und qualitativen Methoden zu prüfen, ob Hydroxyethylstärke (HES 130/0.42, Venofundin®) postoperativ hinsichtlich der rheologischen Wirksamkeit zu dem Standardpräparat Dextran 40 Onkovertin® N anhand von Operationen mit mikrochirurgischen Gefäßanastomosen bei Replantaten sowie freien Transplantaten einen Unterschied zeigt.

Die Mikrozirkulation wurde quantitativ durch die Laser-Doppler-Flowmetrie (LDF) und die Infrarotthermometrie erfasst. Die LDF-Messdaten der Re- und Transplantate („OP“=Postanastomose) wurde in Bezug auf die intraindividuellen Kontrollareale („unbehandelt“=Referenz) betrachtet. Die Rekapillarisation und Vitalität der Re- und Transplantate wurden klinisch durch den Untersucher beurteilt. Die beiden Prüfmedikationen wurden mit labordiagnostischen Parametern bezüglich ihrer rheologischen Eigenschaften untersucht (siehe Tabelle 3.4, Seite 28). Die Verträglichkeit wurde klinisch erfasst.

Während des Untersuchungszeitraumes bestand kein signifikanter Unterschied in den Gruppen HES und DEX der Messergebnisse der Vitalparameter (siehe Tabelle 3.3, Seite 27). In beiden Gruppen zeigten sich insbesondere keine wesentlichen Unterschiede des mittleren arteriellen Druckes und des Pulses (mittlerer arterieller Druck: $94 \pm 12,6$ mmHg, Puls: $78,8 \pm 15,0$ /min).

Wie in Abbildung 3.6 (Seite 33) ersichtlich, konnte ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte des Hämatokrits bei HES und DEX festgestellt werden. Dabei lag der gesunkene Wert zu t_{end} bei DEX signifikant niedriger als bei HES. Der Hämatokrit beeinflusst die Blutviskosität. Daraus kann gefolgert werden, dass Dextran 40 die Blutviskosität in einem höheren Maße senkt als HES 130/0.42.

Man muss jedoch hierbei bemerken, dass die Blutviskosität nicht nur vom Hämatokritwert, sondern auch von der Plasmaviskosität, der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes, der Temperatur sowie der Erythrozytenaggregation und -verformbarkeit abhängt.

Verglichen mit der Literatur stellt sich die Wirkung von Dextran und HES auf die Blut- und Plasmaviskosität widersprüchlich dar. Schroeder (2000) berichtete von einer Senkung der Blutviskosität durch HES 130/0.4. Bei Dextran 40 fanden jedoch Brehme (1993) und Haass (1986) eine Erhöhung der Blutviskosität. Zhao et al. (2009) untersuchten Dextran 70. Sie

fanden heraus, dass Dextran 70 im Vergleich zu Kristalloiden zu einem Anstieg der Plasmaviskosität sowie zu einer möglichen Verbesserung der Mikrozirkulation führt.

Messmer et al. (1982) stellten aufgrund eines positiven Volumeneffektes hingegen eine Senkung der Blutviskosität und Erhöhung des Blutflusses durch Dextran 40 fest.

Sowohl HES 130/0.42 als auch Dextran 40 haben in unserer Studie den Hämatokrit als wichtigen Faktor der Blutviskosität gesenkt.

Bei der Rekapillarisation verbesserten sich, wie in Abbildung 3.1 und 3.2 auf Seite 29 ersichtlich ist, zu t_{end} bei HES 4 Patienten um eine Stufe. Eine Verschlechterung der Rekapillarisation trat bei keinem HES Patienten auf. Bei DEX traten 10 Verbesserungen und 2 Verschlechterungen der Rekapillarisation im Vergleich von t_{start} zu t_{end} um eine Stufe auf. Ein Patient bei DEX, dessen Rekapillarisation als schlecht beurteilt wurde, konnte sich zu einer moderaten Durchblutungssituation verbessern. Die Vitalität verbesserte sich bei HES bei 2 Patienten und bei DEX bei 3 Patienten um eine Stufe. Bei 2 weiteren Patienten bei DEX verbesserte sich die Vitalität um 2 Stufen.

Im Vergleich zum 1. postoperativen Tag verbesserte sich die Rekapillarisation zum 5. postoperativen Tag sowohl bei HES als auch bei DEX. Dabei zeigte sich vor allem eine Verbesserung in der DEX Gruppe der vor Infusionsgabe schlechten und moderaten Rekapillarisation zu nach Infusionsgabe. Aufgrund der ungleichen Verteilung der Lappenplastiken ist die Vergleichbarkeit schwierig. Es befanden sich zum Studienbeginn mehr schlecht und moderat beurteilte Lappenplastiken in der DEX Gruppe als in der HES Gruppe. Dies kommt vor allem durch die geringe Lappenanzahl zustande.

Die Vitalität und Rekapillarisation der Re- und Transplantate wurde durch den Untersucher beurteilt. Die Vor- und Nachteile der klinischen Beurteilung werden bei der Evaluation von Transplantaten im Besonderen deutlich. Es herrschen sehr unterschiedliche Durchblutungssituationen innerhalb eines Transplantates je nach Entfernung des zu versorgenden Areals zu seinen zu- und abführenden Gefäßen. Die sogenannte „letzte Wiese“ ist dabei als kritischster Punkt zu erwähnen. Der Begriff ist von der Kardiologie geprägt und beschreibt die Kardiomyozyten, die in der Innenschicht des linken Ventrikels liegen und am schlechtesten durchblutet werden. Kommt es nun zu einer insuffizienten arteriellen Versorgung des Transplantates, wird es zuerst im zuletzt erreichten Versorgungsareal, „der letzten Wiese“, relevant. Ein jahrelang erfahrener Chirurg/

Untersucher weiß diese Minderperfusion einzuschätzen, um eventuell eine Revisionsoperation zeitnah durchzuführen.

Ein weiterer kritischer Punkt der klinischen Beurteilung ist die Evaluation eines primär venös gestauten Re- oder Transplantates. Dies gilt insbesondere für freie Lappenplastiken. Ist die venöse Gefäßanastomose topographisch ungünstig gewählt, kann es zum Abknicken des Gefäßes kommen. Dieser Zustand ist primär postoperativ häufig in Bezug auf die Rekapillarisation von einem sehr gut durchbluteten Lappentransplantat klinisch nicht zu unterscheiden. Biemer et al. (1977) stellten fest, dass bei einer venösen Thrombose eine arterielle Thrombose für mehrere Stunden bis zu 2 Tagen ausbleiben kann. Dies kann zu einem irreversiblen Schaden des Gewebes führen, wenn eine solche Komplikation nicht rechtzeitig erkannt wird.

Daher ist hier eine erfahrene und qualifizierte Beurteilung die Voraussetzung, um rechtzeitig einzugreifen. Die Erfahrung des Teams ist somit ein unabdingbares Kriterium wie die vorliegende Studie zeigt.

Bei den Ergebnissen der LDF (Mittelwerte der Concentration, Speed und Flux) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der HES und der DEX Gruppe (siehe Abbildungen 3.7, 3.8 und 3.9 auf Seite 34 und 35). Die Kontrollmessareale „unbehandelt“ zeigten keinen Zusammenhang mit den Messarealen „OP“, welche in der Regel aufgrund einer postoperativen Hyperämie auf einem höheren Niveau lagen als die Messareale „unbehandelt“.

In den meisten Fällen deckte sich die klinische Beurteilung der Re- und Transplantate mit den Messdaten der LDF. Klinisch schwer einschätzbare Durchblutungssituationen, insbesondere minderperfundierte sogenannte „letzte Wiesen“, konnten durch die LDF bezüglich der Überlebensrate der Re- und Transplantate quantitativ objektiviert werden. Dadurch konnte die klinische Beurteilung gut ergänzt werden. Zeigte die LDF hier kein Flux-Signal und somit keinen realen Blutfluss, bedeutete dies in der Regel einen drohenden Gewebeuntergang in diesem Bereich. Bei zwei sekundär revidierten venös gestauten Lappenplastiken zeigte die LDF bei einem Patienten von Anfang an extrem niedrige Flux-Werte (0-5 a.u.) an und beim zweiten Patienten konnte gar kein Signal gemessen werden. Die Durchblutungssituation einer Radialislappenplastik eines Patienten verbesserte sich von „rosig-livide“ zu „rosig“ während des Beobachtungszeitraumes. Der initiale Flux-Wert prae infusionem lag bei 1 a.u. und stieg auf 8 a.u. post infusionem am 5. postoperativen Tag an. Somit kann diese Methode in unserer Studie unter optimalen Voraussetzungen in Ergänzung zu der klinischen Beurteilung als zuverlässige Methode angesehen werden.

Heden et al. (1985) machten sich die LDF zu Nutze bei der postoperativen Beurteilung der Mikrozirkulation von 40 freien Lappenplastiken und Fingerreplantationen. Sie beschrieben ein einheitliches Flussmuster der LDF bei Fällen ohne postoperative Komplikationen und veränderte Flussmuster bei thrombotischen Komplikationen. Dabei ist die Einsatzfähigkeit bei allen Arten der Transplantationen und Replantationen gegeben und eine gute Ergänzung zur klinischen Beurteilung.

Hölzle et al. (2006) konnten durch die LDF und die Gewebespektrophotometrie eine vaskuläre Komplikation früher feststellen, als dies durch die alleinige klinische Beurteilung der Fall war. Die LDF wird als eine der zuverlässigsten Monitoringmethoden in der freien Lappenchirurgie beschrieben (SMIT 2010).

Durch die LDF als ergänzendes Monitoring konnten Clinton et al (1991) bei 136 verschiedenen transplantierten freien Lappenplastiken die Erfolgsrate von 92,6% auf 97,8% aufgrund der Früherkennung von Komplikationen steigern. Clinton spricht bei der LDF von einer schnelleren Methode schlechte Durchblutungssituationen einschätzen zu können als es die klinische Beobachtung alleine vermag. Jones et Mayou (1982) haben beim Monitoring von freien Transplantationen diese Methode als nicht-invasiv, portabel und simpel in der Handhabung beschrieben.

Die LDF weist jedoch auch Probleme im Sinne der Vergleichbarkeit der quantitativ erfassten Daten auf. Da der registrierte Messbereich des Lasers von ca. 2 mm³ sehr klein ist, kann es trotz genauer Markierung des Messareals aufgrund einer Sondendislokation zu Messfehlern kommen. Gleichermäßen verhält es sich bei intraindividuellen Schwankungen, d.h. bei äußeren Störfaktoren wie unterschiedliche Umgebungstemperaturen oder innere Ursachen (Nervosität des Patienten).

In der vorliegenden Studie konnte dies besonders bei den handchirurgischen Patienten festgestellt werden. Die Finger kühlten in einigen Fällen schnell aus und verursachten besonders bei den kleinen Messarealen der LDF-Sonde entsprechend große Veränderungen der Messdaten. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Nilsson et al. (1982) und Nuttall et al. (1988), die aufgrund der genannten möglichen Einflussfaktoren nur von einer durch die LDF annäherungsweise bestimmbaren kutanen Mikrozirkulation sprachen. Heller et al. (2001) kamen bei ihren Untersuchungen von 94 freien mikrochirurgischen Lappenplastiken zu dem Ergebnis, dass die LDF nach Identifizieren von Messfehlerquellen (Vibration, Sondendislokation etc.) die Überlebensrate signifikant steigert.

Um die Beurteilung der Perfusion freier mikrochirurgischer Lappenplastiken zu verbessern zogen Söderström et al. (1999) ein Softwareprogramm zu der LDF hinzu. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass das computerunterstützte LDF-Signal den Status der Lappenperfusion gut wiedergeben konnte. In der Kardiochirurgie wird die LDF zur Beurteilung der Mikrozirkulation der A. thoracica eingesetzt. Kamiya et al. (2008) verwendeten zur Darstellung der prästernalen Mikrozirkulation beim Skelettieren der A. thoracica interna die LDF sowie eine Remissionsspektroskopie. Sie konnten dabei einen Gewebeschaden gut darstellen.

Die zweite in dieser Studie angewandte, quantitative Methode zur Beurteilung der Durchblutungssituation war die Infrarotthermometrie. Parallel zur klinischen Beurteilung zeigte die Oberflächentemperaturmessung in dieser Studie ähnliche Ergebnisse. Bei der klinischen Beurteilung der Vitalität verbesserte sich ein Transplantat von „rosig-livide“ zu „rosig“, während die Oberflächentemperatur bei diesem Transplantat von 28,4 Grad Celsius auf 32,2 Grad Celsius (um 13,4%) anstieg. Bei t_{end} sanken die Temperaturwerte bei HES und DEX bei „OP“ als auch bei „unbehandelt“ leicht ab (um $<0,5$ °C). Ein statistisch relevanter Unterschied konnte jedoch nicht errechnet werden (siehe Abbildung 3.5, Seite 32).

Leonard (1982) untersuchte bei 61 Replantationen die Temperaturdynamik und fand eine Korrelation zwischen der Hauttemperatur und Komplikationen in der frühen postoperativen Phase. Er erklärte die Oberflächentemperaturmessung als eine weltweit angewandte Methode zur frühen postoperativen Beurteilung re- und transplantierten Gewebes um bei drohendem Gefäßverschluss der Anastomose zeitnah chirurgisch zu intervenieren. Vilkki (1982) beschrieb bei venösen Insuffizienzen von Replantationen eine konstante Temperatur zwischen 28 und 30 Grad Celsius, während bei einer arteriellen Komplikation die Temperatur zwischen 25 bis 27 Grad Celsius betrug. Khouri et Shaw (1992) beurteilten 600 freie Lappen postoperativ mittels Oberflächentemperaturmessung. In 70 Fällen mussten die Operationen aufgrund einer Thrombose revidiert werden, wobei die Sensitivität der Oberflächentemperaturmessung diese mikrovaskuläre Thrombose zu erkennen bei 98% lag. Kruse et al. (2010) beschrieben die Oberflächentemperaturmessung neben der klinischen Beurteilung und der Doppler-Ultrasonographie wichtig für eine erfolgreiche Revision einer freien mikrochirurgischen Lappenplastik.

Die Oberflächentemperaturmessung ist eine praktikable, kostengünstige, schnelle und reproduzierbare Messmethode zur ergänzenden Beurteilung von Re- und Transplantaten. Da hier ebenfalls ein relativ kleines Messareal erfasst wird (wenige mm^2), ist es schwierig insbesondere größere Lappenplastiken repräsentativ zu erfassen. Papillion et al. (2009)

überprüfen die Mikrozirkulation von Lappenplastiken anhand einer Oberflächen-temperaturmessung ohne Hautkontakt und konnten dabei eine Korrelation der Temperatur mit einer auftretenden Thrombose und letztendlich einem Lappenverlust diagnostizieren.

In den letzten Jahrzehnten sind viele alternative Messmethoden zur Beurteilung von Re- und Transplantaten eingesetzt worden, die sich bisher nicht durchsetzen konnten (z.B. Photoplethysmographie, IC-View Technologie und polarographische Meßsonden).

Eine wichtige Alternative und in der Praxis der Lappenchirurgie sehr häufig angewandte quantitative Meßmethode ist die Dopplersonde. Die meisten Mikrochirurgen verlassen sich neben der klinischen Beurteilung während der ersten 5 postoperativen Tage auf die konventionelle Dopplersonde (XIPOLEAS 2008). Sie wird insbesondere zur präoperativen Planung einer Lappenplastik eingesetzt.

Durnig et al. (2008) stellten bei einer Umfrage deutschsprachiger Mikrochirurgen fest, dass nur 29,4% der Befragten ein technisch unterstütztes Monitoring postoperativ verwendeten. Darunter setzten die meisten (16,2%) routinemäßig die Doppleruntersuchung ein, gefolgt von Licox pO₂ Sensor (5,9%) und einem Thermosensor (4,4%). Es wurde dabei deutlich, dass die klinische Beurteilung für die Entscheidung einer Revisionsoperation ausschlaggebend war.

Bei der Thrombosierungen der Lappengefäße mit venöser Stauung, als schweres, unerwünschtes Ereignis, waren technische Probleme im Anastomosenbereich die Ursache. Es bestand kein Anhalt für einen Zusammenhang mit den Studienmedikationen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen bereits Morrison et al. (1978).

Varga et al. (2008) verglichen den Einfluss auf die Mikrozirkulation und mögliche antiinflammatorische Reaktionen im Rattenmodell von 4% Gelatine, 6% Dextran und 6% HES 130/0.4. HES wies im Vergleich zu Gelatine und Dextran einen therapeutischen Vorteil auf. HES zeigte inhibitorische Effekte lokal auf die Ischämie und systemisch führte es zu einer verminderten Leukozytenreaktion. Es wirkte desweiteren positiv auf die postischämische, mikrovaskuläre Dysfunktion ein.

Ridha et al. (2006) rieten vom Einsatz von Dextran im Rahmen mikrochirurgischer Operationen ab. Sie konnten keinen positiven Einfluss auf die Überlebensrate freier Lappenplastiken feststellen. Scholz et al. (2008) stellten hingegen fest, dass Kochsalzlösung und Dextran 70 die Mikrozirkulation verbessern und somit die Überlebensrate der freien

Lappenplastiken steigerten. Sie beschrieben einen positiven Einfluss der Infusionsmittel auf das „no-reflow-Phänomen“ durch eine Volumenverschiebung. Es bleibt somit offen, ob der positive Effekt auf die Mikrozirkulation ein unspezifischer ist.

Buntic et al. (2010) beschrieben ein standardisiertes Protokoll nach Fingerkuppen-replantation und verwendeten Dextran 40. Es trat bei 19 Replantationen kein Fingerverlust auf. Jayaprasad et al. (2013) konnten keine signifikant erhöhte lokale oder systemische Komplikation von Dextran 40 in der freien Lappenchirurgie feststellen. Sie raten jedoch vom Einsatz in der onkologischen rekonstruktiven Kopf-Hals-Chirurgie ab. Hardin et al. (1992) beschrieben schwere Komplikationen bei der Anwendung von niedermolekularem Dextran bei freien Lappentransplantaten in 2 Fällen.

HES führt offenbar im Vergleich zu anderen Volumenersatzmitteln zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation. Zikria et al. (1990) haben in einem Tierexperiment gezeigt, dass im Anschluss an eine einstündige Myokardischämie eine Reperfusion unter Zusatz von Albumin, Ringerlösung und HES (zwischen 100 und 1000 kDa) zu unterschiedlichen Veränderungen führte. Der ischämiebedingte Reperfusionsschaden konnte durch die Gabe von HES im Vergleich zu den anderen Infusionstherapeutika deutlich reduziert werden.

Sehr interessante Ergebnisse zeigte die tierexperimentelle Studie mit Insellappenplastiken bei Ratten von Akin et Özcan (1998). Sie berichteten von postischämischen Transplantat-Waschungen mit 10% Hydroxyethylstärke. Die Lappenüberlebensrate in der mit HES gewaschenen Gruppe versus der Kontrollgruppe (keine Waschung) und der mit Kochsalzlösung gewaschenen Gruppe war statistisch signifikant höher. Diese Studie war die erste, die diesen positiven Effekt auf das kapilläre Perfusionsversagen („no-reflow phenomenon“) im Tiermodell bewies. Hoffmann (2002) und Standl (2003) zeigten, dass HES 130/0.4 im Vergleich zu Kristalloiden und anderen HES-Präparaten (200/0.5 und 70/0.5) einen protektiven Effekt auf Endotoxin-induzierte Mikrozirkulationsstörungen hat. HES 130/0.4 bewirkt ebenfalls den größten Anstieg des Sauerstoffpartialdruckes.

Husedzinovic et al. (2010) kamen zu dem Ergebnis, dass HES 130/0.4 die Mikrozirkulation verbessert. Es hat einen positiven Effekt auf die alveolar-kapilläre Membranintegrität und die Entzündungsreaktion. Hotz et al. (2010) verglichen den Einsatz von HES 130/0.4 mit 20%igem Humanalbumin und 9%iger NaCl-Lösung bei Colonanastomosen von Ratten im

Tiermodell im Hinblick auf die Wiederherstellung der Makro- und Mikrozirkulation. Hier konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Die Autoren bevorzugten jedoch aufgrund des überlegenen Volumeneffektes, sowie der Verfügbarkeit des Kolloids, die HES-Lösung den anderen beiden Substanzen gegenüber.

Kimberger et al. (2009) führten eine ähnliche Untersuchung bei Colonanastomosen im Tiermodell durch. Dabei untersuchten sie den Gewebesauerstoffdruck unter Gabe von Ringer-Laktat oder 6% HES 130/0.4. Dabei zeigte sich eine Verbesserung der Mikrozirkulation unter HES im Vergleich zu der Gabe von Ringer-Laktat. Dubin et al. (2010) stellten fest, dass sich HES 130/0.4 im Vergleich zu Kochsalzlösung bezüglich der Verbesserung der Mikrozirkulation bei Patienten mit einer schweren Sepsis in den ersten 24 Stunden als die überlegene Substanz herausstellte.

Zusammenfassend kann in dieser Studie zum Monitoring von Re- und Transplantaten gesagt werden, dass die ausschlaggebende Methode die klinische Beurteilung war. Ähnlich wie in der Literatur, sind zur Indikation einer Revisionsoperation quantitative Messmethoden lediglich zur Bestätigung herangezogen worden. Ein standardisiertes Vorgehen der qualitativen und quantitativen Beurteilung ist bis jetzt noch nicht etabliert worden. Die LDF und Infrarotthermometrie waren aufgrund störender Einflussfaktoren keine sichere Beurteilung der Mikrozirkulation.

Der Einsatz von Antithrombotika ist uneinheitlich und hängt maßgeblich von dem Operateur ab. Überwiegend kam in dieser Studie niedermolekulares Heparin in prophylaktischer Dosierung zum Einsatz.

Es wird deutlich, dass hinsichtlich der rheologischen Wirksamkeit zwischen HES 130/0.42 und Dextran 40 kein Unterschied besteht. Unter Berücksichtigung der mehrfach in der Literatur erwähnten und in dieser Studie bestätigten erhöhten Anaphylaxierate von Dextran 40 sowie der erhöhten Therapiekosten durch das Hapten Promit®, empfiehlt sich HES 130/0.42 zu bevorzugen. Zur Verifizierung dieses Ergebnisses sind jedoch Studien mit größeren Patientenzahlen erforderlich.

5 Zusammenfassung

Bei mikrochirurgischen Gefäßanastomosen entscheidet maßgeblich die Durchblutungssituation der arteriellen und venösen Anastomosenregion, sowie der Endstrombahn über Erfolg und Misserfolg der Operationen. Trotz hohen mikrochirurgischen Niveaus, präziser Operationsindikationen und dem Einsatz perioperativer Antikoagulation kommt es nicht selten zum Untergang des Gewebes. Niedermolekulare Plasmaersatzmittel haben einen deutlichen Einfluss auf die Hämodynamik sowohl im Bereich der Makro- als auch der Mikrozirkulation. Hierfür eignen sich die Dextrane als das kolloidale Volumenersatzmittel mit Beeinflussung der Hämostase und als Thromboseprophylaxe. Ein großer Nachteil sind jedoch anaphylaktische Reaktionen, die trotz Verwendung eines prophylaktischen Dextran-Haptens (Promit®) auftreten können. Anhand der vorliegenden Studie sollte bei Operationen mit mikrochirurgischen Gefäßanastomosen bei Re- und Transplantaten überprüft werden, ob Hydroxyethylstärke (HES 130/0.42, Venofundin®) postoperativ einen Unterschied hinsichtlich der rheologischen Wirksamkeit zeigt zu dem Standardpräparat Dextran 40 Onkovertin® N.

46 Patienten (37 Männer, 9 Frauen) im Alter von 18 bis 65 Jahren wurden in der Klinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie (LMU München) aufgrund traumatischer oder posttraumatischer Verletzungen der Extremitäten mit Re- oder Transplantaten versorgt. Die Patienten wurden zunächst in Gruppe H (handchirurgische Patienten mit Replantation einzelner oder mehrerer Finger, N=32) und Gruppe L (plastisch-chirurgische Patienten mit freier Transplantation eines myokutanen/subkutankutanen Lappens, N=14) unterteilt. Sie erhielten randomisiert doppelblind Hydroxyethylstärke Venofundin® (HES 130/0.42) oder Dextran 40 Onkovertin® N (2×N=23) über die ersten fünf postoperativen Tage nach einem etablierten rheologischen Schema. Die Mikrozirkulation wurde neben der klinischen Beurteilung quantitativ mittels Laserdopplerflowmetrie und Infrarotthermometrie beurteilt, sowie Laborparameter und Vitalparameter bestimmt.

Dabei konnte bei den qualitativen und quantitativen Beurteilungen kein relevanter statistisch signifikanter Unterschied zwischen der postoperativen rheologischen Therapie mit Venofundin® und Onkovertin® festgestellt werden. Jedoch hat HES 130/0.42 hinsichtlich der Medikamentensicherheit aus der Literatur Vorteile gegenüber Dextran 40 aufgrund einer niedrigeren Anaphylaxierate. Weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl und mit eventuell weiterentwickelter Diagnostik sollten zur besseren Quantifizierung der Mikrozirkulationsverbesserung und somit zur Steigerung der Methodenzuverlässigkeit und Aussagekraft folgen.

6 Literaturverzeichnis

- Aberg M, Hedner U, Bergentz SE.** Effect of dextran on factor VIII (antihemophilic factor) and platelet function. *Annals of Surgery* 1978, 189: 243 – 247
- Acland RD.** Thrombus formation in microvascular surgery. An experimental study of the effects of the surgical trauma. *Surgery* 1973, 73: 766 – 771
- Ahnefeld FW.** Plasmaexpander in der Therapie – Nutzen und Problematik. *Allergologie* 1980, 3: 43 – 50
- Akin S, Özcan M.** Postischemic flap washout with hydroxyethyl starch (HES) and beneficial effect on the no – reflow phenomenon in rat skin island flaps. *European Journal of Plastic Surgery* 1998, 21: 238 – 242
- Alghoul MS, Gordon CR, Yetman R, Buncke GM, Siemionow M, Afifi AM, Moon WK.**
From simple interrupted to complex spiral: a systematic review of various suture techniques for microvascular anastomoses. *Microsurgery* 2011, 31: 72 – 80
- Auwerda JJ, Leebeek FW, Wilson J.** Acquired lysosomal storage caused by frequent plasmapheresis procedures with hydroxyethyl starch. *Transfusion* 2006, 46: 1705–1711
- Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ.** A systematic review of the comparative safety of colloids. *Archives of Surgery* 2004, 17: 552 – 563
- Basora M, Moral V, Llau JV, Silva S.** Perioperative colloid administration: a survey of Spanish anesthesiologists' attitudes. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* 2007, 54: 162 – 168
- Baudet J, LeMaire JM, Guimberteau JC.** Ten free groin flaps. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1976, 57: 577 – 595
- B. Braun Melsungen AG.** Prüfplan zur klinischen Prüfung der Phase III: Vergleich von Hydroxyethylstärke und Dextran zur rheologischen Behandlung bei Operationen mit mikrochirurgischen Gefäßanastomosen 2001
- B. Braun Melsungen AG.** Integrated clinical trial report: A comparison of the effect of HES and Dextran on anastomotic patency following microsurgical procedures 2006
- Beez M, Dietl H.** Retrospektive Betrachtung der Häufigkeit anaphylaktoider Reaktionen nach Plasmasteril® und Longasteril®. *Infusiotherapie* 1978, 6: 23 – 26
- Biemer E.** Replantation von Fingern und Extremitätenteilen. *Chirurg* 1977, 48: 353 – 359
- Biemer E, Duspiva W, Herndl E, Stock W, Ramatschi P.** Early experiences in organising

and running a replantation service. *British Journal of Plastic Surgery* 1978, 31: 9 – 15

Biesenbach G, Kaiser W, Zazgornik J. Häufigkeit des akuten Nierenversagen nach Infusion von niedermolekularem Dextran bei Patienten mit ischämischem Insult. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 1990, 27: 133 – 137

Bircher AJ, Hédin H, Berglund A. Probable grade IV dextran – induced anaphylactic reaction despite hapten inhibition. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1995, 95: 633 – 634

Bork K. Pruritus precipitated by hydroxyethyl starch: a review. *British Journal of Dermatology* 2005, 52: 3 – 12

Brands MT, van den Bosch SC, Dieleman FJ, Bergé SJ, Merks MA. Prevention of thrombosis after microvascular tissue transfer in the head and neck. A review of the literature and the state of affairs in Dutch Head and Neck Cancer Centers. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2010, 39: 101 - 106

Brehme S, Keysser G, Turowski A, Schmidt HH. Hämorheologische Wirkungen von Hydroxyethylstärke 200/0,5, Dextran 40, Oxypolygelatine und Vollelektrolytlösung über 48 Stunden. *Zeitschrift für die Gesamte Innere Medizin und ihre Grenzgebiete* 1993, 48: 506 – 510

Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Reinhart K. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *The New England Journal of Medicine* 2008, 358: 125 – 139

Buntic RF, Brooks D. Standardized protocol for artery-only fingertip replantation. *Journal of Hand Surgery (American Volume)* 2010, 35: 1491 – 1496

Carrel A. La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. *Lyon medical* 1902, 98: 859

Catré D, Viana JS, Cabrita AM, Oliveira M, Felizes A, Lopes MF. Hydroxyethyl starch 130/0.4 attenuates early hepatic damage in ischemia/reperfusion injury. *Canadian Journal of Anaesthesia* 2010, 57: 439 – 445

Chen CW, Chien YC, Pao YS. Salvage of the forearm following complete traumatic amputation: report of a case. *Chinese Medical Journal* 1963, 82: 633 – 638

Chien W, Varvares MA, Hadlock T, Cheney M, Deschler DG. Effects of aspirin and low-dose heparin in head and neck reconstruction using microvascular free flaps. *Laryngoscope* 2005, 115: 973 – 976

Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou C, Coriat P. Effects of hydroxyethyl starch in brain – dead kidney donors on renal function in kidney – transplant recipients. *Lancet* 1996, 348: 1620 – 1622

- Clinton MS, Sepka RS, Bristol D et al.** Establishment of normal ranges of Laser Doppler blood flow in autologous tissue transplants. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1991, 87: 299 – 309
- Colman R W, Marder V J, Salzman E W, Hirsh J.** Overview of hemostasis. In Colman R W, Hirsh J, Marder V J, Salzman E W. *Haemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*, Philadelphia: JB Lippincott 1994: 3 – 18
- Crafoord C.** Preliminary report on postoperative treatment with heparin as a preventive of thrombosis. *Acta Chirurgica Scandinavica* 1937, 79: 407
- Daniel RK, Taylor GI.** Distant transfer of an island flap by microvascular anastomoses. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1973, 52: 111 – 116
- Davidson IJ.** Renal impact of fluid management with colloids: a comparative review. *European Journal of Anaesthesiology* 2006, 23: 721 – 738
- De Jonge E, Levi M.** Effect of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Critical Care Medicine* 2001, 29: 1261 – 1267
- Deubel U, Germann G.** Mikro- und Makroreplantation an der oberen und unteren Extremität. *Aktuelle Traumatologie* 1994, 24: 247 – 254
- Dewachter P, Laxenaire MC, Donner M, Kurtz M, Stoltz JF.** In vivo rheologic studies of plasma substitutes. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* 1992, 11: 515 – 525
- Disa JJ, Polvora VP, Pusic AL, Singh B, Cordeiro PG.** Dextran-related complications in head and neck microsurgery: do the benefits outweigh the risks? A prospective randomized analysis. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2003, 112: 1534 – 1539
- Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Murias G, Pálizas F Jr, Moseinco MC, Kanoore Edul VS, Pálizas F, Estenssoro E, Ince C.** Comparison of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 and saline solution for resuscitation of the microcirculation during the early goal-directed therapy of septic patients. *Journal of Critical Care* 2010, 25: 659
- Dumont LA, Gangloff G, Grolleau-Raoux JL, Chavoin JP, Garrido-Stowhas I.** Evidence-based medicine and prevention of thrombosis in microsurgery. *Annales De Chirurgie Plastique Esthétique* 2011, 56: 219 – 231
- Durnig P, Meier M, Reichert B.** Monitoring of free flaps and replantations. Status quo in German-speaking microsurgery units. *Handchirurgie, Mikrochirurgie und Plastische Chirurgie* 2008, 40: 392 – 399
- Ertmer C, Kampmeier T, Van Aken H.** Fluid therapy in critical illness: a special focus on indication, the use of hydroxyethyl starch and its different raw materials. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2013, 26: 253 – 260

- Evans GR, Gherardini G, Gürlek A, Langstein H, Joly GA, Cromeens DM, Sukumaran AV, Williams J, Kilbourn RG, Wang B, Lundeborg T.** Drug-induced vasodilation in an in vitro and in vivo study: the effects of nicardipine, papaverine, and lidocaine on the rabbit carotid artery. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1997, 100: 1475 – 1481
- Finfer S, Liu B, Taylor C et al.** Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international case study in 391 intensive care units. *Critical Care* 2010, 14
- Fitzgerald GA, Oates JA.** Selective and nonselective inhibition of thromboxane formation. *Clinical and Pharmacology & Therapeutics* 1984, 35: 633 – 640
- Froemel D, Fitzsimons SJ, Frank J, Sauerbier M, Meurer A, Barker JH.** A review of thrombosis and antithrombotic therapy in microvascular surgery. *European Surgical Research* 2013, 50: 32 – 43
- Furnas H, Rosen JM.** Monitoring in microvascular surgery. *Annals of Plastic Surgery* 1991, **Greenberg BM, Masem M, Wang YX, Rubin P, May JW.** Efficacy of intraarterial heparin in maintaining microvascular patency: an experimental model. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1991, 87: 933 – 940
- Gresele P, Deckmyn H, Henci GG, Vermeylen J.** Thromboxane synthase inhibitors, thromboxane receptor antagonists and dual blockers in thrombotic disorders. *Trends in Pharmacological Sciences* 1991, 12: 158 – 163
- Grönwall A, Ingelman B.** Untersuchungen über Dextran und sein Verhalten bei parenteraler Zufuhr. *Acta Physiologica Scandinavica* 1945: 1 – 27
- Gruber UF.** *Blutersatz*. Springer Berlin 1968: 270
- Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, Forceville X, Feissel M, Hasselmann M, Heininger A, Van Aken H.** Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Critical Care* 2012, 17: R94
- Haase N, Perner A, Hennings LI, Siegemund M, Lauridsen B, Wetterslev M, Wetterslev J.** Hydroxyethyl starch 130/038-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *British Medical Journal* 2013, 346: 839
- Haass A, Kroemer H et al.** Dextran 40 oder HES 200/0.5? Hämorheologie der Langzeitbehandlung beim ischämischen zerebralen Insult. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 1986, 111: 1681 – 1686

- Haass A, Kroemer H, Jäger H, Müller K, Decker I, Wagner EM, Schimrigk K.** Dextran 40 oder HAES 200/0,5? Hämorheologie der Langzeitbehandlung beim ischämischen cerebralen Insult. Deutsche medizinische Wochenschrift 1986, 111: 1681 – 1686
- Hardin CK, Kirk WC, Pederson WC.** Osmotic complications of low – molecular – weight dextran therapy in free flap surgery. Microsurgery 1992, 13: 36 – 38
- Hartig W.** Moderne Infusionstherapie. Künstliche Ernährung, 7. Aufl. Zuckschwerdt, München 1994
- Hartog C, Reinhart K.** Contra: Hydroxyethyl starch solutions are unsafe in critically ill patients. Intensive Care Medicine 2009, 35: 1337 – 1342
- Hartog CS, Reinhart K.** Volumenersatztherapie mit HES. Deutsche Apotheker Zeitung 2011, 151: 567 – 581
- Hedén PG, Hamilton R, Arnander C, Jurell G.** Laser Doppler surveillance of the circulation of free flaps and replanted digits. Microsurgery 1985, 6: 11 – 19
- Heinze, T, Liebert T, Heublein B, Hornig S.** Functional Polymers Based on Dextran, Advances in Polymer Science 2006, 205: 199 – 291
- Hellekes D, Hettich R.** Dienstfunkergestütztes Notrufsystem bei kontinuierlicher Mikrozirkulationsüberwachung mit Hilfe der Laser-Doppler-Flowmetrie. Biomedizinische Technik 1994, 39: 176 – 180
- Heller L, Levin LS, Klitzman B.** Laser Doppler flowmeter monitoring of free-tissue transfers: blood flow in normal and complicated cases. Plastic and Reconstructive Surgery 2001, 107: 1739 – 1745
- Hölzle F, Loeffelbein DJ, Nolte D, Wolff KD.** Free flap monitoring using simultaneous non-invasive laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery 2006, 34: 25 – 33
- Hoffmann J.** Therapeutische Optionen zur Verbesserung der Mikrozirkulation, 14. Symposium Intensivmedizin, Bremen 2004
- Hoffmann J, Vollmar B, Laschke MW, Inthorn D, Schildberg FW, Menger MD.** Hydroxyethyl starch (130 kD), but not crystalloid volume support, improves microcirculation during normotensive endotoxemia. Anesthesiology 2002, 97: 460 – 470
- Holloway G, Watkins D.** Laser Doppler measurements of cutaneous blood flow. Journal of Investigative Dermatology 1977, 69: 306 – 309
- Hotz B, Hotz HG, Arndt M, Holmer C, Buhr HJ, Ritz JP.** Fluid resuscitation with human albumin or hydroxyethyl starch - are there differences in the healing of experimental intestinal anastomoses? Scandinavian Journal of Gastroenterology 2010, 45: 106 – 114

- Husedzinović I, Ehrenfreund T, Hauptman A.** Voluven – third generation plasma expander, Lijec Vjesn Journal 2010, 132: 4 – 6
- Ickx BE, Bepperling F, Melot C, Schulman C, Van der Linden PJ.** Plasma substitution effects of a new hydroxyethyl starch HES 130/0.4 compared with HES 200/0.5 during and after extended acute normovolaemic haemodilution. British Journal of Anaesthesia 2003, 17: 196 – 202
- Inan N, Iltar S, Surer H, Yilmaz G, Alemdaroglu KB, Yazar MA, Basar H.** Effect of hydroxyethyl starch 130/0.4 on ischaemia/reperfusion in rabbit skeletal muscle, European Journal of Anaesthesiology 2009, 26: 160 – 165
- Jayaprasad K, Mathew J, Thankappan K, Sharma M, Duraisamy S, Rajan S, Paul J, Iyer S.** Safety and efficacy of low molecular weight dextran (dextran 40) in head and neck free flap reconstruction. Journal of Reconstructive and Microsurgery 2013, 29: 443 – 448
- Jeanes A, Tsuchiya HM, Bricker HM, Wilham CA.** Dextran-Degrading enzymes from molds. Journal of Bacteriology 1952, 64: 513 – 519
- Johnson PC, Barker JH.** Thrombosis and antithrombotic therapy in microvascular surgery. Clinics in Plastic Surgery 1992, 19: 799 – 807
- Johnson PC, Dickson CS, Garrett KO, Sheppeck RA, Bentz ML.** The effect of microvascular anastomosis configuration on initial platelet deposition. Plastic Reconstructive Surgery 1993, 91: 522 – 527
- Jokuszies A, Herold C, Niederbichler AD, Vogt PM.** Anticoagulative strategies in reconstructive surgery – clinical significance and applicability. German Medical Science 2012; 10
- Jones BM.** Monitors for the cutaneous microcirculation. Plastic and Reconstructive Surgery 1984, 73: 843 – 850
- Jones BM, Mayou BJ.** The laser Doppler flowmeter for microvascular monitoring: a preliminary report. British Journal of Plastic Surgery 1982, 35: 147 – 149
- Jonville-Bera AP, Autret-Leca E, Gruel Y.** Acquired type I von Willebrand's disease associated with highly substituted hydroxyethyl starch. New England Journal of Medicine 2001, 345: 622 – 623
- Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, Bepperling F, Baron JF.** The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%, 500 ml) in mild – to – severe renal impairment. Anesthesia & Analgesia 2002, 95: 544 – 551
- Kamiya H, Akhyari P, Martens A, Karck M, Haverich A, Lichtenberg A.** Sternal microcirculation after skeletonized versus pedicled harvesting of the internal thoracic artery:

a randomized study. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2008, 135: 32 – 37

Kessler P, Poort L, Böckmann R, Lethaus B. Definition of quality indicators in microsurgery in head and neck reconstruction based on a 5-year follow-up without a loss. *Journal of Craniomaxillofacial Surgery* 2013, 41: 2 – 6

Ketchum LD. Pharmacological alterations in the clotting mechanism: use in microvascular surgery. *Journal of Hand Surgery* 1978, 3: 407 – 415

Khoury RK. Avoiding free flap failure. *Clinics in Plastic Surgery* 1992, 19: 773 – 781

Khoury RK, Shaw WW. Monitoring of free flaps with surface-temperature recordings: Is it reliable? *Plastic and Reconstructive Surgery* 1992, 89: 495 – 502

Khoury RK, Cooley BC, Kunselman AR, Landis JR, Yeramian P, Ingram D, Natarajan N, Benes CO, Wallemark C. A prospective study of microvascular free-flap surgery and outcome. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1998, 102: 711 – 721

Khoury RK, Sherman R, Buncke HJ, Jr, Feller AM, Hovius S, Benes CO, Ingram DM, Natarajan NN, Sherman JW, Yeramian PD, Cooley BC. A phase II trial of intraluminal irrigation with recombinant human tissue factor pathway inhibitor to prevent thrombosis in free flap surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2001, 107: 408 – 415

Kiesewetter H, Jung F, Blume J, Gerhards M. Hämodilution bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium IIb: Prospektive randomisierter Doppelblind – Vergleich von mittelmolekularer Hydroxyethylstärke und kleinmolekularer Dextranlösung. *Klinische Wochenschrift* 1987, 65: 324 – 330

Kimberger O, Arnberger M, Brandt S, Plock J, Sigurdsson GH, Kurz A, Hildebrand L.

Goal-directed colloid administration improves the microcirculation of healthy and perianastomotic colon. *Anesthesiology* 2009, 110: 496 – 504

Kimme P, Jannsen B, Ledin T, Gupta A, Vegfors M. High incidence of pruritus after large doses of hydroxyethyl starch (HES) infusions. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2001, 17: 686 – 689

Köhler H. Einfluss der Nierenfunktion auf die Elimination und Wirkung von kolloidalen Plasma-Ersatzmitteln. *Fortschritte der Medizin* 1979, 97: 1809 – 1813

Kohler, P. Näher am idealen Kolloid? Fakten zu HES 130/0.4. Extrablatt der HAES-Info von Fresenius Kabi 1999

Kraft D, Hedin H, Richter W, Schneider O, Rumpold H, Devey ME. Immunoglobulin class and subclass distribution of detran – reactive antibodies in human reactors and non – reactors to clinical dextran. *Allergy* 1982, 37: 481 – 489

Kruse AL, Luebbers HT, Grätz KW, Obwegeser JA. Free flap monitoring protocol. *Journal*

of Craniofacial Surgery 2010, 21: 1262 – 1263

Langanke K, Hinkelmann J, Fischer LG, Van Aken HK, Sielenkamper AW, Ertmer C, Freise H. Effects of balanced hydroxyethyl starch solutions on gut mucosal microcirculation and exhaled nitric oxide in septic rats: A randomised, animal study. *European Journal of Anaesthesiology* 2013, 30: 469 – 475

Langeron O, Doelberg M, Ang ET, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P. Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesthesia & Analgesia* 2001, 92: 855 – 862

Laubenthal, H., Sirtl, C. Hydroxyethylstärke. In: *Volumenersatztherapie* 2001. Stuttgart New York, Thieme: 80 – 95

Leclère FM, Schoofs M, Mordon S. Historical review and future orientations of the conventional vascular microanastomoses. *Annales De Chirurgie Plastique Esthetique* 2011 56: 232 – 240

Leonard AG, Brennen MD, Colville J. The use of continuous temperature monitoring in the postoperative management of microvascular cases. *British Journal of Plastic Surgery* 1982, 35: 337 – 342

Lighthall JG, Cain R, Ghanem TA, Wax MK. Effect of postoperative aspirin on outcomes in microvascular free tissue transfer surgery. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2013, 148: 40 – 46

Lin CH, Aydyn N, Lin YT, Hsu CT, Lin CH, Yeh JT. Hand and finger replantation after protracted ischemia (more than 24 hours). *The Annals of Plastic Surgery* 2010, 64: 286 – 90

Liu FC, Liao CH, Chang YW, Liou JT, Day YJ. Hydroxyethyl starch interferes with human blood ex vivo coagulation, platelet function and sedimentation. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica* 2009, 47: 71 – 78

Ljungström KG. Safety of dextran in relation to other colloids. *Infusionstherapie Transfusionsmedizin* 1993, 20: 206 – 210

Lorenzetti F, Kuokkanen H, von Smitten K, Asko-Seljavaara S. Intraoperative evaluation of blood flow in the internal mammary or thoracodorsal artery as a recipient vessel for a free TRAM flap. *Annals of Plastic Surgery* 2001, 46: 590 – 593

Maier S, Holz-Hözl C, Pajk W, Ulmer H, Hengl C, Dünser M, Haas T, Velik-Salchner C, Fries D, Greiner A, Hasibeder W, Knotzer H. Microcirculatory parameters after isotonic and hypertonic colloidal fluid resuscitation in acute hemorrhagic shock. *Journal of Trauma* 2009, 66: 337 – 345

- Mailloux L, Swartz CD, Capizzi R, Kim KE, Onesti G, Ramirez O, Brest AN.** Acute renal failure after administration of low-molecular-weight dextran. *The New England Journal of Medicine* 1967, 277: 1113 – 1118
- Mason ED.** Blood coagulation: The production and prevention of experimental thrombosis and pulmonary embolism. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1924, 39: 421
- Masuhara K, Tamai S, Fukunishi H, Obama K, Komatsu S.** Experience with reanastomosis of the amputated thumb. *Seikei Geka* 1967, 18: 403 – 404
- McLean J.** The discovery of heparin. *Circulation* 1959, 19: 75 – 78
- Messmer K, Sunder-Plassmann L, Hesler H, v Endrich B.** Hemodilution in peripheral occlusive disease: a hemorheological approach. *Clinical Hemorheology* 1982, 2: 721 – 731
- Miletin MS, Stewart TE, Norton PG.** Influences on physicians' choices of intravenous colloids. *Intensive Care Medicine* 2002, 28: 917 – 924
- Morgan PW, Berridge JC.** Giving long-persistent starch as volume replacement can cause pruritus after cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2000, 17: 696 – 699
- Morrison WA, O'Brien B, Macleod A.** Clinical Experiences in free flap transfer, *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1978, 133: 132 – 139
- Murray DWG, Jaques LB, Perrett TS, Best CH.** Heparin and thrombosis of veins following injury. *Surgery* 1937, 2: 163
- Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, Mc Arthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SA.** Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *The New England Journal of Medicine* 2012, 367: 1901 – 1911
- Neff TA, Pestel G, Kurz A, Stocker R.** Fluid management in Switzerland: current practice and trends: A-798. *European Journal of Anaesthesiology* 2006, 23: 206
- Neligan PC.** Monitoring techniques for the detection of flow failure in the postoperative period. *Microsurgery* 1993, 14: 162 – 164
- Nilsson GE, Tenland T, Öberg PA.** Laser-Doppler methods for the assessment of microcirculatory blood flow. *Transactions of the Institute of Measurement and Control* 1982, 4: 109 – 112
- Nuttall M, Hultcrantz E, Larsen H, Angelborg C.** Cochlear blood flow increases after systemic hemodilution: comparison of simultaneous laser Doppler flowmetry and radioactive microsphere measurement. *Hearing Research* 1988, 34: 215 – 223
- Ohguchi H, Sugawara T, Harigae H.** Thrombotic thrombocytopenic purpura complicated with hypereosinophilic syndrome. *Internal Medicine* 2009, 48: 1687 – 1690

Oliveira-Santos M, Lopes MF, Catré D, Gonçalves E, Cabrita A. Effect of hydroxyethyl starch on acute renal injury in a model of hepatic ischemia-reperfusion. *Acta Médica Portuguesa* 2012, 25: 308 – 316

Oufquir A, Bakhach J, Panconi B, Guimberteau JC, Baudet J. Salvage of digits replantations by direct arterial antithrombotic infusion. *Annales De Chirurgie Plastique Esthetique* 2006, 51: 471 – 481

Pannucci CJ, Wachtman CF, Dreszer G, Bailey SH, Portschy PR, Hamill JB, Hume KM, Hoxworth RE, Kalliainen LK, Rubin JP, Pusic AL, Wilkins EG. The effect of post-operative enoxaparin on risk for re-operative hematoma. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2012, 129: 160 – 168

Papillion P, Wong L, Waldrop J, Sargent L, Brzezienski M, Kennedy W, Rehm J.

Infrared surface temperature monitoring in the postoperative management of free tissue transfers, *Canadian Journal of Plastic Surgery* 2009, 17: 97 – 101

Pargger H, Studer W, Rüttimann U. Volumentherapie bei hypotensiven Traumapatienten, *Schweizer medizinische Wochenschrift* 2000, 130: 1509 – 1515

Patel A, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of 6 % tetrastarch (hydroxyethyl starch 130/04 or 0.42) for severe sepsis reporting mortality: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine* 2013, 39: 811 – 822

Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, Madsen KR, Møller MH, Elkjær JM, Poulsen LM, Bendtsen A, Winding R, Steensen M, Berezowicz P, Sørensen P, Bestle M, Strand K, Wiis J, White JO, Thornberg KJ, Quist L, Nielsen J, Andersen LH, Holst LB, Thormar K, Kjældgaard A-L, M.D., Maria L. Fabritius, Mondrup F, Pott FC, Møller TP, Winkel P, Wetterslev J. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *The New England Journal of Medicine* 2012, 367: 124 – 134

Peter FW, Büttemeyer R, Vogt PM, Hussmann J, Steinau HU. Thrombose- und Gewebeschutz in der Mikrovaskularchirurgie – Eine Übersicht. *Zentralblatt für Chirurgie* 1997, 122: 844 – 851 a

Peter FW, Franken RJPM, Wang WZ, Anderson GL, Schuschke DA, O'Shaughnessy M, Steinau HU, Barker JH. The effect of low dose Aspirin on thrombus formation at arterial and venous microanastomoses and on the microcirculation. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1997, 99: 1112 – 1121 b

Reinhart K, Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Deufel T, Hartog C, Gerlach H,

Stüber F, Volk HD, Quintel M, Loeffler M. Study protocol of the VISEP study. *Anaesthesist* 2008, 57: 723 – 728

Ridha H, Jallali N, Butler PE. The use of dextran post free tissue transfer. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 2006, 59: 951 – 954

Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977: 466 – 469

Ritter EF, Cronan JC, Rudner AM, Serafin D, Klitzman B. Improved microsurgical anastomotic patency with low molecular weight heparin. *Reconstructive Microsurgery* 1998, 14: 331 – 336

Rothkopf DM, Chu B, Bern S, May JW. The effect of dextran on microvascular thrombosis in an experimental rabbit model. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1993, 92: 511 – 515

Rozen WM, Whitaker IS, Acosta R. Venous coupler for free-flap anastomosis: outcomes of 1000 cases. *Anticancer Research* 2010, 30: 1293 – 1294

Rudolf J. Hydroxyethyl starch for hypervolemic hemodilution in patients with acute ischemic stroke: a randomized, placebo-controlled phase II safety study. *Cerebrovascular Diseases* 2002, 17: 33 – 41

Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, Pauker SG. Antithrombotic therapy in valvular heart disease - native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004, 126: 457 – 482

Salemark L. International survey of current microvascular practices in free tissue transfer and replantation surgery. *Microsurgery* 1991, 12: 308 – 311

Salemark L, Wieslander JB, Dougan P, Arnljots B. Studies of antithrombotic effects of dextran 40 following microarterial trauma. *British Journal of Plastic Surgery* 1991, 44: 15 – 22

Scheja M, Schuhmann T, Henrich HA. Postischämische Ausschwemmung von freien Sauerstoffradikalen aus dem Skelettmuskel durch Perfusion mit Hydroxyethylstärke-Lösung. Blutverdünnung - Blutersatz; H.A. Henrich, Schmitt + Meyer, Würzburg 1988, 19 – 24

Schick MA, Isbary JT, Stueber T, Brugger J, Stumpner J, Schlegel N, Roewer N, Eichelbroenner O, Wunder C. Effects of crystalloids and colloids on liver and intestine microcirculation and function in cecal ligation and puncture induced septic rodents. *BioMed Central Gastroenterology* 2012, 12: 179

Schimetta W. Therapeutische Hämodilution – eine Übersicht. *Perfusion* 1995, 8: 228 – 246.

Schmid-Schönbein H. Physiologie und Pathophysiologie der Mikrozirkulation aus rheologischer Sicht. *Internist* 1982, 23: 359

Schmidt-Hieber M, Loddenkemper C, Schwartz S, Arntz G, Thiel E, Notter M. Hydrops lysosomal generalisatus – an underestimated side effect of hydroxyethyl starch therapy? *European Journal of Haematology* 2006, 77: 83 – 85

Schmitz M, Riss R, Kneser U, Jokuszies A, Harder Y, Beier JP, Schäfer DJ, Vogt PM, Fansa H, Andree C, Pierer G, Horch RE. Perioperative coagulation management in microsurgery: report of the consensus workshops in the course of the 31st and 32nd Annual Meeting of the German-language Working Group for microsurgery of the peripheral nerves and vessels (DAM) November 2009 in Erlangen and November 2010 in Basel. 2011, 43: 376 – 383

Scholz T, Evans GR. Impact of hypertonic and hyperoncotic saline solutions on ischemia-reperfusion injury in free flaps. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2008, 122: 85 – 94

Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L. Effects of hydroxyethyl starch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001, 357: 911 – 916

Schortgen F, Deye N, Brochard L. Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an international survey. *Intensive Care Medicine* 2004, 30: 2222 – 2229

Schroeder F, Standl TG, Nierhaus A, Burmeister MA, Schulte am Esch J. Tissue oxygenation during acute normovolemic hemodilution with a newly designed hydroxyethyl starch solution in volunteers. *Anesthesiology* 2000, 93: 203

Smit JM, Acosta R, Zeebregts CJ, Liss AG, Anniko M, Hartman EH. Early reintervention of compromised free flaps improves success rate. *Microsurgery* 2007, 27: 612 – 616

Smit JM, Zeebregts CJ, Acosta R, Werker PM. Advancements in free flap monitoring in the last decade: a critical review. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2010, 125: 177 – 185

Söderström T, Svensson H, Koop T, Möller KO. Processing of laser-Doppler signals from free flaps. *Technology and Health Care* 1999, 7: 219 – 23

Standl T, Burmeister MA, Schroeder F, Currlin E, Schulte J, Freitag M, Schulte J. Hydroxyethyl starch (HES) 130/0,4 provides larger and faster increases in tissue oxygen tension in comparison with prehemodilution values than HES 70/0,5 or HES 200/0,5 in volunteers undergoing acute normovolemic hemodilution. *Anesthesia & Analgesia* 2003, 96: 936 – 943

Steinau HU, Biemer E. Plastisch-chirurgische Rekonstruktionsmöglichkeiten bei gliedmassenerhaltender Resektion maligner Weichgewebstumoren der Extremitäten. *Chirurg* 1985, 56: 741 – 745

- Sturzenegger M, Böhler U.** Akute Durchblutungsstörungen als Komplikationen von Replantationen und Revaskularisationen im Digitalbereich. Handchirurgie, Mikrochirurgie, Plastische Chirurgie 1990, 22: 39 – 45
- Thews G, Mutschler E, Vaupel P.** Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1999: 217
- Treib J, Haaß A, Pindur G et al.** Influence of intravascular molecular weight of hydroxyethyl starch on platelets. European Journal of Haematology 1996, 56: 168 – 172
- Treib J, Haaß A.** Rheologische Eigenschaften von Hydroxyethylstärke. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1997, 122: 1319 – 1322
- Vane JR, Aenggaard EE, Botting RM.** Regulatory functions of the vascular endothelium. New England Journal of Medicine 1990, 323: 27 – 36
- Varga R, Török L, Szabó A, Kovács F, Keresztes M, Varga G, Kaszaki J, Boros M.** Effects of colloid solutions on ischemia-reperfusion-induced periosteal microcirculatory and inflammatory reactions: comparison of dextran, gelatin, and hydroxyethyl starch. Critical Care Medicine 2008, 36: 2828 – 2837
- Vane JR, Flower RJ, Botting RM.** History of aspirin and its mechanism of action, Stroke 1990, 21: 12 – 23
- Veravuthipakorn L, Veravuthipakorn A.** Microsurgical free flap and replantation without antithrombotic agents. Journal of the Medical Association of Thailand 2004, 87: 665 – 669
- Vilkki SK.** Postoperative skin temperature dynamics and the nature of vascular complications after replantation. Scandian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery 1982, 16: 151 – 155
- Vos SC, Hage JJ, Woerdeman LA, Noordanus R.** Acute renal failure during dextran-40 antithrombotic prophylaxis: report of two microsurgical cases. Annales of Plastic Surgery 2002, 48: 193 – 196
- Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, Opitz J.** Hydroxyethyl starch (HES) [130/0.4], a new HES specification: pharmacokinetics and safety after multiple infusions of 10% solution in healthy volunteers. Drugs in R&D 2003, 17: 149 – 157
- Weiland AJ, Villarreal-Rios A, Kleinert HE, et al.** Replantation of the digits and hands: Analysis of surgical technique and functional results in 71 patients with 86 replantations. Journal of Hand Surgery 1977, 2: 1 – 4
- Weiss HJ.** The effect of clinical dextran on platelet aggregation, adhesion and ADP release in man: in vivo and in vitro studies. The Journal of laboratory and clinical medicine 1967, 67: 37 – 46

- Weisshaar E, Iro H, Zenk J.** Hydroxyethylstarch-induced pruritus: an underestimated side effect of its application also in ENT diseases. *Laryngorhinootologie* 2009, 88: 604 – 608
- Wiedermann CJ.** Complications of hydroxyethyl starch in acute ischemic stroke and other brain injuries. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis* 2003, 17: 225 – 228
- Wiedermann CJ.** Hydroxyethyl starch – can the safety problems be ignored? *Wiener Klinische Wochenschrift* 2004, 116: 583 – 594
- Wittbrodt P, Haase N, Butowska D, Winding R, Poulsen JB, Perner A.** Quality of life and pruritus in patients with severe sepsis resuscitated with hydroxyethyl starch long-term follow-up of a randomised trial. *Critical Care* 2013, 17: R58
- Woessner R, Grauer MT, Dieterich HJ, Bepperling F, Baus D, Kahles T, Georgi S, Bianchi O, Morgenthaler M, Treib J.** Influence of a long-term, high-dose volume therapy with 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 or crystalloid solution on hemodynamics, rheology and hemostasis in patients with acute ischemic stroke. Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis* 2003, 17: 121 – 126
- Wieslander JB, Dougan P, Stjernquist U, Aberg M, Bergentz SE.** The influence of dextran and saline solution upon platelet behavior after microarterial anastomosis. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1986, 186: 256 – 262
- Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D.** Localization of tissue factor in the normal vessel wall and the atherosclerotic plaque. *Proceedings of the National Academies of Science* 1989, 86: 2839 – 2843
- Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ.** Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a metaanalysis of postoperative bleeding. *The Annals of Thoracic Surgery* 2001, 72: 527 – 533
- Winkelmayer WC, Glynn RJ, Levin R, Avorn J.** Hydroxyethyl starch and change in renal function in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Kidney International* 2003, 64: 1046 – 1049
- Xipoleas G, Levine E, Silver L, Koch RM, Taub PJ.** A survey of microvascular protocols for lower-extremity free tissue transfer I: perioperative anticoagulation. *Annals of Plastic Surgery* 2007, 59: 311 – 315
- Xipoleas G, Levine E, Silver L, Koch RM, Taub PJ.** A survey of microvascular protocols for lower extremity free tissue transfer II: postoperative care. *Annals of Plastic Surgery* 2008, 61:280 – 284
- Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, Fergusson DA.** Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute

kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 2013, 309: 678 – 688

Zhang T, Lubek J, Salama A, Caccamese J, Coletti D, Dyalram D, Ord R. Venous anastomoses using microvascular coupler in free flap head and neck reconstruction. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2012, 70: 992 – 996

Zhao L, Wang B, You G, Wang Z, Zhou H. Effects of different resuscitation fluids on the rheologic behavior of red blood cells, blood viscosity and plasma viscosity in experimental hemorrhagic shock. *Resuscitation* 2009, 80: 253 – 258

Zikria BA, Subbarao C, Oz MC, Popilkis SJ, Sachdev R, Chauhan P, Freeman HP, King TC. Hydroxyethyl starch macromolecules reduce myocardial reperfusion injury. *Archives of Surgery* 1990, 125: 930 – 934

Tab. 7.1: Referenzwerte der Laborparameter

Parameter	Einheit	männlich		weiblich	
		min.	max.	min.	max.
Hämoglobin	g/dL	14	18	14	18
Hämatokrit	%	38	52	38	52
Natrium	mmol/L	135	145	135	145
Kalium	mmol/L	3.5	5	3.5	5
Chlorid	mmol/L	95	110	95	110
Erythrozyten	$10^6/\mu\text{L}$	4.5	6.3	4.5	6.3
Leukozyte	$10^3/\mu\text{L}$	4	11	4	11
Thrombozyten	$10^3/\mu\text{L}$	150	400	150	400
Quick	%	70	120	70	120
PTT	sec	24	42	25	42

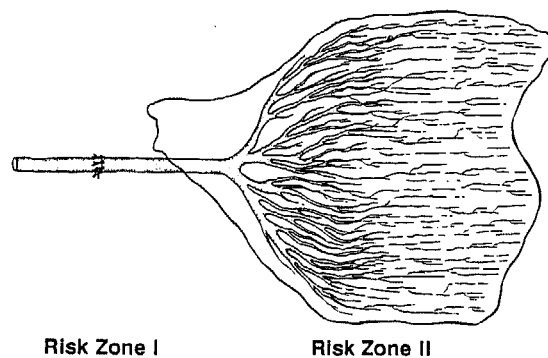


Figure 1. Risk zones for thrombosis in microsurgery. Risk zone I: Platelets and fibrin deposit at the site of the microvascular anastomosis, which is at risk for total occlusion. In the absence of total occlusion, the anastomosis serves as the source of platelet/fibrin emboli, which are delivered to risk zone II. Risk zone II: The downstream microcirculation filters emboli emanating from the upstream anastomosis. In addition, the downstream microcirculation responds to vasoactive platelet products and is at risk for microscopic vasospasm.

Abb. 1: Risikozonen in der Mikrovaskularchirurgie: Anastomose und Endstrombahn des transportierten Gewebes

3.2 Einschlusskriterien

Die Untersuchung erfolgt bei

- männlichen und weiblichen Patienten
- im Alter von 18 bis 65 Jahren,
- die sich Operationen unterziehen müssen, bei denen mikrochirurgische arterielle Anastomosen hergestellt werden,
- bei denen das Transplantat bzw. Retransplantat über ein ausreichendes großes Areal für die Durchführung der vorgesehenen Messungen verfügt.

3.3 Ausschlusskriterien

- Polytrauma
- systemische Hauterkrankungen (z. B. Lupus erythematodes)
- periphere arterielle Verschlusskrankheit Grad III
- Raynaud Syndrom
- mikroangiopathische Störungen
- Analgesierung mit Opiaten
- anamnestische bekannte Gerinnungsstörung (von Willebrand Syndrom, Hämophilie)
- therapiepflichtige akute oder chronische Niereninsuffizienz
- manifeste Herzinsuffizienz (NYHA > II)
- bekannte Allergie gegen Hydroxyethylstärke oder Dextran
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung
- fehlende Einverständniserklärung
- allgemeine Kontraindikation für den Volumenersatz (z. B. Hyperhydratation, Hypervolämie)
- Suchterkrankungen, Depressionen, fehlende Zuverlässigkeit bzw. fehlendes Verständnis für Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung oder die Anweisungen des Prüfarztes

Abb. 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einwilligungserklärung**zur****klinischen Untersuchung:**

„Vergleich von Hydroxyethylstärke und Dextran zur rheologischen Behandlung bei Operationen mit mikrochirurgischen Gefäßanastomosen“

Studiennr.: BBM DE-0284

Patient: _____ Geb.-Datum: _____
(Name, Vorname)

Ich bin durch den unterzeichnenden Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Untersuchung informiert worden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, alle Fragen, die mich interessierten, zu stellen. Sie wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich wurde insbesondere auch darüber informiert,

- daß für mich für die Dauer der Untersuchung ein gesetzlich vorgeschriebener Versicherungs- schutz abgeschlossen wurde;
- daß ich eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Untersuchung eingetreten sein könnte, einem der betreuenden Ärzte unverzüglich anzeigen muß;
- daß die bei der klinischen Untersuchung erfolgten Aufzeichnungen meiner Krankheitsdaten unter Wahrung des Datenschutzes zur Überprüfung an den Hersteller der Arzneimittel oder an die zuständige Überwachungsbehörde(n) weitergegeben werden können;
- daß zur Kontrolle des korrekten Ablauf der klinischen Untersuchung ein Mitarbeiter des Herstellers der Arzneimittel (B. Braun Melsungen AG), und /oder der zuständigen

Überwachungsbehörde meine anonym erfaßten Krankheitsdaten mit den Original-
eintragungen in der Krankenakte vergleichen kann;

- daß meine Krankheitsdaten anonym behandelt werden und daß ich in keiner Veröffentlichung, die mit dieser klinischen Untersuchung in Zusammenhang steht, zu identifizieren sein werde;
- daß ich meine Zustimmung zur Teilnahme an dieser klinischen Untersuchung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für meine weitere Behandlung widerrufen kann.

Ich bin mit der Teilnahme an der Untersuchung einverstanden und habe keine weiteren Fragen mehr.
Auf Wunsch wird mir eine Kopie dieser Einwilligungserklärung zur Verfügung gestellt.

Aufklärender Arzt:

Patient:

(Ort, Datum)

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

(Unterschrift)

Patienteninformation
zur
klinischen Prüfung

**„Vergleich von Hydroxyethylstärke und Dextran zur rheologischen Behandlung
bei Operationen mit mikrochirurgischen Gefäßanastomosen“**

Studiennr.: BBM DE-0284

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir gehören zu dem Ärzteteam, von dem Sie im Rahmen Ihrer bevorstehenden Operation betreut werden. Bei Patienten wie Ihnen würden wir gern einige Untersuchungen, eine

sog. „klinische Prüfung“, durchführen und wir möchten Sie daher bitten, an der beabsichtigten Prüfung teilzunehmen. Damit Sie entscheiden können, ob Sie dies wollen oder nicht, informieren wir Sie hiermit über Sinn und Zweck der Prüfung.

Allgemeiner Hintergrund:

Wir haben Sie ausgewählt, weil Sie gegen Ende Ihrer Operation und an den Tagen danach Infusionen eines sog. „Volumenersatzmittels“ benötigen. Dieses Volumenersatzmittel dient dazu, die Gefäßverbindungen offen zu halten, die in dem Operationsgebiet hergestellt wurden. Als solche Volumenersatzmittel werden heute vorzugsweise Lösungen verwendet, die im Prinzip schon lange bekannt und in der Klinik eingeführt sind. Sie enthalten Substanzen pflanzlichen Ursprungs, nämlich chemisch oder biotechnologisch veränderte Stärkeprodukte, damit sie für die beabsichtigten medizinischen Verwendungszwecke besser geeignet sind. Die Namen dieser Substanzen lauten HES (= Hydroxyethylstärke) bzw. Dextran. Wir möchten nun herausfinden, ob es nach Operationen wie der Ihren vorteilhafter ist,

eine HES-Lösung oder eine Dextranlösung zu den erforderlichen Infusionen zu verwenden.

Zu diesem Zweck sollen von insgesamt 50 Patienten, die Volumenersatzlösungen zum Offenhalten der Gefäßverbindungen benötigen, 25 Patienten die eine Lösung und 25 Patienten die andere Lösung erhalten. Die Prüfung ist so angelegt, daß der Zufall entscheidet, welcher Patient welche Lösung erhält; zusätzlich werden die Lösungen unter einer verdeckten Kennzeichnung verabreicht, so daß weder die Patienten noch die Ärzte wissen, welcher Patient HES oder Dextran bekommt. Dies wird erst nach Abschluß der klinischen Prüfung anhand der verdeckten Kennzeichnungen festgestellt. Klinische Prüfungen, die so aufgebaut sind, nennt man „randomisierte“ (d.h. mit zufälliger Auswahl arbeitende) „Doppelblindstudien“ (doppelblind, weil weder Patient noch Arzt zunächst wissen, welches Präparat gerade verabreicht wird). Durch diese beiden Maßnahmen, die zufällige Zuteilung und die verdeckte Kennzeichnung der Lösungen, soll verhindert werden, daß die Untersuchungsergebnisse infolge einer eventuellen Voreingenommenheit der Untersucher beeinflußt werden.

Vorgesehene Maßnahmen:

Wenn Sie an der klinischen Prüfung teilnehmen, werden wir Ihnen also gegen Ende der Operation und an den ersten 5 Tagen danach Infusionen der einen oder anderen Lösung verabreichen. Auch im Rahmen ihrer „normalen“ Behandlung – d.h. außerhalb einer klinischen Prüfung – würden Sie eine dieser Lösungen, üblicherweise die Dextranlösung als Infusion erhalten. Auch die Untersuchungen, die wir im Rahmen der klinischen Prüfung durchführen möchten, unterscheiden sich praktisch nicht von den Untersuchungen, die im Rahmen der normalen Therapie erforderlich sind. Es handelt sich um Untersuchungen der Kreislauffunktion und um Blutuntersuchungen. Der Unterschied zur routinemäßigen Durchführung dieser Untersuchungen besteht darin, daß sie zu genau festgelegten standardisierten Zeitpunkten vorgenommen werden und daß die Blutentnahmen etwas häufiger als üblich erfolgen. Um Sie dafür nicht jedesmal „pieksen“ zu müssen, werden wir Ihnen eine Verweilkanüle legen, so daß die mit den Blutentnahmen verbundene Belästigung minimal bleibt. Zusätzlich ist vorgesehen, den Blutfluss im Bereich der Gefäßverbindungen mit apparativen Methoden zu bestimmen. Diese Methoden sind nicht invasiv, d. h. es ist dazu kein Eindringen in den Körper erforderlich. Statt dessen erfolgen die Untersuchungen mit Hilfe von Sensoren, die von außen an die betreffende Körperregion angelegt werden. Schmerzen treten dabei nicht auf.

Risiken und Nebenwirkungen:

Wir möchten Sie auch über die Risiken informieren, denen Sie durch Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung ausgesetzt sind. In diesem Zusammenhang sind die Nebenwirkungen zu erwähnen, die - wie bei jedem Medikament - auch bei Volumenersatzlösungen auftreten können. Es handelt sich hauptsächlich um allergische Reaktionen, die von harmlosen Hautrötungen über Juckreiz bis zu Verkrampfungen der Atemwege reichen können. Wenn solche allergische Reaktionen, die sehr selten sind (Häufigkeit des Auftretens: kleiner als 0.1%), auftreten, geschieht dies in aller Regel gleich zu Beginn der Infusion, und es ist sichergestellt, daß solche Reaktionen sofort erkannt und entsprechend behandelt werden können. Außerdem erhalten Sie vor der ersten Infusion eine Spritze mit einem Medikament, das den allergischen Reaktionen vorbeugt. Als weitere Nebenwirkungen von Volumenersatzlösungen sind mögliche Störungen der Blutgerinnung und Hautreaktionen (Juckreiz) zu nennen. Zu beiden Erscheinungen

kommt es im allgemeinen nur nach höheren Dosierungen, als sie bei Ihnen vorgesehen sind. Das Risiko für das Auftreten dieser Störungen ist also sehr gering.

Alles in allem gehen die Risiken und Nebenwirkungen nicht über die Risiken und Nebenwirkungen hinaus, die dann vorhanden wären, wenn Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnähmen, da Sie bei „normaler“ Behandlung - wie schon gesagt - ja ebenfalls ein Volumenersatzmittel erhalten würden.

Vorteile der Teilnahme an der klinischen Prüfung:

Die Teilnahme an der klinischen Prüfung wird Ihnen – abgesehen von einer besonders gründlichen Überwachung und Betreuung – keine unmittelbaren Vorteile einbringen. Die Untersuchungen dienen vor allem dazu, daß Erkenntnisse gewonnen werden, die künftigen Patienten zugute kommen sollen.

Alternativen:

Die Teilnahme an der klinischen Prüfung ist freiwillig. Sie können die Teilnahme an dieser Untersuchung ablehnen oder eine bereits gegebene Zustimmung zur Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen, ohne daß Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere Behandlung entstehen.

Weitere Informationen:

Die klinische Prüfung erfolgt unter Beachtung der Vorschriften des Arzneimittelgesetzes der Bundesrepublik Deutschland, der Erklärung des Weltärztebundes von Helsinki und der Richtlinien der Europäischen Gemeinschaft zur Durchführung klinischer Prüfungen. Eine unabhängige Ethikkommission (Ethikkommission der Medizinischen Universität zu Lübeck), die besonders auf den Schutz des Patienten und die Wahrung seiner Rechte achtet, hat die Untersuchung begutachtet und genehmigt.

Im Rahmen der klinischen Prüfung sind Sie entsprechend den gesetzlichen Bestimmungen (Arzneimittelgesetz der Bundesrepublik Deutschland) versichert. Diese Versicherung wurde vom Hersteller der Stärkepräparate beim Gerling-Konzern für Sie abgeschlossen (Versicherungs-Schein Nr. 70-005201092-0). Beachten Sie bitte, daß Sie sich während der klinischen Prüfung weiteren medizinischen Behandlungen – außer in Notfällen – nur in Absprache mit einem Sie betreuenden Arzt unterziehen dürfen. Andernfalls gefährden Sie Ihren Versicherungsschutz. Melden Sie bitte Gesundheitsschädigungen, die als Folge der klinischen Prüfung

eingetreten sein könnten, unverzüglich den Ärzten, von denen Sie betreut werden.

Die Ärzte verfügen auch über eine Kopie der Versicherungsbedingungen, die Sie auf Wunsch einsehen können.

Ihre Krankheitsdaten unterliegen selbstverständlich der ärztlichen Schweigepflicht. Alle für die

Auswertung der klinischen Prüfung erforderlichen medizinischen Befunde und sonstigen Daten werden anonym erfaßt und bearbeitet.

Zur Kontrolle des korrekten Ablaufs der klinischen Prüfungen dürfen Mitarbeiter des Herstellers der Stärkepräparate oder der Arzneimittel-Überwachungsbehörden Ihre anonym erfaßten Daten

mit den Eintragungen in der Krankenakte vergleichen. Es kann der Fall eintreten, daß Ihre während der klinischen Prüfung erhobenen Daten zur Überprüfung an den Hersteller der Lösungen, die zuständigen Überwachungsbehörden oder die zuständige Bundesoberbehörde weitergegeben werden. Es ist sichergestellt, daß Sie in keiner wissenschaftlichen Veröffentlichung, die mit dieser klinischen Prüfung im Zusammenhang steht, zu identifizieren sein werden.

Falls Sie weitere Fragen zu der klinische Prüfung haben, stehen Ihnen die betreuenden Ärzte

(Herr Professor Dr. med. Stock, Herr Oberarzt Dr. med. Deiler, Herr Dr. med. Zulkowski) jederzeit zur Verfügung.

Wenn Sie bereit sind an der klinischen Prüfung teilzunehmen, bitten wir Sie um Zustimmung durch ihre Unterschrift. Falls Sie augenblicklich nicht in der Lage sind, schreiben zu können, genügt Ihre mündliche vor Zeugen abgegebene Zustimmung. Wir bedanken uns für Ihre verständnisvolle Mithilfe.

Für die betreuenden Ärzte:

.....

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt zunächst Herrn Dr. René Zulkowski und Prof. Dr. Dr. Wolfgang Stock post mortem (ehemals Klinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie, Ludwig-Maximilians-Universität, München) für die Bereitstellung des Themas und die zur Verfügung gestellten erforderlichen Materialien sowie Räumlichkeiten. Lieber Rene, danke für Dein Engagement nicht zuletzt bei der Rettungsaktion der Standard- und Prüfpräparate vor dem Müllcontainer. Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Mitdotorandin Pheline Düssel bedanken für die Einführung in die Thematik und ihr Durchhaltevermögen.

Bei der vorliegenden Multicenter Studie war an der Ausarbeitung der Dissertationsarbeit im Wesentlichen Prof. Dr. Karl-Friedrich Klotz (Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck) beteiligt. Vielen Dank für den unermüdlichen Einsatz in den letzten Jahren. Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung möchte ich mich bei Prof. Dr. Michael Hüppe (Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck) bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei einem guten Freund und Mentoren PD Dr. Faysal Wadouh bedanken. Du hast dieser Arbeit wichtige Anregungen gegeben und bist mir immer ein wertvoller Ratgeber gewesen. Danke.

Danken möchte ich auch Daniel Werner, Fabian Müller, Alexandra Ebert-Wudi und Julia Enders für die Unterstützung bei Excel, Word und den Irrwegen des Mac. Dr. Christina Bossler möchte ich für das Korrekturlesen und das Zuhören danken.

Vielen Dank für die liebevolle moralische Unterstützung an meinen Lebensgefährten und Leidensgenossen in gleicher Mission Emmerich Daseking. Ebenfalls möchte ich meiner Mutter Dr. Renate Kiefer-Land und meinem Bruder Felix Kiefer für die Unterstützung danken.

Zuletzt gilt mein besonderer Dank allen Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben und Mitarbeitern der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität (München), die mich unterstützt haben sowie der Firma Braun Melsungen.