

Aus der Klinik und Poliklinik  
für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Universität Rostock  
(Direktorin: Prof. Dr. med. G. Nöldge-Schomburg)  
und der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Rostock  
(Direktor: Prof. Dr. med. O. Hakenberg)

**Klinische Studie zur Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung am  
Ileumkonduit nach radikaler Zystektomie**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von  
**Meike Pflüger**  
geb. am 30.04.1985 in Güstrow

Rostock, 2013

Dekan: Prof. Dr. med. E. Reisinger

1.Gutachter: Prof. Dr. med. T.W.L Scheeren, Klinik für Anästhesiologie, Universität Groningen

2.Gutachter: Prof. Dr. med. O. Hakenberg, Urologische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock

3.Gutachter: Prof. Dr. med. M. Fröhner, Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

Datum der Einreichung: 15. Oktober 2013

Datum der Verteidigung: 10. Juni 2014

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Grundlagen.....	3
2.1	Das Harnblasenkarzinom .....	3
2.1.1	Epidemiologie .....	3
2.1.2	Pathologie und Histologie .....	5
2.2	Die radikale Zystektomie .....	6
2.3	Das Ileumkonduit.....	7
2.3.1	Indikation zur Anlage des Ileumkonduits.....	7
2.3.2	Der Ablauf der Operation .....	9
2.3.3	Perioperative Komplikationen .....	10
2.4	Die Gefäßversorgung des Ileums.....	11
2.5	Die Mikrozirkulation .....	12
2.5.1	Anatomie.....	12
2.5.2	Bedeutung der Mikrozirkulation für die Krankheitsentstehung .....	13
3	Material und Methoden.....	15
3.1	Patientenkollektiv.....	15
3.2	Das Messgerät .....	15
3.3	Die Messprinzipien .....	17
3.3.1	Die Weißlicht-Spektroskopie .....	17
3.3.2	Die Laser-Doppler-Spektroskopie .....	19
3.3.3	Aufbau des O2C .....	21
3.3.4	Studienablauf.....	23
3.4	Statistik.....	25
4	Ergebnisse .....	26
4.1	Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation.....	26

4.1.1	Vergleich von drei verschiedenen Messorten intraoperativ .....	26
4.1.2	Vergleich von drei verschiedenen Messorten postoperativ .....	27
4.1.3	Vergleich der Variablen intra- und postoperativ .....	29
4.1.4	Beispielhafte postoperative Messungen .....	31
4.1.5	Vergleich der Messwerte für Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung von Mundschleimhaut und Ileumkonduit .....	32
4.2	Hämodynamik im Bereich der Makrozirkulation des Patientenkollektivs .....	32
4.3	Postoperative Komplikationen .....	33
4.3.1	Vergleich der Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung zwischen Patienten mit postoperativen Komplikationen und ohne Komplikationen .....	34
4.3.2	Wundinfektion und Wunddehiszenz .....	36
4.3.3	Stomaneuanlage .....	37
4.4	Einfluss verschiedener Faktoren auf die Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung .....	38
4.4.1	ASA-Status .....	39
4.4.2	Alter .....	40
4.4.3	Body-Mass-Index (BMI) .....	42
4.4.4	Komorbiditäten .....	44
4.5	Einfluss anderer Faktoren auf die Parameter der Mikrozirkulation .....	46
4.6	Korrelationen .....	48
5	Diskussion .....	49
5.1	Verwendete Methode .....	49
5.2	Intraoperative Messwerte .....	51
5.3	Intra- und postoperative Verlaufsmessungen .....	53
5.4	Vergleich der Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung von Mundschleimhaut und Ileum .....	54
5.5	Alter .....	56
5.6	Einfluss von Komorbiditäten auf die Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung .....	57

5.7	Einfluss des BMI auf die Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation.....	58
5.8	Einfluss anderer Parameter.....	59
5.9	Komplikationen.....	60
6	Zusammenfassung.....	63
7	Literaturverzeichnis.....	65
8	Anhang.....	74
9	Thesen.....	76

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die 10 häufigsten Krebsarten und die geschätzte Zahl der Neuerkrankungen in den USA 2008 .....	4
Abbildung 3: TNM-Klassifikation des Urothelkarzinoms der Harnblase .....	5
Abbildung 4: Gefäßversorgung der Ileo-zökalregion 1= A.mesenterica sup., 2= Aa.ileales, 3= Ileum, 4=Zökum, 5= A.ileocolica .....	11
Abbildung 5: Die Gefäße der Mikrozirkulation .....	13
Abbildung 6 Histologie der Tumoren bei den untersuchten Patienten .....	16
Abbildung 7: Das O2C-Gerät.....	15
Abbildung 8: Absorptionseigenschaften des Hämoglobins in Abhängigkeit des Oxygenierungsgrads .....	19
Abbildung 9: Prinzip der Laser Doppler Flowmetrie.....	19
Abbildung 10: Funktionsweise des O2C Darstellung der simultanen Anwendung der Weißlicht-Spektroskopie und der Laser-Doppler-Spektroskopie .....	21
Abbildung 11: die Sondentypen, links: Mikrosonde LM-10, rechts: Flachsonde LF-1 .....	22
Abbildung 12: Bildschirmansicht des O2C im Darstellungsmodus .....	23
Abbildung 13: a Das Ileumkonduit 11.podtoperativen Tag mit Urostomiebeutel; b Messpunkt zentral; c Messpunkt peripher .....	25
Abbildung 14: Darstellung der $\mu\text{HbO}_2$ intraoperativ, Messorte Zentral, Peripher 1 und Peripher 2.....	27
Abbildung 15: Darstellung $\mu\text{HbO}_2$ postoperativ, Messorte Zentral, Peripher 1 und Peripher 2.....	29
Abbildung 16: Postoperative Messungen im Verlauf; Beispiel 1: vor der gestrichelten Linie 8.Tag postoperativ, nach der Linie 12.Tag postoperativ; Beispiel 2: vor der gestrichelten Linie 9.Tag postoperativ, nach der gestrichelten Linie 23.Tag postoperativ.....	31
Abbildung 17: Darstellung der prozentualen Verteilung der häufigsten postoperativen Komplikationen im untersuchten Patientenkollektiv (n=52) .....	34
Abbildung 18; Darstellung des Flow in der postoperativen Messung bei Patienten mit und ohne postoperative Komplikation.....	35
Abbildung 19: Darstellung der intraoperativen $\mu\text{HbO}_2$ bei Patienten mit und ohne Wundinfektion, sowie bei Patienten mit und ohne Wunddehiszenz.....	36

Abbildung 20: Vergleich der intraoperativen relativen Hämoglobinkonzentration (rHb) bei Patienten mit Stomaneuanlage (ja) und Patienten ohne Stomaneuanlage (nein)	38
Abbildung 21: Darstellung der Anzahl der Patienten in den einzelnen ASA-Gruppen	39
Abbildung 22: Lineare Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und der intraoperativen relativen Hämoglobinkonzentration (rHb)	41
Abbildung 23: Lineare Korrelation zwischen dem BMI und der postoperativen $\mu\text{HbO}_2$	44
Abbildung 24: intraoperative $\mu\text{HbO}_2$ bei Patienten ohne Bluttransfusion (0) und mehr als 3 EKs.	47
Abbildung 25: Lineare Korrelation zwischen der intraoperativen $\mu\text{HbO}_2$ und dem rHb	48

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristik des Patientenkollektivs.....	17
Tabelle 2: intraoperative Messwerte von Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation an drei verschiedenen Messorten des Ileumkonduits.....	27
Tabelle 3: Darstellung der Parameter für Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation an drei verschiedenen Messorten postoperativ .....	28
Tabelle 4: Vergleich der Variablen $\mu\text{HbO}_2$ , rHb, Flow und Velocity intraoperativ und postoperativ am Messort Zentral, Peripher 1 und Peripher 2 .....	30
Tabelle 5: Vergleich der Variablen $\mu\text{HbO}_2$ , rHb, Flow und Velocity zwischen der Messsonde am Ileum und der Messsonde in der Mundschleimhaut .....	32
Tabelle 6: intraoperativ bestimmte Parameter der Makrozirkulation.....	33
Tabelle 7: intraoperative Blutgasanalysen des Patientenkollektivs.....	33
Tabelle 8: intraoperative und postoperative Messwerte der Mikrozirkulation bei Patienten mit und ohne postoperative Komplikationen.....	35
Tabelle 9: Vergleich der postoperativen Messwerte bei Patienten mit und ohne Wundinfektion oder Wunddehiszenz .....	37
Tabelle 10: Darstellung der intraoperativen und postoperativen Parameter der Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung bei Patienten mit ASA 2 und ASA 3 oder 4 Status .....	40
Tabelle 11: Vergleich der Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation bei Patienten <70Jahre (Altersgruppe 1) und Patienten > 70 Jahre (Altersgruppe 2) .....	41
Tabelle 12: intraoperative und postoperative Messwerte der Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation bei Patienten mit Normalgewicht (BMI 18,5-24,9) und Übergewicht (BMI 25-29,9).....	42
Tabelle 13: intraoperative und postoperative Messwerte der Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation bei Patienten mit Normalgewicht und Adipositas Grad 1 .....	43
Tabelle 14: intraoperative Messwerte der Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation bei Patienten mit (Ja) und ohne (Nein) arteriellen Hypertonus .....	45
Tabelle 15 Anzahl der postoperativ durchgeführten Bluttransfusionen bei Patienten mit KHK und ohne KHK.....	45
Tabelle 16: intraoperative Messwerte bei Patienten mit KHK (Ja) und ohne KHK (Nein).....	46

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ASA	American Society of Anesthesiologists
AU	Arbitrary Unit
BMI	Body-Mass-Index
cm	Zentimeter
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
d.h.	das heißt
DIEP-Flap	Deep Inferior Epigastric Perforator-Flap
EK	Erythrozytenkonzentrate
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
G <sub>1</sub>	Grading, histologisch: gut differenziert
G <sub>2</sub>	Grading, histologisch: mäßig differenziert
G <sub>3</sub>	Grading, histologisch: undifferenziert
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HK	Hämatokrit
IQR	Interquartilsabstand
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
LxBxH	Länge mal Breite mal Höhe
MAP	mittlerer arterieller Druck
µm	Mikrometer
µmol/l	Mikromol/ Liter
µHbO <sub>2</sub>	Sauerstoffkonzentration des Hämoglobins
min	Minute
mm	Millimeter
MW±SD	Mittelwert± Standardabweichung
Mb.	Morbus
n	Anzahl
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
O <sub>2</sub> C	Oxygen to see (Messgerät)

OP	Operation
OPS-Imaging	Orthogonal Polarization Spectral Imaging
p-Wert	Signifikanzwert
PC	Computer
PDK	Periduralkatheter
pT	postoperatives Tumorstadium
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
rHb	relative Hämoglobinkonzentration
RR	Blutdruck
SaO <sub>2</sub>	Arterielle Sauerstoffsättigung
sup.	superior
Tis	Carcinoma in situ
TNM	Stadieneinteilung von malignen Tumoren
TUR-Blase	Transurethrale Resektion der Harnblase
UICC	Union internationale contre le cancer
VAS	Visuelle Analog Scala
Vergl.	Vergleich
z.B.	zum Beispiel

## 1 Einleitung

Die Mikrozirkulation ist der Ort, an dem der Sauerstoff- und Nährstoffaustausch stattfindet. Die Anordnung der Gefäße der Mikrozirkulation erlaubt einen effizienten Sauerstoffaustausch<sup>1</sup>. Die Perfusion im Bereich der Mikrozirkulation ist nicht direkt von Herzzeitvolumen oder dem systemischen arteriellen Blutdruck abhängig, somit kann sie nicht aus den Parametern der Makrozirkulation abgeleitet werden<sup>2,3</sup>. Trotz guter globaler Perfusion kann es zu einer schlechten Perfusion in peripheren Geweben, v.a. im Darm kommen, da die Splanchnikusdurchblutung infolge von Blutverlust oder Hypotension deutlich reduziert sein kann<sup>4</sup>. Das derzeit intraoperativ verwendete hämodynamische Monitoring betrachtet entweder den der Mikrozirkulation (Gewebe) vorgeschalteten Teil des Blutkreislaufs (z.B. durch Bestimmung der arteriellen Sauerstoffsättigung) oder den ihr nachgeschalteten Anteil des Blutkreislaufs (z.B. durch Bestimmung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung).

In den letzten Jahren gewann die Mikrozirkulation in der medizinischen Forschung in Bezug auf die Krankheitsentstehung immer mehr an Bedeutung. Mikrozirkulationsstörungen wurden beim Diabetes Mellitus, der akuten Pankreatitis, bei entzündlichen Darmerkrankungen, der Sepsis und dem Multiorganversagen nachgewiesen<sup>5</sup>. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass die Mikrozirkulation bei Patienten mit Sepsis verändert ist<sup>3</sup>. Diese Veränderungen waren besonders deutlich bei den Patienten, die die Sepsis nicht überlebt haben<sup>6</sup>. Die Sauerstoffkonzentration variiert von Gewebe zu Gewebe. Sie wird durch Veränderungen des Blutflusses und des Stoffwechsels beeinflusst<sup>7</sup>. Ischämie oder eine inadäquate Perfusion führen zu Degeneration von Gewebe oder Nekrose<sup>8</sup>.

Lange Zeit war es nicht möglich Messungen im Bereich der Kapillaren in vivo oder direkt am Endorgan durchzuführen. Das OPS-Imaging war beispielsweise nur an oberflächlichen Geweben mit dünner Epithelschicht anwendbar, daher wurde es meist in der Mundschleimhaut eingesetzt<sup>3</sup>. Es wurden Messgeräte entwickelt, die es ermöglichen die Parameter der Mikrozirkulation nicht-invasiv zu messen. In der vorliegenden Studie wurde das O2C der Firma Lea genutzt, um die Mikrozirkulation im Bereich des Dünndarms zu messen.

In früheren Studien zur gastralen und intestinalen Perfusion ergab sich ein Zusammenhang zwischen der mukosalen Azidose einerseits und einer erhöhten Mortalität und dem vermehrten Auftreten von postoperativen Komplikationen andererseits<sup>9</sup>. Andere Studiengruppen führten bereits Untersuchungen mittels Weißlichtspektroskopie am Magen-Darm Trakt durch. Sie fanden veränderte Gewebesauerstoffsättigungen in normoxämischen, hypoxämischen und ischämischen Geweben<sup>10</sup>. Postoperative Komplikationen treten häufig nach großen operativen Eingriffen auf. Sie sind einer der Hauptgründe für die postoperative Morbidität und Mortalität<sup>11</sup>. Daher müssen Wege gefunden werden postoperative Komplikationen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln und somit sowohl die Mortalität als auch die Morbidität zu senken.

Die Gewebesauerstoffsättigung ist abhängig vom Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch. Die inadäquate zelluläre Versorgung mit Sauerstoff führt zu Gewebehypoxie. Eine Unterversorgung des Gewebes mit Sauerstoff begünstigt Wundinfektionen und Infektionen im Operationsgebiet. Dies wurde bereits in diversen Studien bewiesen. Neutrophile Granulozyten nutzen Sauerstoffradikale zum Abtöten von Bakterien<sup>12</sup>. Patienten mit niedrigem Sauerstoffpartialdruck im Gewebe haben ein größeres Risiko für Wundinfektionen und Anastomoseninsuffizienzen nach kolorektalen Operationen<sup>13,14</sup>.

Bisher gibt es wenige Untersuchungen zur Gewebesauerstoffsättigung bei anästhesierten und maschinell beatmeten Patienten während einer großen Operation. Wir führten die Untersuchungen an Patienten durch, bei denen eine radikale Zystektomie aufgrund eines Harnblasenkarzinoms nötig war. Bei diesen Operationen werden Darmabschnitte aus der Kontinuität herausgelöst und zur Anlage eines Harnreservoirs verwendet. Hierzu sind multiple intestinale Anastomosen erforderlich.

Wir stellten die Hypothese auf, dass eine intraoperative Verschlechterung der Mikrozirkulation und eine geringe Gewebesauerstoffsättigung das Auftreten von postoperativen Komplikationen vorhersagen kann.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Das Harnblasenkarzinom

#### 2.1.1 Epidemiologie

Der Anteil des Harnblasenkarzinoms an allen malignen Tumoren weltweit beträgt etwa 2-3%<sup>15</sup>. Nach Berichten der WHO handelt es sich um den zweithäufigsten urologischen Tumor, wobei er im Gesamtvergleich aller Tumoren an 11. Stelle steht<sup>16</sup>. Im Jahre 2008 wurden weltweit 386.300 Neuerkrankungen und etwa 150.200 Todesfälle registriert<sup>17</sup>. Bei Männern zählt der Tumor zum vierthäufigsten Malignom (**Abbildung 1**). Die Inzidenz ist abhängig von ethnisch-geographischen Faktoren. Die höchste Inzidenz findet sich in Europa, Nordamerika und Nordafrika (**Abbildung 2**). Afroamerikaner in den USA erkranken seltener (Inzidenz: 17/100.000) als weiße US-Bürger (Inzidenz: 27/100.000)<sup>16</sup>. Nach Angaben des Robert Koch-Instituts beträgt die Neuerkrankungsrate für Männer in Europa 35,7/100.000 und die für Frauen 11,1/100.000. Einer von 23 Männern und eine von 62 Frauen in Deutschland erkranken im Laufe ihres Lebens an einem Harnblasentumor. In Deutschland wurden 2006 27.450 Erkrankungsfälle verzeichnet. Die Inzidenz des Tumors erhöht sich mit steigendem Lebensalter. So liegt das mittlere Erkrankungsalter für Männer in Deutschland bei 72 Jahren und für Frauen bei 74 Jahren<sup>18</sup>. Auch die Letalitätsrate unterliegt ethnisch-geographischen Unterschieden. Unter männlichen Ägyptern ist sie am höchsten (16,3/100.000). Diese ist mehr als viermal so hoch wie die Letalitätsrate in Deutschland (3,5/100.000)<sup>19</sup>.

Ätiologische Risikofaktoren für das Blasenkarzinom sind die berufliche Exposition gegenüber aromatischen Aminen (z.B. 2-Naphthylamin) und das Tabakrauchen. Schätzungen zufolge werden 40-60% aller Blasentumoren bei Männern und 30% bei Frauen durch das Rauchen verursacht<sup>16</sup>. In Europa ist in den letzten Jahren ein Rückgang der Tumormortalität zu verzeichnen. Mögliche Ursachen sind eine Reduzierung beruflicher Noxen, wie z.B. aromatischen Amine und eine Abnahme der Zahl der Raucher<sup>17</sup>.

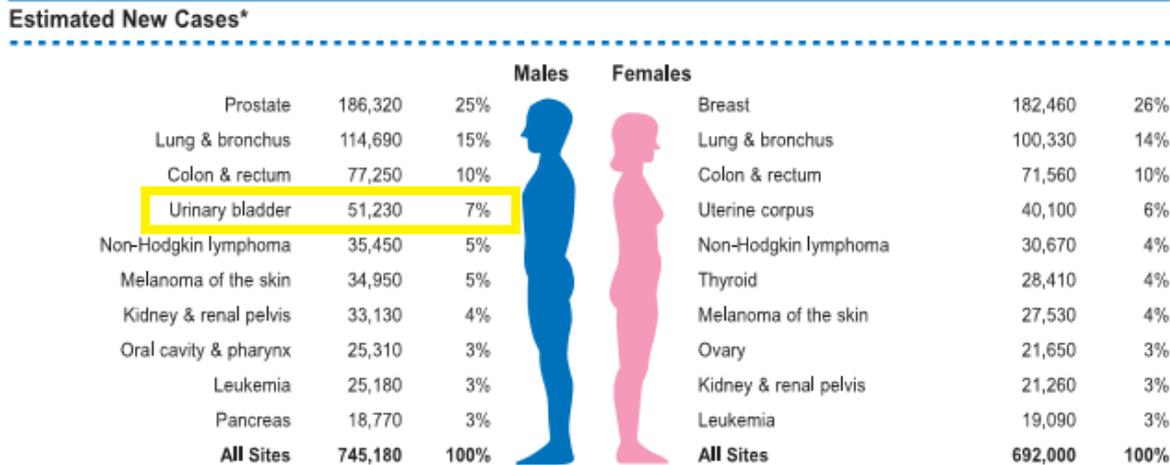


Abbildung 1: Die 10 häufigsten Krebsarten und die geschätzte Zahl der Neuerkrankungen in den USA 2008<sup>20</sup>

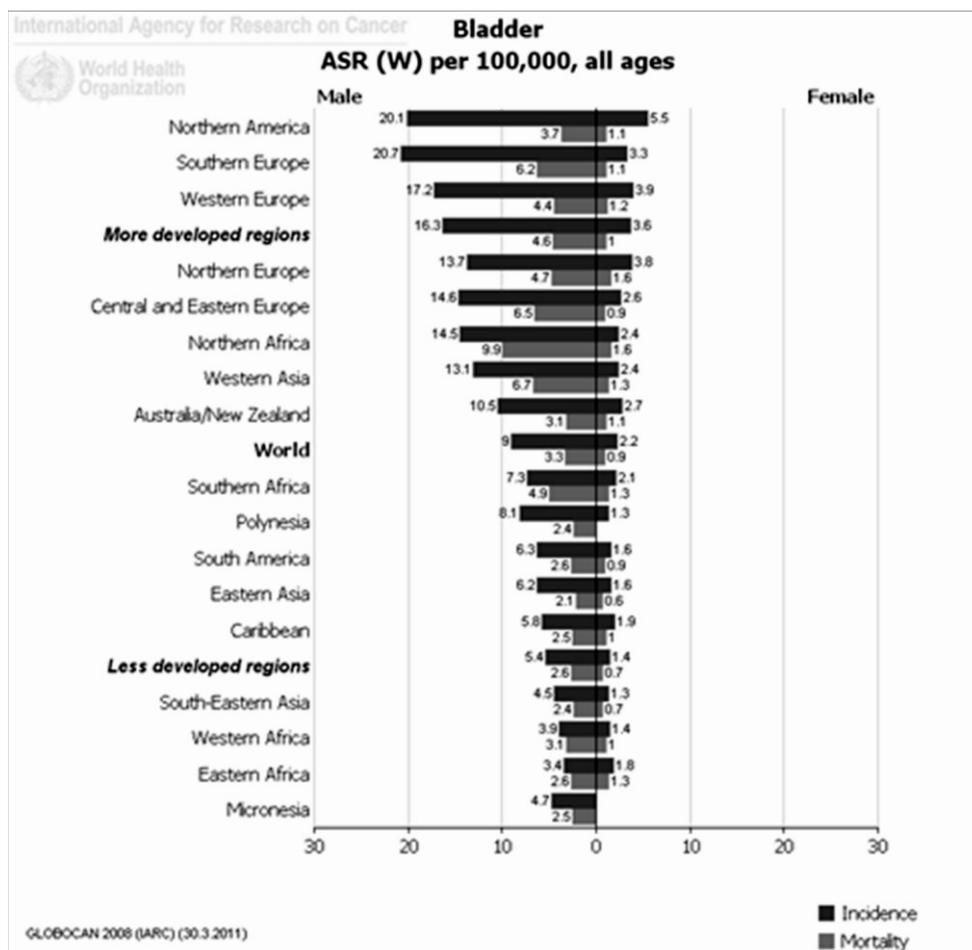


Abbildung 2: Inzidenz und Mortalität des Harnblasenkarzinoms bei Männern und Frauen weltweit<sup>21</sup>

## 2.1.2 Pathologie und Histologie

95% der Tumoren gehen vom Urothel aus, die anderen 5% entfallen auf Adeno- und Plattenepithelkarzinome. Man unterscheidet papilläres von solidem Wachstum. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigen 70-80% der Urotheltumoren ein nichtinvasives Wachstum, welches in 10-15% der Fälle in ein muskelinvasives fortschreitet. Etwa ein Drittel der Tumoren zeigen bereits bei Erstdiagnose eine Muskelinvasion<sup>16,22</sup>. Häufig findet sich bei Blasentumoren ein multifokales Wachstumsmuster, d.h. der Tumor breitet sich gleichzeitig an verschiedenen Stellen des Organs aus<sup>17</sup>. Die Stadieneinteilung des Tumors erfolgt nach der TNM- Klassifikation der UICC (2002, Abbildung 3):

Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis auf einen Primärtumor
Ta	Nicht-invasives <i>papilläres</i> Karzinom
Tis	Carcinoma in situ: bei <i>flachen (nicht-papillären)</i> Tumoren
T1	Tumor infiltriert die Lamina propria
T2	Tumor infiltriert die Muskulatur
T2a	Tumor infiltriert nur die oberflächliche Muskulatur (<50%)
T2b	Tumor infiltriert die tiefe Muskulatur (äussere Hälfte)
T3	Tumor infiltriert das perivesikale Fettgewebe
T3a	Nur mikroskopische Infiltration des Fettgewebes
T3b	Makroskopische Infiltration / extravasikale Tumormasse
T4	Tumor infiltriert Prostata, Uterus, Vagina, Becken- oder Abdominalwand
T4a	Tumor infiltriert Prostata, Uterus, Vagina
T4b	Tumor infiltriert die Becken- oder Abdominalwand
Lymphknotenmetastasen (LK)	
NX	Regionale Lymphknoten nicht untersucht
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in 1 LK, ≤2 cm im grössten Durchmesser
N2	Metastase in 1 LK, >2–5 cm, Metastasen in multiplen LK, keine >5 cm
N3	Metastase(n) >5 cm im grössten Durchmesser
Fernmetastasen	
MX	Präsenz von Fernmetastasen nicht untersucht
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen nachgewiesen

Abbildung 3: TNM-Klassifikation des Urothelkarzinoms der Harnblase<sup>23</sup>

Steht vor dem T in der Tumorklassifikation ein kleines p, basiert die Tumorausdehnung auf dem postoperativen, histopathologischen Befund.

Das Grading des Tumors beschreibt den Differenzierungsgrad des entarteten Gewebes. Im Falle des Urothelkarzinoms der Harnblase entspricht G<sub>1</sub> dem geringsten Grad der Anaplasie, welcher mit der Diagnose Malignom vereinbar ist. Der Differenzierungsgrad G<sub>2</sub> liegt zwischen G<sub>1</sub> und G<sub>3</sub>, wobei G<sub>3</sub> als schwerster Grad zellulärer Anaplasie zu bewerten ist<sup>24</sup>.

## 2.2 Die radikale Zystektomie

Die radikale Zystektomie ist die Therapie der Wahl bei muskelinvasiv wachsendem Harnblasenkarzinom ( $\geq$  pT2). Patienten mit oberflächlich wachsendem Tumor und hohem Risiko der Progression wird ebenfalls zu einer radikalen Zystektomie geraten. Dies sind Patienten mit Tis, T1G3 Tumor und rezidivierenden T1G2 Tumoren, die 3 Monate nach vollständiger TUR-Blase und topischer Immun- oder Chemotherapie keine komplette Remission zeigen<sup>25</sup>. Neben der Entfernung der Harnblase beinhaltet die Operation die Entfernung des inneren Genitales. Beim Mann umfasst dies die Resektion von Prostata und Samenblase. Bei der Frau wird eine vordere Exenteration durchgeführt, d.h. zusätzlich zur Harnblase werden Uterus, Adnexe, ein Teil der vorderen Vaginalwand und ggf. die Urethra entfernt<sup>26</sup>. Weitere Bestandteile der Operation sind eine ausgeprägte pelvine Lymphadenektomie sowie die Anlage einer neuen Form der Harnableitung (siehe 2.3). Aufgrund von Verbesserungen der chirurgischen Technik und des perioperativen Managements liegt die perioperative Mortalitätsrate zwischen 1,4 und 4%. Perioperative Komplikationen treten in 22-67% der Fälle auf (siehe 2.3.3)<sup>27-30</sup>. Die radikale Zystektomie wird mit kurativem Ansatz durchgeführt, d.h. Ziel ist es den Tumor und alle möglicherweise befallenen Strukturen zu entfernen. Nur noch selten dient die Operation der Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit tumorbedingten Beeinträchtigungen, wie Blasenentleerungs- oder Blasen-speicherfunktionsstörungen, Schmerzen oder rezidivierenden starken Blutungen<sup>31</sup>. Die 5-Jahresüberlebensrate nach radikaler Zystektomie im Stadium T<sub>2</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub> liegt zwischen 45 und 64%, im Stadium T<sub>3</sub> nur noch bei 20-36% und sinkt bei Patienten mit T<sub>4</sub> Tumor auf Werte zwischen 6 und 25% ab<sup>25</sup>. Die Akzeptanz des Verfahrens ist hoch. Dennoch hat die radikale Zystektomie einen großen Einfluss auf die psychische, körperliche und soziale Befindlichkeit des Patienten<sup>32</sup>. Es kommt zu einer Verminderung der Lebensqualität der Patienten, die

unter anderem auch durch erhebliche Störungen der Vita sexualis und die externe Harnableitung bedingt ist.

## 2.3 Das Ileumkonduit

Nach radikaler Zystektomie stehen verschiedene Formen der permanenten Harnableitung zur Auswahl. Man unterscheidet die kontinenten Formen, darunter versteht man den orthotopen Blasenersatz (Ileumneoblase) sowie die kontinente kutane Harnableitung (Pouch) und die inkontinente Form im Rahmen der Anlage eines sogenannten Konduits. Die Wahl der Harnableitung orientiert sich an den Präferenzen von Patient und Operateur sowie den technischen Voraussetzungen<sup>32</sup>. Beim Ileumkonduit handelt es sich um die weltweit am häufigsten gewählte Form der Harnableitung nach erfolgter radikaler Zystektomie. Diese Operationstechnik wurde 1935 von L. Seiffert erstmals angewendet und im Jahre 1950 durch den Chirurgen Eugene Bricker weiterentwickelt und bekannt gemacht<sup>33</sup>. Es handelt sich um eine einfache, verlässliche und kosteneffektive Methode<sup>34,35</sup>. Nach radikaler Zystektomie erhalten in den USA etwa 56% der Patienten ein Ileumkonduit, in Schweden sogar 64%. In Deutschland werden etwa 42%-46% der Patienten nach radikaler Zystektomie mit einem Ileumkonduit versorgt<sup>31,36-38</sup>. Die Zahlen in den einzelnen Ländern unterscheiden sich stark, vor allem in großen urologischen Kliniken steigt der Anteil der kontinenten Verfahren. Das Ileumkonduit ist eine inkontinente Form der Harnableitung, wobei der Urin über ein Hautstoma in einen externen Urinbeutel geleitet wird. Bei dieser Methode handelt es sich um ein Niederdruckableitungssystem, welches zwar einen ausreichenden Schutz vor Reflux, jedoch nur einen geringen Schutz vor Harnwegsinfektionen bietet<sup>39</sup>.

### 2.3.1 Indikation zur Anlage des Ileumkonduits

Das Ileumkonduit ist eine Möglichkeit der Harnableitung mit wenigen Kontraindikationen<sup>38</sup>. Vor allem bei geriatrischen und multimorbiden Patienten, aber auch bei Frauen aufgrund der anatomischen Nähe des Blasenhalbes zur Urethra und Patienten mit ungünstigen Tumorstadien wird das Ileumkonduit bevorzugt angewendet<sup>35,38</sup>.

Indikationen dieser Methode sind die Harnableitung nach Zystektomie infolge eines Harnblasenkarzinoms, bei radiogener Schrumpfblass, nicht heilbarer neurogener Blase und nicht heilbaren vesikovaginalen oder rektovaginalen Fisteln<sup>40</sup>.

Wesentliche Faktoren für die Anlage eines Ileumkonduits sind der Allgemeinzustand des Patienten, eine voraussichtlich geringe Lebenserwartung sowie die postoperative Versorgung durch den Patienten selbst. Eingeschränkte geistige Fähigkeiten und mäßige manuelle Geschicklichkeit machen die Selbstkatheterisierung, wie sie bei der Neoblase nötig ist, zu einem Problem, sodass diesen Patienten auch zu einem Konduit geraten wird<sup>41</sup>. Die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit und auch der Compliance mit zunehmendem Alter schränken den Nutzen einer kontinenten Form des Blasenersatzes ein<sup>42</sup>. Weitere Indikationen für das Ileumkonduit sind frühere Bestrahlungen im Beckenbereich, neurologische Erkrankungen und die Ablehnung des Patienten an regelmäßigen Nachuntersuchungen teilzunehmen, wie sie nach Anwendung des orthotopen Blasenersatzes notwendig sind. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder chronischer Niereninsuffizienz mit Kreatininwerten  $>150-200\mu\text{mol/l}$ , schweren Leberfunktionsstörungen, einer eingeschränkten Darmfunktion und chronischen Darmerkrankungen erhalten ebenfalls ein Ileumkonduit, da diese Vorerkrankungen eine Kontraindikation für andere Harnableitungen darstellen<sup>35,43</sup>. Obwohl das Verfahren technisch einfacher und durch langjährige Erfahrungen eine verlässliche Methode mit kalkulierbaren Risiken darstellt, ist die Komplikationsrate im Vergleich zu Kontinenz-erhaltenden Verfahren nicht geringer. Studien zeigten, dass es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Frühkomplikationen, die perioperative Letalität und auch Spätkomplikationen bei Patienten  $>70$ Jahre gibt, die entweder ein Ileumkonduit oder einen orthotopen Blasenersatz erhielten<sup>27,35,44</sup>. Dieser Fakt könnte durch dem schlechteren Gesundheitszustand der Patienten und die nachteiligeren Tumorstadien zu erklären sein<sup>35</sup>. Die Wahl der Harnableitung hat keinen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten<sup>45</sup>. Nachteile des Ileumkonduits sind die Veränderungen des äußeren Erscheinungsbildes durch das Tragen von Urostomiebeuteln und damit verbundener lebenslanger Stomapflege, sowie Einschränkungen der Lebensqualität und Freizeitgestaltung die von den Patienten nicht immer ohne Weiteres akzeptiert werden<sup>35,46</sup>. Studien zur Lebensqualität bewiesen diese Vermutungen: Nur 33,3% der Patienten mit Ileumkonduit fühlten sich mit dieser Harnableitung sicher, 48,5%

berichteten über Urinundichtigkeit und Flecken auf der Kleidung und 66,7% fühlten sich durch das Ileostoma in ihrem Alltag eingeschränkt<sup>47</sup>. Andere Studien zur Lebensqualität nach radikaler Zystektomie zeigten jedoch, dass 85% der Patienten mit Ileumkonduit mit der Wahl der Harnableitung zufrieden waren und diese erneut wählen würden<sup>48</sup>. Die Akzeptanz und Zufriedenheit durch den Patienten scheint maßgeblich von der präoperativen Aufklärung und der Beteiligung an der Entscheidungsfindung abhängig zu sein<sup>49</sup>. Die Form der Harnableitung muss den Umständen und Bedürfnissen des Patienten und seiner individuellen Lebenserwartung angepasst werden<sup>32</sup>. Zur Anlage des Ileumkonduits wird im Vergleich zum orthotopen Blasenersatz ein kürzeres Darmsegment verwendet, wodurch es nur sehr selten zu Malabsorptionsstörungen<sup>38</sup> kommt. Außerdem ist die Dauer des postoperativen, stationären Aufenthalts bei den Patienten mit Ileumkonduit kürzer, da der Umgang mit dem Konduit leichter zu erlernen ist.

### 2.3.2 Der Ablauf der Operation

In der Regel erfolgt der operative Zugang mit Hilfe einer medianen Laparotomie von der Symphyse bis zum Nabel. Zunächst wird, nach Mobilisation des Colon sigmoideums nach medial, der linke Harnleiter aufgesucht. Der rechtsseitige Ureter wird durch Inzision des Peritoneum viszerale des kleinen Beckens freigelegt. Unter Schonung der Adventitia, welche die Gefäßversorgung enthält, werden beide Ureteren vorsichtig freipräpariert und entsprechend ihres Kalibers mit Harnleiterschienen versorgt. Im weiteren Verlauf der OP erfolgen nun die pelvine Lymphadenektomie und die Zystektomie. Danach folgt die Anlage des Konduits. Hierzu wird eine geeignete Darmschlinge ausgeleitet. In den meisten Fällen werden etwa 15cm des distalen Ileums etwa 20cm proximal der Bauhin-Klappe ausgeschaltet<sup>39</sup>. Weist der Darm keine Vorerkrankungen oder Verwachsungen auf, beginnt der Operateur mit der Skelettierung des Mesenteriums an einem relativ gefäßarmen Areal zwischen der A. mesenterica sup. und der A. ileocolica unter Darstellung der mesenterialen Gefäße bis zur Darmwand<sup>40</sup>. Die Ureteren werden nach Bricker End-zu-Seit oder nach Wallace End-zu-End an das proximale Ende des Konduits anastomosiert. Das distale Ende des Darms wird als Stoma in die Bauchhaut eingepflanzt<sup>39</sup>. Es ist wichtig die Länge des Stomas an die Konstitution

des Patienten anzupassen: Ist das Darmsegment zu kurz gewählt, kommt es zu Überdehnung und Zug. Wird es zu lang angelegt, kann dies zur Bildung von Urinreservoirs führen und damit assoziiert chronisch rezidivierende Harnwegsinfektionen bedingen<sup>35</sup>. Je kürzer das auszuschaltende Darmsegment mit dem eine adäquate Ableitung gewährleistet werden kann ist, desto geringer sind die zu erwartenden postoperativen Komplikationen<sup>38</sup>. Um Versorgungsprobleme des Stomas und direkten Kontakt zwischen Urin und Haut zu vermeiden, muss das Stoma über das Hautniveau erhaben angelegt werden<sup>50</sup>.

### 2.3.3 Perioperative Komplikationen

Die radikale Zystektomie ist eine Operation mit etlichen Komplikationen. Obwohl die Anlage des Ileumkonduits technisch einfacher durchführbar ist, sind Früh- und Spät komplikationen mindestens genauso häufig wie nach orthotopem Blasenersatz<sup>29</sup>. Frühkomplikationen treten definitionsgemäß in den ersten 30 Tagen nach der Operation auf<sup>28,44</sup>. Die Frühkomplikationsrate nach radikaler Zystektomie mit Ileumkonduitanlage wird in der Literatur mit 22-67% angegeben<sup>27,28,30,44,51,52</sup>. Man muss zwischen den allgemeinen postoperativen Komplikationen, wie z.B. Pneumonie, Sepsis, Thrombosen und den operationsassoziierten Komplikationen, wie Wundheilungsstörungen oder Anastomoseninsuffizienzen unterscheiden. Die häufigsten Komplikationen der OP sind der paralytische Ileus mit 22-32%, Harnwegsinfekte mit 7,8-25%, Wunddehiszenzen mit 5,5-8,9% und sekundäre Wundheilungsstörungen in 5,2- 12,9% der Fälle<sup>28,30,51-53</sup>.

Begünstigende Faktoren von postoperativen Wundinfektionen sind Gewebetraumatisierung, Hämatome, ausgedehnte Koagulation und eine schlechte Durchblutung des Gewebes. Ätiologisch beruhen Wundinfektionen praktisch immer auf intraoperativer Kontamination<sup>50</sup>. Mikrozirkulationsstörungen sind Ursache für viele Komplikationen wie z.B. Wundheilungsstörungen und Anastomoseninsuffizienzen (siehe 2.5.2).

Die Komplikationsrate des Ileumkonduits korreliert jedoch mit der Länge des postoperativen Beobachtungszeitraumes. In einer Langzeitstudie zu den Spät komplikationen ermittelten die Untersucher 5 Jahre nach der Operation bei 45%

der Patienten Komplikationen. Die Inzidenz der Komplikationen erhöhte sich nach 10 Jahren auf 50%, nach 15 Jahren auf 54% und bei Patienten, die länger als 15 Jahre mit dem Konduit lebten auf 94%<sup>33</sup>.

## 2.4 Die Gefäßversorgung des Ileums

Das Ileum ist der längste und distale Abschnitt des Dünndarms. Es schließt sich dem Jejunum an, wobei keine genaue Grenze zwischen beiden Darmanteilen besteht. Die Schlingen des Ileums sind im rechten unteren Teil der Bauchhöhle lokalisiert und gehen an der Ileozökalklappe (Bauhin-Klappe in der Fossa iliaca dextra) in das Zökum als ersten Abschnitt des Dickdarms über<sup>54</sup>. Das Ileum liegt intraperitoneal und hängt in ganzer Länge frei am Mesenterium, d.h. es ist lediglich an der Mesenterialwurzel fixiert. Dadurch ist es intraperitoneal relativ frei beweglich. Es hat eine Länge von etwa 3 Metern. Das Ileum wird arteriell von den Aa. ileales versorgt. Diese entspringen aus der A. mesenterica superior und bilden Gefäßarkaden aus zahlreichen kleinen Anastomosen (Abbildung 4), welche notwendig sind, damit auch bei wechselnder Länge und Lage des Darms die Gefäße weder gestaucht noch gedehnt werden. Die Gefäße sind funktionelle Endarterien, d.h. ihr Versorgungsgebiet kann nicht von anderen präformierten Kollateralen gespeist werden. Sie strahlen in dichter Folge in die Darmwand ein und versorgen alle Schichten der Darmwand<sup>54,55</sup>.

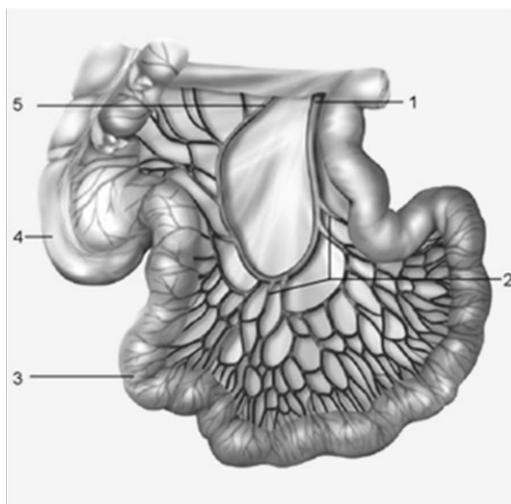


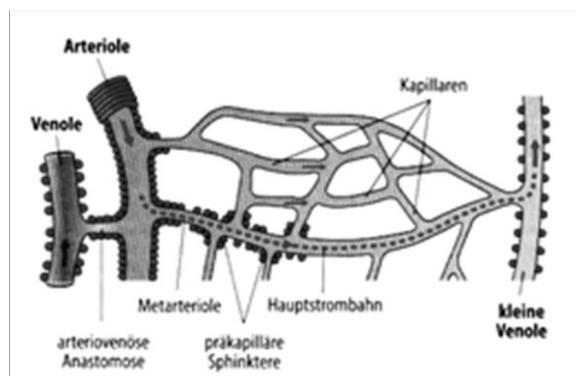
Abbildung 4: Gefäßversorgung der Ileozökalkregion 1= A.mesenterica sup., 2= Aa.ileales, 3= Ileum, 4=Zökum, 5= A.ileocolica<sup>56</sup>

## 2.5 Die Mikrozirkulation

### 2.5.1 Anatomie

Der Begriff Mikrozirkulation bezeichnet den Abschnitt des Blutkreislaufs, welcher von Gefäßen mit einem maximalen Durchmesser von 150µm gebildet wird<sup>57</sup>. Hierunter fallen Arteriolen, Metarteriolen (präkapilläre Arteriolen), Kapillaren, postkapilläre Venolen, muskuläre Venolen (Abbildung 5) und das Drainagesystem der blind im Gewebe endenden terminalen Lymphgefäße<sup>58</sup>. Arteriolen haben einen Innendurchmesser von 40-80µm. Ihre Media besteht aus 1-2 Lagen zirkulär angeordneter Schichten glatter Muskelzellen. Kapillaren setzen sich dagegen nur noch aus einer Endothelzellschicht, welche von einer Basalmembran umgeben ist, zusammen. Die postkapillären Venolen haben einen Innendurchmesser von 8-30µm. Ihre Wand ist aus Endothel, Basalmembran, kollagenen Fasern und Perizyten, welche kontraktile Elemente enthalten, aufgebaut. Die nachfolgenden größeren Venolen mit einem Durchmesser von 30-50µm enthalten wieder eine glatte Muskelschicht<sup>58</sup>. Besondere Bedeutung kommt diesem Bereich des Kreislaufs in Hinblick auf Gas-, Flüssigkeits- und Nährstoffaustausch zwischen intravasalem Kompartiment (Blut) und dem Gewebe zu. Die Einheit aus Kapillaren und postkapillären Venolen wird als terminale Strombahn bezeichnet, da sie für den Stoffaustausch der funktionell wichtigste Teil des Kreislaufs ist. Sie erfüllt die Voraussetzungen für einen effektiven Austauschvorgang, da das Blut hier eine geringe Strömungsgeschwindigkeit aufweist und in diesem Bereich eine große Austauschfläche von 300 bis 1000 m<sup>2</sup> zur Verfügung steht<sup>58,59</sup>. Hier ereignen sich die Prozesse des Sauerstoff- und Kohlendioxidaustauschs, der Verteilung von Nährstoffen, des Abtransports von Stoffwechselendprodukten, des Wärmeaustauschs, sowie der Regulation der Leukozytenadhäsion und -migration<sup>57</sup>. Um den Erfordernissen des jeweiligen Gewebes gerecht zu werden, variiert der strukturelle Aufbau der Gefäße, insbesondere unterscheidet sich der Endothelaufbau der Kapillaren. So finden sich Kapillarendothelien ohne Fensterung in Muskulatur, Nerven- und Fettgewebe, während die Kapillaren der Darmmukosa, der Nierenglomeruli und der endokrinen Drüsen gefenstert sind. Die Perfusion im Bereich der Mikrozirkulation wird aktiv durch die glatten Muskeln der Arteriolen modifiziert, welche rhythmischen Kontraktionen (Vasomotion) unterliegen und gleichzeitig von

örtlichen metabolischen, nervösen und hormonellen Mechanismen beeinflusst werden. Es gibt verschiedene Theorien zu diesen Mechanismen. Das Prinzip der „partiellen Kapillarperfusion“ geht davon aus, dass die Perfusion einzelner Kapillaren zeitweise vollständig ausbleibt. Der Theorie der „Heterogenität der Kapillarperfusion“ liegt die Ansicht zugrunde, dass immer alle Kapillaren durchblutet werden, wobei das Ausmaß der Perfusion variiert<sup>59,60</sup>.



**Abbildung 5: Die Gefäße der Mikrozirkulation<sup>58</sup>**

## 2.5.2 Bedeutung der Mikrozirkulation für die Krankheitsentstehung

Mikrozirkulationsstörungen sind bei vielen Erkrankungen nachgewiesen worden. So geht z.B. der Diabetes Mellitus mit ausgeprägten Veränderungen der Mikrozirkulation einher. Des Weiteren finden sie sich bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock, als funktionelle Störungen, z.B. beim Raynaud-Syndrom, bei Vaskulitiden, z.B. Mb.Wegener, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder bei der akuten Pankreatitis<sup>5,61</sup>. Mikrozirkulationsstörungen führen zu einer Minderversorgung des Gewebes mit Sauerstoff- und Nährstoffen und können so zu Degeneration von Gewebe und Gewebsnekrosen führen<sup>8</sup>. Eine verminderte Gewebeoxygenierung führt zu Wundheilungsstörungen und Wundinfektionen<sup>14</sup>. Die Dauer und das Ausmaß der Gewebehypoxie sind bei Patienten mit schwerer Sepsis oder einer anderen Form des Schocks der wichtigste prognostische Faktor für das Entstehen eines Multiorgansversagens<sup>57</sup>. Es konnte bereits mehrfach nachgewiesen werden, dass eine intraoperative Ischämie im Gewebe, z.B. in der Darmchirurgie zu Insuffizienzen der gebildeten Anastomosen führt<sup>13,62,63</sup>.

Veränderungen im Bereich der Mikrozirkulation werden durch eine arterielle

Hypertonie, Hypercholesterinämie und Diabetes Mellitus begünstigt<sup>64</sup>. Mikrozirkulationsstörungen entstehen durch eine ausgeprägte Blutdruckminderung, wie sie im Schock besteht. Weiterhin können sie Folge einer Einengung oder Verlegung der Endstrombahn durch Mikroembolien oder Arteriosklerose sein. Thrombosen, eine Zunahme der Blutviskosität oder eine verminderte Verformbarkeit der Erythrozyten können ebenfalls Störungen im Bereich der Mikrozirkulation verursachen<sup>65</sup>.

Ein andauernder Sauerstoffmangel im Gewebe führt zu einer Umstellung der aeroben Glykolyse auf die anaerobe Glykolyse und damit zu einer metabolischen Azidose im Gewebe<sup>66</sup>. Diese führt wiederum zu einer Veränderung des Membranpotenzials und durch Natrium- und Wassereinstrom zu einem intrazellulären Ödem. Außerdem kommt es zu einer Störung der Endothelzellintegrität und damit auch zu einem interstitiellen Ödem. Dieses kann durch mechanische Kompression der Kapillaren die Minderdurchblutung des Gewebes weiter verstärken<sup>57</sup>.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Das Messgerät

Das O2C („Oxygen to see“, © Firma LEA Medizintechnik GmbH, Gießen) bestimmt nichtinvasiv Parameter der Mikrozirkulation, wodurch Aussagen zu Sauerstoffsättigung und Blutfluss in verschiedenen durchbluteten Geweben getroffen werden können (Abbildung 6). Das O2C-Gerät kombiniert zwei physikalische Prinzipien: die Weißlicht-Spektroskopie (auch Reflektions-Spektroskopie) und die Laser-Doppler-Spektroskopie. Unter Verwendung dieser Techniken werden folgende Variablen gleichzeitig gemessen:

- die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins ( $\mu\text{HbO}_2$ )
- die relative Hämoglobinmenge in den Gefäßen der Mikrozirkulation (rHb)
- die Blutflussgeschwindigkeit in der Mikrozirkulation (Velocity)
- der relative Blutfluss in den Gefäßen der Mikrozirkulation (Flow)

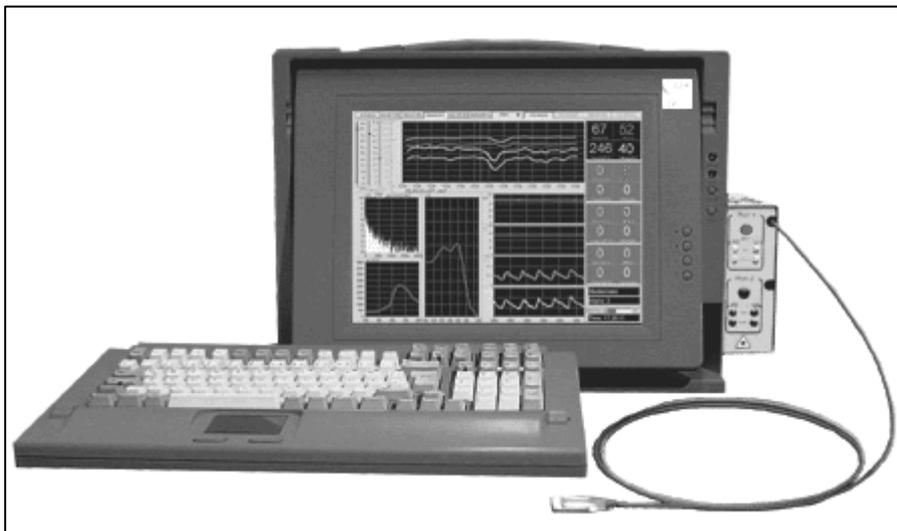


Abbildung 6: Das O2C-Gerät<sup>67</sup>

### 3.2 Patientenkollektiv

Die vorliegende prospektive Beobachtungsstudie wurde von Juli 2008 bis Dezember 2009 an der Universitätsklinik Rostock durchgeführt. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock hat die Studie genehmigt. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und konnte von den Patienten jederzeit beendet werden. Es liegen von allen Patienten Einverständniserklärungen vor.

Bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten handelte es sich um Patienten der Urologischen Universitätsklinik, die an einem invasiven Harnblasenkarzinom oder einem anderen die Harnblase infiltrierenden Karzinom erkrankt waren. In Abbildung 7 ist die Verteilung der verschiedenen Tumoren dargestellt. Die stationäre Aufnahme der Patienten erfolgte zur geplanten radikalen Zystektomie. Zur Harnableitung erhielten alle Patienten ein Ileumkonduit.

Es wurden Messungen bei insgesamt 52 Patienten intraoperativ und 42 Patienten postoperativ im Alter von 44-87 Jahren (Median 72,4 Jahre) durchgeführt, wovon 36 (69%) männlich und 16 (31%) weiblich waren (vergl. Tabelle 1).

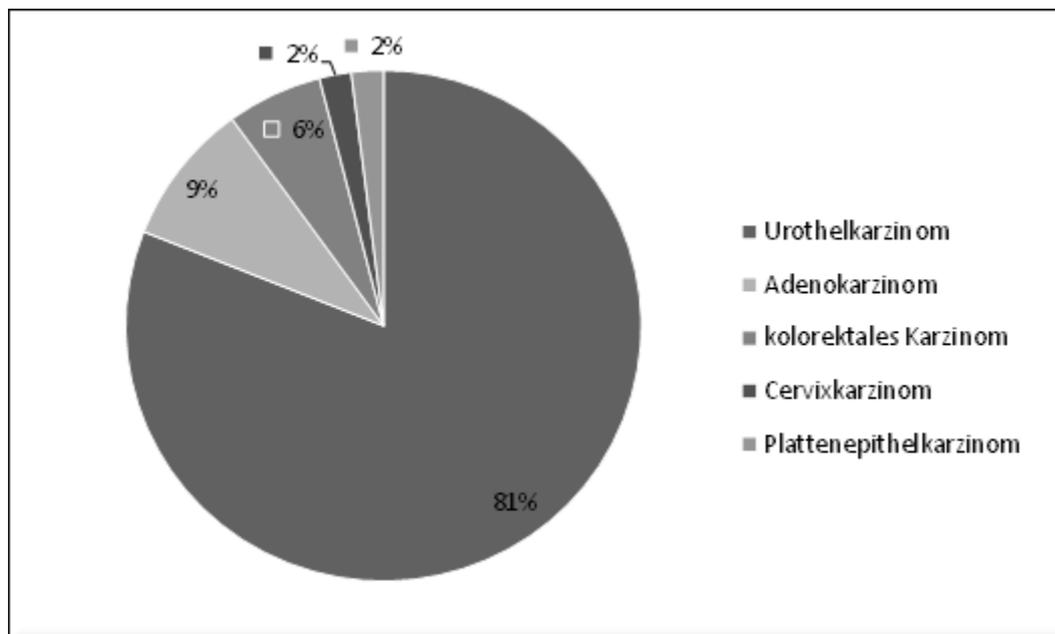


Abbildung 7: Histologie der Tumoren bei den untersuchten Patienten

**Tabelle 1: Charakteristik des Patientenkollektivs**

	n
Geschlecht (männlich/ weiblich)	36/16
Alter in Jahre (MW $\pm$ SD)	70,3 $\pm$ 9,7
Gewicht in kg (MW $\pm$ SD)	82,1 $\pm$ 16,6
BMI in kg/m <sup>2</sup> (MW $\pm$ SD)	28,0 $\pm$ 5,5
ASA Status	
– 2	14
– 3	36
– 4	2
Grading Tumor	
– G2, mäßig differenziert	7
– G3, gering differenziert	38
– Adenokarzinom	7

Die Daten zu Körpergröße und Gewicht der Studienteilnehmer zum OP-Zeitpunkt wurden präoperativ erhoben. Alle Patienten erhielten eine Allgemeinanästhesie in Kombination mit einer Epiduralanästhesie. Die Einleitung der Anästhesie erfolgte mit Propofol und Sufentanil. Nach der endotrachealen Intubation wurde die Anästhesie mittels Sufentanil und Sevofluran fortgeführt. Als Muskelrelaxans erhielten die Patienten Cisatracurium oder Rocuronium. Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration ( $FiO_2$ ) lag nach der Intubation zwischen 0,35 und 0,45.

Die Informationen zu den postoperativen Komplikationen wurden während der postoperativen Follow-up-Messungen aus den Patientenakten erfasst und im Verlauf außerdem aus den stationären Entlassungsbriefen gewonnen.

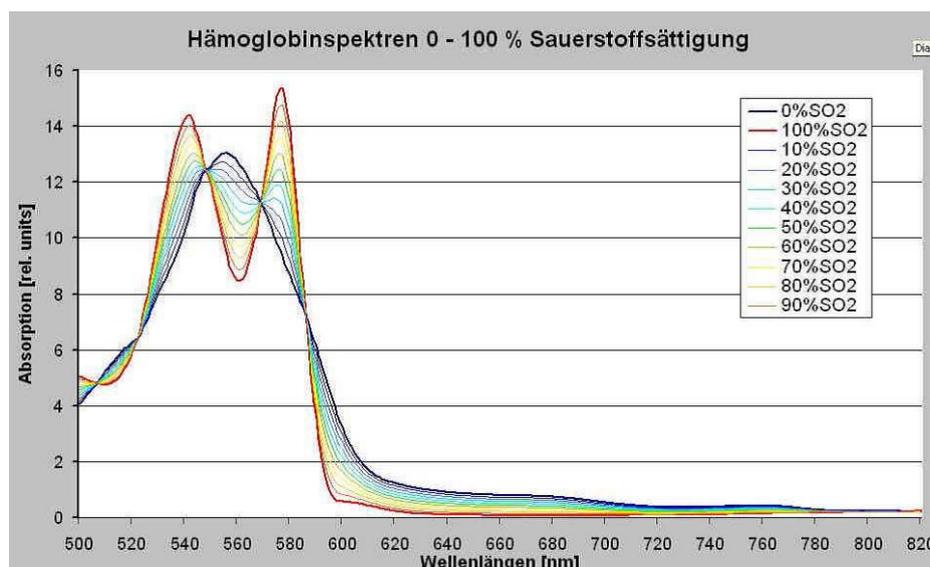
### 3.3 Die Messprinzipien

#### 3.3.1 Die Weißlicht-Spektroskopie

Die Weißlicht-Spektroskopie dient dazu die Hämoglobinparameter Sauerstoffsättigung  $\mu HbO_2$  und relative Hämoglobinmenge rHb im kapillär-venösen Bereich des Gefäßbaumes zu bestimmen.

Weißes Licht (Wellenlänge 500-800 nm) wird mittels einer Glasfasersonde in das zu

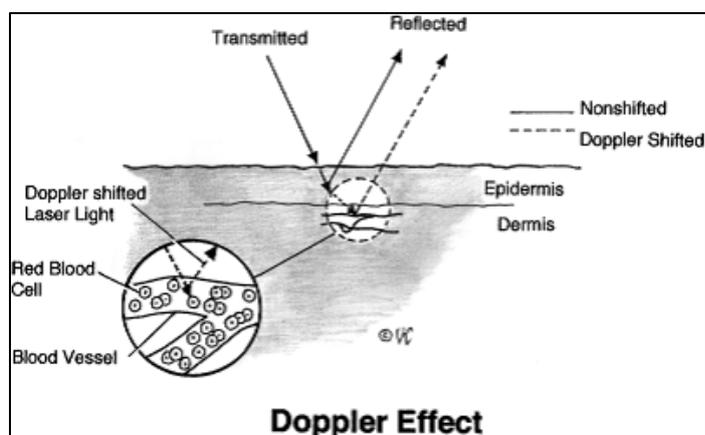
untersuchende Gewebe eingestrahlt<sup>67</sup>. Dort wird das eintreffende Licht dann an molekularen Strukturen gestreut, reflektiert oder absorbiert<sup>68</sup>. Das Ausmaß der Absorption ist vom Hämoglobingehalt des Blutes abhängig, da Hämoglobin (Hb) der stärkste Lichtabsorber ist. Oxygeniertes und desoxygeniertes Blut weisen unterschiedliche Absorptionsspektren des sichtbaren Lichts auf. Im Bereich von 500-630nm zeigt oxygeniertes Hb bei 542 und 577nm zwei Absorptionsmaxima<sup>69</sup>, während desoxygeniertes Hb weißes Licht bei 555nm am stärksten absorbiert<sup>70</sup>. Diese Zusammenhänge sind in Abbildung 8 dargestellt. Befindet sich viel Blut im beleuchteten Messbereich der Sonde, wird dementsprechend viel Licht vom vorhandenen Hb absorbiert und wenig reflektiert. Aus der Gesamtsumme des absorbierten Anteils des Lichtes aller Wellenlängen wird die relative Hämoglobinkonzentration (rHb) des Gewebes berechnet. Vollständig oxygeniertes Hb absorbiert ca. 15% mehr Licht als desoxygeniertes Hb. Diese Unterschiede werden in die Berechnungen einbezogen<sup>71</sup>. Die rHb kann als Maß für den Füllzustand und die Kapillardichte des untersuchten Gewebes herangezogen werden, da der Anteil des reflektierten Lichts von diesen Parametern abhängig ist. Mit dem Oxygenierungsgrad des Hbs variiert die Farbe des Blutes. Arteriell Blut ( $\text{SaO}_2$  96-100%) hat eine hellrote Farbe, venöses Blut nimmt dagegen eine blauviolette Tönung an. Durch Absorption wird das Weißlicht spektral verändert und nimmt die Farbe des Blutes an. Aus dieser Farbveränderung wird die Sauerstoffsättigung des Gewebes bestimmt. Die Sauerstoffsättigung ist eine absolute Messung und wird in Prozent angegeben. Die Spektroskopie erfasst vor allem Informationen aus den kleinen Arterien, Kapillaren und Venolen, weil Licht in Gefäßen  $> 100\mu\text{m}$  vollständig absorbiert und nicht von der Sonde detektiert wird<sup>72-74</sup>. Da sich etwa 80% des Blutvolumens im kapillär-venösen Teil des Gefäßsystems befinden, beziehen sich die Messungen des O2C vorwiegend auf diesen Bereich<sup>75</sup>.



**Abbildung 8: Absorptionseigenschaften des Hämoglobins in Abhängigkeit des Oxygenierungsgrads<sup>67</sup>**

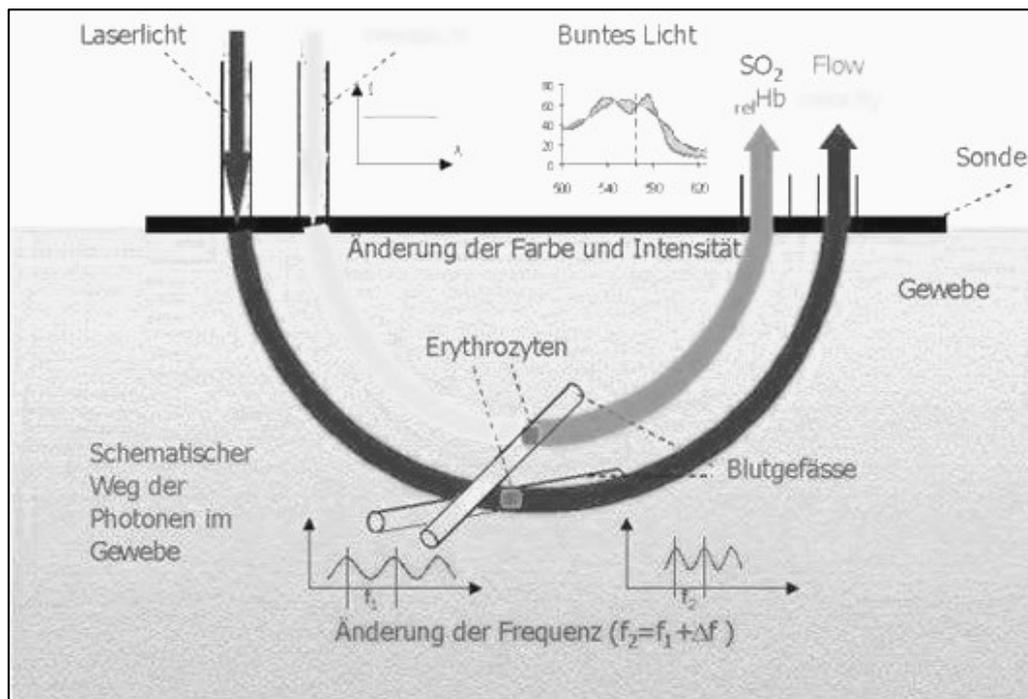
### 3.3.2 Die Laser-Doppler-Spektroskopie

Mit Hilfe der Laser-Doppler-Spektroskopie werden die dynamischen Variablen relativer Blutfluss und Blutflussgeschwindigkeit im Bereich des Messvolumens bestimmt. Das Prinzip basiert auf dem Phänomen des Doppler-Effekts (benannt nach seinem Entdecker dem österreichischen Physiker Christian Andreas Doppler 1803-1853), welcher besagt, dass Licht seine Frequenz verändert, sobald es auf bewegte Objekte trifft (Abbildung 9)<sup>76</sup>.



**Abbildung 9: Prinzip der Laser Doppler Flowmetrie<sup>77</sup>**

In der vorliegenden Untersuchung wird Laserlicht einer Wellenlänge von 820nm mit Hilfe einer Glasfasersonde in das Gewebe eingebracht<sup>78</sup>. Trifft es auf unbewegte Gewebestandteile wird es reflektiert und ändert lediglich seine Richtung. Beim Auftreffen auf bewegte Strukturen, im Gewebe vor allem Erythrozyten, erfährt der Lichtstrahl zusätzlich eine Frequenzverschiebung<sup>79,80</sup>. Diese Frequenzänderungen sind abhängig von der Anzahl und der Durchschnittsgeschwindigkeit der bewegten roten Blutzellen<sup>81</sup>. Die Tiefe, aus der die reflektierten Laserstrahlen registriert werden, ist von verschiedenen Faktoren, wie Aufbau der Messsonde und optischen Eigenschaften des untersuchten Gewebes abhängig. Werden diese Bedingungen als ideal betrachtet, gibt der Hersteller des O2C eine Messtiefe von maximal 8mm an<sup>78</sup>. Das reflektierte Laserlicht wird unter Verwendung eines Photodetektors in einen Photostrom (Abbildung 10) umgewandelt. Dieser Strom besteht aus einem Gleichstrom und einem Wechselstromanteil, wobei der Gleichstromanteil auf unverändert reflektiertes Licht zurückzuführen ist, während der Wechselstromanteil durch die unterschiedlichen Frequenzen des an den bewegten Strukturen zurückgeworfenen Lichts entsteht<sup>82</sup>. Die Konzentration der Erythrozyten verändert die Amplitude des gemessenen Doppler-Signals. Die Geschwindigkeit der Blutkörperchen (Velocity) ist der Frequenzänderung proportional<sup>80,83,84</sup>. Aus diesen Informationen lässt sich die Blutflussgeschwindigkeit bestimmen. Der relative Blutfluss berechnet sich als die Summe der Produkte aus Anzahl der Erythrozyten im betrachteten Gewebevolumen und ihrer mittleren Geschwindigkeit<sup>79,83,85</sup>. Die erhaltenen Messwerte sind als relative Werte zu betrachten, da sie sich für jedes Gewebe und jeden Patienten unterscheiden und keine feste physikalische Einheit besitzen. Sie werden daher in arbitrary units (AU) angegeben<sup>77</sup>. Die Laser-Doppler-Spektroskopie stellt eine optimierte Form der seit mehreren Jahrzehnten bekannten Laser-Doppler-Flowmetrie, für welche Messtiefen zwischen 0,6-1,5mm angegeben werden, dar<sup>79,80</sup>.

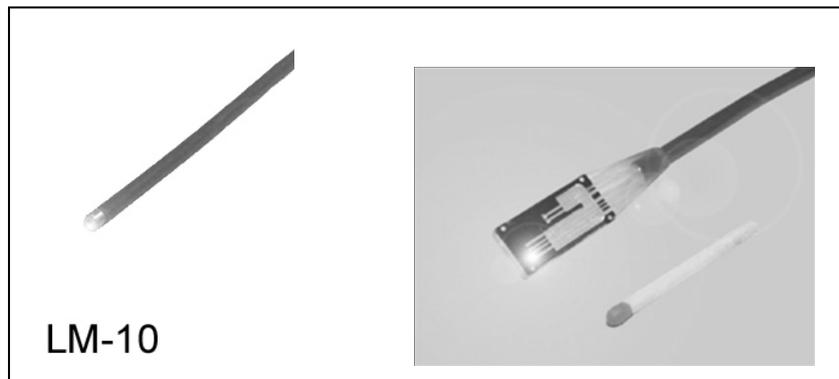


**Abbildung 10: Funktionsweise des O2C**  
**Darstellung der simultanen Anwendung der Weißlicht-Spektroskopie und der Laser-Doppler-Spektroskopie<sup>67</sup>**

### 3.3.3 Aufbau des O2C

Das O2C besteht aus einer Messeinheit und einem PC mit Windows NT Betriebssystem. Das Gerät hat zwei Sondensteckplätze, Kanal 1 und Kanal 2. Für die Untersuchungen wurden zwei verschiedene Sondentypen (siehe Abbildung 11) eingesetzt. Die Sonden bestehen aus Glasfasern, welche weißes Licht (500-800 nm) oder Laserlicht (820 nm) in das Gewebe leiten und das registrierte Licht zur Messeinheit zurückführen. Als Lichtquelle für das weiße Licht dient eine Halogenlampe. Das Laserlicht wird von einer Laserdiode abgegeben. Die Messtiefe der Sonden ist vom Abstand (Separation) der beleuchtenden und der detektierenden Glasfasern abhängig. Je größer die Separation desto größer ist die Detektionstiefe der Sonde. Für die Untersuchungen der Darmschleimhaut wurde die Mikrosonde LM-10 (Durchmesser 2,6mm) auf Kanal 1 des Geräts eingesetzt. Diese Sonde wurden speziell für den intrakorporalen Einsatz entwickelt<sup>67</sup>. Für die Untersuchungen an der bukkalen Mundschleimhaut wurde die Flachsonde LF-1 (44,5×12×5,5 mm L×B×H) auf Kanal 2 des Apparats platziert. Flachsonden enthalten einen Umlenkspiegel,

wodurch es möglich ist den Sensorkopf tangential zu den Lichtfasern auf dem Gewebe anzuwenden.



**Abbildung 11: die Sondentypen, links: Mikrosonde LM-10, rechts: Flachsonde LF-1<sup>67</sup>**

Die Bildschirmübersicht des O2C (siehe Abbildung 12) ermöglicht einen vollständigen Überblick über die gesamten Messwerte in Echtzeit. Im oberen Bereich des Anzeigebildschirms befindet sich die Taskleiste, welche Bedienung von Programmfunktionen (z.B. Markierung, Speichern, Drucken) dient. Das Minutenfenster befindet sich im oberen Bildschirmanteil. Es stellt die Mittelwerte der gemessenen Parameter  $\mu\text{HbO}_2$  (blau), rHb (rot), Flow (grün) und Velocity (gelb) im zeitlichen Verlauf dar. Das O2C bildet die Mittelwerte über 2 Sekunden. Die Zeitachse kann entsprechend der Messdauer variiert werden (2, 5, 10, 20 oder 60 Min). In den 8 Feldern am rechten Bildschirmrand werden die Zahlenwerte der einzelnen Messwerte angezeigt. Die oberen 4 Werte werden von der Sonde auf Kanal 1 aufgezeichnet, d.h. sie spiegeln im vorliegenden Fall die Situation der Darmschleimhaut wieder. Die unteren 4 Kästchen repräsentieren die Sonde auf Kanal 2, welche im Fall der vorliegenden Studie der Mundschleimhaut entsprechen. Die 4 Fenster am linken unteren Bildschirmrand dienen der Beurteilung der Signalqualität. Das APS-Feld stellt ein Histogramm der Geschwindigkeitsverteilungen der Erythrozyten dar. Auf der x-Achse ist der Doppler-Shift aufgetragen und die y-Achse zeigt die Häufigkeit des Auftretens einer bestimmten Geschwindigkeit in logarithmischer Form auf. Das Raw-Spect-Fenster dient der Kontrolle möglicher Störungen durch Fremdlichtquellen, z.B. OP-Leuchten oder Deckenleuchten. Werden im VIS-Fenster verzerrte Werte angegeben, spricht dies für eine fehlerhafte Sondenapplikation. Das VIS-Diagramm stellt das detektierte

Hämoglobinspektrum dar. Im rechten unteren Bildabschnitt finden sich der Projektname und die aktuelle Zeit<sup>67</sup>.

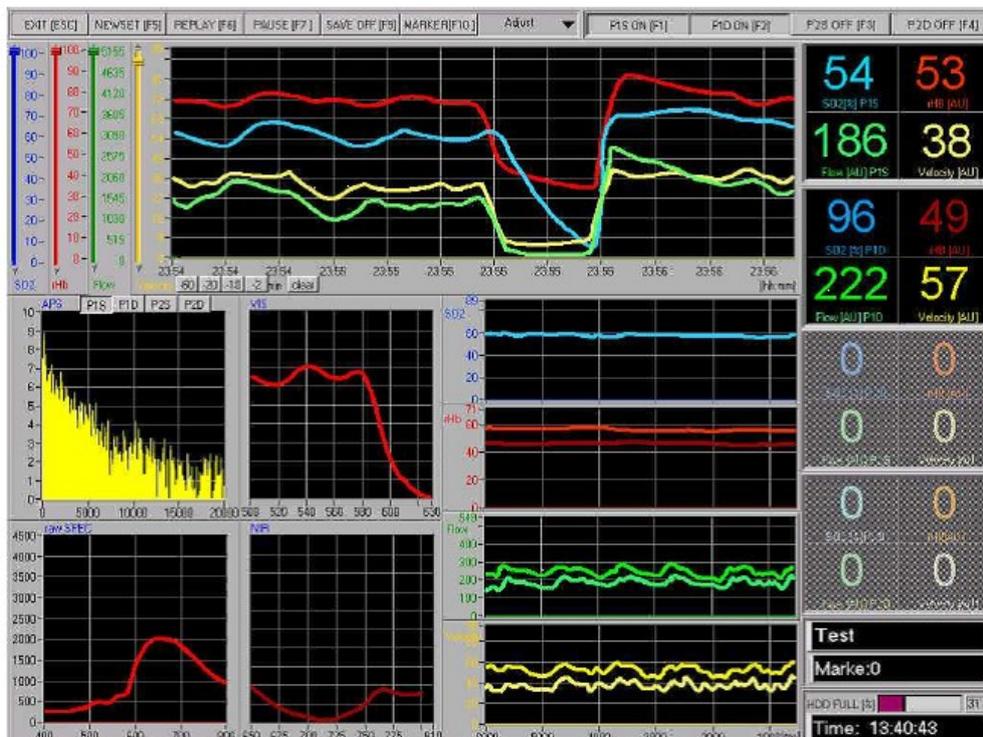


Abbildung 12: Bildschirmansicht des O2C im Darstellungsmodus<sup>67</sup>

### 3.3.4 Studienablauf

Ziel der Untersuchungen war es zunächst die Parameter der Mikrozirkulation am frisch angelegten Ileumkonduit zu bestimmen, um mögliche frühpostoperative Komplikationen frühestmöglich zu erkennen. Die Messungen wurden mit Hilfe des O2C (Oxygen to see ©Firma Lea Medizintechnik GmbH, Gießen) durchgeführt.

Vor Untersuchungsbeginn wurden die Sonden fachgerecht desinfiziert und das O2C kalibriert. Die Untersuchungen an der Mukosa des Dünndarms (Ileum) erfolgten intraoperativ unmittelbar nach Anlage des Konduits. Die Mikrosonde LM 10 wurde im Rahmen der Untersuchungsvorbereitungen steril verpackt und dem Operateur vor der Messung gereicht. Als Verpackungsmaterial wurden Bezüge aus transparentem Polyethylen (Opti-cover, Microtek Medical, Niederlande) genutzt, welche die optischen Eigenschaften des Gewebes und auch die Detektionseigenschaften der Sonde nicht veränderten. Die Flachsonde LF-1 wurde ohne Überzug an der bukkalen Mundschleimhaut der Patienten platziert. Vor den Messungen wurden

Fremdlichteinflüsse durch die OP-Lampen minimiert. Um optimale Messergebnisse zu ermitteln, war es wichtig die Sonden ohne Druck auf das Gewebe aufzubringen und möglichst ruhig zu halten, um Bewegungsartefakte zu vermeiden. Nachdem sich konstante Werte einstellten, die im Verlauf nur um maximal 5% voneinander abwichen, wurden die Messwerte für jeden Messpunkt etwa 20 Sekunden aufgezeichnet. Das Untersuchungsprotokoll umfasste folgende Messpunkte:

- Messpunkt 1: Messung an einem zentralen Punkt des Ileumkonduits
- Messpunkt 2: Messung an einem peripheren Punkt des Ileumkonduits
- Messpunkt 3: Messung an einem anderen weiter peripher gelegenen Punkt des Ileumkonduits

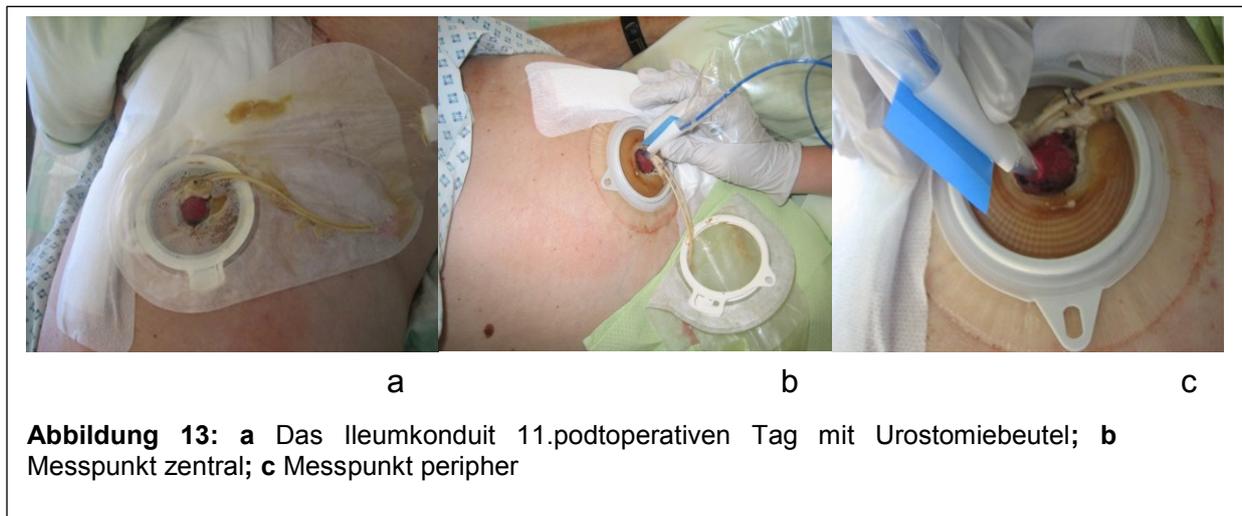
Gleichzeitig wurden verschiedene Werte der Makrozirkulation protokolliert. Für jeden Patienten wurden der systolische und der diastolische Blutdruck, der mittlere arterielle Druck (MAP), die Herzfrequenz, die  $\text{FiO}_2$ , die endtidale  $\text{CO}_2$ -Konzentration, die periphere Sauerstoffsättigung und der Einsatz vasoaktiver Substanzen, wie Noradrenlin, Dobutamin oder Akrinor registriert. Die periphere Sauerstoffsättigung wurde mittels Pulsoximeter am Zeigefinger des Patienten ermittelt.

Um die intraoperativ ermittelten Werte mit früh-postoperativen Werten zu vergleichen, führten wir Folgemessungen zwischen dem 9. und 36. postoperativen Tag durch. Vor Beginn der postoperativen Messung wurde die Sonde desinfiziert und mit einer transparenten Folie verpackt, sowie das Messgerät kalibriert. Um optimale Untersuchungsbedingungen zu schaffen, wurde der auf die Haut aufgeklebte Urostomiebeutel entfernt und Fremdlicht ausgeschaltet. Die Messungen wurden wiederum an den 3 oben beschriebenen Stellen durchgeführt. Die Sonde wurde ohne Druck auf das Gewebe aufgebracht und nach dem Erreichen stabiler Werte (maximale Abweichung von 5%) wurden über etwa 20 Sekunden Messwerte aufgezeichnet (Abbildung 13 a-c).

### Postoperative Nachmessungen

Um den postoperativen Verlauf der Variablen der Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation zu erfassen, wurden zu einem späteren Zeitpunkt erneut Messungen durchgeführt. Diese Nachmessungen erfolgten im Mittel nach  $12,6 \pm 4,5$  Tagen. Die Nachmessungen konnten bei 42 von den 52 zuvor intraoperativ untersuchten

Patienten durchgeführt werden. Das nicht vollständige follow-up der Patienten bei den postoperativen Messungen erklärt sich dadurch, dass zwei Patienten verstorben sind, ein Patient wurde aufgrund eines akuten kardialen Ereignisses verlegt und sieben Patienten bereits aus dem Krankenhaus entlassen waren, bevor die Nachmessungen stattfinden konnten (logistische Gründe).



### 3.4 Statistik

Die Datenerfassung erfolgte mit dem Programm Office Excel 2010 von Microsoft. Für die statistischen Auswertungen wurde das Programm SPSS Statistics Version 19.0 für Windows verwendet.

Die quantitativen Daten des Patientenkollektivs (Alter, Gewicht usw.) wurden mittels deskriptiver Analyse berechnet und als Mittelwert mit Standardabweichung ( $MW \pm SD$ ) oder als Median mit interquartilem Range (25-75. Perzentile) angegeben und als Box-Whisker-Plot (Boxplot) dargestellt.

Für die Analyse der Daten erfolgte initial die Überprüfung der Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test mit Lilliefors Korrektur. Die Signifikanzen der Ergebnisse der  $\mu HbO_2$ , des Flows usw. an verschiedenen Messorten wurden bei Normalverteilung mit dem parametrischen T-Test für verbundene Stichproben berechnet. Um Unterschiede zwischen 2 Gruppen zu analysieren, wurde bei normalverteilten Stichproben der T-Test für ungepaarte Stichproben angewendet. Bei

nicht normal verteilten Werten wurden der nichtparametrische Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben und der Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben verwendet.

Der Vergleich mehrerer Gruppen z.B. der verschiedenen Altersgruppen oder der Gruppen mit unterschiedlichem BMI erfolgte bei normalverteilten Werte mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA). Bei nicht normalverteilten Werte und dem Vorliegen von mehr als zwei Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet.

Des Weiteren wurde eine multivariate Analyse (allgemeines lineares Modell) durchgeführt, um den Einfluss verschiedener Parameter, wie den rHb auf eine abhängige Variable, z.B.  $\mu\text{HbO}_2$  zu untersuchen.

Für alle Analysen liegt das Signifikanzniveau  $\alpha$  bei 5%, d.h. ein p-Wert  $\leq 0,05$  wurde in den Analysen als signifikant betrachtet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation

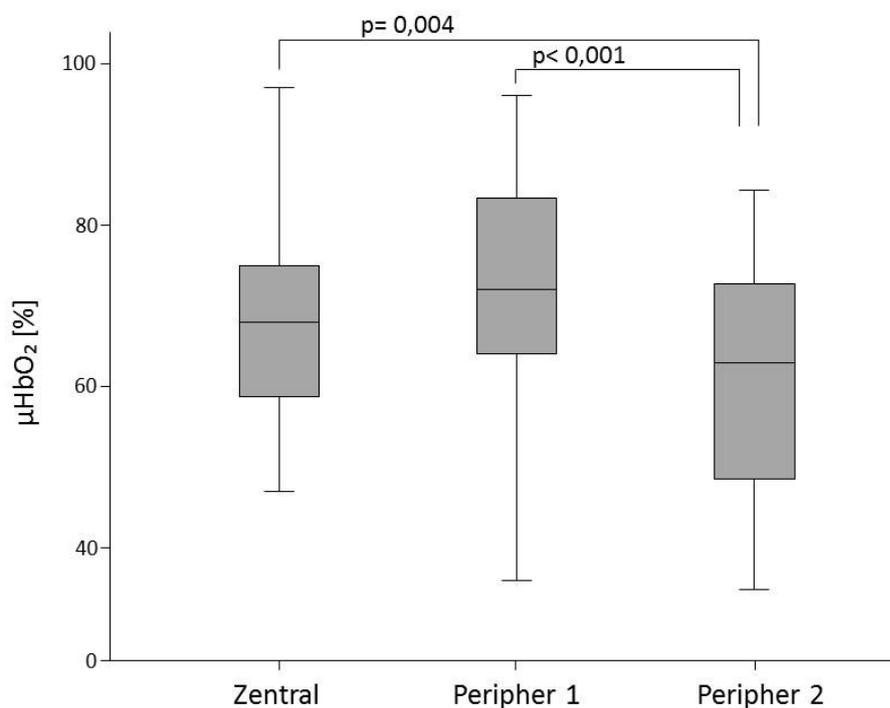
#### 4.1.1 Vergleich von drei verschiedenen Messorten intraoperativ

Die Messungen der Gewebeoxygenierung ( $\mu\text{HbO}_2$ ) und Mikrozirkulation (relative Hämoglobinkonzentration (rHb), Blutfluss (Flow) und Blutflussgeschwindigkeit (Velocity) wurden an drei verschiedenen Stellen des Ileumkonduits durchgeführt: an einem zentralen Punkt (Zentral), einem peripheren (Peripher 1) und einem weiteren am peripheren Rand des Konduits liegenden Punkt (Peripher 2).

Die  $\mu\text{HbO}_2$  war zentral signifikant (MW 65,4 vs. 61,6%,  $p= 0,004$ ) höher als die  $\mu\text{HbO}_2$  Peripher 2. Auch die  $\mu\text{HbO}_2$  am Messpunkt Peripher 1 war signifikant höher als die  $\mu\text{HbO}_2$  am Messpunkt Peripher 2 (MW: 66,7 vs. 61,6%,  $p< 0,001$ , Vergl. Tabelle 2). Die Mittelwerte der Mikrozirkulationsvariablen waren am Punkt Peripher 2 tendenziell am höchsten. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2: intraoperative Messwerte von Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation an drei verschiedenen Messorten des Ileumkonduits**

	Zentral				Peripher 1				Peripher 2			
	n	Min	Max	MW±SD	n	Min	Max	MW±SD	n	Min	Max	MW±SD
μHbO <sub>2</sub>	51	43,0	97,0	65,4±12,4	52	36,0	96,0	66,7±15,3	43	35,0	84,5	61,6±13,8
rHb	51	18,0	97,5	66,2 ±19,3	52	28	106,0	67,9±18,3	43	30,0	98,0	67,5±18,9
Flow	51	25,0	5280,0	222,5±725,7	52	10,0	487,0	117,5±79,8	43	24,0	8598,5	334,6±1296,2
Velocity	51	8,5	52,0	23,1±9,5	52	7,0	38,0	20,3±7,2	43	11,0	224,5	25,7±18,5



**Abbildung 14: Darstellung der  $\mu\text{HbO}_2$  intraoperativ, Messorte Zentral, Peripher 1 und Peripher 2**

#### 4.1.2 Vergleich von drei verschiedenen Messorten postoperativ

Die postoperativen Messungen am Ileumkonduit erfolgten im Mittel nach  $12,6 \pm 4,5$  Tagen. Es wurden wiederum Messungen an drei verschiedenen Messorten durchgeführt: an einem zentralen (Zentral), einem peripheren (Peripher 1) und einem weiteren, am peripheren Rand des Konduits liegenden Punkt (Peripher 2).

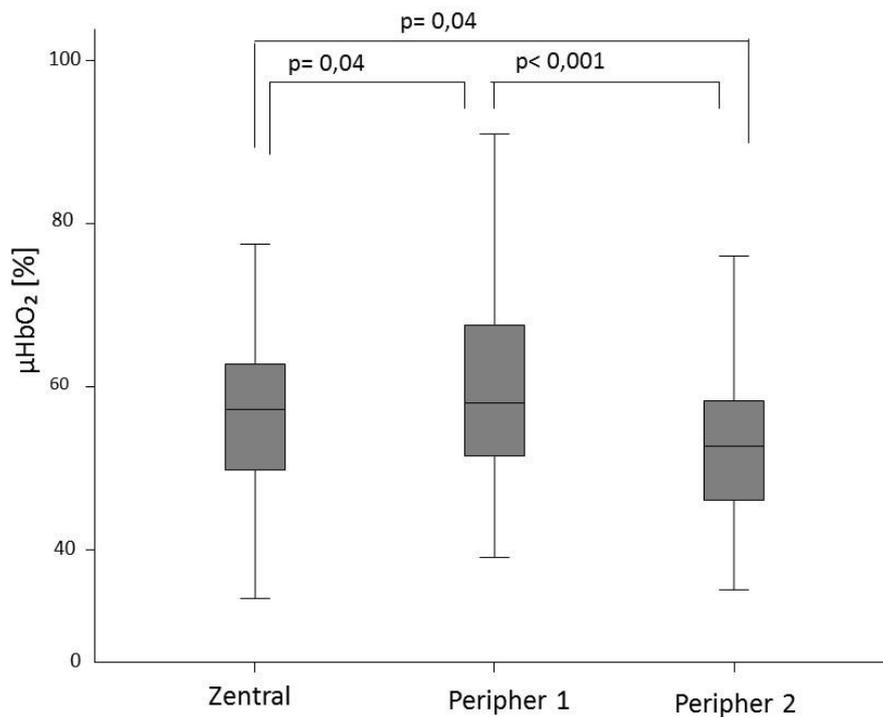
Insgesamt waren die Messwerte der  $\mu\text{HbO}_2$  an allen drei Messpunkten postoperativ niedriger als intraoperativ gemessen.

Die Werte für die  $\mu\text{HbO}_2$  unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen. Die  $\mu\text{HbO}_2$  Peripher 1 war wie bereits intraoperativ höher als die  $\mu\text{HbO}_2$  Peripher 2 (MW: 60,3 vs. 53,1%,  $p < 0,001$ ), zudem war sie höher als die  $\mu\text{HbO}_2$  Zentral (MW: 60,3 vs. 57,2%,  $p=0,04$ ). Im Einklang mit den Ergebnissen der intraoperativen Messungen war die  $\mu\text{HbO}_2$  Zentral signifikant höher als die  $\mu\text{HbO}_2$  Peripher 2 (MW: 57,2 vs. 53,1%,  $p= 0,04$ ) (Vergl. Abbildung 15). Die Mittelwerte der Variable rHb verhielten sich gleichermaßen, sie waren für Peripher 1 am höchsten und am Punkt Peripher 2 am niedrigsten (MW: 49,4 vs. 46,0AU). Die Unterscheide zwischen rHb Zentral und rHb Peripher 1 waren statistisch signifikant (MW:49,4 vs. 46,1AU,  $p = 0,016$ ).

Die anderen Variablen der Mikrozirkulation (Flow und Velocity) zeigten ein anderes Muster: sie waren interessanterweise am Punkt Peripher 2 am höchsten und am Punkt Peripher 1 am niedrigsten (Flow, MW: 90,5 vs.139,6AU,  $p= 0,009$ , Vergl. Tabelle 3). Im Einklang damit fand sich eine signifikante Differenz zwischen Velocity Peripher 1 und Velocity Peripher 2 (MW: 17,7 vs.24,7AU,  $p= 0,04$ ), Vergl. Tabelle 3.

**Tabelle 3: Darstellung der Parameter für Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation an drei verschiedenen Messorten postoperativ**

	Zentral				Peripher 1				Peripher 2			
	n	Min	Max	MW $\pm$ SD	n	Min	Max	MW $\pm$ SD	n	Min	Max	MW $\pm$ SD
$\mu\text{HbO}_2$	41	34,0	83,5	57,2 $\pm$ 10,3	41	39,0	91,0	60,3 $\pm$ 11,0	40	35,0	76,0	53,1 $\pm$ 10,2
rHb	41	17,0	98,0	46,1 $\pm$ 22,2	41	20,0	98,0	49,4 $\pm$ 21,1	40	12,0	92,0	46,0 $\pm$ 19,1
Flow	41	24,5	453,0	124,0 $\pm$ 74,1	41	17,0	201,0	90,5 $\pm$ 50,1	40	31,0	1199,5	139,6 $\pm$ 179,2
Velocity	41	11,0	36,0	19,3 $\pm$ 5,3	41	10,5	28,0	17,7 $\pm$ 4,5	40	11,0	226,0	24,7 $\pm$ 33,0



**Abbildung 15: Darstellung  $\mu\text{HbO}_2$  postoperativ, Messorte Zentral, Peripher 1 und Peripher 2**

#### 4.1.3 Vergleich der Variablen intra- und postoperativ

Die Parameter der Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation wurden sowohl intraoperativ als auch postoperativ bestimmt.

Es zeigte sich, dass die  $\mu\text{HbO}_2$  und die rHb intraoperativ an allen Messpunkten signifikant höher waren als die postoperativ (im Mittel nach  $12,6 \pm 4,5$  Tagen) bestimmten Werte (Vergl. Tabelle 4). Auch die Werte der Mikrozirkulation waren intraoperativ tendenziell höher als postoperativ.

**Tabelle 4: Vergleich der Variablen  $\mu\text{HbO}_2$ , rHb, Flow und Velocity intraoperativ und postoperativ am Messort Zentral, Peripher 1 und Peripher 2**

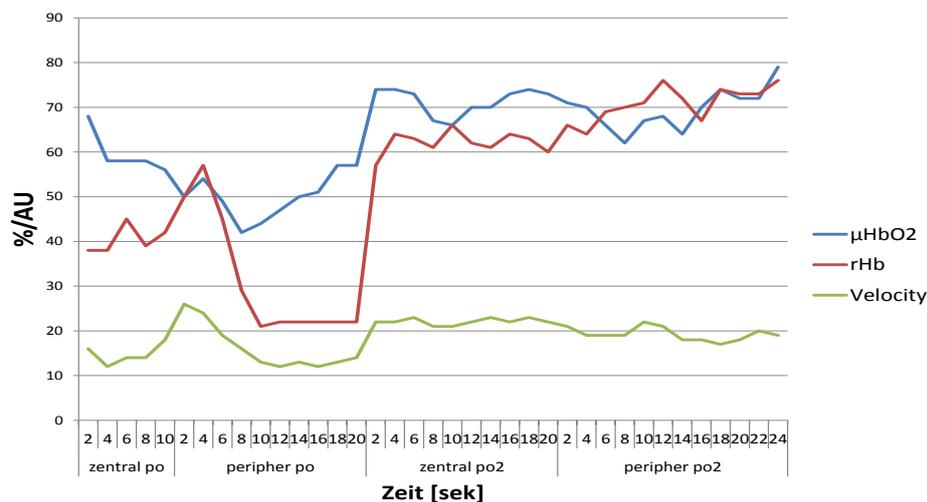
	Zentral intraoperativ				Zentral postoperativ				
	n	Min	Max	MW $\pm$ SD	n	Min	Max	MW $\pm$ SD	p
$\mu\text{HbO}_2$	51	43,0	97,0	65,4 $\pm$ 12,4	41	34,0	83,5	57,2 $\pm$ 10,3	<b>0,005</b>
rHb	51	18,0	97,5	66,2 $\pm$ 19,3	41	17,0	98,0	46,1 $\pm$ 22,2	<b>&lt;0,0001</b>
Flow	51	25,0	5280,0	222,5 $\pm$ 725,7	41	24,5	453,0	124,0 $\pm$ 74,1	0,5
Velocity	51	8,5	52,0	23,1 $\pm$ 9,5	41	11,0	36,0	19,3 $\pm$ 5,3	<b>0,039</b>
	Peripher 1 intraoperativ				Peripher 1 postoperativ				
$\mu\text{HbO}_2$	52	36,0	96,0	66,7 $\pm$ 15,3	41	39,0	91,0	60,3 $\pm$ 11,0	<b>0,017</b>
rHb	52	28	106,0	67,9 $\pm$ 18,3	41	20,0	98,0	49,4 $\pm$ 21,1	<b>&lt;0,0001</b>
Flow	52	10,0	487,0	117,5 $\pm$ 79,8	41	17,0	201,0	90,5 $\pm$ 50,1	<b>0,019</b>
Velocity	52	7,0	38,0	20,3 $\pm$ 7,2	41	10,5	28,0	17,7 $\pm$ 4,5	0,08
	Peripher 2 intraoperativ				Peripher 2 postoperativ				
$\mu\text{HbO}_2$	43	35,0	84,5	61,6 $\pm$ 13,8	40	35,0	76,0	53,1 $\pm$ 10,2	<b>0,008</b>
rHb	43	30,0	98,0	67,5 $\pm$ 18,9	40	12,0	92,0	46,0 $\pm$ 19,1	<b>&lt;0,0001</b>
Flow	43	24,0	8598,5	334,6 $\pm$ 1296,2	40	31,0	1199,5	139,6 $\pm$ 179,2	0,67
Velocity	43	11,0	224,5	25,7 $\pm$ 18,5	40	11,0	226,0	24,7 $\pm$ 33,0	0,79

#### 4.1.4 Beispielhafte postoperative Messungen

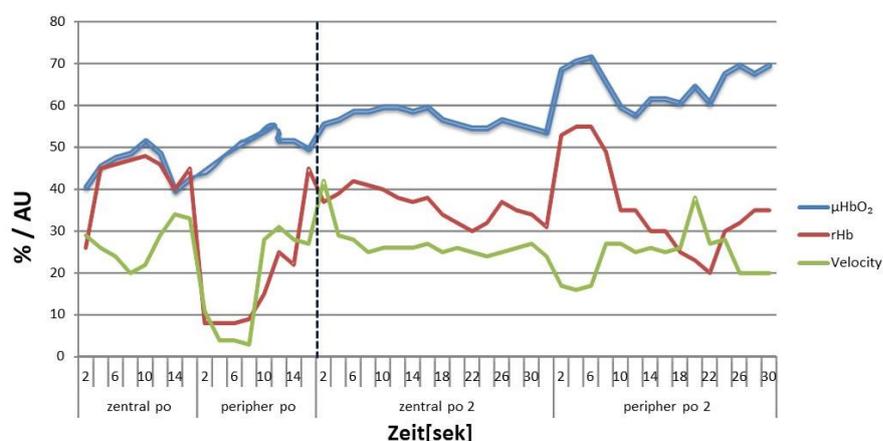
Bei drei Patienten konnten mehrere postoperative Messungen durchgeführt werden. Zwischen den Nachmessungen lagen mindestens 4 Tage (1.Messung Median: 11 Tage, 2.Messung Median 23 Tage), Dabei zeigte sich, dass die Werte der zweiten postoperativen Messung höher waren als die der ersten postoperativen Messung. Die Variablen  $\mu\text{HbO}_2$  und rHb verlaufen parallel zueinander, während die Velocity geringe Schwankungen aufweist.

In Abbildung 16 ist der Verlauf der Variablen  $\mu\text{HbO}_2$ , rHb und Velocity bei 2 Patienten dargestellt.

Beispiel 1:



Beispiel 2:



**Abbildung 16: Postoperative Messungen im Verlauf; Beispiel 1: vor der gestrichelten Linie 8.Tag postoperativ, nach der Linie 12.Tag postoperativ; Beispiel 2: vor der gestrichelten Linie 9.Tag postoperativ, nach der gestrichelten Linie 23.Tag postoperativ.**

#### 4.1.5 Vergleich der intraoperativen Messwerte für Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung von Mundschleimhaut und Ileumkonduit

Tabelle 5 gibt einen Überblick der intraoperativen Messwerte der Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation zwischen der Messsonde in der Mundschleimhaut und der Messsonde am Ileum:

**Tabelle 5: Vergleich der Variablen  $\mu\text{HbO}_2$ , rHb, Flow und Velocity zwischen der Messsonde am Ileum und der Messsonde in der Mundschleimhaut**

	Ileum				Mundschleimhaut				
	n	Min	Max	MW $\pm$ SD	n	Min	Max	MW $\pm$ SD	p
$\mu\text{HbO}_2$	52	36,0	83,0	63,4 $\pm$ 12,1	51	54,0	94,0	79,5 $\pm$ 9,4	<0,0001
rHb	52	18,0	98,0	65,9 $\pm$ 18,7	51	28,0	101,0	51,4 $\pm$ 14,7	<0,0001
Flow	52	25,0	3141,5	172,5 $\pm$ 424,6	51	25,0	519,0	141,2 $\pm$ 90,6	0,08
Velocity	52	11,5	118,0	22,7 $\pm$ 15,0	51	11,0	39,0	21,7 $\pm$ 6,1	0,4

Im Vergleich zur Kontrollmessung in der Mundschleimhaut war die  $\mu\text{HbO}_2$  des Ileumkonduits signifikant geringer (MW: 63,4 vs. 79,5%,  $p < 0,0001$ ). Im Gegensatz dazu wurde für die rHb am Ileum signifikant höhere Werte gemessen (MW: 69,5 vs. 51,4 AU,  $p < 0,0001$ ). Die Mikrozirkulationsparameter Flow und Velocity unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (vergl. Tabelle 5).

#### 4.2 Hämodynamik im Bereich der Makrozirkulation des Patientenkollektivs

Zum Zeitpunkt der intraoperativen Messung am Ileumkonduit lagen der durchschnittliche systolische Blutdruck (RR systolisch; MW=105mmHg), die Mittelwerte für den diastolischen Blutdruck (RR diastolisch; MW=51mmHg), den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP; MW=68mmHg) und die durchschnittliche Herzfrequenz aller Patienten (HF; MW=68 Schläge/min) im unteren Normbereich für anästhesierte Patienten (vergl. Tabelle 6).

**Tabelle 6: intraoperativ bestimmte Parameter der Makrozirkulation**

n= 52			
	Min	Max	MW± SD
RR systolisch (mmHg)	74,0	137,0	105,0± 12,9
RR diastolisch (mmHg)	35,0	90,0	51,3± 9,3
MAP (mmHg)	51,0	94,0	68,1± 8,7
HF (Schläge/min)	42,0	103,0	67,6± 13,7
SaO <sub>2</sub> (in %)	99	100	99,2± 0,38
Hb präoperativ (mmol/l)	5,3	11,0	7,4±1,1

Der Mittelwert des durch die intraoperativen Blutgasanalysen (BGA) ermittelten Blut-pH-Werts der untersuchten Patienten lag im Normbereich (MW=7,37; Referenzbereich= 7,35-7,45). Die Hämoglobinwert (Hb) (MW=6,2 mmol/l) und der aus der BGA ermittelte Hämatokritwert (Hk) (MW=28,7%) lagen unterhalb des Normbereichs (siehe Tabelle 7).

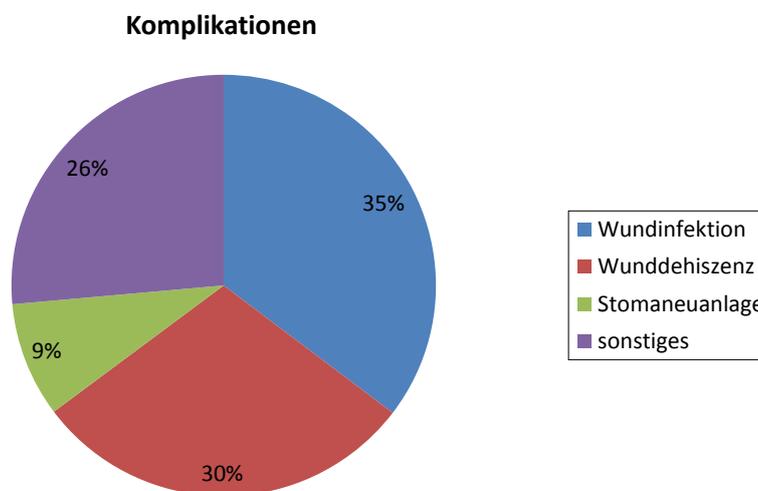
**Tabelle 7: intraoperative Blutgasanalysen des Patientenkollektivs**

n= 52			
	Min	Max	MW±SD
pH- Wert	7,25	7,46	7,37 ±0,05
Hb [mmol/l]	4,5	8,4	6,2±1,0
Hämatokrit (in %)	24,0	41,0	28,7± 3,3

### 4.3 Postoperative Komplikationen

Im untersuchten Patientenkollektiv (n=52 Patienten) entwickelten 46% (n=24) der Patienten postoperative Komplikationen. Bei 16 Patienten trat eine und bei 8 Patienten zwei oder mehr Komplikationen auf. Bei 54% (n=28) der betrachteten Patienten traten keine postoperativen Komplikationen auf. Die häufigste

postoperative Komplikation war die Wundinfektion (n=12) mit einem Anteil von 35%, gefolgt von dem Auftreten eines Platzbauchs (n=10) mit 30% und der Neuanlage des Stomas (n=3) mit 9% (Vergl. Abbildung 17). Weitere im postoperativen Verlauf aufgetretene Komplikationen waren das Urinom bei zwei Patienten, ein paralytischer Ileus bei drei Patienten, ein akutes kardiales Ereignis und eine Unterschenkelthrombose bei jeweils einem Patienten. Zwei Patienten verstarben im postoperativen Verlauf.



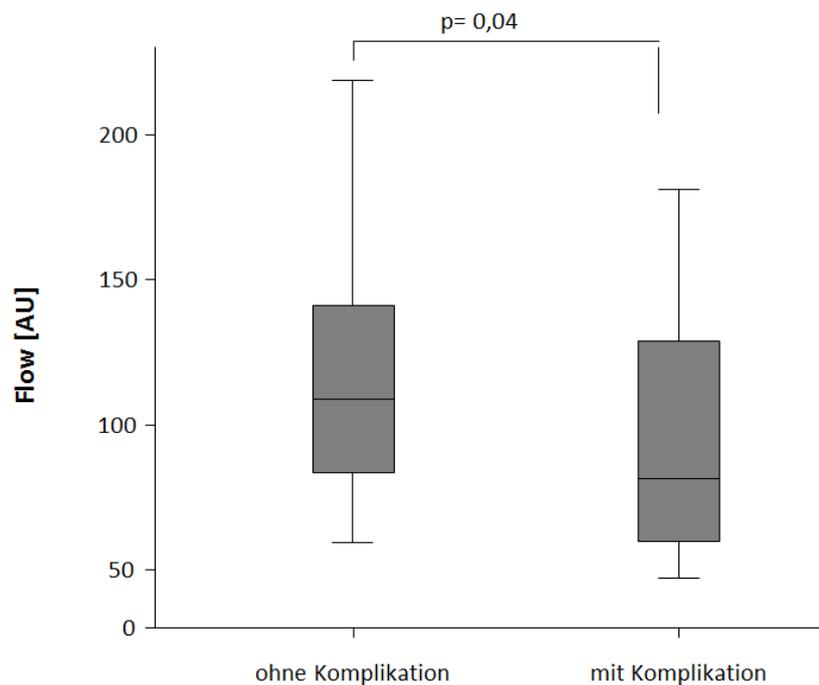
**Abbildung 17: Darstellung der prozentualen Verteilung der häufigsten postoperativen Komplikationen im untersuchten Patientenkollektiv (n=52)**

#### 4.3.1 Vergleich der Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung zwischen Patienten mit postoperativen Komplikationen und ohne Komplikationen

Die intraoperativ bestimmten Messwerte für die Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation unterschieden sich zwischen den Patienten, die postoperativ Komplikationen entwickelten und denen ohne Komplikationen nicht. In der postoperativen Messung zeigten sich jedoch ein signifikant höherer Flow (MW: 120 vs. 94 AU,  $p=0,04$ , Darstellung in Abbildung 18) und eine höhere Velocity (MW: 19,4 vs. 17,5 AU,  $p=0,04$ ) bei den Patienten mit komplikationslosem Verlauf (Vergl. Tabelle 8).

**Tabelle 8: intraoperative und postoperative Messwerte der Mikrozirkulation bei Patienten mit und ohne postoperative Komplikationen**

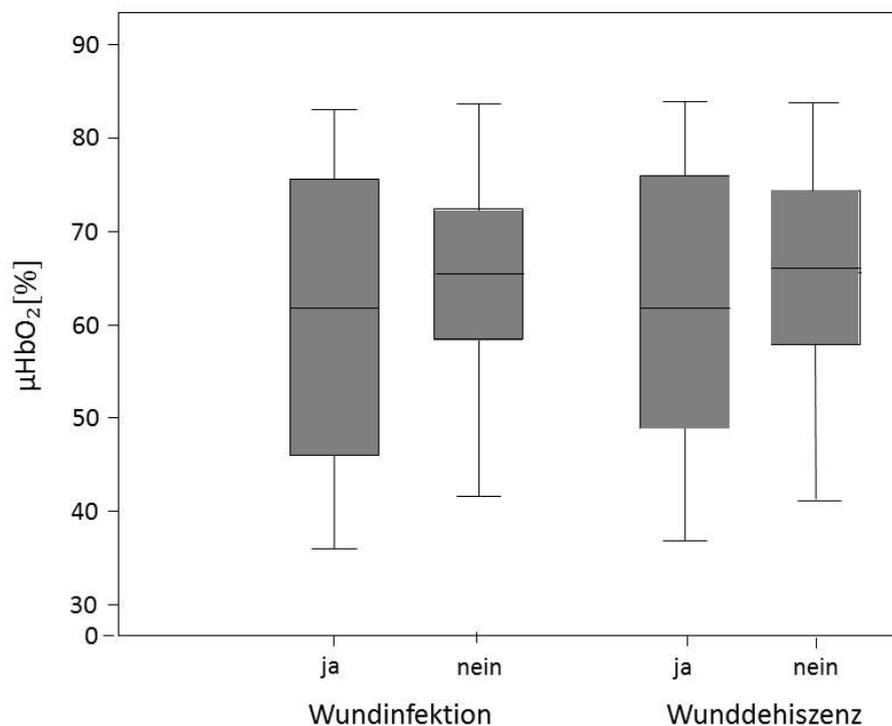
intraoperativ									
mit Komplikation					ohne Komplikation				
	n	Min	Max	MW±SD	n	Min	Max	MW±SD	p
μHbO <sub>2</sub>	24	36,0	83,0	61,5±14,3	28	47,0	83,0	64,8±10,0	0,4
rHb	24	18,0	98,0	61,5±22,8	28	35,0	96,0	69,6±13,6	0,1
Flow	24	28,5	3141,5	234,2±623,3	28	24,0	286,0	119,7±57,3	0,3
Velocity	24	11,5	41,0	20,4±8,2	28	14,0	118,0	24,7±18,8	0,2
postoperativ									
μHbO <sub>2</sub>	18	34,5	81,5	54,5±13,0	23	39,5	65,0	54,5±8,1	0,2
rHb	18	23,0	91,0	50,7±17,6	23	18,0	98,0	44,8±21,2	0,6
Flow	18	47,0	181,0	93,8±40,0	23	55,0	214,0	114,3±40,6	<b>0,04</b>
Velocity	18	10,5	24,0	17,5±3,3	23	15,5	25,0	19,4±2,4	<b>0,04</b>



**Abbildung 18; Darstellung des Flow in der postoperativen Messung bei Patienten mit und ohne postoperative Komplikation**

#### 4.3.2 Wundinfektion und Wunddehiszenz

Die Wundinfektion und die Wunddehiszenz waren die beiden häufigsten Komplikationen und werden daher genauer betrachtet. Patienten, bei denen im postoperativen Verlauf eine Wundinfektion oder Wunddehiszenz auftrat, wiesen intraoperativ tendenziell geringere Werte für die  $\mu\text{HbO}_2$  (MW= 60,0 vs. 64,3% und MW= 61,0 vs. 64,0%, siehe Abbildung 19) auf (Tabelle siehe Anhang).



**Abbildung 19:** Darstellung der intraoperativen  $\mu\text{HbO}_2$  bei Patienten mit und ohne Wundinfektion, sowie bei Patienten mit und ohne Wunddehiszenz

Die postoperativen Messungen erfolgten bei den Patienten mit den oben genannten Komplikationen erst nach  $16 \pm 8$  Tagen, während sie bei den Patienten ohne Wundinfektion oder Wunddehiszenz bereits nach  $12 \pm 2$  Tagen durchgeführt wurden.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der intraoperativen Messungen wiesen die Patienten mit einer der beiden Komplikationen postoperativ tendenziell höhere Werte für die  $\mu\text{HbO}_2$  und die rHb auf. Die Mittelwerte für die relative Hämoglobinkonzentration (rHb) war bei Patienten mit Wundinfektion sogar signifikant höher (MW: 56,6 vs. 44,4 AU,  $p=0,03$ ) (Vergl. Tabelle 9). Wundinfektion traten bei

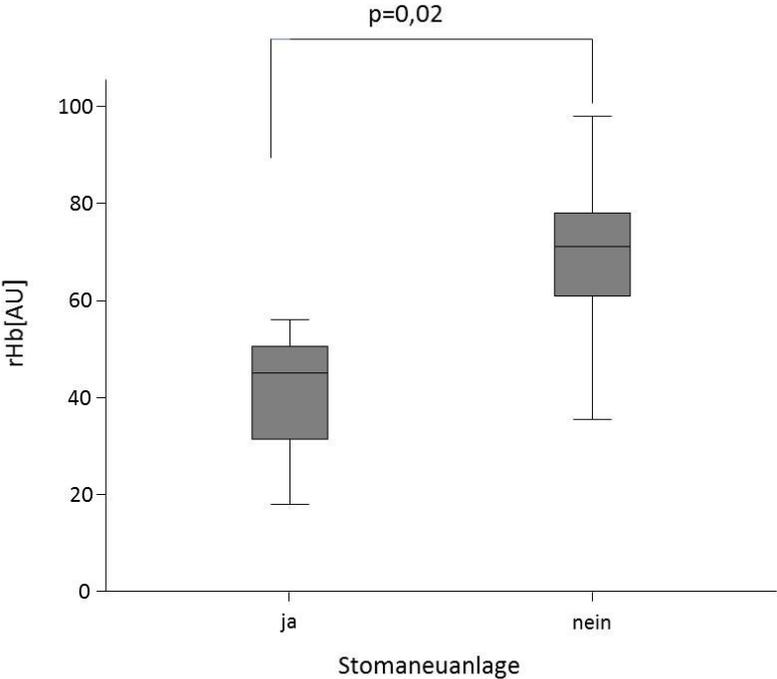
den Patienten häufiger auf, die intraoperativ eine oder mehrere Bluttransfusionen erhielten (6,3% vs. 30,6%,  $p = 0,01$ ).

**Tabelle 9: Vergleich der postoperativen Messwerte bei Patienten mit und ohne Wundinfektion oder Wunddehiszenz**

	Wundinfektion								p
	ja				nein				
	n	Min	Max	MW±SD	n	Min	Max	MW±SD	
μHbO <sub>2</sub>	11	40,5	81,5	57,9±13,8	30	34,5	65,0	53,1±8,8	0,06
rHb	11	23,0	91,0	52,9±21,4	30	18,0	98,0	45,4±19,0	<b>0,03</b>
Flow	11	47,0	161,0	93,2±38,1	30	55,0	214,0	109,7±41,8	0,09
Velocity	11	15,0	24,0	18,5±2,9	30	10,5	25,0	18,6±3,1	0,06
	Wunddehiszenz								
μHbO <sub>2</sub>	9	40,5	81,5	56,1±14,1	32	34,5	68,0	54,1±9,4	0,6
rHb	9	23,0	84,0	50,1±18,0	32	18,0	98,0	46,4±20,3	0,5
Flow	9	47,0	141,5	82,0±31,0	32	55,0	214,0	111,8±41,6	<b>0,03</b>
Velocity	9	16,0	24,0	17,6±2,6	32	10,5	25,0	18,8±3,1	0,2

#### 4.3.3 Stomaneuanlage

Patienten, die im postoperativen Verlauf Komplikationen entwickelten, welche eine Neuanlage des Stomas (n=3) nötig machten, hatten intraoperativ eine signifikant geringere relative Hämoglobinkonzentration als Patienten, bei denen kein erneuter Eingriff (n=49) notwendig war (vergl. Abbildung 20).

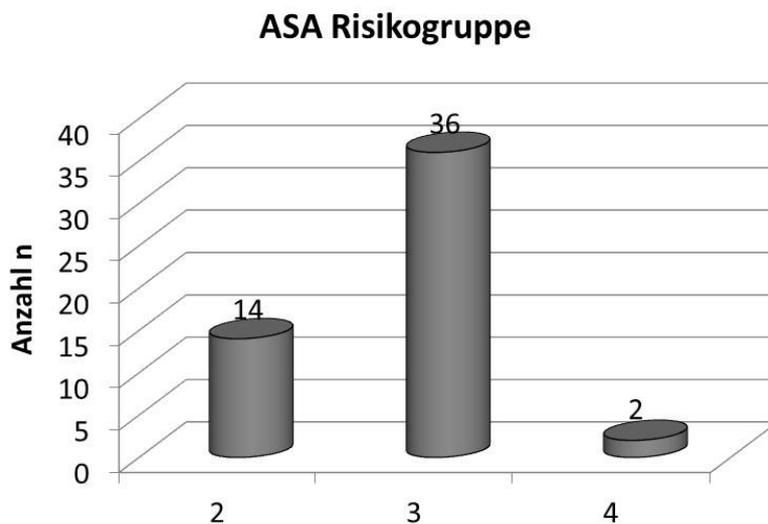


**Abbildung 20: Vergleich der intraoperativen relativen Hämoglobinkonzentration (rHb) bei Patienten mit Stomaneuanlage (ja) und Patienten ohne Stomaneuanlage (nein)**

## 4.4 Einfluss verschiedener Faktoren auf die Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung

### 4.4.1 ASA-Status

14 Patienten wurden der ASA-Gruppe 2, 36 Patienten der ASA-Gruppe 3 und 2 Patienten der ASA-Gruppe 4 zugeteilt (vergl. Abbildung 21)<sup>86</sup>.



**Abbildung 21: Darstellung der Anzahl der Patienten in den einzelnen ASA-Gruppen**

Patienten der ASA 2 Gruppe wiesen intraoperativ signifikant geringere Werte für die Mikrozirkulationsparameter rHb (MW: 58,3 vs.68,7AU,  $p=0,04$ ), Flow (MW:151,4 vs.180,3Au,  $p=0,05$ ) und Velocity (MW: 30,6 vs. 19,8AU,  $p= 0,02$ ) auf als Patienten der Gruppe ASA 3 und 4. Die  $\mu\text{HbO}_2$  war tendenziell ebenfalls geringer, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. (vergl. Tabelle 10).

Die Patienten der ASA 2-Gruppe wiesen postoperativ tendenziell höhere Werte für die Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation auf als Patienten mit ASA 3- oder ASA 4-Status (vergl. Tabelle 10) Der Zusammenhang ist jedoch statistisch nicht signifikant.

**Tabelle 10: Darstellung der intraoperativen und postoperativen Parameter der Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung bei Patienten mit ASA 2 und ASA 3 oder 4 Status**

intraoperativ									
ASA 2					ASA 3/4				p
	n	Min	Max	MW±SD	n	Min	Max	MW±SD	
μHbO <sub>2</sub>	14	44,0	83,0	60,0±11,3	38	36,0	83,0	64,6±12,3	0,15
rHb	14	31,0	84,5	58,3±17,0	38	18,0	98,0	68,7±18,7	<b>0,04</b>
Flow	14	31,5	346,0	151,4±93,0	38	24,0	3141,5	180,3±495,2	<b>0,05</b>
Velocity	14	13,0	118,0	30,6±26,0	38	11,5	41,0	19,8±6,2	<b>0,02</b>
postoperativ									
μHbO <sub>2</sub>	12	34,5	65,0	55,6±10,4	29	39,5	81,5	54,1±10,5	0,5
rHb	12	35,0	98,0	53,5±23,8	29	18,0	94,0	44,9±17,6	0,6
Flow	12	55,0	214,0	115,8±52,9	29	47,0	175,0	100,9±35,3	0,5
Velocity	12	16,0	25,0	19,8±3,3	29	10,5	24,0	18,1±2,8	0,2

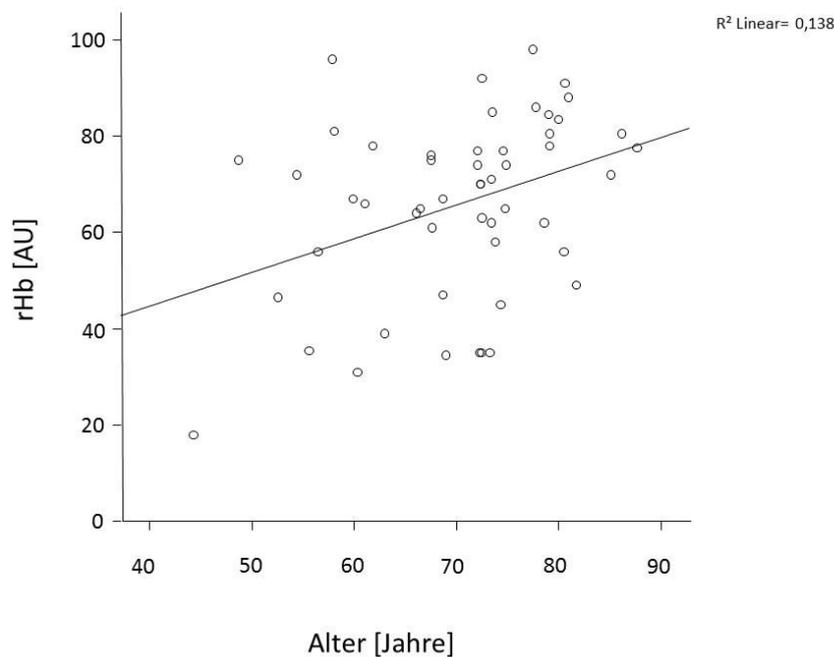
#### 4.4.2 Alter

Das Patientenkollektiv wurde nach dem Alter zum OP- Zeitpunkt in zwei Gruppen eingeteilt. Ein höheres Patientenalter ist ein Risikofaktor für das Auftreten von perioperativen Komplikationen, daher wurden die Patienten, die jünger als 70 Jahre waren mit den Patienten, die älter als 70 Jahre waren, verglichen. Die Patienten der Altersgruppe 1 (n=21) waren 44,3- 68,9 Jahre (Median 61,0 Jahre, IQR 56,0-67,5) alt. In der Altersgruppe 2 (n=31) waren die Patienten 72,0- 87,7 Jahre (Median 74,8 Jahre, IQR 72,5-80,0) alt.

Die Ergebnisse der Messungen fielen anders aus als erwartet. Die intraoperative relative Hämoglobinkonzentration war bei den älteren Patienten höher als bei den Jüngeren. Postoperativ waren sowohl die Gewebeoxygenierung als auch Flow und Velocity bei den Älteren höher (siehe Tabelle 11).

**Tabelle 11: Vergleich der Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation bei Patienten <70Jahre (Altersgruppe 1) und Patienten > 70 Jahre (Altersgruppe 2)**

intraoperativ									
Altersgruppe 1					Altersgruppe 2				p
	n	Min	Max	MW±SD	n	Min	Max	MW±SD	
μHbO <sub>2</sub>	21	36,0	81,0	60,7±13,63	31	41,0	83,0	65,2±11,1	0,2
rHb	21	18,0	96,0	60,0±19,7	31	35,0	98,0	70,1±17,0	<b>0,04</b>
Flow	21	34,0	346,0	122,3±79,4	31	24,0	3141,0	206,5±547,1	0,9
Velocity	21	11,5	36,0	19,8±6,6	31	12,0	118,0	24,7±18,4	0,2
postoperativ									
μHbO <sub>2</sub>	16	41,0	64,0	51,8±7,8	25	34,5	81,5	56,2±11,6	<b>0,04</b>
rHb	16	23,0	91,0	48,4±17,4	25	18,0	98,0	46,7±21,3	0,5
Flow	16	47,0	119,5	81,4±21,0	25	56,0	214,0	120,3±44,0	<b>0,005</b>
Velocity	16	15,0	21,0	17,6±2,0	25	10,5	25,0	19,2±3,4	<b>&lt;0,05</b>



**Abbildung 22: Lineare Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und der intraoperativen relativen Hämoglobinkonzentration (rHb)**

Es fand sich eine positive Korrelation zwischen dem Alter und der relativen Hämoglobinkonzentration. Je älter die Patienten waren, umso höher war der relative Hämoglobinwert ( $R=0,4$ ,  $p=0,04$ ). 47% der Patienten unter 70 Jahren erhielten

intraoperativ Erythrozytenkonzentrate. In der Altersgruppe der Patienten > 70Jahren waren es dagegen nur 35% der Patienten.

#### 4.4.3 Body-Mass-Index (BMI)

In der vorliegenden Studie waren 27% der Patienten (n=14) normalgewichtig, 44% (n=23) der Patienten übergewichtig (BMI 25,0-29,9kg/m<sup>2</sup>), bei 15% (n=8) der Patienten bestand eine Adipositas Grad 1(BMI 30,0-35,0kg/m<sup>2</sup>) und bei 14% (n=7) der Patienten fand sich ein BMI > 35 kg/m<sup>2</sup><sup>87</sup>.

Normalgewichtige Patienten wiesen intraoperativ signifikant höhere Werte für die  $\mu\text{HbO}_2$  (MW:67,4 vs. 60,1%, p= 0,047) und den relativen Hämoglobinwert (MW: 75,1 vs. 63,7AU, p= 0,049) auf (vergl. Tabelle 12). Im Gegensatz dazu wiesen die Patienten mit Normalgewicht in der postoperativen Messung tendenziell niedrigere Werte für die Gewebeoxygenierung und die relative Hämoglobinkonzentration auf (vergl. Tabelle 12).

**Tabelle 12: intraoperative und postoperative Messwerte der Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation bei Patienten mit Normalgewicht (BMI 18,5-24,9) und Übergewicht (BMI 25-29,9)**

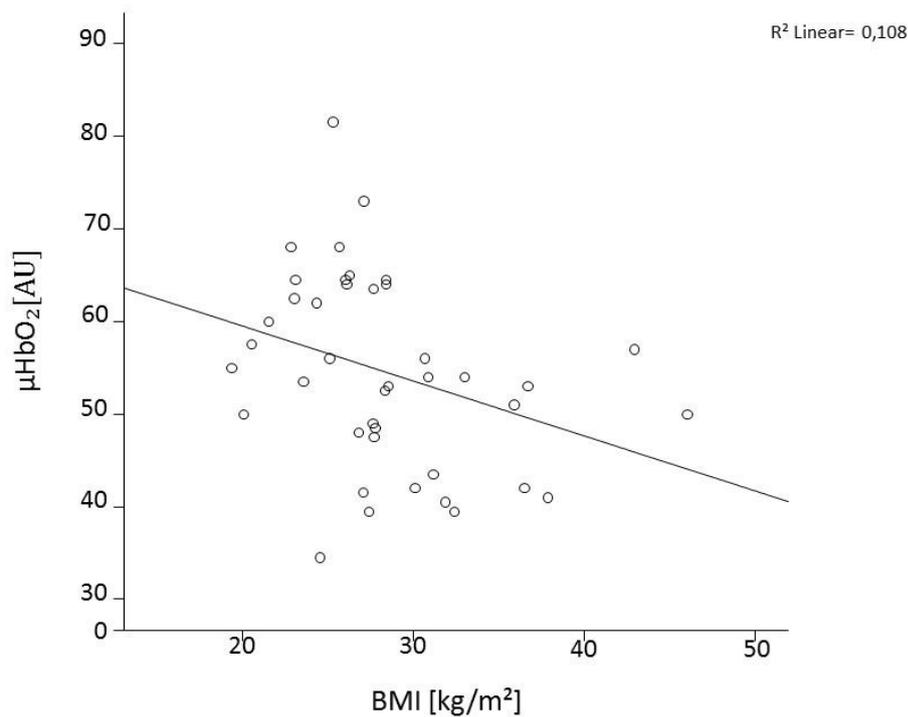
intraoperativ									
Normalgewicht					Übergewicht				p
	n	Min	Max	MW±SD	n	Min	Max	MW±SD	
$\mu\text{HbO}_2$	14	41,0	83,0	67,4±10,8	23	36,0	83,0	60,1±12,0	<b>0,047</b>
rHb	14	49,0	92,0	75,1±11,8	23	34,5	98,0	63,7±18,1	<b>0,049</b>
Flow	14	24,0	214,0	119,7±44,8	23	31,0	3141,5	264,3±632,4	0,61
Velocity	14	15,5	118,0	30,0±25,7	23	13,0	41,0	21,4±7,5	0,12
postoperativ									
$\mu\text{HbO}_2$	10	34,5	68,0	56,8±9,5	18	39,5	81,5	59,8±11,3	0,8
rHb	10	33,0	94,0	46,1±17,8	18	18,0	98,0	55,5±22,3	0,09
Flow	10	68,0	181,0	123,3±41,3	18	55,0	214,0	105,6±43,7	0,3
Velocity	10	17,0	24,0	20,9±2,6	23	10,5	25,0	18,0±3,1	<b>0,02</b>

Im Einklang mit den Ergebnissen der Messungen bei Normalgewichtigen und Übergewichtigen, waren die intraoperative  $\mu\text{HbO}_2$  und die rHb bei den Normalgewichtigen tendenziell höher als bei den Patienten mit Adipositas Grad 1. Ein Unterschied ergab sich bei Flow und der Velocity. Diese waren bei den Patienten mit Normalgewicht signifikant höher als bei denen mit Adipositas Grad 1. Weiterhin war bei der Nachmessung die Gewebeoxygenierung signifikant höher als bei den adipösen Patienten (vergl. Tabelle 13). Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen des Vergleichs der Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung bei normalgewichtigen Patienten und Patienten mit Adipositas Grad 2/3. Die intraoperativen Messwerte für Flow (MW: 119,7 vs. 73,1 AU,  $p=0,02$ ) und Velocity (MW: 30,0 vs. 16,5 AU,  $p=0,007$ ) und die postoperative  $\mu\text{HbO}_2$  (MW: 56,8 vs. 59,0,  $p=0,04$ ) waren bei den Normalgewichtigen höher (Tabelle siehe Anhang).

**Tabelle 13: intraoperative und postoperative Messwerte der Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation bei Patienten mit Normalgewicht und Adipositas Grad 1**

intraoperativ									
	Normalgewicht				Adipositas Grad 1				p
	n	Min	Max	MW $\pm$ SD	n	Min	Max	MW $\pm$ SD	
$\mu\text{HbO}_2$	14	41,0	83,0	67,4 $\pm$ 10,8	8	48,0	77,0	64,7 $\pm$ 8,7	0,53
rHb	14	49,0	92,0	75,1 $\pm$ 11,8	8	35,0	85,0	64,8 $\pm$ 17,0	0,17
Flow	14	24,0	214,0	119,7 $\pm$ 44,8	8	28,5	133,0	88,4 $\pm$ 30,3	<b>0,05</b>
Velocity	14	15,5	118,0	30,0 $\pm$ 25,7	8	13,0	26,0	19,1 $\pm$ 5,0	<b>0,05</b>
postoperativ									
$\mu\text{HbO}_2$	10	34,5	68,0	56,8 $\pm$ 9,5	8	39,5	56,0	47,1 $\pm$ 7,2	<b>0,043</b>
rHb	10	33,0	94,0	46,1 $\pm$ 17,8	8	23,0	59,0	33,1 $\pm$ 15,1	0,08
Flow	10	68,0	181,0	123,3 $\pm$ 41,3	8	55,0	152,0	94,3 $\pm$ 39,6	0,16
Velocity	10	17,0	24,0	20,9 $\pm$ 2,6	8	15,0	21,0	18,4 $\pm$ 2,4	0,08

Es fand sich eine negative Korrelation zwischen dem BMI und der postoperativen  $\mu\text{HbO}_2$ , d.h. je höher der BMI war umso niedriger war die postoperativ gemessene Gewebeoxygenierung ( $R= -0,40$ ,  $p=0,007$ ; vergl. Abbildung 23). Postoperative Komplikationen traten jedoch bei den Patienten mit höherem BMI nicht häufiger auf als bei normalgewichtigen Patienten ( $p=0,5$ ).



**Abbildung 23: Lineare Korrelation zwischen dem BMI und der postoperativen  $\mu\text{HbO}_2$**

#### 4.4.4 Komorbiditäten

Als Komorbidität wird das Auftreten einer oder mehrerer Krankheiten neben einer Haupterkrankung bezeichnet<sup>88</sup>. In die Analyse des Einflusses verschiedener Vorerkrankungen auf die Parameter der Mikrozirkulation und der Gewebeatmung wurden die koronare Herzkrankheit (KHK), der Diabetes mellitus (DM) und der arterielle Hypertonus einbezogen. Im untersuchten Patientenkollektiv wiesen 69% (n=36) der Patienten einen arteriellen Hypertonus auf, 37% (n= 19) der Patienten hatten einen Diabetes mellitus und bei 44% (n=23) der Patienten lag eine koronare Herzkrankheit (KHK) vor.

##### Arterieller Hypertonus

Bei den untersuchten Hypertonikern war der intraoperative Blutfluss (MW: 181,9 vs. 151,4 AU,  $p=0.027$ ) signifikant größer als bei den Patienten ohne arteriellen Hypertonus. Gegenteiliges wurde bei der Velocity (MW: 24,1 vs. 22,1 AU,  $p= 0,03$ ) beobachtet (vergl. Tabelle 14). Patienten ohne arterielle Hypertonie wiesen

postoperativ tendenziell höhere Werte für die Parameter der Mikrozirkulation und die Gewebeoxygenierung auf als Patienten mit Hypertonie, diese Zusammenhänge waren jedoch nicht signifikant. (vergl. Tabelle Anhang).

**Tabelle 14: intraoperative Messwerte der Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation bei Patienten mit (Ja) und ohne (Nein) arteriellen Hypertonus**

	Ja				Nein				p
	n	Min	Max	MW±SD	n	Min	Max	MW±SD	
μHbO <sub>2</sub>	36	36,0	83,0	63,0±12,5	16	44,0	83,0	64,3±11,6	0,74
rHb	36	31,0	96,0	67,3±17,6	16	18,0	98,0	68,5±21,2	0,47
Flow	36	24,0	3141,5	181,9±509,5	16	34,0	346,0	151,4±81,3	<b>0,027</b>
Velocity	36	11,5	118,0	22,1±17,5	16	13,0	36,0	24,1±6,5	<b>0,025</b>

### Koronare Herzkrankheit (KHK)

Patienten ohne koronare Herzkrankheit wiesen intraoperativ durchschnittlich höhere Werte für die Gewebeoxygenierung auf. Der Blutfluss (MW: 207,2 vs. 78,5 AU, p=0,008) und die Blutflussgeschwindigkeit (MW: 24,8 vs. 17,0 AU, p= 0,008) waren signifikant höher (vergl. Tabelle 16). Im postoperativen Verlauf erhielten 57% der Patienten mit KHK Erythrozytenkonzentrate, während nur 22% der Patienten ohne KHK eine Bluttransfusion bekamen (siehe Tabelle 15). Die postoperative relative Hämoglobinkonzentration war dementsprechend bei den KHK-Patienten höher als bei den Patienten ohne KHK (MW: 51,9 vs. 46,3AU, p= 0,04).

**Tabelle 15 Anzahl der postoperativ durchgeführten Bluttransfusionen bei Patienten mit KHK und ohne KHK**

Bluttransfusion			p
	Pat. ohne KHK (n=38)	Pat. mit KHK (n=14)	
n	8 (22%)	8 (57%)	0,02

**Tabelle 16: intraoperative Messwerte bei Patienten mit KHK (Ja) und ohne KHK (Nein)**

intraoperativ									
Ja					Nein				p
	n	Min	Max	MW±SD	n	Min	Max	MW±SD	
μHbO <sub>2</sub>	14	36,0	82,5	60,5±15,6	38	44,0	83,0	64,4±10,6	0,4
rHb	14	35,0	92,0	69,5±17,6	38	18,0	98,0	64,5±19,1	0,3
Flow	14	28,5	139,0	78,5±33,2	38	24,0	3141,5	207,2±493,5	<b>0,008</b>
Velocity	14	11,5	25,0	17,0±4,2	38	12,0	118,0	24,8±16,9	<b>0,008</b>
postoperativ									
μHbO <sub>2</sub>	8	39,5	81,5	54,5±14,2	33	34,5	73,0	54,5±9,5	0,6
rHb	8	25,0	98,0	51,9±24,1	33	18,0	98,0	46,3±18,5	<b>0,04</b>
Flow	8	69,0	141,0	104,9±27,0	33	47,0	214,0	105,4±44,2	0,3
Velocity	8	15,0	24,0	18,5±2,9	33	10,5	25,0	18,6±3,0	0,8

### Diabetes mellitus (DM)

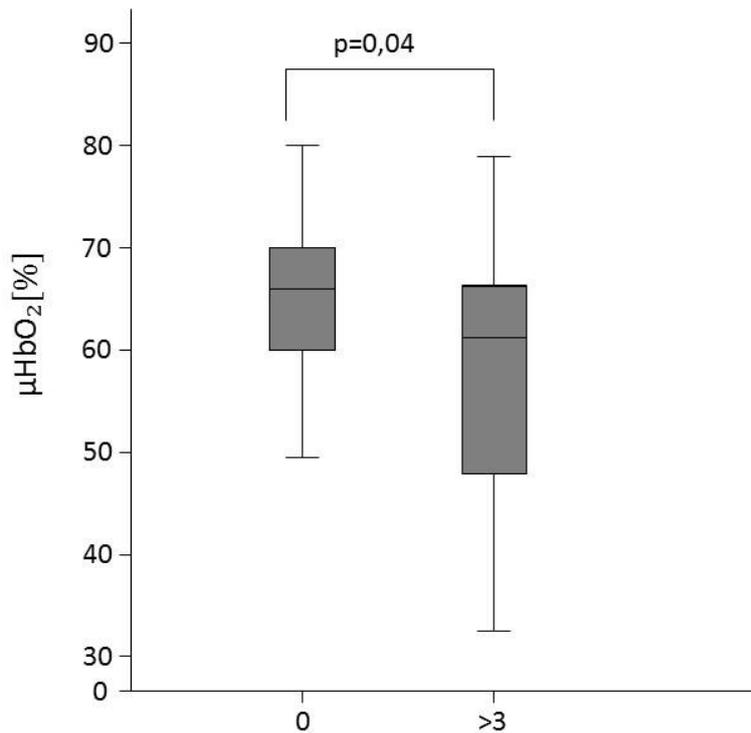
Das Merkmal Diabetes mellitus hatte sowohl intraoperativ als auch postoperativ keinen Einfluss auf die Parameter der Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung (Tabelle siehe Anhang).

### **4.5 Einfluss anderer Faktoren auf die Parameter der Mikrozirkulation**

Der Einfluss verschiedener Faktoren auf die intra- und postoperativen Messwerte der Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung wurde mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests untersucht.

Die Patienten wurden nach der Anzahl der intraoperativ transfundierten Erythrozytenkonzentrate (EK) in 3 Gruppen eingeteilt. In Gruppe 1 wurden Patienten zusammengefasst, die keine EKs erhielten. Gruppe 2 bildeten Patienten, die 1-3 EKs erhielten und Gruppe 3 bestand aus Patienten mit mehr als 3 EKs (Minimum 4 Eks, Maximum 14 EKs). Die μHbO<sub>2</sub> war auch nach den Bluttransfusionen bei Patienten

der Gruppe 3 signifikant geringer als bei Patienten der Gruppe 1 (vergl. Abbildung 24).



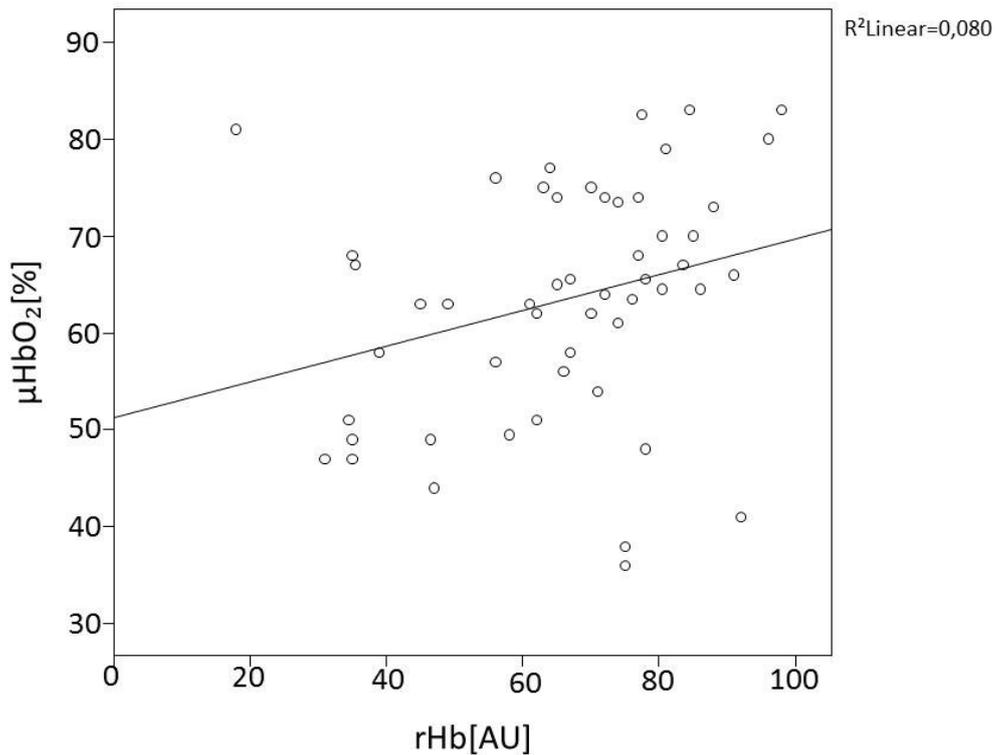
**Abbildung 24:** intraoperative  $\mu\text{HbO}_2$  bei Patienten ohne Bluttransfusion (0) und mehr als 3 EKs.

94% (n=49) der Patienten erhielten präoperativ einen Periduralkatheter (PDK) zur Schmerztherapie. Es fand sich kein Unterschied zwischen Patienten mit PDK und ohne PDK in Bezug auf die intraoperativ gemessenen Werte der Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung, wobei der PDK zum Zeitpunkt der postoperativen Nachmessung meist nicht mehr aktiv war.

Der intraoperative mittlere arterielle Blutdruck (MAP), die Herzfrequenz und der Blutdruck zum Zeitpunkt der Messung hatten keinen Einfluss auf die Mikrozirkulationsparameter.

#### 4.6 Korrelationen

Intraoperativ: Die intraoperative rHb beeinflusste signifikant die intraoperative  $\mu\text{HbO}_2$  ( $p= 0,012$ ). Der Zusammenhang ist in Abbildung 25 dargestellt. Des Weiteren beeinflusste der Flow sowohl intra- als auch postoperativ die Velocity ( $p < 0,001$ ), d.h. je höher der Flow war umso höher war auch die Velocity.



**Abbildung 25: Lineare Korrelation zwischen der intraoperativen  $\mu\text{HbO}_2$  und dem rHb**

Je höher die postoperative rHb war umso höher war auch die postoperative  $\mu\text{HbO}_2$  ( $p=0,004$ ). Eine weitere positive Korrelation zeigte sich zwischen dem Datum der Nachmessung und der postoperativen rHb. Je später die postoperative Messung durchgeführt wurde, umso höher war der gemessene rHb-Wert ( $p=0,02$ ).

## 5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es zu klären, ob Veränderungen der Gewebeoxygenierung und der Mikrozirkulation Aussagen über mögliche postoperative Komplikationen im Bereich des Ileumkonduits nach radikaler Zystektomie zulassen, außerdem wurde der Einfluss von Komorbiditäten und Alter auf die Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung im Bereich des Ileumkonduits betrachtet. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen den intraoperativ gemessenen Werten für die Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation und dem Auftreten von postoperativen Komplikationen.

### 5.1 Verwendete Methode

Die Variablen der Mikrozirkulation und die Gewebeoxygenierung wurden in dieser Studie mit dem Messgerät O2C der Firma LEA bestimmt. Das Gerät kombiniert die Methoden der Weißlichtspektroskopie und der Laser-Doppler-Flowmetrie, sodass gleichzeitig der Sauerstoffgehalt des Gewebes und auch die Mikrozirkulationsparameter, wie Blutfluss und Velocity desselben bestimmt werden können.

Das O2C arbeitet nicht-invasiv, daher sind durch die Messsonden keine Gewebeschäden zu erwarten und die Messung ist für den Probanden nicht schmerzhaft. Hieraus folgt, dass die Messungen nur auf von außen zugänglichen Organen wie Haut und Schleimhaut beschränkt sind. Voraussetzung für die Mikrozirkulationsmessung innerer Organe ist die operative Freilegung des Organs. Da zur Messung kein direkter Kontakt mit dem zu untersuchenden Gewebe notwendig ist, kann die Sonde steril verpackt werden und es sind intraoperativ Messungen im Operationsgebiet möglich. Es ist wichtig, dass der sterile Überzug transparent ist und die Messwerte durch ihn nicht beeinträchtigt werden. Das verwendete sterile Verpackungsmaterial wurde im Vorfeld der Studie getestet. Die Messwerte wurden durch das Material nicht beeinflusst. Es gibt verschiedene Sonden, die für das jeweilige Gewebe geeignet sind. Es sind Sonden für Detektionstiefen von 100µm bis 16mm erhältlich. Die Mikrosonde LM-10 ist speziell

für Messungen im Bereich der Mukosa des Magen-Darm-Trakts konzipiert. Diese wurde für die Messungen am Ileum verwendet<sup>67</sup>. Die Blutversorgung der Mukosa erfolgt über muköse Gefäßplexus, welche sich bis in die Wände der Zotten und Krypten aufzweigen. Die kapillären Gefäßplexus sind honigwabenartig angeordnet und werden von den Arteriolen aus der Tela submukosa gespeist<sup>27,89,90</sup>. Die Messungen des O2C betrachten diesen Bereich.

Die Methoden der Laser-Doppler-Flowmetrie und der Weißlichtspektroskopie fanden bereits in diversen Studien Anwendung zur Evaluation der Mikrozirkulation in verschiedenen Organen<sup>71</sup>, z.B. an der Haut, an der gastrointestinalen Schleimhaut, im Bereich von kolorektalen Anastomosen<sup>13,68</sup> und der Leber<sup>91</sup>. Die Ergebnisse der Laser-Doppler-Flowmetrie sind unter standardisierten Bedingungen reproduzierbar. Die Reliabilität der Methode wurde von verschiedenen Studiengruppen bestätigt. Eine Studie untersuchte die Hautdurchblutung bei gesunden Nichtrauchern. Die andere Studie führte Messungen bei Diabetikern und Probanden ohne Diabetes Mellitus durch<sup>78,92</sup>. In verschiedenen Arbeiten wurden die Ergebnisse der Weißlichtspektrometrie mit denen der Intravitalmikroskopie verglichen. Bei Messungen am Rattenkolon fand sich eine positive Korrelation der Spektrophotometrie und der Intravitalmikroskopie in der Kontrollgruppe und in der unter der Voraussetzung der Hypovolämie untersuchten Gruppe<sup>93</sup>. In einer aktuellen Arbeit konnten mit Hilfe des O2C nach einer Weichteilverletzung am Bein einer Ratte Veränderungen im Bereich der Mikrozirkulation nachgewiesen werden. Die Schwere der Verletzung wurde in den Messergebnissen des O2C im Vergleich zu den Ergebnissen der Intravitalmikroskopie jedoch nicht abgebildet<sup>94</sup>. Dies könnte daran liegen, dass sowohl der Flow als auch die Velocity bei Messungen mittels O2C nur indirekt bestimmt werden, während der Flow in der Intravitalmikroskopie visualisiert wird und somit direkt bestimmt wird<sup>93</sup>. Die Ergebnisse der Weißlichtspektrometrie brachten in mehreren Studien reproduzierbare Ergebnisse<sup>13</sup>. Die klinische Anwendbarkeit der Methode wurde in früheren Studien ebenfalls bestätigt<sup>95,96</sup>. Sie erwies sich beispielsweise als sensitive Methode, um die chronische mesenteriale Ischämie nachzuweisen. In einer aktuellen Studie wies sie im Vergleich zur Magen-Tonometrie eine höhere Sensitivität bei niedrigerer Spezifität auf<sup>97</sup>. Die Kontrollmesssonde wurde im Bereich der Wangentasche platziert. Die Schleimhaut der Mundschleimhaut wird nur in geringem Maße durch das vegetative

Nervensystems beeinflusst, außerdem finden sich hier nur geringe Temperaturschwankungen<sup>98</sup>. Die Sonde ist durch ihre Platzierung am anästhesierten Patienten kaum Bewegungsartefakten, beispielsweise durch die Zunge unterworfen. Die Messungen am Darm wurden intraoperativ vom Operateur durchgeführt. Da die Sonde nicht starr fixiert wurde, unterliegen die Messwerte für den Flow und die Velocity Schwankungen durch Bewegungsartefakte. Des Weiteren kann zu starker Druck auf die Oberfläche des Darms die Messwerte, v.a. den Flow und die Velocity verändern. Diese Störfaktoren waren allen Untersuchern bekannt und wurden möglichst vermieden. Durch Fremdlichteinflüsse, z.B. durch die OP-Lampen wird das vom Gewebe reflektierte Licht verändert und sowohl die Messungen für die  $\mu\text{HbO}_2$  als auch für die rHb beeinflusst. Während der intraoperativen Messungen wurden die OP-Lampen kurzzeitig ausgeschaltet. Die Messungen erfolgen in Echtzeit, sodass nicht plausible Messungen oder Fehlmessungen durch den Untersucher sofort erkannt werden und die Position der Sonde korrigiert werden kann<sup>98</sup>.

## 5.2 Intraoperative Messwerte

Studien zu Anastomoseninsuffizienzen bei Patienten mit Dickdarmresektionen aufgrund eines malignen kolorektalen Tumors zeigten, dass eine komplikationslose Heilung der Darmanastomose und eine Vermeidung von Ischämie und Nekrose im Operationsgebiet nur durch eine ausreichende Blutzufuhr gewährleistet sind. Störungen der Mikrozirkulation führen vor allem bei älteren Patienten zu Anastomoseninsuffizienzen und Strikturen<sup>13,99</sup>. Bisher wird die Vitalität des Darms vor allem anhand der Farbe, des pulsatilen Blutflusses, der Peristaltik und der Erfahrung des Operateurs beurteilt<sup>68,99</sup>. Die Chirurgen nutzen eine sogenannte visuelle Analog Scala (VAS) zur Beurteilung des Gewebes. Eine Studie von 2009 zeigte, dass die Vorhersagegenauigkeit der VAS in Bezug auf das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen gering ist<sup>100</sup>, daher ist es notwendig verlässliche, objektive Methoden zur Vitalitätsbeurteilung des Darms zu etablieren.

In der vorliegenden Studie wurden intraoperativ Messungen an drei verschiedenen Stellen des Ileumkonduits durchgeführt. Es gibt verschiedene Studien, die die Mikrozirkulation am Darm untersuchen<sup>13,68,93,101</sup>. Bisher wurde die Mikrozirkulation

jedoch nicht, wie in dieser Studie, zwischen verschiedenen Punkten eines Darmabschnitts verglichen. Der Punkt Peripher 1 wies dabei die höchsten Werte für die Gewebeoxygenierung auf. Am Punkt Peripher 2 fanden sich die niedrigsten Werte. Dies könnte durch den Ablauf der OP zu erklären sein. Am zentralen Punkt wird der Darm mit einer Allis-Klemme durch die Öffnung in Haut, Peritoneum und den Musculus rectus abdominis gezogen<sup>40</sup>. Hierdurch kommt es zu einer lokalen Kompression des Gewebes. Eine Kompression von Gewebe führt zu einer Minderperfusion und damit assoziiert zu einer schlechteren Oxygenierung des Gewebes<sup>10</sup>. Der Punkt Peripher 2 liegt nahe der Hautnaht, sodass es auch in diesem Bereich zu Gewebetraumatisierung kommt, welche wiederum eine Durchblutungsstörung und eine schlechtere Gewebeoxygenierung zur Folge hat. Der Punkt Peripher 1 wird von den Messpunkten am wenigsten komprimiert und weist somit die höchste  $\mu\text{HbO}_2$  auf. Die Mikrozirkulation ist für die Anpassung der Perfusion an lokale Bedürfnisse verantwortlich. Im Durchschnitt sind 20% der Kapillaren im Ruhezustand nicht perfundiert<sup>8</sup>. Der Blutfluss im Bereich der Mikrozirkulation wird durch den Gefäßradius, die Länge des Gefäßes, den Perfusionsdruck, sowie die Blutviskosität beeinflusst. Die Gefäßweite und der Perfusionsdruck unterliegen einer Autoregulation, welche von anfallenden Stoffwechselprodukten beeinflusst wird<sup>102,103</sup>. Des Weiteren wird eine veränderte Perfusion durch Rekrutierung oder Ausschaltung von Kapillaren erreicht. Ein Abfall des Sauerstoffpartialdrucks im Gewebe führt zu einer Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO). NO bewirkt eine Vasodilatation. Dieser Effekt ist für die Sauerstoffversorgung der Mukosa des Darms von großer Bedeutung<sup>104</sup>. Besteht ein erhöhter Sauerstoffbedarf, wird der Blutfluss in diesem Gebiet gesteigert<sup>3</sup>. Der hohe Flow und die hohe Velocity an den Messorten mit der geringen  $\mu\text{HbO}_2$  könnten durch die Rekrutierung von Kapillaren und eine Vasodilatation bedingt sein. Der Hämatokrit im Bereich der Kapillaren ist proportional zum Gefäßradius. Das bedeutet, dass auch eine erhöhte relative Hämoglobinkonzentration zu erwarten wäre<sup>3</sup>. Dieser Zusammenhang konnte in der vorliegenden Studie jedoch nicht nachgewiesen werden, die rHb unterschied sich zwischen den Messpunkten nicht.

### 5.3 Intra- und postoperative Verlaufsmessungen

Eine aktuelle Studie von 2011 führte ähnlich wie die vorliegende Studie intra- und postoperative Messungen zur Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation durch<sup>105,106</sup>. Sie verglich die intraoperative Mikrozirkulation an einem DIEP-Flap zur Mammarekonstruktion mit der postoperativen Mikrozirkulation in diesem Areal am ersten, dritten, fünften und siebten postoperativen Tag. Im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie waren die Werte für den Flow und die  $\mu\text{HbO}_2$  intraoperativ höher als postoperativ<sup>106</sup>. Eine mögliche Erklärung für die Ergebnisse ist die stattfindende Wundheilung im Darm, welche den klassischen Phasen der Wundheilung folgt<sup>107</sup>. Sie beginnt mit der Exsudations- oder Entzündungsphase. Hierbei kommt es zu einer Hyperämie durch Freiwerden von Entzündungsmediatoren, somit werden hohe Werten für Flow,  $\mu\text{HbO}_2$  und rHb gemessen<sup>108</sup>. Durch diese Hyperämie kann die höhere rHb und der höhere Flow bei den intraoperativen Messungen erklärt werden. Mikrozirkulationsuntersuchungen des Darms nach Abklemmen und Wiedereröffnen der Aorta liefern eine weitere Erklärung für die höheren intraoperativen Parameter. Sie zeigten nach Reperfusion eine Zunahme des intestinalen Blutflusses und ein damit assoziiertes erhöhtes Sauerstoffangebot des Darms bei gleichbleibender Sauerstoffausschöpfung. Dieser Effekt war vor allem in der Mukosa des Darms nachzuweisen und ist durch ein erhöhtes Aufkommen von vasodilatierenden Substanzen in der Mukosa bedingt<sup>109</sup>. Die hohen Werte für die Mikrozirkulation fallen dann kontinuierlich ab bis normale Werte erreicht sind<sup>108</sup>.

Im Einklang mit den Ergebnissen einer Studie zur Perfusion des Magen-Darm-Trakts bei Probanden während einer Herz-OP fanden sich in der vorliegenden Arbeit intraoperativ höhere Werte für Flow und Velocity als postoperativ. Während der Operation wurden in der jejunalen Mukosa höhere Blutflusswerte als zuvor bei gesunden Probanden gemessen. Dies könnte durch eine Abnahme der Viskosität des Blutes als Folge der intraoperativen Hämodilution bedingt sein<sup>9</sup>. Die radikale Zystektomie ist eine große intraabdominelle Operation mit zu erwartendem hohem Blutverlust. Ein großzügiges Flüssigkeitsmanagement ist für den erfolgreichen Abschluss der Operation entscheidend. Hierdurch kommt es zu einer Hämodilution und somit zu einer rheologisch bedingten erhöhten Velocity und einem vermehrten

Blutfluss.

Am 10-14. Tag der Wundheilung entsteht Granulationsgewebe, welches den Defekt deckt und das Wundgebiet vom Wundrand ausgehend mit einer Epithelschicht bedeckt<sup>110</sup>. Die postoperativen Nachmessungen fanden in diesem Zeitraum statt. Die gemessenen Werte am Punkt Peripher 1 waren im Durchschnitt höher als die am Punkt Zentral gemessenen. Dies könnte auf die bereits stattgefundene Epithelialisierung der peripheren Zone des Konduits beruhen.

Bei drei Probanden wurden mehrere postoperative Verlaufsmessungen durchgeführt. Hierbei zeigten sich umso höhere Mikrozirkulationsparameter je später die Messung durchgeführt wurde. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie zur Mikrozirkulation an Allotransplantaten des Darms. Bei den Probanden mit komplikationslosem Verlauf wurde ein schrittweiser Anstieg der Mikrozirkulationsparameter innerhalb der ersten Woche postoperativ verzeichnet<sup>111</sup>. Die Schwankungen im Bereich des Flow und der Velocity könnten durch Bewegungsartefakte sowohl durch den Untersucher, den Patienten als auch die Eigenmotilität des Darms bedingt sein. In verschiedenen Studien wurden die Bewegungs-assoziierten Artefakte bei Messungen mittels Laser-Doppler-Flowmetrie im Magen-Darm-Trakt beschreiben<sup>8,112,9</sup>.

#### **5.4 Vergleich der Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung von Mundschleimhaut und Ileum**

Das Gewebe der Mundschleimhaut und die Mukosa des Darms stammen entwicklungsgeschichtlich vom Entoderm ab, daher ist es sinnvoll die Mikrozirkulation in beiden Regionen gemeinsam zu betrachten<sup>113,114</sup>.

Im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie war die intraoperative Gewebeoxygenierung der Wangenschleimhaut bei Patienten während einer Koloskopie oder Gastroskopie unter der Bedingung der Normoxämie signifikant höher als die Gewebeoxygenierung im Bereich der Mikrozirkulation verschiedener Gewebe des Magen-Darm-Trakts (Ösophagus, Magen, Dünndarm und Kolon)<sup>10</sup>. Die Ergebnisse einer Studie zur Mikrozirkulation im Bereich der Mundschleimhaut und

des terminalen Ileums bei Schweinen entsprechen denen der vorliegenden Arbeit. Dort wurde unter der Bedingung der hypervolämischen Hämodilution nach mehrstündiger OP zwar eine Abnahme der Kapillardichte im Bereich des terminalen Ileums nachgewiesen, zwischen den Messwerten am Ileum und denen der Mundschleimhaut fand sich jedoch ebenfalls keine Korrelation<sup>103</sup>. Auch in der Frühphase (innerhalb der ersten 24 Stunden) der Sepsis zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den Veränderungen des Blutflusses im Bereich der Mundschleimhaut und des terminalen Ileums<sup>61</sup>. Im Gegensatz hierzu korrelierten die Veränderungen im Bereich der Mikrozirkulation des Jejunums und der sublingualen Mundschleimhaut bei Schweinen mit schwerer Sepsis<sup>101</sup>.

Die Mikrozirkulation der sublingualen Mundschleimhaut und Veränderungen dieser in Bezug auf die Sepsis wurde bereits in diversen Studien untersucht<sup>113-116</sup>. Die Mikrozirkulationsveränderungen bei septischen Patienten beruhen auf einer Verringerung der Kapillardichte im Gewebe. Auch unter normalen Bedingungen besteht eine heterogene Perfusion im Bereich der Mikrozirkulation, d.h. nicht- oder schlecht durchblutete Kapillaren befinden sich in unmittelbarer Nachbarschaft zu gut perfundierten Gefäßen. Im Durchschnitt befinden sich 20% der Kapillaren auch unter Normalbedingungen im Ruhezustand, d.h. sie werden nicht durchblutet<sup>8</sup>. Diese Heterogenität der Perfusion nimmt bei septischen Patienten weiter zu, d.h. es findet sich eine höhere Anzahl an schlecht- oder nicht perfundierten Kapillaren<sup>3</sup>.

Die intraoperativen Veränderungen der Mikrozirkulation sind im Vergleich zu den ausgeprägten Mikrozirkulationsstörungen während einer Sepsis geringer. Schon in der Frühphase der Sepsis (innerhalb der ersten 24 Stunden) wurde eine Verminderung des Blutflusses im Bereich der Mukosa des Ileums nachgewiesen. Mikrozirkulationsveränderungen scheinen also frühzeitig im Dünndarm, welcher sehr empfindlich gegenüber Ischämie ist, stattzufinden<sup>61,117</sup>. Im Gegensatz hierzu wurde kein Unterschied des Blutflusses in der Mukosa des Ileums zwischen gesunden und frisch operierten, nicht septischen Patienten gefunden<sup>61</sup>. Des Weiteren fand sich ebenfalls kein Unterschied der Kapillardichte der sublingualen Mundschleimhaut bei gesunden Probanden und akut kranken, nicht septischen Patienten einer Intensivstation<sup>113</sup>. Viele Mikrozirkulationsstudien wurden an Tieren mit Sepsis durchgeführt. Die Messungen an Darm und Mundschleimhaut wurden häufig wenige Stunden vor dem Tod des Versuchstiers durchgeführt. Die nachgewiesenen

Korrelationen könnten auf die zu diesem Zeitpunkt bereits sehr ausgeprägten generalisierten Mikrozirkulationsstörungen zurückzuführen sein. Eine Erklärung für die tendenziell höheren Parameter der Perfusion im Ileum in der vorliegenden Studie könnte eine Hyperämie als Reaktion auf eine geringe Ischämie sein.

## 5.5 Alter

Die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms steigt mit zunehmendem Patientenalter. Dennoch wird Patienten über 75 Jahren seltener eine radikale Zystektomie als Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms angeboten<sup>118</sup>. Präoperativ sorgfältig ausgesuchte ältere Patienten haben eine ähnliche Mortalität und Frühkomplikationsrate wie jüngere Patienten<sup>27</sup>.

Überraschenderweise wiesen die Patienten der Altersgruppe 2 (medianes Alter 74,8 Jahre) höhere Werte für die intraoperative relative Hämoglobinkonzentration auf als die Patienten der Altersgruppe 1.

Dies könnte daran liegen, dass die Patienten der höheren Altersgruppe bereits präoperativ sorgfältiger ausgesucht und vorbereitet wurden. Trotz ihres Alters haben sie unter Umständen weniger Komorbiditäten als die jüngeren Patienten. In einer früheren Studie zeigte sich, dass Patienten, die in jüngeren Jahren an einem Harnblasenkarzinom erkranken zu ca. 50% Raucher waren<sup>118</sup>. Der inhalative Nikotinkonsum ist mit vielen Komorbiditäten wie Arteriosklerose, Hypertonie oder kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert, sodass hierdurch geringe Werte für die Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation zu erwarten wären. Daten zum Nikotinkonsum wurden in der vorliegenden Studie nicht erhoben, sollten in weiterführenden Studien jedoch erfasst werden. In der vorliegenden Studie fand sich intraoperativ im Gegensatz zu anderen Studien<sup>119</sup> kein signifikanter Unterschied der Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation zwischen den Altersgruppen. Eine Studie von 2009 untersuchte die orale Mikrozirkulation in verschiedenen Altersgruppen. Das Ergebnis der Studie zeigte eine Zunahme der Kapillardichte im 6. bis 8. Lebensjahrzehnt<sup>120</sup>. Darm und Mundschleimhaut stammen entwicklungsgeschichtlich vom Entoderm ab<sup>113</sup>. Überträgt man die Beobachtungen an der Mundschleimhaut auf das Ileum bei älteren Patienten könnte dies die in der vorliegenden Studie

gemessenen höheren postoperativen Werte der Mikrozirkulation in der Altersgruppe 2 erklären.

Andererseits könnte die erhöhte Oxygenierung im Bereich der Mikrozirkulation auch Hinweis auf eine gestörte Funktion des Hämoglobins sein. In einer früheren Studie wurde der Verdacht geäußert, dass eine hohe Oxygenierung des Hämoglobins auch Folge einer Dysfunktion des Hämoglobin sein könnte, welche die effektive Sauerstoffabgabe an das Gewebe verhindert<sup>95</sup>. Die hohe Sauerstoffsättigung im Bereich der Mikrozirkulation bei den älteren Patienten könnte durch eine verminderte Abgabe des Sauerstoffs vom Hämoglobin erklärt werden.

## **5.6 Einfluss von Komorbiditäten auf die Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung**

Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes Mellitus und Hypertonie fördern das Auftreten von Mikrozirkulationsstörungen, welche zu Ischämie und Reperfusionsschäden führen<sup>64</sup>.

Im Einklang mit den Ergebnissen von Mikrozirkulationsuntersuchungen der Haut bei Patienten mit Diabetes mellitus und einer Kontrollgruppe aus Nichtdiabetikern fand sich in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen<sup>92,108</sup>. In einer der oben genannten Studien zeigte sich, dass der Flow (Blutfluss) bei den Diabetikern in einer Gewebetiefe von 6mm signifikant höher war als bei der Kontrollgruppe<sup>108</sup>. Im untersuchten Patientenkollektiv war der Flow im Bereich der Darmmukosa bei Diabetikern ebenfalls tendenziell höher. Der Zusammenhang war jedoch nicht statistisch signifikant. Dieses Ergebnis lässt sich durch die nur eingeschränkte Messtiefe der Sonde erklären. Die Weißlichtspektroskopie hat eine Eindringtiefe von ca. 2mm<sup>99</sup>. Diabetes Mellitus erwies sich nicht als Risikofaktor für das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen des Dickdarms<sup>121</sup>.

Die Koronare Herzerkrankung (KHK) wurde in mehreren Studien als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen identifiziert<sup>121,122</sup>. Im der vorliegenden Studie wurde die Gewebeoxygenierung und die Mikrozirkulation bei

Patienten mit und ohne KHK verglichen. Die KHK-Patienten wiesen geringere Werte für Parameter der Mikrozirkulation (Flow und Velocity) auf als Patienten ohne diese Vorerkrankung. Die KHK ist ein Risikofaktor für eine weiter peripher ablaufende Ischämie. Arteriosklerose verändert und vermindert die Mikrozirkulation<sup>13</sup>, dies könnte die niedrigeren Werte für die Gewebeoxygenierung und die Mikrozirkulation bei den KHK-Patienten erklären. Tierversuche an Mäusen mit Arteriosklerose zeigten, dass diese im Gegensatz zu den gesunden Mäusen keine reaktive Hyperämie aufwiesen<sup>123</sup>. Ein geringerer Gefäßdurchmesser, wie er bei der Arteriosklerose vorliegt, verringert den Blutfluss. Bei den Probanden mit KHK wurde postoperativ durchschnittlich ein geringerer Flow gemessen als bei den Patienten ohne KHK. 57% der KHK-Patienten erhielten im perioperativen Verlauf Erythrozytenkonzentrate, dies könnte die postoperativ gemessene höhere Hämoglobinkonzentration erklären. In den Transfusionsleitlinien der Bundesärztekammer wird bei KHK-Patienten bereits ab einem Hämatokrit <21% oder einem Hb <7-8g/dl (<4,3mmol) eine EK-Gabe empfohlen<sup>124</sup>. Dies erklärt die höhere Anzahl an Bluttransfusionen bei den betroffenen Patienten.

### **5.7 Einfluss des BMI auf die Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation**

Übergewicht stellt eine Herausforderung für den Operateur und den Anästhesisten da. Die Operationszeiten bei adipösen Patienten liegen über denen von normalgewichtigen Patienten<sup>125,126</sup>. Diverse Studien untersuchten das Auftreten von Komplikationen bei normalgewichtigen und adipösen Patienten nach radikaler Zystektomie. Die Studien ergaben kontroverse Ergebnisse. So berichten einige Studien von einem signifikant geringeren Auftreten postoperativer Komplikationen bei Normalgewichtigen<sup>126,127</sup>. In anderen Arbeiten zum Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und dem Auftreten intra- sowie postoperativer Komplikationen bei Patienten, bei denen eine radikale Zystektomie durchgeführt wurde, konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden<sup>128</sup>. Dieses Ergebnis wurde in der vorliegenden Arbeit bestätigt.

In der vorliegenden Studie zeigten sich intraoperativ signifikant höhere Werte für die  $\mu\text{HbO}_2$  und die rHb bei normalgewichtigen Patienten. Eine Erklärung hierfür könnte

der in früheren Studien beschriebene erhöhte intraoperative Blutverlust bei übergewichtigen oder adipösen Patienten sein<sup>126,128</sup>. Diverse Studien zeigten, dass ein mäßig erhöhter BMI keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit hat. Auch der Krankenhausaufenthalt war nicht signifikant verlängert<sup>126,128,129</sup>. Dies könnte zum einen daran liegen, dass der Schweregrad der Komplikationen nicht höher war als bei Normalgewichtigen. Eine andere Erklärung für diese Beobachtung ist, dass die stark übergewichtigen Patienten durchschnittlich jünger waren als die normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten, d.h., dass sie Komplikationen aufgrund ihres geringeren Alters besser überwinden können<sup>126</sup>.

## 5.8 Einfluss anderer Parameter

Der mediane intraoperative Blutverlust bei einer radikalen Zystektomie wird in der Literatur mit 600-1700ml angegeben<sup>130-133</sup>. In 9-75,5% der Operationen erhalten die Patienten mindestens ein Erythrozytenkonzentrat, um den Blutverlust auszugleichen<sup>30,130,131</sup>. Untersuchungen zum Einfluss von Bluttransfusionen auf die rHb und die Gewebeoxygenierung in der sublingualen Mundschleimhaut bei Intensivpatienten nach einer Herz-OP fanden eine höhere Werte für die rHb und  $\mu\text{HbO}_2$  bei den transfundierten Patienten<sup>134</sup>. Patienten, die während einer Herz-OP Erythrozytenkonzentrate erhielten, wiesen 30 Minuten nach der Transfusion ebenfalls höhere Werte für die relative Hämoglobinkonzentration und die Gewebeoxygenierung auf<sup>74</sup>. Im Gegensatz hierzu fand sich in der vorliegenden Studie bei den Patienten, die drei oder mehr Erythrozytenkonzentrate erhielten eine niedrigere rHb-Konzentration. Eine Erklärung hierfür ist, dass die Patienten, die EKs bekamen, intraoperativ einen größeren Blutverlust erlitten als Patienten, die keine Blutprodukte benötigten. Die Messergebnisse der anderen Studie wurden bei Patienten erhoben, die nicht akut bluteten. Des Weiteren wurden in der vorliegenden Studie keine Verlaufsmessungen vor und nach Bluttransfusion durchgeführt. Um den Effekt der intraoperativen EK-Gabe auf die Mikrozirkulation zu untersuchen, sind weitere Studien nötig, die derartige Verlaufsmessungen durchführen. Gewebeoxygenierung, Flow und Velocity unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Der Effekt von Bluttransfusionen auf die Mikrozirkulation wurde bisher vor

allem bei septischen Patienten untersucht. In diesen Studien zeigte sich durch die Bluttransfusion ein Anstieg des Hämoglobins in der Makrozirkulation, die globale Gewebeoxygenierung und die Perfusion im Bereich der Mikrozirkulation wurden durch die Transfusionen jedoch nicht verändert. Eine Verbesserung der Mikrozirkulationsparameter konnte nur bei Patienten nachgewiesen werden, die vor Bluttransfusion bereits ausgeprägte Veränderungen im Bereich der Mikrozirkulation vorwiesen<sup>135-137</sup>. Wie bereits in früheren Studien beschrieben, entwickeln Patienten, die intraoperativ Blutprodukte erhalten, postoperativ mehr Komplikationen, z.B. Ileus, Wundinfektion und Wunddehiszenzen<sup>130</sup>. In der vorliegenden Studie traten Wundinfektionen signifikant häufiger bei Patienten auf, die intraoperativ ein oder mehrere Erythrozytenkonzentrate erhielten.

## 5.9 Komplikationen

Nach großen Operationen treten häufig postoperative Komplikationen auf. In der Literatur schwanken die Angaben zum Auftreten von postoperativen Komplikationen nach radikaler Zystektomie zwischen 15 und 67%<sup>138-141</sup>. In der vorliegenden Studie traten postoperative Komplikationen bei 46% der Patienten auf. Sie sind die Ursache für eine erhöhte und zum Teil vermeidbare Morbidität und Mortalität. Die in der vorliegenden Studie aufgetretenen Komplikationen waren jedoch zum großen Teil nicht lebensbedrohlich. Es handelte sich vor allem um Wundinfektionen (35% der Komplikationen) und Wunddehiszenzen (30% der Komplikationen). Die meisten Studien betrachteten vor allem schwerwiegende Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienzen. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine gestörte Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation im Gewebe postoperativen Komplikationen vorausgeht<sup>11,63,142</sup>. Messungen am Dickdarm vor und nach kolorektaler Resektion zeigten, dass die  $\mu\text{HbO}_2$  am Dickdarm bei denjenigen Patienten anstieg, die postoperativ keine Komplikationen entwickelten. Des Weiteren war das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen bei Patienten in dieser Studie mit einer geringen Gewebesauerstoffsättigung assoziiert<sup>13</sup>. Andere Studien untersuchten Veränderungen der Gewebepfusion und das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen im Magendarmtrakt. Ein verminderter Blutfluss könnte

ebenfalls ein Prädiktor für eine Anastomoseninsuffizienz sein<sup>143</sup>. In der vorliegenden Studie traten postoperativ keine Anastomoseninsuffizienzen auf. In den postoperativen Messungen fand sich jedoch auch ein signifikant geringerer Blutfluss bei Patienten, die postoperativ Komplikationen, wie z.B. Wundinfektionen entwickelten. Die postoperativen Blutflusswerte waren bei Untersuchung der einzelnen Komplikationen auch geringer. Der Zusammenhang war jedoch nicht statistisch signifikant was durch die geringe Patientenzahl erklärt werden könnte. Andere Studien fanden ebenfalls keine Veränderungen der Mikrozirkulation vor dem Auftreten von lokalen Infektionen<sup>105,111</sup>. Eine Reduktion der Perfusion um mindestens 30% zeigte sich jedoch, wenn eine Sepsis auftrat<sup>111</sup>.

Frühere Studien zeigten, dass in einem infizierten Gewebe der Sauerstoffpartialdruck niedriger ist als in Geweben ohne Wundinfektion<sup>14</sup>. Die Gewebesauerstoffsättigung war bei den untersuchten Patienten mit Wundinfektionen intraoperativ geringer als in der Vergleichsgruppe. Der Zusammenhang war jedoch nicht statistisch signifikant, was an der geringen Patientenzahl liegen könnte. Mittels Sample Size Analyse wurde eine ermittelt, dass mindestens 210 Patienten in jeder Gruppe sein müssen, damit ein signifikanter Unterschied erzielt wird. Postoperativ wurde bei Patienten, welche postoperativ eine Wundinfektion hatten, überraschenderweise eine durchschnittlich höhere  $\mu\text{HbO}_2$  gemessen. Eine Erklärung hierfür könnten die verschiedenen Zeitpunkte der Nachmessung sein, die bei Patienten mit Komplikationen im Durchschnitt nach  $16 \pm 8$  Tagen und bei Patienten mit komplikationslosem Verlauf nach  $12 \pm 2$  Tagen durchgeführt wurden. Es wurden keine Messungen in einem akut entzündeten Gewebe durchgeführt, sodass etwaige Veränderungen der  $\mu\text{HbO}_2$  nicht mehr nachweisbar waren. In einer aktuellen Studie wurde untersucht, ob eine geringe Gewebesauerstoffsättigung am Thenar Wundinfektionen nach großen Operationen voraussagen kann. Es wurde kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Wundinfektionen und einer niedrigen  $\mu\text{HbO}_2$  gefunden. Die Messungen wurden jedoch nicht nahe des Operationsgebiets und der Wunde durchgeführt sondern im Bereich des Thenars. Lokale Veränderungen der  $\mu\text{HbO}_2$  wurden somit bei ihrer Messung nicht erfasst. In dieser Studie zeigte sich jedoch ein Zusammenhang zwischen einer niedrigen Gewebesauerstoffsättigung und dem Auftreten von schweren postoperativen Komplikationen und einer erhöhten 30-Tage Mortalität<sup>105</sup>. Eine andere Studie hingegen fand einen Zusammenhang zwischen dem

Auftreten von Wundinfektionen und einer niedrigen am Oberarm gemessenen Gewebesauerstoffsättigung in der frühen postoperativen Phase (75 Minuten nach OP Ende). In dieser Studie wurden ebenfalls Messungen nahe der OP-Naht durchgeführt. In diesem Gebiet war kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Wundinfektionen und einer geringen Gewebesauerstoffsättigung nachzuweisen<sup>144</sup>. Gegenteiliges wird in einer anderen Studie berichtet. Dort zeigte sich 12 Stunden großen intraabdominellen Operationen eine signifikant geringere  $\mu\text{HbO}_2$  in der Nähe des Wundgebiets, wenn die Patienten im weiteren postoperativen Verlauf eine Wundinfektion entwickelten<sup>145</sup>. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass Untersuchungen der Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ durchgeführt werden sollten, um Komplikationen vorauszusagen. Die Messungen in der vorliegenden Studie wurden erst im späteren postoperativen Zeitraum durchgeführt.

## 6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es die Gewebeoxygenierung ( $\mu\text{HbO}_2$ ) und Mikrozirkulation am Ileumkonduit nach radikaler Zystektomie intraoperativ (direkt nach Implantation in die Haut) und postoperativ bei denselben Patienten zu untersuchen und zu prüfen, ob sich aus diesen Werten Aussagen zum Auftreten von postoperativen Komplikationen treffen lassen.

Die Variablen der Gewebeoxygenierung und der Mikrozirkulation wurden mit dem Messgerät O2C der Firma LEA bestimmt. Das Gerät kombiniert die Methoden der Weißlichtspektroskopie und der Laser-Doppler-Flowmetrie, sodass nichtinvasiv gleichzeitig die Sauerstoffsättigung und die relative Hämoglobinkonzentration im Gewebe, sowie die Variablen der Mikrozirkulation wie Blutfluss (Flow) und Blutflussgeschwindigkeit (Velocity) gemessen werden können. Es wurden insgesamt 52 Patienten intraoperativ und 42 Patienten postoperativ untersucht.

Die Messwerte wurden jeweils an drei verschiedenen Stellen des Ileumkonduits erhoben: Zentral, Peripher 1 und Peripher 2, wobei der Punkt Peripher 2 am Rand des Konduits und Peripher 1 zwischen dem zentralen und dem Punkt Peripher 2 lag. Die Gewebeoxygenierung war am Punkt Peripher 1 sowohl intraoperativ als auch postoperativ am höchsten. Dies könnte durch die geringste operationsbedingte Gewebetraumatisierung in diesem Bereich bedingt sein. In den Bereichen mit einer niedrigen  $\mu\text{HbO}_2$  waren die Messwerte der Mikrozirkulation im Mittel höher als an den Orten mit einer höheren Gewebeoxygenierung. Ein Sauerstoffbedarf im Gewebe führt u.a. durch Freisetzung von vasodilatierenden Substanzen zu einer Steigerung des Blutflusses in diesem Gebiet. Die Messwerte der Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung waren intraoperativ höher als postoperativ. Ursache hierfür ist am ehesten eine Hyperämie als Reaktion auf freiwerdende Entzündungsmediatoren. 46% der untersuchten Patienten entwickelten postoperative Komplikationen. Die häufigsten Komplikationen waren die Wundinfektion und die Wunddehiszenz. Die intraoperativen Messwerte der  $\mu\text{HbO}_2$  und der Mikrozirkulation unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Patienten, die postoperative Komplikationen entwickelten und denen mit komplikationslosem Verlauf. Die Gewebeoxygenierung und die relative Hämoglobinkonzentration waren bei Patienten, die Komplikationen

hatten, jedoch tendenziell geringer. In der postoperativen Messung waren sowohl der Flow als auch die Velocity bei den Patienten mit Komplikationen geringer. Wundinfektionen traten häufiger auf, wenn die Patienten intraoperativ Erythrozytenkonzentrate erhielten. Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von postoperativen Komplikation und dem BMI der untersuchten Patienten. Es sind weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv nötig, um zu klären, ob ein Zusammenhang zwischen der intraoperativ gemessen Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation und dem Auftreten von Komplikationen besteht. Mittels sample size Analyse wurde ermittelt, dass mindestens 210 Patienten in jeder Gruppe nötig sind, um signifikante Unterschiede in den Messergebnissen zu erzielen. Weiterhin wurde der Einfluss von Komorbiditäten auf die Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung untersucht. Bei Patienten mit einer KHK wurden intraoperativ geringere Werte für den Flow und die Velocity gemessen. Diabetes Mellitus hatte keinen Einfluss auf die Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung.

Die Nachmessungen in weiterführenden Studien sollten innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ durchgeführt werden, da dies aktuellen Studien zufolge der Zeitraum ist, in dem Veränderungen der Mikrozirkulation und der Gewebeoxygenierung, die Komplikationen vorausgehen, vorwiegend auftreten. Die postoperativen Follow-Up-Messungen in der vorliegenden Studie wurden im Mittel nach  $12,5 \pm 4,5$  Tagen durchgeführt. Postoperative Verlaufsmessungen zeigten, dass die Messwerte der Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation höher waren je später die Messung durchgeführt wurde, daher waren etwaige frühe postoperative Veränderungen der Mikrozirkulation in der vorliegenden Studie bereits nicht mehr nachweisbar.

Um den Einfluss von Bluttransfusionen auf die Mikrozirkulation zu klären, sollten in Folgestudien Verlaufsmessungen vor und direkt nach der Bluttransfusion stattfinden.

In der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen Veränderungen der Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung und dem Auftreten von Komplikationen gefunden werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Skinner SA, O'Brien PE. The microvascular structure of the normal colon in rats and humans. *J Surg Res.* 1996;61(2):482-490.
2. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care.* 2007;11(5):R101.
3. De Backer D, Donadello K, Taccone FS, Ospina-Tascon G, Salgado D, Vincent JL. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):27.
4. Nakatsuka M. Assessment of gut mucosal perfusion and colonic tissue blood flow during abdominal aortic surgery with gastric tonometry and laser Doppler flowmetry. *Vasc Endovascular Surg.* 2002;36(3):193-198.
5. Duchs R, Foitzik T. Possible pitfalls in the interpretation of microcirculatory measurements. A comparative study using intravital microscopy, spectroscopy and polarographic pO<sub>2</sub> measurements. *Eur Surg Res.* 2008;40(1):47-54.
6. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, et al. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med.* 2007;49(1):88-98, 98.e81-82.
7. He G, Shankar RA, Chzhan M, Samouilov A, Kuppusamy P, Zweier JL. Noninvasive measurement of anatomic structure and intraluminal oxygenation in the gastrointestinal tract of living mice with spatial and spectral EPR imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(8):4586-4591.
8. Hoff DA, Gregersen H, Hatlebakk JG. Mucosal blood flow measurements using laser Doppler perfusion monitoring. *World J Gastroenterol.* 2009;15(2):198-203.
9. Thorén A, Jakob SM, Pradl R, Elam M, Ricksten SE, Takala J. Jejunal and gastric mucosal perfusion versus splanchnic blood flow and metabolism: an observational study on postcardiac surgical patients. *Crit Care Med.* 2000;28(11):3649-3654.
10. Benaron DA, Parachikov IH, Friedland S, et al. Continuous, noninvasive, and localized microvascular tissue oximetry using visible light spectroscopy. *Anesthesiology.* 2004;100(6):1469-1475.
11. Jhanji S, Lee C, Watson D, Hinds C, Pearse RM. Microvascular flow and tissue oxygenation after major abdominal surgery: association with post-operative complications. *Intensive Care Med.* 2009;35(4):671-677.
12. Allen DB, Maguire JJ, Mahdavian M, et al. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. *Arch Surg.* 1997;132(9):991-996.
13. Karliczek A, Benaron DA, Baas PC, Zeebregts CJ, Wiggers T, van Dam GM. Intraoperative assessment of microperfusion with visible light spectroscopy for prediction of anastomotic leakage in colorectal anastomoses. *Colorectal Dis.* 2010;12(10):1018-1025.
14. Hopf HW, Hunt TK, West JM, et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg.* 1997;132(9):997-1004; discussion 1005.

15. Wittekind C, Nenning H. Pathologie und Prognosefaktoren des Harnblasenkarzinoms. *Der Onkologe*. 1997;3(3):227-235.
16. Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K, et al. Harnblasenkarzinom. *Kompendium Internistische Onkologie*: Springer Berlin Heidelberg; 2006:6258-6270.
17. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
18. Institut RK. Krebs in Deutschland 2005/2006, Häufigkeiten und Trends. Berlin, 2010; 7. Auflage. Accessed 20.03, 2011.
19. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-2917.
20. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(2):71-96.
21. Ferlay J SH, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. 2010. Accessed 30.03., 2011.
22. vom Dorp F, Eisenhardt A, Goebell P, et al. 19.1 Epidemiologie und Risikofaktoren–301 19.2 Onkologische Kennzeichen (Definition von Tumorentitäten)–306 19.3 Diagnostik–310 19.4 Therapie des oberflächlichen. *Uroonkologie: mit 273 Tabellen*. 2007;2(4NXM0):306.
23. Jost L. Das Urothelkarzinom. *Schweizer Med Forum*. 2003-06-18;25(105):585-591.
24. Karl A, Zaak D, Tilki D, et al. Diagnostik des Harnblasenkarzinoms. *Der Urologe A*. 2008;47(3):357-367.
25. Rübber H. *Uroonkologie*. Vol 4. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag; Heidelberg; 2007.
26. Grimm MO, Novotny V, Heberling U, Wirth M. Radikale Zystektomie und Harnableitung beim Harnblasenkarzinom. *Der Onkologe*. 2007;13(12):1089-1095.
27. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, et al. Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer*. 2005;104(1):36-43.
28. Novotny V, Hakenberg OW, Froehner M, et al. Systematic Assessment of Complications and Outcome of Radical Cystectomy Undertaken with Curative Intent in Patients with Comorbidity and over 75 Years of Age. *Urol Int*. 2013:195-201.
29. Gburek BM, Lieber MM, Blute ML. Comparison of stenter ileal neobladder and ileal conduit urinary diversion with respect to perioperative outcome and late complications. *J Urol*. 1998;160(3 Pt 1):721-723.
30. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol*. 2009;55(1):164-174.
31. Heidenreich A, Ohlmann CH. Radikale Zystektomie: offen operativ oder laparoskopisch? *Journal Onkologie*. 2006;01/2006. www.journal-onko.de.
32. Lampel A, Wienholdt D, Schultz-Lampel D, Thüroff JW. Therapie des invasiven Blasenkarzinoms. *Der Onkologe*. 1997;3(3):248-253.
33. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol*. 2003;169(3):985-990.

34. Hakenberg OW. Urinary Diversion after Radical Cystectomy for Muscle-invasive Bladder Cancer. *European Urology Supplements*. 2010;9(10):735.
35. Colombo R, Naspro R. Ileal Conduit as the Standard for Urinary Diversion after Radical Cystectomy for Bladder Cancer. *European Urology Supplements*. 2010;9(10):736-744.
36. Manoharan M, Ayyathurai R, Soloway MS. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: an analysis of perioperative and survival outcome. *BJU Int*. 2009;104(9):1227-1232.
37. Jahnsen S, Damm O, Hellsten S, et al. Urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: a population-based study in Sweden. *Scand J Urol Nephrol*. 2010;44(2):69-75.
38. Bader P, Westermann D, Frohneberg D. [Urinary diversions: which one is right for which patient?]. *Urologe A*. 2009;48(2):127-136.
39. Hakenberg O, Wirth M. Harnableitung nach radikaler Zystektomie. Aktuelle Konzepte bei Patienten mit Blasenkarzinom. *Der Onkologe*. 1997;3(3):254-264.
40. Kröpfl D, Novak R, Tucak A. *Rekonstruktive urologische Chirurgie*. Lengerich [u.a.]: Pabst Science Publ.; 2002.
41. Farnham SB, Cookson MS. Surgical complications of urinary diversion. *World J Urol*. 2004;22(3):157-167.
42. Takenaka A, Soga H, Terakawa T, et al. Assessment of voiding function of orthotopic neobladders in elderly patients with long-term survival. *BJU Int*. 2009;103(7):927-930.
43. Hautmann R, Stenzl A., Studer U.E., Volkmer B.G. "Geänderte Indikationen zur Harnableitung: Teil 6 der Serie zum Harnblasenkarzinom". *Deutsches Ärzteblatt International*. 2007;104(16):1092-1097. <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=55342>.
44. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol*. 2008;53(4):834-842; discussion 842-834.
45. Sogni F, Brausi M, Frea B, et al. Morbidity and quality of life in elderly patients receiving ileal conduit or orthotopic neobladder after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *Urology*. 2008;71(5):919-923.
46. Hautmann RE. Urinary diversion: ileal conduit to neobladder. *J Urol*. 2003;169(3):834-842.
47. Hobisch A, Tosun K, Kinzl J, et al. Life after cystectomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion. *Semin Urol Oncol*. 2001;19(1):18-23.
48. Dutta SC, Chang SC, Coffey CS, Smith JA, Jack G, Cookson MS. Health related quality of life assessment after radical cystectomy: comparison of ileal conduit with continent orthotopic neobladder. *J Urol*. 2002;168(1):164-167.
49. Gerharz EW. Is there any evidence that one continent diversion is any better than any other or than ileal conduit? *Curr Opin Urol*. 2007;17(6):402-407.
50. Jocham D, Miller K. *Praxis der Urologie (in zwei Bänden) (3. Aufl.): Praxis der Urologie 1: Allgemeine Urologie: BD I*. Thieme, Stuttgart; 2007.
51. Tilki D, Zaak D, Trottmann M, et al. Radical cystectomy in the elderly patient: a contemporary comparison of perioperative complications in a single institution series. *World J Urol*. 2010;28(4):445-450.

52. Stimson CJ, Chang SS, Barocas DA, et al. Early and late perioperative outcomes following radical cystectomy: 90-day readmissions, morbidity and mortality in a contemporary series. *J Urol*. 2010;184(4):1296-1300.
53. Novotny V, Hakenberg OW, Wiessner D, et al. Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. *Eur Urol*. 2007;51(2):397-401; discussion 401-392.
54. Schiebler TH, Korf H-W. Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie. Steinkopff; 2007:918.
55. Hirner A, Weise K. Chirurgie: Schnitt für Schnitt. Vol 2. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme, Stuttgart; 2008:963.
56. Joachim M Müller (Hrsg) BB, Kuntz F, Walter, M. Chirurgenmanual der Charite, Dünndarm. 1999. Accessed 18.4, 2011.
57. Knotzer H, Hasibeder W. [Microcirculation of intensive care patients. From the physiology to the bedside]. *Anaesthesist*. 2008;57(2):151-164.
58. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie (Springer-Lehrbuch)*. Springer, Berlin; 2007.
59. Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R. *Physiologie: mit Zugang zum Elsevier-Portal*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2008.
60. *Roche Lexikon Medizin, 5. Auflage*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2006.
61. Boerma EC, van der Voort PH, Spronk PE, Ince C. Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis. *Crit Care Med*. 2007;35(4):1055-1060.
62. Schäfer K, Loeweneck H, Stanka H, Ernst R, Zumtobel V. [Disorders of microcirculation in colon anastomoses and their significance for the pathogenesis of suture dehiscence]. *Langenbecks Arch Chir*. 1990;375(1):24-32.
63. Vignali A, Gianotti L, Braga M, Radaelli G, Malvezzi L, Di Carlo V. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(1):76-82.
64. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol*. 2000;190(3):255-266.
65. Fung YC, Zweifach, B.W. Microcirculation: Mechanics of Blood Flow in Capillaries - Annual Review of Fluid Mechanics, 3(1):189. *Annual Review of Fluid Mechanics*. 1971;3.
66. Siegenthaler W. *Klinische Pathophysiologie*. Thieme, Stuttgart; 2006.
67. Medizintechnik L. Das Gerät O2C- eine kurze Übersicht der Methodik. 2007. Accessed 01.03.2011, 2011.
68. Karliczek A, Benaron DA, Baas PC, et al. Intraoperative assessment of microperfusion with visible light spectroscopy in esophageal and colorectal anastomoses. *Eur Surg Res*. 2008;41(3):303-311.
69. Subhash N, Mallia JR, Thomas SS, Mathews A, Sebastian P, Madhavan J. Oral cancer detection using diffuse reflectance spectral ratio R540/R575 of oxygenated hemoglobin bands. *J Biomed Opt*. 2006;11(1):014018.
70. Friebel M, Helfmann J, Netz U, Meinke M. Influence of oxygen saturation on the optical scattering properties of human red blood cells in the spectral range 250 to 2,000 nm. *J Biomed Opt*. 2009;14(3):034001.

71. Knobloch K, Lichtenberg A, Pichlmaier M, Tomaszek S, Krug A, Haverich A. Palmar microcirculation after harvesting of the radial artery in coronary revascularization. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(3):1026-1030; discussion 1030.
72. Gandjbakhche AH, Bonner RF, Arai AE, Balaban RS. Visible-light photon migration through myocardium in vivo. *Am J Physiol.* 1999;277(2 Pt 2):H698-704.
73. Mueller AA, Schumann D, Reddy RR, et al. Intraoperative vascular anatomy, arterial blood flow velocity, and microcirculation in unilateral and bilateral cleft lip repair. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(5):1120-1130.
74. Yuruk K, Almac E, Bezemer R, Goedhart P, de Mol B, Ince C. Blood transfusions recruit the microcirculation during cardiac surgery. *Transfusion.* 2011;51(5):961-967.
75. Schier F, Turial S, Hückstädt T, Klein KU, Wannik T. Laparoscopic inguinal hernia repair does not impair testicular perfusion. *J Pediatr Surg.* 2008;43(1):131-135; discussion 135.
76. Szulkowska E, Zygocki K, Sułek K. [Laser Doppler flowmetry--a new promising technique for assessment of the microcirculation]. *Pol Tyg Lek.* 1996;51(10-13):179-181.
77. Kandel EF, Bennett RG. The effect of stitch type on flap tip blood flow. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(2):265-272.
78. Ghazanfari M, Vogt L, Banzer W, Rhodius U. Reproducibility of non-invasive Blood-Flow Measurements using Laser Doppler Spectroscopy. *Phys Med Rehab Kuror.* 2002;12:330-336.
79. Choi CM, Bennett RG. Laser Dopplers to determine cutaneous blood flow. *Dermatol Surg.* 2003;29(3):272-280.
80. Nilsson GE, Tenland T, Oberg PA. Evaluation of a laser Doppler flowmeter for measurement of tissue blood flow. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1980;27(10):597-604.
81. Emmanuel AV, Kamm MA. Laser Doppler measurement of rectal mucosal blood flow. *Gut.* 1999;45(1):64-69.
82. Shepherd AP, Riedel GL, Kiel JW, Haumschild DJ, Maxwell LC. Evaluation of an infrared laser-Doppler blood flowmeter. *Am J Physiol.* 1987;252(6 Pt 1):G832-839.
83. Duteil L, Bernengo JC, Schalla W. A double wavelength laser Doppler system to investigate skin microcirculation. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1985;32(6):439-447.
84. Fullerton A, Stücker M, Wilhelm KP, et al. Guidelines for visualization of cutaneous blood flow by laser Doppler perfusion imaging. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis based upon the HIRELADO European community project. *Contact Dermatitis.* 2002;46(3):129-140.
85. Iabichella ML, Melillo E, Mosti G. A review of microvascular measurements in wound healing. *Int J Low Extrem Wounds.* 2006;5(3):181-199.
86. ASA. ASA Physical Status Classification System. <http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>. Accessed 14/06/2011.
87. WHO(Hrsg.). BMI classification. *Global Database on Body Mass Index 2006*; [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html). Accessed 15/6/2011, 2011.

88. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(11):1245-1251.
89. Kachlik D, Baca V, Stingl J. The spatial arrangement of the human large intestinal wall blood circulation. *J Anat.* 2010;216(3):335-343.
90. Zilles K. *Anatomie.* Vol 1. Berlin: Springer; 2010.
91. Ladurner R, Feilitzsch M, Steurer W, Coerper S, Königsrainer A, Beckert S. The impact of a micro-lightguide spectrophotometer on the intraoperative assessment of hepatic microcirculation: a pilot study. *Microvasc Res.* 2009;77(3):387-388.
92. Forst T, Hohberg C, Tarakci E, Forst S, Kann P, Pfützner A. Reliability of lightguide spectrophotometry (O2C) for the investigation of skin tissue microvascular blood flow and tissue oxygen supply in diabetic and nondiabetic subjects. *J Diabetes Sci Technol.* 2008;2(6):1151-1156.
93. Düchs R. *Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Rattencolons. Komparative Evaluation dreier Messmethoden, Intravitalmikroskopie, Mikrolichtleiter-Spektroskopie, Polarographische Sauerstoffsonde.* Berlin: Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Klinik I, Charité, Universitätsmedizin Berlin; 2009.
94. Rotter R, Kraemer R, Stratos I, et al. Compartmental and muscular response to closed soft tissue injury in rats investigated by oxygen-to-see and intravital fluorescence microscopy. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(1):73-79.
95. Atasever B, Boer C, Goedhart P, et al. Distinct alterations in sublingual microcirculatory blood flow and hemoglobin oxygenation in on-pump and off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25(5):784-790.
96. Fournell A, Schwarte LA, Scheeren TW, Kindgen-Milles D, Feindt P, Loer SA. Clinical evaluation of reflectance spectrophotometry for the measurement of gastric microvascular oxygen saturation in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002;16(5):576-581.
97. Van Noord D, Sana A, Benaron DA, et al. Endoscopic visible light spectroscopy: a new, minimally invasive technique to diagnose chronic GI ischemia. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(2):291-298.
98. Huhn. [www.lea.de](http://www.lea.de). *eine kurze Übersicht der Methodik* 2004. Accessed 01.03.2011, 2011.
99. Urbanavičius L, Pattyn P, de Putte DV, Venskutonis D. How to assess intestinal viability during surgery: A review of techniques. *World J Gastrointest Surg.* 2011;3(5):59-69.
100. Karliczek A, Harlaar NJ, Zeebregts CJ, Wiggers T, Baas PC, van Dam GM. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24(5):569-576.
101. Verdant CL, De Backer D, Bruhn A, et al. Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis. *Crit Care Med.* 2009;37(11):2875-2881.
102. Eckmann DM, Bowers S, Stecker M, Cheung AT. Hematocrit, volume expander, temperature, and shear rate effects on blood viscosity. *Anesth Analg.* 2000;91(3):539-545.
103. Turek Z, Cerny V, Parizkova R, Samek J, Oberreiter M. Prolonged hypervolemic hemodilution decreases functional capillary density of ileal

- mucosa in pigs revealed by sidestream dark-field imaging. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2011;12(10):867-874.
104. Zabel DD, Hopf HW, Hunt TK. The role of nitric oxide in subcutaneous and transmural gut tissue oxygenation. *Shock*. 1996;5(5):341-343.
  105. Abdelmalak BB, Cata JP, Bonilla A, et al. Intraoperative tissue oxygenation and postoperative outcomes after major non-cardiac surgery: an observational study. *Br J Anaesth*. 2013;110(2):241-249.
  106. Rahmanian-Schwarz A, Rothenberger J, Amr A, Jaminet P, Schaller HE. A Postoperative Analysis of Perfusion Dynamics in Deep Inferior Epigastric Perforator Flap Breast Reconstruction: A Noninvasive Quantitative Measurement of Flap Oxygen Saturation and Blood Flow. *Ann Plast Surg*. 2011.
  107. Thiede A, Sailer M, Geiger D. [Anastomosis techniques in the gastrointestinal tract]. *Chirurg*. 2000;71(5):601-614.
  108. Beckert S, Witte MB, Königsrainer A, Coerper S. The impact of the Micro-Lightguide O2C for the quantification of tissue ischemia in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2863-2867.
  109. Siegemund M, van Bommel J, Stegenga ME, et al. Aortic cross-clamping and reperfusion in pigs reduces microvascular oxygenation by altered systemic and regional blood flow distribution. *Anesth Analg*. 2010;111(2):345-353.
  110. Mutschler W. [Physiology and pathophysiology of wound healing of wound defects]. *Unfallchirurg*. 2012;115(9):767-773.
  111. Oltean M, Herlenius G, Dindelegan G, et al. Laser-Doppler flowmetry in the monitoring of the human intestinal allograft: a preliminary report. *Transplant Proc*. 2006;38(6):1723-1725.
  112. Kiel JW, Riedel GL, DiResta GR, Shepherd AP. Gastric mucosal blood flow measured by laser-Doppler velocimetry. *Am J Physiol*. 1985;249(4 Pt 1):G539-545.
  113. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):98-104.
  114. Sakr Y, Gath V, Oishi J, et al. Characterization of buccal microvascular response in patients with septic shock. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(4):388-394.
  115. Edul VK, Ferrara G, Dubin A. Microcirculatory dysfunction in sepsis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2010;10(3):235-246.
  116. Edul VS, Enrico C, Laviolle B, Vazquez AR, Ince C, Dubin A. Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2012;40(5):1443-1448.
  117. Massberg S. Ischämie-,Reperfusionsschaden des transplantierten Dünndarms. München: Herbert Utz Verlag Wissenschaft; 1998:11.
  118. Prout GR, Wesley MN, Yancik R, Ries LA, Havlik RJ, Edwards BK. Age and comorbidity impact surgical therapy in older bladder carcinoma patients: a population-based study. *Cancer*. 2005;104(8):1638-1647.
  119. Spruit RJ, Schwarte LA, Hakenberg OW, Scheeren TW. Association of intraoperative tissue oxygenation with suspected risk factors for tissue hypoxia. *J Clin Monit Comput*. 2013.

120. Scardina GA, Giuseppe Alessandro S, Cacioppo A, Antonino C, Messina P. Anatomical evaluation of oral microcirculation: capillary characteristics associated with sex or age group. *Ann Anat.* 2009;191(4):371-378.
121. Alves A, Panis Y, Trancart D, Regimbeau JM, Pocard M, Valleur P. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg.* 2002;26(4):499-502.
122. Mäkelä JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(5):653-660.
123. Schramm R, Appel F, Reinacher M, et al. Atherosclerosis aggravates ischemia/reperfusion injury in the gut and remote damage in the liver and the lung. *Inflamm Res.* 2011;60(6):555-567.
124. Welte M, Ebell W, Sachs U. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Vol 4. Auflage 2008: p 13.
125. Maurer T, Maurer J, Retz M, et al. Influence of body mass index on operability, morbidity and disease outcome following radical cystectomy. *Urol Int.* 2009;82(4):432-439.
126. Lee CT, Dunn RL, Chen BT, Joshi DP, Sheffield J, Montie JE. Impact of body mass index on radical cystectomy. *J Urol.* 2004;172(4 Pt 1):1281-1285.
127. Reyes MA, Nieder AM, Kava BR, Soloway MS, Manoharan M. Does body mass index affect outcome after reconstruction of orthotopic neobladder? *Urology.* 2007;69(3):475-478.
128. Chang SS, Jacobs B, Wells N, Smith JA, Cookson MS. Increased body mass index predicts increased blood loss during radical cystectomy. *J Urol.* 2004;171(3):1077-1079.
129. Hafron J, Mitra N, Dalbagni G, Bochner B, Herr H, Donat SM. Does body mass index affect survival of patients undergoing radical or partial cystectomy for bladder cancer? *J Urol.* 2005;173(5):1513-1517.
130. Punjani N, Lavallée LT, Momoli F, et al. Blood transfusion and hemostatic agents used during radical cystectomy. *Can Urol Assoc J.* 2013;7(5-6):E275-280.
131. Wang SZ, Chen LW, Lin HY. [Factors associated with increased blood loss in patients undergoing radical cystectomy in a contemporary series]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2012;50(9):831-834.
132. Kulkarni JN. Perioperative morbidity of radical cystectomy: A review. *Indian J Urol.* 2011;27(2):226-232.
133. Chang SS, Smith JA, Wells N, Peterson M, Kovach B, Cookson MS. Estimated blood loss and transfusion requirements of radical cystectomy. *J Urol.* 2001;166(6):2151-2154.
134. Atasever B, van der Kuil M, Boer C, et al. Red blood cell transfusion compared with gelatin solution and no infusion after cardiac surgery: effect on microvascular perfusion, vascular density, hemoglobin, and oxygen saturation. *Transfusion.* 2012;52(11):2452-2458.
135. Sakr Y, Chierago M, Piagnerelli M, et al. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2007;35(7):1639-1644.

136. Sadaka F, Aggu-Sher R, Krause K, O'Brien J, Armbrecht ES, Taylor RW. The effect of red blood cell transfusion on tissue oxygenation and microcirculation in severe septic patients. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):46.
137. Creteur J, Neves AP, Vincent JL. Near-infrared spectroscopy technique to evaluate the effects of red blood cell transfusion on tissue oxygenation. *Crit Care*. 2009;13 Suppl 5:S11.
138. Szymanski KM, St-Cyr D, Alam T, Kassouf W. External stoma and peristomal complications following radical cystectomy and ileal conduit diversion: a systematic review. *Ostomy Wound Manage*. 2010;56(1):28-35.
139. Malavaud B, Vaessen C, Mouzin M, Rischmann P, Sarramon J, Schulman C. Complications for radical cystectomy. Impact of the American Society of Anesthesiologists score. *Eur Urol*. 2001;39(1):79-84.
140. Ichihara K, Masumori N, Muto M, et al. [Retrospective analysis of early postoperative complications of radical cystectomy and urinary diversion performed during a 17-year period]. *Hinyokika Kyo*. 2010;56(11):605-611.
141. Kouba E, Sands M, Lentz A, Wallen E, Pruthi RS. Incidence and risk factors of stomal complications in patients undergoing cystectomy with ileal conduit urinary diversion for bladder cancer. *J Urol*. 2007;178(3 Pt 1):950-954.
142. Jhanji S, Vivian-Smith A, Lucena-Amaro S, Watson D, Hinds CJ, Pearse RM. Haemodynamic optimisation improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery: a randomised controlled trial. *Crit Care*. 2010;14(4):R151.
143. Miyazaki T, Kuwano H, Kato H, Yoshikawa M, Ojima H, Tsukada K. Predictive value of blood flow in the gastric tube in anastomotic insufficiency after thoracic esophagectomy. *World J Surg*. 2002;26(11):1319-1323.
144. Govinda R, Kasuya Y, Bala E, et al. Early postoperative subcutaneous tissue oxygen predicts surgical site infection. *Anesth Analg*. 2010;111(4):946-952.
145. Ives CL, Harrison DK, Stansby GS. Tissue oxygen saturation, measured by near-infrared spectroscopy, and its relationship to surgical-site infections. *Br J Surg*. 2007;94(1):87-91.

## 8 Anhang

**Tabelle 17: Vergleich der intraoperativen Messwerte für Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation bei Patienten mit und ohne Wundinfektion oder Wunddehiszenz**

	Wundinfektion								p
	ja				nein				
	n	Min	Max	MW±SD	n	Min	Max	MW±SD	
μHbO <sub>2</sub>	12	36,0	83,0	60,7±17,3	40	41,0	83,0	64,3±10,2	0,3
rHb	12	35,0	98,0	65,4±18,3	40	18,0	96,0	66,0±18,9	0,2
Flow	12	47,5	3141,5	367,5±877,0	40	24,0	286,0	114,1±59,7	0,9
Velocity	12	11,5	41,0	21,3±9,7	40	13,0	118,0	23,1±16,2	0,5
	Wunddehiszenz								
μHbO <sub>2</sub>	10	36,0	83,0	61,0±16,0	42	38,0	83,0	64,0±11,2	0,3
rHb	10	31,0	98,0	61,2±24,1	42	18,0	96,0	67,0±17,0	0,2
Flow	10	34,0	215,0	97,8±56,7	42	24,0	3141,5	190,3±471,0	0,4
Velocity	10	13,0	28,0	18,4±5,8	42	11,5	118,0	23,7±16,2	0,09

**Tabelle 18: Vergleich der intraoperativen und postoperativen Messwerte für Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation bei Patienten mit Normalgewicht und Adipositas Grad 2/3**

	intraoperativ								p
	Normalgewicht				Adipositas Grad 2/3				
	n	Min	Max	MW±SD	n	Min	Max	MW±SD	
μHbO <sub>2</sub>	14	41,0	83,0	67,4±10,8	7	38,0	81,0	64,9±17,2	0,9
rHb	14	49,0	92,0	75,1±11,8	7	18,0	96,0	56,0±28,2	0,19
Flow	14	24,0	214,0	119,7±44,8	7	37,0	114,0	73,1±30,5	<b>0,02</b>
Velocity	14	15,5	118,0	30,0±25,7	8	11,5	29,0	16,5±5,9	<b>0,007</b>
	postoperativ								
μHbO <sub>2</sub>	10	34,5	68,0	56,8±9,5	6	41,0	57,0	59,0±6,3	<b>0,04</b>
rHb	10	33,0	94,0	46,1±17,8	6	37,5	45,0	41,8±3,4	0,8
Flow	10	68,0	181,0	123,3±41,3	6	47,0	135,0	87,0±29,3	0,09
Velocity	10	17,0	24,0	20,9±2,6	6	15,0	19,5	16,8±1,8	<b>0,007</b>

**Tabelle 19: Vergleich der intraoperativen Messwerte für Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation bei Patienten mit Diabetes Mellitus (ja) und ohne Diabetes Mellitus (nein)**

intraoperativ									
	ja				nein				p
	n	Min	Max	MW±SD	n	Min	Max	MW±SD	
μHbO <sub>2</sub>	19	36,0	80,0	61,1±13,0	33	41,0	83,0	64,7±11,6	0,4
rHb	19	35,0	96,0	68,3±18,2	33	18,0	98,0	64,5±19,1	0,4
Flow	19	24,0	3141,5	249,0±702,2	33	34,0	346,0	128,5±67,4	0,06
Velocity	19	11,5	41,0	19,3±7,1	33	12,0	118,0	24,7±17,8	0,08
postoperativ									
μHbO <sub>2</sub>	15	39,5	68,0	52,8±9,7	26	34,5	81,5	55,5±10,3	0,5
rHb	15	23,0	98,0	49,2±23,7	26	18,0	94,0	46,2±17,4	0,8
Flow	15	47,0	214,0	108,7±46,3	26	55,0	181,0	103,3±38,7	0,8
Velocity	15	10,5	25,0	18,8±3,5	26	15,0	24,0	18,5±2,7	0,4

**Tabelle 20 Vergleich der intraoperativen Messwerte für Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation bei Patienten mit arterieller Hypertonie (ja) und ohne Hypertonie (nein)**

	Ja				Nein				p
	n	Min	Max	MW±SD	n	Min	Max	MW±SD	
μHbO <sub>2</sub>	29	39,5	81,5	53,2±10,2	12	34,5	73,0	57,5±10,7	0,2
rHb	29	18,0	98,0	46,0±21,2	12	36,0	91,0	50,7±15,9	0,3
Flow	29	47,0	214,0	103,9±40,7	12	55,0	181,0	105,8±43,8	0,9
Velocity	29	15,0	25,0	17,0±2,7	12	10,5	23,5	19,6±3,4	0,2

## 9 Thesen

- Das O2C der Firma LEA kombiniert die Laser-Doppler-Flowmetrie und die Weißlichtspektroskopie, um verschiedene Variablen der Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation zu messen. Es arbeitet nicht-invasiv und liefert die Messwerte in Echtzeit.
- Die Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation wurde intraoperativ an drei verschiedenen Orten des Ileumkonduits (zentral, Peripher 1 und Peripher2, wobei der Punkt Peripher 1 zwischen dem zentralen und dem Punkt Peripher 2 lag) gemessen und war am Punkt Peripher 1 am höchsten.
- Die Messwerte für die Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation waren intraoperativ höher als postoperativ.
- Postoperative Verlaufsmessungen bei drei Patienten zeigten, dass je später die Messung stattfand, umso höher waren die Werte für die Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation.
- 46% der Patienten entwickelten postoperative Komplikationen, dabei traten die Wundinfektion und die Wunddehiszenz am häufigsten auf.
- Aus den intraoperativen Messwerten für die Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation ließ sich keine Voraussage zu postoperativen Komplikationen treffen.
- In der postoperativen Messung waren der Flow und die Velocity bei den Patienten, die Komplikationen hatten geringer.
- Wundinfektionen traten bei Patienten, die intraoperativ Bluttransfusionen bekamen häufiger auf. Es sind Verlaufsmessungen vor und nach der Transfusion nötig, um den Effekt der Bluttransfusion auf die Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation zu untersuchen.
- Normalgewichtige Patienten wiesen intraoperativ eine höhere Gewebeoxygenierung auf als übergewichtige Patienten auf. Je höher der BMI war umso niedriger war die postoperative Gewebeoxygenierung. Trotzdem erlitten die Patienten mit Übergewicht und Adipositas nicht mehr Komplikationen als normalgewichtige Patienten.

- Diabetes Mellitus hatte keinen Einfluss auf die Variablen der Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung. Bei Patienten mit KHK waren intraoperativ der Flow und die Velocity erniedrigt. Postoperativ wiesen die Patienten eine höhere relative Hämoglobinkonzentration auf, sie erhielten jedoch auch häufiger Bluttransfusionen.
- In einer Folgestudie wären ca. 420 Patienten (ca.210 Patienten je Gruppe, Ergebnis der Sample Size Analyse) notwendig, um einen signifikanten Unterschied der Gewebeoxygenierung von Patienten mit komplikationslosem Verlauf und Patienten mit Komplikationen zu erreichen.

## Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich, Meike Pflüger, die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Klinische Studie zur Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation am Ileumkonduit nach radikaler Zystektomie“ aus der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Rostock unter der Betreuung von Prof. Dr.med. T. Scheeren selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch diese oder eine andere Arbeit zur Dissertation vorgelegt. Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Ingolstadt, 17.09.2013

Meike Pflüger

## Danksagung

Ich möchte mich bei denjenigen bedanken, die mich während der Fertigstellung meiner Dissertationsschrift unterstützt und motiviert haben.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Thomas Scheeren für die Vergabe des Promotionsthemas. Neben seiner tatkräftigen Unterstützung bei der Durchführung der Messungen bin ich ihm besonders für seine fachliche Unterstützung und seine Anregungen und Verbesserungsvorschläge dankbar,

Nicht weniger zu danken gilt es den Urologen der Universitätsklinik Rostock, insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg. Ohne ihre fachliche Unterstützung und die Hilfe bei der Durchführung der Messungen wäre die Umsetzung der Arbeit nicht möglich gewesen.

Des Weiteren möchte ich meinen Eltern und Geschwistern für ihre durchgehende Unterstützung und Motivation während meiner gesamten Promotionszeit danken. Ich bedanke mich bei meinem Lebensgefährten Jan für seine Hilfe bei technischen Problemen und seine über die Jahre geleistete Motivation. Ganz besonderer Dank gilt meiner Schwester Maren für die vielen konstruktiven Anregungen, die wertvollen Hinweise bei der Arbeit mit SPSS und ihre Geduld bei der Fertigstellung meiner Arbeit.