

Aus der
Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik
Klinik für Hand-, Plastische, Rekonstruktive und
Verbrennungschirurgie an der Universität Tübingen

**Auswirkungen des postoperativen Konsums von Kaffee
auf die Perfusion der Finger und freier
Lappenplastiken: eine longitudinale Analyse mittels
hierarchisch linearer Modelle**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Dirschedl, Lukas Viktor

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Daigeler

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Küper

Tag der Disputation: 21.09.2023

*„Auch ein leerer Bauch studiert nicht gern.“
Meinen Großeltern.*

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	XI
Abkürzungsverzeichnis	XIII
1 Einleitung	1
1.1 Konzepte der rekonstruktiven Chirurgie	1
1.1.1 Rekonstruktive Chirurgie: damals und heute	1
1.1.2 Rekonstruktive Verfahren und die Rolle der Lappenplastik	3
1.2 Postoperative Komplikationen der freien Lappenplastik.....	5
1.2.1 Epidemiologische Einordnung	5
1.2.2 Pathophysiologische Grundlagen	6
1.3 Perioperatives Management bei freien Lappenplastiken	8
1.3.1 Präoperatives Risikoassessment	8
1.3.2 Allgemeine intraoperative Maßnahmen	9
1.3.3 Allgemeine postoperative Maßnahmen	10
1.3.4 Postoperative Restriktion von Kaffee und Koffein	11
1.4 Kaffee, eine Alltagsdroge	13
1.4.1 Zahlen und Fakten	13
1.4.2 Vorkommen und Metabolismus von Koffein.....	15
1.4.3 Koffein und seine Wirkung im Körper.....	17
1.5 Fragestellung und Hypothesen.....	21
2 Material und Methoden	23
2.1 Studiendesign und Versuchsablauf	23
2.2 Patientenkollektiv	26
2.3 Koffein als Unterscheidungskriterium beider Studienarme	26
2.4 Messmethode 1: Oxygen to see.....	27
2.4.1 Erfasste Messparameter.....	27
2.4.2 Funktionsweise	28
2.5 Messmethode 2: TIVITA® Tissue	31
2.5.1 Erfasste Messparameter.....	32

2.5.2	Funktionsweise.....	33
2.6	Erhebung und Verarbeitung studienrelevanter Daten.....	35
2.6.1	Demographische Daten und Behandlungsdaten.....	35
2.6.2	Klinische Untersuchungsdaten.....	35
2.6.3	Daten aus Mikrozirkulationsmessung.....	36
2.7	Statistische Auswertung.....	37
2.7.1	Deskriptive Statistik.....	38
2.7.2	Schließende Statistik und Modelldesign.....	38
2.7.3	Modellierungsstrategie und Methoden des Modellvergleichs.....	40
2.7.4	Charakteristika der Signifikanzschätzung.....	45
3	Ergebnisse	47
3.1	Übersicht zur Studienaufteilung und den Messmethoden.....	47
3.2	Beschreibung der Studienpopulation.....	49
3.2.1	Biometrische Daten.....	49
3.2.2	Diagnosen und Therapiecharakteristika.....	50
3.2.3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Kaffeekonsum.....	52
3.3	Deskriptive Analyse der Mikrozirkulationsdaten.....	53
3.3.1	Blutfluss.....	55
3.3.2	Sauerstoffsättigung.....	56
3.3.3	Relative Hämoglobinmenge.....	57
3.3.4	Gewebe-Wasser-Index.....	58
3.4	Modellierung von individuellen Wachstumskurven.....	59
3.4.1	Modellierungsprozess am Beispiel des Blutflusses.....	59
3.4.2	Sauerstoffsättigung.....	65
3.4.3	Relative Hämoglobinmenge.....	70
3.4.4	Gewebe-Wasser-Index.....	75
3.4.5	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	81
4	Diskussion	83
4.1	Einordnung in der Literatur.....	83
4.2	Überlegungen zu Methoden und Limitationen.....	86
4.2.1	Studienkollektiv.....	86
4.2.2	Mikrozirkulationsmessungen.....	87
4.2.3	Statistische Analyse.....	90
4.3	Interpretation der Ergebnisse.....	92
4.3.1	Effekte von Kaffee und Koffein auf die mikrovaskuläre Perfusion... 93	

4.3.2	Dynamik sekundärer Mikrozirkulationsparameter.....	101
4.3.3	Identifizierte Prädiktoren der kutanen Mikrozirkulation.....	102
4.3.4	Postoperatives Ödem der freien Lappenplastik.....	107
4.4	Schlussfolgerung.....	109
5	Zusammenfassung	111
6	Literaturverzeichnis	115
7	Erklärungen zum Eigenanteil	135
8	Danksagung	137

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. Rekonstruktive Leiter der Defektdeckung	2
Abb. 2. Zusammenhang von Volumenfluss und Gefäßdurchmesser.....	7
Abb. 3. Gesundheitseffekte von Koffein auf verschiedene Organsysteme	19
Abb. 4. Schematischer Studien- und Versuchsablauf.....	24
Abb. 5. Versuchsaufbau bei einem freiem anterolateralem Oberschenkel-Lappen	25
Abb. 6. Prototypische Werte des Oxygen to see an verschiedenen Messorten	28
Abb. 7. Schematische Funktionsweise des Oxygen to see	29
Abb. 8. Hyperspektrale Bildgebung bei freiem anterolateralem Oberschenkel-Lappen	33
Abb. 9. Funktionsweise der Hyperspektralkamera nach dem Zeilenkmerasystem	34
Abb. 10. Organisation des Mehrebenenmodells mit longitudinalen Daten.....	39
Abb. 11. Flussdiagramm zur Studienaufteilung. Abkürzungen	47
Abb. 12. Aggregierter Flow der Finger und freien Lappenplastik	55
Abb. 13. Aggregierte SO ₂ der Finger und freien Lappenplastik.....	56
Abb. 14. Aggregierte rHb der Finger und freien Lappenplastik.....	57
Abb. 15. Aggregierter TWI der freien Lappenplastik	58
Abb. 16. Wachstumskurven für den Flow der Finger und freien Lappenplastik.....	62
Abb. 17. Wachstumskurven für die SO ₂ der Finger und freien Lappenplastik.....	67
Abb. 18. Wachstumskurven für die rHb der Finger und freien Lappenplastik	72
Abb. 19. Wachstumskurven für den TWI der freien Lappenplastik.....	76

Tabellenverzeichnis

Tab. 1. Klassifikation postoperativer Komplikationen.....	5
Tab. 2. Vergleich der Hauptinhaltsstoffe von Kaffee.....	14
Tab. 3. Durch das Oxygen to see erfasste Mikrozirkulationsparameter.....	27
Tab. 4. Durch die TIVITA® Tissue erfasste Mikrozirkulationsparameter	32
Tab. 5. Angewandte Messgeräte an den Messtagen.....	48
Tab. 6. Biometrische Daten des Studienkollektivs.....	49
Tab. 7. Diagnosen des Studienkollektivs	50
Tab. 8. Charakteristika des mikrovaskulären Gewebetransfers des Studienkollektivs ..	51
Tab. 9. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Kaffeekonsum des Studienkollektivs	52
Tab. 10. Anzahl der in den Modellierungen eingeschlossenen Messpunkte.....	53
Tab. 11. Aggregierte Mittelwerte im zeitlichen Verlauf	54
Tab. 12. Kovarianzmatrix der Mikroresiduen	59
Tab. 13. Wachstumsmodelle nach Studienarmen für den Blutfluss.....	61
Tab. 14. Anpassungsgüte bivariater Modelle für den Blutfluss	63
Tab. 15. Wachstumsmodelle mit Prädiktoren für den Blutfluss.....	64
Tab. 16. Anpassungsgüte sukzessiver Modelle für die Sauerstoffsättigung	65
Tab. 17. Wachstumsmodelle nach Studienarmen für die Sauerstoffsättigung.....	66
Tab. 18. Anpassungsgüte bivariater Modelle für die Sauerstoffsättigung	67
Tab. 19. Wachstumsmodelle mit Prädiktoren für die Sauerstoffsättigung.....	68
Tab. 20. Anpassungsgüte sukzessiver Modelle für die relative Hämoglobinmenge.....	70
Tab. 21. Wachstumsmodelle nach Studienarmen für die relative Hämoglobinmenge ..	71
Tab. 22. Anpassungsgüte bivariater Modelle für die relative Hämoglobinmenge.....	72
Tab. 23. Wachstumsmodell mit Prädiktoren für die relative Hämoglobinmenge	73
Tab. 24. Anpassungsgüte sukzessiver Modelle für den Gewebe-Wasser-Index	75
Tab. 25. Wachstumsmodell nach Studienarmen für den Gewebe-Wasser-Index	76
Tab. 26. Anpassungsgüte bivariater Modelle für den Gewebe-Wasser-Index.....	77
Tab. 27. Anpassungsgüte finaler Wachstumsmodelle für den Gewebe-Wasser-Index..	78
Tab. 28. Wachstumsmodell mit Prädiktoren für den Gewebe-Wasser-Index	78
Tab. 29. Prädiktoren aller untersuchten Mikrozirkulationsparameter	81

Abkürzungsverzeichnis

-2LL	(-2) multiplizierte logarithmierte Likelihood
AIC	Akaike-Informationskriterium
ALT	<i>Anterolateral thigh</i> , anterolateraler Oberschenkel
ANCOVA	<i>Analysis of covariance</i> , Kovarianzanalyse
ANOVA	<i>Analysis of variance</i> , Varianzanalyse
AR(1)	Autoregressiver Prozess erster Ordnung
ATP	Adenosintriphosphat
AU	<i>Arbitrary units</i> , willkürliche Einheiten
AVA	Arteriovenöse Anastomose
BIC	Schwarzsches Bayes-Informationskriterium
BMI	Body-Mass-Index
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CGA	<i>Chlorogenic acid</i> , Chlorogensäure
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
CVC	<i>Cutaneous vascular conductance</i> , kutane Gefäßleitfähigkeit
CYP	Cytochrom P450
Df	<i>Degrees of freedom</i> , Freiheitsgrade
DIEP	<i>Deep inferior epigastric perforator</i> , tiefer inferiorer epigastrischer Perforator
Flow	<i>Blood flow</i> , Blutfluss
FMD	<i>Flow-mediated dilation</i> , flussvermittelte Vasodilatation
HHQ	Hydroxyhydrochinon
HSI	<i>Hyperspectral imaging</i> , hyperspektrale Bildgebung
I/R	Ischämie-Reperfusion
ICC	<i>Intraclass correlation</i> , Intraklassenkorrelation
ICG	Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie

IE	Internationale Einheiten
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
LDF	Laser-Doppler-Flussmessung
LRT	<i>Likelihood ratio test</i> , Likelihood-Quotienten-Test
M	Mittelwert
MAP	<i>Mean arterial pressure</i> , arterieller Mitteldruck
N	Absolute Häufigkeit
NIR Perfusion	Nahinfrarot-Perfusions-Index
NO	<i>Nitrogen oxide</i> , Stickstoffoxid
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
O2C	Oxygen to see
P	Signifikanzniveau
PAP	<i>Profunda artery perforator</i> , Perforator der tiefen Oberschenkelarterie
PORH	Postokklusive reaktive Hyperämie
POT	Postoperativer Tag
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RGB	Rot-Grün-Blau
rHb	Relative Hämoglobinmenge
RIC	<i>Remote Ischemic Conditioning</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i> , reaktive Sauerstoffspezies
SD	<i>Standard deviation</i> , Standardabweichung
SIEA	<i>Superior epigastric artery</i> , <i>Arteria epigastrica superior inferior</i>
SO2	Sauerstoffsättigung (erfasst am Oxygen to see)
β	Schätzer
StO2	Sauerstoffsättigung (erfasst an der TIVITA® Tissue)
THI	<i>Tissue hemoglobin index</i> , Gewebe-Hämoglobin-Index
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TWI	<i>Tissue water index</i> , Gewebe-Wasser-Index

USA	<i>United States of America</i> , Vereinigte Staaten von Amerika
VIS	<i>Visible light spectrum</i> , sichtbares Lichtspektrum
VSMC	<i>Vascular smooth muscle cell</i> , glatte Gefäßmuskelzelle

1 Einleitung

1.1 Konzepte der rekonstruktiven Chirurgie

1.1.1 Rekonstruktive Chirurgie: damals und heute

Die Deckung von Gewebedefekten beschäftigt die Menschen bereits seit über 2000 Jahren. Erste Aufzeichnungen stammen aus Indien um 800 bis 1000 vor Christus und gehen auf Sushruta Samita zurück, der Verfahren zur Rekonstruktion von Nase, Lippen, und Ohrläppchen beschrieb und als „Vater der Plastischen Chirurgie“ gilt (Champaneria *et al.* 2014; Santoni-Rugiu und Sykes 2007). Eine Blütezeit erlebte die Plastische Chirurgie aufgrund des hohen Bedarfs an rekonstruktiven Eingriffen bei Kriegsverletzten in den Nachkriegsjahren des zweiten Weltkrieges und fand dadurch zunehmend einen Weg in die Öffentlichkeit (Deutsche Gesellschaft der Plastischen Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen n.d.-b). Auch 70 Jahre später gelten Traumata, Infektionen und Tumorerkrankungen als die häufigsten Ursachen von Weichteildefekten (Muresan *et al.* 2012). Nach Etablierung als eigenständiges Fachgebiet in Deutschland im Jahre 1992 (Deutsche Gesellschaft der Plastischen Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen n.d.-b) und seitdem ständigem Zuwachs an neuen Fachärzten bzw. Versorgungszentren (Giunta und Machens 2009), entwickelte sich die Plastische Chirurgie mit ihren vier Säulen der Hand-, Rekonstruktiven, Verbrennungs- und Ästhetischen Chirurgie zu einem wesentlichen Bestandteil der modernen interdisziplinären Patientenversorgung (Deutsche Gesellschaft der Plastischen Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen n.d.-a).

Mit zunehmender Technisierung der Chirurgie und Entwicklung des Operationsmikroskops durch die Firma Carl Zeiss in den 1950er Jahren waren nun neue Operationsverfahren mit dem Ziel der Weichteilrekonstruktion denkbar (Kneser *et al.* 2016). Unter Zuhilfenahme optischer Systeme und chirurgischer Feininstrumente gelang dem Gefäßchirurgen Jules Jacob 1960 die erste mikroskopische Anastomose eines Blutgefäßes mit einem Durchmesser von 1,4 mm – die Geburtsstunde der „Mikrochirurgie“ (Jacobson *et al.* 1962). Mit dem ersten freien mikrovaskulären Gewebetransfer, einem freien Omentumlappen durch McLean und Buncke (1972), fand

die Mikrochirurgie auch Einzug in die Plastische Chirurgie. Durch die Verfügbarkeit neuer mikrochirurgischer Techniken zur Versorgung von Gewebedefekten entstand im Verlauf das Konzept der „rekonstruktiven Leiter“ von Nahai und Mathes (1982). Primär sollte das am wenigsten komplexe Operationsverfahren zur Rekonstruktion gewählt werden, bevor sukzessiv komplexere Techniken zum Einsatz kämen (vgl. **Abb. 1**).

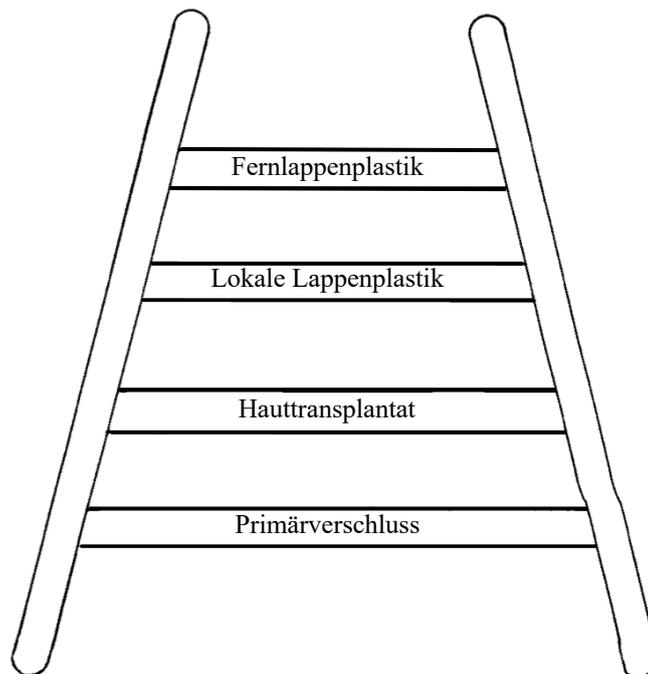


Abb. 1. Rekonstruktive Leiter der Defektdeckung (in Anlehnung an Nahai und Mathes 1982).

Mit Optimierung und breiterer Anwendung von mikrovaskulären freien Lappenplastiken wurde das vorgestellte Konzept von diversen Autoren modifiziert, welche die stufenweise Eskalation kritisierten. Eine zeitgemäßere Version stellt der von Gottlieb und Krieger (1994) vorgestellte „rekonstruktive Fahrstuhl“ dar. Dabei sollte, unabhängig von der Komplexität, bereits initial die beste Technik zur Gewebedeckung gewählt werden. Mittlerweile finden sich aktuellere Varianten in der Literatur, welche das Konzept um weitere Behandlungsmodalitäten erweitern (Erba *et al.* 2010; Giunta 2012; Mohapatra und Thiruvoth 2021). Herauszustellen ist das sogenannte „rekonstruktive Uhrwerk“, bei dem eskalationsunabhängig ebenfalls modernere Verfahren der Geweberekonstruktion wie roboterassistierte Chirurgie, „Composite Tissue Allografting“ und „Regeneration Tissue Engineering“ berücksichtigt werden (Knobloch und Vogt 2010).

1.1.2 Rekonstruktive Verfahren und die Rolle der Lappenplastik

Während der Primärverschluss und die kontrollierte sekundäre Wundheilung die untersten Sprossen der rekonstruktiven Leiter einnehmen und damit die technisch am wenigsten herausfordernden Verfahren darstellen, erfordern Defekte mit einer komplexeren Wundsituation oft aufwändigere Eingriffe (Janis *et al.* 2011). So lässt sich bei freiliegendem gut durchblutetem Wundgrund, wie beispielsweise Muskelgewebe, eine Weichteildeckung mittels Hautverpflanzung ohne eigene Blutversorgung im Sinne eines Spalt- oder Vollhauttransplantat realisieren. Die Nährstoffversorgung dieser Transplantate wird bis zum Einsetzen einer adäquaten Angiogenese über Diffusion aus dem Wundbett sichergestellt (Converse *et al.* 1965; Uchida 1983).

Bei Freiliegen von weniger perfundierten, bradytrophen Strukturen wie Gefäßen, Nerven, Sehnen oder Knochen wird hingegen die Rekonstruktion mittels Gewebereinheit mit intrinsischer Blutversorgung, einer sogenannten Lappenplastik, erforderlich (Converse *et al.* 1965; Siewert und Stein 2012). Dabei lässt sich grundsätzlich zwischen zwei Durchblutungsmustern unterscheiden (McGregor und Morgan 1973). Die einfachste Form bilden Lappenplastiken, welche ihre Blutversorgung aus unspezifischen, zufälligen Gefäßasten des subdermalen Plexus erhalten und entsprechend als zufallsversorgte Lappenplastiken bezeichnet werden (Cherry *et al.* 1983). Diese verbleiben an ihrer Basis mit dem originären Gewebe verbunden und werden als lokale Lappenplastiken in den nahegelegenen Gewebedefekt vorgebracht. Aufgrund ihres Durchblutungsmusters unterliegen diese jedoch einem maximalen Längen-Breiten-Verhältnis, da eine adäquate Perfusion ansonsten insbesondere randständig nicht sichergestellt wäre (Hashimoto *et al.* 2016; Pontén 1981). Gemäß dem von Taylor und Palmer (1987) vorgestellten Angiosomkonzept versorgt jede Arterie ein dezidiertes Gewebevolumen. Mithilfe anatomischer Kenntnisse können diese Gefäße chirurgisch ausfindig gemacht werden, um einen daran entlang verlaufenden Lappen zu heben. Man spricht von gestielten Lappenplastiken (McGregor und Morgan 1973). Diese bieten gegenüber zufallsversorgten Lappenplastiken den Vorteil, nicht einem bestimmten Größenverhältnis unterliegen zu müssen. Weiterhin besteht bei langstreckiger Präparation des Gefäßstiels eine größere Bewegungsfreiheit als dies bei lokalen Lappen möglich wäre (Lamberty und Cormack 1990), sodass diese ebenfalls als Fernlappenplastiken zu heben sind.

Nach der Einführung des Operationsmikroskops wurde auch diese Technik verbessert, sodass in den 1970er Jahren die ersten freien Lappenplastiken durchgeführt wurden. Voraussetzung sind hierbei suffizient langstreckig präparierte und kaliberstarke Mikrogefäße. Der Lappen wird im Bereich der Hebestelle an den Gefäßen abgesetzt und im Defektareal an geeignete, zuvor präparierte Gefäße mikrochirurgisch angeschlossen (Taylor und Daniel 1973). Seitdem hat sich der freie Gewebettransfer zum Goldstandard der Deckung von Weichteildefekten entwickelt. Nicht zuletzt aufgrund des ästhetisch ansprechenderen Ergebnisses konnte so eine höhere Patientenzufriedenheit erzielt werden, als dies mit gestielten Lappenplastiken möglich wäre (Alderman *et al.* 2000). Selbst bei Patienten, welche infolge von Tumorrezidiven eine Re-Radiatio benötigten und ausgedehnte Gewebedefekte aufwiesen, war mittels freien Lappenplastiken ein gutes funktionelles Therapieergebnis zu erreichen (Clancy *et al.* 2017).

1.2 Postoperative Komplikationen der freien Lappenplastik

1.2.1 Epidemiologische Einordnung

Der freie mikrovaskuläre Gewebetransfer stellt heute in diversen chirurgischen Szenarien ein gängiges und sicheres Verfahren mit Langzeit-Erfolgsraten von über 97 % dar (Riot *et al.* 2015; Shen *et al.* 2021). In der Literatur werden postoperative Komplikationsraten von 5 bis 85 % beschrieben, wobei sich Schwankungen zentrums-, operators- und klassifikationsbedingt ergeben (Perisanidis *et al.* 2012; Shen *et al.* 2021). Clavien und Dindo (2004) stellten eine differenzierte Klassifikation zur Einordnung des Schweregrades von postoperativ auftretenden Komplikationen dar, die sich am erforderlichen Regime zur Therapie der Komplikation bemisst (vgl. **Tab. 1**) und seitdem in vielen chirurgischen Fachgebieten Anwendung findet (Clavien *et al.* 2009; Dindo *et al.* 2004; Perisanidis *et al.* 2012). Durch Broome *et al.* (2016) erfolgte eine Modifizierung, welche eine differenziertere Einordnung von spezifischen, chirurgischen Komplikationen des freien Lappentransfers vorschlugen.

Tab. 1. Klassifikation postoperativer Komplikationen (in Anlehnung an Dindo *et al.* 2004).

Schweregrad	Beschreibung
Grad I	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf, jedoch ohne notwendigen Einsatz von pharmakologischen, chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Therapien. Lediglich Einsatz von Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyten und Physiotherapie. Chirurgisches Wunddebridement am Patientenbett.
Grad II	Komplikationen mit Notwendigkeit anderweitiger pharmakologischer Therapeutika und/oder parenterale Ernährung sowie Bluttransfusionen
Grad III	Komplikationen mit erforderlichem Einsatz von chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Interventionen. Zu subklassifizieren in: <ul style="list-style-type: none"> - Grad IIIa: Komplikationen, die Intervention unter Lokalanästhesie erfordern - Grad IIIb: Komplikationen, die Intervention unter Allgemein- oder rückenmarksnaher Anästhesie erfordern
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen mit Erfordernis einer intensivmedizinischen Behandlung, einschließlich Komplikationen am zentralen Nervensystem (exkl. TIA). Zu subklassifizieren in: <ul style="list-style-type: none"> - Grad IVa: Dysfunktion eines Organsystems (inkl. Dialyse) - IVb: Dysfunktion mehrere Organsysteme
Grad V	Tod

Abkürzungen: TIA: transitorische ischämische Attacke.

Eine aktuelle Metaanalyse beschrieb Komplikationsraten mit Therapienotwendigkeit (Clavien-Dindo Grad III) von 5,8 % und 3,7 % erfolgreichen Revisionsoperationen bei

freiem Gewebetransfer (Shen *et al.* 2021). Lebensbedrohliche systemische Komplikationen oder Tod (Clavien-Dindo Grad IV bis V) traten bei 5,2 % der Patienten auf und waren am häufigsten respiratorischer Ursache (Grant *et al.* 2014).

1.2.2 Pathophysiologische Grundlagen

Obwohl auch Folgen von Komplikationen im Hebeareal interventionsbedürftig werden können, sind es dennoch Beeinträchtigungen im Empfängergebiet und im Bereich der mikrovaskulären Anastomose, welche klinisch relevante Durchblutungsstörungen der Lappenplastik bedingen und die Vitalität des Lappens gefährden. Infolge der Minderperfusion kommt es auf kapillarer Ebene zu reduziertem Gas- und Stoffaustausch mit Gewebhypoxie und Gewebeuntergang. Ein besonderes Risiko konnte innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden nachgewiesen werden (Möllhoff *et al.* 2022a; Ricci *et al.* 2017; Shen *et al.* 2021; Wolff *et al.* 2008). Ätiologieabhängig kann eine notfallmäßige Revision indiziert sein, um einen Teil- oder Totalverlust des Lappens abzuwenden (Smit *et al.* 2007). Häufig lassen sich mittels postoperativem Monitoring charakteristische Befundkonstellationen erfassen, sodass auf eine arterielle oder venöse Kompromittierung des Blutstroms zu schließen ist (Möllhoff *et al.* 2022a).

Bei klinisch relevanten Störungen des arteriellen Blutflusses tritt eine mikrozirkulatorische Hypoxie in der Lappenplastik auf. Ursächlich kann ein reduzierter arterieller Perfusionsdruck in Betracht kommen, wie oftmals infolge eines Thrombus im zuführenden Gefäß oder in der Mikroanastomose. Schock oder ein absoluter Volumenmangel sind als seltenere Ursachen vorstellbar. Obwohl Vasospasmen meist intraoperativ als Konsequenz einer fehlerhaften mikrochirurgischen Versorgung oder einer Hyperreagibilität des Gefäßes auftreten (Scholz und Evans 2008), können auch postoperative arterielle Vasospasmen den Grund einer Lappenischämie darstellen (Turin *et al.* 2018). Kälteexposition, eine mechanische Belastung des Gefäßstiels, Blutungen, und zirkulierende Vasokonstriktoren sind als Auslöser beschrieben (Lorusso *et al.* 2012; Sprague und Khalil 2009). Infolge der Vasokonstriktion und Ischämie kann eine Hypoxie im Lappengewebe verursacht werden. Gemäß dem Gesetz von Hagen und Poiseuille führt

bereits eine 15%igen Verringerung des Gefäßradius zur 50 %igen Abnahme des Blutflusses, bei Halbierung sogar ein Abfall auf 1/16 des Ausgangswertes (Nocke *et al.* 2014), wie in **Abb. 2** illustriert. Diese Gesetzmäßigkeit ist ebenfalls auf die Hämodynamik der Mikrozirkulation anzuwenden, obwohl verschiedene Forschungsgruppen Abweichungen von diesen Werten bei Experimenten *in vivo* beschreiben (Schönberg *et al.* 2000; Yang *et al.* 2002).

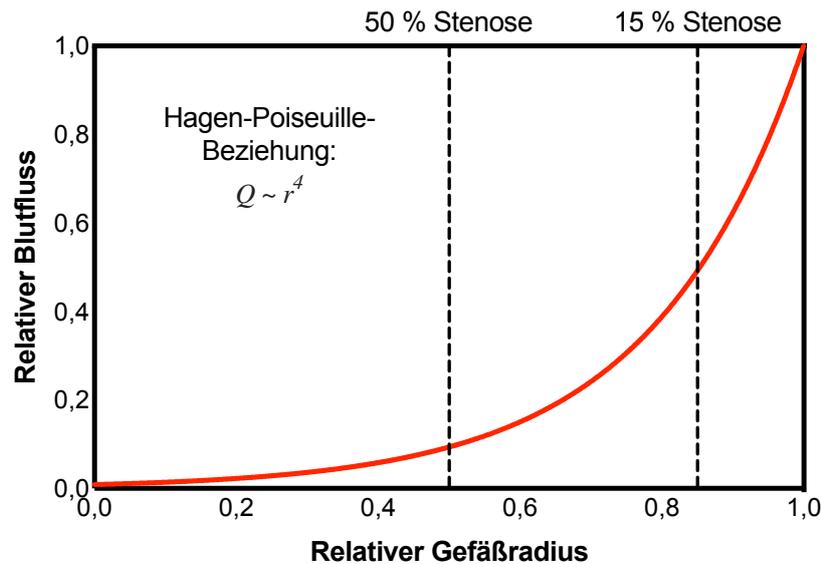


Abb. 2. Zusammenhang von Volumenfluss (Q) und Gefäßdurchmesser (r).

Ebenso haben höhere mechanische Kompressionsdrücke des Gefäßstiels einen geringeren Zufluss und eine reduzierte kapilläre Füllung zur Folge. Bei anaerober Stoffwechsellage ist eine erhöhte Sauerstoffextraktion erforderlich, um den Gewebemetabolismus zumindest temporär aufrechterhalten zu können (Krug 2006). Lappenplastiken mit arteriellen Versorgungsstörungen zeigen sich häufig kalt und blass, sowie einen reduzierten Turgor und eine verlängerte kapilläre Füllungszeit. Eine Gewebhypoxie ist ebenfalls infolge einer Abflussbehinderung des Blutstroms mit Entstehen einer venösen Stase im Kapillarbett der Lappenplastik möglich. Als potenzielle Ursachen kommen ein Abknicken des Gefäßstiels, eine Thrombose der venösen Mikroanastomose und eine venöse Kompression durch ein größer werdendes Ödem oder Hämatom infrage (Tröltzsch *et al.* 2016). Durch Abnahme der Perfusionsdrucksdifferenz zwischen arteriellem und venösem Strombett zeigt sich eine Reduktion des Blutflusses. Eine erhöhte Sauerstoffausschöpfung wird nötig, die kapillarvenöse Sauerstoffsättigung sinkt (Krug 2006). Makroskopisch stellt sich der Lappen als überwärmt und ödematös dar. Die

Rekapillarierungszeit ist stauungsbedingt verkürzt. Insbesondere venöse Thrombosen sind als häufigste Komplikationsursache freier Lappenplastiken beschrieben (Riot *et al.* 2015; Tran *et al.* 2007). Lappenteilverluste treten hingegen infolge von Störungen im Bereich der Mikrozirkulation auf, trotz zumeist durchgängigen Gefäßstiels. Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, eine arterielle Hypertonie oder periphere arterielle Verschlusskrankheit prädisponieren Schädigungen der Mikrogefäße (Chang *et al.* 2016). Dem Ischämie-Reperfusionsschaden (I/R-Schaden) kommt dabei eine tragende Rolle zu (Wang *et al.* 2011), da sich mit zunehmender Ischämiezeit dieser Prozess weiter verstärkt (Ehrl *et al.* 2018a). Makroskopisch sind randständige Nekroseareale an der Lappenspitze zu beobachten.

1.3 Perioperatives Management bei freien Lappenplastiken

1.3.1 Präoperatives Risikoassessment

Da freie mikrovaskuläre Gewebetransfers aufgrund der breiten Indikationsstellung bei einer sehr inhomogenen Gruppe von Patienten unterschiedlichen Alters und Vorerkrankungen durchgeführt werden, kommt der präoperativen Risikostratifizierung ein erheblicher Stellenwert zu. Metaanalysen konnten zeigen, dass ein höheres Patientenalter keinen unabhängigen Risikofaktor für die Erfolgsrate oder die chirurgische Komplikationsrate des Gewebetransfers darstellte. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten systemischer Komplikationen wurde beschrieben, da mit höherem Alter häufig ein schlechterer Gesundheitszustand assoziiert war (Grammatica *et al.* 2015; Ustun *et al.* 2017). Einen weiteren Risikofaktor stellte das Gewicht der Patienten dar. Kachektische Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (Jones *et al.* 2022) sowie adipöse Patientinnen, welche eine autologe Brustrekonstruktion erhielten, zeigten einer erhöhte postoperative Komplikationsrate. Adipöse Patienten mit Extremitätenrekonstruktion waren nicht betroffen (Shin *et al.* 2016). Ein erhöhtes Risiko bestand ebenfalls bei Patienten mit vorbestrahlten Weichteildefekten (Miller *et al.* 2022). Eine Metaanalyse wies weiterhin auf die Vorteile einer präoperativen Thrombelastometrie zur Identifizierung von Individuen mit erhöhtem Thromboserisiko hin (Thakkar *et al.* 2022).

1.3.2 Allgemeine intraoperative Maßnahmen

Neben der adäquaten Risikostratifizierung ist die Optimierung intraoperativer Faktoren ein wesentlicher Ansatzpunkt zur Verbesserung des Therapieergebnisses. So konnte gezeigt werden, dass bei autologen Brustrekonstruktionen, die von zwei Senior-Operateuren durchgeführt wurden, die Dauer der Operation und des Krankenhausaufenthaltes gesenkt werden konnte (Forsyth *et al.* 2022). Ein Ziel hierbei liegt in der Senkung der Ischämiedauer unter 60 Minuten (Ehrl *et al.* 2018a). Bei Rekonstruktionen im Bereich der Extremitäten schien dieser Benefit hingegen nicht zu bestehen (Ehrl *et al.* 2018b). Eine Reduktion der Rate an Lappentotalverlusten konnte ebenfalls durch die Weiterentwicklung operationstechnischer Verfahren erreicht werden. So zeigte sich der Einsatz von mechanischen Anastomosen-Koppler-Geräten gegenüber von venösen Handanastomosen signifikant überlegen (Maruccia *et al.* 2020). Einen weiteren Ansatzpunkt stellt das perioperative anästhesiologische Kreislaufmanagement dar. Obwohl eine suffiziente Perfusion der inneren Organe und des Lappengewebes gewährleistet sein muss, führte eine übermäßige perioperative Volumengabe bei Patienten mit Rekonstruktionen im Kopf-Hals-Bereich zu einer erhöhten Komplikationsrate und Hospitalisierungsdauer (Dooley *et al.* 2020). Weiterhin relevant, insbesondere auch für diese Arbeit, sind die Konsequenzen einer perioperativen Anwendung von Vasopressoren. In einer Metaanalyse konnte zwar insgesamt keine signifikante Lappenverlustrate nachgewiesen werden, es bestanden jedoch Hinweise auf eine erhöhte Komplikationsrate bei Patientinnen mit autologen Brustrekonstruktionen (Goh *et al.* 2019). Bei unveränderter Lappenverlustrate bestand dennoch ein erhöhtes Risiko von arteriellen Thrombosen, insbesondere bei Bolus-Gabe von Vasopressoren (Munro *et al.* 2022).

1.3.3 Allgemeine postoperative Maßnahmen

Da eine frühzeitige Erkennung von kritischen Perfusionsstörungen der Lappenplastik die Rate erfolgreicher Revisionen deutlich erhöht, kommt dem engmaschigen Lappenmonitoring ein besonderer Stellenwert zu, insbesondere in den ersten 72 Stunden (Bigdeli *et al.* 2019; Shen *et al.* 2021). Hinsichtlich der Art und des Umfangs des postoperativen Monitorings besteht jedoch eine deutliche Spannweite. Gestützt von aktueller Literatur (Chao und Lamp 2014; Chao *et al.* 2013), wird gemäß des deutschen Konsensus während der ersten drei Tage ein stündliches Lappenmonitoring empfohlen (Wallner *et al.* 2020). Dennoch scheinen auch bei längeren Überwachungsintervallen bis zu 12 Stunden hinsichtlich der Lappenverlust- und Rate erfolgreicher Revisionen keine Unterschiede zu bestehen (Patel *et al.* 2017). Den Goldstandard des postoperativen Lappenmonitorings stellt nach wie vor die klinische Beurteilung durch ausgebildetes Fachpersonal dar (Lin *et al.* 2010). Zwar steht mittlerweile ein breites Armamentarium gerätebasierter Monitoringverfahren zur Verfügung, dennoch existieren bislang keine Metaanalysen zum Nachweis einer eindeutigen Überlegenheit einer einzelnen Technik. Eine Senkung des personellen Aufwands wurde hingegen beschrieben (Chae *et al.* 2015). Zwei dieser Verfahren, die hyperspektrale Bildgebung (*hyperspectral imaging*, HSI) und die kombinierte Weißlicht-Laser-Doppler-Photospektrometrie, finden in der vorliegenden Studie neben dem klinischen Monitoring Anwendung.

Einen weiteren Ansatzpunkt stellt die postoperative Nachsorge dar. Im deutschsprachigen Raum wird lokalisationsabhängig eine Ruhigstellung und Hochlagerung der betroffenen Extremität für zwei bis fünf Tage empfohlen. Abgesehen von Brustrekonstruktionen sollen Patienten mit Rekonstruktionen im Bereich des Körperstammes für zwei Tage immobilisiert werden (Wallner *et al.* 2020). Für Lappenplastiken an der unteren Extremität findet im Anschluss das sogenannte „Lappentraining“ statt. Durch progressives Herabhängenlassen soll in dieser Phase eine zunehmende Adaption der Lappenplastik an die Gravitation stattfinden (Berner *et al.* 2020). Weiterhin kann durch eine elastische Wickelung der Extremität eine Ödembildung sowie Schmerzen minimiert werden (Kolbenschlag *et al.* 2019). Eine zusätzliche Optimierung der Lappenperfusion ließ sich durch *Remote Ischemic Conditioning* (RIC) mit wiederholten, kontrollierten Zyklen von Ischämie und nachfolgender Hyperämie erzielen (Kolbenschlag *et al.* 2016).

Einen weiteren Baustein des postoperativen Komplikationsmanagements bildet der reflektierte Einsatz pharmakologisch aktiver Substanzen. Bei Patienten ohne vorbekannte Thrombophilie kann hinsichtlich einer postoperativen Thromboseprophylaxe aktuell noch nicht von einer eindeutigen Datenlage gesprochen werden. Im Gegenteil, so wurde für Patienten dieser Gruppe bei Anwendung von Antikoagulantien ein bis zu 2-fach erhöhtes Risiko von postoperativen Hämatomen nachgewiesen (Kotamarti *et al.* 2020; Lee und Mun 2015). Tessler *et al.* (2014) diskutieren insbesondere bei Heparin-naiven Patienten ein erhöhtes Risiko einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie, welche eine frühzeitige Thrombosierung des lappenversorgenden Gefäßstieles begünstigen könne. Als weiterhin vermeidbarer schädlicher Einflussfaktor wird das Rauchen von Tabak erwähnt (Pluvy *et al.* 2015a). Bereits in den 1990er Jahren konnte ein negativer Effekt auf die Gewebeoxygenierung und kutane Durchblutung bei Rauchern nachgewiesen werden (Jensen *et al.* 1991; Monfrecola *et al.* 1998). Ein signifikanter Einfluss auf die mikrochirurgische Komplikationsrate ist in retrospektiven Beobachtungen aktuell nicht eindeutig beschrieben, aufgrund von Wundheilungsstörungen und allgemeinen Raucherrisiken ist Patienten dennoch von einem aktivem Konsum abzuraten (Pluvy *et al.* 2015b).

1.3.4 Postoperative Restriktion von Kaffee und Koffein

Für koffeinhaltige Produkte, wie beispielsweise Kaffee, werden negative, durchblutungsrelevante Effekte aufgeführt. Ähnlich wie Nikotin solle das enthaltene Koffein als vasoaktives Agens die Anfälligkeit für Vasospasmen begünstigen (Dinman und Giovannone 1994). Eine Engstellung versorgender Gefäße führe demzufolge zur Reduktion des Blutflusses und erhöhtem Risiko von Mikrothrombosen. Insbesondere im arteriellen Endstromgebiet sei die Minderversorgung des Gewebes, der sogenannten „letzten Wiese“, und eine Ausbildung von Lappenspitzennekrosen möglich. Über Jahre hinweg wurde Patienten mit mikrochirurgischen Eingriffen daher nahegelegt, zumindest initial auf den postoperativen Konsum von Kaffee zu verzichten. Der von Shaughness *et al.* (2015) publizierte Artikel „Dietary Guidelines for Caffeine and Chocolate After Digital Replantation“ griff dieses Dogma erneut auf, sodass die Autoren aufgrund der bis

dato unzureichenden Datenzulage den Ratschlag gaben, nach Fingerreplantation sicherheitshalber auf den postoperativen Konsum von Kaffee zu verzichten. Ähnlich argumentieren Wilks *et al.* (2016). Ein koffeinbegünstigter Lappenverlust wäre katastrophal, selbst wenn dies unwahrscheinlich scheint. Ähnlich wie bei Nikotin wäre es daher fahrlässig nach einer Replantation nicht ebenfalls auf Koffein zu verzichten.

Zelken und Berli (2015) hingegen führten an, dass abgesehen von der zitierten Arbeit von Dinman und Giovannone (1994), bis zu diesem Zeitpunkt keine weiteren Daten vorlagen, welche die Hypothese des erhöhten Risikos nach mikrochirurgischen Eingriffen stützten. Obwohl mittlerweile tierexperimentelle Versuche existieren, welche die Auswirkungen von systemischer (Sakarya *et al.* 2019; Shaughness *et al.* 2016; Wang *et al.* 2021) oder lokaler Koffeingabe (Farrokhi *et al.* 2019) im Hinblick auf Veränderungen des Blutflusses oder anderer Lappen-bezogener Parameter untersuchten, fehlt eine klare Evidenz zur Wirkung von Kaffee und realen Koffeindosen bei Patienten mit freiem mikrovaskulärem Gewebetransfer. Eine publizierte Fallserie von Kotha *et al.* (2019) lieferte erstmals entwarnende Hinweise zur postoperativen Wirkung nach freiem Gewebetransfer. Diese kann aufgrund der geringen Fallzahl von drei jedoch lediglich als hinweisgebend gesehen werden. Eine abschließende Aussage, ob eine postoperative Restriktion von Kaffee gerechtfertigt ist, ist entsprechend nicht zu treffen.

Der unter Mikrochirurgen teilweise bis heute bestehende Glaubenssatz, Kaffee sei im mikrochirurgischen Kontext ein potenzieller Risikofaktor, stellte den Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit dar.

1.4 Kaffee, eine Alltagsdroge

1.4.1 Zahlen und Fakten

Kaffee gilt als das am meisten konsumierte nicht-alkoholische Getränk der Welt. Circa 80 % der Weltbevölkerung nehmen täglich Kaffee in unterschiedlichen Formen zu sich (Dunwiddie und Masino 2001). 2016 belegte Deutschland, gemessen am Pro-Kopf-Kaffeekonsum, mit 5,44 kg/Jahr international den 16. Platz, während Finnland mit einem Pro-Kopf-Konsum von 11,79 kg/Jahr die Liste anführte (World Population Review 2022). Um das Produkt Kaffee zu produzieren, werden zunächst grüne Bohnen der Kaffeepflanze benötigt. Meist werden dazu Pflanzen der beiden Hauptspezies *Coffea arabica* oder *Coffea canephora* herangezogen. Die Bohnen werden im Anschluss geröstet und später in gemahlener Form mit Wasser zu einem verzehrfertigen Getränk zubereitet.

Bereits seit Jahrhunderten hat Kaffee in den Kulturen dieser Welt einen zentralen Stellenwert, nicht zuletzt wegen seiner Wirkung als Stimulans (Pomeranz und Topik 2012). Diese Wirkung ist primär auf Koffein zurückzuführen. Weitere bioaktive Substanzen sind Phenole, darunter zählen 98 % zu den Chlorogensäuren (*chlorogenic acids*, CGAs), Trigonellin und Melanoidine. Insbesondere die enthaltenen Melanoidine entstehen erst während des Röstprozesses im Rahmen der Maillard-Reaktion und sind maßgeblich für die antioxidative Wirkung verantwortlich (Bekedam *et al.* 2008). Nicht ohne Grund wird Kaffee als die relevanteste Nahrungsquelle von Antioxidantien beschrieben (Vinson 2005). Darüber hinaus enthält Kaffee, vor allem *Coffea arabica*, die Diterpene Cafestol und Kahweol, für die sowohl antioxidative als auch lipidsteigernde Effekte beschrieben sind (Martini *et al.* 2016). Einen Überblick über die biochemische Zusammensetzung bietet **Tab. 2**. Veränderung der Hauptbestandteile finden im Rahmen des Röstvorgangs statt (Hu *et al.* 2019).

Tab. 2. Vergleich der Hauptinhaltsstoffe von Kaffee (nach Hu et al. 2019).

Bestandteil	Grüner Kaffee	Gerösteter Kaffee
	Anteil (%)	Anteil (%)
Kohlenhydrate	59 – 61	38 – 42
Lipide	11 – 17	11 – 17
Proteine	10 – 16	8 – 14
Phenole	6 – 10	3 – 4
Mineralstoffe	4	5
Fettsäuren	2	3
Koffein	1	1 – 2
Trigonellin	1	1
Freie Aminosäuren	<1	<1
Melanoidine	0	29

Die Wirkung von Kaffee kann entsprechend nicht allein auf Koffein zurückgeführt werden, sondern wird durch komplexe Interaktionen der einzelnen Komponenten vermittelt (Daglia *et al.* 2007). Umso relevanter ist es zu erwähnen, dass in entkoffeiniertem Kaffee zwar kaum Koffein enthalten ist, die Wirkung anderer Phytokomponenten dennoch zum Tragen kommen kann.

Insgesamt konnte in großen Kohortenstudien eine positive Assoziation von Kaffee zum Überleben nachgewiesen werden. Eine Reduktion der Gesamtmortalität zeigte sich bei einem Konsum von 2 bis 5 Tassen pro Tag (Freedman *et al.* 2012; Loftfield *et al.* 2018; Park *et al.* 2017; Paz-Graniel *et al.* 2021; Tamakoshi *et al.* 2011). Bei größeren Mengen war dieser Effekt geringer ausgeprägt, führte jedoch nicht zu einer Erhöhung der Mortalität, sodass insgesamt von einer U-förmigen Assoziation von Kaffeeconsum und Gesamtmortalität zu sprechen ist (Freedman *et al.* 2012; Liu *et al.* 2022; Loftfield *et al.* 2018; Loomba *et al.* 2016). Dieser Effekt zeigt sich ebenfalls beim Konsum von entkoffeiniertem Kaffee (Poole *et al.* 2017). Auch für die Zubereitungsart wurde ein untergeordneter Einfluss auf die Gesamtmortalität nachgewiesen. Beim Verzehr von gesüßtem Kaffee ist hingegen keine Absenkung der Mortalität zu verzeichnen (Liu *et al.* 2022). Kritisch äußerten sich hingegen Autoren von Mendelschen Randomisierungsstudien. Menschen, welche genetisch dazu ausgestattet waren, höhere Mengen von Koffein verstoffwechseln zu können, seien ebenfalls dazu veranlagt mehr

Kaffee zu konsumieren. Entgegen den obengenannten Beobachtungen war in dieser Kohorte bei äquivalenten Kaffeemengen jedoch keine Reduktion der Sterblichkeit zu beobachten (Nordestgaard und Nordestgaard 2016; Ong *et al.* 2019; Qian *et al.* 2020). Ein moderater Koffeinkonsum sei vielmehr Ausdruck eines gesunden Lebensstils, sodass beobachtete Effekte eher auf Verzerrungen durch gesundheitsprotektives Verhalten zurückzuführen seien (Nordestgaard und Nordestgaard 2016).

1.4.2 Vorkommen und Metabolismus von Koffein

Koffein ist in verschiedenen Pflanzen enthalten, darunter die Kolanuss, Kakaobohnen, der Mate-Strauch oder Guarana-Beeren (Nehlig 2018). Die Aufnahme erfolgt bei Erwachsenen zwischen 35 und 49 Jahren jedoch primär über den Konsum von Kaffee, in der Gruppe der Jugendlichen zwischen 15 und 19 Jahren hingegen über das Trinken von Tee oder koffeinhaltigen Softgetränken (Drewnowski und Rehm 2016). Auch eine isolierte Einnahme in Form von Koffeintabletten ist möglich. Weiterhin ist Koffein als Koanalgetikum in Kopfschmerztabletten zu finden. In Kaffee gilt Koffein als die am meisten enthaltene bioaktive Substanz, noch vor Polyphenolen und CGAs (Romualdo *et al.* 2019). Abhängig von der Zubereitungsart enthält eine durchschnittliche Tasse zwischen 60 und 200 mg Koffein (Kyroglou *et al.* 2021; van Dam *et al.* 2020). In Energy-Drinks sind teils deutlich höhere Koffeindosen bis 800 mg enthalten. Gemäß den Angaben der Amerikanischen Behörde für Lebens- und Arzneimittel und der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit gilt ein täglicher Konsum von 400 mg Koffein als unbedenklich (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies 2015; United States Food and Drug Administration 2018). Für Schwangere und Stillende wird eine tägliche Höchstmenge von 200 mg Koffein empfohlen (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies 2015). Kinder und Jugendliche sollten Mengen von 3 mg/kg Körpergewicht nicht überschreiten (Nehlig 2018). Die mittlere letale Dosis liegt bei 10 bis 14 g, wobei toxische Effekte ab einer Koffeinmenge von 1,2 g auftreten können (Center for Food Safety and Applied Nutrition 2018).

Nach oraler Aufnahme erfolgt 99 % der Resorption von Koffein innerhalb von 45 Minuten über die Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes, wobei Konzentrationsmaxima nach 30 Minuten bis 2 Stunden erreicht werden (Nehlig 2018). Eine ähnliche Pharmakokinetik zeigt sich bei intravenöser oder inhalativer Applikation von Koffein (Zandvliet *et al.* 2005), während eine verzögerte Aufnahme aus Cola oder Schokolade (Marks und Kelly 1973; Mumford *et al.* 1996) sowie bei gefülltem Magen erfolgt (Arnaud 1993; Brachtel und Richter 1988). Nach Aufnahme erfolgt die Verteilung im gesamten Körper, wobei Koffein, im Gegensatz zu seinen Metaboliten, aufgrund seines lipophilen Charakters in der Lage ist die Blut-Hirn- oder Blut-Plazenta-Schranke zu durchdringen und hier wirksam zu werden (Lachance *et al.* 1983; Tanaka *et al.* 1984). Um eine Ausscheidung über die Niere zu ermöglichen, wird Koffein in der Leber durch das Cytochrom P450 (CYP) Enzymsystem metabolisiert. Mehr als 90 % des Abbaus erfolgt dabei über CYP1A2 zu ebenfalls bioaktiven Metaboliten, darunter Paraxanthin mit 84 % als Hauptmetabolit und in geringerem Umfang Theophyllin mit 12 % und Theobromin mit 4 % (Arnaud 2011). Diese werden zu Urat abgebaut und über den Urin eliminiert. Lediglich 2 bis 5 % des oral verabreichten Koffeins werden über den Stuhl ausgeschieden (Callahan *et al.* 1982). Die mittlere Halbwertszeit von Koffein liegt bei Erwachsenen zwischen 2,5 bis 5 Stunden (Arnaud 1993). Beschriebene Abweichungen von 2,3 bis 9,9 Stunden spiegeln jedoch eine große interindividuelle Variabilität wider, welche insbesondere auf Aktivitätsunterschiede des CYP1A2 zurückgeführt wird (Blanchard und Sawers 1983; Landi *et al.* 1999). Neben der genetischen Komponente werden weiterhin Geschlecht, Rasse, Vorerkrankungen und eine Exposition zu Induktoren des CYP450-Systems verantwortlich gemacht (Rasmussen *et al.* 2002). Auch Rauchen, orale Kontrazeptiva, Schwangerschaft oder Medikamente, die um den metabolischen Abbau konkurrieren, können den Metabolismus von Koffein beeinflussen (van Dam *et al.* 2020). Neben Koffein trägt ebenfalls eines seiner primären Abbauprodukte, Paraxanthin, zur Wirkung bei (Arnaud 1993), wobei 8 bis 10 Stunden nach oraler Aufnahme höhere Wirkspiegel von Paraxanthin als von Koffein nachgewiesen werden konnten (Fredholm *et al.* 1999).

1.4.3 Koffein und seine Wirkung im Körper

Adenosin als physiologischer Gegenspieler von Koffein

Um die vielfältigen Wirkungsweisen von Koffein nachvollziehen zu können, gilt es zunächst die Funktion seines strukturähnlichen Gegenspielers Adenosin zu verstehen. Adenosin ist ein Purin, das neben seiner Aufgabe der Codierung von Erbinformationen ebenfalls beim intrazellulären Verbrauch des Energielieferanten Adenosintriphosphat (ATP) anfällt und entsprechend nahezu ubiquitär zu finden ist (Dunwiddie und Masino 2001). Die Wirkung von Adenosin wird insbesondere bei steigendem Energieverbrauch im Rahmen kognitiver Anstrengung (Zetterstrom *et al.* 1982), Hypoxie oder Ischämie (Berne *et al.* 1974) relevant, da es hierbei zu einem intrazellulärem Anstieg der Adenosin-Konzentration kommt (Lloyd *et al.* 1993). Dieses wird entweder in den intrazellulären Botenstoff cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) umgebaut oder tritt in den extrazellulären Raum über und bindet dort an Adenosinrezeptoren. Nach Bindung vermittelt Adenosin vor allem an erregbarem Gewebe eine Reduktion der Aktivität, so zum Beispiel im Gehirn oder am Herzen (Dunwiddie und Masino 2001). Über eine Modulation der neuronalen Transmission kommt es zur Abnahme der Reaktionsbereitschaft und Steigerung der Müdigkeit (Dunwiddie und Hoffer 1980; Kocsis *et al.* 1984; van Dam *et al.* 2020). Während zerebral eine Minderung des Blutflusses zu beobachten ist, wird peripher eine Vasodilatation vermittelt (Echeverri *et al.* 2010). Bei erhöhter metabolischer Aktivität wird so weiterhin eine adäquate Perfusion gewährleistet (van Dijk *et al.* 2018) und der Körper vor Überlastung geschützt. Dieser Effekt wird bei der Adenosin-Stresstestung als kardiologische Spezialuntersuchungen genutzt.

Koffein, mehr als ein Adenosinrezeptor-Antagonist

Koffein entfaltet seine stimulierende Wirkung infolge einer Konkurrenz um Adenosinrezeptoren, insbesondere im Gehirn um die Subtypen A₁ und A_{2A} (Ballarin *et al.* 1991; Dunwiddie und Diao 1994; Turnbull *et al.* 2017). Es ist eine Aktivitätserhöhung im Bereich der Hirnrinde, im Hippocampus und im Striatum zu beobachten (Fisone *et al.* 2004). Gleichzeitig kommt es zu einer Reduktion des basalen purinergen Tonus mit relativer Vasokonstriktion und Reduktion des zerebralen Blutflusses (Dunwiddie und Masino 2001). Klinisch äußert sich der Konsum von Koffein durch ein Wachheitsgefühl, verbesserte Konzentrationsfähigkeit, Erhöhung des Antriebs und einer Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit.

Kardiovaskulär führt Koffein infolge der Verdrängung von Adenosin zu einem Anstieg der plasmatischen Adenosinkonzentration und einer sympathomimetischen Kreislaufreaktion mit Freisetzung von Nor-/Adrenalin und Renin (Biaggioni *et al.* 1987; Robertson *et al.* 1978). Die Wirkung dieser endogener Katecholamine wird mitunter für den akuten vasokonstriktiven Effekt von Koffein verantwortlich gemacht (Turnbull *et al.* 2017). Eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) wurde hingegen ausschließlich bei vorbestehender pathologischer Störung des RAAS beobachtet (Wierema *et al.* 2005). Es tritt eine Erhöhung des Gefäßwiderstandes, insbesondere an der Aorta, sowie ein moderater Blutdruckanstieg auf (Mahmud und Feely 2001). Aufgrund methodischer Unterschiede in Studien ist eine chronische Erhöhung des Blutdruckes hingegen nicht eindeutig nachzuweisen, sodass auch bei Patienten mit arterieller Hypertonie aktuell keine Empfehlung der Koffeinrestriktion ausgesprochen werden kann (De Giuseppe *et al.* 2019; EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies 2015). Bezüglich des Effektes auf die Herzfrequenz und Variabilität der Herzfrequenz liegen keine konsistenten Ergebnisse vor. Im Großteil der untersuchten Studien blieben beide Parameter unbeeinflusst (Turnbull *et al.* 2017). Eine diskrete Erhöhung des Blutdruckes zeigte sich lediglich bei langfristiger Einnahme von Koffein in Reinform, also Koffeintabletten (Noordzij *et al.* 2005). Während Koffein über zentrale und Adenosin-verdrängende Mechanismen vasokonstriktive Effekte vermittelt (Echeverri *et al.* 2010), wird ebenfalls ein vasodilativer Effekt beschrieben, welcher am ehesten auf eine lokale, direkte Wirkung am peripheren Endothel und der glatten

Gefäßmuskulatur zurückzuführen ist (Azad *et al.* 2021; Higashi 2019). Da Auswirkungen auf dieses mikrovaskuläre System einen möglichen pharmakologischen Ansatzpunkt zur Senkung des kardiovaskulären Risikos bieten, wird dieses Forschungsgebiet der Mikrozirkulation insbesondere in den letzten Jahren zunehmend erschlossen. Aufgrund dieser gegenläufigen Wirkmechanismen von Koffein, muss die Bewertung seines vaskulären Effektes am ehesten organspezifisch getroffen werden, wobei hinsichtlich des Nettoeffektes auf die periphere kutane Durchblutung bislang keine abschließende Aussage zu tätigen ist.

Eine im *The New England Journal of Medicine* veröffentlichte Übersichtsarbeit von van Dam *et al.* (2020) liefert eine kompakte Darstellung der vielfältigen klinischen Effekte von Koffein und seiner Abbauprodukte (vgl. **Abb. 3**).

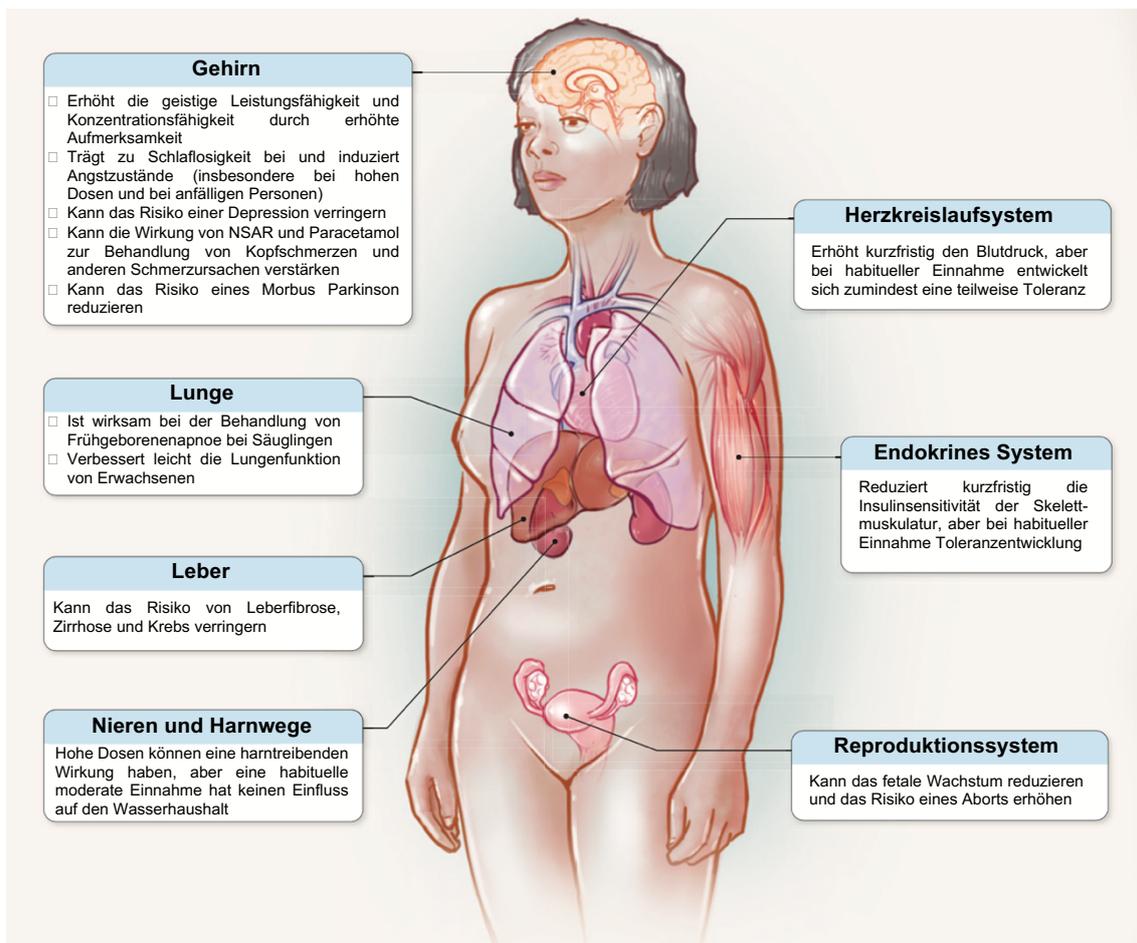


Abb. 3. Gesundheitseffekte von Koffein auf verschiedene Organsysteme (in Anlehnung an van Dam *et al.* 2020). Abkürzungen: NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika.

In Metaanalysen wurden ebenfalls spezifische Effekte eines postoperativen Konsums von Kaffee untersucht. So konnte nach abdominalen Eingriffen eine verbesserte Erholung der gastrointestinalen Funktion mit Verkürzung des Intervalls bis zur ersten Defäkation und einer Reduktion der Hospitalisierungszeit erzielt werden (Eamudomkarn *et al.* 2018). Weiterhin findet Koffein mittlerweile als Bestandteil einer Analgetika-Medikation Einsatz, insbesondere in der Therapie von Kopfschmerzen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass bei einer Medikation mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Zusatz von mindestens 100 mg Koffein bei 5 bis 10 % der Patienten eine verbesserte postoperative Analgesie erzielt werden konnte (Derry *et al.* 2014).

Bei den meisten der akuten Effekte von Koffein kommt es bei regelmäßiger Einnahme zur Toleranzentwicklung. Bereits in den 1980er Jahren konnte gezeigt werden, dass bei Kaffeetrinkern im Gegensatz zu Kaffee-naiven Personen kein akuter Anstieg des Blutdruckes zu verzeichnen war (Robertson *et al.* 1981). Ähnlich verhält es sich mit einer Abnahme psychomotorischer Nebenwirkungen nach übermäßigem Koffeinkonsum (Morelli und Simola 2011; Turnbull *et al.* 2016). Die Ausbildung einer Toleranz ist dabei unabhängig vom CYP2A1-Status sowie einer genetischen Prädisposition und entwickelt sich daher ebenfalls bei koffein-empfindlichen Menschen (Turnbull *et al.* 2017).

Bei übermäßiger Zufuhr können hingegen Symptome wie innere Unruhe, Schlafstörungen, psychomotorische Agitation sowie Magen-Darm-Beschwerden auftreten (Lara 2010). Bereits bei einem regelmäßigen Konsum von 100 mg Koffein pro Tag, entsprechend einer Tasse Kaffee, kann nach abruptem Absetzen ein „Abstinenz-Syndrom“ auftreten (Griffiths und Woodson 1988). Dies wird auf eine hochregulierte Anzahl von Adenosinrezeptoren mit folglich verstärkter Vasodilatation zurückgeführt (Biaggioni *et al.* 1991; Zhang und Wells 1990). Die Symptomatik ist individuell unterschiedlich stark ausgeprägt und tritt zumeist 12 bis 24 Stunden nach Absetzen ein, wobei sich ein Peak nach einer Abstinenz von 20 bis 48 Stunden zeigt (Morelli und Simola 2011). Häufig treten Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Müdigkeit oder gedrückte Stimmung auf (Lane und Phillips-Bute 1998; Nehlig 1999). Weiterhin bestehen Hinweise, dass das Absetzen von Koffein bei Menschen mit hohem regelmäßigem Koffeinkonsum einen möglichen Trigger von Migräneattacken darstellen kann (Alstadhaug *et al.* 2020).

1.5 Fragestellung und Hypothesen

Da die Wirkung von Koffein auf die mikrovaskuläre Perfusion organspezifisch variiert und im mikrochirurgischen Kontext für *in vivo*-Untersuchungen lediglich anekdotische Evidenz existiert, ist es Ziel dieser Arbeit, Auswirkungen von koffeinhaltigen und entkoffeinierten Kaffee auf die Durchblutung von freien Lappenplastiken zu untersuchen. Studienergebnisse des letzten Jahrzehnts weisen zunehmend auf die gesundheitsprotektiven Eigenschaften von Kaffee und seine enthaltenen Biosubstanzen hin, ebenfalls gilt es Einschnitte der Lebensqualität der Patienten möglichst zu reduzieren. Symptome eines akuten Koffeinentzuges sind womöglich vermeidbar, sodass zu prüfen ist, ob Patienten Kaffee in der postoperativen Phase nach freiem mikrovaskulärem Gewebettransfer noch länger vorenthalten werden kann. Ergebnisse dieser randomisierten, kontrollierten Studie sollen Chirurgen die nötige Evidenz liefern, um Patienten hinsichtlich ihres Lebensstils nach der Operation besser beraten zu können. Durch den Einsatz von zwei Monitoringinstrumenten werden mikrozirkulatorische Parameter erfasst.

Die zentrale Fragestellung lautet, ob (1) sich die Perfusion der Lappenplastik durch den Zusatz von Koffein im Vergleich zur Kontrollgruppe mindert und gegebenenfalls in einen kritischen Bereich abfallen würde. Weiterhin soll (2) die Dynamik einer möglichen Änderung und etwaige Unterschiede zum Gewebe der Fingerbeere evaluiert und vor dem Hintergrund aktueller Literatur interpretiert werden, um ein tieferes Verständnis für die Mikrozirkulation der freien Lappenplastik zu entwickeln. Zudem sollen (3) Einflussfaktoren in der Patientenkohorte detektiert werden. Als Forschungshypothese wurde angenommen, dass die in einer Tasse Kaffee enthaltene Menge Koffein keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Durchblutung von freien Lappenplastiken entfaltet.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Versuchsablauf

Die Daten der vorliegenden Studie wurden in der Abteilung für Hand-, Plastische, Rekonstruktive und Verbrennungschirurgie der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen erfasst und evaluiert. Alle Verfahren wurden in Übereinstimmung mit den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki in der Fassung von 1964 und ihren späteren Änderungen durchgeführt. Ein Votum der Ethik-Kommission der Eberhard Karls Universität (Projektnummer 104/2018BO1) lag vor. Die Datenerhebung dieser randomisierten, kontrollierten Studie fand während des Zeitraums Oktober 2018 bis Dezember 2020 statt. Nach Durchführung eines freien mikrovaskulären Gewebetransfers wurde Patienten innerhalb der ersten postoperativen Woche wiederholt zunächst eine Tasse Kaffee verabreicht und anschließend Mikrozirkulationsmessungen durchgeführt.

Potenziell einzuschließende Patienten wurden mit geeignetem Zeitraum für Bedenkzeit am Vortag der Operation zu den Studiendetails informiert, aufgeklärt und nach Einwilligung einem der beiden Studienarme zugewiesen. Die Verteilung erfolgte nach Münzwurf randomisiert und einfach verblindet, sodass Teilnehmende nicht informiert wurden, ob sie koffeinhaltigen (Interventionsgruppe) oder entkoffeinierten Kaffee (Kontrollgruppe) zu sich nehmen würden. Es wurden Anamnesedaten erhoben und überprüft, ob Ausschlusskriterien vorlagen. Die stationäre Aufnahme fand spätestens am Tag der operativen Durchführung der freien Lappenplastik statt, sodass mindestens eine 24-stündige Koffeinkarenz eingehalten wurde. Die Beobachtungen erfolgten gemäß Studienprotokoll am ersten postoperativen Tag und wurden bis zu zweimal am dritten und sechsten postoperativen Tag wiederholt. Bei vorzeitiger stationärer Entlassung des Patienten oder akutem Ausfall der Untersuchenden wurden Messwiederholungen am vierten bzw. fünften postoperativen Tag durchgeführt. Bei Patienten mit Defekten an der unteren Extremität wurde das Lappentraining gemäß des hausspezifischen Nachbehandlungsschemas am siebten postoperativen Tag begonnen. Zur Schonung der Lappenplastik waren Patienten bis zu diesem Zeitpunkt im Bett immobilisiert. Patienten mit freien Lappenplastiken an anderen Körperlokalisationen wurden individuell bereits

früher mobilisiert. Eine graphische Darstellung des Studien- und Versuchsablaufes findet sich in **Abb. 4**.

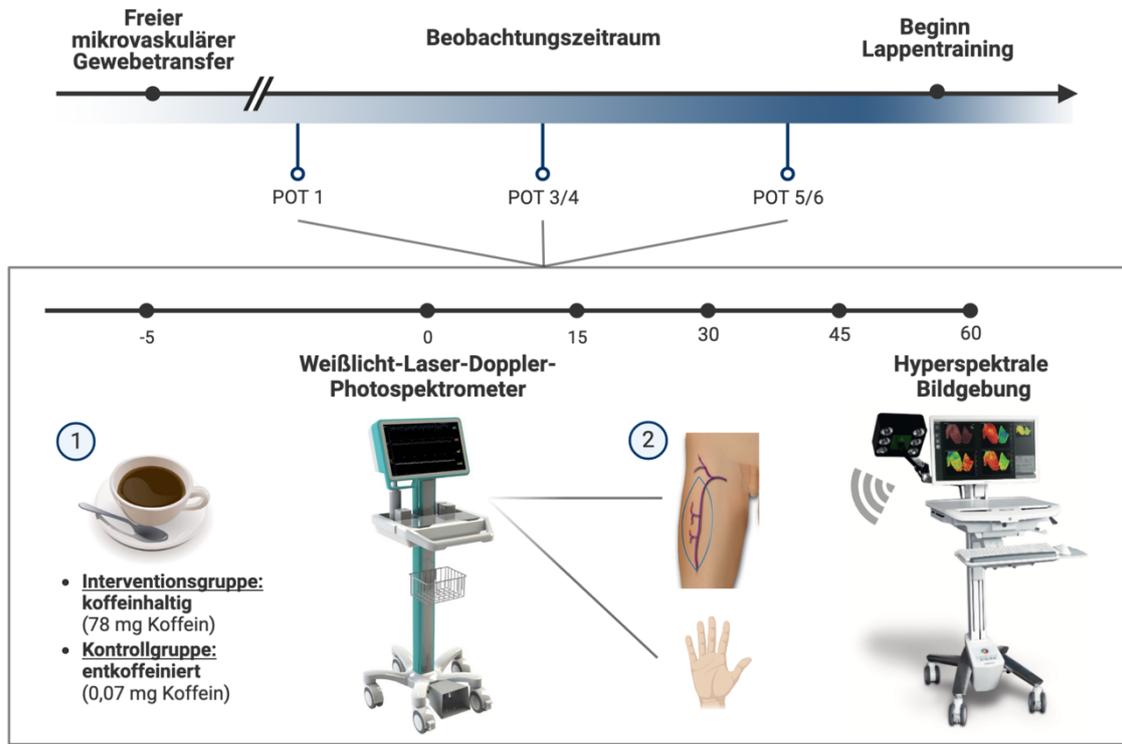


Abb. 4. Schematischer Studien- und Versuchsablauf. Mit freundlicher Genehmigung von LEA Medizintechnik und Diaspective Vision. Abkürzungen: POT: postoperativer Tag.

Postoperativ wurden Patienten mit Dalteparin (Fragmin®) 5000 IE subkutan zweimal täglich bis zum Beginn des Lappentrainings antikoaguliert. Für die gesamte Studiendauer musste eine konsequente Nikotinkarenz eingehalten werden. Die Beobachtungen erfolgten morgens bei nüchternem Zustand der Patienten, welche sich dabei liegend mit um 60° aufgerichtetem Oberkörper im Bett befanden, entsprechend der *Beach-Chair-Position* nach freiem tiefem inferiorem epigastrischem Perforatorlappen (*deep inferior epigastric perforator*, DIEP). Zur Vorbereitung des Messsitus wurde der freien Lappenplastik anliegendes Verbandsmaterial entfernt und ein steriles Tuch untergelegt. Es erfolgte eine klinische Beurteilung der freien Lappenplastik sowie die Fotodokumentation des Befundes. Die Applikation der Sonden des Weißlicht-Laser-Doppler-Photospektrometers erfolgte kompressionsfrei im proximalen Drittel der freien Lappenplastik sowie an der Fingerbeere des Zeigefingers der nicht-dominanten Hand. Die simultane Erfassung der Mikrozirkulation an beiden Lokalisation ermöglichte im

Nachgang einen Vergleich des Effektes an beiden Lokalisationen. Nach Versuchsaufbau erfolgte eine erneute Fotodokumentation (vgl. **Abb. 5**).



Abb. 5. Versuchsaufbau bei einem freiem anterolateralem Oberschenkel-Lappen.

Das HSI-System wurde im Abstand von circa 50 cm, parallel zur größten Oberfläche der freien Lappenplastik positioniert, sodass möglichst alle Wundränder in den Aufnahmen abgebildet wurden und sich die aufliegende Sonde zentral im Bild darstellte. Nach Akklimatisierung an die Studiensituation wurde eine trinkwarme, zuvor zubereitete Tasse Kaffee ausgehändigt, welche innerhalb von fünf Minuten vollständig verzehrt werden musste. Bei Patienten mit einer Lappenplastik im Bereich der oberen Extremität erfolgte eine Gabe des Kaffees mit Unterstützung des Untersuchers über einen Trinkhalm. Die Perfusionsmessungen wurden nach Ablauf der fünf Minuten begonnen und über 60 Minuten fortgeführt. Auf konstante Lichtverhältnisse im Bereich der Messsonden wurde geachtet, direkte Lichteinstrahlung wurde vermieden. Im Anschluss erfolgte der Rückbau der Versuchsanordnung, die erneute Verbandanlage und die Einnahme des Frühstücks.

2.2 Patientenkollektiv

Es wurden Patienten rekrutiert, bei denen eine freie Lappenplastik zur Defektdeckung eines umschriebenen Haut-/Weichteildefektes durchgeführt wurde. Ausschlusskriterien waren die Teilnahme an einer anderen Studie sowie ein Body-Mass-Index (BMI) $\geq 40 \text{ kg/m}^2$. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit Tätowierungen oder Infektionen an den Händen oder im Operationsgebiet. Bei Kontraindikationen zur Blutdruckmessung an beiden Armen, zum Beispiel infolge bilateraler Lymphabflussstörungen, war eine Studienteilnahme ebenfalls nicht möglich. Patienten, bei denen im postoperativen Verlauf wiederholte Revisionen oder eine Revision der Mikroanastomose nötig wurden, waren von weiteren Messungen ausgeschlossen. Bereits erfasste Messdaten wurden gemäß dem *Intention-to-treat*-Prinzip (ITT) im Pool der auszuwertenden Daten behalten.

2.3 Koffein als Unterscheidungskriterium beider Studienarme

Patienten erhielten an den Studientagen, abhängig von der Zuordnung zum Studienarm, koffeinhaltigen (Kontrollgruppe) oder entkoffeinierten Kaffee (Interventionsgruppe). Zum Einsatz kamen Kapselprodukte des Unternehmens Nestlé Nespresso, Lausanne/Schweiz. Die verwendeten Sorten Vivalto Lungo oder Vivalto Lungo Decaffeinato enthielten dabei circa 6,5 g Kaffee und unterschieden sich ausschließlich in der Koffeinmenge von 78 mg bzw. 0,065 bis 0,078 mg Koffein pro Kapsel. Die Zubereitung erfolgte mittels Nespresso Maschine Citiz EN 167.B, De' Longhi mit voreingestellter Tassenfüllmenge von 120 ml pro Tasse. Auf Zusätze wie Milch, Zucker oder Süßstoff wurde verzichtet.

2.4 Messmethode 1: Oxygen to see

Das Oxygen to see (O2C, LEA Medizintechnik, Gießen, Deutschland) ist seit 2002 erhältlich und kombiniert die optischen Messtechniken der Laser-Doppler-Flussmessung (LDF) und Weißlichtspektrometrie (LEA Medizintechnik n.d.). Durch Applikation lokaler Sonden ist eine nicht-invasive Echtzeitmessung der Mikroperfusion in Gewebeschichten bis 15 mm möglich (Kröger *et al.* 2012).

Seitdem gilt das O2C-Gerät in Bereichen, in denen Vorgänge auf Ebene der Mikrozirkulation von zentralem Interesse sind, als etabliertes Messinstrument. Erwähnenswert sind hierbei die Forschungsfelder der Angiogenese (Scholz *et al.* 2002) und Wundheilung (Rother *et al.* 2021) sowie klinische Applikationsbereiche wie Intensivmedizin (Sturm *et al.* 2021; Sturm *et al.* 2018), Gefäß- (Meyer *et al.* 2022) oder Transplantationschirurgie (Benko *et al.* 2019). Speziell in der Plastischen Chirurgie findet es zur Überwachung freier Lappenplastiken Anwendung (Henton *et al.* 2015; Kraemer *et al.* 2011; Möllhoff *et al.* 2022a).

2.4.1 Erfasste Messparameter

Es können die in **Tab. 3** dargestellten Parameter der lokalen Mikrozirkulation erfasst werden.

Tab. 3. Durch das Oxygen to see erfasste Mikrozirkulationsparameter.

Messparameter	Abkürzung	Einheit	Bedeutung
Sauerstoffsättigung	SO ₂	%	Maß für kapillarvenöse Sauerstoffsättigung, ergo Sauerstoffausschöpfung; Indikator von lokaler Gewebehypoxie
Relative Hämoglobinmenge	rHb	AU	Maß für Füllzustand der kapillarvenösen Mikrogefäße; abhängig von Kapillardichte, -recruitment und Hämoglobinmenge; Indikator von venöser Stase
Blutfluss	Flow	AU	Maß für kapillar-venösen Volumenfluss; Indikator von Ischämie oder Hyperämie

Abkürzungen: AU: arbitrary units.

Für die Interpretation der erfassten O2C-Daten ist eine Kenntnis typischer Werte der zu untersuchenden Lokalisation unentbehrlich, einen Überblick bietet **Abb. 6**.

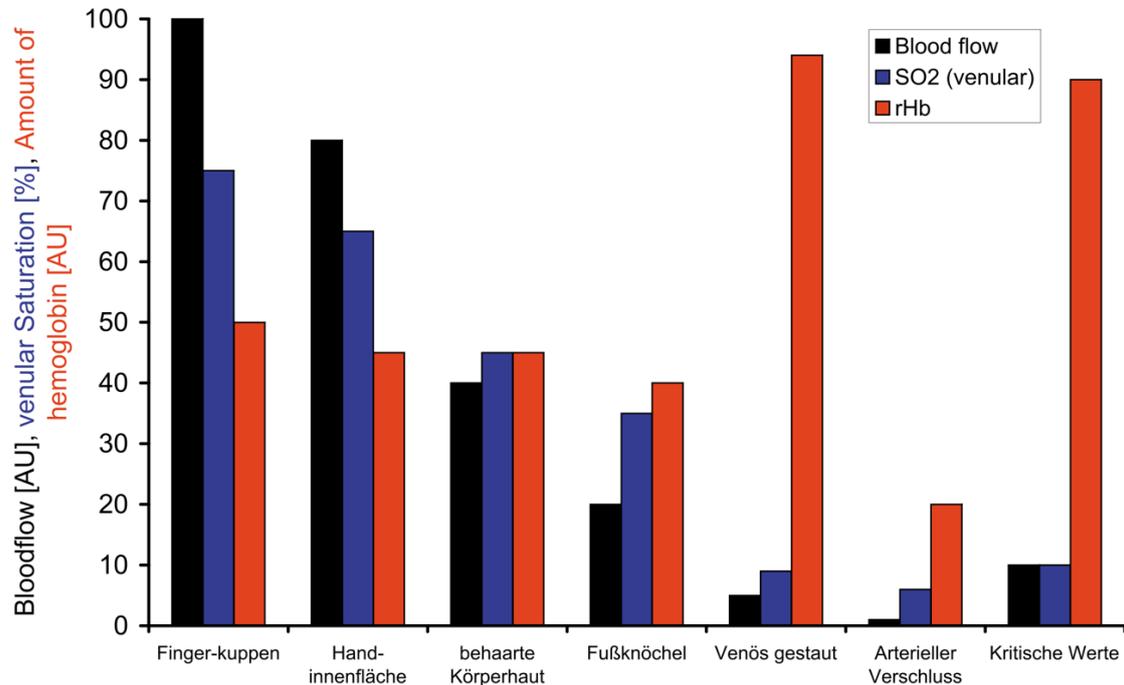


Abb. 6. Prototypische Werte des Oxygen to see an verschiedenen Messorten (nach Krug 2006). Abkürzungen: AU: arbitrary units; SO2: Sauerstoffsättigung; rHb: relative Hämoglobinmenge.

2.4.2 Funktionsweise

Die Funktionsweise des O2C geht auf die Kombination zwei optischer Verfahren zurück. Physikalisch basieren beide Messprinzipien auf der Lichtabschwächung (Absorption) bzw. -reflektion des untersuchten Gewebes und der nachfolgenden Signaldetektion. Eingestrahktes Licht wird an den Mitochondrien gestreut, wodurch eine Veränderung der Ausbreitungsrichtung und Abnahme der Lichtintensität auftritt (Beauvoit *et al.* 1995). Abhängig von der Wellenlänge des eingesendeten Lichts kommt es zur Absorption mit Veränderung der Lichtfarbe. Das stärkste Lichtabsorbens im Gewebe stellt der Blutfarbstoff Hämoglobin dar, wobei dessen Absorptionsfähigkeit maßgeblich durch den Grad der Sauerstoffsättigung beeinflusst wird (Mook *et al.* 1969). Vom Gewebe gestreutes Licht wird intensitäts- und farbverändert von einem Detektor registriert. Einen wesentlichen Einfluss auf die Messtiefe des O2C hat der horizontale Abstand zwischen

Lichtquelle und -sensor (Separation). Da sich ins Gewebe eingestrahlte Photonen zwischen dem Ort der Lichteinstrahlung und -detektion in einer ellipsoiden Bahn bewegen (vgl. **Abb. 7**), steigt mit zunehmender Separation die Messtiefe des Systems (Jakobsson und Nilsson 1993). Abhängig von Separation und Wellenlängenbereich lassen sich Detektionstiefen von 100 μm bis 15 mm erzielen (Krug 2006).

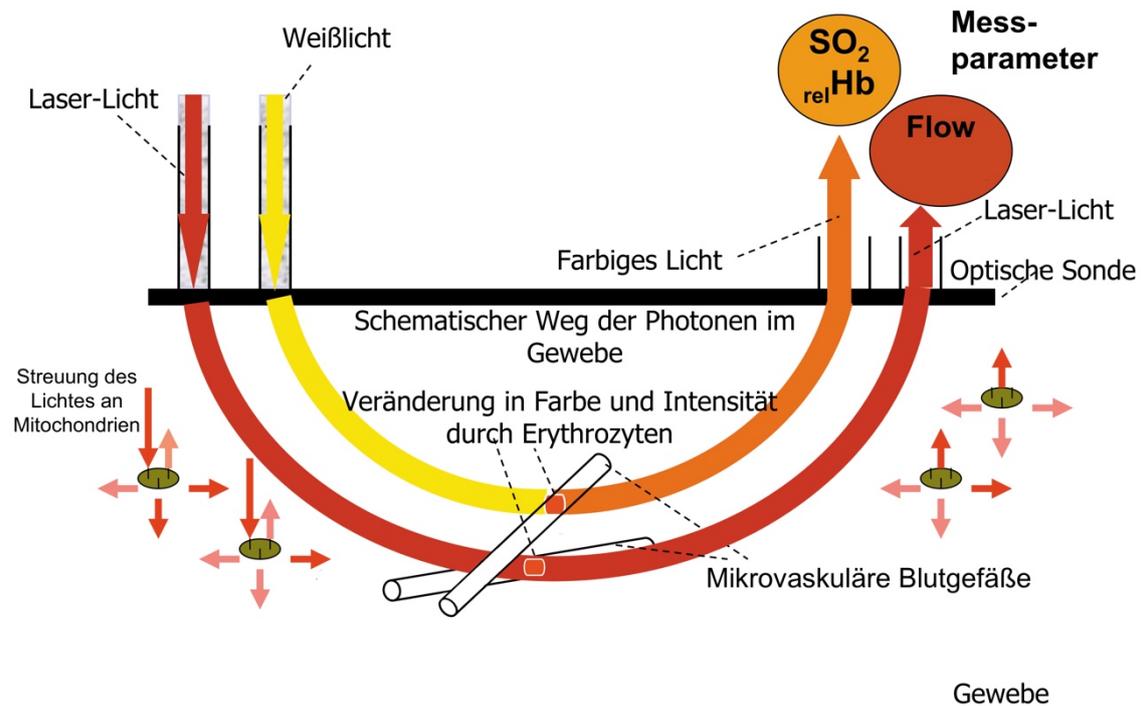


Abb. 7. Schematische Funktionsweise des Oxygen to see (in Anlehnung an Krug 2006). Abkürzungen: SO_2 : Sauerstoffsättigung; relHb : relative Hämoglobinmenge; Flow: Blutfluss.

Weißlichtspektrometrie

Das von einer Halogenquelle des O2C-Gerätes generierte weiße Licht besteht aus Wellen unterschiedlicher Wellenlängen, jedoch annähernd gleicher Intensität. Geräteintern wird zur Kalibrierung der Intensitätsunterschiede ein Weißlichtabgleich durchgeführt. Das Licht wird durch ein Glasfaserkabel an einer aufliegenden Sonde in das Gewebe eingestrahlt, vom Hämoglobin der Erythrozyten absorbiert, gestreut und wieder messbar (Beauvoit *et al.* 1995; Mook *et al.* 1969). Da eine Gefäßgröße $>100 \mu\text{m}$ zur vollständigen Lichtabsorption führt, werden die Messparameter des O2C ausschließlich in den

mikrovaskulären Blutgefäßen bestimmt (Gandjbakhche *et al.* 1999). Die Farbeigenschaft des detektierten Lichtes lässt sich einem spezifischen Absorptionsbereich von Hämoglobin zuordnen, wodurch auf einen prozentualen Sättigungsgrad (SO₂) des Blutes geschlossen werden kann (Zijlstra *et al.* 1991). Da das O₂C im kapillar-venösen Schenkel („letzte Wiese“), und nicht wie die Pulsoxymetrie im arteriellen Anteil des Gefäßsystems misst, wird bei diesem Verfahren lediglich der verbleibende, nicht-ausgeschöpfte Sauerstoff detektiert. Entsprechend sind hier niedrigere Werte als bei der Pulsoxymetrie zu beobachten. Weiterhin kann durch eine Quantifizierung der Intensität des reflektierten Lichtes das Ausmaß der Absorption durch Hämoglobin bestimmt werden. Diese ist proportional zur relativen Hämoglobinmenge (rHb) im beleuchteten Gewebevolumen und wird nach Kalibrierung des Gerätes als absolute Werte in willkürlichen Einheiten (*arbitrary units*, AU) angegeben. Eine Analyse des detektierten Lichtes zur Berechnung der Sauerstoffsättigung und rHb erfolgt tiefenabhängig, indem Wellenlängen aus dem sichtbaren (VIS) und Nahinfrarot-Spektrum (NIR) ausgewertet werden (Krug 2006).

Laser-Doppler-Flussmessung

Als zweites Messverfahren des O₂C-Gerätes kommt die LDF zur Anwendung. Laserlicht einer einzigen Wellenlänge und Frequenz wird über die applizierte Sonde in das Gewebe eingestrahlt. Beim Auftreffen auf einen sich bewegenden Erythrozyten kommt es zur Streuung und Frequenzverschiebung der reflektierten Wellen, auch als Doppler-Effekt bekannt (Franklin *et al.* 1961). Die Intensität und veränderte Frequenz des reflektierten monochromatischen Laserlichtes werden durch das Gerät detektiert. Auf Basis der Frequenzverschiebung erfolgt zunächst die Bestimmung der mittleren Flussgeschwindigkeit der Erythrozyten. Durch Analyse der Änderung der Lichtintensität lässt sich die Anzahl der sich bewegenden Erythrozyten ermitteln und der Blutfluss (Flow) berechnen. Eine Angabe des Blutflusses erfolgt nach Gerätekalibrierung als absoluter Wert in AU.

2.5 Messmethode 2: TIVITA® Tissue

Die TIVITA® Tissue (Diaspective Vision GmbH, Am Salzhaff, Deutschland) ist ein HSI-System, das ab 2017 in seiner Erstversion durch Diaspective Vision vertrieben und seit Mai 2021 durch seinen Nachfolger, TIVITA® 2.0, abgelöst wurde (Diaspective Vision n.d.). Das Verfahren kombiniert Techniken der Bildgebung und Gewebeoximetrie, um Charakteristika der Gewebepfusion in Tiefen bis 6 mm non-invasiv und kontaktlos zu detektieren und in Falschfarbbildern darzustellen (Wolters *et al.* 2021). Das Gerät ist mobil, besitzt eine Aufnahmezeit von circa fünf Sekunden, ist in der Lage ein Areal von circa 20 mal 30 cm zu untersuchen und erlaubt daher als erstes HSI-System einen praktikablen klinischen Einsatz (Holmer *et al.* 2016; Kulcke *et al.* 2018).

Obgleich es sich um eine junge Technik handelt, findet die HSI in den Bereichen der Gefäß- (Grambow *et al.* 2022) oder Transplantationsmedizin (Sucher *et al.* 2022), der Wundüberwachung (Saiko *et al.* 2020), des postoperativen Lappenmonitorings (Lindelauf *et al.* 2022) oder der Evaluation von gastrointestinalen Anastomosen Anwendung (Jansen-Winkeln *et al.* 2022). Thiem *et al.* (2021b) konnten beispielsweise zeigen, dass durch den Einsatz der HSI eine kritische Lappenperfusion 4,8 Stunden früher als durch ein alleiniges klinisches Assessment detektiert werden konnte. Auch ein endoskopischer Einsatz oder eine Kombination mit der Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie (ICG) sind möglich und unterstützen eine intraoperative Darstellung von Strukturen (Knospe *et al.* 2022; Pfahl *et al.* 2022; Shapey *et al.* 2019). Verknüpft mit Methoden des Maschinellen Lernens erscheint die Technik vielversprechend, um intraoperativ autonom Gewebearten erkennen und unterscheiden zu können (Barberio *et al.* 2021; Studier-Fischer *et al.* 2022).

2.5.1 Erfasste Messparameter

Zur Beschreibung der Perfusionseigenschaften im Bildbereich werden die unten genannten Parameter durch das TIVITA® Tissue-System erfasst (vgl. **Tab. 4**).

Tab. 4. Durch die TIVITA® Tissue erfasste Mikrozirkulationsparameter.

Messparameter	Abkürzung	Einheit	Bedeutung
Gewebesauerstoffsättigung	StO2	%	Relative Sauerstoffsättigung des Hämoglobin in oberflächlichen Schichten der Mikrozirkulation bis 1 mm; Indikator der Gewebehypoxie
Gewebe-Hämoglobin-Index	THI	%	Maß für Hämoglobingehalt und -verteilung; beeinflusst durch starke Hautpigmentierung
Nahinfrarot-Perfusions-Index	NIR Perfusion	%	Kombiniert StO2 und THI zur Beschreibung der Perfusion in tiefen Gewebeschichten von 4 bis 6 mm; Indikator der Gewebehypoxie
Gewebe-Wasser-Index	TWI	%	Maß für lokale Verteilung des Gewebewassers; Indikator für Ödembildung

Eine Darstellung der Parameterausprägung erfolgt in Falschfarbbildern (vgl. **Abb. 8**). Bislang existieren jedoch keine Referenzwerte für individuelle HSI-Parameter nach freiem Gewebetransfer. Allgemein ist ein StO2 von ≥ 50 % als Zeichen einer regelrechten Wundheilung zu werten (Jafari-Saraf *et al.* 2012). Werte < 30 % können hingegen bereits Indikator einer Lappenhypoxie sein und eine Revision rechtfertigen (Lindelauf *et al.* 2022). Kohler *et al.* (2021) schlagen in einer *Proof-of-concept*-Studie eine kritische Begutachtung der Lappenplastik bei einer Unterschreitung des Wertes 40 für StO2 und NIR Perfusion vor. Schulz *et al.* (2021) hingegen geben StO2- und NIR Perfusions-Werte von ≤ 22 % respektive ≤ 25 AU als kritischen Grenzwert für lokale Perfusionsstörungen an. Bezüglich der Sensitivität und Spezifität zeigte sich der THI ab einem Grenzwert von ≥ 53 AU den anderen Parameter gegenüber deutlich überlegen.

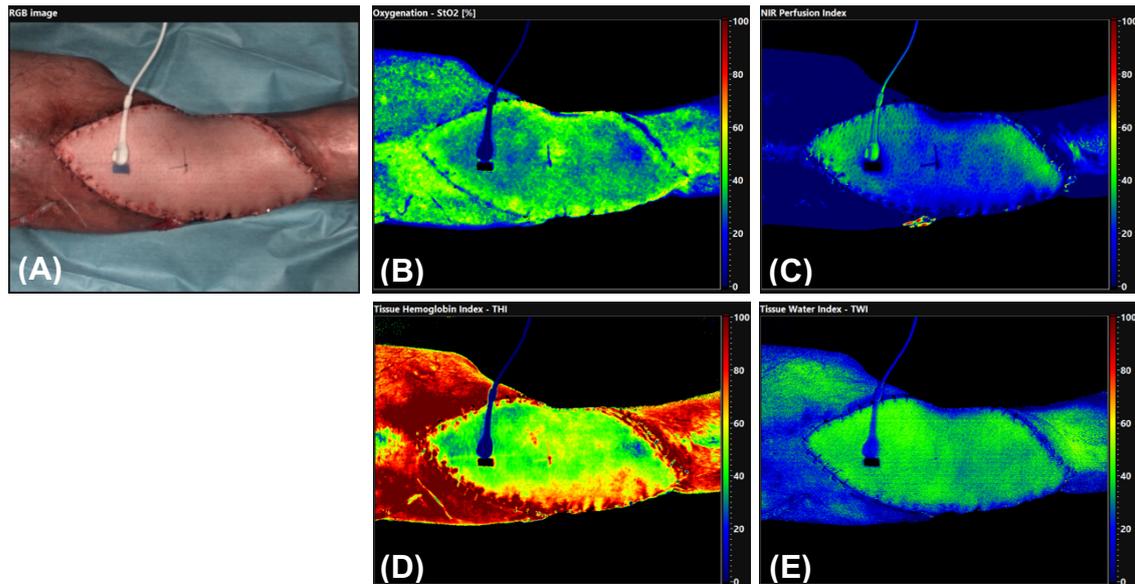


Abb. 8. Hyperspektrale Bildgebung bei freiem anterolateralem Oberschenkel-Lappen. Abkürzungen: RGB: Rot, Grün, Blau; NIR: Nahinfrarot.

Abhängig von der Höhe und der spezifischen Kombination der Perfusionsparameter kann auf die Ursache einer vaskulären Kompromittierung geschlossen werden (Holmer *et al.* 2016; Lindelauf *et al.* 2022; Thiem *et al.* 2021a).

2.5.2 Funktionsweise

Analog zum bereits beschriebenen Funktionsmechanismus des O2C, verwendet auch die TIVITA® Tissue die Technik der Spektrometrie. Das Gerät besitzt eine breitbandige Lichtquelle, welche in der Lage ist Licht 100 verschiedener Wellenlängen aus dem Bereich des VIS- und NIR-Spektrums zu emittieren (Wolters *et al.* 2021). Dieses Licht wird vom Gewebe aufgenommen, abhängig von der chemischen Zusammensetzung des untersuchten Areals verändert und zurückgeworfen. Im Gegensatz zum O2C-Gerät, bei dem die Sonde der Haut unmittelbar aufliegt und die Eindringtiefe mitunter durch die Wahl der Separation bestimmt wird, ist die Eindringtiefe der vorliegenden Hyperspektralkamera primär von der Wellenlänge abhängig. Licht des VIS wird zur Bestimmung der Oxygenierung in oberflächlichen Gewebeschichten (StO2) von 1 bis 2 mm herangezogen, während Licht des NIR zur Untersuchung der Perfusion subkutan

liegender Strukturen in einer Tiefe von 5 bis 6 mm (NIR Perfusion) verwendet wird (Wolters *et al.* 2021).

Vom Objekt remittiertes Licht fällt auf das Objektiv der Hyperspektralkamera und wird auf die Spektrometereinheit übertragen. Dort trifft das Licht über einen auf einen Kollimator, wird gebündelt und auf ein Transmissionsgitter geworfen. Dieser optische Filter dient der Zerlegung des erfassten Lichtes in einzelne Wellenlängen (Wolters *et al.* 2021). Dieses tritt durch eine zweite fokussierende Linse und wird zur Bildverarbeitung auf den Flächensensor einer Kamera projiziert (Kulcke *et al.* 2018). Hier wird jedem Pixel eine spezifische Wellenlänge zugeordnet, sodass eine spektrale Dimension λ entsteht (vgl. **Abb. 9**). Durch ein Verschieben der Spektrometereinheit wird der gesamte Scannbereich zeilenweise abgefahren (Zeilenkamarasystem), es wird ein zweidimensionales räumliches Raster der Dimensionen x und y generiert. Ergänzt durch die Wellenlängen jedes Pixels ergibt sich ein dreidimensionaler HSI-Würfel, welcher zur Berechnung der Parameter und Erstellung von Rot-Grün-Blau- (RGB) und Falschfarbbildern herangezogen wird (Wolters *et al.* 2021).

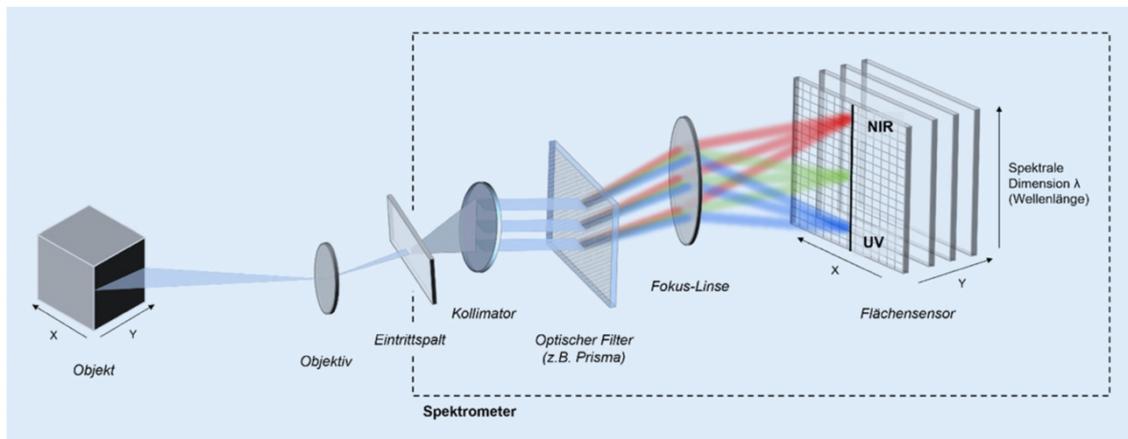


Abb. 9. Funktionsweise der Hyperspektralkamera nach dem Zeilenkamarasystem (nach Wolters 2021).
Abkürzungen: NIR: Nahinfrarot; UV: Ultraviolett.

2.6 Erhebung und Verarbeitung studienrelevanter Daten

Für die statistische Auswertung wurden anamnestisch, klinisch und geräteassistent die im Weiteren beschriebenen Patientendaten erhoben. Die Kodierung der erhobenen Daten ist Kapitel 2.7.3 zu entnehmen.

2.6.1 Demographische Daten und Behandlungsdaten

Im präoperativ durchgeführten Anamnese- und Aufklärungsgespräch wurden das biologische Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe des Patienten ermittelt. Der BMI wurde berechnet. Weitere Gesundheitsdaten wie Vorerkrankungen, eine aktuelle Regelmedikation und das Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren (vorbekannte arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Atherosklerose-assoziierte Erkrankungen, Diabetes mellitus) wurden erfragt. Der regelmäßige Konsum von Koffein und Nikotin wurde eruiert. Bei von-bis-Angaben wurde der Mittelwert gebildet und aufgerundet. Nach stattgehabter Operation wurden aus dem Operationsbericht Details zum Therapieverfahren für das chirurgische Hauptproblem des Patienten ermittelt. Relevant war die chirurgische Indikation, die Defektlokalisierung und der Typ der durchgeführten freien Lappenplastik. Durch eine Subklassifikation der Lokalisation wurde in den Auswertungen ebenfalls eine frühere Mobilisation bei Defektdeckungen an den oberen Extremitäten, Stamm oder Kopf berücksichtigt.

2.6.2 Klinische Untersuchungsdaten

Zur Überwachung des Patientenzustandes und der Herz-Kreislauffunktion wurden nach Anordnung des Messsitus vor Untersuchungsbeginn klinische Parameter erhoben. Der Blutdruck wurde mittels Riva-Rocci-Methode per Sphygmomanometer erfasst. Eine Bestimmung der Herzfrequenz erfolgte mittels Palpation der *Arteria radialis* und konventioneller Zählmethode. Bei kreislaufüberwachten Patienten der Intensivstation wurden die Werte digital ausgelesen. Eine Temperaturmessung fand aurikulär statt. Im

Rahmen jeder Messbeobachtung erfolgte zum Screening auf vaskuläre Komplikationen eine klinische Evaluation der transplantierten Lappenplastik. Hautkolorit, Turgor, Temperatur und Rekapillarierungszeit wurden erfasst und dokumentiert. Bei Auffälligkeiten wurde das weitere Prozedere in Rücksprache mit dem zuständigen Operateur besprochen und gegebenenfalls eine Revision veranlasst.

2.6.3 Daten aus Mikrozirkulationsmessung

Daten der kombinierten Weißlicht-Laser-Doppler-Photospektrometrie

Als Start der 60-minütigen Datenaufzeichnung eines Messtages wurde der Zeitpunkt fünf Minuten nach Kaffeekonsum (t_0) definiert. Für die Messungen wurden zwei LFX-33-Sonden mit einer Separation von 3 mm und einer Eindringtiefe von circa 2,1 mm verwendet, welche mit transparenten Klebestreifen druckfrei fixiert wurden. Bei Messinterferenzen, wie direkter Lichteinstrahlung, zum Beispiel durch das HSI-System, technischen Störungen, starker Bewegung des Patienten oder Sondendislokation wurde ein Marker in der Aufzeichnung des O2C-Geräts erstellt. Die Verarbeitung der erfassten Perfusionsdaten der Lappenplastik (Sonde 1) und Fingerbeere (Sonde 2) erfolgte mittels O2CevaTime 30.3.0. Für jeden Mikrozirkulationsparameter wurden Mittelwerte 1-minütige Messintervalle ermittelt. Aufgrund von Messinterferenzen vorher markierte 1-Minuten-Intervalle wurden manuell ausgeschlossen. Um relevante zeitliche Trends darzustellen und diese den Daten der HSI-Bildgebung zuordnen zu können, wurden Mikrozirkulationsdaten über 15 Minuten gemittelt und in einzelnen Termen (t_1 bis t_4) zusammengefasst.

Daten des hyperspektralen Bildsystems

Während des Beobachtungszeitraumes wurde jeder Patient simultan mittels HSI überwacht. Es wurden jeweils fünf Perfusionsaufnahmen der freien Lappenplastik erstellt. Die erste Aufnahme wurde parallel zum Start der O2C-Messungen fünf Minuten nach Kaffeekonsum (t_0) angefertigt und fungierte zur Erhebung der Baseline. Danach wurden im Abstand von 15 Minuten (t_1 bis t_4) weitere Perfusionsaufnahmen angefertigt. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels der Analyse-Software TIVITA® Tissue Suite 1.6.0.1. Zur Vergleichbarkeit der Daten beider Messgeräte wurden zwei kreisförmige Areale lateral der O2C-Sonde als Zielbereich ausgewählt und für die Auswertungen gemittelt. Es wurden Messwerte einzelner Marker ausgeschlossen, sofern diese im Randbereich, nur unvollständig oder an unrepräsentativer Stelle lagen, beispielsweise an der Fadenmarkierung auf der Lappenplastik. Einzelne Messwerte wurden bei technischer Störung, Bewegung des Patienten oder externer Lichteinstrahlung ebenfalls exkludiert. Um multiples Testen und das Risiko einer Alpha-Fehler-Kumulierung zu vermeiden, wurde der TWI als einziger HSI-Parameter in die statistische Analyse aufgenommen.

2.7 Statistische Auswertung

In der vorliegenden Arbeit wurde konfirmatorisch untersucht, ob Koffein einen Einfluss auf die Mikrozirkulationsparameter der freien Lappenplastik zeigt. Weiterhin wurde explorativ überprüft, ob unterschiedliche Effekte auf die Mikrozirkulation der Fingerbeere und der freien Lappenplastik bestehen. Wachstumskurven wurden ermittelt. Anamnestisch und klinische erhobene Patientendaten wurden in den Modellierungen als mögliche Einflussgrößen (Regressoren) berücksichtigt. Zur statistischen Auswertung wurde SPSS Version 28.0.1.1 (IBM Corporation, New York, USA) verwendet. Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels Prism Version 9.4.1 (GraphPad Software, San Diego, USA).

2.7.1 Deskriptive Statistik

Eine Überprüfung der Randomisierung beider Studienarme erfolgte bei metrischen Variablen mittels t-Tests für unabhängige Stichproben. Bei kategorialen Variablen mit zwei Ausprägungen wurden Fisher-Exakt-Tests, bei mehr als zwei Ausprägungen Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Alle Signifikanztestung erfolgte zweiseitig. Wahrscheinlichkeitswerte $p \leq ,05$ galten dabei als signifikant. Ergebnisse kategorialer Daten wurden in absoluter (n) und relativer Häufigkeit (%) angegeben. Bei metrischen Daten wurden Resultate als Mittelwert (M) mit Standardabweichung (*standard deviation*, SD) dargestellt. Gemäß dem zentralen Grenzwertsatz wurde auf eine statistische Überprüfung einer Normalverteilung der abhängigen Variablen (Mikrozirkulationsparameter) verzichtet (Ghasemi und Zahediasl 2012).

2.7.2 Schließende Statistik und Modelldesign

Aufgrund des Abhängigkeitsgefüges der erhobenen Daten erfolgte eine Analyse der Messdaten mittels hierarchisch linearer Modelle (HLM, Mehrebenenmodell, gemischt lineares Modell) und der MIXED-Prozedur. Es wurde ein zweistufiges Modelldesign mit zweifaktorieller Makroebene gewählt. Um eine Reproduzierbarkeit der Datenanalyse zu gewährleisten wurde gemäß dem Leitfaden “Methodological Quality and Reporting of Generalized Linear Mixed Models in Clinical Medicine (2000–2012): A Systematic Review” auf eine detaillierte Darstellung des Modelldesigns, der Modellcharakteristika, der Methoden der Signifikanztestung und Modellierungsstrategie geachtet (Casals *et al.* 2014).

Der zu untersuchende Mikrozirkulationsparameter (Flow, SO_2 , rHb, TWI) stellte dabei das Zielkriterium dar, dessen Dynamik über 60 Minuten evaluiert wurde. Die fünf Messintervalle, entsprechend der Mikroebene des Modells, wurden als Messwiederholungen klassifiziert. Zur Definierung der Kovarianzstruktur der Mikroresiduen dieser Längsschnittdaten wurde ein autoregressiver Prozess erster Ordnung AR(1) festgelegt (Littell *et al.* 2000). Eine Überprüfung der Kovarianzstruktur der Messwiederholungen erfolgte weiterhin durch Darstellung der Kovarianzmatrix der

Mikroresiduen. Mikroeinheiten waren je einer Makroeinheit untergeordnet. Zur Modellierung der mehrmaligen Untersuchung der Patienten wurden diese Parameter als Messwiederholungen auf Makroebene angesehen. Diese Beziehung wurde im Modell als zweifaktorielle Makroebene berücksichtigt (vgl. **Abb. 10**). Jeder Patient wurde als Zufallseffekt definiert, während der Einfluss des postoperativen Beobachtungszeitpunktes im späteren Modelldesign als fester Effekt exploriert wurde. Von einer Spezifikation des Beobachtungszeitpunktes als Zufallseffekt wurde aufgrund der limitierten Anzahl von Beobachtungen abgesehen (Leckie 2019).

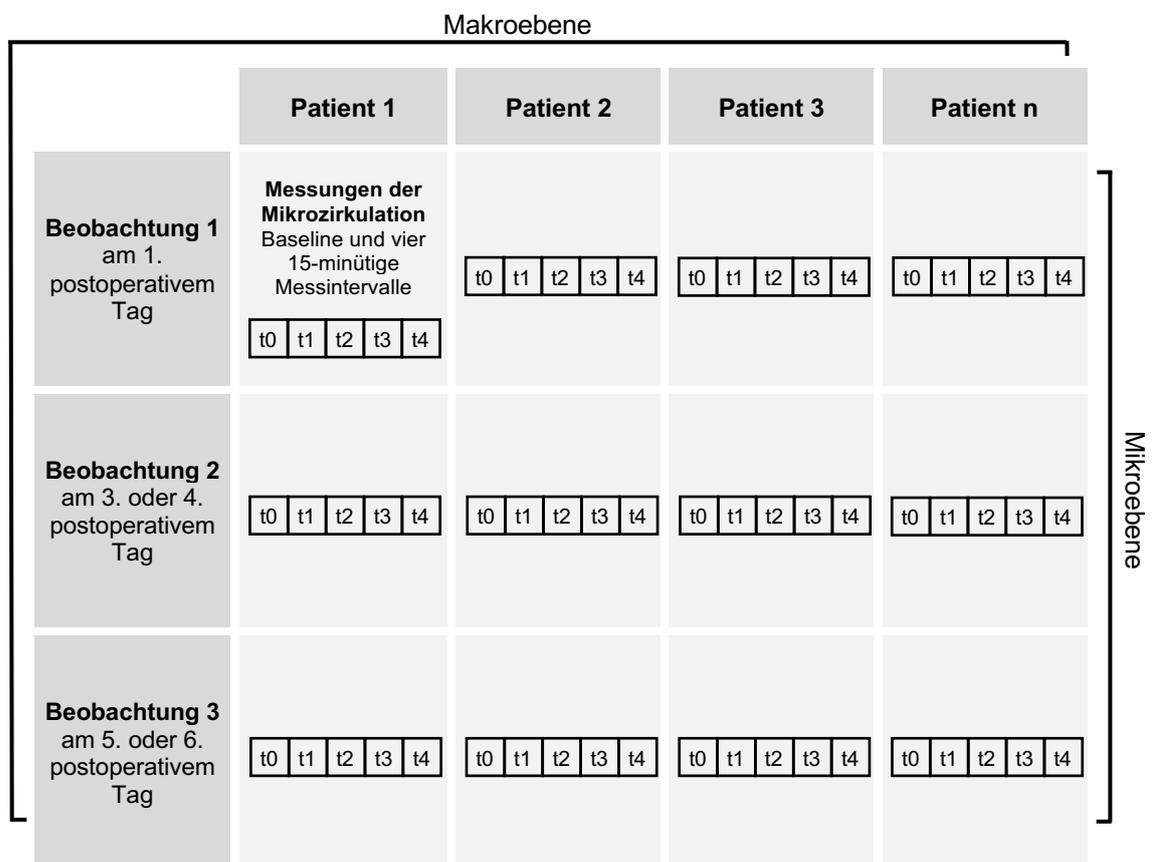


Abb. 10. Organisation des Mehrebenenmodells mit longitudinalen Daten. Abkürzungen: t: Messintervall.

Da bei jeder O2C-Messung simultan Daten an der freien Lappenplastik und Fingerbeere erfasst wurden, wurden individuelle Modelle für die Datensätze beider Messorte berechnet und zum Vergleich gegenübergestellt.

2.7.3 Modellierungsstrategie und Methoden des Modellvergleichs

Gemäß der Bottom-Up-Modellierungsstrategie wurde ein „leeres“ Basismodell ohne vorherige Grundannahmen herangezogen, welches sukzessiv in Mikro-Makro-Sequenz um Regressoren ausgebaut wurde, um eine höhere Anpassungsgüte an die vorliegenden Daten zu erreichen (Snijders und Bosker 2012). Die Parameterschätzung erfolgte mittels *maximum likelihood*-Methode (Cheng *et al.* 2010). Modelle wurden anhand der ermittelten (-2) multiplizierten logarithmierten Likelihood (-2LL, Devianz) im Rahmen von Likelihood-Quotienten-Tests (*likelihood ratio test*, LRT, Devianztest) verglichen. Die Differenz der -2LL von zwei Modellen hat eine Chi-Quadrat-Verteilung χ^2 mit einer Anzahl von Freiheitsgraden (*degrees of freedom*, df) entsprechend der Differenz der geschätzten Parameter beider Modelle. Auf dieser Basis wurde mittels Chi-Quadrat-Rechner eine Signifikanztestung durchgeführt, um den Fit des komplexeren Modelles zu evaluieren (Pierce 2019; Raudenbush und Bryk 2002). Weiterhin wurden die entropischen Informationskriterien, Akaike-Informationskriterium (AIC) sowie Schwarzsches Bayes-Informationskriterium (BIC), zur vergleichenden Modellbeurteilung herangezogen. Hierbei geringere Maße wiesen auf eine optimierte Modellanpassung hin (Hox *et al.* 2018). Die Modelle aller Mikrozirkulationsparameter wurden gleichermaßen schrittweise aufgebaut. Komplexere, nicht-konvergierende Modelle wurden von einer Interpretation ausgeschlossen.

Modellierungsschritt 1: Random intercept-Modell

Im ersten Schritt wurde überprüft, ob eine Mehrebenenanalyse und eine Modellierung als HLM-Design erforderlich war. Eine Notwendigkeit bestand, sobald sich die Mittelwerte einzelner Patienten relevant voneinander unterschieden (hohe interindividuelle Variabilität), wiederholte Beobachtungen eines Patienten jedoch von diesem gemeinsamen Ausgangswert abhängig waren und miteinander korrelierten. Dieses Modell enthielt keine Makro- oder Mikroregressoren. Es entsprach einer einfaktoriellen Varianzanalyse (*analysis of variance*, ANOVA), die um den Zufallseffekt „Patient“ erweitert wurde. Durch Berücksichtigung dieses Zufallseffektes wurde jedem Patienten

erlaubt, einen individuellen Mittelwert bzw. Ordinatenabschnitt (*intercept*) anzunehmen. Entsprechend wird es auch als *random intercept*-Modell bezeichnet. Zur Ermittlung der Korrelation aller Beobachtungen eines Patienten wurde die Intraklassenkorrelation ρ (ICC) ermittelt. Diese ist abhängig von der Variabilität der Daten innerhalb eines Patienten σ^2 (intraindividuelle Variabilität, Mikrovarianz) und der Variabilität der Patientenmittelwerte τ_{00} (interindividuelle Variabilität, Makrovarianz). Sie stellt als relativer Index den Anteil der Gesamtvarianz dar, der auf interindividuelle Unterschiede zurückzuführen ist. Eine Berechnung erfolgt mittels Gleichung (1).

$$(1) \quad \rho = \frac{\tau_{00}}{\text{Gesamtvarianz}} = \frac{\tau_{00}}{\tau_{00} + \sigma^2}$$

Die Ähnlichkeit dieser Datensätze wird durch die ICC beschrieben, wobei eine ICC = 0 vollständig unabhängige und eine ICC = 1 identische Datensätze repräsentiert (Aarts *et al.* 2014). Ab einer ICC $\geq 0,25$ bestand der Bedarf zur Mehrebenenanalyse (Heinrich und Lynn 2001; Kreft 1996).

Modellierungsschritt 2: Lineares Wachstumsmodell

Um eine Dynamik des untersuchten Parameters über 60 Minuten hinweg aufzudecken, wurde das Modell aus Schritt 1 um den Mikroregressor [*M_intervals*] ergänzt. Dieser Steigungskoeffizient bestimmte, ob und wie stark sich der untersuchte Mikrozirkulationsparameter über jedes weitere Messintervall sank oder zunahm. Durch Hinzufügen als festen Effekt wurde eine lineare Wachstumskurve (*slope*) angenommen, die für alle Beobachtungen identisch (*fixed*) wäre. Man spricht daher vom *fixed slope*-Modell. Im Anschluss wurde der Mikroregressor als zufälliger Effekt definiert. Dadurch konnte innerhalb jeder Beobachtung eine individuelle lineare Wachstumsrate angenommen werden, die sich von der mittleren Wachstumsrate der Gesamtpopulation unterschied. Das Modell berücksichtigte, dass Wachstumskurven einiger Patienten zufällig (*random*) stärker ansteigen als bei anderen oder hier sogar abfallen. Es wird daher auch als *random slope*-Modell bezeichnet.

Regressor zur Modellierung einer linearen Wachstumsdynamik:

- Lineare Änderung pro Messintervall [$M_intervals$]: 0 = t0 (Minute 0 nach Messbeginn), 1 = t1 (Minute 1 bis 15), 2 = t2 (Minute 16 bis 30), 3 = t3 (Minute 31 bis 45), 4 = t4 (Minute 46 bis 60)

Modellierungsschritt 3: Exponentielles Wachstumsmodell

Häufig nehmen individuelle Wachstumsmodelle im zeitlichen Verlauf eine nicht-lineare Wachstumskurve an, wie bereits in Studien gezeigt (De Fraine *et al.* 2005; Greene und Way 2005). Das existierende Modell wurde daher um das Polynom zweiter Ordnung des Mikroregressors [$M_intervals_sq$] ergänzt, um neben dem linearen Verlauf des Mikrozirkulationsparameters einen weiteren zunehmenden Anstieg oder Abfall über den 60-minütigen Verlauf einer Messung abbilden zu können. Bei nicht-signifikanten Ergebnissen wurde das Modell aus Schritt 2 für den weiteren Modellierungsprozess beibehalten, da die Dynamik innerhalb einer Beobachtung besser durch eine lineare als durch eine exponentielle Wachstumskurve zu beschreiben wäre.

Regressor zur Modellierung einer exponentiellen Wachstumsdynamik:

- Exponentielle Änderung pro Messintervall [$M_intervals_sq$]: 0 = t0², 1 = t1², 2 = t2², 3 = t3², 4 = t4²

Modellierungsschritt 4: Wachstumsmodell stratifiziert nach Studienarmen

Um den Einfluss von Kaffee zu klären, wurden beide Studienarme durch die Einführung des dichotomen Interventions-Makroregressors [$Caff$] nach der Art des konsumierten Kaffees, koffeinhaltig oder entkoffeiniert, unterschieden. Der Schätzer dieses Parameters beschrieb den Unterschied, der zwischen beiden Studienarmen zum Zeitpunkt des Messbeginns bestand. Durch das weitere Hinzufügen der Cross-Level-Wechselwirkung [$M_intervals * Caff$] mit dem Mikroregressor [$M_intervals$] konnte dargestellt werden,

ob im Messverlauf innerhalb der Interventionsgruppe ein zusätzlicher Anstieg oder Abfall des untersuchten Mikrozirkulationsparameters infolge von Koffein auftrat. Diese Daten konnten gemäß Singer und Willet (2003) zur Erstellung prototypischer Graphen herangezogen werden. Dieses Verfahren entspricht im Wesentlichen dem Verfahren zur Graphenerstellung bei Regressionsanalysen (Aiken und West 1991).

Regressoren zur Stratifizierung der Studienkohorte nach Studienarmen:

- Studienarm [*Caff*]: 0 = Interventionsgruppe, 1 = Kontrollgruppe
- Lineare Änderung pro Messintervall * Studienarm [*M_intervals* * *Caff*]: 0 = t0 in Interventionsgruppe, 1 = t1 in Interventionsgruppe, 2 = t2 in Interventionsgruppe, 3 = t3 in Interventionsgruppe, 4 = t4 in Interventionsgruppe

Modellierungsschritt 5: Wachstumsmodell mit Prädiktoren

Für diesen Schritt wurden für beide Lokalisationen isolierte Modellierungen erstellt. Um interindividuelle Unterschiede aufzudecken, wurden die Modelle auf mögliche Einflussgrößen überprüft. Dieses induktive Vorgehen erfolgte zunächst im Rahmen einer bivariaten Analyse durch Überprüfung einzelner Makroregressoren. Für jeden Regressor wurde ein LRT durchgeführt und auf Signifikanz beurteilt. Alle signifikante Regressoren wurden dem Modell hinzugefügt. Anschließend erfolgte im Rahmen einer Top-Down-Modellierungsstrategie eine sukzessive Vereinfachung des Modells, indem Regressoren in absteigender Reihenfolge ihrer *p*-Werte entfernt wurden, bis lediglich signifikante Einflussgrößen im Modell verblieben. Bei faktoriellen, non-binären Regressoren wurden die Tests auf feste Effekte zur Abschätzung der globalen Signifikanz herangezogen. Das Ergebnis dieses zweistufigen Prozesses waren finale Wachstumsmodelle, die für die vorliegenden Daten die höchste Anpassungsgüte besaßen. Die Schätzer dieser Einflussgrößen beschrieben die Reduktion oder Anhebung des untersuchten Mikrozirkulationsparameters aller Patienten, welche dieses Kriterium erfüllten. Mittels Umstellen von Gleichung (1) wurde die Mikro- und Makrovarianz erneut berechnet. Durch Vergleich mit dem Modell aus Schritt 4 war zu bestimmen, welcher Anteil der interindividuellen Variabilität durch die ergänzten Einflussgrößen zu erklären war.

Regressoren zur Modellierung von Unterschieden zwischen einzelnen Patienten:

- Lineare Änderung pro zusätzlichem postoperativem Tag [T_day]: 0 = POT 1, 2 = POT 3, 3 = POT 4, 4 = POT 5, 5 = POT 6
- Exponentielle Änderung pro zusätzlichem postoperativem Tag [T_day_sq]: 0 = POT 1², 4 = POT 3², 9 = POT 4², 16 = POT 5², 25 = POT 6²
- Biologisches Geschlecht [$Gender$]: 0 = männlich, 1 = weiblich
- Altersgruppe [Age_clust]: 1 = 20 bis 39 Jahre, 2 = 60 bis 80 Jahre, 3 = 40 bis 59 Jahre
- BMI-Gewichtsklasse gemäß Deutscher Adipositas Gesellschaft (2022) [BMI_clust]: 1 = <18,5 kg/m², 2 = 25,0 bis 29,9 kg/m², 3 = 30,0 bis 34,9 kg/m², 4 = 35,0 bis 39,9 kg/m², 5 = 18,5 bis 24,9 kg/m²
- Defektlokalisierung [$Local$]: 1 = Kopf-Hals-Bereich, 2 = obere Extremität, 3 = untere Extremität, 4 = Stamm
- Untersuchte Gewebeart [$Tissue_t$]: 0 = Hautgewebe, 1 = Muskelgewebe
- Herzfrequenz-Bereich [HR_clust]: 1 = <60/min, 2 = >100/min, 3 = 60 bis 100/min
- Blutdruck-Bereich gemäß Deutscher Gesellschaft für Kardiologie (2018) [RR_clust]: 1 = 140/90 bis 159/99 mmHg, 2 = 160/100 bis 179/109 mmHg, 3 = \geq 180/110 mmHg, 4 = <140/90 mmHg
- Vorbekannte arterielle Hypertonie [aHT]: 0 = ja, 1 = nein
- Hyperlipoproteinämie [$Hyperlipoprot$]: 0 = ja, 1 = nein
- Diabetes mellitus [$Diabetes$]: 0 = ja, 1 = nein
- Atherosklerose-assoziierte Erkrankungen [PAD_CAD]: 0 = ja, 1 = nein
- Aktiver Raucherstatus [$Smoker$]: 0 = ja, 1 = nein

2.7.4 Charakteristika der Signifikanzschätzung

Um Aussagen zu verschiedenen Einflussgrößen auf Makro- und Mikroebene treffen zu können, erfolgten Signifikanztests sowie eine Schätzung fester Parameter auf Basis von t-Tests. Schätzer (β) und Signifikanzniveaus (p) wurden aus der Tabelle der Schätzungen fester Effekte ausgelesen. Zur Berechnung der Freiheitsgrade kam die Satterthwaite-Approximation zum Einsatz. Zur Signifikanztestung von Zufallseffekten wurden, analog zum oben beschriebenen Vorgehen, LRTs durchgeführt (Raudenbush und Bryk 2002). Um keine Annahmen zur Fehlerkovarianzstruktur zu treffen, wurde für das *random slope*-Modell in Schritt 2 eine unstrukturierte Fehlerkovarianz angenommen. Da in den übrigen Modellen lediglich ein Zufallseffekt berücksichtigt wurde, konnte auf eine Spezifikation einer Kovarianzstruktur verzichtet werden, sodass die Voreinstellung Varianzkomponenten beibehalten wurde.

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht zur Studienaufteilung und den Messmethoden

In der vorliegenden Studie wurden 63 Patienten für eine Studienteilnahme gescreent. 14 Patienten willigten nicht ein oder wiesen *a priori* Ausschlusskriterien auf, sodass sich 49 Patienten für eine Teilnahme qualifizierten. Sieben Patienten wurden vor der ersten Messung von der Studie ausgeschlossen, da eine Revision der Mikroanastomose nötig wurde ($n = 5$, 10,2 %) oder sich die Patienten im Nachhinein gegen eine Teilnahme entschieden ($n = 2$, 4,8 %). 42 Patienten konnten auf die Studienarme randomisiert werden, sodass die Interventionsgruppe 20 Patienten, die Kontrollgruppe 22 Patienten umfasste (vgl. **Abb. 11**).

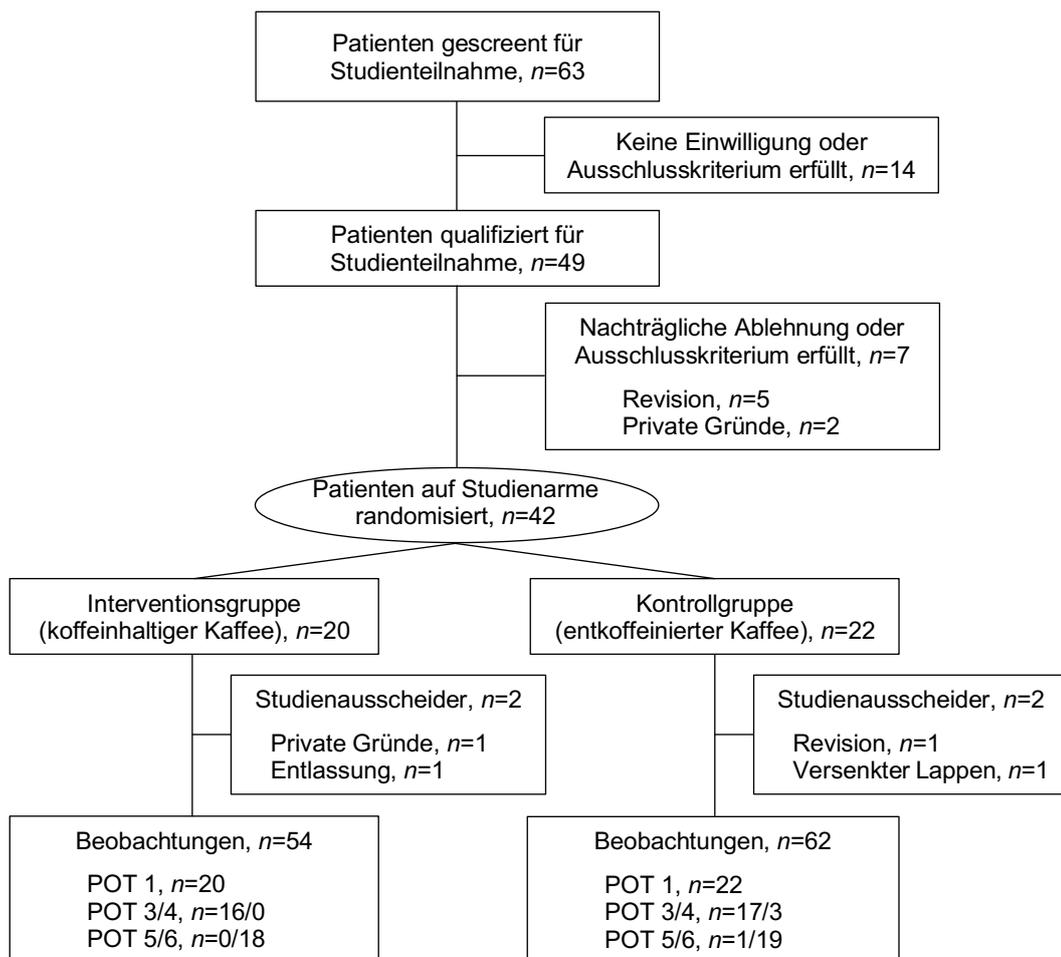


Abb. 11. Flussdiagramm zur Studienaufteilung. Abkürzungen: POT: postoperativer Tag.

Von 20 Patienten der Interventionsgruppe kam es bei zwei Patienten zu einem vorzeitigen Studienausscheiden. Ein Patient wurde bereits nach der zweiten Messung in das häusliche Umfeld entlassen, ein weiterer Patient entschied sich nach der ersten Beobachtung aufgrund privater Gründe gegen eine weitere Studienteilnahme. In dieser Gruppe wurden insgesamt 54 Mikrozirkulationsmessungen durchgeführt. In der Kontrollgruppe traten zwei der 22 Patienten vorzeitig aus der Studie aus. Bei einem Patienten wurden an POT 3 mehrmalige Hämatomausräumungen erforderlich. Bei einer Patientin mit autologer Brustrekonstruktion diente die Hautinsel nur dem Monitoring und wurde an POT 3 deepithelisiert und versenkt (freie versenkte Lappenplastik), sodass keine dritte Beobachtung erfolgte. Es wurden 62 Messbeobachtungen bei den Teilnehmern der Kontrollgruppe durchgeführt. Im Vergleich der beiden Studiengruppen zeigte sich kein Unterschied der angewandten Messmethodik an den einzelnen Beobachtungszeitpunkten (vgl. **Tab. 5**).

Tab. 5. Angewandte Messgeräte an den Messtagen.

<i>n</i> = 42	KOFFEINHALTIG (<i>n</i> = 20)	ENTKOFFEINIERT (<i>n</i> = 22)	<i>p</i>
Messmethode an POT 1	20 (100 %)	22 (100 %)	,245
O2C und TIVITA® Tissue	14 (70,0 %)	19 (86,4 %)	
Nur O2C	4 (20,0 %)	3 (13,6 %)	
Nur TIVITA® Tissue	2 (10,0 %)	0 (0 %)	
Messmethode an POT 3/4	16 (100 %)	22 (100 %)	,640
O2C und TIVITA® Tissue	13 (81,3 %)	20 (91,0 %)	
Nur O2C	1 (6,2 %)	1 (4,5 %)	
Nur TIVITA® Tissue	2 (12,5 %)	1 (4,5 %)	
Messmethode an POT 5/6	18 (100%)	20 (100 %)	,265
O2C und TIVITA® Tissue	14 (77,8 %)	19 (95,0 %)	
Nur O2C	3 (16,7 %)	1 (5,0 %)	
Nur TIVITA® Tissue	1 (5,5 %)	0 (0 %)	

Abkürzungen: POT: postoperativer Tag; O2C: Oxygen to see.

3.2 Beschreibung der Studienpopulation

3.2.1 Biometrische Daten

Beide Studienarme unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer Geschlechterverteilung, des Alters, Größe oder des Gewichts der Patienten. Patienten, die koffeinhaltigen Kaffee erhielten, wiesen einen signifikant höheren BMI ($p = ,018$) auf als Patienten, die entkoffeinierten Kaffee tranken. Diese Patienten zeigten im Mittel einen um $3,48 \text{ kg/m}^2$ höheren BMI und waren stärker adipös (vgl. **Tab. 6**).

Tab. 6. Biometrische Daten des Studienkollektivs.

<i>N</i> = 42	KOFFEINHALTIG (<i>N</i> = 20)	ENTKOFFEINIERT (<i>N</i> = 22)	<i>P</i>
Biologisches Geschlecht			,232
Männlich	13 (65,0 %)	10 (45,5 %)	
Weiblich	7 (35,0 %)	12 (54,5 %)	
Alter (Jahre)	53,90 ± 17,97	49,18 ± 13,85	,344
Größe (m)	1,70 ± 0,11	1,73 ± 0,06	,225
Gewicht (kg)	86,90 ± 20,04	79,32 ± 12,40	,144
BMI (kg/m^2)	29,84 ± 5,30	26,36 ± 3,74	,018

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index.

3.2.2 Diagnosen und Therapiecharakteristika

Gemäß dem Patientengut einer Unfallklinik war bei elf der 42 Patienten ein Trauma die Ursache des Gewebedefektes. Bei 15 Patienten machte eine Infektion den Gewebetransfer erforderlich, während 16 Patienten einen Weichteildefekt infolge eines Tumors aufwiesen. 26 der 42 Gewebetransfers erfolgten mit dem Ziel der Extremitätenrekonstruktion. 22 Patienten wiesen Gewebedefekte an der unteren Extremität auf, nur vier Patienten an der oberen Extremität. Bei 14 Studienteilnehmenden erfolgte der freie Gewebetransfer im Bereich des Körperstammes zur Brustrekonstruktion. Zwei Patienten der Studienkohorte erhielten eine Rekonstruktionen im Kopf-Hals-Bereich. Sowohl die Ursache als auch die Lokalisation des Gewebedefektes war in beiden Gruppen ähnlich verteilt, sodass sich die Studienarme hinsichtlich ihrer Diagnosen nicht signifikant unterschieden (vgl. **Tab. 7**).

Tab. 7. Diagnosen des Studienkollektivs.

<i>N</i> = 42	KOFFEINHALTIG (<i>N</i> = 20)	ENTKOFFEINIERT (<i>N</i> = 22)	<i>P</i>
Defektursache			,240
Trauma	6 (30,0 %)	5 (22,7 %)	
Infektion	9 (45,0 %)	6 (27,3 %)	
Tumor	5 (25,0 %)	11 (50,0 %)	
Defektlokalisierung			,090
Kopf-Hals-Bereich	1 (5,0 %)	1 (4,5 %)	
Körperstamm	4 (20,0 %)	10 (45,5 %)	
Obere Extremität	4 (20,0 %)	0 (0 %)	
Untere Extremität	11 (55,0 %)	11 (50,0 %)	

Im Vergleich der einzelnen Lappentypen kam der freie anterolaterale Oberschenkelappen (*anterolateral thigh*, ALT) mit 13 Gewebetransfers in der Studienkohorte am häufigsten zum Einsatz. Insgesamt neun Patientinnen erhielten eine freie DIEP-Lappenplastik. Der freie *Musculus latissimus dorsi*-Lappen wurde bei acht Patienten durchgeführt und war damit die am dritthäufigsten gewählte Technik des Gewebetransfers. Bei sechs Patienten erfolgte die Rekonstruktion mittels eines freien *Musculus gracilis*-Lappens. Vier Patientinnen erhielten zur Brustrekonstruktion eine freie Lappenplastiken aus einem Perforator der tiefen Oberschenkelarterie (*profunda artery perforator*, PAP). Je ein weiterer Patient erhielt einen oberflächlichen inferioren epigastrischen Perforatorlappen (*superficial inferior epigastric artery*, SIEA) bzw. freien

medialen Oberarmklappen. Um das Risiko von Messbias zu reduzieren, wurde hinsichtlich der untersuchten Gewebeart der Lappenplastik unterschieden. Bei sieben Patienten war eine kutane Messung nicht möglich, sodass die Erhebung der Mikrozirkulationsdaten bei diesen myokutanen oder Muskellappen am Muskel erfolgte. Die Studienarme unterschieden sich in keinem dieser drei Charakteristika (vgl. **Tab. 8**).

Tab. 8. Charakteristika des mikrovaskulären Gewebetransfers des Studienkollektivs.

<i>N</i> = 42	KOFFEINHALTIG (<i>N</i> = 20)	ENTKOFFEINIERT (<i>N</i> = 22)	<i>P</i>
Typ der freien Lappenplastik			,416
ALT	7 (35,0 %)	6 (27,3 %)	
DIEP	3 (15,0 %)	6 (27,3 %)	
SIEA	0 (0 %)	1 (4,5 %)	
PAP	1 (5,0 %)	3 (13,6 %)	
Musculus latissimus dorsi	5 (25,0 %)	3 (13,6 %)	
Musculus gracilis	4 (20,0 %)	2 (9,1 %)	
Medialer Oberarm	0 (0 %)	1 (4,5 %)	
Untersuchtes Gewebe der Lappenplastik			,691
Hautgewebe	4 (20,0 %)	3 (13,6 %)	
Muskelgewebe	16 (80,0 %)	19 (86,4 %)	

Abkürzungen: ALT: anterior lateral thigh; DIEP: deep inferior epigastric perforator; SIEA: superficial inferior epigastric artery; PAP: profunda artery perforator.

3.2.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Kaffeekonsum

Der kardiovaskuläre Status der Patienten wurde in beiden Gruppen erhoben und vergleichend gegenübergestellt. Sowohl die mittlere Herzfrequenz als auch der mittlere systolische und diastolische Blutdruck vor Messbeginn lagen im nicht-pathologischen Bereich und glichen sich in beiden Gruppen. Ebenfalls ähnelten sich die Patienten hinsichtlich ihres kardiovaskulären Risikoprofils. In der Kontrollgruppe hatten nur drei Patienten eine vorbekannte arterielle Hypertonie, während dieser Risikofaktor bei acht Patienten der Interventionsgruppe bekannt war. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = ,081$). Es wurde weiterhin das Konsumverhalten von Kaffee im Studienkollektiv untersucht. Es wurde von fast allen Patienten beider Gruppen regelmäßig Kaffee konsumiert. Die durchschnittliche Menge lag bei zwei bis drei Tassen pro Tag. Bezüglich des Konsumverhaltens zeigten sich keine Unterschiede der Patientengruppen (vgl. **Tab. 9**).

Tab. 9. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Kaffeekonsum des Studienkollektivs.

N = 42	KOFFEINHALTIG (N = 20)	ENTKOFFEINIERT (N = 22)	P
Herzfrequenz (Schläge/min)	75,13 ± 9,86 ^a	76,28 ± 11,18	,731
Arterieller Blutdruck			
Systolisch (mmHg)	129,36 ± 17,67	122,03 ± 19,49	,211
Diastolisch (mmHg)	75,78 ± 12,05	74,33 ± 8,38	,653
Arterielle Hypertension	8 (40,0 %)	3 (13,6 %)	,081
Hyperlipoproteinämie	3 (15,0 %)	3 (13,6 %)	,999
Atherosklerose-assoziierte Erkrankungen	1 (5,0 %)	3 (13,6 %)	,608
Diabetes mellitus	5 (25,0 %)	2 (9,1 %)	,229
Aktiver Raucherstatus	5 (25,0 %)	4 (18,2 %)	,714
Habituellem Kaffeekonsum	18 (90,0 %)	19 (86,4 %)	,999
Tägliche Kaffeemenge (Tassen)	3,06 ± 2,44 ^b	2,38 ± 1,96 ^c	,344

^a Bei einem Patienten dieser Gruppe lagen keine Informationen zur Herzfrequenz vor.

^b Bei zwei Patienten dieser Gruppe lagen keine Informationen zur täglich konsumierten Kaffeemenge vor.

^c Bei einem Patienten dieser Gruppe lagen keine Informationen zur täglich konsumierten Kaffeemenge vor.

3.3 Deskriptive Analyse der Mikrozirkulationsdaten

Eine Übersicht zur Anzahl der Messpunkte, welche für die nachfolgenden Modellierungen der Mikrozirkulationsparameter herangezogen wurden, finden sich in **Tab. 10**.

Tab. 10. Anzahl der in den Modellierungen eingeschlossenen Messpunkte.

Parameter	Messort	Zeitpunkt	STUDIENKOLLEKTIV				
			t0	t1	t2	t3	t4
Flow	Hand	POT 1	39	40	40	40	40
		POT 3/4	32	32	32	32	32
		POT 5/6	36	37	37	37	37
	Lappen	POT 1	38	39	40	40	40
		POT 3/4	31	30	32	33	33
		POT 5/6	33	37	36	35	35
SO₂	Hand	POT 1	39	40	40	40	40
		POT 3/4	32	32	32	32	32
		POT 5/6	36	37	37	37	37
	Lappen	POT 1	38	39	40	40	40
		POT 3/4	31	30	32	33	33
		POT 5/6	35	37	36	35	35
rHb	Hand	POT 1	39	40	40	40	40
		POT 3/4	32	32	32	32	32
		POT 5/6	36	37	37	37	37
	Lappen	POT 1	38	39	40	40	40
		POT 3/4	31	30	32	33	33
		POT 5/6	33	37	36	35	35
TWI	Lappen	POT 1	34	32	34	33	34
		POT 3/4	32	31	32	31	31
		POT 5/6	30	31	33	31	31

Abkürzungen: Flow: Blutfluss; SO₂: Sauerstoffsättigung; rHb: relative Hämoglobinmenge; TWI: Gewebe-Wasser-Index; POT: postoperativer Tag; t: Messintervall.

Eine Übersicht der Messdaten im zeitlichen Verlauf findet sich in **Tab. 11**. Jeder Wert der Tabelle spiegelt den aggregierten Mittelwert aller Patienten im jeweiligen Studienarm wider. Sie ist lediglich deskriptiv und bietet einen Überblick über die Variablen der einzelnen Parameter und den Verlauf der aggregierten Mittelwerte der Studienarme.

Tab. II. Aggregierte Mittelwerte im zeitlichen Verlauf.

Parameter	Messort	Zeitpunkt	KOFFEINHALTIG							ENTKOFFEINIERT						
			t0	t1	t2	t3	t4	t0	t1	t2	t3	t4				
Flow (AU)	Hand	POT 1	213(45)	209(45)	206(41)	205(42)	196(52)	196(64)	196(59)	195(53)	200(47)	196(55)				
		POT 3/4	225(27)	224(24)	218(29)	213(28)	216(33)	217(45)	210(47)	207(48)	196(56)	192(58)				
		POT 5/6	220(52)	218(48)	213(44)	209(42)	194(60)	220(58)	218(52)	211(52)	190(56)	194(62)				
Lappen	POT 1	58(42)	57(42)	55(41)	55(42)	55(42)	39(22)	37(21)	36(20)	35(20)	35(20)					
	POT 3/4	50(28)	48(27)	45(26)	45(24)	44(23)	51(33)	51(38)	51(36)	50(33)	49(30)					
	POT 5/6	43(17)	40(17)	38(16)	37(16)	37(16)	40(16)	42(18)	43(19)	39(16)	38(15)					
SO2 (%)	Hand	POT 1	73(7)	72(7)	72(8)	72(8)	71(6)	70(10)	70(8)	70(7)	71(8)	71(7)				
		POT 3/4	72(7)	73(8)	72(7)	72(7)	72(6)	72(10)	72(9)	72(9)	71(10)	70(11)				
		POT 5/6	71(9)	70(9)	69(9)	69(8)	67(8)	70(10)	71(9)	71(9)	70(9)	69(10)				
Lappen	POT 1	46(18)	49(18)	47(15)	46(16)	46(17)	43(21)	43(21)	41(22)	32(18)	39(21)					
	POT 3/4	38(14)	40(15)	38(15)	37(16)	36(15)	40(17)	41(19)	41(20)	42(22)	42(22)					
	POT 5/6	44(17)	45(17)	44(17)	43(18)	43(19)	45(235)	45(21)	41(17)	38(18)	37(18)					
rHb (AU)	Hand	POT 1	91(10)	89(10)	88(10)	88(11)	87(9)	87(12)	87(12)	87(11)	86(12)	87(11)				
		POT 3/4	89(10)	88(10)	88(11)	88(11)	88(11)	88(9)	87(9)	87(9)	87(9)	86(9)				
		POT 5/6	90(10)	90(9)	89(9)	89(9)	89(9)	90(10)	90(9)	90(8)	89(8)	88(9)				
Lappen	POT 1	76(22)	78(23)	76(23)	77(23)	77(21)	76(18)	75(19)	75(18)	72(17)	74(20)					
	POT 3/4	69(21)	65(17)	64(17)	67(21)	66(21)	75(21)	71(20)	70(18)	71(19)	71(20)					
	POT 5/6	71(17)	72(20)	71(21)	71(21)	71(22)	71(17)	75(21)	75(21)	72(19)	72(19)					
TWI (%)	Lappen	POT 1	50(12)	49(12)	49(12)	49(12)	49(12)	52(9)	52(9)	52(9)	51(8)	51(9)				
		POT 3/4	56(10)	54(11)	53(10)	52(11)	52(11)	54(12)	53(11)	52(11)	52(11)	51(11)				
		POT 5/6	53(11)	53(11)	52(10)	51(10)	51(10)	57(9)	54(10)	53(10)	54(9)	54(10)				

Abkürzungen: Flow: Blutfluss; SO₂: Sauerstoffsättigung; rHb: relative Hämoglobinnmenge; TWI: Gewebe-Wasser-Index; t: Messintervall; POT: postoperativer Tag.

3.3.1 Blutfluss

Wie **Abb. 12** illustriert, war der mittlere Flow am Finger um ein Vielfaches höher als an der freien Lappenplastik. An beiden Messorten war eine geringfügige Abnahme des Blutflusses nach 60 Minuten zu verzeichnen. Dieser Trend ließ sich bei allen Beobachtungen replizieren. Eine Ausnahme bildete die Gruppe, welche entkoffeinierten Kaffee erhielt. Hier blieb der Flow in der Hand während der ersten Messung (POT 1) konstant ($\Delta 196 - 196$).

An der Fingerbeere zeigte sich in der Koffeingruppe über 60 Minuten eine Reduktion des Flow von -9 bis -26 AU ($\Delta 213 - 196$, $\Delta 225 - 216$, $\Delta 220 - 194$). In der Kontrollgruppe war eine größere Streuung der Flussreduktion festzustellen. Die Änderung lag hier bei ± 0 bis -26 AU ($\Delta 196 - 196$, $\Delta 217 - 192$, $\Delta 220 - 194$).

Im Vergleich zur Fingerbeere war der Rückgang des Blutflusses an der freien Lappenplastik geringer ausgeprägt. Nach Koffeinkonsum reduzierte sich der Blutfluss um -3 bis -6 AU ($\Delta 58 - 55$, $\Delta 50 - 44$, $\Delta 43 - 37$) im Vergleich zum Ausgangswert. In der Kontrollgruppe kam es zu einer Abnahme von -2 bis -4 AU ($\Delta 39 - 35$, $\Delta 51 - 49$, $\Delta 40 - 38$).

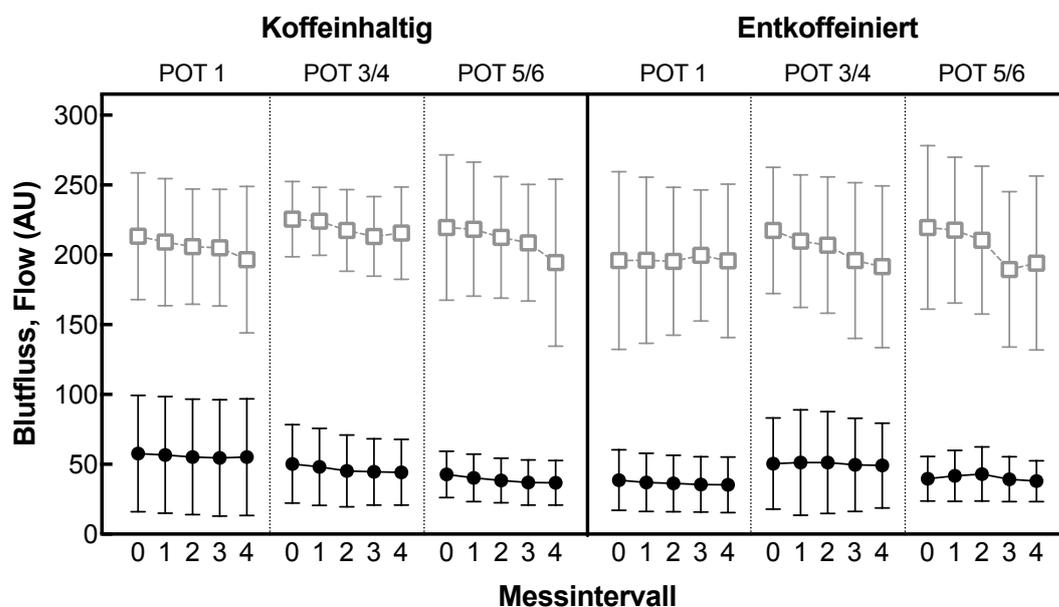


Abb. 12. Aggregierter Flow der Finger (Quadrat) und freien Lappenplastik (Kreis). Abkürzungen: POT: postoperativer Tag; AU: arbitrary units.

3.3.2 Sauerstoffsättigung

Eine Übersicht zum zeitlichen Verlauf der kapillar-venösen Sauerstoffsättigung innerhalb des Beobachtungszeitraums lässt sich in **Abb. 13** erkennen. Die SO_2 unterschied sich zu jedem Zeitpunkt an beiden Messorten und war an der Hand deutlich höher.

An der Fingerbeere war die Sauerstoffsättigung weitgehend stabil im Laufe der einzelnen Beobachtungen. In der Interventionsgruppe schwankte diese von ± 0 bis -4% ($\Delta 73 - 71$, $\Delta 72 - 72$, $\Delta 71 - 67$), in der Kontrollgruppe um $+1$ bis -2% ($\Delta 70 - 71$, $\Delta 72 - 70$, $\Delta 70 - 69$).

Eine ähnliche Dynamik zeigte sich an der freien Lappenplastik. Nach Koffeinkonsum kam es zu einer Änderung der SO_2 von ± 0 bis -2% ($\Delta 46 - 46$, $\Delta 38 - 36$, $\Delta 44 - 43$) im Vergleich zum Ausgangswert. In der Kontrollgruppe zeigte sich im Rahmen der POT 5/6 eine mittlere Abnahme von -8% ($\Delta 45 - 37$). Bei POT 1 und POT 3/4 lag diese Veränderung bei $+2$ bis -4% ($\Delta 43 - 39$, $\Delta 40 - 42$).

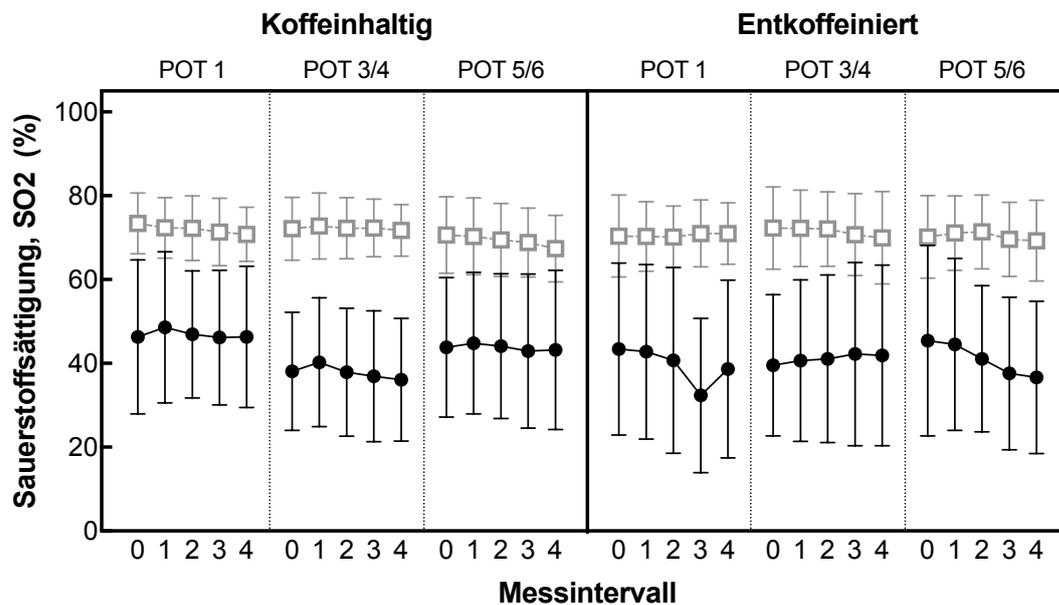


Abb. 13. Aggregierte SO_2 der Finger (Quadrat) und freien Lappenplastik (Kreis). Abkürzungen: POT: postoperativer Tag.

3.3.3 Relative Hämoglobinmenge

Ausgangswerte und Änderungen der rHb sind in **Abb. 14** ersichtlich. Im Verlauf der einzelnen Beobachtungen zeigte sich keine eindeutige Dynamik. Die rHb war an der Fingerbeere höher als an der freien Lappenplastik.

An der Fingerbeere zeigte sich in der Fallgruppe eine geringe Reduktion der mittleren rHb von -1 bis -4 AU ($\Delta 91 - 87$, $\Delta 89 - 88$, $\Delta 90 - 89$) im Vergleich zum Ausgangswert. Bei Patienten der Kontrollgruppe war die rHb stabiler und schwankte von ± 0 bis -2 AU ($\Delta 87 - 87$, $\Delta 88 - 86$, $\Delta 90 - 88$).

An der freien Lappenplastik war die Veränderung der rHb in beiden Studienkohorten ähnlich. Nach dem Konsum von koffeinhaltigen Kaffee änderte sich die rHb im Vergleich zur Baseline um +1 bis -3 AU ($\Delta 76 - 77$, $\Delta 69 - 66$, $\Delta 71 - 71$) und nach entkoffeiniertem Kaffee um +1 bis -4 AU ($\Delta 76 - 74$, $\Delta 75 - 71$, $\Delta 71 - 72$).

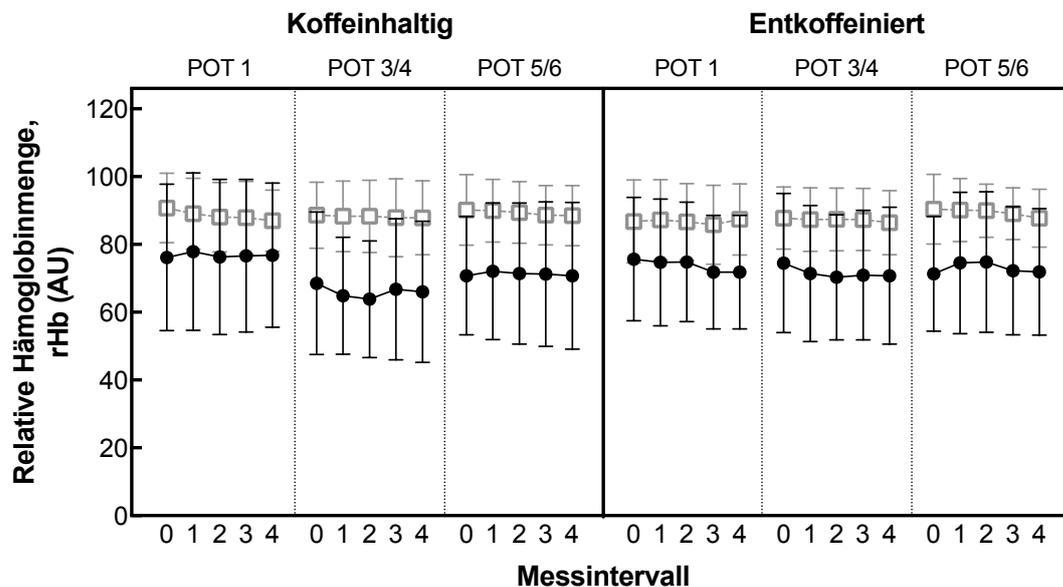


Abb. 14. Aggregierte rHb der Finger (Quadrat) und freien Lappenplastik (Kreis). Abkürzungen: POT: postoperativer Tag; AU: arbitrary units.

3.3.4 Gewebe-Wasser-Index

Die Dynamik des TWI, entsprechend dem Ödem der freien Lappenplastik, ist in **Abb. 15** dargestellt.

Innerhalb der einzelnen Beobachtungen kam es in beiden Studienarmen nur zu einer geringfügigen Reduktion des TWI. In der Interventionsgruppe lag diese bei -1 bis -4 % ($\Delta 50 - 49$, $\Delta 56 - 52$, $\Delta 53 - 51$), in der Kontrollgruppe bei -1 bis -3 % ($\Delta 52 - 51$, $\Delta 52 - 51$, $\Delta 57 - 54$).

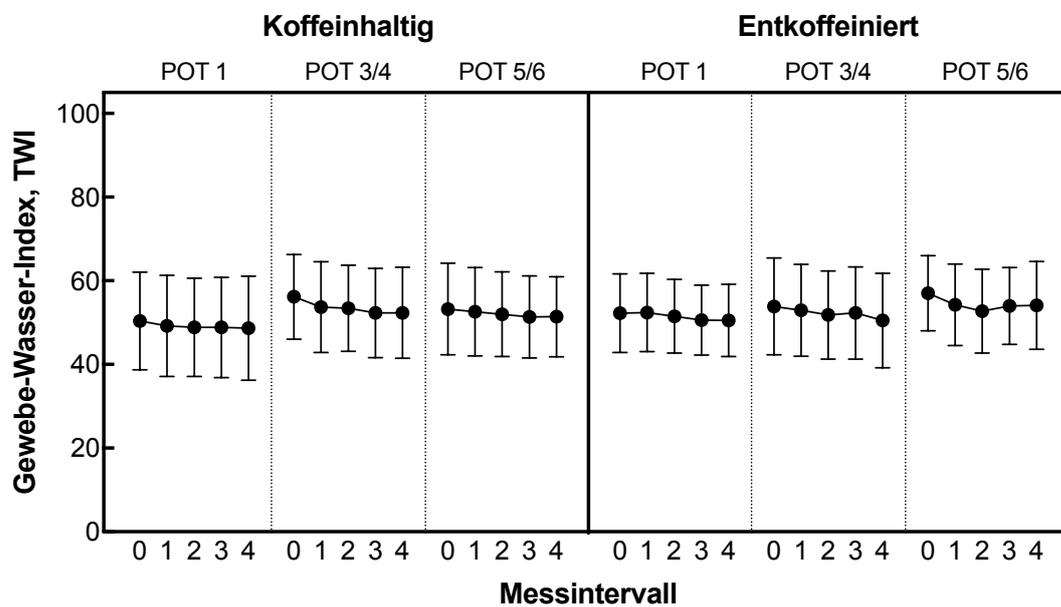


Abb. 15. Aggregierter TWI der freien Lappenplastik. Abkürzungen: POT: postoperativer Tag.

3.4 Modellierung von individuellen Wachstumskurven

Der Modellierungsprozess wird hier am Beispiel des Blutflusses und seiner Einflussfaktoren illustriert. Die Ergebnisse der SO₂, der rHb und des TWI werden im Rahmen der finalen Modelle präsentiert.

3.4.1 Modellierungsprozess am Beispiel des Blutflusses

Modellierungsschritt 1: Random intercept-Modell

Der mittlere Flow in der Fingerbeere und freien Lappenplastik unterschied sich wesentlich voneinander. Im Finger betrug dieser 204,00 AU ($p < ,001$), in der freien Lappenplastik 44,96 AU ($p < ,001$).

Die ICC des mittleren Flow der Fingerbeere lag bei 0,49 [$1344,81 / (1344,81 + 1391,96)$], an der Lappenplastik bei 0,29 [$218,15 / (218,15 + 531,01)$]. Entsprechend konnten 49 % bzw. 29 % der Gesamtvariabilität des Flow auf interindividuelle Unterschiede zwischen Patienten zurückgeführt werden. Folglich war der Bedarf eines HLM gegeben, da eine ANOVA für eine adäquate statistische Analyse nicht ausreichend wäre. AR(1) bewies sich als Kovarianzstruktur der Residuen für die Messungen an beiden Lokalisationen als geeignet (für Hand Varianz = 0,81; $p < ,001$; für Lappen Varianz = 0,99; $p < ,001$). In der visuellen Interpretation der Kovarianzmatrix der Mikroresiduen konnte dies bestätigt werden. Innerhalb einer Beobachtung sanken die Fehlerkovarianzen mit zunehmendem Abstand der Messintervalle zueinander (vgl. **Tab. 12**).

Tab. 12. Kovarianzmatrix der Mikroresiduen.

Messort	Messintervall t0	Messintervall t1	Messintervall t2	Messintervall t3	Messintervall t4	
Hand	Messintervall t0	1391,9617	1129,4190	916,3954	743,5509	603,3072
	Messintervall t1	1129,4190	1391,9617	1129,4190	916,3954	743,5509
	Messintervall t2	916,3954	1129,4190	1391,9617	1129,4190	916,3954
	Messintervall t3	743,5509	916,3954	1129,4190	1391,9617	1129,4190
	Messintervall t4	603,3072	743,5509	916,3954	1129,4190	1391,9617
Lappen	Messintervall t0	531,0144	524,0181	517,1139	510,3007	503,5773
	Messintervall t1	524,0181	531,0144	524,0181	517,1139	510,3007
	Messintervall t2	517,1139	524,0181	531,0144	524,0181	517,1139
	Messintervall t3	510,3007	517,1139	524,0181	531,0144	524,0181
	Messintervall t4	503,5773	510,3007	517,1139	524,0181	531,0144

Modellierungsschritt 2: Lineares Wachstumsmodell

Da die *random slope*-Modelle beider O2C-Messorte keine Konvergenz erreichten, wurde die Komplexität der Modelle reduziert und *fixed slope*-Modelle angenommen. Die Blutfluss-Verläufe aller Patienten konnten am besten durch eine gemeinsame lineare Wachstumskurve beschrieben werden.

Im Vergleich zum Basismodell aus Schritt 1 ergaben die LRTs für die Modelle beider Messorte eine verbesserte Fit-Beurteilung (für Hand $\chi^2(1) = 5066,658 - 5048,673 = 17,985$, $p < ,001$; für Lappen $\chi^2(1) = 3343,549 - 3321,021 = 22,528$, $p < ,001$). Bei den Informationskriterien AIC (für Hand $\Delta 5074,658 - 5058,673$; für Lappen $\Delta 3351,549 - 3331,021$) und BIC (für Hand $\Delta 5091,846 - 5080,159$; für Lappen $\Delta 3368,655 - 3352,404$) zeigten sich im Vergleich der Modelle 1 und 2 reduzierte Maße. Die Nullhypothese, es bestehe kein Unterschied zwischen beiden Modellen, konnte verworfen werden. Die Modellierung als lineares Wachstumsmodell mit *fixed slope* führte zu einer signifikanten Verbesserung der Anpassungsgüte an die Daten.

Modellierungsschritt 3: Exponentielles Wachstumsmodell

Eine Berücksichtigung der Veränderung der Flow-Dynamik innerhalb der Messungen führte zu keiner verbesserten Anpassungsgüte der Modelle (für Hand $\chi^2(1) = 5048,673 - 5047,736 = 0,937$, $p = ,333$; für Lappen $\chi^2(1) = 3321,021 - 3320,463 = 0,558$, $p = ,455$). AIC (für Hand $\Delta 5058,673 - 5059,736$; für Lappen $\Delta 3331,021 - 3332,463$) und BIC (für Hand $\Delta 5080,159 - 5085,518$; für Lappen $\Delta 3352,404 - 3358,123$) wiesen keine reduzierten Maße auf. Von einer Interpretation der Ergebnisse konnte daher abgesehen werden. Weitere Modellierungsschritte wurden auf Basis der linearen Wachstumsmodelle fortgeführt.

Modellierungsschritt 4: Wachstumsmodell nach Studienarmen

Eine Stratifizierung der Patienten nach Studienarmen führte zu keiner signifikanten Verbesserung der Modellgüte (für Hand $\chi^2(2) = 5048,673 - 5047,737 = 0,936$, $p = ,681$; für Lappen $\chi^2(2) = 3321,021 - 3320,251 = 0,770$, $p = ,626$). Dies bestätigte sich beim Vergleich der Informationskriterien AIC (für Hand $\Delta 5058,673 - 5061,737$; für Lappen $\Delta 3331,021 - 3334,251$) und BIC (für Hand $\Delta 5080,159 - 5091,817$; für Lappen $\Delta 3352,404 - 3364,187$). **Tab. 13** liefert die Schätzungen der festen Parameter des Modells.

Tab. 13. Wachstumsmodelle nach Studienarmen für den Blutfluss.

Messort	Parameter	Schätzer	Std.-Fehler	df	T	Sig.	95% Konfidenzintervall	
							Untergrenze	Obergrenze
Hand	Konstanter Term	218,4392	9,5746	43,078	22,814	<,001	199,1311	237,7472
	M_intervals	-4,4196	1,3131	480,328	-3,366	,001	-6,9998	-1,8395
	Caff	-12,9149	13,5858	43,521	-0,951	,347	-40,3038	14,4740
	M_intervals * Caff	0,8412	1,8709	480,737	0,450	,653	-2,8350	4,5174
Lappen	Konstanter Term	49,0987	4,5374	42,080	10,821	<,001	39,9423	58,2551
	M_intervals	-0,9323	0,2467	437,008	-3,779	<,001	-1,4173	-0,4474
	Caff	-4,8788	6,4265	41,996	-0,759	,452	-17,8480	8,0904
	M_intervals * Caff	0,1837	0,3497	437,057	0,525	,600	-0,5037	0,8711

Abkürzungen: Std.-Fehler: Standardfehler; df: Freiheitsgrade; Sig.: Signifikanz.

An der Fingerbeere zeigte sich in der Kontrollgruppe zu Messbeginn ein mittlerer Flow von 218,44 AU ($p <,001$). Bei Patienten der Interventionsgruppe [Caff] war dieser Wert geringer, unterschied sich jedoch nicht signifikant ($\beta = -12,91$, $p = ,347$). Gruppenunabhängig konnte bei allen Patienten pro Messintervall [M_intervals] eine mittlere Flow-Reduktion von -4,42 AU ($p <,001$) beobachtet werden. Im letzten Messintervall lag ein mittlerer Flow von 200,76 AU (91,91 % des Ausgangswertes, $200,76 / 218,44$) vor. Patienten, welche koffeinhaltigen Kaffee konsumierten [M_intervals * Caff], wiesen keine zusätzliche signifikante Änderung des Flow ($\beta = 0,84$, $p = ,653$) auf.

Bei Start der O2C-Messung zeigte sich an der freien Lappenplastik mit 49,10 AU ($p <,001$) ein wesentlich niedrigerer Flow als am Finger. Analog zum Flow der Hand war dieser in der Koffeingruppe [Caff] zwar geringer als in der Kontrollgruppe, dennoch war kein signifikanter Effekt von Koffein ($\beta = -4,88$, $p = ,452$) nachzuweisen. Im Beobachtungsverlauf [M_intervals] kam es auch an der Lappenplastik zu einer Abnahme des Flow. Im Mittel wurde eine Reduktion von -0,93 AU ($p <,001$) pro 15 Minuten

gemessen, sodass der Flow nach 45 bis 60 Minuten bei 45,38 AU (92,42 % des Ausgangswertes, 45,38 / 49,10) lag. Eine zusätzliche Beeinträchtigung durch Koffein [$M_intervals * Caff$] trat dabei nicht auf ($\beta = 0,18$, $p = ,600$). Zur Ermittlung der prototypischen Werte der Flow-Modelle beider O2C-Messorte ergaben sich folgende Gleichungen:

Für die Kontrollgruppe:

$$(2) \quad Y_{Hand} = 218,44 + [-4,42 * (M_intervals)]$$

$$(3) \quad Y_{Lappen} = 49,10 + [-0,93 * (M_intervals)]$$

Für die Interventionsgruppe:

$$(4) \quad Y_{Hand} = 218,44 + (-12,91) + [-4,42 * (M_intervals)] + [0,84 * (M_intervals)]$$

$$(5) \quad Y_{Lappen} = 49,10 + (-4,88) + [-0,93 * (M_intervals)] + [0,18 * (M_intervals)]$$

Prototypischen Wachstumskurven beider Studienarme, die sich aus diesen Gleichungen ergeben, sind in **Abb. 16** zur Illustrierung des mittleren Flow dargestellt. Zur Veranschaulichung finden sich weiterhin Kurven der relativen Flussveränderung.

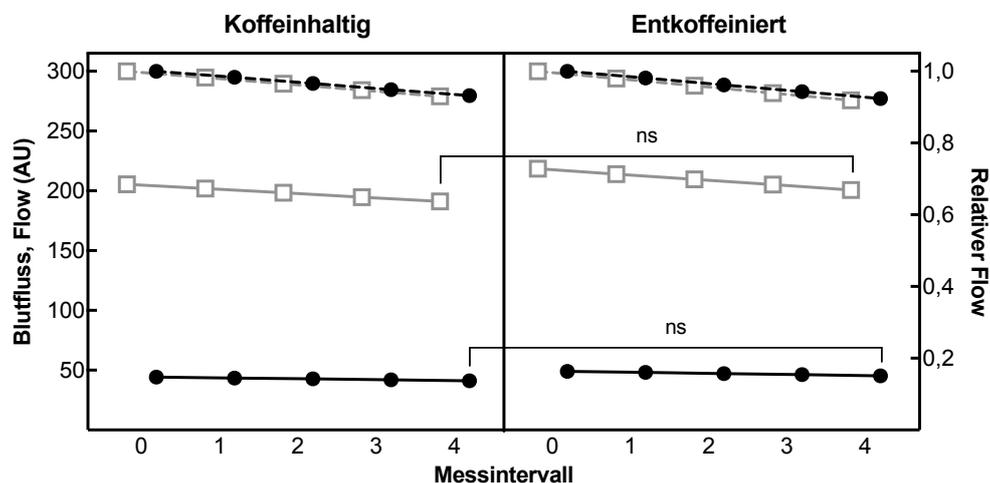


Abb. 16. Absolute und relative (gestrichelte Linie) Wachstumskurven für den Flow der Finger (Quadrat) und freien Lappenplastik (Kreis). Abkürzungen: AU: arbitrary units; ns: nicht signifikant.

Modellierungsschritt 5: Wachstumsmodell mit Prädiktoren

Tab. 14 liefert eine Übersicht zu den überprüften Makroregressoren, den Kriterien der Anpassungsgüte sowie den Ergebnissen durchgeführter LRTs aus dem Vergleich des jeweiligen Modells mit dem Ausgangsmodell aus Schritt 2.

Tab. 14. Anpassungsgüte bivariater Modelle für den Blutfluss.

Einflussgröße	df	HAND			LAPPEN		
		-2LL	χ^2	$P > \chi^2$	-2LL	χ^2	$P > \chi^2$
<i>Gender</i>	1	5048,631	0,042	,838	3320,380	0,641	,423
<i>Age_clust</i>	2	5046,941	1,732	,421	3315,582	5,439	,066
<i>BMI_clust</i>	3	5045,540	3,133	,372	3316,230	4,791	,188
<i>Local</i>	3	5048,673	0	N/A	3320,887	0,194	,979
<i>Tissue_t</i>	1	5048,673	0	N/A	3315,928	5,093	,024
<i>HR_clust</i>	2	4453,094 ^a	0,068	,967	2967,239 ^a	0,460	,794
<i>RR_clust</i>	3	5048,034	0,639	,887	3319,297	1,724	,632
<i>aHT</i>	1	5048,204	0,469	,493	3314,094	6,927	,008
<i>Hyperlipoprot</i>	1	5048,552	0,121	,728	3317,852	3,169	,075
<i>Diabetes</i>	1	5047,179	1,494	,222	3319,728	1,293	,256
<i>PAD_CAD</i>	1	5048,453	0,220	,639	3320,996	0,025	,874
<i>Smoker</i>	1	5048,533	0,140	,708	3320,662	0,359	,549

Abkürzungen: *df*: Freiheitsgrade; *-2LL*: Devianz; χ^2 : Chi-Quadrat (Differenz der *-2LL* des bivariaten Modells und des linearen Wachstumsmodells); *N/A*: nicht verfügbar.

^a Zu fünf Messungen dieser Gruppe lagen keine Informationen zur Herzfrequenz vor.

In der bivariaten konnten keine unabhängigen Prädiktoren für den Flow der Fingerbeere evaluiert werden. Das lineare Wachstumsmodell aus Schritt 2 konnte daher als final betrachtet werden. Der untersuchte Gewebetyp der freien Lappenplastik [*Tissue_t*] sowie eine vorbestehende arterielle Hypertonie [*aHT*] konnten als Prädiktoren für den Blutfluss der Lappenplastik identifiziert werden und wurden dem linearen Wachstumsmodell aus Schritt 2 hinzugefügt. Die Parameterschätzungen der finalen Modelle sind in **Tab. 15** dargestellt. Da alle in die multivariate Analyse eingeschlossenen Regressoren signifikante *p*-Werte erzielten, war der finale Modellierungsschritt erreicht.

Tab. 15. Wachstumsmodelle mit Prädiktoren für den Blutfluss.

Messort	Parameter	Schätzer	Std.-Fehler	df	T	Sig.	95% Konfidenzintervall	
							Untergrenze	Obergrenze
Hand	Konstanter Term	212,0177	6,8428	43,276	30,984	,000	198,2204	225,8151
	M_intervals	-4,0062	0,9357	480,467	-4,282	,000	-5,8448	-2,1677
Lappen	Konstanter Term	39,2327	3,4891	40,863	11,244	<,001	32,1855	46,2799
	M_intervals	-,8414	0,1749	437,272	-4,811	<,001	-1,1851	-0,4976
	Tissue_t	16,2280	7,2892	46,900	2,226	,031	1,5633	30,8928
	aHT	17,3174	6,3576	39,980	2,724	,010	4,4679	30,1668

Abkürzungen: Std.-Fehler: Standardfehler; df: Freiheitsgrade; Sig.: Signifikanz.

Zu Messbeginn konnte am Finger ein mittlerer Blutfluss von 212,02 AU ($p <,001$) erfasst werden. Pro Messintervall [*M_intervals*] war eine lineare mittlere Flussreduktion von -4,01 AU ($p <,001$) zu beobachten. Im letzten Messintervall lag der mittlere Flow bei 195,98 AU (92,43 % des Ausgangswertes, 195,98 / 212,02). Der mittlere Flow der freien Lappenplastik lag zu Messbeginn bei 39,23 AU ($p <,001$). Über 15 Minuten [*M_intervals*] kam es zu einer Flussminderung von -0,84 AU ($p <,001$). Bei Messende betrug der Flow 35,87 AU (91,44 % des Ausgangswertes, 35,87 / 39,23). Erfolgte die O2C-Messung des Lappen nicht kutan, sondern wurde auf Muskelanteilen der freien Lappenplastik [*Tissue_t*] durchgeführt, so war ein erhöhter Flow von 55,46 AU (39,23 + 16,23; $\beta = 16,23$, $p = ,031$) zu erfassen. Bei Patienten mit vorbekannter arterieller Hypertonie [*aHT*] zeigte sich ein um 17,32 AU (+44,15 %, 17,32 / 39,23; $p = ,010$) gesteigerter Lappen-Flow.

Für die Flow-Werte des Fingers lag die interindividuelle Variabilität bei 49,55 % [1320,99 / (1320,99 + 1369,01)], sodass hohe Schwankungen zwischen Patienten existierten. Diese waren durch keine der berichteten Einflussfaktoren zu erklären. Anders verhielt es sich für den Blutfluss der freien Lappenplastik. Durch die Berücksichtigung von Prädiktoren konnte der personenspezifische Anteil der Gesamtvariabilität gesenkt werden. Während im linearen Wachstumsmodell ohne Makroregressor die interindividuelle Varianz für 26,88 % [219,96 / (219,96 + 526,41)] der Gesamtvarianz verantwortlich war, sank dieser Anteil im finalen Modell auf 19,58 % [126,31 / (126,31 + 518,91)]. Damit wurden 27,16 % (1 - 19,58 / 26,88) der Flow-Unterschiede zwischen Patienten durch eine Definierung der Art des untersuchten Lappengewebes sowie durch eine vorbestehende arterielle Hypertonie erklärt.

3.4.2 Sauerstoffsättigung

Modellierungsschritte 1 bis 4

Analog zum oben beschriebenen Modellierungsprozess wurden die Schritte 1 bis 4 für die mittlere kapillarvenöse SO₂ durchlaufen. Aufgrund fehlender Konvergenz wurde das lineare Wachstumsmodell mit *random slope* nicht berücksichtigt. Die Informationskriterien dieser Modelle sind in **Tab. 16** aufgeführt.

Tab. 16. Anpassungsgüte sukzessiver Modelle für die Sauerstoffsättigung.

Modell	df	HAND			LAPPEN		
		-2LL	AIC	BIC	-2LL	AIC	BIC
Random intercept-Modell	4	2897,049	2905,049	2922,237	3877,199	3885,199	3902,321
Lineares Wachstumsmodell	5	2890,019	2900,019	2921,505	3871,825	3881,825	3903,227
Exponentielles Wachstumsmodell	6	2886,278	2898,278	2924,061	3871,593	3883,593	3909,275
Wachstumsmodell nach Studienarmen	7	2887,306	2901,306	2931,386	3870,317	3884,317	3914,279

Abkürzungen: df: Freiheitsgrade; -2LL: Devianz; AIC: Akaike-Informationskriterium; BIC: Schwarzsches Bayes-Informationskriterium.

Im Modellvergleich ging hervor, dass die linearen Wachstumsmodelle die SO₂-Daten signifikant besser beschrieben als die *random intercept*-Modelle (für Hand $\chi^2(1) = 2897,049 - 2890,019 = 7,030$, $p = ,008$; für Lappen $\chi^2(1) = 3877,199 - 3871,825 = 5,374$, $p = ,020$). Es bestand kein signifikanter quadratischer Bezug zum Faktor Zeit (für Hand $\chi^2(1) = 2890,019 - 2886,278 = 3,741$, $p = ,054$; für Lappen $\chi^2(1) = 3871,825 - 3871,593 = 0,232$, $p = ,630$). Für keines der beiden Modelle konnte durch eine Stratifizierung nach Studienarmen eine verbesserte Anpassungsgüte erzielt werden (für Hand $\chi^2(2) = 2890,019 - 2887,306 = 2,713$, $p = ,258$; für Lappen $\chi^2(2) = 3871,825 - 3870,317 = 1,508$, $p = ,471$). Aufgrund der wissenschaftlichen Fragestellung erfolgte dennoch eine Interpretation der festen Effekte (vgl. **Tab. 17**).

Tab. 17. Wachstumsmodelle nach Studienarmen für die Sauerstoffsättigung.

Messort	Parameter	Schätzer	Std.-Fehler	df	T	Sig.	95% Konfidenzintervall	
							Untergrenze	Obergrenze
Hand	Konstanter Term	72,1402	1,4220	44,737	50,731	<,001	69,2757	75,0048
	M_intervals	-0,5446	0,1799	500,028	-3,027	,003	-0,8981	-0,1911
	Caff	-1,5561	2,0196	45,158	-0,770	,445	-5,6234	2,5113
	M_intervals * Caff	0,4117	0,2563	499,961	1,606	,109	-0,0918	0,9152
Lappen	Konstanter Term	44,0662	3,4425	45,460	12,801	<,001	37,1347	50,9978
	M_intervals	-0,3916	0,4742	475,749	-0,826	,409	-1,3234	0,5401
	Caff	-0,2255	4,8764	45,644	-0,046	,963	-10,0432	9,5921
	M_intervals * Caff	-0,7841	0,6718	475,285	-1,167	,244	-2,1041	0,5360

Abkürzungen: Std.-Fehler: Standardfehler; df: Freiheitsgrade; Sig.: Signifikanz.

An der Fingerbeere lag die mikrovaskuläre Sauerstoffsättigung zu Messbeginn bei 72,14 % ($p <,001$). Im Beobachtungsverlauf kam es über je 15 Minuten [*M_intervals*] zu einer Abnahme der SO₂ von -0,54 % ($p = ,003$), sodass im letzten Messintervall eine mittlere Sättigung von 69,98 % (97,01 % des Ausgangswertes, 72,14 - 69,98) vorlag. Die initiale SO₂ von Patienten der Interventionsgruppe [*Caff*] unterschied sich nicht von den Patienten, welche entkoffeinierten Kaffee erhielten ($\beta = -1,56$, $p = ,445$). Im Messverlauf [*M_intervals* * *Caff*] war im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikante Änderung der SO₂ zu beobachten ($\beta = 0,41$, $p = ,109$).

Die SO₂ der freien Lappenplastik lag im Mittel bei 44,07 % ($p <,001$) und war somit deutlich geringer als an der Fingerbeere. Im Gegensatz zur SO₂ am Finger konnte innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 60 Minuten [*M_intervals*] keine signifikante Dynamik der mittleren SO₂ festgestellt werden ($\beta = -0,39$, $p = ,409$). Es bestand keine signifikante Abweichung der SO₂ zu Messbeginn von Patienten Interventionsgruppe [*Caff*] verglichen zu Patienten der Kontrollgruppe ($\beta = -0,23$, $p = ,963$). Ebenfalls zeigte sich keine signifikante Abweichung des Trends [*M_intervals* * *Caff*] der SO₂ während der Messungen ($\beta = -0,78$, $p = 0,244$). **Abb. 17** illustriert die prototypischen Werte der mittleren SO₂ beider Studienarme.

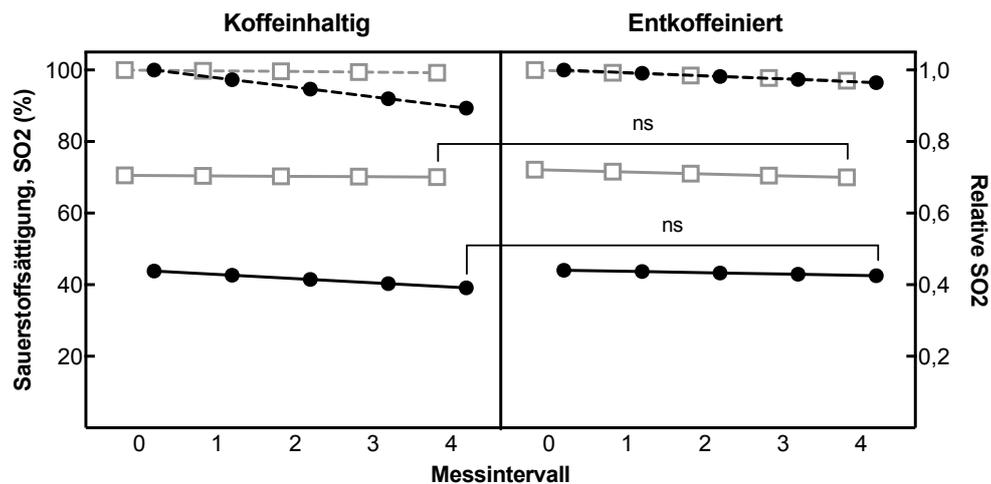


Abb. 17. Absolute und relative (gestrichelte Linie) Wachstumskurven für die SO2 der Finger (Quadrat) und freien Lappenplastik (Kreis). Abkürzungen: ns: nicht signifikant.

Modellierungsschritt 5

Für die bivariate Analyse wurden die linearen Wachstumsmodelle herangezogen. Die Ergebnisse des Vergleichs mit dem univariaten Wachstumsmodell sind in **Tab. 18** dargestellt.

Tab. 18. Anpassungsgüte bivariater Modelle für die Sauerstoffsättigung.

Einflussgröße	df	HAND			LAPPEN		
		-2LL	χ^2	$P > \chi^2$	-2LL	χ^2	$P > \chi^2$
Gender	1	2887,258	2,761	,096	3871,183	0,642	,423
Age_clust	2	2885,609	4,410	,110	3864,967	6,858	,032
BMI_clust	3	2888,366	1,653	,647	3868,590	3,235	,357
Local	3	2890,019	0	N/A	3869,309	2,516	,472
Tissue_t	1	2890,019	0	N/A	3855,653	16,172	<,001
HR_clust	2	2566,697 ^a	0,489	,783	3262,962 ^a	0,003	,999
RR_clust	3	2889,896	0,123	,989	3870,036	1,789	,617
aHT	1	2888,625	1,394	,238	3871,450	0,375	,540
Hyperlipoprot	1	2889,630	0,389	,533	3871,148	0,677	,411
Diabetes	1	2889,297	0,722	,400	3871,757	0,068	,794
PAD_CAD	1	2889,330	0,689	,401	3870,935	0,890	,346
Smoker	1	2889,775	0,244	,621	3866,142	5,683	,017

Abkürzungen: df: Freiheitsgrade; -2LL: Devianz; χ^2 : Chi-Quadrat (Differenz der -2LL des bivariaten Modells und des linearen Wachstumsmodells); N/A: nicht verfügbar.

^a Zu fünf Messungen dieser Gruppe lagen keine Informationen zur Herzfrequenz vor.

Für das lineare Wachstumsmodell der Fingerbeere konnten keine unabhängigen Prädiktoren identifiziert werden, sodass dieses als final zu betrachten war. Für das Wachstumsmodell der Lappenplastik zeigten sich die Altersgruppe des Patienten [*Age_clust*], der untersuchte Gewebetyp [*Tissue_t*] und des Raucherstatus [*Smoker*] als signifikante Einflussfaktoren. Da der Makroregressor [*Smoker*] in der multivariaten Analyse jedoch nicht länger signifikant war ($p = ,614$), wurde dieser eliminiert. Die finalen Modelle für die mittlere SO₂ beider Messorte finden sich in **Tab. 19**.

Tab. 19. Wachstumsmodelle mit Prädiktoren für die Sauerstoffsättigung.

Messort	Parameter	Schätzer	Std.-Fehler	df	T	Sig.	95% Konfidenzintervall	
							Untergrenze	Obergrenze
Hand	Konstanter Term	71,3731	1,0108	45,099	70,611	<,001	69,3373	73,4088
	M_intervals	-0,3418	0,1285	499,953	-2,661	,008	-0,5942	-0,0894
Lappen	Konstanter Term	37,4160	2,8395	42,054	13,177	<,001	31,6859	43,1462
	M_intervals	-0,7880	0,3341	467,032	-2,358	,019	-1,4446	-0,1314
	[Age_clust=1]	11,8142	5,1044	36,293	2,314	,026	1,4648	22,1635
	[Age_clust=2]	2,3652	4,4492	36,136	0,532	,598	-6,6569	11,3874
	[Age_clust=3]	0	0
	Tissue_t	19,0061	4,8258	51,844	3,938	<,001	9,3217	28,6905

Abkürzungen: Std.-Fehler: Standardfehler; df: Freiheitsgrade; Sig.: Signifikanz.

Zu Messbeginn zeigte sich am Finger eine mittlere SO₂ von 71,3 % ($p <,001$). Im Messverlauf [*M_intervals*] nahm diese linear um -0,34 % ($p = ,008$) pro Messintervall ab und lag zuletzt bei 70,01 % (98,09 % des Ausgangswertes, 70,01 / 71,37). Ein Anteil von 32,55 % [22,85 / (47,35 + 22,85)] der Gesamtvarianz der Daten der mittleren SO₂ war auf patientenspezifische Unterschiede zurückzuführen. Keiner der erhobenen Parameter trug zur Klärung dieser interindividuellen Schwankung bei.

Die SO₂ der freien Lappenplastik lag zum Zeitpunkt t₀ im Mittel bei 37,42 % ($p <,001$) und somit deutlich unter den Werten der Fingerbeere. Im Beobachtungverlauf kam es an der Lappenplastik über pro Messintervall [*M_intervals*] zu einer linearen Abnahme von -0,79 % ($\beta = -0,79$, $p = ,019$). Bei Untersuchungsende bestand eine mittlere SO₂ von 34,26 % (91,56 % des Ausgangswertes, 34,26 / 37,42). Bei 20- bis 39-jährigen Patienten [*Age_clust* = 1] konnte im Vergleich zur Referenzgruppe im Alter von 40 bis 59 Jahren [*Age_clust* = 3] eine um 11,81 % (+31,56 %, 11,81 / 37,42; $p = ,026$) erhöhte SO₂ nachgewiesen werden. Die Patientenkohorte von 60 bis 80 Jahren [*Age_clust* = 2] unterschied sich nicht signifikant ($\beta = 2,37$, $p = ,598$) von den Patienten mittleren Alters.

Bei Messungen auf Muskelanteilen der freien Lappenplastik [*Tissue_t*] wurde eine höhere mittlere SO₂ von 56,43 % ($37,42 + 19,01; \beta = -19,01, p <,001$) erfasst. Unterschiede der mittleren SO₂ der Lappenplastik zwischen Patienten konnten durch eine Berücksichtigung dieser Faktoren besser erklärt werden. Während im linearen Wachstumsmodell die patientenspezifische Variabilität der SO₂-Werte bei 51,86 % [$176,12 / (176,12 + 163,49)$] lag, konnte diese in der multivariaten Analyse auf 39,85 % [$104,11 / (104,11 + 157,14)$] gesenkt werden. 23,16 % ($1 - 39,85 / 51,86$) der interindividuellen SO₂-Unterschiede waren vom Patientenalter und dem untersuchten Gewebetyp abhängig.

3.4.3 Relative Hämoglobinmenge

Modellierungsschritte 1 bis 4

Zur Bewertung der Anpassungsgüte sind die Informationskriterien der Wachstumsmodelle der rHb in **Tab. 20** gelistet.

Tab. 20. Anpassungsgüte sukzessiver Modelle für die relative Hämoglobinmenge.

Modell	df	HAND			LAPPEN		
		-2LL	AIC	BIC	-2LL	AIC	BIC
Random intercept-Modell	4	2954,605	2962,605	2979,794	3263,468	3271,468	3288,574
Lineares Wachstumsmodell	5	2947,257	2947,257	2978,743	3252,481	3262,481	3283,865
Exponentielles Wachstumsmodell	6	2947,245	2959,245	2985,028	3245,858	3257,858	3283,518
Wachstumsmodell nach Studienarmen	7/8	2945,201	2959,201	2989,281	3245,650	3261,650	3295,863
Wachstumsmodell nach Studienarmen mit ECLI	N/A/ 9	N/A	N/A	N/A	3243,143	3261,143	3299,633

Abkürzungen: df: Freiheitsgrade; -2LL: Devianz; AIC: Akaike-Informationskriterium; BIC: Schwarzsches Bayes-Informationskriterium; ECLI: exponentielle Cross-Level-Interaktion; N/A: nicht verfügbar.

An beiden Messorten zeigten sich Wachstumsmodelle den *random intercept*-Modellen gegenüber als überlegen. Für die rHb an der Fingerbeere erzielte das lineare Wachstumsmodell eine höhere Anpassungsgüte ($\chi^2(1) = 2954,605 - 2947,257 = 7,348$, $p = ,007$), wohingegen die rHb-Dynamik an der freien Lappenplastik besser durch ein exponentielles Wachstumsmodell beschrieben wurde ($\chi^2(2) = 3263,468 - 3245,858 = 17,61$, $p < ,001$). Eine Unterscheidung der Patienten anhand der verabreichten Art des Kaffees führte zu keiner signifikanten Verbesserung der Modellgüte (für Hand $\chi^2(2) = 2947,257 - 2945,201 = 2,056$, $p = ,358$; für Lappen $\chi^2(2) = 3245,858 - 3245,650 = 0,208$, $p = ,901$). Aufgrund des exponentiellen rHb-Verlaufs an der Lappenplastik wurde das Wachstumsmodell nach Studienarmen in einem zusätzlichen Schritt um die exponentielle Cross-Level-Interaktion [*M_intervals_sq * Caff*] erweitert. Auf diese Weise konnte eine für die Interventionsgruppe spezifische, exponentielle Dynamik der rHb abgebildet werden, welche sich jedoch nicht signifikant zeigte ($\chi^2(3) = 3245,858 - 3243,143 = 2,715$,

$p = ,438$). Für die Interpretation der Lappen-Daten wurde daher das weniger komplexe Wachstumsmodell mit linearer Cross-Level-Interaktion [$M_intervals * Caff$] herangezogen (vgl. **Tab. 21**).

Tab. 21. Wachstumsmodelle nach Studienarmen für die relative Hämoglobinnmenge.

Messort	Parameter	Schätzer	Std.-Fehler	df	T	Sig.	95% Konfidenzintervall	
							Untergrenze	Obergrenze
Hand	Konstanter Term	89,9092	1,7935	44,073	50,130	<,001	86,2947	93,5236
	M_intervals	-0,5388	0,1870	500,860	-2,881	,004	-0,9062	-0,1713
	Caff	-2,0012	2,5449	44,465	-0,786	,436	-7,1286	3,1262
	M_intervals * Caff	0,3568	0,2664	500,787	1,339	,181	-0,1666	0,8802
Lappen	Konstanter Term	74,1995	4,2395	41,282	17,502	<,001	65,6396	82,7595
	M_intervals	-1,4715	0,4414	446,722	-3,334	,001	-2,3390	-0,6041
	M_intervals_sq	0,2315	0,0896	405,211	2,586	,010	0,0555	0,4076
	Caff	1,8461	5,9989	41,359	0,308	,760	-10,2657	13,9580
	M_intervals * Caff	-0,1335	0,3591	491,849	-0,372	,710	-0,8390	0,5721

Abkürzungen: Std.-Fehler: Standardfehler; df: Freiheitsgrade; Sig.: Signifikanz.

Die rHb der Hand lag zu Messbeginn bei 89,91 AU ($p <,001$). Im Verlauf konnte in der Kontrollgruppe [$M_intervals$] eine signifikante Abnahme von -0,54 AU ($p = ,004$) pro Messintervall detektiert werden, sodass die rHb nach 60 Minuten 87,75 AU (97,60 % des Ausgangswertes, 87,75 / 89,91) betrug. Die Ausgangswerte der Patienten der Koffeingruppe [$Caff$] unterschieden sich dabei nicht signifikant ($\beta = -2,00$, $p = ,436$). Durch den Konsum von koffeinhaltigen Kaffee [$M_intervals * Caff$] kam es zu keiner signifikant veränderten Dynamik der rHb ($\beta = 0,36$, $p = ,181$).

An der freien Lappenplastik bestand zu Beginn der Messungen eine mittlere rHb von 74,20 AU ($p <,001$). Diese lag damit unter den Werten der Fingerbeere. Analog zur rHb des Fingers, war auch bei der freien Lappenplastik eine Abnahme der rHb zu beobachten. Während die rHb an der Fingerbeere linear abnahm, flachte die Reduktion der rHb der Lappenplastik im Beobachtungsverlauf zunehmend ab. Bei Patienten der Placebogruppe konnte nach den ersten 15 Minuten eine Abnahme von -1,24 AU (-1,47 + 0,23; für $M_intervals$ $\beta = -1,47$, $p <,001$; für $M_intervals_sq$ $\beta = 0,23$, $p = ,010$) beobachtet werden. Bei Messende lag die mittlere rHb der freien Lappenplastik bei 72,00 AU (97,04 % des Ausgangswertes, 72,00 / 74,20). Die beiden Studienarme [$Caff$] unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich ihrer initialen rHb ($\beta = 1,85$, $p = ,760$). Ähnlich der rHb-Messung der Fingerbeere zeigte sich in der Interventionsgruppe [$M_intervals * Caff$] keine Änderung der rHb-Dynamik nach Koffeinkonsum ($\beta = -0,13$, $p = ,710$). Prototypische sowie relative Wachstumskurven der rHb finden sich in **Abb. 18**.

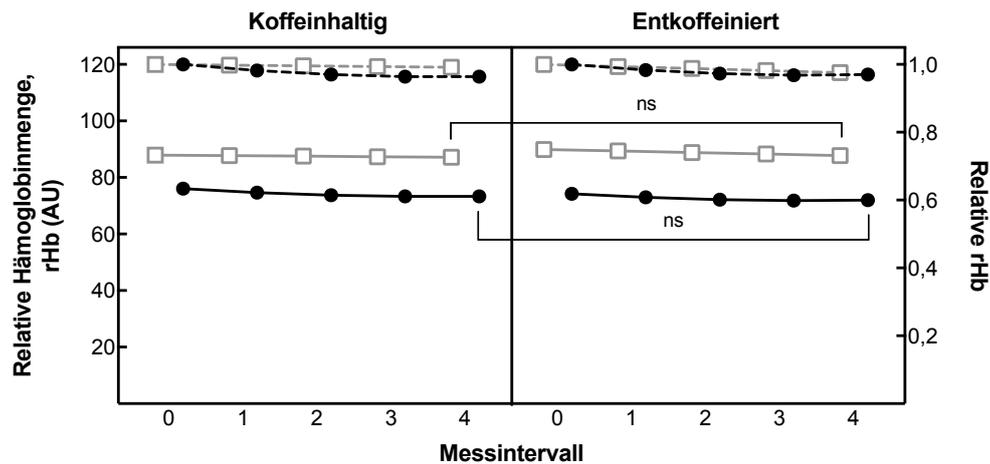


Abb. 18. Absolute und relative (gestrichelte Linie) Wachstumskurven für die rHb der Finger (Quadrat) und freien Lappenplastik (Kreis). Abkürzungen: AU: arbitrary units; ns: nicht signifikant.

Modellierungsschritt 5

Eine Darstellung der Ergebnisse der bivariaten Analyse zur Identifikation von Einflussfaktoren der rHb findet sich in **Tab. 22**.

Tab. 22. Anpassungsgüte bivariater Modelle für die relative Hämoglobinmenge.

Einflussgröße	df	HAND			LAPPEN		
		-2LL	χ^2	$P > \chi^2$	-2LL	χ^2	$P > \chi^2$
Gender	1	2944,456	2,801	,094	3243,772	2,086	,149
Age_clust	2	2941,897	5,360	,069	3242,433	3,425	,180
BMI_clust	3	2937,678	9,579	,023	3242,477	3,381	,337
Local	3	2947,257	0	N/A	3241,124	4,734	,192
Tissue_t	1	2947,257	0	N/A	3190,430	55,428	<,001
HR_clust	2	2607,961 ^a	0,151	,927	2879,001 ^a	1,553	,460
RR_clust	3	2943,422	3,835	,280	3242,978	2,880	,411
aHT	1	2946,241	1,016	,314	3245,740	0,118	,731
Hyperlipoprot	1	2946,646	0,611	,434	3241,228	4,630	,031
Diabetes	1	2947,010	0,247	,619	3245,832	0,026	,872
PAD_CAD	1	2946,497	0,760	,381	3245,667	0,191	,662
Smoker	1	2947,171	0,086	,769	3235,540	1,318	,001

Abkürzungen: df: Freiheitsgrade; -2LL: Devianz; χ^2 : Chi-Quadrat (Differenz der -2LL des bivariaten Modells und des Wachstumsmodells); N/A: nicht verfügbar.

^a Zu fünf Messungen dieser Gruppe lagen keine Informationen zur Herzfrequenz vor.

Das Modell für die rHb der Fingerbeere konnte durch eine Berücksichtigung des BMI der Patienten verbessert werden. Eine optimierte Modellierung der rHb der freien Lappenplastik gelang, wenn der untersuchte Gewebetyp [*Tissue_t*], eine vorliegende Hyperlipoproteinämie [*Hyperlipoprot*] und der Raucherstatus [*Smoker*] berücksichtigt wurden. Nach schrittweiser Elimination der Makroregressoren [*Hyperlipoprot*, $p = ,057$] und [*Smoker*, $p = ,192$] wurde das finale Modell für die freie Lappenplastik erreicht. Beide Modelle für Einflussfaktoren der rHb sind in **Tab. 23** dargestellt.

Tab. 23. Wachstumsmodell mit Prädiktoren für die relative Hämoglobininmenge.

Messort	Parameter	Schätzer	Std.-Fehler	df	T	Sig.	95% Konfidenzintervall	
							Untergrenze	Obergrenze
Hand	Konstanter Term	87,4921	2,0199	41,193	43,316	<,001	83,4135	91,5708
	M_intervals	-0,3628	0,1334	501,162	-2,720	,007	-0,6249	-0,1007
	[BMI_clust=2]	-1,4359	2,6673	40,378	-0,538	,593	-6,8251	3,9532
	[BMI_clust=3]	8,2748	3,2934	39,548	2,513	,016	1,6162	14,9334
	[BMI_clust=4]	4,3332	3,8028	43,216	1,139	,261	-3,3348	12,0012
	[BMI_clust=5]	0	0
Lappen	Konstanter Term	67,8224	1,7002	38,766	39,892	<,001	64,3828	71,2619
	M_intervals	-1,5442	0,4038	432,046	-3,824	<,001	-2,3378	-0,7506
	M_intervals_sq	0,2328	0,0896	405,096	2,599	,010	0,0567	0,4089
	Tissue_t	39,9541	3,7191	50,078	10,743	<,001	32,4844	47,4239

Abkürzungen: Std.-Fehler: Standardfehler; df: Freiheitsgrade; Sig.: Signifikanz.

Die mittlere rHb an der Fingerbeere betrug bei Messbeginn 87,49 AU ($p <,001$). Diese sank pro 15 Minuten um -0,36 AU ($p = ,007$) und lag im letzten Messintervall bei 86,05 AU (98,35 % des Ausgangswertes, 86,05 / 87,49). Stratifiziert nach BMI-Kategorien war die rHb bei Patienten mit einem BMI von 30,0 bis 34,9 kg/m² [*BMI_clust* = 3] um 8,27 AU (+9,45 %, 8,27 / 87,49; $p = ,016$) höher als bei der Referenzgruppe mit einem BMI von 18,5 bis 24,9 kg/m² [*BMI_clust* = 5]. Bei den anderen BMI-Gruppen waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. Wurde der BMI der Patienten als Einflussfaktor berücksichtigt, so konnte der Anteil der interindividuellen Variabilität an der Gesamtvariabilität für die Daten der rHb an der Fingerbeere von 47,66 % [45,80 / (45,80 + 50,28)] auf 39,62 % [32,88 / (32,88 + 50,11)] gesenkt werden. 16,87 % (1 – 39,62 / 47,66) des rHb-Unterschieds von Patienten war durch diesen Faktor zu erklären.

Die mittlere rHb der freien Lappenplastik war im Vergleich zur Hand niedriger. Zu Beginn der Messung lag diese bei 67,82 AU ($p <,001$). Während die rHb der Hand im Beobachtungsverlauf linear abnahm, war bei der freien Lappenplastik eine nicht-lineare

Abnahme zu verzeichnen. Innerhalb der ersten 15 Minuten kam es zu einer Abnahme von -1,31 AU (-1,54 + 0,23; für $M_intervals$ $\beta = -1,54$, $p <,001$; für $M_intervals_sq$ $\beta = 0,23$, $p = ,010$). Im letzten Intervall betrug die gesamte Reduktion der rHb lediglich -2,48 AU [$4 * (-1,54) + 4^2 * 0,23$], sodass der Wert des letzten Messintervalls bei 65,52 AU (96,61 % des Ausgangswertes, 67,82 - 2,48) lag. Der abnehmende Verlauf der rHb flachte sich während einer Messung entsprechend exponentiell ab. Ein deutlicher und signifikanter Unterschied der rHb zeigte sich in der Gruppe, in der die O2C-Messung nicht auf kutanen Anteilen, sondern auf Muskelanteilen der freien Lappenplastik [$Tissue_t$] durchgeführt wurde. Die rHb lag hier im Mittel bei 107,77 AU (67,82 + 39,95; $\beta = -39,95$, $p <,001$). Im Vergleich zum exponentiellen Wachstumsmodell konnte durch eine Unterscheidung nach untersuchtem Gewebetyp die interindividuelle Variabilität von 81,84 % [$331,51 / (331,51 + 73,55)$] auf 49,34 % [$70,14 / (70,14 + 72,02)$] gesenkt werden. Obwohl dadurch 39,71 % ($1 - 49,34 / 81,84$) der Unterschiede zwischen Patienten erklärbar waren, bestand noch immer eine große Variabilität der Patientenwerte, welche durch keine anderen Regressoren zu erklären war.

3.4.4 Gewebe-Wasser-Index

Modellierungsschritte 1 bis 4

Der beschriebene Modellierungsprozess wurde ebenfalls zur Bestimmung der Dynamik des TWI der freien Lappenplastik durchlaufen. Simultane Messungen zur Hand wurden nicht durchgeführt. **Tab. 24** liefert eine Übersicht zum Vergleich der Kriterien der Anpassungsgüte zunehmend komplexerer Modelle.

Tab. 24. Anpassungsgüte sukzessiver Modelle für den Gewebe-Wasser-Index.

Modell	df	LAPPEN		
		-2LL	AIC	BIC
Random intercept-Modell	4	2296,067	2304,067	2320,762
Lineares Wachstumsmodell	5	2250,639	2260,639	2281,508
Exponentielles Wachstumsmodell	6	2238,431	2250,431	2275,474
Wachstumsmodell nach Studienarmen	8	2237,992	2253,992	2287,382
Wachstumsmodell nach Studienarmen mit ECLI	9	2237,095	2255,095	2292,659

Abkürzungen: *df*: Freiheitsgrade; *-2LL*: Devianz; *AIC*: Akaike-Informationskriterium; *BIC*: Schwarzsches Bayes-Informationskriterium; *ECLI*: exponentielle Cross-Level-Interaktion.

Die Dynamik des TWI innerhalb einer Messung war am besten durch eine Modellspezifikation mit exponentieller Wachstumskurve abzubilden ($\chi^2(2) = 2296,067 - 2238,432 = 57,635$, $p = <,001$). Eine Stratifizierung nach Studienarmen schlug sich in keiner zusätzlichen signifikanten Verbesserung der Anpassungsgüte an die TWI-Daten nieder ($\chi^2(2) = 2238,432 - 2237,992 = 0,440$, $p = ,803$). Ähnlich verhielt es sich für die koffeinspezifische exponentielle Cross-Level-Wechselwirkung [*M_intervals_sq* * *Caff*]. Im LRT zeigte sich, dass durch Hinzufügen dieses Parameters keine signifikante verbesserte Modellanpassung erreicht werden konnte ($\chi^2(3) = 2238,432 - 2237,095 = 1,337$, $p = ,720$). Weiterhin wurde das Modell aufgrund der zusätzlich benötigten Parameter für die höhere Komplexität bestraft, sodass ebenfalls die entropischen Informationskriterien höher ausfielen (für AIC $\Delta 2250,431 - 2255,095$; für BIC $\Delta 2275,474 - 2292,659$). Für die Beantwortung der primären Forschungsfrage wurde das exponentielle Wachstumsmodell mit Interventionsregressoren herangezogen (vgl. **Tab. 25**).

Tab. 25. Wachstumsmodell nach Studienarmen für den Gewebe-Wasser-Index.

Messort	Parameter	Schätzer	Std.-Fehler	df	T	Sig.	95% Konfidenzintervall	
							Untergrenze	Obergrenze
Lappen	Konstanter Term	54,3204	2,2651	38,878	23,982	<,001	49,7385	58,9024
	M_intervals	-1,5180	0,2964	382,646	-5,121	<,001	-2,1008	-0,9352
	M_intervals_sq	0,1557	0,0442	363,390	3,521	<,001	0,0687	0,2426
	Caff	1,2082	3,2174	37,360	,376	,709	-5,3087	7,7252
	M_intervals * Caff	-0,1102	0,1829	438,176	-,602	,547	-0,4697	0,2494

Abkürzungen: Std.-Fehler: Standardfehler; df: Freiheitsgrade; Sig.: Signifikanz.

Der Ausgangswert des TWI betrug bei Messbeginn 54,32 % ($p <,001$). Im Laufe der Messungen war in beiden Studiengruppen eine Abnahme des TWI zu beobachten, deren Funktion durch die Mikroregressoren [$M_intervals$] und [$M_intervals_sq$] zu beschreiben war und einen sich ändernden Verlauf zeigte. Im Messintervall 1 lag die mittlere Abnahme des TWI bei -1,36 % (-1,52 + 0,16; für $M_intervals$ $\beta = -1,52$, $p <,001$; für $M_intervals_sq$ $\beta = 0,16$, $p = <,001$), im Intervall 4 bei -3,52 % [$4 * (-1,52) + 4^2 * 0,16$]. Im Messverlauf von 60 Minuten war also eine Abnahme der TWI-Reduktion zu beobachten. Nach 60 Minuten lag der TWI der Kontrollgruppe bei 50,80 % (93,52 % des Ausgangswertes, $50,80 / 54,32$). Der Ausgangswert der Interventionsgruppe [$Caff$] wich nicht signifikant von dem der Kontrollen ab ($\beta = 1,21$, $p = ,709$). In dieser Gruppe wurde auch die Dynamik des TWI [$M_intervals * Caff$] nicht signifikant durch die Stratifizierung des Koffeingehalts im Kaffee beeinflusst ($\beta = -0,11$, $p = ,547$). Eine Darstellung prototypischer TWI-Wachstumskurven beider Studienarme findet sich in **Abb. 19**.

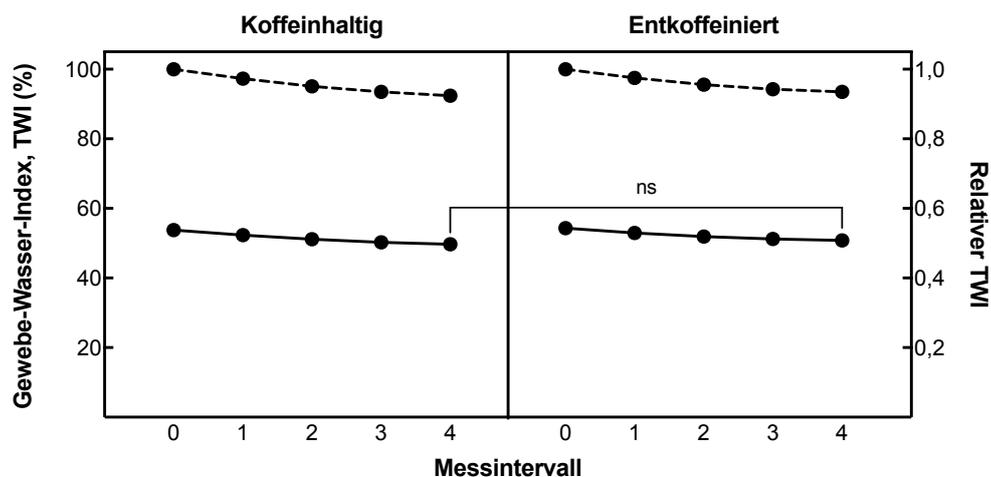


Abb. 19. Absolute und relative (gestrichelte Linie) Wachstumskurven für den TWI der freien Lappenplastik. Abkürzungen: ns: nicht signifikant.

Modellierungsschritt 5

Basierend auf dem exponentiellen Wachstumsmodell des TWI wurde eine bivariate Analyse durchgeführt, um Prädiktoren des postoperativen Lappenödems zu identifizieren. **Tab. 26** liefert eine Übersicht der Ergebnisse des Vergleichs mit dem Wachstumsmodell ohne zusätzliche Regressoren.

Tab. 26. Anpassungsgüte bivariater Modelle für den Gewebe-Wasser-Index.

Einflussgröße	df	LAPPEN		
		-2LL	χ^2	$P > \chi^2$
<i>T_day</i>	1	2229,906	8,525	,004
<i>T_day_sq</i>	2	2229,429	0,577 ^a	,490
<i>Gender</i>	1	2232,830	5,601	,018
<i>Age_clust</i>	2	2236,711	1,720	,423
<i>BMI_clust</i>	3	2237,520	0,911	,823
<i>Local</i>	3	2234,300	4,131	,248
<i>Tissue_t</i>	1	2237,131	1,300	,254
<i>HR_clust</i>	2	1875,098 ^b	3,900	,142
<i>RR_clust</i>	3	2233,695	4,736	,192
<i>aHT</i>	1	2235,974	2,457	,117
<i>Hyperlipoprot</i>	1	2238,430	0,001	,975
<i>Diabetes</i>	1	2237,776	0,655	,418
<i>PAD_CAD</i>	1	2238,211	0,220	,639
<i>Smoker</i>	1	2235,572	2,859	,091

Abkürzungen: *df*: Freiheitsgrade; *-2LL*: Devianz; χ^2 : Chi-Quadrat (Differenz der *-2LL* des bivariaten Modells und des Wachstumsmodells); *N/A*: nicht verfügbar.

^a Für diesen Devianztest wurde als Referenz die Devianz des Modells mit [*T_day*] herangezogen.

^b Zu 17 Messungen dieser Gruppe lagen keine Informationen zur Herzfrequenz vor.

Durch Berücksichtigung des postoperativen Verlaufes [*T_day*] und des Geschlechts [*Gender*] ließ sich eine optimierte Anpassung des Modells erzielen. Da in der Gruppe der Frauen 14 der Lappenplastiken am Stamm lokalisiert waren, in der Gruppe der Männer hingegen keine, erfolgte eine nach der Defektlokalisierung stratifizierte Subgruppenanalyse [*Gender * Local*]. Beide Modelle wurden vergleichend in **Tab. 27** gegenübergestellt.

Tab. 27. Anpassungsgüte finaler Wachstumsmodelle für den Gewebe-Wasser-Index.

Modell	df	LAPPEN		
		-2LL	χ^2	$P > \chi^2$
Modell mit T_{day} und <i>Gender</i>	8	2232,830	Referenz	Referenz
Modell mit T_{day} und Subgruppenanalyse für <i>Gender * Local</i>	13	2209,381	23,449	<,001

Abkürzungen: *df*: Freiheitsgrade; -2LL: Devianz; χ^2 : Chi-Quadrat (Differenz der -2LL beider Modelle).

Trotz der erhöhten Parameteranzahl, die zur Schätzung des Modells erforderlich wurden, konnte durch die Subgruppenanalyse eine erhöhte Anpassungsgüte des Modells erzielt werden. Alle im Modell enthaltenen Regressoren zeigten sich global signifikant (für T_{day} $p = ,004$; für *Gender* $p = <,001$; für *Local* $p = ,006$; für *Gender * Local* $p = ,031$). Der finale Modellierungsschritt war demzufolge erreicht. Die Schätzungen fester Parameter sind in **Tab. 28** dargestellt.

Tab. 28. Wachstumsmodell mit Prädiktoren für den Gewebe-Wasser-Index.

Messort	Parameter	Schätzer	Std.-Fehler	df	T	Sig.	95% Konfidenzintervall	
							Untergrenze	Obergrenze
Lappen	Konstanter Term	52,6563	2,1935	40,598	24,005	<,001	48,2251	57,0876
	M_intervals	-1,5847	0,2806	373,220	-5,647	<,001	-2,1365	-1,0329
	M_intervals_sq	0,1573	0,0443	362,203	3,551	<,001	0,0702	0,2444
	T_{day}	0,6122	0,2063	66,187	2,968	,004	0,2004	1,0241
	[Gender=0]	7,5347	3,9500	35,232	1,908	,065	-0,4822	15,5516
	[Gender=1]	0	0
	[Local=1]	-13,5636	7,2845	34,387	-1,862	,071	-28,3615	1,2342
	[Local=2]	-19,6932	7,2845	34,387	-2,703	,011	-34,4910	-4,8953
	[Local=3]	-3,5210	4,1021	35,353	-,858	,396	-11,8456	4,8036
	[Local=4]	0	0
	[Gender=0] * [Local=1]	28,7100	10,6185	34,424	2,704	,011	7,1405	50,2796
	[Gender=0] * [Local=2]	9,4727	9,4056	34,459	1,007	,321	-9,6323	28,5777
	[Gender=0] * [Local=3]	0	0
	[Gender=1] * [Local=1]	0	0
	[Gender=1] * [Local=2]	0	0
	[Gender=1] * [Local=3]	0	0

Abkürzungen: Std.-Fehler: Standardfehler; *df*: Freiheitsgrade; Sig.: Signifikanz.

Patientinnen mit Brustrekonstruktionen zeigten einen mittleren TWI von 52,66 % ($p < ,001$; $n = 14$). Ein signifikanter Unterschied bestand bei Patientinnen mit Rekonstruktionen im Bereich der oberen Extremität [$Local = 2$], hier war der TWI deutlich niedriger und lag initial bei 32,97 % ($52,66 - 19,69, \beta = 19,69, p = ,011; n = 1$). Eine Patientin mit Rekonstruktion im Kopf-Hals-Bereich [$Local = 1$] hatte einen mittleren TWI von 39,10 % ($52,66 - 13,56, p = ,071; n = 1$). Bei einer Defektdeckung an der unteren Extremität [$Local = 3$] nahm der TWI einen Wert von 49,14 % ($52,66 - 3,52, \beta = -3,52, p = ,396; n = 3$) an. Die Resultate beider Subgruppen waren nicht signifikant. Männer mit einer freien Lappenplastik an der unteren Extremität [$Gender = 0$] wiesen im Mittel einen höheren TWI von 60,19 % ($52,66 + 7,53, \beta = 7,53, p = ,065; n = 19$) auf. Bei Männern mit einer Rekonstruktion an der oberen Extremität [$Gender = 0 * Local = 2$] lag der TWI bei 60,98 % ($52,66 + 9,47, \beta = 9,47, p = ,321; n = 3$). Auch die Effekte in diesen Subgruppen waren nicht signifikant. Im Vergleich zur Referenzgruppe bestand jedoch ein signifikanter Unterschied bei Männern mit einer Rekonstruktion im Kopf-Hals-Bereich [$Gender = 0 * Local = 1$]. Der mittlere TWI war hier deutlich erhöht und betrug 81,37 % ($52,66 + 28,71, \beta = 28,71, p = ,011; n = 1$). Im Messverlauf einer Beobachtung war eine nicht-lineare Abnahme des TWI zu beobachten. Im ersten Messintervall lag diese bei -1,42 % ($-1,58 + 0,16$, für $M_intervals \beta = -1,58, p < ,001$; für $M_intervals_sq \beta = 0,16, p < ,001$). Über 60 Minuten kam es progressiv zu einer geringeren Abnahme des TWI, sodass die Wachstumskurve einen exponentiellen Verlauf annahm. Innerhalb einer Stunde kam es zu einer Gesamtreduktion des TWI von -3,76 % [$4 * (-1,58) + 4^2 * 0,16$] im Vergleich zum subgruppenspezifischen Ausgangswert. Weiterhin war eine konstante Zunahme des Lappenödems innerhalb der ersten sechs postoperativen Tage [T_day] zu beobachten. Für jeden weiteren postoperativen Tag kam es zu einem signifikanten linearen Anstieg des TWI um 0,61 % ($p = ,004$), sodass an POT 6 eine gesamte Zunahme von 3,05 % ($5 * 0,61$) zu verzeichnen war.

Mit Aufnahme von Informationen zum Beobachtungszeitpunkt [T_day], dem Geschlecht [$Gender$], der Defektlokalisierung [$Local$] und einer Stratifizierung innerhalb der Geschlechter [$Gender * Local$] trug die multivariate Analyse dazu bei, einen Teil der Gesamtvariabilität der TWI-Daten zu erklären. Durch diese Modellspezifizierung war der Anteil interindividueller Unterschiede an der Gesamtvariabilität von 77,78 % [$80,87 / (80,87 + 23,10)$] auf 67,56 % [$42,79 / (42,79 + 20,55)$] zu senken. Insgesamt

wurden 13,14 % (1 - 67,56 / 77,78) der TWI-Unterschiede zwischen Patienten durch die geschilderten Regressoren erklärt, während ein Großteil der interindividuellen Schwankungen weiterhin unbeantwortet blieb.

3.4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Kaffee zeigte keinerlei Auswirkungen auf den Blutfluss, die mikrovaskuläre Sauerstoffsättigung, den regionalen Hämoglobinwert oder den Gewebe-Wasser-Index. Obwohl es im Verlauf von 60 Minuten zu diskreten Veränderungen (<10 % des Ausgangswertes) kam, waren die Änderungen unabhängig vom Koffeingehalt und traten in beiden Studienarmen auf. Ebenfalls hatte der kutane Gewebetypus keinen Einfluss auf das Ausmaß der Änderungen. Obwohl sich die Messorte der applizierten O2C-Sonde unterschieden, wurde eine ähnliche relative Veränderung an nicht-behaartem, akralem (Fingerbeere) wie auch behaartem Hautgewebe (freie Lappenplastik) gemessen.

In den weiterhin durchgeführten multivariaten Analysen konnten für jeden der untersuchten Mikrozirkulationsparameter signifikante Einflussfaktoren identifiziert werden. Prototypische Mittelwerte des jeweiligen Messortes sind als Referenzwerte in **Tab. 29** dargestellt. Eine differenzierte Analyse der genannten Einflussfaktoren ist den Kapiteln 3.4.1 bis 3.4.4 zu entnehmen.

Tab. 29. Prädiktoren aller untersuchten Mikrozirkulationsparameter.

Parameter und Messort	Prototypischer Wert	Einflussfaktoren
Sauerstoffsättigung		
Fingerbeere	71,37 %	N/A
Freie Lappenplastik	37,42 %	Alter, Gewebetyp
Relative Hämoglobinmenge		
Fingerbeere	87,49 AU	BMI
Freie Lappenplastik	67,82 AU	Gewebetyp
Blutfluss		
Fingerbeere	212,02 AU	N/A
Freie Lappenplastik	39,23 AU	Bestehende arterielle Hypertonie, Gewebetyp
Gewebe-Wasser-Index		
Freie Lappenplastik	32,97 bis 81,37 % (Subgruppen)	Postoperativer Beobachtungszeitpunkt, Geschlecht, Defektlokalisierung

Abkürzungen: AU = arbitrary units; N/A: nicht verfügbar.

4 Diskussion

4.1 Einordnung in der Literatur

In dieser Studie wurden 42 Patienten eingeschlossen, um den möglichen Durchblutungskompromittierenden Effekt infolge eines postoperativen Konsums von Kaffee zu evaluieren. Im Fokus stand dabei der Einfluss von Koffein auf die postoperative Ruheperfusion der freien Lappenplastik. Dass 88 % der Studienteilnehmenden habituelle Kaffeetrinker waren, verdeutlichte die klinische Relevanz dieser Untersuchung. Shaughness *et al.* (2015) äußerten ähnliche Bedenken in anderen Szenarien mit mikrochirurgischen Gefäßanastomosen, beispielsweise bei Patienten mit Fingerreplantationen. Im Rahmen dieser Studie wurden daher simultan Daten an der Fingerbeere erhoben. Obgleich Unterschiede zu Patienten mit komplexen Handverletzungen bestehen, so konnte auf diese Weise für den deutlich höheren akralen Blutfluss Rechnung getragen werden. Weiterhin war durch eine Gegenüberstellung dieser Daten die Wirkung von Kaffee auf die Mikrozirkulation von unterschiedlichem Hautgewebe zu differenzieren. Eine mögliche abweichende Reaktion am Finger könnte auf Kompensationsmechanismen hindeuten, welche bei der freien Lappenplastik entweder physiologisch inexistent oder durch den operativen Eingriff gestört wären.

Um Einflüsse von pharmakologischen Substanzen auf die Mikrozirkulation besser verstehen zu können, wird für Untersuchungen oftmals die kutane Mikrozirkulation als Surrogatmodell herangezogen. Obwohl auch hier organspezifische Regulationsmechanismen existieren, sind dennoch grundsätzliche Aussagen zur Wirkung am Endothel, der glatten Gefäßmuskulatur und der kutanen Perfusion zu treffen. Abhängig von der Zielsetzung der Studie, gilt es jedoch methodische Unterschiede der kutanen Mikrozirkulationsmessung zu berücksichtigen. Vor allem bei physiologischen und pharmakologischen Fragestellungen werden oftmals ergänzende Maßnahmen durchgeführt, um vor Messbeginn eine maximale Vasodilatation oder -konstriktion zu induzieren. Dadurch gelingt eine Unterdrückung des Effektes physiologischer Regulationsmechanismen, sodass sich auf den vasoaktiven Effekt eines Agens oder Intervention schließen lässt. Eine Möglichkeit besteht in der Induktion einer

postokklusiven reaktiven Hyperämie (PORH) und gleichzeitiger Messung mittels LDF. Dazu wird eine Blutdruckmanschette an einer Extremität angelegt und auf suprasystolische Drücke aufgepumpt. Nach mehrminütiger Okklusion eines großen Extremitätengefäßes, wie beispielsweise der *Arteria brachialis*, wird erst eine Ischämie, nach Ablassen des Druckes eine reaktive Hyperämie forciert. Änderungen des gemessenen Blutflusses im Hautgewebe können dann Informationen zur Funktionsfähigkeit der kutanen Mikrozirkulation liefern (Cracowski und Roustit 2020). Verschiedene Forschungsgruppen wendeten diese Techniken isoliert oder kombiniert mit anderen Verfahren an, um Kaffee-induzierte Auswirkungen auf endothel- und neuronal-vermittelte mikrovaskuläre Signalwege an den Akren zu untersuchen (Melik *et al.* 2019; Merrill *et al.* 2019; Noguchi *et al.* 2015; Tesselaar *et al.* 2017).

Eine alternative Herangehensweise zur Evaluation des vasoaktiven Effektes einer Substanz besteht in der direkten Messung des Durchmessers einer großen Arterie, um nachfolgend auf den Blutfluss zu schließen. Oftmals wird dazu die *Arteria brachialis* herangezogen. Nach Applikation der zu untersuchenden Substanz (oral oder intravenös) wird auch hier zunächst eine Blutdruckmanschette am Oberarm platziert und eine PORH induziert, um neuronale Regulationsmechanismen auszuschalten und den direkten Effekt am Gefäßendothel zu untersuchen. Gleichzeitig erfolgt ultraschallgestützt die Bestimmung des arteriellen Gefäßdurchmessers. Im Rahmen der Hyperämie ist eine flussvermittelte Vasodilatation (*flow-mediated dilation*, FMD) zu beobachten, sodass die relative Zunahme des Gefäßquerschnittes ermittelt und mit dem Normwert verglichen werden kann. Eine Vielzahl von Studien untersuchte auf diese Weise die direkten vaskulären Effekte von Koffein und den in Kaffee enthaltenen bioaktiven Substanzen, wobei zwei Metaanalysen eine Übersicht bieten (Azad *et al.* 2021; Higashi 2019). Da der Blutfluss in der kutanen Mikrozirkulation hierbei jedoch nicht unmittelbar evaluiert wird, findet diese Technik wenig Anwendung im Forschungsfeld der rekonstruktiven Chirurgie. Auch Tesselaar *et al.* (2017) merkten an, dass im Rahmen der FMD die lokale Wirkung am Endothel eines Gefäßes der Makrozirkulation untersucht wird. Ergebnisse mögen zwar die Perfusion nachgeschalteter Gewebeabschnitte beeinflussen, spiegeln jedoch nicht den Nettoeffekt in der kutanen Mikrozirkulation wider.

Näher an der klinischen Fragestellung, ob Kaffee ein kritisches Perfusionsniveau von kutanem Gewebe begünstigt, sind hingegen Studien, welche den Effekt auf die Ruheperfusion untersuchen, da auf diese Weise auch physiologische Kompensationsmechanismen in der Evaluation berücksichtigt werden. Diesbezüglich wurde ein Einfluss von Koffein auf die basale Perfusion am Finger bislang nur in einer einzigen Studie an gesunden Probanden untersucht (Knight *et al.* 2015). Nach Kenntnis des Autors existieren nur zwei *in vivo*-Untersuchungen im Tiermodell, die die Auswirkung einer systemischen Gabe von Koffein auf die Mikroanastomose beleuchteten (Sakarya *et al.* 2019; Shaughness *et al.* 2016). Eine Studie widmete sich dem Einfluss einer systemischen Koffeingabe auf die Angiogenese und den kutanen Blutfluss nach Ischämie-Reperfusion im Verlauf von zwei Wochen, jedoch ebenfalls im Rattenmodell (Wang *et al.* 2021). Eine weitere Studie untersuchte die Auswirkung einer topischen Applikation von Koffein auf die Nekroserate von zufallsversorgten Lappenplastiken an der Ratte (Farrokhi *et al.* 2019). Lediglich eine prospektive Untersuchung mit drei Patienten setzte eine NIR-Spektroskopie ein, um die Sauerstoffsättigung bei autologen Brustrekonstruktionen nach dem Konsum von koffeinhaltigem oder entkoffeiniertem Kaffee zu evaluieren. Weitere Mikrozirkulationsparameter wurden dabei nicht näher erfasst (Kotha *et al.* 2019). Zum Zeitpunkt der Anfertigung stellt diese Arbeit somit die größte Studie dar, welche sich dieser Fragestellung annahm.

4.2 Überlegungen zu Methoden und Limitationen

4.2.1 Studienkollektiv

Alle Messungen wurden bei volljährigen Patienten eines Krankenhauses der III. Versorgungsstufe durchgeführt. Die Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren entsprach dem kardiovaskulären Risiko des Querschnitts der deutschen Bevölkerung in der Primärversorgung (Grammer *et al.* 2019). Entgegen der deutschen Referenzpopulation und der Kontrollgruppe waren Patienten der Interventionsgruppe jedoch grenzwertig adipös (Statistisches Bundesamt (Destatis) 2019). Studien zeigten, dass der BMI bei mikrochirurgischen Eingriffen nicht außer Acht zu lassen ist, da adipöse Patientinnen mit autologen Brustrekonstruktionen einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen sowie höheren Lappenverlusten unterliegen. Für Rekonstruktionen an anderen Defektlokalisationen zeigen sich die Komplikationsraten hingegen unbeeinflusst (Shin *et al.* 2016). Beim Vergleich der Komplikationsraten in beiden Studienarmen ergaben sich hinsichtlich der Komplikationsrate allerdings keine Unterschiede.

In der vorliegenden Patientenkohorte waren weder die Ursachen des Gewebedefekts noch die Art der lappenplastischen Versorgung auf eine spezifische Indikation oder ein Therapieverfahren beschränkt. Ebenso wurden Patienten, welche postoperative Komplikationen entwickelten und mikrochirurgisch revidiert werden mussten, zwar von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen, gemäß dem ITT-Prinzip wurden bereits erhobene Daten aber weiterhin in der statistischen Analyse berücksichtigt (Smith *et al.* 2021). Es kann von einer hohen externen Validität ausgegangen werden, sodass die Ergebnisse aus dem vorliegenden Studienkollektiv als repräsentativ für Patienten der rekonstruktiven Chirurgie zu werten sind.

4.2.2 Mikrozirkulationsmessungen

Um eine Vergleichbarkeit der Studienbedingungen zu gewährleisten, wurden die in „Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans“ vorgestellten Empfehlungen zur Durchführung von LDF-Messungen berücksichtigt (Cracowski *et al.* 2006). Alle Patienten wurden morgens untersucht. Patienten waren zu diesem Zeitpunkt bettlägerig, in einem vergleichbaren Ruhezustand und nüchtern. Auf diese Weise konnten Verzögerungen des klinischen Alltags weitgehend vermieden, zum anderen die erforderliche Akklimatisierungszeit reduziert werden. Weiterhin konnte so von der Krauchi und Wirz-Justice (1994) berichtete Einfluss der zirkadianen Variabilität auf die kutane Mikrozirkulation minimal gehalten werden. Kardiovaskuläre Parameter wurden vor dem Versuchsaufbau mit maximalem Abstand zu den Mikrozirkulationsmessungen erfasst. Da eine kurzfristige Steigerung des Blutflusses bereits nach 1-sekündiger Oberarmokklusion beschrieben ist (Kolbenschlag *et al.* 2017), wurden Blutdruckmessungen während der Untersuchung bewusst unterlassen.

Für den Konsum des Kaffees wurde ein Zeitfenster von fünf Minuten festgelegt, welches ebenfalls der Akklimatisierung an die Studienumgebung diene. Während diesem Zeitraum konnten sich Messwerte der applizierten O₂C-Sonden stabilisieren, da sowohl die nicht-dominante Hand als auch die Extremität der Lappenplastik immobilisiert wurden. Obgleich theoretisch bereits zu diesem Zeitpunkt Effekte von Kaffee vorstellbar wären, sind diese aufgrund der Pharmakokinetik von Kaffee und Koffein eher zu vernachlässigen. Gemäß Nehlig (2018) sind maximale Wirkspiegel erst nach 30 bis 120 Minuten zu beobachten. Weiterhin zielte die Studie primär auf eine Messung des dynamischen Effektes von Koffein ab, sodass Werte in Relation zur individuellen Baseline evaluiert wurden. Da in der vorliegenden Studie ein Beobachtungszeitraum über 60 Minuten stattfindet, sind jedoch keine Prognosen zu Perfusionsänderungen ableitbar, die über diese Dauer hinausgehen. Die Pharmakokinetik von Koffein berücksichtigend, wurde in vergleichbaren Studien ein ähnliches Zeitfenster gewählt (Knight *et al.* 2015; Melik *et al.* 2019; Merrill *et al.* 2019; Noguchi *et al.* 2015; Tesselaar *et al.* 2017).

Im Vergleich verschiedener Körperlokalisationen konnte in LDF-Messungen der höchste Blutfluss an den Fingerkuppen nachgewiesen werden (Krug 2006), weshalb diese

Lokalisation in der vorliegenden Studie als Referenzlokalisationen verwendet wurde. Sollte es nach Kaffeeconsum zu einer Abnahme des Blutflusses kommen, so wäre dann von einer stärkeren absoluten und entsprechend sensitivieren Flow-Änderung auszugehen. Die stärkere basale Perfusion von nicht-behaarter Haut ist primär auf die Funktion der Akren und ihre mikrovaskuläre Anatomie sowie Regulationsmechanismen zurückzuführen. Wie auch die Fußsohlen spielen die Handflächen eine unterstützende Rolle in der Temperaturregulierung. Im Vergleich zur behaarten Haut zeigt sich hier eine höhere Anzahl von Schweißdrüsen (Sato *et al.* 1989) und afferenter Nervenendigungen (Greenfield 1963). Weiterhin wird diese Funktion maßgeblich durch die Präsenz von arteriovenösen Anastomosen (AVAs) vermittelt (Hodges *et al.* 2019; Sato *et al.* 1989). Obwohl sich aufgrund der Aktivität der AVAs temperaturabhängig teils deutliche Schwankungen des Blutflusses an der Fingerbeere ergeben, gelten endotheliale Reaktivitätstests am Zeigefinger dennoch als reproduzierbar (Roustit *et al.* 2010). Um die Reliabilität der Ergebnisse jedoch weiter zu erhöhen, wurde auf eine neutrale Raumtemperatur (22 bis 24 °C) während der Untersuchung geachtet, es erfolgte jedoch keine Temperatur-Standardisierung der LDF-Sonden.

Obgleich die freie Lappenplastik zumindest initial von neuronalen Regulationsmechanismen der kutanen Mikrozirkulation beraubt ist und an behaarter Haut keine AVAs zu identifizieren sind, existiert dennoch lokalisationsabhängig und personenspezifisch eine ausgeprägte räumliche Variabilität der Kapillardichte (Braverman 2000; Cracowski und Roustit 2020). Eine Reproduzierbarkeit von nicht-provozierten LDF-Messungen wurde bei identischer Sondenpositionierung an Stirn, Fingerbeere und medialer Seite des Unterschenkels angegeben (Shi *et al.* 2014). Am Unterarm war hingegen selbst bei standardisierter Positionierung der LDF-Sonde über verschiedene Tage hinweg intraindividuell eine deutliche Variabilität des Blutflusses festzustellen (Dawson *et al.* 2015; Roustit *et al.* 2010). Obwohl eine Fotodokumentation erfolgte, um eine äquivalente Positionierung zu ermöglichen, sind Änderungen von Flow-Daten der freien Lappenplastik vor diesem Hintergrund zu interpretieren, weshalb keine Auswertung für den Wochenverlauf [T_{day}] erfolgte. Bei einer Vasokonstriktion der zuführenden Arterie wäre hingegen vor allem die Veränderung des Blutflusses innerhalb einer Messung relevant, um eine adäquate Risikoabschätzung vornehmen zu können. Im Kontext der LDF-Messungen dienten mehrmalige Beobachtungen primär der erhöhten

Reproduzierbarkeit der Reaktion von Lappengewebe auf Kaffee, um über Messwiederholungen die statistische Power zu erhöhen.

In der Studie wurden sowohl freie fasziokutane Lappenplastiken als auch myokutane und Muskellappenplastiken untersucht. Da bei Letzteren keine fixierte Applikation der O2C-Sonde möglich war, traten bei diesen Patienten mehr Messartefakte auf. Diese wurden im Rahmen der definitiven Datenanalyse bereinigt, weiterhin wurde der Typus des untersuchten Gewebes durch den Makroregressor [*Tissue_t*] berücksichtigt. Während die kombinierten Laser-Doppler-Weißlichtspektrometrie nur punktspezifisch arbeitet und sich daraus die oben beschriebene Problematik der lokalisationsabhängigen Reproduzierbarkeit ergibt, ist mittels HSI eine kontaktlose und großflächige Untersuchung von Gewebe möglich. Selbst Muskellappenplastiken können auf diese Weise komplikationslos und benutzerfreundlich beobachtet werden. Die generierten Perfusionsbilder stellen jedoch lediglich Momentaufnahmen des Zustandes der Mikrozirkulation dar, sodass im Gegensatz zum O2C-Gerät zwar reproduzierbar longitudinal, aber nur diskontinuierliche Daten erhoben werden können. Weiterhin ist keine unmittelbare Erfassung des Blutflusses möglich. Insgesamt erwiesen sich beide Messgeräte nach Minimierung äußerer Störfaktoren über den Beobachtungszeitraum von einer Stunde als reliabel. Beide Verfahren wurden in Beobachtungsstudien bei Patienten mit freien Lappenplastiken mit einer Überwachungsdauer von bis zu 72 Stunden erfolgreich angewendet (Möllhoff *et al.* 2022a; Pruijboom *et al.* 2022).

4.2.3 *Statistische Analyse*

In der vorliegenden Arbeit wurden Längsschnittdaten aus 60-minütigen Beobachtungen ausgewertet, um ein Urteil zum dynamischen Effekt von Koffein treffen zu können. Traditionell kommt bei einer derartigen Datenstruktur eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen zum Einsatz. In Interventionsstudien ist die primäre Gemeinsamkeit von Patienten jedoch oftmals auf die Zuordnung zu einem Studienarm beschränkt, während subjektspezifische Charakteristika innerhalb eines Studienarms oft deutlich inhomogen sind. Kuzon *et al.* (1996) wiesen im *Annals of Plastic Surgery* veröffentlichten Artikel „The Seven Deadly Sins of Statistical Analysis“ darauf hin, konfundierende Einflussfaktoren in der Datenanalyse zu berücksichtigen. Statt einer ANOVA sollte oftmals auf eine Kovarianzanalyse (*analysis of covariance*, ANCOVA) zurückgegriffen werden, um Regressoren im Modell zu berücksichtigen und reliable Schlüsse ziehen zu können. Oftmals sind die Voraussetzungen zur Anwendung dieser Verfahren der Regressionsanalyse allerdings nicht erfüllt, sodass komplexere statistische Modellierungen wie HLM erforderlich werden (Liu *et al.* 2012). In den letzten Jahren finden HLM insbesondere im Bereich der Medizin zunehmenden Einzug (Boisgontier und Cheval 2016). Dennoch findet dieses Verfahren in der Plastischen Chirurgie bislang nur selten Anwendung. Wurden die Suchbegriff-Kombinationen „plastic surgery“ und „mixed effect OR model“ bzw. „ANOVA OR ANCOVA“ verglichen, so ergab sich mit Stand vom 18.09.2022 lediglich ein Verhältnis von 1:8,5.

Obwohl AN(C)OVA mit Messwiederholungen angewandt werden können, um Daten im zeitlichen Verlauf zu analysieren, fehlt die Möglichkeit zur Abbildung von erneuten Beobachtungen desselben Subjektes. Im vorliegenden Experiment wurden Patienten bis zu dreimal untersucht, sodass um jeden Patienten eine Cluster aus Beobachtungen entstand, entsprechend einem geschachtelten Design mit zwei Ebenen (Galbraith *et al.* 2010). Da hierarchisch höher gelegene Messwiederholungen zu korrelierten Fehlern führen, sind diese *a priori* von den Annahmen einer Regressionsanalyse ausgeschlossen (Aarts *et al.* 2014). Bei allen untersuchten Mikrozirkulationsparametern überschritt die ICC den Grenzwert von 0,25, weshalb ein Erfordernis der Modellierung mehrerer Ebenen, ergo HLM, bestand. Ein Ignorieren dieser Schachtelung würde zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit führen, fälschlicherweise auf einen statistisch signifikanten Effekt zu

schließen (Fehler erster Art, α) als durch das Signifikanzniveau (normalerweise $\alpha = ,05$) definiert (Walsh 1947). Abhängig von der Anzahl der Messwiederholungen und dem Ausmaß der Korrelation (ICC) kann dies zu einem Anstieg der α -Fehlerrate bis zu $\alpha = ,80$ führen (Aarts *et al.* 2014). Weiterhin erlauben HLM insgesamt eine deutlich vielseitigere Datenanalyse als AN(C)OVA mit Messwiederholungen, was insbesondere bei prospektiv klinischen Studien mit ITT-Studiendesign sinnvoll erscheint. Wesentliche Vorteile liegen hierbei in der Codierung einer kontinuierlichen Zeitvariable, Modellierung von Cross-Level-Interaktionen, einer möglichen Anpassung der Fehlerkovarianzstruktur der Messwiederholungen (Mikroresiduen) sowie dem flexiblen Umgang mit fehlenden Datenpunkten. Tutorials und methodische Aspekte finden sich an anderer Stelle in der Literatur beschrieben (Baltes-Götz 2020; Brown und Prescott 2015; Field 2017; Heck *et al.* 2014; Hox *et al.* 2018; Shek und Ma 2011).

Als alternative Herangehensweise zur Auswertung von kontinuierlichen Längsschnittdaten können ebenfalls gruppenbasierte statistische Verfahren herangezogen werden (Albert 1999; Senn *et al.* 2000). In der Regel erfolgt dies über die Berechnung von gruppenspezifischen Mittelwerten, welche in einem zweiten Schritt im Rahmen parametrischer Tests miteinander verglichen werden können. So ließe sich der Mittelwert aller Ausgangswerte des Messintervalls t_0 von Patienten der Interventionsgruppe mit dem Mittelwert der Messintervalle t_1 , t_2 , t_3 oder t_4 vergleichen. Selbes Verfahren könnte angewandt werden, um t_0 , t_1 , t_2 , t_3 und t_4 beider Studienarme zu vergleichen. Obgleich dieses Verfahren valide und zulässig wäre, gingen Informationen zu Änderungen innerhalb der Beobachtungen verloren (Galbraith *et al.* 2010). Subgruppenspezifische Charakteristika würden in dieser Analyse hingegen nicht berücksichtigt werden. Ebenfalls müsste auf einem niedrigerem Signifikanzniveau getestet werden (Bonferroni-Korrektur), um das Risiko eines Fehler erster Art zu minimieren (Ranstam 2019). Weiterhin würde eine Schachtelung der Datenstruktur missachtet werden – vorausgesetzt alle verfügbaren Beobachtungen sollten in der Analyse berücksichtigt werden. Abhängig von der ICC und der Anzahl der Beobachtungen müsste bei einer gruppenbasierten Analyse eine Abnahme der statistischen Power von bis zu 40 % im Vergleich zu HLM in Kauf genommen werden (Aarts *et al.* 2014; Raudenbush 1997).

Da bislang keine vergleichbaren Perfusionsdaten für freie Lappenplastiken existieren, war keine *a priori* Poweranalyse für einzelne Effekte durchführbar. Aus demselben Grund war ebenfalls kein Grenzwert für Unterlegenheit festzulegen. Kritische Perfusionswerte sind für das O2C-Gerät beschrieben (Krug 2006), bislang existiert jedoch kein Konsensus bezüglich einer Interpretation der Daten der TIVITA® Tissue (Lindelauf *et al.* 2022). Bei klinisch relevanten Veränderungen der erhobenen Parameter war unter Anwendung des dargestellten Studiendesigns jedoch eine Signifikanz in der statistischen Analyse zu erwarten.

4.3 Interpretation der Ergebnisse

Zur Quantifizierung eines vasoaktiven Effektes in der kutanen Mikrozirkulation wird am häufigsten der Blutfluss als Zielparameter herangezogen, da dieser unmittelbar durch eine Veränderung des Gefäßdurchmessers beeinflusst wird. Um den Blutdruck-bereinigten Einfluss einer Substanz oder Intervention auf den Flow zu untersuchen, kann alternativ die kutane Gefäßleitfähigkeit (*cutaneous vascular conductance*, CVC) ermittelt werden. Diese berechnet sich als Quotient aus dem mikrovaskulären Flow und dem arteriellen Mitteldruck (*mean arterial pressure*, MAP) (Cracowski *et al.* 2006). Der erste und umfangreichste Abschnitt dieses Kapitels widmet sich daher den Auswirkungen von Kaffee auf den mikrovaskulären Blutfluss. Dynamische Änderungen der weiterhin erhobenen Mikrozirkulationsparameter sind in erster Linie abhängig von der mikrovaskulären Perfusion und als solche phänomenal zu interpretieren. Diese werden im zweiten Abschnitt erläutert. Im dritten und letzten Abschnitt wird der explorative Anteil der Studie im Kontext aktueller Literatur interpretiert.

4.3.1 Effekte von Kaffee und Koffein auf die mikrovaskuläre Perfusion

Entgegen unserer Hypothese war an beiden Lokalisationen über den Verlauf einer Stunde eine signifikante, lineare Abnahme des Flow festzustellen. Diese unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen beiden Studienarmen und trat unabhängig von der enthaltenen Koffeindosis im Kaffee auf. Obwohl signifikante interindividuelle Schwankungen zwischen den Patienten vorlagen, lag der tiefste Flow-Wert der Fingerkuppe, als auch der freien Lappenplastik nach 60 Minuten bei mehr als 90 % des Ausgangswertes und lag weiterhin im Bereich der Referenzwerte von operativ nicht-manipuliertem Gewebe (Krug 2006). Nur bei einem Patienten des Studienkollektivs kam es infolge operationsbedingter postoperativer Komplikationen zu einem vorzeitigen Studienausscheiden. Da dieser Patient entkoffeinierten Kaffee erhielt, scheidet Koffein als möglicherweise begünstigende Ursache aus.

Wirkung auf die kutane Perfusion und das mikro-/makrovaskuläre Gefäßendothel

Die Ergebnisse der Arbeit decken sich mit denen einer Studie, welche ebenfalls den Ruhe-Blutfluss am Finger untersuchte und eine vergleichbare relative, jedoch nicht signifikante ($p = ,097$), Flussminderung 60 Minuten nach Kaffeekonsum (100 mg Koffein) feststellte (Knight *et al.* 2015). Eine signifikante Abnahme des Blutflusses an der Zehe nach 200 mg Koffein war auch von Merrill *et al.* (2019) mittels Puls-Plethysmographie nachzuweisen. Werte wurden hier nicht berichtet. Weiterhin erfolgte in beiden Studien kein Vergleich mit einem entkoffeinierten Produkt. Überschneidend mit den vorliegenden Ergebnissen konnten Noguchi *et al.* (2015) ebenfalls in beiden Studienarmen einen vergleichbaren relativen Rückgang des Blutflusses nach 75 Minuten feststellen. Gegensätzlich zu von uns beobachteten Messergebnissen, beschrieben die Autoren allerdings einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Diese Inkongruenz der Ergebnisse ist am ehesten auf die angewendete statistische Methodik (ANOVA) zurückzuführen, welche Mittelwerte von zwei Gruppen verglich, anstatt individuelle Wachstumskurven zu ermitteln.

Dennoch finden sich in der Literatur ebenfalls mindestens zwei Untersuchungen, welche darauf hindeuten, dass Koffein zu einer Abnahme des Blutflusses an der Fingerkuppe führen würde. Melik *et al.* (2019) konnten nach koffeinhaltigem Kaffee (200 mg) einen stärkeren Rückgang des Nagelfalz-Flow nachweisen. Obwohl Tesselaar *et al.* (2017) analog zum Versuchsablauf der vorliegenden Arbeit Kaffeekapseln desselben Herstellers (78 mg Koffein) verwendeten, kam es in der Interventionsgruppe insbesondere nach 30 Minuten zu einer verstärkten Reduktion der CVC. Nach 60 Minuten war diese zwei- bis dreimal stärker als nach entkoffeiniertem Kaffee. Eine direkte Übertragung dieser Ergebnisse auf den Blutfluss ist allerdings nicht möglich, da die CVC ebenfalls Änderungen im Blutfluss berücksichtigt. Die Autoren beschrieben in der Interventionsgruppe einen Anstieg des MAP, in der Kontrollgruppe hingegen einen Abfall. Die Differenz der CVC beider Studienarme fällt unter diesen Umständen entsprechend größer aus als der von uns erfasste Flow-Unterschied. Die Ursache dieser gegenläufigen Ergebnisse mag im Studienkollektiv begründet liegen. In beiden Studien bestanden diese aus jungen, gesunden, nicht-rauchenden, normalgewichtigen Probanden und unterschieden sich somit wesentlich von den untersuchten Patienten der vorliegenden Arbeit. Der Bias von zumeist wenig repräsentativen Studienpopulationen wurde bereits in Metaanalysen zum Einfluss von Kaffee und Koffein auf die mikro- und makrovaskuläre Endothelfunktion beschrieben (Azad *et al.* 2021; Higashi 2019). Um einen möglichen Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren zu detektieren, wurde eine Subgruppenanalyse für den Fingerkuppen-Blutfluss durchgeführt. Signifikante Effekte, wodurch diese widersprüchlichen Ergebnisse zu begründen wären, waren jedoch nicht nachzuweisen.

Studien, welche anstatt der kutanen Mikrozirkulation die Auswirkung auf die makrovaskuläre Funktion mittels FMD untersuchten, gelangten ebenfalls zu keinem Konsens. Die Metaanalyse von Higashi *et al.* (2019) deutete eher auf einen vasodilativen Effekt von Koffein hin. Azad *et al.* (2021) differenzierten in ihrer Metaanalyse zwischen einem kurz- und einem langfristigen Einfluss von Kaffee auf die Endothelfunktion und die arterielle Steifigkeit. Obwohl hinsichtlich des langfristigen Einflusses keine Tendenz geäußert werden konnte, zeigten sich positive akute Effekte auf die Endothelfunktion im Sinne einer Vasodilatation und folglich Flussteigerung. Dies bestätigte sich weiterhin in verfügbaren FMD-Studien, welche adipöse Patienten mit einem BMI von 25,0 bis

34,9 kg/m² (Pavao *et al.* 2022), arteriellem Blutdruck im Bereich von 130/85 bis 159/99 mmHg (Kajikawa *et al.* 2019) oder koronarer Herzerkrankung untersuchten (Shechter *et al.* 2011).

Einen möglichen Erklärungsansatz lieferten Kajikawa *et al.* (2019), welche zeigten, dass Unterschiede in der biochemischen Zusammensetzung von Kaffee die Wirkung am Endothel beeinflussen können. Insbesondere relevant ist hierbei das Wechselspiel von CGAs als Antioxidantien und oxidativen Substanzen, darunter vor allem das Röstprodukt Hydroxyhydroquinon (HHQ) (Suzuki *et al.* 2008). Die Gruppe wies nach, dass Kaffee (69 mg Koffein) mit (1) einer hohen Konzentration von CGAs, aber niedriger Konzentration von HHQ zu einer verstärkten Vasodilatation führte. Bei Kaffee mit (2) einem hohen Gehalt von HHQ oder (3) einer geringen Konzentration beider Stoffe war dieser Effekt hingegen nicht zu beobachten. Da die Koffeinmenge in allen drei Szenarien ähnlich war, wurden die vasodilatativen Effekte primär auf die Konzentrationsunterschiede der weiteren Phytokeimponenten zurückgeführt (Kajikawa *et al.* 2019). Bereits in anderen Studien wurde für Kaffee mit niedrigem Gehalt an HHQ eine blutdrucksenkende Wirkung beschrieben (Ochiai *et al.* 2009; Yamaguchi *et al.* 2008). Eine zentrale Rolle spielen vor allem die in Kaffee enthaltenen Antioxidantien, insbesondere bei einem Zustand der vaskulären Inflammation. Dass Inflammationszustände im Rahmen einer Arteriosklerose über Freisetzung von reaktiver Sauerstoffspezies (*reactive oxygen species*, ROS) zur Endotheldysfunktion führen, ist bereits an anderer Stelle ausführlich beschrieben (Ross 1999). Über komplexe Mechanismen kommt es hierbei zur reduzierten Bioverfügbarkeit von Stickstoffoxid (*nitrogen oxide*, NO), einem potenten Vasodilatator (Higashi *et al.* 2009). Insbesondere in klinischen Szenarien können Antioxidantien in Kaffee womöglich eine Reduktion von ROS bewirken und damit eine Endothel-, ergo NO-abhängige Vasodilatation begünstigen.

Relevanz im Kontext der Mikrochirurgie und Rekonstruktiven Chirurgie

Da diese Arbeit erstmals untersuchte, wie sich Kaffee auf die mikrovaskuläre Perfusion von freien Lappenplastiken auswirkt, sind keinerlei Vergleiche mit aktueller Literatur möglich. Studien zur Wirkung von Koffein in der Mikrochirurgie existieren dennoch. So konnte am Rattenmodell gezeigt werden, dass 60 Minuten nach intraperitonealer Injektion von Koffein (40 mg Koffein pro kg Körpergewicht) weder an der intakten, noch an der anastomosierten Mikroanastomose (Gefäßdurchmesser 0,7 bis 1,0 mm) eine signifikante Koffein-induzierte Änderung des Blutflusses auftrat (Shaughness *et al.* 2016). In einem weiteren Tierversuch wurde gezeigt, dass eine perioperative systemische Gabe (25 mg Koffein pro kg Körpergewicht) zu einer nicht signifikanten Änderung des Gefäßdurchmessers führte, während bei lokaler Applikation von Koffein (30 mg Koffein) eine deutliche und signifikante Vasodilatation der Mikroanastomose (Gefäßdurchmesser 0,55 bis 0,84 mm) erzielt werden konnte. Die Autoren beschrieben weiterhin starke spasmolytische Effekte bei topischer Anwendung von Koffein (Sakarya *et al.* 2019). Entsprechend scheint Koffein im Kontext mikrochirurgischer Eingriffe, zumindest bei lokaler Anwendung, zu einer Gefäßerweiterung zu führen.

Mindestens zwei Studien konnten *in vitro* bei Anwendung von Koffein *in vitro* eine Vasodilatation erzielen. Hatano *et al.* (1995) gelang es an der isolierten Rattenaorta einen Endothel-abhängigen Mechanismus nachzuweisen, der über gesteigerte cytosolische Calcium-Spiegel zu einer Aktivierung der NO-Synthase und Freisetzung von NO führte. Weiterhin erfolgt in glatten Gefäßmuskelzellen (*vascular smooth muscle cells*, VSMCs) Endothel-unabhängig eine Hemmung des Abbaus von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP), einem Botenstoff-Molekül, das ebenfalls zur Relaxation der VSMCs beiträgt. Montes *et al.* (2009) konnten dies ebenfalls an der menschlichen *Arteria mammaria interna* bestätigen. Die registrierte Vasodilatation erfolgte jedoch unabhängig von einer vorhandenen Endothelschicht, sodass Endothel-abhängige Mechanismen zwar zur Vasodilatation beisteuern mögen, aber wahrscheinlich nicht hauptverantwortlich seien.

Bei all diesen Studien gilt es zu beachten, dass die Wirkung von isoliertem Koffein untersucht wurde und applizierte Dosen physiologische Konzentrationen zum Teil

deutlich überschritten. Weiterhin untersuchten die dargestellten Studien die Effekte von Koffein auf größere Gefäße. Dem gegenüber stehen die vasokonstriktiven Effekte von Koffein, welche primär auf die Blockade von Adenosinrezeptoren an VSMCs zurückzuführen (Sattin und Rall 1970) und gewebeabhängig sind (Echeverri *et al.* 2010). Kompetitiv inhibiertes und ungebundenes Adenosin (Conlay *et al.* 1997) kann diese Wirkung zentral über eine Erhöhung des Sympathikotonus und nachgeschaltete systemische Mechanismen verstärken (Biaggioni *et al.* 1987; Robertson *et al.* 1978). Die Gesamtwirkung von Koffein ist entsprechend als eine Balance aus vasokonstriktiven und -dilatativen Effekten anzusehen (Umemura *et al.* 2006). Um eine Risikobewertung für den Einfluss von Koffein auf die freie Lappenplastik vornehmen zu können, ist ein besseres Verständnis dieser Mechanismen relevant, da eine Änderung des Gefäßdurchmessers der Mikroanastomose die Perfusion des nachgeschalteten Lappengewebes unmittelbar beeinflusst.

Darüber hinaus ist im Kontext der Mikrochirurgie ebenfalls der Einfluss des stattgehabten I/R-Schadens zu berücksichtigen, der in den bislang dargestellten Studien keine Erwähnung fand. Ähnlich wie bei der Atherosklerose kommt es im Rahmen des I/R-Schadens zu einem lokalen Inflammationszustand (Ballestín *et al.* 2018) mit Bildung von ROS (Wu *et al.* 2018) sowie reduzierten Bioverfügbarkeit von NO (Blebea *et al.* 1996; Wang *et al.* 1997). Schädigungen des Glykokalyx, einer dem gesunden Endothel aufsitzenden mikrovaskulären Hüllschicht (Alphonsus und Rodseth 2014), sind bereits nach kurzen Phasen der Ischämie beschrieben und treten bei freiem mikrovaskulärem Gewebetransfer unvermeidbar auf. Ein Kapillarleck, Leukozytenadhäsion, Ödembildung und eine verstärkte Thrombozytenaggregation sind die Folge (Chappell *et al.* 2007). Lappenteilverluste oder Fettnekrosen sind als klinische Komplikationen des I/R-Schadens beschrieben (Coriddi *et al.* 2022). Grundsätzlich scheinen sich behaartes (Extremitäten) und unbehaartes Hautgewebe (Akren) hinsichtlich ihrer Kompensationsmechanismen nach stattgehabtem I/R-Schaden zu unterscheiden. So konnte gezeigt werden, dass unbehaartes Hautgewebe (Unterarm) nach 20-minütiger Okklusion in nachfolgenden endothelialen Reaktivitätstests nur mit verminderter Vasodilatation reagieren konnte. An den Akren waren diese Effekte hingegen nicht zu beobachten, was die Autoren am ehesten auf den unterschiedlichen anatomischen Aufbau mit höherer Kapillardichte, AVAs und neuralen Mechanismen zur Temperaturregulation

zurückführten. Infolge des erhöhten Baseline-Flow können angefallene Metabolite beschleunigt abtransportiert und eine Leukozytenadhäsion am Endothel reduziert werden (McGarr *et al.* 2018). Anzumerken ist, dass sowohl bei freien Gewebetransfers als auch Fingerreplantation zumindest primär keine intakte neuronale Regulation vorhanden ist. Verschiedene Ansätze existieren, um die Folgen des I/R-Schadens zu reduzieren. Bisher zeigte sich bei Patienten mit autologen Brustrekonstruktionen jedoch kein Verfahren als überlegen (Coriddi *et al.* 2022). Eine Übersichtsarbeit fasst erste Erfolge der Anwendung von Glucocorticoiden, Albumin und Heparin zur Schadensreduktion am Glykokalyx zusammen (Alphonsus und Rodseth 2014). Weiterhin konnten Antioxidantien, darunter NO, in Tiermodellen zur Regeneration des Glykokalyx nach I/R-Schaden beitragen (Bruegger *et al.* 2008). Ein ähnlicher Ansatz wurde mit der systemischen Gabe von L-Arginin (Substrat) und Isoformen der NO-Synthase (Enzym) zur verstärkten Produktion von NO verfolgt, um auf diese Weise eine Verbesserung der Überlebensrate von Lappenplastiken zu ermöglichen (Gazyakan *et al.* 2020; Gazyakan *et al.* 2021).

Dass die antioxidative Wirkung von Kaffee neben Phytokeimponenten zu großem Teil auf Koffein zurückzuführen ist, ist in der Literatur bereits extensiv beschrieben (Higashi 2019; Hu *et al.* 2019). Auf dieser Basis wurde eine weitere Studie im Rattenmodell durchgeführt, die sich die antioxidativen Wirkmechanismen von Koffein zu eigen machte, um die lokale Bioverfügbarkeit von NO zu erhöhen und das postoperative Therapieergebnis der Lappenplastik zu verbessern. So illustrierten Farrokhi *et al.* (2019), dass bei topischer Applikation auf zufallsversorgten Lappenplastiken nach 7 Tagen eine signifikant höhere Konzentration von NO, induzierbarer NO-Synthase sowie eine reduzierte Lappennekrose nachzuweisen waren. Einer weiteren Forschergruppe gelang es in einer umfangreichen Arbeit am Tiermodell mit induziertem I/R-Schaden positive Effekte einer 14-tägigen systemischen Gabe physiologischer Dosen von Koffein nachzuweisen. So konnte eine schnellerer postoperativer Wiederanstieg des Blutflusses und immunhistochemischer Angiogenesemarker erzielt werden. Weiterhin zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion des Nekroseareals des ischämischen Muskelgewebes (Wang *et al.* 2021). In einem anderem Tiermodell führte eine lokale Applikation von Koffein zur signifikanten Reduktion des mikrovaskulären Narbengewebes der Mikroanastomose. Bei systemischer Gabe zeigten sich hierbei jedoch keine signifikanten Unterschiede zur Referenzgruppe (Sakarya *et al.* 2019).

Vergleich der kutanen mikrovaskulären Perfusion von Finger und freier Lappenplastik

In der vorliegenden Studie konnte unsere Hypothese, dass Kaffee bzw. die enthaltene Koffeindosis zu keiner Reduktion der mikrovaskulären Perfusion führte, nur teilweise bestätigt werden.

So konnte im Vergleich zur Referenzgruppe keine verstärkte Abnahme des Blutflusses nach dem Konsum von koffeinhaltigem Kaffee (78 mg) festgestellt werden. Da die meisten der Patienten habituelle Kaffeetrinker waren, untermauert dies die Ergebnisse von Corti *et al.* (2002). Hier wurde bei habituellen Kaffeetrinkern zwar eine verstärkte Aktivierung des autonomen Nervensystems beschrieben, dies ging jedoch ohne gleichzeitige Erhöhung des peripheren vaskulären Widerstandes einher. Am ehesten ist dies auf die Toleranzentwicklung der Adenosinrezeptor-Blockade zurückzuführen (Echeverri *et al.* 2010). Infolge der chronischen Blockade kommt es zur kompensatorischen Steigerung der Adenosinrezeptor-Dichte (Green und Stiles 1986), um wieder eine erhöhte Verfügbarkeit von freien Adenosinrezeptoren zu ermöglichen. Systemische vasokonstriktive Effekte werden demzufolge aufgehoben. Blutflusssteigernde Effekte, wie in der FMD-Literatur (Azad *et al.* 2021; Higashi 2019; Kajikawa *et al.* 2019; Pavao *et al.* 2022) oder bei Anwendung von Koffein Modellen beschrieben (Hatano *et al.* 1995; Montes *et al.* 2009; Sakarya *et al.* 2019; Wang *et al.* 2021), konnten nicht beobachtet werden.

Dennoch kam es an beiden Messorten zu einer signifikanten, jedoch minimalen Abnahme des Blutflusses, die sich nicht zwischen den Studienarmen unterschied. Es müssen also Effekte bestanden haben, welche a) unabhängig von der verabreichten Koffeindosis waren, b) sich nicht zwischen behaarter und unbehaarter Haut unterschieden, und c) nicht neuronal vermittelt wurden, da der Lappen denerviert war.

Obwohl plausible Erklärungsansätze existieren, sind diese aufgrund von Limitationen der Arbeit nicht zu beweisen. Es erfolgte keine biochemische Analyse des verabreichten Kaffees. Aussagen bezüglich der Menge enthaltener Phyto­komponenten können also nicht getroffen werden. Womöglich können diese für die geringfügige Reduktion des Blutflusses verantwortlich gemacht werden. Ebenfalls kommt eine mögliche Kreislaufzentralisierung mit Reduktion der peripheren Durchblutung nach dem Konsum

eines Heißgetränktes infrage. Weitere Kontrollgruppen mit Patienten, welche dieselbe in Wasser gelöste Koffeinmenge oder nur warmes Wasser erhielten, hätte womöglich Rückschlüsse, jedoch keine Randomisierung mehr zugelassen. Eine dritte Erklärung für das Absinken des Flow liefert womöglich eine im Messverlauf abnehmende Kreislaufaktivität. Patienten wurden zwar alle morgens untersucht und waren vor den Messungen bettlägerig. Das Niveau der physiologischen Ruhe sollte daher grundsätzlich vergleichbar gewesen sein. Um die Studie in das klinische Setting einzubetten, wurden nach Versuchsaufbau eine Zeit von fünf Minuten für das Einstellen einer Baseline gewählt. Möglicherweise fand darüber hinaus allerdings eine weitere Reduktion der Kreislauffunktion statt, beispielsweise durch Einschlafen mancher Patienten während der Messungen. Da zur Vermeidung von Bewegungsartefakten und externen Störfaktoren im Messverlauf keine weiteren Kontrollen der Kreislauffunktion durchgeführt wurden, kann hierzu keine Aussage getroffen werden.

4.3.2 *Dynamik sekundärer Mikrozirkulationsparameter*

Ähnlich zum Blutfluss waren die weiteren untersuchten Mikrozirkulationsparameter unabhängig vom Koffeingehalt in Kaffee.

Parallel zur linearen Abnahme des Blutflusses kam es ebenfalls zum linearen Rückgang der SO₂ an der Fingerbeere. Dies war am ehesten auf eine stärkere Sauerstoffextraktion infolge des reduzierten Blutflusses zurückzuführen. Auch an der Lappenplastik war ein Rückgang der SO₂ festzustellen, welche jedoch erst nach Elimination des nicht-signifikanten Einflussfaktors Koffein signifikant war. Zu beachten ist, dass die untersuchten Lappenplastiken allesamt vital waren und zum Zeitpunkt der Untersuchungen keine Hinweise auf interventionsbedürftige Komplikationen bestanden. Dies bestätigt die Ergebnisse von Kotha *et al.* (2019), welche in einem ähnlichen Versuchsaufbau ebenfalls keinen relevanten Rückgang der kutanen Sauerstoffsättigung mittels 6- bis 8-stündigem Monitoring mit NIR-Spektroskopie bei Konsum von koffeinhaltigem Kaffee (100 mg Koffein) nachweisen konnten. Der stärkste Rückgang trat hier nach entkoffeiniertem Kaffee (-6 % des Ausgangswertes) auf.

Analog zur SO₂ ist die linear abnehmende rHb an der Fingerkuppe auch als Ergebnis des reduzierten Flow mit unweigerlich verminderter Kapillarfüllung zu sehen. Im Gegensatz dazu erfolgte die Reduktion der Kapillarfüllung an der Lappenplastik schneller als an der Hand und näherte sich im Verlauf einer Stunde dem linearen Trend an. Berücksichtigend, dass die gesamte Perfusion der freien Lappenplastik von einem einzelnen Gefäß abhängig ist und Lappengewebe hinsichtlich von Kompensationsmechanismen eingeschränkter ist als die akrale Haut, scheint diese Dynamik nachvollziehbar.

Demselben Trend folgte der TWI. Parallel zur reduzierten Kapillarfüllung ist eine Abnahme des intravasalen hydrostatischen Druckes und ein geringerer Übertritt von Flüssigkeit in den extravasalen Raum die Konsequenz. Es kommt zu einer reduzierten Menge des interstitiellen Gewebewassers.

4.3.3 Identifizierte Prädiktoren der kutanen Mikrozirkulation

Gewebe der freien Lappenplastik: Muskel- versus Haut

Die Geschichte des Einsatzes von Muskelgewebe zur Rekonstruktion von Gewebedefekten reicht mittlerweile mehr als 100 Jahre zurück. Als Erstbeschreiber gilt Tanzini (1906) mit dem Einsatz einer gestielten myokutanen *Musculus latissimus dorsi*-Lappenplastik zur Brustrekonstruktion. Heute können Muskel- oder myokutane Lappenplastiken ebenfalls als freie mikrovaskuläre Gewebetransfers durchgeführt werden und haben aufgrund ihrer Anatomie Vorteile gegenüber fasziokutanen Lappenplastiken ohne Muskelanteile. Muskelgewebe verfügt über eine deutlich stärker ausgeprägtes Kapillarnetz als Hautgewebe (Thornton und Gosman 2004), was sich ebenfalls in einem signifikant höheren rHb und Flow niederschlägt, wie auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt. Infolge der stärkeren Durchblutung zeigen Lappenplastiken mit Muskelanteilen eine beschleunigte Wundheilung (Gosain *et al.* 1990), sind resistenter gegenüber bakterieller Kontamination (Chang und Mathes 1982) und daher bei infizierten Wunden wie zum Beispiel Osteomyelitiden besonders geeignet (Byrd *et al.* 1985). Das dichtere Kapillarnetz ist für Muskelgewebe unabdingbar, da quergestreifte Skelettmuskulatur bei Kontraktion seine metabolische Aktivität steigert und auf eine deutlich höhere Blutversorgung angewiesen ist als Hautgewebe. Dies schlägt sich ebenfalls in den hauptverantwortlichen Mechanismen nieder, die diese Mikrozirkulationssysteme zur Regulation ihres Blutflusses einsetzen. Während die Perfusion der kutanen Mikrozirkulation primär unter Kontrolle sympathischer Vasokonstriktoren steht (Cracowski und Roustit 2020; Thornton und Gosman 2004), wird der Blutfluss im Muskelgewebe vor allem über die Akkumulation von Stoffwechselprodukten reguliert, die im Rahmen der Muskelkontraktion anfallen (Murrant *et al.* 2021; Thornton und Gosman 2004).

Gemäß dieser metabolischen Hypothese wäre bei Muskelgewebe eine niedrigere kapillarvenöse Sauerstoffsättigung als bei Hautgewebe zu erwarten. Paradoxerweise zeigte sich in unseren Messungen von muskulären Lappenanteilen hingegen eine erhöhte SO₂, was die Ergebnisse von Möllhoff *et al.* (2022b) bekräftigte. Als mögliche Ursachen dieser erhöhten SO₂ mutmaßten die Autoren eine höhere Sauerstoffzufuhr oder alternativ eine

höhere Sauerstoffausschöpfung bei fasziokutanen Lappenplastiken. Einen weiteren Erklärungsansatz liefert der inhärente Funktionsverlust dieser freien Muskellappenplastiken. Im Rahmen der Lappenhebung kommt es zu einer Denervation des Gewebes. Im Gegensatz zu freien fasziokutanen Lappenplastiken, welche lediglich mit einem Verlust der sympathisch-induzierten Vasokonstriktion reagieren (Cracowski und Roustit 2020), verlieren denervierte Muskellappen ebenfalls die fundamentale Funktion der Kontraktion und mechanischen Kraftausübung (Cohen *et al.* 2015). Insbesondere innerhalb der ersten zwei Wochen nach Denervation ist eine deutliche Gewebeatrophie (Kauhanen *et al.* 1998) mit beschleunigter Aktivität des mitochondrialen Abbaus (Mitophagie) und Abnahme der Mitochondrienzahl zu beobachten (Yang *et al.* 2020). Im Rahmen der Mitophagie reduziert sich die metabolische Leistung des Muskels (Ji und Yeo 2019; Spinelli und Haigis 2018). Obwohl das Gewebe für seine metabolische Leistung verhältnismäßig überperfundierte ist, nimmt der Bedarf der Sauerstoffextraktion weiter ab und die SO₂ zeigt sich erhöht. Studien, welche die prä- und postoperative SO₂ denervierter und innervierter Lappenplastiken vergleichen, könnten hier gegebenenfalls weitere Hinweise liefern.

Trotz der beobachteten höheren SO₂ weisen freie Muskellappen eine geringere Ischämietoleranz auf als freie fasziokutane Lappenplastiken (Oksman *et al.* 2018; Wolff und Stiller 1993). Am ehesten ist davon auszugehen, dass die höhere lokale SO₂ freier Muskellappen eher eine Sauerstoffreserve für Minuten als für Stunden darstellt. Zu diskutieren ist, ob es durch die fehlende Muskelinnervation zu verstärkten Auswirkungen des I/R-Schadens mit Mitophagie, reduziertem zellulären Metabolismus, Anfall von ROS und Muskelschädigung kommt. Eine ähnliche Kausalkette wird für den I/R-Schaden nach stattgehabtem Myokardinfarkt diskutiert (Yang *et al.* 2019). Um das postoperative Therapieergebnis zu erhöhen, kann die Rekonstruktion stattdessen als freien myokutane Lappenplastik geplant werden. In der Literatur werden hier höhere Raten erfolgreicher Revisionen angegeben als bei Rekonstruktionen mit reinen Muskellappenplastiken. Als mögliche Ursache wird ein vereinfachtes Lappenmonitoring mit früherem Erkennen von Komplikationen dargestellt (Dat *et al.* 2017; Park *et al.* 2018; Stranix *et al.* 2018).

Patientenalter

Im untersuchten Studienkollektiv zeigte sich bei Lappenplastiken von unter 40-Jährigen eine signifikant höhere SO₂ als bei älteren Patienten. Ein ähnlicher Zusammenhang konnte am Finger nicht identifiziert werden. Da hier komplexere und intakte Zirkulationsverhältnisse bestehen, ist am ehesten von unbeeinflussten Kompensationsmechanismen auszugehen, sodass mögliche Einflüsse eines höheren Alters oder kardiovaskulärer Risikofaktoren, zumindest bei physiologischer Ruhe, maskiert werden. Im Gegensatz dazu ist die freie Lappenplastik insbesondere in den ersten postoperativen Tagen von der Perfusion der Mikroanastomose abhängig. Erst im Verlauf bilden vaskuläre Verbindungen zur der Empfängerstelle, welche nach etwa vier Wochen einen Abschluss erreichen (Hoopes 1976) und zur Autonomie des Lappens beitragen (Granzow *et al.* 2015). Durch Ogrin *et al.* (2005) wurde bei unter 40-jährigen, gesunden Probanden ebenfalls eine erhöhte perkutane Sauerstoffsättigung beschrieben. Diese Beobachtung konnte jedoch lediglich bei einer Sensortemperatur von 44 °C beobachtet werden, sodass die Autoren eine Aktivierung sensibler Nervenfasern schlussfolgerten. Da freie Lappenplastiken im Rahmen des operativen Prozedere denerviert werden, ist dieser Mechanismus in der vorliegenden Studienpopulation eher auszuschließen. Weiterhin wurde bei den von Ogrin *et al.* durchgeführten Messungen die arterielle anstatt der kapillarvenösen Sauerstoffsättigung bestimmt. Eine alternative Begründung liefern Jonasson *et al.* (2022), die bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren ein PORH-Manöver durchführten und dabei eine reduzierte mikrovaskuläre Sauerstoffsättigung registrierten. Obwohl in der vorliegenden Arbeit kardiovaskuläre Risikofaktoren nicht als Prädiktoren der SO₂ identifiziert werden konnten, sind überlappende Effekte mit einem höheren Patientenalter vorstellbar. An dieser Stelle soll erneut auf die Ergebnisse von Metaanalysen hingewiesen werden, die illustrierten, dass ein höheres Patientenalter keinen unabhängigen Einflussfaktor der Erfolgsrate freier Lappenplastiken darstellt (Grammatica *et al.* 2015; Ustun *et al.* 2017). Im Studienkollektiv zeigte sich weiterhin, dass die SO₂ der Lappenplastiken bei unter 40-Jährigen den Referenzwerten der Hebestelle entsprach. Es muss also explizit von einer höheren SO₂ bei jüngeren Patienten gesprochen werden, welche wir entweder auf einen geringeren Stoffwechselbedarf oder höhere Sauerstoffversorgung zurückführen.

Arterielle Hypertonie

Gemäß dem Hagen-Poiseuille-Gesetz ist neben dem Gefäßradius ebenfalls der Perfusionsdruck für das Maß des Blutflusses in einem Gefäß ausschlaggebend (Nocke *et al.* 2014). Obwohl der Blutdruck der Patienten vor Messbeginn keinen unabhängigen Prädiktor des Flows darstellte, zeigten Patienten mit einer vorbekannten arteriellen Hypertonie dennoch einen signifikant höheren Flow in der Lappenplastik als Patienten ohne diesen kardiovaskulären Risikofaktor. Dieser Zusammenhang war nicht an der Fingerkuppe zu beobachten. Ähnliche Kompensationsmechanismen, wie bereits für den Einfluss des Patientenalters auf die SO₂ beschrieben, können auch hier bestehen. Dass eine arterielle Hypertonie zur endothelialen Dysfunktion führt, ist bereits vielerorts beschrieben (Contreras *et al.* 2000; Ferroni *et al.* 2006). Höhere Drücke werden nötig, um über Steigerung des Blutflusses eine suffiziente Sauerstoffversorgung zu gewährleisten (Jung *et al.* 2013). Entsprechend konnte bei den untersuchten Patienten mit arterieller Hypertonie keine Änderung der SO₂ nachgewiesen werden. Grundsätzlich kann klinisch davon ausgegangen werden, dass vitales Lappengewebe suffizient perfundiert ist. Ein über dieses Niveau hinaus erhöhter Blutfluss impliziert nicht zwangsläufig eine verbesserte postoperative Regeneration oder geringere Inzidenz von Komplikationen. Auch in einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass eine höhere Blutdruckeinstellung oder ein Einsatz von Vasodilatoren das klinische Therapieergebnis bei Patienten mit freien Lappenplastiken nicht verbesserte (Sigaux *et al.* 2017). Aktuelle Forschung zielt häufig auf eine Verbesserung des Blutflusses der Lappenplastik ab. Wahrscheinlich ist die Reduktion des I/R-Schadens jedoch ein relevanter, bislang in der Literatur unterrepräsentierter Ansatz, der zur Verbesserung des Therapieergebnisses berücksichtigt werden sollte (Coriddi *et al.* 2022).

Body-Mass-Index

Der BMI der Patienten wurde als einziger unabhängiger Einflussfaktor aller Mikrozirkulationsparameter der Fingerbeere identifiziert. So zeigte sich bei adipösen Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² ein signifikant höherer rHb als in der Gruppe der normal- oder präadipösen Patienten. Dass in der Gruppe der Patienten mit einem BMI ≥ 35 kg/m² keine Signifikanz erreicht wurde, ist am ehesten auf die Gruppengröße ($n = 4$) zurückzuführen. An früherer Stelle wurde bereits auf die Funktion der Thermoregulation der unbehaarten Haut und deren anatomischen Aufbau eingegangen (vgl. Kapitel 4.2.2). Unterschiede der Temperaturwahrnehmung und physiologischen Reaktion für verschiedene Geschlechter (Kingma und Lichtenbelt 2015), Alter (Schellen *et al.* 2012) und den Ernährungszustand sind bereits in der Literatur beschrieben (van Marken Lichtenbelt *et al.* 2004). Für adipöse Personen wurde weiterhin eine erhöhte metabolische Wärmeproduktion nachgewiesen. Da Fettgewebe bei diesen Menschen als Isolationsschicht fungiert, wird an den Akren, Körperstellen mit einem geringen Anteil von Fettgewebe, eine verstärkte Wärmeabgabe erforderlich (Katić *et al.* 2017). Obwohl das Patientenalter und Geschlecht in unserer Studie nicht als unabhängige Faktoren einer verstärkten Kapillarrekutierung nachgewiesen werden konnten, so deutete eine höhere rHb darauf hin, dass bei Menschen mit höherem BMI mehr AVAs in die Mikrozirkulation eingebunden werden als bei Normalgewichtigen. Infolge der verstärkten Rekrutierung von Kapillaren kommt es zu einem höheren Blutfluss, was sich klinisch häufig in geröteten Händen äußert (Mori *et al.* 2017). Entgegen der Erwartung konnte eine Erhöhung des Blutflusses in dieser Patientengruppe nicht nachgewiesen werden. Dies ist am ehesten auf die im Vergleich zur rHb höhere interindividuelle Variabilität des Flows zurückzuführen. Bei größerer Gruppengröße wäre das erforderliche Signifikanzniveau vermutlich zu erreichen.

4.3.4 Postoperatives Ödem der freien Lappenplastik

Eine Schwellung ist nach freiem mikrovaskulären Gewebetransfer regelmäßig zu beobachten und kann im postoperativen Verlauf zu Schmerzen oder sogar späten sekundären Ischämie mit Schädigung der Lappenplastik führen (Heymans *et al.* 2004; Kolbensschlag *et al.* 2019). Pathophysiologisch spielen der reduzierte Lymphabfluss (Slavin *et al.* 1997), histologische Umbauprozesse in der Lappenplastik (Kauhanen *et al.* 1998) sowie genetische Veränderungen eine zentrale Rolle (Ballestín *et al.* 2018). Im Rahmen des I/R-Schadens kommt es zur Schädigung des Glykokalyx (Bruegger *et al.* 2008) und inflammatorischen Aktivität im Lappengewebe. Eine Schwellung der Endothelzellen, die progressive Zunahme der Vasodilatation, erhöhte Kapillarpermeabilität und Übertritt von Flüssigkeit ins Interstitium sind die Folge. Es entsteht ein Lappenödem (Eisenhardt *et al.* 2012).

Dass eine Quantifizierung des Lappenödems, die über die deskriptive klinische Beschreibung hinausgeht, wünschenswert wäre, wurde bereits von anderen Autoren beschrieben (Möllhoff *et al.* 2022b). An dieser Stelle setzt die TIVITA® Tissue an, mit deren Hilfe über eine Bestimmung des TWI ebenfalls das Gewebeödem zu erfassen ist. Während die Datenerhebung in der vorliegenden Studie etwa 18 Stunden postoperativ begann und als Ausgangswert herangezogen wurde, haben andere Studien den TWI im frühen postoperativen Zeitraum untersucht. Dies ist relevant, da infolge der pathophysiologischen Prozesse innerhalb der ersten 24 Stunden der größte Zuwachs des Lappenödems zu erwarten ist (Hoopes 1976). Grambow *et al.* (2018) konnten dies zunächst am Rattenmodell bestätigen. Patientenstudien beschrieben den stärksten Anstieg bei Rekonstruktionen im Kopf-Hals-Bereich (Thiem *et al.* 2021b) und DIEP-Lappenplastiken innerhalb von 8 Stunden (Pruimboom *et al.* 2022). Eine andere Forschungsgruppe konnte im 7-tägigen Verlauf nur noch geringere Änderungen nachweisen (Schulz *et al.* 2021; Schulz *et al.* 2020). Bei malperfundierten Lappenplastiken wurden insgesamt geringere TWI-Werte detektiert (Schulz *et al.* 2021; Schulz *et al.* 2020; Thiem *et al.* 2021b). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei allen verfügbaren Studien lediglich eine deskriptive Beschreibung der Daten oder eine gruppenbasierte statistische Analyse erfolgte. Eine reliable Aussage zur Ödemdynamik ist entsprechend nur eingeschränkt möglich.

Die vorliegende Arbeit ist die erste Studie, welche Einflussfaktoren des postoperativen Ödems bei freien Lappenplastiken untersuchte. Es konnte gezeigt werden, dass sich vom ersten bis zum sechsten postoperativen Tag ein linear zunehmendes Ödem entwickelte. Annahmen über den darüberhinausgehenden Verlauf können nicht getroffen werden. Für kardiovaskuläre Risikofaktoren war dabei kein signifikanter Einfluss nachzuweisen. Insgesamt konnte ein wesentlicher Einfluss des Geschlechtes dargestellt werden, wobei Männer höhere Werte aufwiesen ($p = ,065$). Darüber hinaus bestanden signifikante Unterschiede für Lappenplastiken an verschiedenen Defektlokalisation bei beiden Geschlechtern. Bei Frauen war das Ödem bei Lappenplastiken an der oberen Extremität signifikant geringer ausgeprägt als nach Brustrekonstruktionen. Ebenfalls schien es im Kopf-Hals-Bereich zu einer geringeren Schwellung zu kommen, wobei hier keine Signifikanz erreicht werden konnte ($p = ,079$). Dies ist nur nachvollziehbar, sobald berücksichtigt wird, dass Arme stärker mobilisiert werden als Mammae. Lappenplastiken des Kopf-Hals-Bereiches liegen hingegen oberhalb des Herzniveaus, sodass geringere Stauungsphänomene zu erwarten waren. Weiterhin waren Lappenplastiken an diesen Lokalisationen in der Regel kleiner als solche am Stamm oder der unteren Extremität. Dies ist nur plausibel, wenn berücksichtigt wird, dass mit steigender Größe der Lappenplastik das Volumen stärker ansteigt als die Zirkumferenz. Bei größeren Lappenplastiken wirkt die Unterbrechung des Lymphflusses also stärker als bei kleineren Lappenplastiken. Es konnten hingegen keine Unterschiede der Ödemausprägung von Brustrekonstruktionen und Lappenplastiken der unteren Extremität festgestellt werden. Zu beachten ist hier, dass Patienten mit Weichteilrekonstruktion der unteren Extremität für den gesamten Zeitraum immobilisiert waren und das betroffene Bein durchwegs hochgelagert wurde. Obgleich es bei Männern insgesamt zu stärkeren Ödemen kam als bei Frauen, bestanden innerhalb dieser Gruppe keine Unterschiede an den Extremitäten. Trotz eines signifikanten Ergebnisses wurde von einer differenzierten Interpretation des geschlechtsspezifischen Unterschiedes bei Kopf-Hals-Rekonstruktionen aufgrund der Fallzahl von $n = 1$ abgesehen.

4.4 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit sollte der akute Einfluss von Kaffee und Koffein auf die Mikrozirkulation von Lappenplastiken und der Fingerbeere beurteilt werden. An beiden Lokalisationen konnte zwar eine signifikant reduzierte Perfusion nachgewiesen werden, diese war jedoch unabhängig vom Koffeingehalt. Es wurde bewusst eine Tasse Kaffee mit moderatem Koffeingehalt verabreicht, um klinisch relevante Daten zu generieren. Aus den vorliegenden Ergebnissen lässt sich nicht schlussfolgern, dass Koffein grundsätzlich keine Effekte auf die Perfusion im Lappengewebe habe – gegebenenfalls ist eine deutliche Wirkung beim Konsum höherer Dosen möglich. Da die pharmakologische Wirkung von Kaffee nicht nur auf den Inhaltsstoff Koffein zurückzuführen ist, sondern darüber hinaus weitere Phytokomponenten in Kaffee enthalten sind, können diese womöglich für die beobachtete Änderung verantwortlich gemacht werden. Auch eine Kreislaufzentralisierung nach Konsum eines Heißgetränkes kommt infrage. Als Ursache für den Rückgang des Blutflusses kann ebenfalls eine zunehmende Kreislaufinaktivität in Betracht gezogen werden, da Patienten während der Messungen vereinzelt einschliefen. Dies sind Umstände, die in klinischen Studien unvermeidbar sind, aber imstande sein können Ergebnisse zu beeinflussen.

Nichtsdestotrotz bewegen sich die beobachteten Änderungen in einem Bereich, der zwar eine statistische Signifikanz erbrachte, von einer relevanten klinischen Veränderung ist allerdings nicht zu sprechen. Patienten, welche koffeinhaltigen Kaffee konsumierten, zeigten keine erhöhte Gesamtprävalenz lappenspezifischer Komplikationen. Da die Dynamik der erhobenen Messparameter an beiden erfassten Messorten vergleichbar war, ist von derselben pathophysiologischen Wirkungsweise an den Akren auszugehen. Aus Sicht des Verfassers besteht kein Grund zur postoperativen Kaffeerestriktion nach freier mikrovaskulärer Lappenplastik.

5 Zusammenfassung

Die Technik des freien mikrovaskulären Gewebetransfers ist mittlerweile ein integrativer Bestandteil der Rekonstruktiven Chirurgie zur Wiederherstellung von Weichteildefekten. Obwohl die Erfolgsrate bei über 95 % liegt, sind postoperative Komplikationen aufgrund teils schwerwiegender Konsequenzen gefürchtet. Eine Reduktion des postoperativen Risikos ist daher ein zentrales Anliegen von Mikrochirurgen und Patienten und bietet viele Ansatzpunkte, wobei insbesondere die Optimierung der Lappenperfusion in der Literatur eine große Beachtung findet. Es wird mitunter diskutiert, ob Alltagsgewohnheiten wie der Konsum von Kaffee negative Auswirkungen zeigen können. Zumeist wird die vasokonstriktive Wirkung des im Kaffee enthaltenen Koffeins als Argument ins Feld geführt, in deren Folge es zu einer reduzierten Durchblutung des Lappengewebes käme. Obgleich eine Vielzahl von Studien die Effekte von Kaffee und Koffein auf das kardiovaskuläre System untersucht haben, fehlen bislang Studien, die prospektiv und randomisiert die klinische Wirkung am Patienten überprüfen.

Die vorliegende Arbeit schließt diese Lücke, indem freie Lappenplastiken von 42 Patienten eines Krankenhauses der Maximalversorgung hinsichtlich des dynamischen Effektes von Kaffee und Koffein longitudinal untersucht wurden. Patienten wurden randomisiert einem der beiden Studienarme zugeordnet und erhielten vor Beginn der Messungen entweder koffeinhaltigen oder entkoffeinierten Kaffee. Zur Quantifizierung des Effektes kamen zwei postoperative Monitoringinstrumente zum Einsatz, welche sich aufgrund ihres breiten Einsatzes in der Plastischen Chirurgie klinisch, als auch im Forschungskontext bewährt haben. Ein kontaktlos arbeitendes hyperspektrales Bildsystem und ein Weißlicht-Laser-Doppler-Photospektrometer, das eine kontinuierliche Datenerfassung erlaubt. Da ein möglich kompromittierender Einfluss der Perfusion für Fingerreplantationen beschrieben ist, wurden parallel dazu Daten an der Fingerbeere erhoben. Zur statistischen Analyse wurden gemischt lineare Modelle erstellt, um individuelle Wachstumskurven zu ermitteln. Eine multivariate Analyse wurde durchgeführt, um im Studienkollektiv unabhängige Prädiktoren zu identifizieren.

Beide Studiengruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Auswirkungen von Kaffee auf die erfassten Mikrozirkulationsparameter. In der Interventionsgruppe bestand

keine erhöhte Inzidenz von postoperativen Komplikationen. Obgleich in beiden Studienarmen innerhalb des Beobachtungszeitraumes von einer Stunde eine Abnahme aller Mikrozirkulation beobachtet werden konnte, so lag diese bei $<10\%$ und zeigte keinerlei klinische Korrelate. Als mögliche Auslöser kommen im Kaffee enthaltene Phytokomponenten, eine Kreislaufzentralisierung nach dem Konsum eines Heißgetränks oder eine zusätzliche Reduktion der Kreislaufaktivität durch die strikte Ruhe während der Messungen infrage.

Auch wenn es infolge des Studiendesigns möglich war statistische Signifikanzen zu erbringen, fehlte bei den beschriebenen Änderungen jedoch eine klinische Relevanz. Kaffee mit einem moderaten Koffeingehalt zeigte keine relevanten negativen Auswirkungen auf die Perfusion von Patienten mit freiem mikrovaskulärem Gewebetransfer. Patienten mit einem Wunsch des Kaffeekonsums sollte dieser daher nicht vorenthalten werden.

In der Arbeit wurde aus Gründen der besseren Lesbarkeit ausschließlich die männliche Form verwendet. Sie bezieht sich auf Personen aller Geschlechter.

6 Literaturverzeichnis

- AARTS E, VERHAGE M, VEENVLIET JV, DOLAN CV and VAN DER SLUIS S (2014) A solution to dependency: using multilevel analysis to accommodate nested data. *Nat Neurosci* 17: 491-496.
- AIKEN LS and WEST SG (1991) *Multiple regression: Testing and interpreting interactions*, Newbury Park, Sage Publications.
- ALBERT PS (1999) Longitudinal data analysis (repeated measures) in clinical trials. *Stat Med* 18: 1707-1732.
- ALDERMAN AK, WILKINS EG, LOWERY JC, KIM M and DAVIS JA (2000) Determinants of patient satisfaction in postmastectomy breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 106: 769-776.
- ALPHONSUS CS and RODSETH RN (2014) The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia* 69: 777-784.
- ALSTADHAUG KB, OFTE HK, MULLER KI and ANDREOU AP (2020) Sudden Caffeine Withdrawal Triggers Migraine-A Randomized Controlled Trial. *Front Neurol* 11: 1002.
- ARNAUD MJ (1993) Metabolism of caffeine and other components of coffee. In: GARATTINI S (Hrsg.) *Caffeine, Coffee and Health*. New York: Raven Press.
- ARNAUD MJ (2011) Pharmacokinetics and metabolism of natural methylxanthines in animal and man. *Handb Exp Pharmacol* 200: 33-91.
- AZAD BJ, HESHMATI J, DANESHZAD E and PALMOWSKI A (2021) Effects of coffee consumption on arterial stiffness and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr* 61: 1013-1026.
- BALLARIN M, FREDHOLM BB, AMBROSIO S and MAHY N (1991) Extracellular levels of adenosine and its metabolites in the striatum of awake rats: inhibition of uptake and metabolism. *Acta Physiol Scand* 142: 97-103.
- BALLESTÍN A, CASADO JG, ABELLÁN E, VELA FJ, ÁLVAREZ V, USÓN A *et al.* (2018) Ischemia-reperfusion injury in a rat microvascular skin free flap model: A histological, genetic, and blood flow study. *PLoS One* 13: e0209624.
- BALTES-GÖTZ B 2020. Analyse von hierarchischen linearen Modellen mit SPSS. Trier: Zentrum für Informations-, Medien- und Kommunikationstechnologie (ZIMK) an der Universität Trier.
- BARBERIO M, COLLINS T, BENCTEUX V, NKUSI R, FELLI E, VIOLA MG *et al.* (2021) Deep Learning Analysis of In Vivo Hyperspectral Images for Automated Intraoperative Nerve Detection. *Diagnostics* 11: 1508.
- BEAUVOIT B, EVANS SM, JENKINS TW, MILLER EE and CHANCE B (1995) Correlation between the light scattering and the mitochondrial content of normal tissues and transplantable rodent tumors. *Anal Biochem* 226: 167-174.
- BEKEDAM EK, LOOTS MJ, SCHOLS HA, VAN BOEKEL MA and SMIT G (2008) Roasting effects on formation mechanisms of coffee brew melanoidins. *J Agric Food Chem* 56: 7138-7145.
- BENKO T, BELKER J, GALLINAT A, TRECKMANN JW, PAUL A, MINOR T *et al.* (2019) Analysis of Data from the Oxygen Persufflation in Liver Transplantation

- (OPAL) Study to Determine the Role of Factors Affecting the Hepatic Microcirculation and Early Allograft Dysfunction. *Ann Transplant* 24: 481-488.
- BERNE RM, RUBIO R and CURNISH RR (1974) Release of Adenosine from Ischemic Brain - Effect on Cerebral Vascular-Resistance and Incorporation into Cerebral Adenine-Nucleotides. *Circ Res* 35: 262-271.
- BERNER JE, WILL P, GEOGHEGAN L, TROISI L, NANCHAHAL J and JAIN A (2020) Safety and effectiveness of early compression of free flaps following lower limb reconstruction: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 73: 1604-1611.
- BIAGGIONI I, OLAFSSON B, ROBERTSON RM, HOLLISTER AS and ROBERTSON D (1987) Cardiovascular and respiratory effects of adenosine in conscious man. Evidence for chemoreceptor activation. *Circ Res* 61: 779-786.
- BIAGGIONI I, PAUL S, PUCKETT A and ARZUBIAGA C (1991) Caffeine and Theophylline as Adenosine Receptor Antagonists in Humans. *J Pharmacol Exp Ther* 258: 588-593.
- BIGDELI AK, GAZYAKAN E, SCHMIDT VJ, BAUER C, GERMANN G, RADU CA *et al.* (2019) Long-Term Outcome after Successful Lower Extremity Free Flap Salvage. *J Reconstr Microsurg* 35: 263-269.
- BLANCHARD J and SAWERS SJ (1983) The absolute bioavailability of caffeine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 24: 93-98.
- BLEBEA J, BACIK B, STROTHMAN G and MYATT L (1996) Decreased nitric oxide production following extremity ischemia and reperfusion. *Am J Surg* 172: 158-161.
- BOISGONTIER MP and CHEVAL B (2016) The anova to mixed model transition. *Neurosci Biobehav Rev* 68: 1004-1005.
- BRACHTEL D and RICHTER E (1988) Effect of altered gastric emptying on caffeine absorption. *Z Gastroenterol* 26: 245-251.
- BRAVERMAN IM (2000) The cutaneous microcirculation. *J Investig Dermatol Symp Proc* 5: 3-9.
- BROOME M, JUILLAND N, LITZISTORF Y, MONNIER Y, SANDU K, PASCHE P *et al.* (2016) Factors Influencing the Incidence of Severe Complications in Head and Neck Free Flap Reconstructions. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 4: e1013.
- BROWN H and PRESCOTT R (2015) *Applied Mixed Models in Medicine*, Chichester, John Wiley & Sons.
- BRUEGGER D, REHM M, JACOB M, CHAPPELL D, STOECKELHUBER M, WELSCH U *et al.* (2008) Exogenous nitric oxide requires an endothelial glycocalyx to prevent postischemic coronary vascular leak in guinea pig hearts. *Crit Care* 12: R73.
- BYRD HS, SPICER TE and CIERNEY G (1985) Management of open tibial fractures. *Plast Reconstr Surg* 76: 719-730.
- CALLAHAN MM, ROBERTSON RS, ARNAUD MJ, BRANFMAN AR, MCCOMISH MF and YESAIR DW (1982) Human metabolism of [1-methyl-14C]- and [2-14C]-caffeine after oral administration. *Drug Metab Dispos* 10: 417-423.
- CASALS M, GIRABENT-FARRES M and CARRASCO JL (2014) Methodological quality and reporting of generalized linear mixed models in clinical medicine (2000-2012): a systematic review. *PLoS One* 9: e112653.

- CENTER FOR FOOD SAFETY AND APPLIED NUTRITION 2018. Highly concentrated caffeine in dietary supplements: guidance for industry. College Park, Maryland: Food and Drug Administration.
- CHAE MP, ROZEN WM, WHITAKER IS, CHUBB D, GRINSELL D, ASHTON MW *et al.* (2015) Current evidence for postoperative monitoring of microvascular free flaps: a systematic review. *Ann Plast Surg* 74: 621-632.
- CHAMPANERIA MC, WORKMAN AD and GUPTA SC (2014) Sushruta: father of plastic surgery. *Ann Plast Surg* 73: 2-7.
- CHANG EI, CHANG EI, SOTO-MIRANDA MA, ZHANG H, NOSRATI N, CROSBY MA *et al.* (2016) Comprehensive Evaluation of Risk Factors and Management of Impending Flap Loss in 2138 Breast Free Flaps. *Ann Plast Surg* 77: 67-71.
- CHANG N and MATHES SJ (1982) Comparison of the effect of bacterial inoculation in musculocutaneous and random-pattern flaps. *Plast Reconstr Surg* 70: 1-10.
- CHAO AH and LAMP S (2014) Current approaches to free flap monitoring. *Plast Surg Nurs* 34: 52-56.
- CHAO AH, MEYERSON J, POVOSKI SP and KOCAK E (2013) A review of devices used in the monitoring of microvascular free tissue transfers. *Expert Rev Med Devices* 10: 649-660.
- CHAPPELL D, JACOB M, HOFMANN-KIEFER K, BRUEGGER D, REHM M, CONZEN P *et al.* (2007) Hydrocortisone preserves the vascular barrier by protecting the endothelial Glycocalyx. *Anesthesiology* 107: 776-784.
- CHENG J, EDWARDS LJ, MALDONADO-MOLINA MM, KOMRO KA and MULLER KE (2010) Real longitudinal data analysis for real people: building a good enough mixed model. *Stat Med* 29: 504-520.
- CHERRY GW, AUSTAD E, PASYK K, MCCLATCHEY K and ROHRICH RJ (1983) Increased survival and vascularity of random-pattern skin flaps elevated in controlled, expanded skin. *Plast Reconstr Surg* 72: 680-687.
- CLANCY K, MELKI S, AWAN M, LI S, LAVERTU P, FOWLER N *et al.* (2017) Outcomes of microvascular free tissue transfer in twice-irradiated patients. *Microsurgery* 37: 574-580.
- CLAVIEN PA, BARKUN J, DE OLIVEIRA ML, VAUTHEY JN, DINDO D, SCHULICK RD *et al.* (2009) The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 250: 187-196.
- COHEN S, NATHAN JA and GOLDBERG AL (2015) Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. *Nat Rev Drug Discov* 14: 58-74.
- CONLAY LA, CONANT JA, DEBROS F and WURTMAN R (1997) Caffeine alters plasma adenosine levels. *Nature* 389: 136.
- CONTRERAS F, RIVERA M, VÁSQUEZ J, DE LA PARTE MA and VELASCO M (2000) Endothelial dysfunction in arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 14: 20-25.
- CONVERSE JM, FILLER M and BALLANTYNE DL, JR. (1965) Vascularization of Split-Thickness Skin Autografts in the Rat. *Transplantation* 3: 22-27.
- CORIDDI M, MYERS P, MEHRARA B, NELSON J, CORDEIRO PG, DISA J *et al.* (2022) Management of postoperative microvascular compromise and ischemia reperfusion injury in breast reconstruction using autologous tissue transfer: Retrospective review of 2103 flaps. *Microsurgery* 42: 109-116.
- CORTI R, BINGGELI C, SUDANO I, SPIEKER L, HANSELER E, RUSCHITZKA F *et al.* (2002) Coffee acutely increases sympathetic nerve activity and blood

- pressure independently of caffeine content - Role of habitual versus nonhabitual drinking. *Circulation* 106: 2935-2940.
- CRACOWSKI JL, MINSON CT, SALVAT-MELIS M and HALLIWILL JR (2006) Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. *Trends Pharmacol Sci* 27: 503-508.
- CRACOWSKI JL and ROUSTIT M (2020) Human Skin Microcirculation. *Compr Physiol* 10: 1105-1154.
- DAGLIA M, PAPETTI A, GRISOLI P, ACETI C, SPINI V, DACARRO C *et al.* (2007) Isolation, identification, and quantification of roasted coffee antibacterial compounds. *J Agric Food Chem* 55: 10208-10213.
- DAT AD, LOH IW and BRUSCINO-RAIOLA F (2017) Free-flap salvage: muscle only versus skin paddle - an Australian experience. *Anz Journal of Surgery* 87: 1040-1043.
- DAWSON EA, LOW DA, MEEUWIS IHM, KERSTENS FG, ATKINSON CL, CABLE NT *et al.* (2015) Reproducibility of Cutaneous Vascular Conductance Responses to Slow Local Heating Assessed Using seven-Laser Array Probes. *Microcirculation* 22: 276-284.
- DE FRAINE B, VAN LANDEGHEM G, VAN DAMME J and ONGHENA P (2005) An analysis of well-being in secondary school with multilevel growth curve models and multilevel multivariate models. *Qual Quant* 39: 297-316.
- DE GIUSEPPE R, DI NAPOLI I, GRANATA F, MOTTOLESE A and CENA H (2019) Caffeine and blood pressure: a critical review perspective. *Nutr Res Rev* 32: 169-175.
- DERRY CJ, DERRY S and MOORE RA (2014) Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: Cd009281.
- DEUTSCHE ADIPOSITAS GESELLSCHAFT. *BMI-Rechner*. <https://adipositas-gesellschaft.de/bmi/> [Zugriff 10.08.2022].
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT DER PLASTISCHEN REKONSTRUKTIVEN UND ÄSTHETISCHEN CHIRURGEN. *Geschichte der Plastischen Chirurgie*. <https://www.dgpraec.de/dgpraec/historie/plastische-chirurgie-geschichte/> [Zugriff 09.10.2022].
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT DER PLASTISCHEN REKONSTRUKTIVEN UND ÄSTHETISCHEN CHIRURGEN. *Historie der DGPRÄC*. <https://www.dgpraec.de/dgpraec/historie/> [Zugriff 16.07.2022].
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE. *ESC/ESH Pocket Guidelines*. https://leitlinien.dgk.org/files/28_2018_pocket_leitlinien_arterielle_hypertonie.pdf [Zugriff 10.08.2022].
- DIASPECTIVE VISION. *Über uns - Meilensteine*. <https://diaspective-vision.com/unternehmen/ueber-uns/> [Zugriff 06.08.2022].
- DINDO D, DEMARTINES N and CLAVIEN PA (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240: 205-213.
- DINMAN S and GIOVANNONE MK (1994) The care and feeding of microvascular flaps: how nurses can help prevent flap loss. *Plast Surg Nurs* 14: 154-164.
- DOOLEY BJ, KARRASSAWA ZANONI D, MCGILL MR, AWAD MI, SHAH JP, WONG RJ *et al.* (2020) Intraoperative and postanesthesia care unit fluid administration as risk factors for postoperative complications in patients with head and neck cancer undergoing free tissue transfer. *Head Neck* 42: 14-24.

- DREWNOWSKI A and REHM CD (2016) Sources of Caffeine in Diets of US Children and Adults: Trends by Beverage Type and Purchase Location. *Nutrients* 8: 154.
- DUNWIDDIE TV and DIAO L (1994) Extracellular adenosine concentrations in hippocampal brain slices and the tonic inhibitory modulation of evoked excitatory responses. *J Pharmacol Exp Ther* 268: 537-545.
- DUNWIDDIE TV and HOFFER BJ (1980) Adenine nucleotides and synaptic transmission in the in vitro rat hippocampus. *Br J Pharmacol* 69: 59-68.
- DUNWIDDIE TV and MASINO SA (2001) The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 24: 31-55.
- EAMUDOMKARN N, KIETPEERAKOOL C, KAEWRUDEE S, JAMPATHONG N, NGAMJARUS C and LUMBIGANON P (2018) Effect of postoperative coffee consumption on gastrointestinal function after abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 8: 17349.
- ECHEVERRI D, MONTES FR, CABRERA M, GALAN A and PRIETO A (2010) Caffeine's Vascular Mechanisms of Action. *Int J Vasc Med* 2010: 834060.
- EFSA PANEL ON DIETETIC PRODUCTS NUTRITION AND ALLERGIES (2015) Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFSA J* 13: 120.
- EHRL D, HEIDEKRUEGER PI, NINKOVIC M and BROER PN (2018a) Impact of Duration of Perioperative Ischemia on Outcomes of Microsurgical Reconstructions. *J Reconstr Microsurg* 34: 321-326.
- EHRL D, HEIDEKRUEGER PI, NINKOVIC M and BROER PN (2018b) Impact of Two Attendings on the Outcomes of Microvascular Limb Reconstruction. *J Reconstr Microsurg* 34: 59-64.
- EISENHARDT SU, SCHMIDT Y, KARAXHA G, IBLHER N, PENNA V, TORIOPADRON N *et al.* (2012) Monitoring molecular changes induced by ischemia/reperfusion in human free muscle flap tissue samples. *Ann Plast Surg* 68: 202-208.
- ERBA P, OGAWA R, VYAS R and ORGILL DP (2010) The reconstructive matrix: a new paradigm in reconstructive plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 126: 492-498.
- FARROKHI M, GASHTI MZ, HOORMAND M, BAKHTIARIAN A and HABIBI R (2019) Combination therapy profoundly improved skin flap survival by modulating KATP channels and nitric oxide. *Adv Med Sci* 64: 117-123.
- FERRONI P, BASILI S, PAOLETTI V and DAVÌ G (2006) Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 16: 222-233.
- FIELD A (2017) *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*, London, SAGE Publications.
- FISONE G, BORGKVIST A and USIELLO A (2004) Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. *Cell Mol Life Sci* 61: 857-872.
- FORSYTH MG, TAYLOR L, AKHTAR A, SAMUELS S, IBRADZIC Z, ONI G *et al.* (2022) The benefits of dual-consultant operating in complex breast reconstruction: A retrospective cohort comparison study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 75: 2955-2959.
- FRANKLIN DL, SCHLEGEL W and RUSHMER RF (1961) Blood flow measured by Doppler frequency shift of back-scattered ultrasound. *Science* 134: 564-565.
- FREDHOLM BB, BATTIG K, HOLMEN J, NEHLIG A and ZVARTAU EE (1999) Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev* 51: 83-133.

- FREEDMAN ND, PARK Y, ABNET CC, HOLLENBECK AR and SINHA R (2012) Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med* 366: 1891-1904.
- GALBRAITH S, DANIEL JA and VISSEL B (2010) A Study of Clustered Data and Approaches to Its Analysis. *J Neurosci* 30: 10601-10608.
- GANDJBAKHCH AH, BONNER RF, ARAI AE and BALABAN RS (1999) Visible-light photon migration through myocardium in vivo. *Am J Physiol* 277: 698-704.
- GAZYAKAN E, HIRCHE C, REICHENBERGER MA, GERMANN G, ROTH C and ENGEL H (2020) Inducible Nitric Oxide Synthase and L-Arginine Optimizes Nitric Oxide Bioavailability in Ischemic Tissues Under Diabetes Mellitus Type 1. *Ann Plast Surg* 84: 106-112.
- GAZYAKAN E, HIRCHE C, REICHENBERGER MA, URBACH O, GERMANN G and ENGEL H (2021) Modulation of Nitric Oxide Bioavailability Attenuates Ischemia-Reperfusion Injury in Type II Diabetes. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 74: 183-191.
- GHASEMI A and ZAHEDIASL S (2012) Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. *Int J Endocrinol Metab* 10: 486-489.
- GIUNTA RE (2012) Weichteildefekte mit Osteomyelitiden im Bereich der Extremitäten. *Trauma Berufskrankh* 14: 239–242.
- GIUNTA RE and MACHENS HG (2009) [Science and research in academic plastic surgery in Germany]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 41: 359-363.
- GOH CSL, NG MJM, SONG DH and OOI ASH (2019) Perioperative Vasopressor Use in Free Flap Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Reconstr Microsurg* 35: 529-540.
- GOSAIN A, CHANG N, MATHES SJ, HUNT TK and VASCONEZ L (1990) A Study of the Relationship between Blood-Flow and Bacterial Inoculation in Musculocutaneous and Fasciocutaneous Flaps - Discussion. *Plast Reconstr Surg* 86: 1163-1163.
- GOTTLIEB LJ and KRIEGER LM (1994) From the reconstructive ladder to the reconstructive elevator. *Plast Reconstr Surg* 93: 1503-1504.
- GRAMBOW E, DAU M, HOLMER A, LIPP V, FRERICH B, KLAR E *et al.* (2018) Hyperspectral imaging for monitoring of perfusion failure upon microvascular anastomosis in the rat hind limb. *Microvasc Res* 116: 64-70.
- GRAMBOW E, SANDKUHLER NA, GROSS J, THIEM DGE, DAU M, LEUCHTER M *et al.* (2022) Evaluation of Hyperspectral Imaging for Follow-Up Assessment after Revascularization in Peripheral Artery Disease. *J Clin Med* 11: 758.
- GRAMMATICA A, PIAZZA C, PADERNO A, TAGLIETTI V, MARENGONI A and NICOLAI P (2015) Free flaps in head and neck reconstruction after oncologic surgery: expected outcomes in the elderly. *Otolaryngol Head Neck Surg* 152: 796-802.
- GRAMMER TB, DRESSEL A, GERGEI I, KLEBER ME, LAUFS U, SCHARNAGL H *et al.* (2019) Cardiovascular risk algorithms in primary care: Results from the DETECT study. *Sci Rep* 9: 1101.
- GRANT DW, MLODINOW A, VER HALEN JP and KIM JY (2014) Catastrophic Outcomes in Free Tissue Transfer: A Six-Year Review of the NSQIP Database. *Plast Surg Int* 2014: 704206.
- GRANZOW J, LI AI, CATON A and BOYD JB (2015) Free Flap Survival Following Failure of the Vascular Pedicle. *Ann Plast Surg* 75: 44-48.

- GREEN RM and STILES GL (1986) Chronic caffeine ingestion sensitizes the A1 adenosine receptor-adenylate cyclase system in rat cerebral cortex. *J Clin Invest* 77: 222-227.
- GREENE ML and WAY N (2005) Self-esteem trajectories among ethnic minority adolescents: A growth curve analysis of the patterns and predictors of change. *J Res Adolesc* 15: 151-177.
- GREENFIELD A (1963) *The circulation through the skin*, Washington, American Physiological Society.
- GRIFFITHS RR and WOODSON PP (1988) Caffeine Physical-Dependence - a Review of Human and Laboratory-Animal Studies. *Psychopharmacology* 94: 437-451.
- HASHIMOTO I, ABE Y, ISHIDA S, KASHIWAGI K, MINEDA K, YAMASHITA Y *et al.* (2016) Development of Skin Flaps for Reconstructive Surgery: Random Pattern Flap to Perforator Flap. *J Med Invest* 63: 159-162.
- HATANO Y, MIZUMOTO K, YOSHIYAMA T, YAMAMOTO M and IRANAMI H (1995) Endothelium-Dependent and Endothelium-Independent Vasodilation of Isolated Rat Aorta Induced by Caffeine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 269: 1679-1684.
- HECK RH, THOMAS SL and TABATA LN (2014) *Multilevel and Longitudinal Modeling with IBM SPSS*, New York, Routledge.
- HEINRICH CJ and LYNN LE (2001) Means and ends: A comparative study of empirical methods for investigating governance and performance. *J Public Adm Res Theory* 11: 109-138.
- HENTON JM, SIMMONS JM, HETTIARATCHY S and JAIN A (2015) Perfusion dynamics in lower limb reconstruction: Investigating postoperative recovery and training using combined white light photospectroscopy and laser Doppler (O2C(R)). *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 68: 1286-1292.
- HEYMANS O, VERHELLE NA, NELISSEN X and DONDELINGER RF (2004) Embolization of a free flap nutrient artery to reduce late postoperative edema. *Plast Reconstr Surg* 113: 2091-2094.
- HIGASHI Y (2019) Coffee and Endothelial Function: A Coffee Paradox? *Nutrients* 11: 2104.
- HIGASHI Y, NOMA K, YOSHIKUMI M and KIHARA Y (2009) Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J* 73: 411-418.
- HODGES GJ, FERGUSON SAH and CHEUNG SS (2019) Glabrous and non-glabrous vascular responses to mild hypothermia. *Microvasc Res* 121: 82-86.
- HOLMER A, TETSCHKE F, MAROTZ J, MALBERG H, MARKGRAF W, THIELE C *et al.* (2016) Oxygenation and perfusion monitoring with a hyperspectral camera system for chemical based tissue analysis of skin and organs. *Physiol Meas* 37: 2064-2078.
- HOOPES JE 1976. Pedicle flaps - An overview. *In: KRIZEK TJ and HOOPES JE (eds.) Symposium on Basic Science in Plastic Surgery*. St Louis, Mosby.
- HOX JJ, MOERBEEK M and VAN DE SCHOOT R (2018) *Multilevel Analysis: Techniques and Applications*, New York, Routledge.
- HU GL, WANG X, ZHANG L and QIU MH (2019) The sources and mechanisms of bioactive ingredients in coffee. *Food Funct* 10: 3113-3126.
- JACOBSON JH, 2ND, WALLMAN LJ, SCHUMACHER GA, FLANAGAN M, SUAREZ EL and DONAGHY RM (1962) Microsurgery as an aid to middle cerebral artery endarterectomy. *J Neurosurg* 19: 108-115.

- JAFARI-SARAF L, WILSON SE and GORDON IL (2012) Hyperspectral image measurements of skin hemoglobin compared with transcutaneous PO₂ measurements. *Ann Vasc Surg* 26: 537-548.
- JAKOBSSON A and NILSSON GE (1993) Prediction of sampling depth and photon pathlength in laser Doppler flowmetry. *Med Biol Eng Comput* 31: 301-307.
- JANIS JE, KWON RK and ATTINGER CE (2011) The new reconstructive ladder: modifications to the traditional model. *Plast Reconstr Surg* 127: 205-212.
- JANSEN-WINKELN B, DVORAK M, KOEHLER H, MAKTABI M, MEHDORN M, CHALOPIN C *et al.* (2022) Border Line Definition Using Hyperspectral Imaging in Colorectal Resections. *Cancers* 14: 1188.
- JENSEN JA, GOODSON WH, HOPF HW and HUNT TK (1991) Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Arch Surg* 126: 1131-1134.
- JI LL and YEO D (2019) Mitochondrial dysregulation and muscle disuse atrophy. *F1000Res* 8: 1621.
- JONASSON H, BERGSTRAND S, FREDRIKSSON I, LARSSON M, ÖSTGREN CJ and STRÖMBERG T (2022) Post-ischemic skin peak oxygen saturation is associated with cardiovascular risk factors: a Swedish cohort study. *Microvasc Res* 140: 104284.
- JONES AJ, DAVIS KP, NOVINGER LJ, BONETTO A, MANTRAVADI AV, SIM MW *et al.* (2022) Postoperative consequences of cancer cachexia after head and neck free flap reconstruction. *Head Neck* 44: 1665-1677.
- JUNG F, PINDUR G, OHLMANN P, SPITZER G, STERNITZKY R, FRANKE RP *et al.* (2013) Microcirculation in hypertensive patients. *Biorheology* 50: 241-255.
- KAJIKAWA M, MARUHASHI T, HIDAKA T, NAKANO Y, KURISU S, MATSUMOTO T *et al.* (2019) Coffee with a high content of chlorogenic acids and low content of hydroxyhydroquinone improves postprandial endothelial dysfunction in patients with borderline and stage 1 hypertension. *Eur J Nutr* 58: 989-996.
- KATIĆ K, LI R, KINGMA B and ZEILER W (2017) Modelling hand skin temperature in relation to body composition. *J Therm Biol* 69: 139-148.
- KAUHANEN MS, SALMI AM, VON BOGUSLAWSKY EK, LEIVO IV and ASKOSELJAVAARA SL (1998) Muscle fiber diameter and muscle type distribution following free microvascular muscle transfers: a prospective study. *Microsurgery* 18: 137-144.
- KINGMA B and LICHTENBELT WV (2015) Energy consumption in buildings and female thermal demand. *Nat Clim Change* 5: 1054-1056.
- KNESER U, HORCH RE and LEHNHARDT M (2016) *Grundkurs Mikrochirurgie*, Berlin Heidelberg, Springer-Verlag.
- KNIGHT R, PAGKALOS J, TIMMONS C and JOSE R (2015) Caffeine consumption does not have an effect on digital microvascular perfusion assessed by laser Doppler imaging on healthy volunteers: a pilot study. *J Hand Surg Am* 40: 412-415.
- KNOBLOCH K and VOGT PM (2010) [The reconstructive sequence in the 21st century. A reconstructive clockwork]. *Chirurg* 81: 441-446.
- KNOSPE L, GOCKEL I, JANSEN-WINKELN B, THIEME R, NIEBISCH S, MOULLA Y *et al.* (2022) New Intraoperative Imaging Tools and Image-Guided Surgery in Gastric Cancer Surgery. *Diagnostics* 12: 507.

- KOCSIS JD, ENG DL and BHISITKUL RB (1984) Adenosine selectively blocks parallel-fiber-mediated synaptic potentials in rat cerebellar cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 81: 6531-6534.
- KOHLER LH, KOHLER H, KOHLER S, LANGER S, NUWAYHID R, GOCKEL I *et al.* (2021) Hyperspectral Imaging (HSI) as a new diagnostic tool in free flap monitoring for soft tissue reconstruction: a proof of concept study. *BMC Surg* 21: 222.
- KOLBENSCHLAG J, RUIKIS A, FAULHABER L, DAIGELER A, HELD M, ROTHENBERGER J *et al.* (2019) Elastic Wrapping of Lower Extremity Free Flaps during Dangling Improves Microcirculation and Reduces Pain as well as Edema. *J Reconstr Microsurg* 35: 522-528.
- KOLBENSCHLAG J, SOGORSKI A, KAPALSCHINSKI N, HARATI K, LEHNHARDT M, DAIGELER A *et al.* (2016) Remote Ischemic Conditioning Improves Blood Flow and Oxygen Saturation in Pedicled and Free Surgical Flaps. *Plast Reconstr Surg* 138: 1089-1097.
- KOLBENSCHLAG J, SOGORSKI A, TIMMERMANN C, HARATI K, DAIGELER A, HIRSCH T *et al.* (2017) Ten minutes of ischemia is superior to shorter intervals for the remote ischemic conditioning of human microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc* 66: 239-248.
- KOTAMARTI VS, SHIAH E, REZAK KM, PATEL A and RICCI JA (2020) Does Anticoagulation Improve Flap Outcomes in Hypercoagulable Patients? A Systematic Review. *J Reconstr Microsurg* 36: 204-212.
- KOTHA V, LAKHIANI C, LEE DW, FAN KL and SONG DH (2019) Coffee and Free Flaps: Foes No More. *Plast Reconstr Surg* 144: 338e-340e.
- KRAEMER R, LORENZEN J, KNOBLOCH K, PAPST S, KABBANI M, KOENNECKER S *et al.* (2011) Free flap microcirculatory monitoring correlates to free flap temperature assessment. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 64: 1353-1358.
- KRAUCHI K and WIRZ-JUSTICE A (1994) Circadian rhythm of heat production, heart rate, and skin and core temperature under unmasking conditions in men. *Am J Physiol* 267: R819-829.
- KREFT IG 1996. Are Multilevel Techniques Necessary? An Overview including Simulation Studies. *In: CALIFORNIA STATE UNIVERSITY LA (ed.)*.
- KRÖGER K, GRÖCHENIG E and SANTOSA F (2012) *Nicht invasive Diagnostik angiologischer Krankheitsbilder*, Berlin, ABW Wissenschaftsverlag.
- KRUG A (2006) Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes, Methode des so genannten O₂C (oxygen to see). *Phlebologie* 36: 300-312.
- KULCKE A, HOLMER A, WAHL P, SIEMERS F, WILD T and DAESCHLEIN G (2018) A compact hyperspectral camera for measurement of perfusion parameters in medicine. *Biomed Tech (Berl)* 63: 519-527.
- KUZON WM, JR., URBANCHEK MG and MCCABE S (1996) The seven deadly sins of statistical analysis. *Ann Plast Surg* 37: 265-272.
- KYROGLOU S, THANASOULI K and VARELTZIS P (2021) Process characterization and optimization of cold brew coffee: effect of pressure, temperature, time and solvent volume on yield, caffeine and phenol content. *J Sci Food Agric* 101: 4789-4798.
- LACHANCE MP, MARLOWE C and WADDELL WJ (1983) Autoradiographic disposition of [1-methyl-¹⁴C]- and [2-¹⁴C]caffeine in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 71: 237-241.

- LAMBERTY BG and CORMACK GC (1990) Progress in flap surgery: greater anatomical understanding and increased sophistication in application. *World J Surg* 14: 776-785.
- LANDI MT, SINHA R, LANG NP and KADLUBAR FF (1999) Human cytochrome P4501A2. *IARC Sci Publ* 148: 173-195.
- LANE JD and PHILLIPS-BUTE BG (1998) Caffeine deprivation affects vigilance performance and mood. *Physiol Behav* 65: 171-175.
- LARA DR (2010) Caffeine, mental health, and psychiatric disorders. *J Alzheimers Dis* 20: S239-248.
- LEA MEDIZINTECHNIK. *Häufig gestellte Fragen - FAQ*. <http://www.lea.de/deu/fro2chd.htm> [Zugriff 01.08.2022].
- LECKIE G. 2019. Cross-classified multilevel models. https://www.researchgate.net/publication/334288495_Cross-classified_multilevel_models [Zugriff September 19, 2022].
- LEE KT and MUN GH (2015) The efficacy of postoperative antithrombotics in free flap surgery: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg* 135: 1124-1139.
- LIN CM, HUANG CC, HSU H, CHIU CH and CHIEN SH (2010) Advancements in free flap monitoring in the last decade: a critical review. *Plast Reconstr Surg* 126: 679.
- LINDELAUF A, SAELMANS AG, VAN KUIJK SMJ, VAN DER HULST R and SCHOLS RM (2022) Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) versus Hyperspectral Imaging (HSI) to Detect Flap Failure in Reconstructive Surgery: A Systematic Review. *Life (Basel)* 12: 65.
- LITTELL RC, PENDERGAST J and NATARAJAN R (2000) Modelling covariance structure in the analysis of repeated measures data. *Stat Med* 19: 1793-1819.
- LIU D, LI ZH, SHEN D, ZHANG PD, SONG WQ, ZHANG WT *et al.* (2022) Association of Sugar-Sweetened, Artificially Sweetened, and Unsweetened Coffee Consumption With All-Cause and Cause-Specific Mortality : A Large Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 175: 909-917.
- LIU SW, ROVINE MJ and MOLENAAR PCM (2012) Selecting a Linear Mixed Model for Longitudinal Data: Repeated Measures Analysis of Variance, Covariance Pattern Model, and Growth Curve Approaches. *Psychol Methods* 17: 15-30.
- LLOYD HG, LINDSTROM K and FREDHOLM BB (1993) Intracellular formation and release of adenosine from rat hippocampal slices evoked by electrical stimulation or energy depletion. *Neurochem Int* 23: 173-185.
- LOFTFIELD E, CORNELIS MC, CAPORASO N, YU K, SINHA R and FREEDMAN N (2018) Association of Coffee Drinking With Mortality by Genetic Variation in Caffeine Metabolism: Findings From the UK Biobank. *JAMA Intern Med* 178: 1086-1097.
- LOOMBA RS, AGGARWAL S and ARORA RR (2016) The Effect of Coffee and Quantity of Consumption on Specific Cardiovascular and All-Cause Mortality: Coffee Consumption Does Not Affect Mortality. *Am J Ther* 23: e232-237.
- LORUSSO R, CRUDELI E, LUCA F, DE CICCIO G, VIZZARDI E, D'ALOIA A *et al.* (2012) Refractory spasm of coronary arteries and grafted conduits after isolated coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 93: 545-551.
- MAHMUD A and FEELY J (2001) Acute effect of caffeine on arterial stiffness and aortic pressure waveform. *Hypertension* 38: 227-231.

- MARKS V and KELLY JF (1973) Absorption of caffeine from tea, coffee, and coca cola. *Lancet* 1: 827.
- MARTINI D, DEL BO C, TASSOTTI M, RISO P, DEL RIO D, BRIGHENTI F *et al.* (2016) Coffee Consumption and Oxidative Stress: A Review of Human Intervention Studies. *Molecules* 21:
- MARUCCIA M, FATIGATO G, ELIA R, RAGUSA LA, VESTITA MG, NACCHIERO E *et al.* (2020) Microvascular coupler device versus hand-sewn venous anastomosis: A systematic review of the literature and data meta-analysis. *Microsurgery* 40: 608-617.
- MATHES SJ and NAHAI F (1982) *Clinical Application for Muscle and Musculocutaneous Flaps*, St. Louis, The C.V. Mosby Company.
- MCGARR GW, HODGES GJ, MALLETTE MM and CHEUNG SS (2018) Ischemia-reperfusion injury alters skin microvascular responses to local heating of the index finger. *Microvasc Res* 118: 12-19.
- MCGREGOR IA and MORGAN G (1973) Axial and random pattern flaps. *Br J Plast Surg* 26: 202-213.
- MCLEAN DH and BUNCKE HJ, JR. (1972) Autotransplant of omentum to a large scalp defect, with microsurgical revascularization. *Plast Reconstr Surg* 49: 268-274.
- MELIK Z, PRINCI T, GRILL V and CANKAR K (2019) The effect of caffeine on cutaneous postocclusive reactive hyperaemia. *PLoS One* 14: e0214919.
- MERRILL GF, COSTEA DM and SHARP VA (2019) Caffeine and Reactive Hyperemia. *World J Cardiovasc Dis* 9: 437-448.
- MEYER A, YAGSHYYEV S, LANG W and ROTHER U (2022) The predictive value of microperfusion assessments for the follow-up of tibial bypass grafts. *J Vasc Surg* 75: 1008-1013.
- MILLER H, BUSH K, DELANCY M, LEO N, JOSHI H, SARACCO B *et al.* (2022) Effect of preoperative radiation on free flap outcomes for head and neck reconstruction: An updated systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 75: 743-752.
- MOHAPATRA DP and THIRUVOTH FM (2021) Reconstruction 2.0: Restructuring the Reconstructive Ladder. *Plast Reconstr Surg* 147: 572e-573e.
- MÖLLHOFF N, GERNERT C, FRANK K, GIUNTA RE and EHRL D (2022a) The 72-Hour Microcirculation Dynamics in Viable Free Flap Reconstructions. *J Reconstr Microsurg* 38: 637-646.
- MÖLLHOFF N, HEIDEKRUEGER PI, FRANK K, PISTEK S, ALT V, GIUNTA RE *et al.* (2022b) Comparing the Time-Dependent Evolution of Microcirculation in Gracilis vs. ALT Flaps Using Laser-Doppler Flowmetry and Tissue-Spectrometry. *J Clin Med* 11: 2425.
- MONFRECOLA G, RICCIO G, SAVARESE C, POSTERARO G and PROCACCINI EM (1998) The acute effect of smoking on cutaneous microcirculation blood flow in habitual smokers and nonsmokers. *Dermatology* 197: 115-118.
- MONTES FR, CABRERA M, DELGADILLO A, SALGAR C and ECHEVERRI D (2009) The role of potassium channels in the vasodilatory effect of caffeine in human internal mammary arteries. *Vascul Pharmacol* 50: 132-136.
- MOOK GA, VAN ASSENDELFT OW and ZIJLSTRA WG (1969) Wavelength dependency of the spectrophotometric determination of blood oxygen saturation. *Clin Chim Acta* 26: 170-173.

- MORELLI M and SIMOLA N (2011) Methylxanthines and drug dependence: a focus on interactions with substances of abuse. *Handb Exp Pharmacol* 483-507.
- MORI S, SHIRAISHI A, EPPLER K, BUTCHER D, MURASE D, YASUDA Y *et al.* (2017) Characterization of skin function associated with obesity and specific correlation to local/systemic parameters in American women. *Lipids Health Dis* 16: 214.
- MUMFORD GK, BENOWITZ NL, EVANS SM, KAMINSKI BJ, PRESTON KL, SANNERUD CA *et al.* (1996) Absorption rate of methylxanthines following capsules, cola and chocolate. *Eur J Clin Pharmacol* 51: 319-325.
- MUNRO SP, CHANG C, TINKER RJ, ANDERSON IB, BEDFORD GC, RAGBIR M *et al.* (2022) Intraoperative Vasopressor Usage in Free Tissue Transfer: Should We Be Worried? *J Reconstr Microsurg* 38: 75-83.
- MURESAN C, HUI-CHOU HG, DORAFSHAR AH, MANSON PN and RODRIGUEZ ED (2012) Forehead reconstruction with microvascular flaps: utility of aesthetic subunits. *J Reconstr Microsurg* 28: 319-326.
- MURRANT CL, FLETCHER NM, FITZPATRICK EJH and GEE KS (2021) Do skeletal muscle motor units and microvascular units align to help match blood flow to metabolic demand? *Eur J Appl Physiol* 121: 1241-1254.
- NEHLIG A (1999) Are we dependent upon coffee and caffeine? A review on human and animal data. *Neurosci Biobehav Rev* 23: 563-576.
- NEHLIG A (2018) Interindividual Differences in Caffeine Metabolism and Factors Driving Caffeine Consumption. *Pharmacol Rev* 70: 384-411.
- NOCKE H, MEYER F and LESSMANN V (2014) [Aspects of vascular physiology in clinical and vascular surgical practice: basic principles of vascular mechanics]. *Zentralbl Chir* 139: 499-507.
- NOGUCHI K, MATSUZAKI T, SAKANASHI M, HAMADATE N, UCHIDA T, KINATANADA M *et al.* (2015) Effect of caffeine contained in a cup of coffee on microvascular function in healthy subjects. *J Pharmacol Sci* 127: 217-222.
- NOORDZIJ M, UITERWAAL CS, ARENDS LR, KOK FJ, GROBBEE DE and GELEIJNSE JM (2005) Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 23: 921-928.
- NORDESTGAARD AT and NORDESTGAARD BG (2016) Coffee intake, cardiovascular disease and all-cause mortality: observational and Mendelian randomization analyses in 95 000-223 000 individuals. *Int J Epidemiol* 45: 1938-1952.
- OCHIAI R, CHIKAMA A, KATAOKA K, TOKIMITSU I, MAEKAWA Y, OHISHI M *et al.* (2009) Effects of hydroxyhydroquinone-reduced coffee on vasoreactivity and blood pressure. *Hypertens Res* 32: 969-974.
- OGRIN R, DARZINS P and KHALIL Z (2005) Age-related changes in microvascular blood flow and transcutaneous oxygen tension under Basal and stimulated conditions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60: 200-206.
- OKSMAN D, DE ALMEIDA OM, DE ARRUDA RG, DE ALMEIDA MLM and DO CARMO FS (2018) Comparative study between fasciocutaneous and myocutaneous flaps in the surgical treatment of pressure ulcers of the sacral region. *JPRAS Open* 16: 50-60.
- ONG JS, LAW MH, AN JY, HAN XK, GHARAHKHANI P, WHITEMAN DC *et al.* (2019) Association between coffee consumption and overall risk of being

- diagnosed with or dying from cancer among > 300 000 UKBiobank participants in a large-scale Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* 48: 1447-1456.
- PARK SO, SON Y, KIM IK, JIN US and CHANG H (2018) Effectiveness of small monitoring skin paddle in free muscle flap for scalp reconstruction. *Head Neck* 40: 2399-2408.
- PARK SY, FREEDMAN ND, HAIMAN CA, LE MARCHAND L, WILKENS LR and SETIAWAN VW (2017) Association of Coffee Consumption With Total and Cause-Specific Mortality Among Nonwhite Populations. *Ann Intern Med* 167: 228-235.
- PATEL UA, HERNANDEZ D, SHNAYDER Y, WAX MK, HANASONO MM, HORNIG J *et al.* (2017) Free Flap Reconstruction Monitoring Techniques and Frequency in the Era of Restricted Resident Work Hours. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 143: 803-809.
- PAVAO TP, CHEMELLO D, FERIGOLLO A, SAFFI MAL, MORESCO RN, STEIN CD *et al.* (2022) Acute effect of coffee on arterial stiffness and endothelial function in overweight and obese individuals: A randomized clinical trial. *Clin Nutr ESPEN* 50: 33-40.
- PAZ-GRANIEL I, BABIO N, BECERRA-TOMAS N, TOLEDO E, CAMACHO-BARCIA L, CORELLA D *et al.* (2021) Association between coffee consumption and total dietary caffeine intake with cognitive functioning: cross-sectional assessment in an elderly Mediterranean population. *Eur J Nutr* 60: 2381-2396.
- PERISANIDIS C, HERBERGER B, PAPADOGEORGAKIS N, SEEMANN R, EDER-CZEMBIREK C, TAMANDL D *et al.* (2012) Complications after free flap surgery: do we need a standardized classification of surgical complications? *Br J Oral Maxillofac Surg* 50: 113-118.
- PFAHL A, RADMACHER GK, KÖHLER H, MAKTABI M, NEUMUTH T, MELZER A *et al.* (2022) Combined indocyanine green and quantitative perfusion assessment with hyperspectral imaging during colorectal resections. *Biomed Opt Express* 13: 3145-3160.
- PIERCE R. *Chi-Square Calculator*. <http://www.mathsisfun.com/data/chi-square-calculator.html> [Zugriff 22.08.2022].
- PLUVY I, GARRIDO I, PAUCHOT J, SABOYE J, CHAVOIN JP, TROPET Y *et al.* (2015a) Smoking and plastic surgery, part I. Pathophysiological aspects: update and proposed recommendations. *Ann Chir Plast Esthet* 60: e3-e13.
- PLUVY I, PANOUILLERES M, GARRIDO I, PAUCHOT J, SABOYE J, CHAVOIN JP *et al.* (2015b) Smoking and plastic surgery, part II. Clinical implications: a systematic review with meta-analysis. *Ann Chir Plast Esthet* 60: e15-49.
- POMERANZ K and TOPIK S (2012) *The world that trade created: society, culture, and the world economy, 1400 to the present*, Armonk, M. E. Sharpe.
- PONTÉN B (1981) The fasciocutaneous flap: its use in soft tissue defects of the lower leg. *Br J Plast Surg* 34: 215-220.
- POOLE R, KENNEDY OJ, RODERICK P, FALLOWFIELD JA, HAYES PC and PARKES J (2017) Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *Br Med J* 359: j5024.
- PRUIMBOOM T, LINDELAUF A, FELLI E, SAWOR JH, DELIAERT AEK, VAN DER HULST R *et al.* (2022) Perioperative Hyperspectral Imaging to Assess Mastectomy Skin Flap and DIEP Flap Perfusion in Immediate Autologous Breast Reconstruction: A Pilot Study. *Diagnostics* 12: 184.

- QIAN Y, YE D, HUANG HJ, WU DJH, ZHUANG YX, JIANG X *et al.* (2020) Coffee Consumption and Risk of Stroke: A Mendelian Randomization Study. *Ann Neurol* 87: 525-532.
- RANSTAM J (2019) Hypothesis-generating and confirmatory studies, Bonferroni correction, and pre-specification of trial endpoints. *Acta Orthopaedica* 90: 297-297.
- RASMUSSEN BB, BRIX TH, KYVIK KO and BROSEN K (2002) The interindividual differences in the 3-demethylation of caffeine alias CYP1A2 is determined by both genetic and environmental factors. *Pharmacogenetics* 12: 473-478.
- RAUDENBUSH SW (1997) Statistical analysis and optimal design for cluster randomized trials. *Psychol Methods* 2: 173-185.
- RAUDENBUSH SW and BRYK AS (2002) *Hierarchical Linear Models: Applications and Data Analysis Methods*, Thousand Oaks, SAGE Publications.
- RICCI JA, VARGAS CR, HO OA, LIN SJ, TOBIAS AM and LEE BT (2017) Evaluating the Use of Tissue Oximetry to Decrease Intensive Unit Monitoring for Free Flap Breast Reconstruction. *Ann Plast Surg* 79: 42-46.
- RIOT S, HERLIN C, MOJALLAL A, GARRIDO I, BERTHEUIL N, FILLERON T *et al.* (2015) A Systematic Review and Meta-Analysis of Double Venous Anastomosis in Free Flaps. *Plast Reconstr Surg* 136: 1299-1311.
- ROBERTSON D, FROLICH JC, CARR RK, WATSON JT, HOLLIFIELD JW, SHAND DG *et al.* (1978) Effects of caffeine on plasma renin activity, catecholamines and blood pressure. *N Engl J Med* 298: 181-186.
- ROBERTSON D, WADE D, WORKMAN R, WOOSLEY RL and OATES JA (1981) Tolerance to the Humoral and Hemodynamic-Effects of Caffeine in Man. *J Clin Invest* 67: 1111-1117.
- ROMUALDO GR, ROCHA AB, VINKEN M, COGLIATI B, MORENO FS, CHAVES MAG *et al.* (2019) Drinking for protection? Epidemiological and experimental evidence on the beneficial effects of coffee or major coffee compounds against gastrointestinal and liver carcinogenesis. *Food Res Int* 123: 567-589.
- ROSS R (1999) Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340: 115-126.
- ROTHER U, THEUNE M, LANG W and MEYER A (2021) Pilot assessment of the effect of negative pressure wound therapy on microperfusion of chronic and acute wounds. *Clin Hemorheol Microcirc* 79: 455-462.
- ROUSTIT M, BLAISE S, MILLET C and CRACOWSKI JL (2010) Reproducibility and methodological issues of skin post-occlusive and thermal hyperemia assessed by single-point laser Doppler flowmetry. *Microvasc Res* 79: 102-108.
- SAIKO G, LOMBARDI P, AU YH, QUEEN D, ARMSTRONG D and HARDING K (2020) Hyperspectral imaging in wound care: A systematic review. *Int Wound J* 17: 1840-1856.
- SAKARYA AH, UZUN H, TURKKANI A, CAKAR AN, HSIEH YH, USTUN GG *et al.* (2019) Effects of Systemic and Local Caffeine on Vessel Diameter, Anastomosis Patency, and Intimal Hyperplasia in the Rat. *J Reconstr Microsurg* 35: 244-253.
- SANTONI-RUGIU P and SYKES PJ (2007) *A History of Plastic Surgery*, Berlin Heidelberg, Springer-Verlag.
- SATO K, KANG WH, SAGA K and SATO KT (1989) Biology of Sweat Glands and Their Disorders .1. Normal Sweat Gland-Function. *J Am Acad Dermatol* 20: 537-563.

- SATTIN A and RALL TW (1970) The effect of adenosine and adenine nucleotides on the cyclic adenosine 3', 5'-phosphate content of guinea pig cerebral cortex slices. *Mol Pharmacol* 6: 13-23.
- SHELLEN L, LOOMANS MG, DE WIT MH, OLESEN BW and VAN MARKEN LICHTENBELT WD (2012) The influence of local effects on thermal sensation under non-uniform environmental conditions--gender differences in thermophysiology, thermal comfort and productivity during convective and radiant cooling. *Physiol Behav* 107: 252-261.
- SCHOLZ D, ZIEGELHOEFFER T, HELISCH A, WAGNER S, FRIEDRICH C, PODZUWEIT T *et al.* (2002) Contribution of arteriogenesis and angiogenesis to postocclusive hindlimb perfusion in mice. *J Mol Cell Cardiol* 34: 775-787.
- SCHOLZ T and EVANS GR (2008) Flap microcirculation: effects of tissue manipulation and in situ preparation during soft tissue harvest. *J Reconstr Microsurg* 24: 277-283.
- SCHÖNBERG SO, BOCK M, KALLINOWSKI F and JUST A (2000) Correlation of hemodynamic impact and morphologic degree of renal artery stenosis in a canine model. *J Am Soc Nephrol* 11: 2190-2198.
- SCHULZ T, LEUSCHNER S, SIEMERS F, MAROTZ J, HOUSCHYAR K and CORTERIER CC (2021) Assessing flap perfusion after free tissue transfer using hyperspectral imaging (HSI). *Eur J Plast Surg* 44: 497-506.
- SCHULZ T, MAROTZ J, STUKENBERG A, REUMUTH G, HOUSCHYAR KS and SIEMERS F (2020) [Hyperspectral imaging for postoperative flap monitoring of pedicled flaps]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 52: 316-324.
- SENN S, STEVENS L and CHATURVEDI N (2000) Repeated measures in clinical trials: simple strategies for analysis using summary measures. *Stat Med* 19: 861-877.
- SHAPEY J, XIE Y, NABAVI E, BRADFORD R, SAEED SR, OURSELIN S *et al.* (2019) Intraoperative multispectral and hyperspectral label-free imaging: A systematic review of in vivo clinical studies. *J Biophotonics* 12: e201800455.
- SHAUGHNESS G, AKELINA Y and STRAUCH RJ (2015) Dietary guidelines for caffeine and chocolate after digital replantation. *J Hand Surg Am* 40: 810-812.
- SHAUGHNESS G, MCKITTRICK J, AKELINA Y and STRAUCH RJ (2016) Caffeine Does Not Reduce Blood Flow Following Arterial Anastomosis in the Rat. *J Reconstr Microsurg* 32: 657-660.
- SHECHTER M, SHALMON G, SCHEINOWITZ M, KOREN-MORAG N, FEINBERG MS, HARATS D *et al.* (2011) Impact of Acute Caffeine Ingestion on Endothelial Function in Subjects With and Without Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 107: 1255-1261.
- SHEK DTL and MA CMS (2011) Longitudinal Data Analyses Using Linear Mixed Models in SPSS: Concepts, Procedures and Illustrations. *ScientificWorldJournal* 11: 42-76.
- SHEN AY, LONIE S, LIM K, FARTHING H, HUNTER-SMITH DJ and ROZEN WM (2021) Free Flap Monitoring, Salvage, and Failure Timing: A Systematic Review. *J Reconstr Microsurg* 37: 300-308.
- SHI PA, MANWANI D, OLOWOKURE O and NANDI V (2014) Serial assessment of laser Doppler flow during acute pain crises in sickle cell disease. *Blood Cells Mol Dis* 53: 277-282.

- SHIN JY, ROH SG, LEE NH and YANG KM (2016) Is obesity a predisposing factor for free flap failure and complications? Comparison between breast and nonbreast reconstruction: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 95: e4072.
- SIEWERT JR and STEIN HJ (2012) *Chirurgie* Berlin Heidelberg, Springer-Verlag.
- SIGAUX N, PHILOUZE P, BOUCHER F, JACQUEMART M, FROBERT P and BRETON P (2017) Efficacy of the postoperative management after microsurgical free tissue transfer. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 118: 173-177.
- SINGER JD and WILLET JB (2003) *Applied Longitudinal Data Analysis: Modeling Change and Event Occurrence*, New York, Oxford University Press.
- SLAVIN SA, UPTON J, KAPLAN WD and VAN DEN ABEELE AD (1997) An investigation of lymphatic function following free-tissue transfer. *Plast Reconstr Surg* 99: 730-741.
- SMIT JM, ACOSTA R, ZEEBREGTS CJ, LISS AG, ANNIKO M and HARTMAN EH (2007) Early reintervention of compromised free flaps improves success rate. *Microsurgery* 27: 612-616.
- SMITH VA, COFFMAN CJ and HUDGENS MG (2021) Interpreting the Results of Intention-to-Treat, Per-Protocol, and As-Treated Analyses of Clinical Trials. *JAMA* 326: 433-434.
- SNIJDERS TAB and BOSKER RJ (2012) *Multilevel Analysis*, London, SAGE Publications.
- SPINELLI JB and HAIGIS MC (2018) The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. *Nat Cell Biol* 20: 745-754.
- SPRAGUE AH and KHALIL RA (2009) Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochem Pharmacol* 78: 539-552.
- STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). *Health status, behaviour relevant to health - Height, weight and body mass index of the population by sex and age-groups*. <https://www.destatis.de/EN/Themes/Society-Environment/Health/Health-Status-Behaviour-Relevant-Health/Tables/liste-height-weight-body-mass-index-population-sex-age-groups.html> [Zugriff 28.08.2022].
- STRANIX JT, JACOBY A, LEE ZH, ANZAI L, SAADEH PB, THANIK V *et al.* (2018) Skin Paddles Improve Muscle Flap Salvage Rates After Microvascular Compromise in Lower Extremity Reconstruction. *Ann Plast Surg* 81: 68-70.
- STUDIER-FISCHER A, SEIDLITZ S, SELLNER J, OZDEMIR B, WIESENFARTH M, AYALA L *et al.* (2022) Spectral organ fingerprints for machine learning-based intraoperative tissue classification with hyperspectral imaging in a porcine model. *Sci Rep* 12: 11028.
- STURM T, LEIBLEIN J, CLAUSS C, ERLES E and THIEL M (2021) Bedside determination of microcirculatory oxygen delivery and uptake: a prospective observational clinical study for proof of principle. *Sci Rep* 11: 24516.
- STURM T, LEIBLEIN J, SCHNEIDER-LINDNER V, KIRSCHNING T and THIEL M (2018) Association of Microcirculation, Macrocirculation, and Severity of Illness in Septic Shock: A Prospective Observational Study to Identify Microcirculatory Targets Potentially Suitable for Guidance of Hemodynamic Therapy. *J Intensive Care Med* 33: 256-266.

- SUCHER R, WAGNER T, KOHLER H, SUCHER E, QUICE H, RECKNAGEL S *et al.* (2022) Hyperspectral Imaging (HSI) of Human Kidney Allografts. *Ann Surg* 276: E48-E55.
- SUZUKI A, FUJII A, JOKURA H, TOKIMITSU I, HASE T and SAITO I (2008) Hydroxyhydroquinone interferes with the chlorogenic acid-induced restoration of endothelial function in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 21: 23-27.
- TAMAKOSHI A, LIN Y, KAWADO M, YAGYU K, KIKUCHI S, ISO H *et al.* (2011) Effect of coffee consumption on all-cause and total cancer mortality: findings from the JACC study. *Eur J Epidemiol* 26: 285-293.
- TANAKA H, NAKAZAWA K, ARIMA M and IWASAKI S (1984) Caffeine and its dimethylxanthines and fetal cerebral development in rat. *Brain Dev* 6: 355-361.
- TANZINI I (1906) Sopra il mio nuovo processo di amputazione della mammella. *Gaz Med Ital* 57: 141-142.
- TAYLOR GI and DANIEL RK (1973) The free flap: composite tissue transfer by vascular anastomosis. *Aust N Z J Surg* 43: 1-3.
- TAYLOR GI and PALMER JH (1987) The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg* 40: 113-141.
- TESSELAAR E, NEZIREVIC DERNROTH D and FARNEBO S (2017) Acute effects of coffee on skin blood flow and microvascular function. *Microvasc Res* 114: 58-64.
- TESSLER O, VORSTENBOSCH J, JONES D, LALONDE S and ZADEH T (2014) Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis as an under-diagnosed cause of flap failure in heparin-naive patients: a case report and systematic review of the literature. *Microsurgery* 34: 157-163.
- THAKKAR M, ROSE A and BEDNARZ B (2022) Thromboelastography in Microsurgical Reconstruction: A Systematic Review. *JPRAS Open* 32: 24-33.
- THIEM DGE, FRICK RW, GOETZE E, GIELISCH M, AL-NAWAS B and KÄMMERER PW (2021a) Hyperspectral analysis for perioperative perfusion monitoring-a clinical feasibility study on free and pedicled flaps. *Clin Oral Investig* 25: 933-945.
- THIEM DGE, ROEMER P, BLATT S, AL-NAWAS B and KAEMMERER PW (2021b) New Approach to the Old Challenge of Free Flap Monitoring-Hyperspectral Imaging Outperforms Clinical Assessment by Earlier Detection of Perfusion Failure. *J Pers Med* 11: 1101.
- THORNTON JF and GOSMAN AA (2004) *Skin grafts and skin substitutes and principles of flaps*, Dallas, Selected Readings in Plastic Surgery.
- TRAN NV, BUCHEL EW and CONVERY PA (2007) Microvascular complications of DIEP flaps. *Plast Reconstr Surg* 119: 1397-1405.
- TRÖLTZSCH M, PROBST FA, RISTOW O, EHRENFELD M and OTTO S (2016) Current concepts in salvage procedures for failing microvascular flaps: is there a superior technique? Insights from a systematic review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 45: 1378-1387.
- TURIN SY, WALTON RL, DUMANIAN GA, HIJJAWI JB, LOGIUDICE JA and ALGHOUL M (2018) Current Practices in the Management of Postoperative Arterial Vasospasm in Microsurgery. *J Reconstr Microsurg* 34: 242-249.

- TURNBULL D, RODRICKS JV and MARIANO GF (2016) Neurobehavioral hazard identification and characterization for caffeine. *Regul Toxicol Pharmacol* 74: 81-92.
- TURNBULL D, RODRICKS JV, MARIANO GF and CHOWDHURY F (2017) Caffeine and cardiovascular health. *Regul Toxicol Pharmacol* 89: 165-185.
- UCHIDA M (1983) [Experimental studies on the vascularization of split-thickness autologous skin grafts in the mouth]. *Shikwa Gakuho* 83: 653-681.
- UMEMURA T, UEDA K, NISHIOKA K, HIDAKA T, TAKEMOTO H, NAKAMURA S *et al.* (2006) Effects of acute administration of caffeine on vascular function. *Am J Cardiol* 98: 1538-1541.
- UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *Spilling the Beans: How Much Caffeine is Too Much?* <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/spilling-beans-how-much-caffeine-too-much> [Zugriff 18.07.2022].
- USTUN GG, AKSU AE, UZUN H and BITIK O (2017) The systematic review and meta-analysis of free flap safety in the elderly patients. *Microsurgery* 37: 442-450.
- VAN DAM RM, HU FB and WILLETT WC (2020) Coffee, Caffeine, and Health. *N Engl J Med* 383: 369-378.
- VAN DIJK R, TIES D, KUIJPERS D, VAN DER HARST P and OUDKERK M (2018) Effects of Caffeine on Myocardial Blood Flow: A Systematic Review. *Nutrients* 10: 1083.
- VAN MARKEN LICHTENBELT WD, FRIJNS AJH, FIALA D, JANSSEN FEM, VAN OOIJEN AMJ and VAN STEENHOVEN AA (2004) Effect of individual characteristics on a mathematical model of human thermoregulation. *J Therm Biol* 29: 577-581.
- VINSON JA 2005. Polyphenols: Total amounts in foods and beverages and U.S. per capital consumption. In *Proceedings of the American Chemical Society 230th National Meeting*. Washington.
- WALLNER C, KOLBENSCHLAG J, DAIGELER A, STAMBERA P, ANDREE C, RIEGER UM *et al.* (2020) Perioperatives Management in der Mikrochirurgie – Konsensus-Statement der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie der peripheren Nerven und Gefäße. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 52: 310-315.
- WALSH JE (1947) Concerning the effects of the intra-class correlation on certain significance tests. *Ann Math Stat* 18: 88-96.
- WANG LT, HE PC, LI AQ, CAO KX, YAN JW, GUO S *et al.* (2021) Caffeine promotes angiogenesis through modulating endothelial mitochondrial dynamics. *Acta Pharmacol Sin* 42: 2033-2045.
- WANG WZ, ANDERSON G, FLEMING JT, PETER FW, FRANKEN RJ, ACLAND RD *et al.* (1997) Lack of nitric oxide contributes to vasospasm during ischemia/reperfusion injury. *Plast Reconstr Surg* 99: 1099-1108.
- WANG WZ, BAYNOSA RC and ZAMBONI WA (2011) Update on ischemia-reperfusion injury for the plastic surgeon: 2011. *Plast Reconstr Surg* 128: 685e-692e.
- WIEREMA TKA, HOUBEN AJHM, KROON AA, POSTMA CT, KOSTER D, VAN ENGELSHOVEN JMA *et al.* (2005) Mechanisms of adenosine-induced renal vasodilatation in hypertensive patients. *J Hypertens* 23: 1731-1736.
- WILKS DJ, MCCOMBE DB and COOMBS CJ (2016) Re: Knight R, Pagkalos J, Timmons C *et al.* Caffeine consumption does not have an effect on digital

- microvascular perfusion assessed by laser Doppler imaging on healthy volunteers: a pilot study. *J Hand Surg Eur.* 2015, 40: 412-5. *J Hand Surg Am* 41: 235.
- WOLFF KD, HOLZLE F, WYSLUCH A, MUCKE T and KESTING M (2008) Incidence and time of intraoperative vascular complications in head and neck microsurgery. *Microsurgery* 28: 143-146.
- WOLFF KD and STILLER D (1993) Ischemia tolerance of free-muscle flaps: an NMR-spectroscopic study in the rat. *Plast Reconstr Surg* 91: 485-491.
- WOLTERS K, GARABET W, MAKOSCH M, SIMON F, SCHELZIG H and REMBE J-D (2021) Hyperspektrale Bildgebung in der Wund- und Gefäßmedizin als neue diagnostische Dimension: Technische Grundlagen und medizinische Anwendung – Teil 1. *Gefäßchirurgie* 26: 624-628.
- WORLD POPULATION REVIEW. *Coffee Consumption by Country 2022*. <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/coffee-consumption-by-country> [Zugriff 17.07.2022].
- WU MY, YANG GT, LIAO WT, TSAI APY, CHENG YL, CHENG PW *et al.* (2018) Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cell Physiol Biochem* 46: 1650-1667.
- YAMAGUCHI T, CHIKAMA A, MORI K, WATANABE T, SHIOYA Y, KATSURAGI Y *et al.* (2008) Hydroxyhydroquinone-free coffee: a double-blind, randomized controlled dose-response study of blood pressure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18: 408-414.
- YANG M, LINN BS, ZHANG Y and REN J (2019) Mitophagy and mitochondrial integrity in cardiac ischemia-reperfusion injury. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1865: 2293-2302.
- YANG XF, XUE PP, CHEN HR, YUAN M, KANG Y, DUSCHER D *et al.* (2020) Denervation drives skeletal muscle atrophy and induces mitochondrial dysfunction, mitophagy and apoptosis via miR-142a-5p/MFN1 axis. *Theranostics* 10: 1415-1432.
- YANG Y, GROSSET DG, LI Q, SHUAIB A and LEES KR (2002) Turbulence and circulating cerebral emboli detectable at Doppler ultrasonography: A differentiation study in a stenotic middle cerebral artery model. *Am J Neuroradiol* 23: 1229-1236.
- ZANDVLIET AS, HUITEMA AD, DE JONGE ME, DEN HOED R, SPARIDANS RW, HENDRIKS VM *et al.* (2005) Population pharmacokinetics of caffeine and its metabolites theobromine, paraxanthine and theophylline after inhalation in combination with diacetylmorphine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 96: 71-79.
- ZELKEN JA and BERLI JU (2015) Coffee, Tea, and Chocolate After Microsurgery Why Not? *Ann Plas Surg* 74: 139-139.
- ZETTERSTROM T, VERNET L, UNGERSTEDT U, TOSSMAN U, JONZON B and FREDHOLM BB (1982) Purine levels in the intact rat brain. Studies with an implanted perfused hollow fibre. *Neurosci Lett* 29: 111-115.
- ZHANG Y and WELLS JN (1990) The Effects of Chronic Caffeine Administration on Peripheral Adenosine Receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 254: 757-763.
- ZIJLSTRA WG, BUURSMA A and MEEUWSEN-VAN DER ROEST WP (1991) Absorption spectra of human fetal and adult oxyhemoglobin, de-oxyhemoglobin, carboxyhemoglobin, and methemoglobin. *Clin Chem* 37: 1633-1638.

7 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen, Klinik für Hand-, Plastische, Rekonstruktive und Verbrennungschirurgie durchgeführt.

Die Betreuung der vorliegenden Arbeit erfolgte durch Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Adrien Daigeler, Herrn Prof. Dr. med. Jonas Kolbenschlag und Frau Dr. med. Ruth Schäfer.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Jonas Kolbenschlag und Frau Dr. med. Dr. med. univ. Ines Ederer. Das Studienkonzept wurde vom Autor um die multivariate Analyse der Einflussfaktoren erweitert.

Die Versuche wurden vom Autor und in Vertretung von Frau Dr. med. scient. Cosima Prahm durchgeführt.

Die Wahl der statistischen Methodik erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie. Die statistische Ausarbeitung sowie Modellierungen wurden vom Autor erarbeitet.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Alle Abbildungen oder Tabellen, die nicht als Übernahme gekennzeichnet sind, wurden vom Autor selbst angefertigt.

Tübingen, den 26.01.2023

Lukas Dirschedl

8 Danksagung

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Adrien Daigeler für die Möglichkeit zur Bearbeitung dieses Promotionsthemas, das Bereitstellen des strukturellen Rahmens sowie die aufbauenden und freundlichen Worte, während der stets untypisch ablaufenden Lappensvisiten.

Herrn Prof. Dr. med. Jonas Kolbenschlag möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen. Ohne den stetigen Ansporn zur wissenschaftlichen Tätigkeit und seine Unterstützung wäre dieses Projekt niemals zustande gekommen. Ebenso danke ich Frau Dr. med. Ruth Schäfer, gleichermaßen für die umfassende Betreuung, wie für das grandiose zwischenmenschliche Miteinander. Frau Dr. med. Dr. med. univ. Ines Ederer danke ich für die strukturierte Vorarbeit.

Dem gesamten Laborteam und Frau Dr. med. scient. Cosima Prahm danke ich für die kollegiale Zusammenarbeit, sämtliche Ratschläge und Hilfestellungen. Einen Dank möchte ich ebenfalls an Frau You-Shan Feng und Frau Lina Maria Serna Higuita aussprechen, die sich mehr als geduldig mit mir zeigten und meine Freude an Zahlen maßgeblich befeuerten. Ebenfalls danke ich Herrn Thomas Derfuß sowie Frau Isabell Henke für das überaus kompetente Feedback, wann immer gerätespezifische Fragen auftraten.

Darüber hinaus gilt mein Dank allen Patientinnen und Patienten für die vielen kurzweiligen Stunden am Krankenbett, dem unterstützenden Pflegepersonal der Station E4 sowie allen Ärztinnen und Ärzten, welche mich während der Zeit der Datenerhebung begleitet haben.

Abschließend möchte ich meiner Familie und insbesondere meiner Partnerin Maral Mohebbi danken. Ihr wart von Beginn an dabei, habt stets die richtigen Worte gefunden und wart letztlich die Basis, um diesen Weg beschreiten zu können. Danke.