

**Aus der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Peter Sieg**

**Einfluss des prä- und perioperativen Risikoprofils auf das Überleben von
mikrochirurgischen Transplantaten in der onkologischen
Kopf-/Halschirurgie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Sektion Medizin-

vorgelegt von Claudia Taube
aus Prenzlau

Lübeck 2022

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Samer G. Hakim

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Uwe Kehler

Tag der mündlichen Prüfung: 12.01.2023

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 12.01.2023

Promotionskommission der Sektion Medizin

Meiner Mama gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung

1.1 Inzidenz des Mundhöhlenkarzinoms	1
1.2 Diagnose und Therapieregime	1
1.3 Prä-, peri- und postoperatives Risikoprofil	3
1.4 Resektions- und Rekonstruktionstechnik	5
1.5 Mikrovaskuläre Gefäß-Anastomosen	9
1.5.1 Negativprädiktor Strahlentherapie	9
1.5.2 Negativprädiktor Gerinnungsstörung	10
1.6 Fragestellungen	11

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign	13
2.2 Datenerhebung und -verarbeitung	13
2.3 Die Variablen im Einzelnen	16
2.3.1 Unabhängige Variablen	16
2.3.1.1 Demografische Daten	16
2.3.1.2 Präoperative Vorgeschichte	16
2.3.1.3 Operationsverfahren	18
2.3.1.4 Postoperative Therapie	23
2.3.2 Abhängige Variablen	25
2.4 Datenanalyse	25

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation und deskriptive Ergebnisse	28
3.2 Risikofaktoren und Outcome	31
3.3 Identifizierungen negativer Prädiktoren	36
3.3.1 Mögliche Prädiktoren für Transplantatverlust	37
3.3.2 Mögliche Prädiktoren für Revisionsoperation	40

3.3.3 Einfluss der perioperativen Antikoagulation auf Transplantatüberleben und Revisionsoperation	43
4. Diskussion	
4.1 Studienpopulation	47
4.1.1 Klinische Charakteristika	47
4.1.2 Alter und Multimorbidität	49
4.1.3 Tumorlokalisierung und Ursache der Rekonstruktion	51
4.1.4 Die präferierte Entnahmestelle	53
4.2 Risikofaktoren und Outcome	55
4.2.1 Komorbiditäten	55
4.2.2 Adjuvante Strahlentherapie und onkologisch-chirurgische Vorbehandlung	56
4.2.3 Zeitpunkt der Revisionsoperation und Anzahl der venösen Anastomosen	58
4.2.4 Erfolgsrate der freien Lappenplastik	62
4.2.5 Wahl der Anastomosengefäße	62
4.2.6 Postoperatives Management der Antikoagulation	64
5. Zusammenfassung	66
6. Literaturverzeichnis	68
7. Anhänge	75
8. Danksagung	80
9. Lebenslauf	81

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
Abb.	Abbildung
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
bzw.	beziehungsweise
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bspw.	beispielsweise
CA	Karzinom
DBUN	dorsal branch of the ulnar nerve
d.h.	das heißt
etc.	et cetera
ICU	Intensive Care Unit
IE	Internationale Einheiten
Insuf	Insuffizienz
M.	Muskulus
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomografie
NMH	niedermolekulares Heparin
OP	Operation
OR	Odds Ratio
o.g.	oben genannt
PTT	partielle Thromboplastinzeit
R0	Tumorresektion im Gesunden
R1	histologisch befallene Resektionsränder nach Tumorresektion
RR	Blutdruck
SPSS	Statistical Package for Social Science
Stat	stationär
Tx	Transplantat
u.a.	unter anderem
V.	Vene
vs.	versus

Hinweis: Bei Personenbenennungen wie Arzt, Patient usw. wird in dieser Arbeit der einfachen Lesbarkeit halber stets die männliche Form verwendet. Selbstverständlich werden damit Frauen wie Männer gleichermaßen angesprochen.

1. Einleitung und Fragestellung

1.1 Inzidenz des Mundhöhlenkarzinoms

5 % aller malignen Tumoren betreffen die Mundhöhle mit circa 10.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland [57]. Maligne Tumore, die im Bereich der Kopf- und Halsregion entstehen, stellen die siebthäufigste maligne Tumorerkrankung bei deutschen Männern dar [45]. Die Anzahl der Neuerkrankungen bei Männern in der BRD lag laut Bericht des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut im Jahr 2013 bei 12.992 und bei den Frauen bei 4.532. Die Anzahl der betroffenen Frauen steigt außerdem zunehmend an. Bis 2020 wurde mit einem deutlichen Anstieg der absoluten Erkrankungszahlen auf 14.300 Männer beziehungsweise 5.500 Frauen gerechnet. Weltweit steigt die Erkrankungshäufigkeit ebenfalls an, die Inzidenz des Mundhöhlenkarzinoms liegt bei 200.000-350.000 Neuerkrankungen pro Jahr [45].

Bösartige Tumore der Mundhöhle sind in 95 % der Fälle sogenannte Plattenepithelkarzinome. Am häufigsten sind Mundboden und Zunge befallen. Zu den weiteren betroffenen Regionen zählen Innenwange, retromolares Dreieck, Alveolarfortsatz, harter Gaumen, Vorderfläche des weichen Gaumens, die vorderen 2/3 der Zunge, der Mundboden, das Vestibulum sowie das nicht keratinisierte Lippenrot [57].

25 % der in den USA diagnostizierten Mundhöhlenkarzinome werden in der älteren Population diagnostiziert [62]. Das mittlere Erkrankungsalter in der BRD lag bei den Frauen im Jahr 2013 bei 66,2 Jahren, bei den Männern bei 63,8 Jahren [45]. Zum Vergleich lag das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2009 bei den Frauen noch bei 64 und bei den Männern bei 61 Jahren [46].

1.2 Diagnose und Therapieregime

Die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorliegende Tumorgroße und -infiltration stellen das wesentliche Kriterium für den kurativen Behandlungsansatz dar. Die Tumorsektion sollte im Gesunden (R0-Resektion) erfolgen. Eine verfehlte R0-Resektion verschlechtert die Prognose signifikant [57]. Ein zu Beginn häufig schmerzloses Wachstum der Mundhöhlenkarzinome bedingt oft eine verzögerte

Diagnosestellung mit entsprechend verspätetem Behandlungsbeginn. Häufiger führen auch Fehldiagnosen wie eine Bissverletzung oder Prothesendruckstellen zur verspäteten Diagnosestellung. Ist der Tumor diagnostiziert, erfolgt je nach Stadium der kurative oder palliative Behandlungsansatz mit entsprechender radikaler Tumorresektion [57].

Bei kurativem Therapieansatz ergeben sich folgende Behandlungsoptionen:

- die alleinige chirurgische Therapie
- die alleinige Strahlentherapie
- die Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie
- die Kombinationen aus chirurgischer Therapie, Strahlentherapie und Chemotherapie [57].

Mithilfe letzterer Kombination ist heute die Möglichkeit gegeben, die Maximaldosis auf den Tumor selbst auszurichten, während das umgebende Gewebe so umfassend wie möglich geschützt wird. Die Wirkung der Kombination aus einer Radio- und Chemotherapie auf erneute chirurgische Tumorrekonstruktionen ist jedoch nur schwer vorhersagbar [36, 40, 53]. Die präoperative Radio- und/oder Chemotherapie führt außerdem bekanntermaßen zu einer Veränderung, der zur Rekonstruktion genutzten Gefäße, welche im Rahmen der Tumordefektdeckung mikrochirurgisch anastomosiert werden müssen [40, 53].

Direkt postradiogen auftretende Komplikation der adjuvanten Strahlentherapie ist neben einer Entzündungsreaktion des bestrahlten Gewebes, wie der infizierten Osteoradionekrose, eine Entzündungsreaktion der Gefäße mit einer entstehenden prothrombogenen Situation, die das Transplantatüberleben beeinflussen kann [40, 53, 57]. Im Langzeitverlauf untersuchte, bestrahlte Patienten weisen bei abnehmender Vaskularisation des bestrahlten Gewebes eine Fibrosezunahme der Gefäßwände auf, welche das Überleben zukünftiger mikrovaskulär anastomosierter Lappenplastiken negativ beeinflussen können [40, 53]. Bezogen auf die lokale Tumorfreiheit und das Gesamtüberleben nach drei Jahren profitieren die Patienten von einer adjuvanten Radiochemotherapie [57]. Die Rolle der Strahlentherapie ist aufstrebender Natur und führt zu erhöhter Anzahl vorbestrahlter Patienten [40].

Eine adjuvante Strahlentherapie oder Radiochemotherapie wird empfohlen, sobald das Tumorwachstum fortgeschritten ist, d.h., den Unterkieferknochen und/oder umliegendes Gewebe (Gefäße und Nerven) infiltriert oder die Resektionsgrenzen nach der Tumorsektion nur knapp (< 5 mm) im Gesunden erfolgt sind, sowie ein zervikaler Lymphknotenbefall/eine Lymphgefäßinvasion vorliegen [57].

Wird das Mundhöhlenkarzinom diagnostiziert, liegt in 20-40 % der Fälle eine okkulte Metastasierung in die Halslymphknoten vor. Hinzu kommt, dass eine lokale Metastasierung des Primärtumors in die Halslymphknoten ein verlässlicher Parameter für die Prognose ist. Die Halslymphknotenausräumung, auch genannt Neck dissection, ist die Methode der Wahl für die Behandlung bzw. Entfernung der okkulten Metastasen. Häufig sind die submentalen und submandibulären sowie die oberen und mittleren jugulären Lymphknoten befallen. Die operative Halslymphknotenausräumung ist indiziert, sobald klinisch und radiologisch ein auffälliger Halsbefund vorliegt [57]. Von Nachteil ist die postoperative Veränderung des Gewebes, sollte eine erneute Tumorsektion oder Rekonstruktion notwendig sein [36].

1.3 Prä-, peri- und postoperatives Risikoprofil

Das patientenspezifische Risikoprofil und die Patientenindividualität spielen bei der Therapie des Mundhöhlenkarzinoms eine wichtige Rolle [36, 57]. Im Mittelpunkt der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie steht die Rekonstruktion, die zusätzlich zu den ästhetischen und funktionellen Ansprüchen und somit hoher Erwartung an die postoperative Lebensqualität einem weiterhin steigenden Bedarf genügen muss [11, 26]. Die Umsetzung der chirurgischen Therapie mitsamt Rekonstruktion bei einem Mundhöhlenkarzinom ist als entitätenspezifisch anzusehen. Dies beruht auf der Tatsache, dass aufgrund des möglichen Versagens der Rekonstruktionsmethode, Komplikationen nach einer Strahlentherapie, lokalem Wiederauftreten von Tumoren oder auch zweiten Primärtumoren (Zweitkarzinom) und damit verbundenen größeren ästhetischen und funktionellen Problemen die Rekonstruktionstechnik bei jeder erneuten Operation komplexer wird und eine Herausforderung für das chirurgische Team darstellt [36, 51, 63].

Die demografische Entwicklung mit zunehmend älteren, multimorbiden und oft vorbehandelten Patienten stellt den Chirurgen und die etablierte rekonstruktive Methode der Wahl, das mikrovaskulär anastomosierte Transplantat, zusätzlich vor Probleme [6, 18, 47, 62]. Die aktuelle Literatur bestätigt immer häufiger, dass ältere und multimorbide Patientengruppen unterbehandelt werden und Therapien ähnlich gut vertragen wie jüngere und/oder nicht vorbehandelte Patientengruppen [41, 51, 62]. Das Alter allein sollte nicht als Kontraindikation für den Transfer freier Gewebeplastiken gesehen werden, obgleich jüngere Patienten ein statistisch signifikant geringeres Risiko für die Entstehung postoperativer medizinischer Probleme aufweisen [6, 51].

Die mit dem Alter einhergehende, eingeschränkte Funktionsfähigkeit des Herzens, der Lunge, der Nieren sowie immunologischer und gerinnungsspezifischer Faktoren können die Komplikationsrate in dieser Patientengruppe deutlich erhöhen [6, 18]. Hinzu kommt der häufig bei diesen Patienten anzutreffende Tabak- und Alkoholkonsum. Liegt ein chronischer Tabak- oder Alkoholabusus vor, ist das Risiko an einem Mundhöhlenkarzinom zu erkranken bis zu 6-fach erhöht. Liegen beide Risikofaktoren kombiniert vor, ist das Erkrankungsrisiko sogar bis zu 30-fach erhöht [57]. Zu alledem ist die Wahrscheinlichkeit postoperativer medizinischer Probleme statistisch signifikant erhöht [6].

Tumore der Kopf- und Halsregion neigen häufiger zu Rezidiven, d.h. wiederkehrenden Tumoren, als andere Tumorentitäten [19]. Diese Patienten benötigen meist sehr ausgedehnte Resektionen bei schlecht zu differenzierenden Tumorgrenzen in vorbestrahltem, vernarbtem Gewebe und veränderter Anatomie bei bereits bestehender tumorbedingter Gerinnungsstörung mit erhöhter Neigung zu intravasaler Thrombenbildung [1, 19, 47]. Die ausgedehnten Gewebedefekte können jedoch dank des Zuwachses an Wissen im operativen, technischen und anästhesiologischen Gebiet heute einzeitig durchgeführt werden, damit eine primäre sichere Defektdeckung erreicht werden kann [6, 16, 18, 25, 36, 38, 49, 57]. Das Ziel einer primären und sicheren Defektdeckung bringt jedoch auch zusätzliche gefäßspezifische Nachteile mit sich, die die Überlebenschancen der mikrovaskulär anastomosierten Transplantate beeinflussen können. Lange Operationszeiten verbunden mit venöser Stase und die Gefäßwandverletzung

sowohl im Bereich der resektionsbedürftigen Tumorlokalisation als auch des, zu anastomosierenden Lappentransplantates bei oben genannter, erhöhter Thrombenbildungsgefahr stellen zu bedenkende Faktoren dar [1].

Im Rahmen multimodaler und interdisziplinärer Therapiekonzepte, bestehend aus einer Kombination von Chirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie, wird heute die verbesserte Versorgung dieser Patienten gewährleistet [53].

1.4 Resektions- und Rekonstruktionstechnik

Die Wahl der Rekonstruktionstechnik sollte ausnahmslos Teil eines chirurgischen Konzeptes sein, welches die Planung der Rekonstruktion unter Berücksichtigung der onkologischen Gesamtsituation beinhaltet. Das Ziel der gewünschten funktionellen und ästhetischen Verbesserung sollte den Aufwand der Rekonstruktion und den damit verbundenen Risiken rechtfertigen [57]. Ist der Tumor resektabel hängt die Entscheidung über die Resektionstechnik und die Rekonstruktionstechnik im Wesentlichen von der Erfahrung des Operateurs ab, es sind entsprechend keine kontrollierten randomisierten Vergleichsstudien zu dem Thema verfügbar [36, 43, 57]. Die, durch die Tumorresektion entstandenen, Defekte führen häufig zu einer Beeinträchtigung der Kau-, Sprech- und Schluckfunktion sowie der Gesichtsästhetik [8, 57]. Daher ist der autogene Gewebettransfer bei Gewebedefekten nach Tumorablation bei Patienten mit Tumoren der Kopf-/Halsregion bis heute unerlässlich [16].

Die Möglichkeiten der Rekonstruktion umfassen neben lokalen Lappenplastiken, die muskelgestielten Lappenplastiken, den freien Haut-, Schleimhaut- und Knochentransfer und den mikrovaskulären Gewebettransfer. Den Hauptteil der Gewebetransfers nach Tumorresektionen bilden die freien mikrovaskulären Gewebeübertragungen, da die Tumorgröße und -lokalisation dieses Verfahren vorgeben, wenngleich die gezielte Anwendung von gestielten muskulokutanen und fasziokutanen Lappen eine ebenso verlässliche und sichere Form der Defektdeckung darstellt [16, 18]. Die komplette Einheilung des Lappens wird als Erfolg gewertet [26]. Vorteil der gestielten Lappenplastik ist die einfache und einheitliche chirurgische Technik, ganz im Gegensatz zur mikrochirurgischen Technik, die technisch anspruchsvoll und für erfahrene Chirurgen geeignet ist. Die

Nachteile der gestielten Lappenplastik liegen in der vorgegebenen Länge des Lappenstiels, welcher eine häufig notwendige Lappenmobilität nur gering zulässt [16]. Der ästhetische Aspekt büßt außerdem aufgrund der anatomischen Gegebenheiten im Vergleich zu freien Transplantaten ein [13]. Besonders im Falle eines Rezidivs eignen sich aber die muskulokutanen Lappen des Musculus latissimus dorsi oder des M. pectoralis major. Die Übertragung dieser Lappen in vorgeschädigtes Gewebe wie bspw. nach vorheriger Operation oder Strahlentherapie ist mit einem geringeren Risiko eines Transplantatverlustes behaftet [13, 16]. Der Pectoralis-Major-Lappen hat seine klare Berechtigung in der Anwendung zur Versorgung multimorbider Patienten, wenn kurze Operationszeiten erforderlich sind und eine postoperative Strahlentherapie geplant ist [8]. Erstmals durchgeführt wurde diese Rekonstruktionstechnik in den 1960er Jahren [13].



Abb. 1: Muskulokutanes Pectoralistransplantat

Quelle: Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universität zu Lübeck mit freundlicher Genehmigung Samer G. Hakim

Ist die Rekonstruktion mittels gestielter Lappenplastik nach radikaler Tumorresektion und einer gewissen Defektgröße bzw. -lokalisation nicht angezeigt, bietet die bereits erwähnte Methode des freien, mikrovaskulär anastomosierten Transplantates die Möglichkeit der Rekonstruktion mittels freiem Gewebetransfer. Dies stellt gegenwärtig die Methode der Wahl dar, wenn es um die Wiederherstellung von Funktion und Ästhetik im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich geht. Das erste Mal durchgeführt wurde sie im Rahmen einer

Dünndarmtransplantation im Jahr 1959 [26, 34]. Seither hat die Anzahl der Rekonstruktionen selbst nach komplexen ausgedehnten Tumorresektionen dank der möglichen Verwendung der mikrovaskulär anastomosierten Transplantate zugenommen [26, 34, 47]. Sie bedarf einer hohen chirurgischen Qualifikation bei längeren Operationszeiten und stationären Aufenthalten mit längeren Rehabilitationszeiten für die Patienten. Dies gilt es bei der Wahl der Rekonstruktionstechnik zu bedenken. Die wichtige Rolle einer hohen Compliance des Patienten muss ebenso beachtet werden, eine Vorauswahl der Patienten sollte getroffen werden [18, 26, 38].

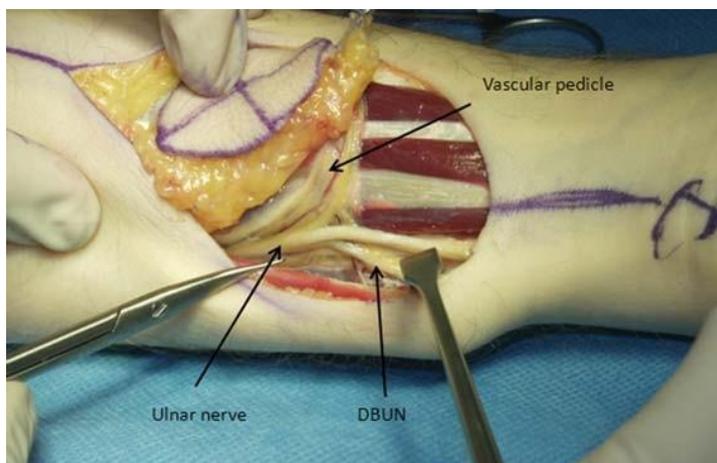


Abb. 2: Fasziokutanes Ulnaristransplantat

Quelle: Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universität zu Lübeck mit freundlicher Genehmigung Samer G. Hakim [21]

Tumorbedingte Weichgewebsdefekte im Bereich des Mundraumes sind häufig auf die Haut und Mundschleimhaut beschränkte Gewebedefekte, die eines ebenso ähnlich beschaffenen idealerweise autologen Gewebes bedürfen. Der nicht behaarte Unterarm bietet hierfür ideale Voraussetzungen [35]. Der Gefäßstiel der Arteria radialis oder ulnaris, nachdem der Lappen benannt ist, kann gemeinsam mit den begleitenden Venen im Bereich des zu deckenden Gewebedefektes per mikrochirurgischem Anschluss an die großen Halsgefäße anastomosiert werden und der freie Lappen wird eingenäht. Das Unterarmtransplantat ist das heute am häufigsten genutzte mikrovaskuläre Transplantat im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich [26].

Weitere Gewebetransfers können je nach Resektionsdefekt vom Ober- oder Unterschenkel, dem Fuß, dem Beckenkamm, der Schulter, dem Rücken und der Brust, dem Dünndarm und dem Bauch entnommen werden [26].

Der mikrochirurgische Anschluss kann aufgrund der Länge und Mobilität des Lappenstiels sowohl ipsilateral als auch kontralateral erfolgen. Dies begründet u.a. ausschlaggebend die Möglichkeit der vielseitigen Einsetzbarkeit dieser Lappenplastik. Die Versorgung mittels mikrochirurgischer Lappenplastik bietet weitere Vorteile. Dazu zählen die Möglichkeit der Auswahl des bestmöglich adaptierenden Transplantates für den entstandenen Gewebedefekt, verbesserte kosmetische Ergebnisse und die Möglichkeit der Verwendung eines in allen drei Dimensionen einzusetzenden Transplantates [18, 38].

Der Transplantatverlust im Sinne einer Gewebsnekrose stellt unmittelbar postoperativ die wichtigste, zu vermeidende Komplikation dar [24, 33]. Die Gewebsnekrose stellt sich nach wenigen Stunden ein, sobald die Blutzufuhr oder Blutabfuhr nicht mehr erfolgen kann [35]. Die Ursachen hierfür sind zumeist ein Gefäßthrombus im mikrochirurgisch anastomosierten Gefäßstiel der Arterie oder der Vene sowie ein postoperativ entstandenes Hämatom, welches von extravaskulär den Gefäßstiel zu komprimieren vermag [11, 24, 33, 34]. Die häufigste aller postoperativen Komplikationen, die in 50 % zu einem Transplantatverlust führt, ist die venöse Thrombose [11, 33].

Die Voraussetzung für das Transplantatüberleben ist die frühzeitige Behandlung dieser Komplikation welches durch die regelmäßigen stündlichen Kontrollen der Lappenvitalität ermöglicht wird [24, 33, 41]. Anhand der Farbe, der Rekapillarisation und des Turgors der meist vorliegenden Hautinsel kann die Durchblutung des Transplantates abgeschätzt und gegebenenfalls rechtzeitig interveniert werden. Die Behandlung erfolgt im Rahmen einer erneuten Revisionsoperation und dem Ermöglichen der erneuten Durchblutung des Lappentransplantates durch die Hämatomausräumung oder das Entfernen des Gefäßthrombus durch Wiedereröffnen der Gefäßanastomosen. Die frühzeitige Revisionsoperation ist jedoch kein Garant für das Transplantatüberleben, weshalb

hier im Besonderen die patientenspezifischen Eigenschaften und daran angepasste Einflussfaktoren bedacht werden müssen.

1.5 Mikrovaskuläre Gefäß-Anastomosen

Im Rahmen großer Studienkohorten konnte nachgewiesen werden, dass die Rekonstruktion mittels mikrochirurgischer Lappenplastik eine hohe Erfolgsrate bei adäquater und funktionaler Defektdeckung aufweist. Die Erfolgsrate variiert zwischen 78 % und 98 % [4, 14, 15, 24, 25, 32, 33, 52, 53]. Von Vorteil ist die Rekonstruktion tumorbedingter, minderdurchbluteter Defekte mit gut vaskularisierten Gewebetransplantaten [40]. Das Risiko der Gefährdung einer mikrovaskulären Anastomose durch einen Gefäßverschluss ist trotz der hohen Erfolgsrate gegeben [1, 40, 53].

1.5.1 Einflussfaktor Strahlentherapie

Bekannt ist, dass die postoperative Strahlentherapie des Tumorbettes die lokalen Gefäße verändert, unabhängig vom Therapieregime muss aber eine adäquate und funktionelle Rekonstruktion erfolgen [53]. Das Gefäß als strahlenbedingt, meist geschädigter Parameter stellt den Beginn in einer Kaskade von gefäßwandinduzierten Gewebeveränderungen dar. Als Reaktion auf die Strahlentherapie erfolgt dies in Form einer zellulären Modifikation im Sinne einer Fibrose, einer Entzündungsreaktion und letztlich gerinnungsfördernden Situation. Im Detail bedeutet dies, dass es zunächst zu einer Thrombozytenanlagerung mit prothrombogener Wirkung kommt. Eine später auftretende Intimawandverdickung mit reduzierter Endothelzellzahl, Kalkablagerungen in der Membrana elastica interna und die Media- und Adventitiafibrose erschweren die Durchblutung der mikrochirurgisch anastomosierten Lappenplastik und dessen Einheilung [40, 53].

Während Kurzzeitfolgen hauptsächlich durch eine Entzündungsreaktion im Gewebe/in den Gefäßen und somit einer Gerinnungsförderung geprägt sind, führt die, in Langzeituntersuchungen beobachtete, strahlenbedingte, übermäßige Extrazellulärmatrixproduktion zu einer abnehmenden Vaskularisation bei Fibrosezunahme und einer Elastizitätsabnahme der

Gefäßwände mit sinkendem Gefäßdurchmesser bei unzureichender Vasodilatation. Die aktuelle Literatur liefert wenig Datenmaterial zum Negativeinfluss bestrahlter rekonstruktionsbedürftiger Tumorddefekte im Kopf-/Halsbereich auf freie Lappentransplantate, insbesondere im Sinne multivariater Analysen. Im Rahmen experimenteller Studien liegen oftmals kleine Kohorten vor, Bestandteil der Arbeiten sind sowohl Menschenstudien als auch Tierstudien. Hier fehlt die gemeinsame Grundlage für die Auswertung der experimentellen Beobachtungen [40]. Die Tatsache, dass nur wenige multivariate Analysen vorliegen, liegt außerdem darin begründet, dass im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte nicht berücksichtigt wird, ob eine zeitgleiche Chemotherapie stattgefunden hat. Auch der Zeitrahmen zwischen Untersuchungszeitpunkt, Strahlentherapie und Rekonstruktion ist nicht deklariert oder die Bestrahlungstechnik mitsamt Strahlendosis und die Gefäßwahl sind unbekannt [40, 53].

1.5.2 Einflussfaktor Gerinnungsstörung

Das Standardprozedere einer perioperativ verabreichten Thromboseprophylaxe soll das Auftreten einer tiefen Beinvenenthrombose oder einer Lungenembolie bei vorübergehender Immobilisation des Patienten verhindern. Standardisierte Vergabeprotokolle geben die Dosierung vor, antithrombotische Medikamente spielen diesbezüglich eine präventive Rolle. Die Gerinnung kann zu einer transplantatgefährdenden Situation bei Veränderungen in den zur Rekonstruktion genutzten Gefäßen beitragen. Auch eine technisch perfekte Anastomose kann die adäquate Blutzufuhr als Voraussetzung für das Transplantatüberleben durch einen thrombotischen Verschluss nicht gewährleisten [1].

Patienten mit Tumoren im Kopf-/Halsbereich erfüllen die Kriterien der Virchow-Trias: lange OP-Dauer mit venöser Stase, tumorbedingte Gerinnungsstörung mit erhöhter Neigung zur intravasalen Thrombenbildung, Gefäßwandverletzung im Bereich der Tumorsektion und des autologen Gewebetransplantates. Perioperative Standardvergabeprotokolle speziell für dieses Patientenkollektiv gibt es nicht. Niedrige Inzidenzen von tiefen Beinvenenthrombosen bei Patienten mit Tumoren der Kopf-/Halsregion

erklären dies zum Teil. Die Herausforderung der Dosierung im Vergabeschema liegt im Abwägungsprozess zwischen Transplantatverlust und postoperativer, zervikaler Einblutung mit Möglichkeit der Luftwegkompression [1].

Die Gefäßthrombose als häufigste Ursache eines Transplantatverlustes stellt die technischen Möglichkeiten und Fähigkeiten des Chirurgen und die perioperative Anwendung von Antikoagulantien vor eine Herausforderung. Zusätzlich zur Verbesserung chirurgischer Techniken ist die Anwendung von pharmakologischen Mitteln zur Risikominimierung einer Thromboseentstehung weit verbreitet und anerkannt [5, 10, 29, 34]. Die Chirurgie allein vermag dieses Problem nicht zu lösen [27, 59, 60]. Die Studienlage zum Nachweis eines statistisch signifikanten positiven Effektes auf das Transplantatüberleben ist jedoch strittig [10, 34, 49]. Zudem existieren keine standardisierten Vergabeprotokolle bezüglich Dosis und Intervall der angewandten Antikoagulantien in deutschsprachigen Ländern. Daher variieren die von Klinik zu Klinik postoperativ verabreichten Therapieschemata deutlich, sie basieren zumeist auf der Erfahrung des zuständigen Chirurgen [27].

Nicht zu vergessen sind die Nachteile der Anwendung wie die postoperative Entstehung eines Hämatoms oder die Entwicklung einer heparininduzierten Verringerung der Thrombozytenzahlen, welches nicht nur die Transplantatvitalität gefährden kann, sondern auch das Leben des Patienten [27].

1.6 Fragestellungen

Einerseits ermöglicht und begründet die mikrovasculär-rekonstruktive Chirurgie bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom und im Besonderen bei Tumorrezidiven die Operabilität, auch wenn diese bereits onkologisch vorbehandelt wurden, andererseits ist der Einfluss einer erfolgten adjuvanten Strahlentherapie oder onkologisch-chirurgischer Vorbehandlung auf den Operationssitus bei zusätzlich multimorbiden Patienten nur eingeschränkt vorhersagbar. Somit stellt sich die Frage, ob und inwiefern eine Präselektion der Patienten sowie das peri- und

postoperative Management das Risiko einer vaskulären Komplikation verringern und die Erfolgsrate des reizlos eingehielten Transplantate erhöhen können?

Um diese Frage beantworten zu können, sollen folgende zwei Hypothesen widerlegt bzw. bestätigt werden.

1.7.1 Die folgenden Merkmale und Risikofaktoren haben keinen Einfluss auf das **Transplantatüberleben**:

Alter

Geschlecht

Rauchen

Atherosklerose

Diabetes mellitus

vorangegangene Neck dissection

vorangegangene Strahlentherapie

vorangegangenes freies Lappentransplantat

vorangegangene mikrovaskuläre Revisionsoperation

Ursache der mikrovaskulären Revisionsoperation

Anzahl der anastomosierten komitanten Venen

Art des gewählten freien Transplantates

Durchführung einer Rezidivoperation versus Primärrekonstruktion

angewandtes Protokoll der Blutverdünnung

der Blutdruck in den ersten 24, 48 und 72 Stunden.

1.7.2 Folgende Risikofaktoren haben keinen Einfluss auf den **Verlauf und die Prognose nach einer erforderlichen mikrovaskulären Revisionsoperation**:

alle o.g. Risikofaktoren

zusätzlich zu den oben genannten Merkmalen wird hier außerdem der Zusammenhang zur Wahl des venösen und arteriellen Anastomosengefäßes untersucht.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Im Rahmen der vorliegenden Studie sind prospektiv erhobene Daten aus archivierten Patientenunterlagen der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität zu Lübeck, die zwischen den Jahren 1992 bis 2019 erhoben wurden, retrospektiv ausgewertet worden. Entsprechend der Fragestellung handelt es sich um mikrovaskulär versorgte Gewebedefekte nach Tumorresektionen im Kopf-/ Halsbereich.

Die erfassten Parameter beinhalteten demografische Daten des Patienten, die präoperative Vorgeschichte inklusive bestehender Grundkrankheiten, das Operationsverfahren und die postoperative Behandlung (Definition aller Variablen siehe dazu Anhang S. 75). Insgesamt wurden die Daten entsprechend der 41 vorgegebenen Variablen aus den Krankenakten extrahiert und mit dem Statistikpaket IBM SPSS 22® analysiert, Tabellen und Diagramme wurden mit SPSS® und Microsoft Excel® erstellt.

Bei retrospektiver Analyse bereits erfasster Versorgungsdaten im Rahmen der medizinischen Standardversorgung und somit vorliegenden Routinedaten war für das Studienvorhaben bei der Ethikkommission kein Antrag im Normalverfahren zu stellen (AZ: 16-272A).

2.2 Datenerhebung und -verarbeitung

2.2.1 Datenerhebung

Die Extraktion der Daten aus den Jahren 1992 bis 2014 erfolgte mit Hilfe von angeforderten Patientenakten des Zentralarchivs der Universität zu Lübeck und dem Archiv der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität zu Lübeck. Ab dem Jahr 2014 bis 2019 erfolgte die Aktenrecherche im digitalen enais® Patientenarchiv-System der Universität zu Lübeck.

Die demografischen Daten wie auch die Raucheranamnese, Erkrankung an Diabetes und/oder Atherosklerose wurden dem Patientenanamnese- und untersuchungsbogen der Archivakte entnommen. Die Informationen zu

früheren Operationen bzw. Vorbehandlungen wie Strahlentherapie und/oder Chemotherapie waren ebenfalls teilweise in den Anamnesebögen enthalten. Zur Vervollständigung der Daten war im Weiteren die Einsicht in vorangegangene Arztberichte notwendig.

Die Extraktion der Daten zum OP-Verfahren und zu Tumordaten wie der Tumorlokalisierung erfolgte anhand der OP-Berichte. Neben der Information über den Operateur bzw. das operierende Team beim zeitsparenden sogenannten 2-Team-Approach konnten Informationen über die Art des gewählten freien Transplantates, die Wahl des arteriellen und venösen Anastomosengefäßes und die Anzahl der anastomosierten Venen, sowie die Ursache im Fall einer mikrovaskulären Revisionsoperation gewonnen werden.

Die Information über die bestehende Hausmedikation war zu Teilen im Patientenanamnesebogen enthalten, weitere Angaben im Besonderen zu der postoperativen Medikation, die auf der peripheren Station verabreicht wurde, konnten aus dem elektronischen Medikationssystem Meona® entnommen werden.

Zusätzliche Daten zum postoperativen Zeitpunkt wurden gemäß dem Aufenthalt auf einer Intensivstation und einer im Anschluss immer stattfindenden Verlegung auf eine periphere Station getrennt voneinander betrachtet. Die Erhebung der Daten zum Thema des Managements der perioperativen Antikoagulation und dem damit verbundenen angewandten Protokoll der Blutverdünnung sowie der Dokumentation des Blutdrucks in den ersten 24, 48 und 72 Stunden erfolgte anhand der auf der Intensivstation angelegten Archivakten, die eine detaillierte Erfassung der oben genannten Parameter möglich machten.

2.2.2 Datenverarbeitung

Die primäre Erhebung ergab zunächst ein Gesamtkollektiv von 686 durchgeführten freien mikrovaskulären Lappenplastiken bedingt durch eine Vielzahl an tumor- oder traumabedingten Ursachen.

Eingeschlossen wurden dann ausschließlich Patienten mit vorbehandeltem oder unvorbehandeltem Plattenepithelkarzinom der Kopf-, Halsregion und notwendiger Tumorrekonstruktion mittels freien Gewebetransfers, die sich in dem Zeitraum zwischen Januar 1992 und Dezember 2019 in der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein am Campus Lübeck vorstellten. Dies ermöglichte die entitätenspezifische Zusammenhangsanalyse der vorgegebenen Variablen.

Weitere Ausschlusskriterien waren:

innerhalb der ersten 7 postoperativen Tage verstorbener Patient

Patienten mit fehlenden Angaben zu Risikofaktoren und/oder OP Rekonstruktion bei:

- Zustand nach Polytrauma-verursachtem fazialen Weichteildefekt
- Zustand nach Explosionstrauma-verursachtem fazialen Weichteildefekt
- Zustand nach Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
- Ameloblastom
- Rhabdomyosarkom
- Talgdrüsenadenom

Die Dateneingabe erfolgte zunächst über die Erstellung einer Eingabemaske und anschließender Kodierung und Anonymisierung der Daten. Das Ziel war es, innerhalb der einzelnen nach OP-Datum geordneten Befunde einen patientenspezifischen Verlauf mit aufeinanderfolgenden Operationszeitpunkten im Langzeitverlauf darzustellen. Dementsprechend wurden im zweiten Schritt der Datenrecherche sowohl der klinische Verlauf der einzelnen Patienten zu den unterschiedlichen OP-Zeitpunkten als auch die daraus folgende Therapie dokumentiert. Auf dieser Grundlage war eine möglichst genaue und vollständige Datenerhebung gewährleistet.

Durch die nachfolgende Neugenerierung von Variablen wurden die Daten dann hinsichtlich der zentralen Fragestellung weiter aufbereitet und der Datensatz analysiefähig vorbereitet.

2.3 Die Variablen im Einzelnen

2.3.1 Unabhängige Variablen

Generell gilt, dass wenn ein Patient mehrere Komplikationen erlitt, jede Komplikation als einzelne Variable aufgeführt und für sich gewertet wurde.

2.3.1.1 Demografische Daten

Alter

Es handelt sich hierbei um das Alter zum ersten OP-Zeitpunkt. Wurde ein Patient mehrfach operiert, ist dies durch die Variablenzuweisung *Mehrfach_OP* gekennzeichnet worden. Es wurden zwei Altersgruppen erstellt. Patienten unter oder gleich 60 und jene über 60 Jahren.

Geschlecht

2.3.1.2 Präoperative Vorgeschichte

Raucheranamnese

Generalisierte Atherosklerose

Die Erhebung basiert hierbei auf Angaben, enthalten im Patientenanamnesebogen ohne genaue Angabe der Lokalisation der Atherosklerose.

Im Rahmen der präoperativen Diagnostik erfolgte bei geplanten Gewebetransfers vom Unterschenkel, den Fibulatransplantaten, die Anfertigung einer MRT der Beingefäße. Hierbei konnte zusätzlich die Erstdiagnose einer Atherosklerose mit Angabe der Lokalisation in den Beingefäßen gestellt werden.

Diabetes mellitus

Die Erkrankung an einem Diabetes mellitus war entweder bekannt oder wurde zusätzlich im Rahmen des stationären Aufenthaltes erstdiagnostiziert.

Primärrekonstruktion versus Rezidivoperation

Die Variable der Primärrekonstruktion enthielt zusätzlich die folgenden Variablenwerte aufgrund derer die Tumorresektion bzw. Rekonstruktion erfolgen musste: eine Osteoradionekrose, ein Tumorrezidiv, eine insuffiziente prothetische Versorgung, eine Wundheilungsstörung sowie eine Dysfunktion beim Kauen, Sprechen oder Schlucken oder ein erneutes Karzinom in anderer Lokalisation, ein sogenanntes Zweitkarzinom.

Vorangegangenes freies Lappentransplantat

Die Patienten, die im Rahmen des Beobachtungszeitraumes zwischen 1992 und 2019 ein zweites Lappentransplantat erhielten, wurden mit denen verglichen die im selben Zeitraum ausschließlich eine freie Lappenplastik benötigten.

Ein zweites mikrovaskulär-anastomosiertes Gewebetransplantat wurde entweder direkt innerhalb der nächsten 7 Tage bei einem Transplantatversagen oder später im Rahmen eines erneuten stationären Aufenthaltes im Falle eines Tumorrezidivs oder einer Wundheilungsstörung bzw. Dysfunktion durchgeführt. Zwischen einer direkten oder späteren, sekundären erneuten Rekonstruktion mittels zweiter freier Lappenplastik wurde im Rahmen der Berechnungen nicht unterschieden.

Vorangegangene Neck dissection

Vorangegangene Strahlentherapie

2.3.1.3 Operationsverfahren

Die im Rahmen dieser Studie durchgeführte Tumorrekonstruktion ist immer im Sinne eines Direktverschlusses im Anschluss an die Tumorsektion im Rahmen der Erstoperation erfolgt.

Alle mikrovaskulären Anastomosen wurden unter Zuhilfenahme eines Operationsmikroskops der Firma Leica® mit höchster Auflösung durchgeführt. Die arterielle Anastomose wurde per Einzelknopfnahntechnik, die venöse Anastomose per fortlaufender Nahttechnik durchgeführt. Die Arterie wird dabei zumeist End-zu-End anastomosiert, die Vene End-zu-Seit [42].

Die im Folgenden beschriebenen Möglichkeiten der Rekonstruktionsmethoden zur Defektdeckung und die Wahl der Methode wurden präoperativ entschieden und der Patient hierüber aufgeklärt. Entscheidungen, die die letztendliche Umsetzung, das Einnähen des Transplantates, die Wahl und Anzahl der zu anastomosierenden Venen und die Wahl der Arterie betrafen, wurden intraoperativ gefällt. Dies wurde durch die histopathologische Schnellschnittbefundung und die Operabilität des vorbestrahlten bzw. voroperierten OP-Situs beeinflusst.

Ursache der mikrovaskulären Revisionsoperation

Ursächlich sind entweder ein Gefäßthrombus im mikrochirurgisch anastomosierten Gefäßstiel der Arterie oder der Vene sowie ein postoperativ entstandenes Hämatom welches den Gefäßstiel komprimieren kann und somit die Transplantatvitalität gefährdet. Es besteht zusätzlich die Möglichkeit, dass eine sogenannte „second look“-OP ohne Darstellung eines Korrelates für die verminderten Zeichen der Transplantatvitalität ausgeht. Diese Informationen sind den OP-Berichten entnommen worden. Ausschließlich jene Hämatomformationen und Gefäßthrombosen, die zur Revisionsoperation führten, wurden in der Studie eingeschlossen.

Außerdem eingeschlossen sind die Fälle, in denen bei Verdacht auf eine der o.g. Ursachen eben kein klinisches Korrelat vorlag.

Die Zeit zwischen der klinisch detektierten Gefährdung der Transplantatvitalität anhand der lividen Farbe und/oder der fehlenden Rekapillarisation und/oder des schlaffen Turgors lag immer im Minutenbereich. Die genaue Angabe des Zeitumfangs zwischen der sogenannten Lappenkontrolle und dem Beginn der Revisionsoperation wurde nicht dokumentiert. Eine Lappenkontrolle wurde routinemäßig alle 2 Stunden postoperativ für 7 Tage durchgeführt.

Vorangegangene mikrovaskuläre Revisionsoperation

Die Patienten, die im Rahmen des Beobachtungszeitraumes zwischen 1992 und 2019 durch eine Transplantatinsuffizienz eine Revisionsoperation erhielten, wurden mit denen verglichen, die im selben Zeitraum keine benötigten. Die Anzahl der notwendigen Revisionsoperationen beinhaltet sowohl Fälle, in denen das Transplantat letztlich reizlos einheilte als auch Fälle, in denen das Transplantatüberleben nicht mehr sichergestellt werden konnte.

Art des gewählten freien Transplantates

In den Fällen, in denen nach Tumorresektion zwei freie Lappenplastiken notwendig waren, wurden diese getrennt voneinander analysiert.

Der freie Gewebetransfer erfolgte aus folgenden Regionen und mit dementsprechenden anatomischen Strukturen: Das *fasziokutane Ulnaris-Transplantat* wird für die Versorgung flacher, kleinvolumiger Gewebedefekte in den mobilen Bereichen der Mundhöhle oder auch der Orbita genutzt. Der Vorteil besteht in der technisch einfachen Lappenhebung, simultan zur Tumorresektion und einem langen und kaliberstarken Gefäßstiel. Der Nachteil liegt in der funktionell beanspruchten und ästhetisch sichtbaren Entnahmestelle. Der erste

Unterarmklappen wurde 1981 erwähnt, ein Radialisklappen. Zuvor, erstmals 1959, eingesetzte Transplantate stammten vom Dünndarm und später vom Fußrücken [26]. Vorteil des Ulnarislappens gegenüber dem Radialisklappen ist die unauffälligere Entnahmestelle, welche in der anatomisch habituellen, supinierten Haltung weniger sichtbar ist [21, 50].



Abb. 3: Klinisches Resultat 6 Monate nach Ulnarislappenhebung und Defektdeckung mittels Vollhautplastik vom Unterbauch in supinierter und pronierter Unterarmstellung.

Quelle: Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universität zu Lübeck mit freundlicher Genehmigung Samer G. Hakim [21]

Im Weiteren liegen nach Entnahme des Radialistransplantates mehr Sehnen frei als beim Ulnarislappen, daher wird meist ein sogenanntes Spalthauttransplantat vom Oberschenkel zur Defektdeckung verwendet. Optisch bedeutet dies für den Patienten, dass die Entnahmestelle bspw. durch ein unterschiedliches Hautkolorit ästhetisch noch auffälliger wirken kann. Beim Ulnaristransplantat hingegen kann man in vielen Fällen den Gewebedefekt direkt primär verschließen. Zu guter Letzt ist das Radialistransplantat vor allem bei Männern dichter behaart als der Ulnarislappen, dieses beschreiben die Patienten im Mundraum oftmals als unangenehm [21, 50]. Als

Nachteil gilt, dass der Nervus ulnaris bei der Lappenhebung über eine bestimmte Strecke vom Gefäßstiel separiert werden muss. Hier wird häufig das Problem eines Nervschadens beschrieben, welcher jedoch im Rahmen vieler Studien nicht nachgewiesen worden ist [21].

Das *osteokutane Fibula-Transplantat* ermöglicht die Rekonstruktion bei Defekten mit Beteiligung des Kieferknochens. Nur selten entstehen durch die Entnahme selbst großer Teile der Fibula nennenswerte funktionelle Einschränkungen des Patienten. Zusätzlich kann bei kombinierten Knochen-/Weichteildefekten eine Hautinsel mittransplantiert werden, die sich ähnlich den Eigenschaften eines Radialis- oder Ulnarislappens verhält. Aufgrund der Durchblutung des Transplantates sind Atrophien des Knochens im Verlauf unwahrscheinlich, wie es bei den avaskulären Beckenkammtransplantaten der Fall sein kann. Fibularekonstruktionen sind technisch anspruchsvoll, die spätere Wiederherstellung der Okklusion ist für die weitere prothetische Versorgung bereits zu diesem Zeitpunkt Teil der OP-Planung [26].

Das *Beckenkamm-Transplantat* wird häufig für den Ersatz des jugendlichen, bezahnten Kieferknochens zur Rekonstruktion reiner Knochendefekte genutzt. Vorteil ist das große Knochenangebot bei gut modellierbarem Knochen, Nachteil ist die hohe postoperative Schmerzempfindlichkeit der Entnahmestelle [26].

Das *Skapula-Transplantat* bietet neben der Möglichkeit der ausgedehnten, tiefen Weichteilversorgung auch die Möglichkeit zur Unterkieferrekonstruktion, wenn der Knochendefekt auf eine Mandibulahälfte beschränkt ist. Ein Nachteil ist die notwendige intraoperative Umlagerung des Patienten [26].

Das *septokutane Paraskapular-Transplantat* findet bei extraoralen tiefen, ausgedehnten Gesichtsdefekten Anwendung. Es eignet sich im Besonderen aufgrund des Hauttons und als vaskularisiertes Fettgewebstransplantat ebenso zum Ausgleich von Konturdefekten

[26]. Die notwendige intraoperative Umlagerung ist auch hier wieder von Nachteil.

Das *myokutane Latissimus-dorsi-Transplantat* wurde erstmals 1896 zur Gewebedefektdeckung nach Mammaablation eingesetzt. Im Kopf-/Halsbereich wurde es erstmals 1976 zur Rekonstruktion eines großvolumigen, perforierenden Defektes genutzt. Aufgrund des großen Materialangebotes eignet es sich im Besonderen zur Trennung von Schädelinnenraum gegen die Nasennebenhöhlen [26]. Nachteil ist auch hier wieder die Umlagerung des Patienten.

Das *fasziomyokutane Vastus-lateralis-Transplantat* bietet als sogenannter Perforanslappen die Möglichkeit der Rekonstruktion bei volumenfordernden, kleinen Defekten als Alternative zum Ulnaris- oder Radialislappen im vorbestrahlten, voroperierten Hals, weshalb das aufwendige Freilegen der Halsgefäße entfallen kann [26].

Anzahl der komitanten anastomosierten Venen

Der arterielle Gefäßstiel wird gemeinsam mit der/den begleitenden Vene/n im Bereich des zu deckenden Gewebedefektes per mikrochirurgischem Anschluss an die großen Halsgefäße anastomosiert. Es werden entweder ein oder zwei Venen anastomosiert. Die Information wurde ebenso den OP-Berichten entnommen.

Wahl des Anastomosengefäßes

Für den arteriellen mikrovaskulären Gefäßanschluss gewählt wurden die ipsi- oder kontralaterale A. lingualis, A. thyroidea superior, A. facialis und die A. carotis externa.

Die überwiegend genutzten Venen für den vaskulären venösen Anschluss waren die V. retromandibularis, V. jugularis externa, V. jugularis interna und die V. facialis.

2.3.1.4 Postoperative Therapie

Blutdruck in den ersten 24, 48 und 72 Stunden

Die Dokumentation des systolischen Blutdruckes erfolgte abhängig vom Aufenthalt auf der Intensivstation und der peripheren Station sowie vom postoperativen Zeitpunkt. Die Überwachung auf der Intensivstation erfolgte direkt postoperativ halbstündlich, die Messintervalle wurden auf der peripheren Station innerhalb der nächsten 48 Stunden stündlich fortgeführt. Die Intervalle wurden dann patientenspezifisch innerhalb der folgenden 72 Stunden angepasst. Letztendlich wurde der Mittelwert aller Blutdruckwerte gebildet und dem Variablenwert mit entweder systolisch über/gleich 100 mmHg oder unter 100 mmHg entsprechend zugeteilt.

Management der perioperativen Antikoagulation – angewandtes Protokoll der Blutverdünnung

Die folgenden Antikoagulantien, eingeteilt nach unterschiedlicher Wirkweise, verwenden wir perioperativ in variierender prophylaktischer oder therapeutischer Dosierung in Kombination oder allein: Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und Heparin, welches die Inaktivierung bestimmter Gerinnungsfaktoren der Gerinnungskaskade beschleunigt. Acetylsalicylsäure wird in den meisten Fällen oral, aber auch intravenös verabreicht und soll hauptsächlich das Thromboserisiko im arteriellen Gefäß minimieren [49]. Heparin wird zumeist subkutan oder intravenös gegeben und vermindert das Risiko einer venösen Thrombose [49]. Zu den generell häufigsten verabreichten antithrombotischen Substanzen gehören Acetylsalicylsäure, niedermolekulares und unfraktioniertes Heparin, sowie Dextran [27, 59] und Hydroxyethylstärke [27] auf die ich nicht näher eingehen werde.

Acetylsalicylsäure hemmt die Cyclooxygenase der Thrombozyten irreversibel und hat eine Halbwertszeit von 6 Stunden, als Antidot können Thrombozytenkonzentrate verabreicht werden. Heparin bindet

an Antithrombin III, welches wiederum den aktivierten Faktor X und V sowie II inaktiviert, was durch die Gabe von Heparin um das Vielfache beschleunigt wird. Die Halbwertszeit beträgt 1,5 Stunden. Antidot ist Protamin. Heparin wird hauptsächlich in 2 Formen verabreicht, als niedermolekulares Heparin und als unfraktioniertes Heparin. Diese Heparine unterscheiden sich molekulargenetisch in ihrer Kettenlänge [49]. Das unfraktionierte Heparin wird permanent über einen Perfusor intravenös oder im Rahmen einer low-dose-Heparinisierung subkutan gegeben, der therapeutische Zielwert wird regelmäßig über den sogenannten PTT-Wert überprüft. Niedermolekulares Heparin wird subkutan gespritzt und wird in unserer Klinik zweimal pro Tag verabreicht, kann jedoch auch als Einmalgabe erfolgen. Niedermolekulare Heparine, die heute standardmäßig unabhängig von der durchgeführten Operation zur Prophylaxe von tiefen Beinvenenthrombosen eingesetzt werden, können das Ergebnis einer Operation nach Tumorresektion mit einem freien Lappen beeinflussen [34].

Das routinemäßig angewandte postoperative Vergabeschema nach Tumorresektion und -rekonstruktion mittels mikrovaskulärer Anastomose an unserer Klinik wird täglich folgendermaßen angeordnet: Acetylsalicylsäure wie z. B. Aspirin® 100mg 1-0-0 per os plus ein niedermolekulares Heparin wie z. B. Fragmin® 2.500 IE 1-0-1 subkutan. Patienten, die aus verschiedenen Gründen perioperativ ausschließlich eine prophylaktische Dosis zur Vorbeugung der tiefen Beinvenenthrombose erhalten haben, wurden der prophylaktischen Gruppe zugeordnet. Die Tatsache, dass sich die retrospektive Beobachtung der Patienten der Studie über einen Zeitraum von 1992 bis heute erstreckt, spiegelt sich in den unterschiedlichen Vergabestrategien und somit der Varianz der verabreichten Dosen wider (siehe dazu Anhang S. 75) ASS_ICU, ASS_Station, Heparin_ICU, Heparin_Station, NMH_ICU, NMH_Station. Letztendlich erfolgte die Einordnung der Daten anhand der definierten

Zuweisung der folgenden Variablenwerte in prophylaktisch und therapeutisch sowie in Medikation erhalten und Medikation nicht erhalten. Eine Heparinmenge von unter oder gleich 2.500 IE galt als prophylaktisch, von über 2.500 IE als therapeutisch. Dies ermöglichte die Berechnung der gesuchten Variablen anhand der vielen Kombinationsmöglichkeiten aller Antikoagulantien.

Zusätzlich konnten Daten wie Dosis und Einnahmeschema zu bereits bestehender Dauermedikation mit Acetylsalicylsäure erhoben werden. Zum Leidwesen der Berechnung weiterer relevanter, dauerhafter Antikoagulantien (Marcumar, Clopidogrel, etc.) und deren Zusammenhang zu Revisionsoperation oder Transplantatverlust war die Erhebung dieser bei unzureichender und lückenhafter Dokumentierung nicht möglich.

2.3.2 Abhängige Variablen

Der primäre Endpunkt ist das Transplantatüberleben nach 7 Tagen, der sekundäre Endpunkt die mikrochirurgische Revisionsoperation im Fall einer vaskulären Komplikation, die venös oder arteriell bedingt sein kann, sowie im Fall einer Blutungskomplikation und infolgedessen entstandenem, zervikalen Hämatom.

Eine Teilnekrose eines Transplantates, welches letztlich über eine sekundäre Wundgranulation reizlos einheilte, wurde ebenso der Gruppe „Transplantat überlebt“ zugeteilt.

2.4 Datenanalyse

Um die Auswertung der retrospektiv erhobenen Daten vorzunehmen, wurden die Daten zunächst in eine SPSS Datenbank (Statistical Package for Social Science 22, IBM®) übertragen. Es erfolgte die Erstellung einer Eingabemaske und folgende Kodierung und Anonymisierung der Daten. Die Eingabemaske wurde anhand der erfolgten Datendefinitionen und über die Zuweisung von Variablen erstellt (siehe dazu Anhang S. 75). Damit ein Langzeitverlauf einer Patientenhistorie darstell- und

für weitere Datenrecherchen aufrufbar war, erhielt jeder Patient im Rahmen der Anonymisierung eine persönliche Kennziffer.

In die Auswertung eingegangen sind quantitative als auch qualitative Merkmale. Qualitative Merkmale sind das Geschlecht, anamnestische Angaben wie eine positive Raucheranamnese, die Hausmedikation, die Erkrankung an Diabetes Mellitus und/oder generalisierter Atherosklerose, eine vorangegangene Neck dissection und/oder vorangegangene Strahlentherapie und/oder ein vorangegangenes freies Lappentransplantat, der Anlass für die Rekonstruktion, der Operateur, das verwendete Transplantatverfahren, die Tumorlokalisation, die Auswahl der Vene und der Arterie und zuletzt der Anlass für eine ggf. durchgeführte Revisionsoperation bei Transplantatinsuffizienz, sowie das Outcome zufolge das Transplantatüberleben.

Quantitative Merkmale sind das Alter des Patienten zum Operationszeitpunkt, die Anzahl der venösen Anastomosen, der Tag der Revision (postoperativer Tag 1-7), die Dosierung der Antikoagulation (niedermolekulares Heparin, Acetylsalicylsäure) innerhalb der ersten 7 Tage auf der Intensiv- und der peripheren Station, der Blutdruck in den ersten 24, 48 und 72 Stunden, die OP-Dauer, die Anzahl der Tage auf der Intensivstation und die stationäre Aufenthaltsdauer. Die Validität der Merkmale ist von den vollständigen anamnestischen Angaben der Patienten und den sorgfältig dokumentierten Krankenakten durch die aufnehmenden Ärzte abhängig.

Im Rahmen deskriptiver Auswertung wurden mithilfe univariater Analysen Mittelwert, das 95%-Konfidenzintervall des Mittelwerts, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum ermittelt.

Vor dem Hintergrund der Fragestellung und mit dem Ziel, eventuelle Korrelationen zu ermitteln, wurden im Rahmen der Datenanalyse neben deskriptiven Häufigkeitsverteilungen ebenso bivariate Analysen mithilfe von Kreuztabellen und Effektschätzern wie dem Odds ratio durchgeführt, ebenso der Chi²-Anpassungstest und der exakte Test nach Fisher, um Zusammenhangshypothesen bei diskreten ordinal und nominal skalierten Merkmalen zu überprüfen und um negative Outcome-Prädiktoren und Prognoseparameter zu charakterisieren. Die Nullhypothese lautete

H_0 : Die beiden Merkmale sind unabhängig und H_1 : Die beiden Merkmale sind abhängig. Das Signifikanzniveau wurde bei $p \leq 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

Innerhalb eines Zeitraums von 26 Jahren wurden zwischen Januar 1992 bis Dezember 2019 die Daten von 686 durchgeführten freien, mikrovaskulären Gewebetransfers in der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein am Campus Lübeck rekrutiert. Die Datenbereinigung und Anwendung der Ausschlusskriterien ergab letztlich eine Anzahl von 540 freien Lappenplastiken, die Mehrfachoperation eines Patienten dabei eingeschlossen. Die patientenorientierte Neuauflistung der Daten ergab 444 Patienten mit dementsprechend 540 chirurgisch versorgten Kopf-Hals-Tumoren, damit verbundenen Dysfunktionen, Wundheilungsstörungen und postradiogenen Unterkieferveränderungen, welche dann hypothesengeleitet ausgewertet wurden. Dies entspricht 79 % der Ausgangsfallzahl.

3.1 Studienpopulation und deskriptive Ergebnisse

Tabelle 1: Quantitative Merkmale					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Patientenalter zum Zeitpunkt der ersten OP in Jahren	444	18	86	59,36	11,909
OP Dauer in Stunden	540	3,75	32,00	9,2484	3,06042
Stationärer Aufenthalt in Tagen	444	7	138	30,34	15,840
Aufenthalt Intensivstation in Tagen	444	0	15	1,43	1,690

Im Mittel wurde ein zum Zeitpunkt der Erstoperation 59-jähriger Patient über eine Dauer von 9 Stunden, 15 Minuten operiert und verbrachte 1,4 Tage auf der Intensivstation. Im Anschluss betrug die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der peripheren Station 30 Tage. In Bezug auf Alter und peripher-stationärer Aufenthaltsdauer lag eine große Streubreite vor.

66 % aller chirurgisch versorgten Patienten waren männlich und 34 % weiblichen Geschlechts.

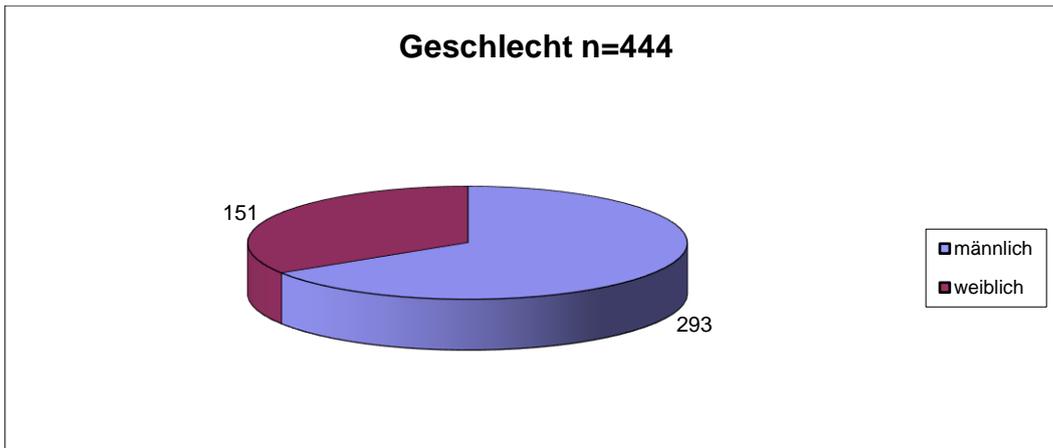


Abb. 1: Geschlecht

Anhand folgender Grafik wird die Verteilung der in den Jahren 1992 bis 2019 durchgeführten unterschiedlichen mikrovaskulären Lappentransfers verdeutlicht.

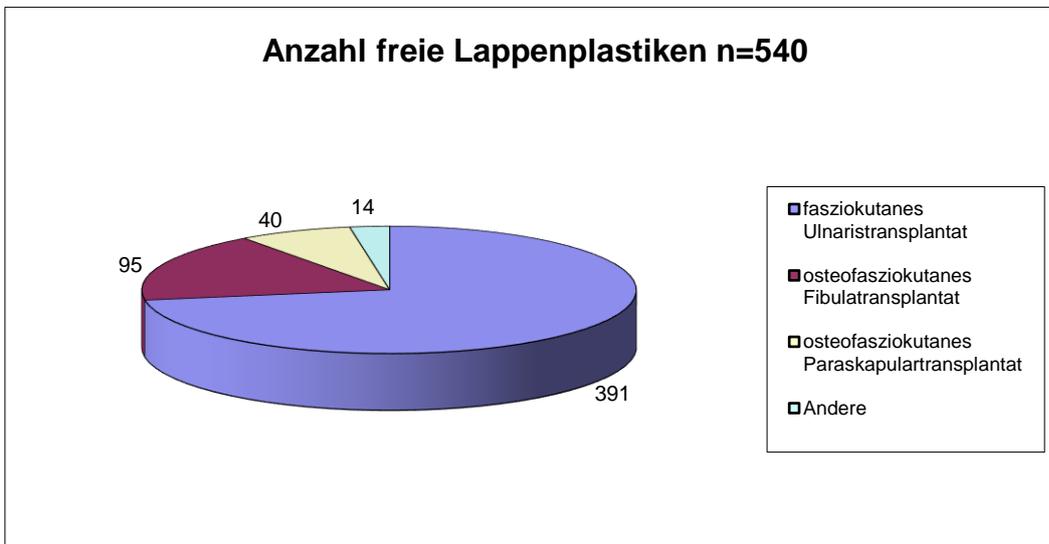


Abb. 2: Anzahl freie Lappenplastiken

Zu den in 3 % der Fälle angewandten und unter „Andere“ zusammengefassten Methoden zählen fasziokutane Radialis-Transplantate, myokutane Latissimus-dorsi-Transplantate, Beckenkamm-Transplantate und fasziomyokutane Vastus-lateralis-Transplantate.

Die erwartungsgemäß am häufigsten durchgeführte Rekonstruktionsmethode war die des Ulnaris-Unterarmtransplantates in 72 % der Fälle. Von den zur Rekonstruktion verwendeten mikrovaskulären freien Lappen waren außerdem 18 % Fibula-Transplantate und 7 % Paraskapular-Transplantate.

Anhand dieser Grafik wird die Besonderheit des Kollektivs der in unserer Klinik vorrangig durchgeführten Ulnaris-Transplantate im Vergleich zu der sonst gängigen Methode von angewandten Radialis-Transplantaten ersichtlich.

Die Lokalisationen der Plattenepithelkarzinome, welche die zuvor beschriebenen Rekonstruktionsmaßnahmen erforderlich machten, waren in folgenden Bereichen der Kopf-, Halsregion auszumachen.

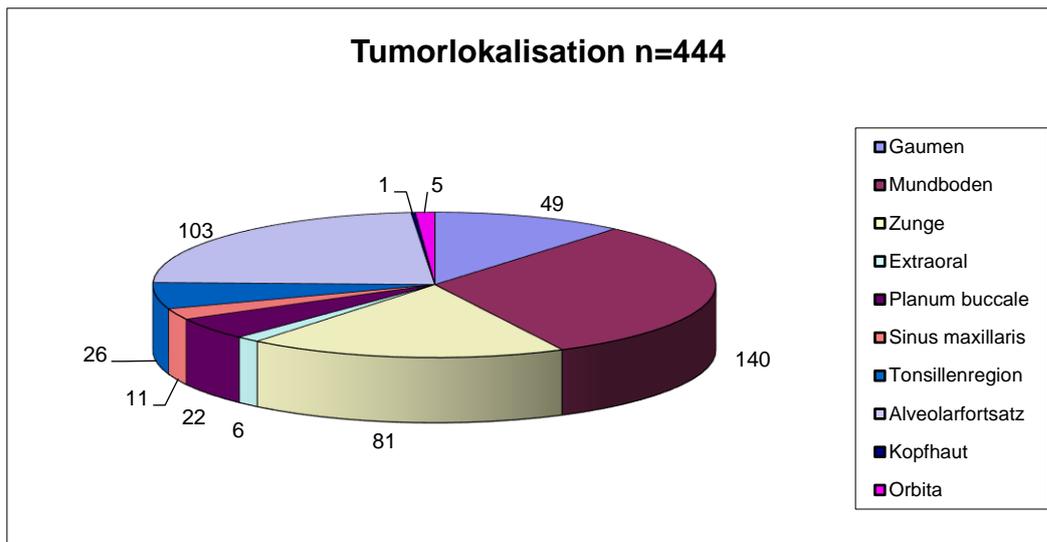


Abb. 3: Tumorlokalisation

In diesem Kollektiv bilden Mundboden, Alveolarfortsatz und Zunge mit 73 % aller Fälle die Mehrheit der betroffenen Regionen. 140 aller 444 Patienten wiesen ein Plattenepithelkarzinom am Mundboden auf, die Zunge war bei 81 Patienten betroffen. Der Alveolarfortsatz war als Ausgangspunkt der intraoralen Geschwulst im untersuchten Kollektiv in 23 % der Fälle etwas häufiger betroffen als die Zunge, der Gaumen stellte die vierthäufigste vom Plattenepithelkarzinom betroffene Region mit 11 % aller Patienten dar.

Neben einem bereits beschriebenen Erstbefund eines Plattenepithelkarzinoms und damit verbundener Primärrekonstruktion waren weitere Ursachen, aufgrund derer die Tumorresektion bzw. Rekonstruktion erfolgen musste, eine Osteoradionekrose, ein Tumorrezidiv, eine insuffiziente prothetische Versorgung, eine Wundheilungsstörung sowie eine postoperative Dysfunktion beim Kauen, Sprechen oder Schlucken oder ein erneutes Karzinom in anderer Lokalisation, ein sogenanntes Zweit-Karzinom. Die Verteilung gliederte sich wie folgt:

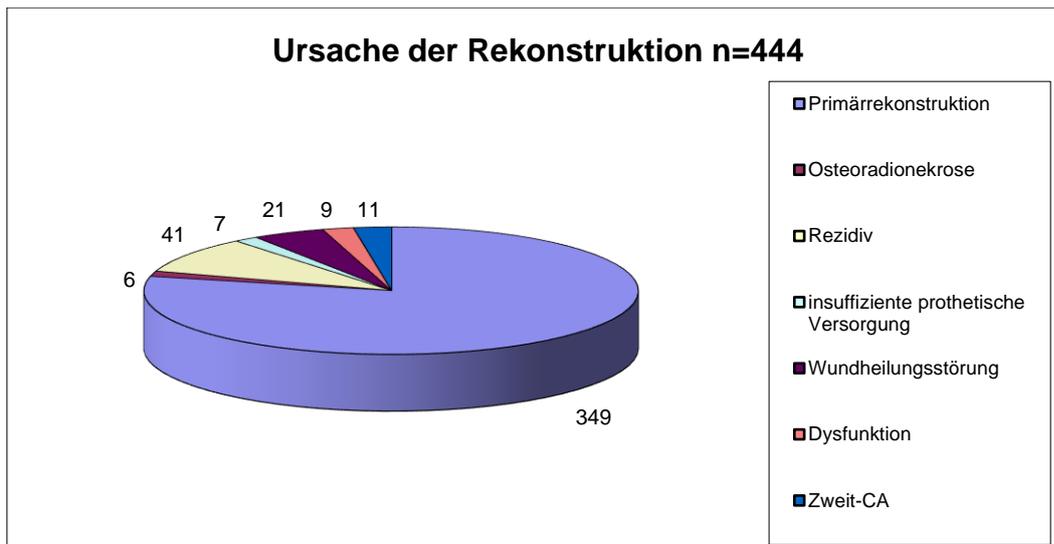


Abb. 4: Ursache der Rekonstruktion

Die größte Gruppe machten die Patienten aus, die sich mit einem Erstbefund zur Tumorresektion und Primärrekonstruktion in einer Größenordnung von 79 % vorgestellt haben. Die Patienten, die aufgrund eines Tumorrezidivs erneut operiert werden mussten, stellten mit 9 % aller Fälle die zweitgrößte Gruppe dar. Postoperativ entstandene Wundheilungsstörungen und Dysfunktionen wie Kau-, Sprech- oder Schluckprobleme nach narbiger Einziehung oder Schrumpfung des eingehheilten Transplantates sowie ein neu entstandenes Karzinom im Mund-, Kiefer und Gesichtsbereich lagen ursächlich in ähnlich geringer Anzahl vor.

3.2 Risikofaktoren und Outcome

Ziel der Studie war es, den Einfluss einer erfolgten adjuvanten Strahlentherapie oder onkologisch-chirurgischer Vorbehandlung auf den Operationssitus bei zusätzlich multimorbiden Patienten zu untersuchen. Dazu folgt zunächst die Veranschaulichung der mengenmäßigen Verteilung aller Risikofaktoren am Gesamtkollektiv.

Die Anzahl an Rauchern im Gesamtkollektiv hob sich deutlich von den übrigen Risikofaktoren ab. Ein Tabakkonsum lag bei 76 % der 444 Patienten vor.

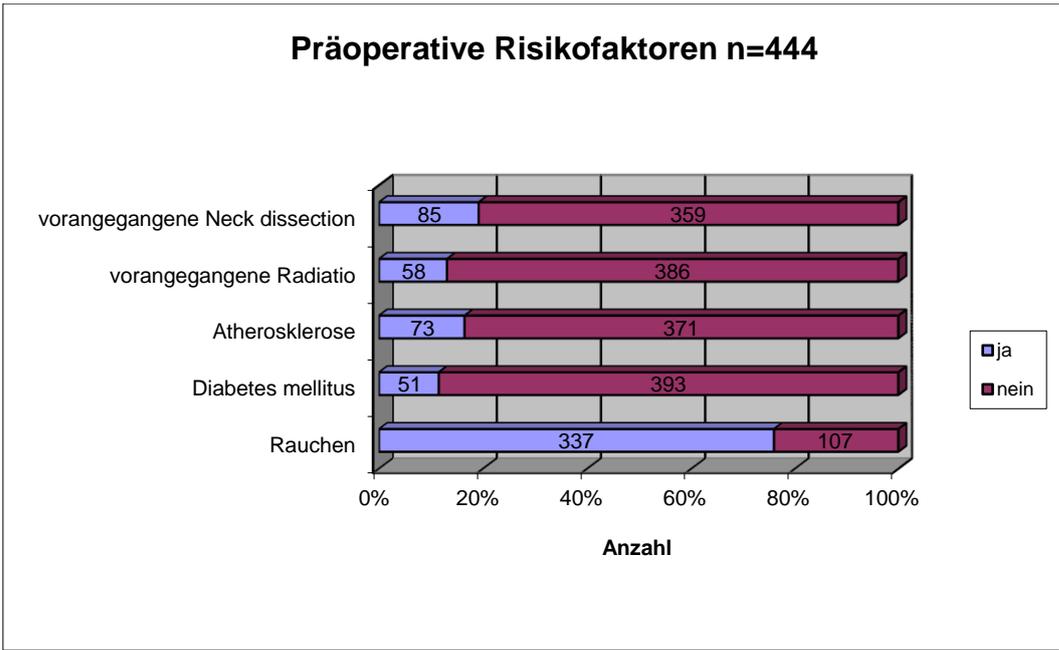


Abb. 5: Präoperative Risikofaktoren

Neben der Raucheranamnese waren eine vorangegangene Strahlentherapie oder Neck dissection Studienkollektiv-spezifisch im Vergleich zur Normalbevölkerung in einem ähnlich hohen Umfang zwischen 13 % und 19 % vorhanden. Die Erkrankung an Atherosklerose oder Diabetes mellitus lag in 16 % bzw. 11 % aller Patientenfälle vor.

In folgendem Diagramm ist die Anzahl aller im Verlauf durchgeführten Revisionsoperationen der mikrovaskulären Lappenplastiken aufgeführt.

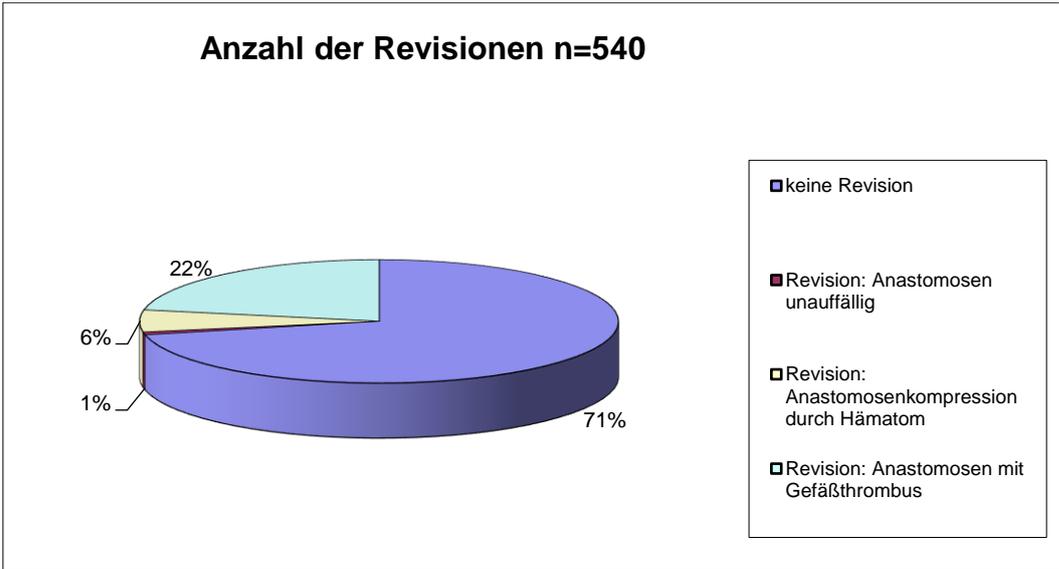


Abb. 6: Anzahl der Revisionen

Hier wurde die Komplikationsanfälligkeit der chirurgischen Technik per mikrochirurgischer Anastomose deutlich. In 1 % aller Revisionsoperationen wurde im Rahmen der „second look-OP“ kein Korrelat für die Gefährdung der Transplantatvitalität gefunden. Auf die Gesamtanzahl der Tumorresektionen und Rekonstruktionen gesehen, wurden in 29 % der Fälle Revisionsoperationen durchgeführt. In diesen Fällen konnte folgende detaillierte Verteilung der Ursachen einer erforderlichen Revisionsoperation aufgeschlüsselt werden.

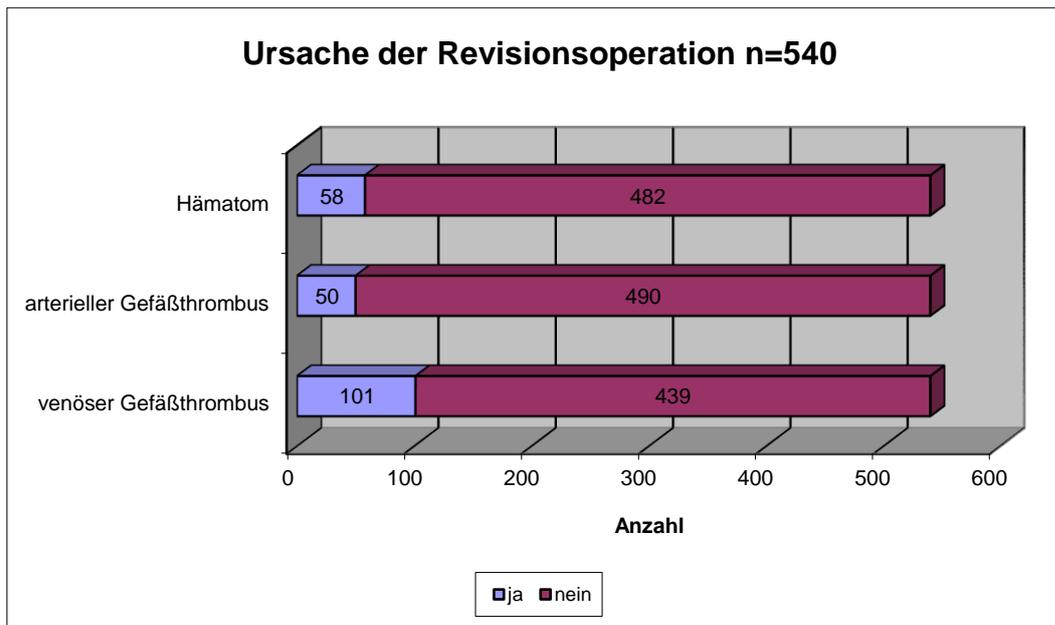


Abb. 7: Ursache der Revisionsoperation

Die häufigste aller postoperativen Komplikationen, die zu einem Transplantatverlust führen kann, ist die venöse Thrombose in 19 % aller Revisionsoperationen. Ein Gefäßthrombus in der Arterie als auch ein, den Gefäßstiel komprimierendes Hämatom, sind in jeweils 9 % und 11 % der Operationen ähnlich häufig ursächlich.

Der Transplantatverlust im Sinne einer Gewebsnekrose stellt die wichtigste, zu vermeidende Komplikation dar, die komplette Einheilung des Lappens wird als Erfolg gewertet. In 11 % der durchgeführten freien Gewebetransfers trat in diesem Kollektiv ein Transplantatverlust auf. In welchem Umfang die Revisionsoperationen erfolgreich waren, wird im Abschnitt 3.3.1 (siehe dazu S. 37) analysiert.

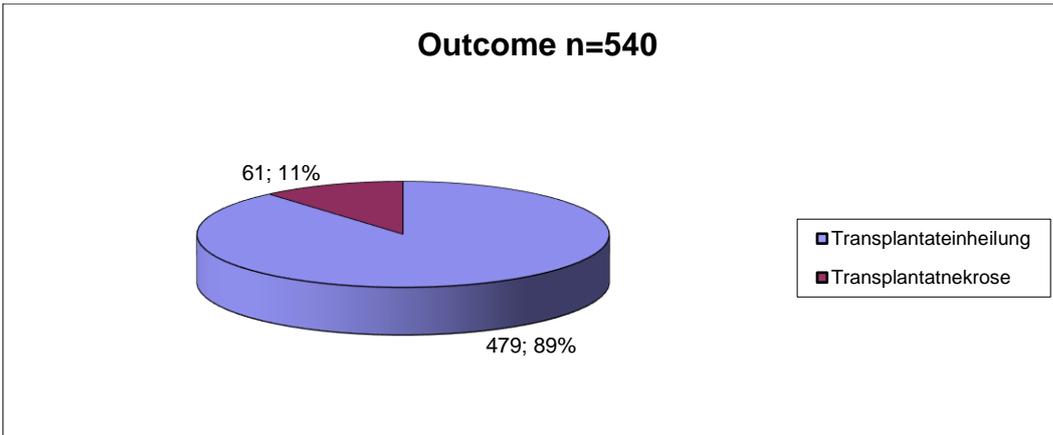


Abb. 8: Outcome

Die Voraussetzung für das Transplantatüberleben ist die frühzeitige Behandlung einer der o.g. Ursachen. Folgende Grafik stellt dar, an welchem Tag nach der Erstoperation die meisten Revisionsoperationen auftraten.

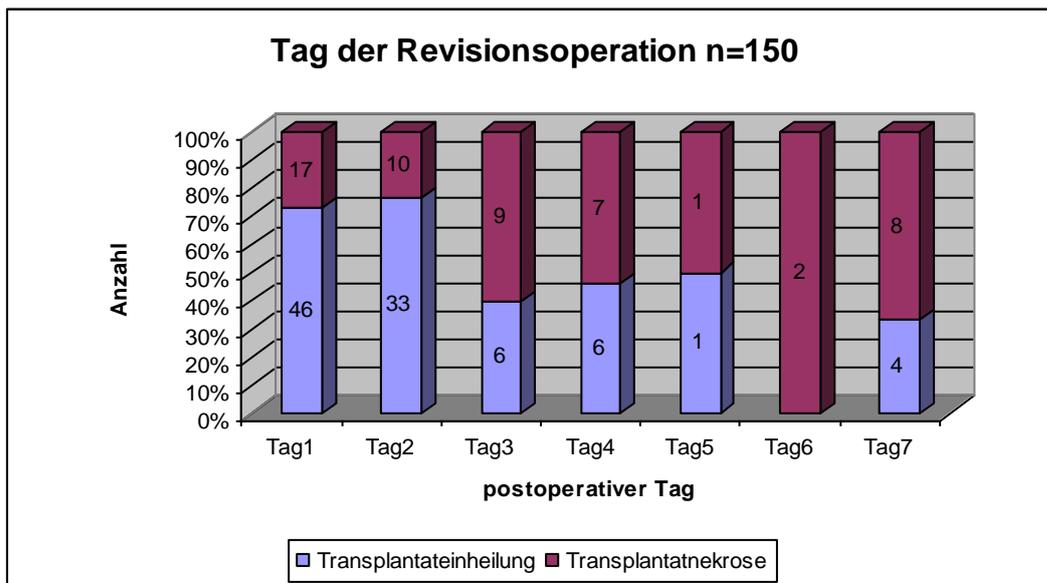


Abb. 9: Tag der Revisionsoperation

Regelmäßige zweistündliche klinische Kontrollen der Lappenvitalität im Besonderen in den ersten zwei Tagen nach der mikrochirurgischen Rekonstruktion sind hinsichtlich der Revisionsrate von besonderer Bedeutung. 71 % der Revisionsoperationen fanden an den ersten 2 Tagen statt. Wie die Grafik verdeutlicht, wurden am dritten und vierten Tag jeweils nur noch in 10 % bzw. 9 % aller Fälle Transplantatrevisions durchgeführt, an Tag fünf und sechs nur noch in jeweils 2 Fällen. Die Revisions, die am siebten postoperativen Tag durchgeführt wurden, waren in 7 Fällen hämatombedingte Revisionsoperationen in 4 Fällen auf

eine venöse Thrombose und in 1 Fall auf eine arterielle Thrombose im Anastomosengefäß zurückzuführen. Der Erfolg einer Revisionsoperation lag in den ersten 2 Tagen bei 75 %, an den Tagen 3 – 7 noch bei 39 %.

Im Folgenden ist die Auflistung der gewählten Gefäße für den mikrovaskulären Anschluss dargestellt. Die Kopf-Hals-Region verfügt über ein ausgedehntes bilaterales Gefäßnetz, somit bestehen zahlreiche Möglichkeiten des Gefäßanschlusses. Dennoch wurden wie nachfolgend zu sehen, einige bestimmte Arterien und Venen im Rahmen der Tumorrekonstruktionen in unserer Klinik bevorzugt.

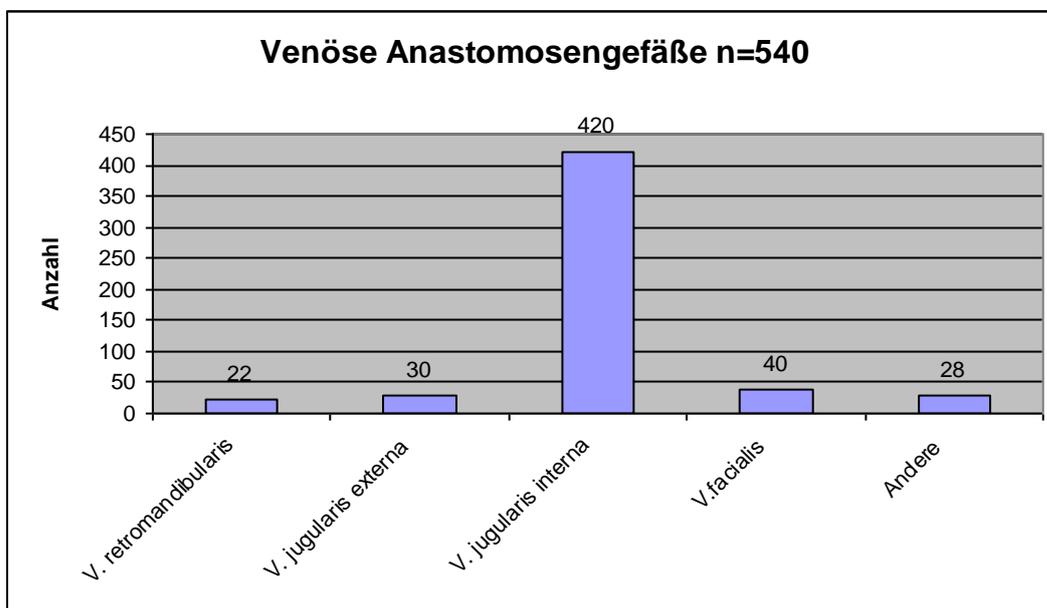


Abb. 10: Venöse Anastomosengefäße

Die Vena jugularis interna war in 78 % aller durchgeführten freien Lappenplastiken die häufigste genutzte Vene. Die Wahl des Anschlusses eines zweiten venösen Gefäßes wurde bei 469 der 540 mikrovaskulär anastomosierten Gewebetransfers, also in 87 % der Fälle, nicht in Anspruch genommen. Wurde jedoch eine zweite Vene ausgewählt, handelte es sich ebenso in 70 % der Fälle um die Vena jugularis interna und in 14 % der Fälle um die Vena facialis. Der mögliche Vor- oder Nachteil eines komitanten Venenanschlusses in diesem Studienkollektiv wird im Abschnitt 3.3.1 (siehe dazu S. 37) beschrieben.

In Bezug auf die arterielle Gefäßwahl wurde die Arteria thyroidea superior in 50 % aller transplantierten Lappenplastiken am häufigsten als blutzuführendes Gefäß anastomosiert, die Arteria facialis als Zweithäufigste in 22 % der Fälle.

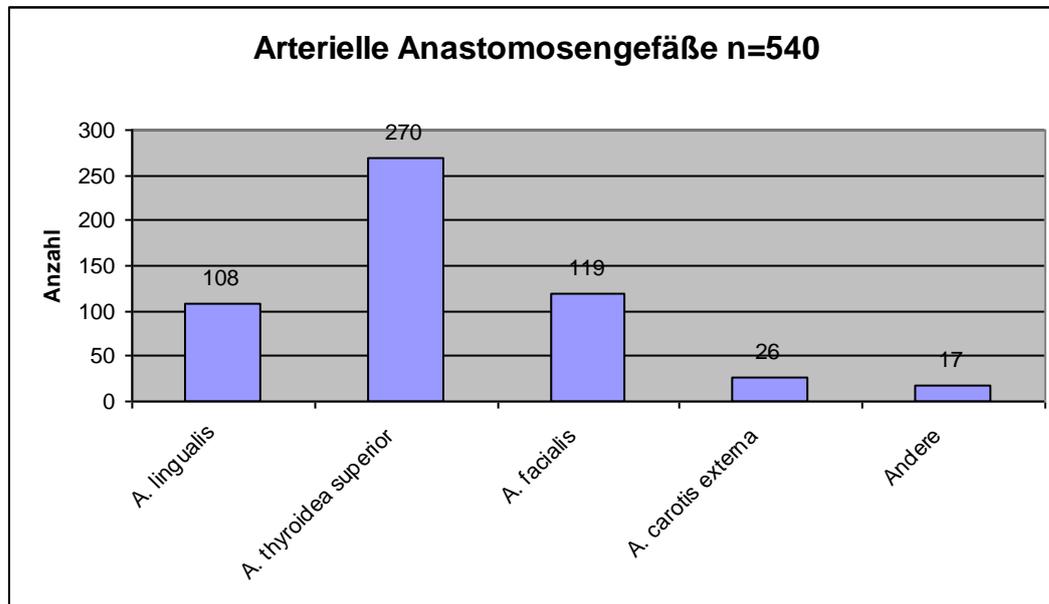


Abb. 11: Arterielle Anastomosengefäße

3.3 Identifizierung negativer Prädiktoren

Um die Identifizierung negativer Prädiktoren eruieren zu können, wurden zusätzlich zu den

- präoperativ vorliegenden Risikofaktoren und
- demografischen Daten des Patienten zum Zeitpunkt der Erstoperation,
- der Anzahl der Anastomosengefäße und
- der Ursache der Erstrekonstruktion sowie
- der Wahl des Rekonstruktionsverfahrens

weitere folgende Einflussfaktoren analysiert.

Im Falle eines Transplantatverlustes und einer Revisionsoperation wurden

- das Vorliegen eines vorangegangenen freien Lappentransplantates,
- der Blutdruck in den ersten 24, 48 und 72 Stunden und
- das bereits genannte Therapieschema der Antikoagulation

in der chirurgischen Technik der mikrochirurgischen Anastomose ins Verhältnis gesetzt. Verglichen wurden dabei die Patienten, die eine Anastomosenrevision oder Hämatomausräumung erhielten, mit den Patienten, bei denen dies nicht notwendig war. Im Weiteren verglichen wurden die Patienten mit reizlos eingeheiltem Transplantat und jene, die eine Transplantatnekrose aufwiesen.

Trat eine Transplantatnekrose auf, wurden zusätzlich

- die Ursachen der Revisionsoperation (Gefäßthrombus: arteriell/venös) und
- das Vorliegen einer vorangegangenen Revisions-OP

ins Verhältnis gesetzt.

Im Falle einer Revisionsoperation wurde außerdem

- die Wahl des Anastomosengefäßes

in die Berechnung mit einbezogen.

3.3.1 Mögliche Prädiktoren für Transplantatverlust

Bei genauerer Betrachtung, wann ein Transplantatverlust auftrat, war festzustellen, dass eine vorherige Strahlentherapie ein Prädiktor für negative Ereignisse war. Die Berechnung des Odds Ratio für das Risiko eines Transplantatverlustes bei vorangegangener Strahlentherapie ergab eine um den Faktor 2 erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Transplantatnekrose im Vergleich mit einem Transplantatverlust in unbestrahlter Kopf-, Halsregion ($p = ,016$). Weitere statistisch signifikante negative Einflussfaktoren waren wie in Tabelle 2 (siehe dazu S. 38) ersichtlich, eine vorangegangene Neck dissection ($p = ,009$), die Rekonstruktion mittels osteofasziokutanem Fibula-Transplantat im Vergleich zu den anderen Rekonstruktionsmethoden ($p < ,001$), eine bereits zuvor erfolgte Anastomosenrevisionsoperation ($p < ,001$) sowie die erneute Geweberekonstruktion nach bereits erfolgter Erstoperation ($p = ,007$) im Beobachtungszeitraum. Erfolgte im Vorfeld eine Neck dissection, war das Risiko (Odds Ratio) für einen Transplantatverlust im Vergleich zu den chirurgisch zuvor nicht behandelten Patienten um den Faktor 2,1 erhöht. Fiel die Wahl der Rekonstruktionsmethode auf ein

Fibulatransplantat, lag ein 4,7-fach erhöhtes Risiko für den Verlust des freien Transplantates vor. Erfolgte hingegen die Rekonstruktion mittels eines Ulnarislappen-Transplantates, war das Risiko einer Transplantatnekrose im Vergleich zu allen anderen Rekonstruktionstechniken um 76 % geringer.

Erfolgte bereits zuvor im Rahmen des Beobachtungszeitraumes bei einem Patienten eine Revisionsoperation, war das Risiko für ein erneutes Ereignis einer Transplantatgefährdung bzw. eines Transplantatverlustes um den Faktor 53 höher. Wurde ein Patient im Beobachtungszeitraum erneut operiert und mit einer mikrovaskulär-anastomosierten Lappenplastik versorgt, war das Risiko eines negativen Outcomes im Sinne eines Lappenverlustes in diesem Kollektiv von vornherein um den Faktor 2,1 erhöht, im Gegensatz dazu war die Wahrscheinlichkeit bei einer Erstrekonstruktion im Vergleich um 53 % geringer.

Tabelle 2: Statistisch signifikante (*) Einflussfaktoren – Ereignis eines Transplantatverlustes				
Studienkollektiv n=540				
Risikofaktoren – Transplantatverlust		Outcome		p-Wert OR
		Tx überlebt	Tx nicht überlebt	
Vorangegangene Neck dissection	Ja	141	28	,009*
	Nein	338	33	2,07
Vorangegangene Strahlentherapie	Ja	87	19	,016*
	Nein	392	42	2,04
Rekonstruktionsmethode: Ulnaris-Transplantat	Ja	365	26	<,001*
	Nein	114	35	,24
Rekonstruktionsmethode: Fibula-Transplantat	Ja	69	26	<,001*
	Nein	410	35	4,69
Vorangegangene Revisions-OP im Beobachtungszeitraum	Ja	97	57	<,001*
	Nein	382	4	53,16
Zweitoperation im Beobachtungszeitraum (Rezidiv)	Ja	320	30	,007*
	Nein	159	31	2,12

OR, Odds Ratio im Fall eines Transplantatverluste; Tx, Transplantat

* für p-Werte mit statistischer Signifikanz ($p \leq ,05$)

Faktoren, die keinen statistisch signifikanten Einfluss und dennoch ein erhöhtes Risiko für eine Transplantatnekrose aufwiesen, waren in erster Linie

die nach 24 Stunden, 48 Stunden und 72 Stunden dokumentierten Blutdruckwerte, wenn diese unter 100 mmHg lagen. Das Risiko eines Transplantatverlustes war um das 1,8-fache erhöht, sobald der durchschnittliche Blutdruck in den ersten 24 Stunden und 72 Stunden nach Operation unter 100 mmHg lag. Ein um das 2,1-fach erhöhte Risiko bestand bei einem Blutdruck unter 100 mmHg in den ersten 48 Stunden. Die Faktoren Geschlecht ($p = ,123$; *OR für männliches Geschlecht = ,639*), eine positive Raucheranamnese ($p = ,800$ *OR = 1,096*), die Erkrankung an Diabetes mellitus ($p = ,281$; *OR = ,717*) sowie einer Atherosklerose ($p = ,370$; *OR = ,765*) standen in statistisch nicht signifikantem Zusammenhang mit der Auftrittswahrscheinlichkeit einer Transplantatnekrose. Weitere nicht signifikante Einflussfaktoren wie das Alter zur Erstoperation, die Anastomosenanzahl, die Ursache der Revisionsoperation und der mittlere systolische Blutdruck sind in Tabelle 3 ersichtlich.

Tabelle 3: Statistisch nicht signifikante Einflussfaktoren – Ereignis eines Transplantatverlustes				
Studienkollektiv n=540				
Risikofaktoren – Transplantatverlust		Outcome		p-Wert OR
		Tx überlebt	Tx nicht überlebt	
Alter zur Erstoperation	> 60 Jahre	224	30	,722
	≤ 60 Jahre	255	31	1,08
Anastomosenanzahl	1 komitante Vene	413	56	,224
	2 komitante Venen	66	5	1,87
Ursache der Revisionsoperation	Venöser Gefäßthrombus	44	25	,137
	Arterieller Gefäßthrombus	8	10	,43
mittlerer systolischer Blutdruck 24 Stunden postoperativ	≤ 100 mmHg	18	4	,298 ^F
	> 100 mmHg	460	57	1,79
mittlerer systolischer Blutdruck 48 Stunden postoperativ	≤ 100 mmHg	20	5	,184 ^F
	> 100 mmHg	455	55	2,07
mittlerer systolischer Blutdruck 72 Stunden postoperativ	≤ 100 mmHg	15	4	,255 ^F
	> 100 mmHg	447	55	1,79

OR, Odds Ratio im Fall eines Transplantatverlustes; Tx, Transplantat

^F exakter Test nach Fisher

Ein arterieller Gefäßthrombus gefährdete die Transplantatvitalität eher als ein Venöser, denn das Risiko eines Transplantatverlustes war im Falle eines venösen Gefäßverschlusses um 57 % geringer. Die Anzahl der anastomosierten Venen spielte im nicht signifikanten Bereich dahingehend eine Rolle, als dass das Risiko einer Transplantatnekrose um den Faktor 1,9 höher war, sobald nur ein venöser Gefäßstiel anastomosiert wurde.

3.3.2 Mögliche Prädiktoren für Revisionsoperation

Die Analyse eines möglichen Zusammenhangs zwischen einer erforderlichen Revisionsoperation und den bereits genannten Einflussfaktoren wurde in Hinblick auf die Revisionsursache durchgeführt. Das heißt, die Ergebnisse wurden getrennt voneinander, jeweils bezogen auf die venöse und die arterielle Gefäßthrombose sowie einem postoperativ entstandenen, zervikalen Hämatom dargestellt (siehe Tabelle 4, S. 41). Entsprechend den obigen Ergebnissen im Falle eines Transplantatverlustes waren eine präoperative Strahlentherapie und eine vorangegangene Neck dissection, sowie die Rekonstruktion mittels osteofasziokutanem Fibula-Transplantat im Vergleich zum Ulnaris-Transplantat ebenfalls statistisch signifikante Negativprädiktoren für das Ereignis einer Revision. Außerdem war jetzt der im Mittel unter 100 mmHg liegende systolische Blutdruck in den ersten 48 Stunden von ausschlaggebender Relevanz für die Entstehung einer venösen Gefäßthrombose. Auch war die erneute Rekonstruktion aufgrund eines Tumorrezidivs/einer Wundheilungsstörung im Vergleich zur Primärrekonstruktion ein Negativprädiktor. Das weibliche Geschlecht war außerdem ein statistisch signifikanter Negativprädiktor für eine im Verlauf stattgehabte Revisionsoperation (siehe Tabelle 5, S. 42).

Zusätzlich spielte die Wahl des Anastomosengefäßes für die Entstehung eines Gefäßthrombus bzw. einer zervikalen, postoperativen Blutung eine Rolle. Wurde die Arteria carotis externa für den Gefäßanschluss ausgewählt, war in gehäufte Anzahl eine Transplantatinsuffizienz zu erwarten. Wurde die Vena facialis hingegen als Anastomosengefäß ausgewählt verminderte sich das Risiko einer Revisionsoperation in 58 % der Fälle.

Tabelle 4: Statistisch signifikante (*) Einflussfaktoren – Ereignis einer Revisionsoperation				
Studienkollektiv n=540				
		Revisionsoperation		p-Wert
		Insuf_venös	Alle Anderen	OR
Vorangegangene Neck dissection	Ja	48	126	,007*
	Nein	58	313	1,84
		Insuf_arteriell	Alle Anderen	
	Ja	23	146	,019*
	Nein	27	344	2,01
		Insuf_Blutung	Alle Anderen	
	Ja	21	148	,393
	Nein	37	334	1,28
Vorangegangene Strahlentherapie		Insuf_venös	Alle Anderen	
	Ja	33	73	<,001*
	Nein	68	366	2,43
		Insuf_arteriell	Alle Anderen	
	Ja	19	87	,001*
	Nein	31	403	2,83
		Insuf_Blutung	Alle Anderen	
Ja	20	86	,003*	
	Nein	38	396	2,42
Rekonstruktionsmethode: Ulnaris-Transplantat		ja	Nein	
	Ja	96	295	,001*
	Nein	58	91	,51
Rekonstruktionsmethode: Fibula-Transplantat		ja	Nein	
	Ja	37	58	,013*
	Nein	117	328	1,79
Wahl des Anastomosengefäßes		ja	Nein	
	A. carotis externa	23	20	<,001*
	V. facialis	6	34	3,21
	Alle Anderen	131	366	,049*
		148	352	,42
Zweitoperation im Beobachtungszeitraum (Rezidiv)		ja	Nein	
	Ja	66	124	,018*
	Nein	88	262	1,60
mittlerer systolischer Blutdruck 48 Stunden postoperativ		Insuf_venös	Alle Anderen	
	≤ 100 mmHg	12	13	

	> 100 mmHg	140	370	,026* 3,01
--	------------	-----	-----	----------------------

A, Arteria; Insuf, Insuffizienz; OR, Odds Ratio im Fall einer Revisionsoperation; Tx, Transplantat

* für p-Werte mit statistischer Signifikanz ($p \leq ,05$)

Keine statistische Signifikanz wies der jedoch mit einem leicht erhöhten Risiko einhergehende Einflussfaktor einer vorliegenden Atherosklerose und der Auftrittswahrscheinlichkeit einer postoperativen Blutung auf (OR 1,11). Ebenso keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Ereignis einer Revisionsoperation hatten das Alter zum Zeitpunkt der Erstoperation, ein bestehender Tabakabusus, die Erkrankung an Diabetes mellitus, die Anzahl der anastomosierten Venen sowie ein vorangegangenes freies Lappentransplantat. Die Wahl der weiteren Anastomosengefäße als Prädiktor wurde ebenfalls im nicht signifikanten Bereich dargestellt.

Tabelle 5: Einflussfaktoren – Ereignis einer Revisionsoperation (Insuf_arteriell/venös/Blutung)				
Studienkollektiv n=540				
		Revisionsoperation		p-Wert OR
		Ja	nein	
Alter zum Zeitpunkt der Erst-OP	> 60 Jahre	70	184	,642
	≤ 60 Jahre	84	202	,89
Anzahl der venösen Anastomosen	1 komitante Vene	132	337	,621
	2 komitante Venen	22	49	,92
Atherosklerose -Ereignis einer postoperativen Blutung	Ja	10	73	,676
	Nein	48	409	1,11
Diabetes mellitus	Ja	13	44	,313
	Nein	141	342	,75
Geschlecht	Weiblich	66	125	,022*
	Männlich	88	261	1,53
Nikotinabusus	Ja	116	284	,675
	Nein	38	102	1,05
A. lingualis	Ja	28	80	,505
	Nein	126	306	,85
A. thyroidea superior	Ja	71	199	,253
	Nein	83	187	,80
A. facialis	Ja	32	87	,656
	Nein	122	299	,90

V. retromandibularis	Ja	7	15	,726
	Nein	147	371	1,18
V. jugularis externa	Ja	10	20	,548
	Nein	144	366	1,27
V. jugularis interna	Ja	123	297	,460
	Nein	31	89	1,18

A, Arteria; OR, Odds Ratio im Fall einer Revisionsoperation; V, Vena

* für p-Werte mit statistischer Signifikanz ($p \leq ,05$)

3.3.3 Einfluss der perioperativen Antikoagulation auf Transplantatüberleben und Revisionsoperation

Im Anschluss wurden die postoperativen thrombotischen/embolischen Ereignisse sowie das Auftreten von Blutungen in Abhängigkeit der NMH-Dosis (prophylaktisch ≤ 2.500 IE; therapeutisch > 2.500 IE) und einer verabreichten ASS-Medikation analysiert (siehe Tabelle 6, S. 45). Nach Tumoroperationen mit mikrochirurgischer Rekonstruktion wurde folgendes antikoagulative Protokoll als Standard in unserer Klinik angewandt:

Gruppe 3 – Standardprotokoll: Acetylsalicylsäure + Heparin > 2.500 IE (n = 460)

Alle Ergebnisse dieser Gruppe waren statistisch signifikant. Je höher dosiert die antithrombogene Therapie in Form von Heparin und antiembolische Therapie in Form von Acetylsalicylsäure, umso unwahrscheinlicher war die Transplantatnekrose, die Bildung eines venösen als auch eines arteriellen Thrombus. Eine therapeutische Dosierung von niedermolekularem Heparin (>2.500 IE) in Kombination mit Acetylsalicylsäure förderte die Überlebenswahrscheinlichkeit des mikrochirurgischen Transplantates statistisch signifikant in 80 % der Fälle, ohne dass eine statistisch signifikant erhöhte Blutungsrate im untersuchten Kollektiv auftrat.

In einigen Fällen gab es Abweichungen zum antikoagulativen Standardprotokoll bei mikrochirurgischer Rekonstruktion bezüglich der NMH-Dosis und einer ASS Therapie. Entweder wurde auf ASS verzichtet (Gruppe

4 und Gruppe 2) oder es wurde ASS gegeben bei jedoch nur verabreichter prophylaktischer NMH-Dosis (Gruppe 1).

Gruppe 4: Heparin > 2.500 IE, keine Acetylsalicylsäure (n = 45)

Alle Ergebnisse dieser Gruppe waren statistisch signifikant. Das Risiko für eine postoperativ auftretende Blutung bei Patienten, die eine therapeutische Dosierung von niedermolekularem Heparin erhielten, war um den Faktor 6,7 höher. Das Risiko eines Transplantatverlustes stieg ohne Acetylsalicylsäure um den Faktor 5, das Risiko einer arteriellen Gefäßthrombose im Lappenstiel sogar um den Faktor 11, das Risiko einer venösen Gefäßthrombose war um den Faktor 9,5 höher.

Gruppe 2: Heparin ≤ 2.500 IE, keine Acetylsalicylsäure (n = 13)

Die Wahrscheinlichkeit einer Gefährdung der Lappenvitalität durch die Bildung eines venösen Gefäßthrombus war in dieser Gruppe am höchsten. Das Risiko war statistisch signifikant um den Faktor 16 erhöht. Auch der Transplantatverlust war in dieser Gruppe wie in der höherdosierten Heparin-Gruppe ohne ASS statistisch signifikant um den Faktor 5 erhöht.

Gruppe 1: Acetylsalicylsäure + Heparin ≤ 2.500 IE (n = 22)

Wurde Heparin in geringer, prophylaktischer Dosierung gemeinsam mit ASS verabreicht, war die Wahrscheinlichkeit der Bildung einer arteriellen Thrombose um 53 % geringer ($p = ,710$), das Risiko einer venösen Gefäßthrombose statistisch signifikant um den Faktor 5,8 erhöht. Eine bereits bestehende Langzeitmedikation mit Acetylsalicylsäure aufgrund bestehender Vorerkrankungen ließ keinen Zusammenhang zur erhöhten Auftrittswahrscheinlichkeit einer Transplantatnekrose oder Anastomoseninsuffizienz bzw. postoperativer Blutung erkennen.

Tabelle 6: Einflussfaktoren – prä- und postoperatives Protokoll der Antikoagulation					
Ereignis eines/r Transplantatverlustes/Revisionsoperation					
Studienkollektiv n=540					
Wirkstoff und Dosis der verabreichten Antikoagulation		Outcome: Transplantat- verlust	Ursache der Revisionsoperation		
			Venöser Thrombus n=101	Arterieller Thrombus n=50	Postoperative Blutung n=58
*therapeutisch: > 2.500 IE *prophylaktisch: ≤ 2.500 IE		N=61			
Langzeitmedikation Acetylsalicylsäure n=87	Patienten	8	14	6	10
	p-Wert OR	,499 ,73	,495 ,81	,406 ,69	,804 1,10
Gruppe 1: Acetylsalicylsäure + Heparin*prophyl n=22	Patienten (Gesamt)	4	12	1	4
	p-Wert OR	,297 ^F 1,78	<,001* ^F 5,78	,710 ^F ,46	,280 ^F 1,91
Gruppe 2: Heparin*prophyl n=13	Patienten (Gesamt)	5	10	3	1
	p-Wert OR	,010* ^F 4,95	<,001* ^F 15,97	,110 ^F 3,06	1,000 ^F ,69
Gruppe 3: Acetylsalicylsäure + Heparin*therap n=460	Patienten (Gesamt)	37	51	27	36
	p-Wert OR	<,001* ,20	<,001* ,08	<,001* ,16	<,001* ,22
Gruppe 4: Heparin*therap n=45	Patienten (Gesamt)	15	28	19	17
	p-Wert OR	<,001* 4,98	<,001* 9,52	<,001* ^F 10,94	<,001* ^F 6,72

IE, Internationale Einheiten; OR, Odds Ratio im Fall einer Transplantatverlustes/einer Revisionsoperation

Tx, Transplantat

^F exakter Test nach Fisher

* für p-Werte mit statistischer Signifikanz ($p \leq ,05$)

4. Diskussion

Die mikrochirurgisch anastomosierte Lappenplastik ermöglicht die großzügige Tumorsektion mit dem Ziel der einzeitigen Resektion und Rekonstruktion, obgleich diese Technik auch Nachteile mit sich bringt [1, 40, 53, 63]. Mikrochirurgische Transplantate führen aufgrund der Komplexität des Verfahrens und Länge des Eingriffs zum Auftreten verschiedener und teilweise spezifischer Komplikationen, die im Rahmen dieser Arbeit auf deren Modellierbarkeit oder auch Vermeidbarkeit hin untersucht wurden. Anamnestische Angaben des Patienten zu Nikotinabusus und bestehenden Grunderkrankungen sowie das perioperative Management bezüglich der Dosierung der blutverdünnenden Medikamente und der Einstellung des Blutdruckes als auch Angaben zu den therapeutischen Maßnahmen wurden retrospektiv im Längsschnittcharakter begutachtet, um einen möglichen Zusammenhang zum Transplantatüberleben aufzeigen zu können. Die Besonderheit dieses Kollektivs liegt zum einen in der Möglichkeit der Auswertung von in unserer Klinik speziell zur Rekonstruktion genutzten freien fasziokutanen Ulnaris-Unterarm-lappenplastiken im Vergleich zu den meist durchgeführten Radialis-Unterarm-lappenplastiken. Zudem bestand die Möglichkeit den Einfluss mehrerer Störfaktoren auf das Transplantatüberleben zeitgleich zu untersuchen, da der Untersuchungszeitraum über 26 Jahre die Möglichkeit bot, nur die Patientenfälle zu wählen, die hinsichtlich der untersuchten Merkmale vollständig dokumentiert worden sind.

Die komplette Einheilung eines mikrochirurgisch anastomosierten Transplantates ist zusätzlich zur chirurgischen Technik, von weiteren prä-, peri- und postoperativen therapeutischen als auch patientenspezifischen Merkmalen abhängig, die den Prozess der Einheilung mehr oder minder stark beeinflussen oder sogar verhindern können. In den folgenden ausgewählten Vergleichsstudien wurden Fragestellungen in Hinblick auf Alter und Multimorbidität sowie der Reliabilität von Lappenplastiken in der älteren Generation vielfach analysiert. Außerdem erfolgte die Auswertung ähnlich gewählter Studienkollektive entsprechend der Anwendung von Antikoagulantien und ihrer intra- und postoperativen Wirkung und ebenso in Bezug auf die onkologisch-chirurgische Vorbehandlung des Patienten und der damit verbundenen Veränderung des OP-Situs. Die Daten wurden auch entsprechend

einer zentrumsinternen Evaluation der jeweiligen Klinik analysiert oder in Bezug auf den Wechsel der chirurgischen Strategie der genutzten Lappenplastiken hinsichtlich der präferierten Entnahmestelle ausgewertet [23]. Angesichts der evaluierten, potenziellen Negativprädiktoren waren diese in allen ausgewählten Studien ähnlich selektiert worden. Auf diese wird im Vergleich mit unserer vorliegenden Studie genauer eingegangen. Dazu wurde der Zusammenhang zwischen auserwählten Einflussfaktoren und dem Ereignis einer postoperativen, vaskulären Komplikation sowie eines Transplantatverlustes eruiert.

Am 30. Juli 1959 erfolgte die erste erfolgreiche Transplantation einer mikrovaskulär-anastomosierten, freien Gewebeplastik zur Rekonstruktion eines Ösophagussegmentes am Menschen. *Seidenberg* gelang dies im Rahmen einer Dünndarmtransplantation [26]. Seither hat die Anzahl der Rekonstruktionen dank dieser Möglichkeit selbst nach komplexen ausgedehnten Tumorresektionen im Kopf-, Halsbereich zugenommen [26, 34, 47]. Diese Tatsache wird auch anhand der folgenden aufgezeigten Studien und den noch geringen Patientenzahlen in den frühen 80iger und 90iger Jahren deutlich.

4.1 Studienpopulation

4.1.1 Klinische Charakteristika

Insgesamt wurden in unserem Beobachtungszeitraum von 26 Jahren seit dem Jahr 1992 686 freie mikrovaskuläre Lappenplastiken, bedingt durch eine Vielzahl an tumor- oder trauma-bedingten Ursachen in der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie am Universitätsklinikum Lübeck durchgeführt. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien bestand das Studienkollektiv aus 540 freien mikrovaskulär-anastomosierten Gewebetransfers, die bei 444 Patienten, einzig erkrankt an einem Plattenepithelkarzinom, durchgeführt wurden. Es lag eine wie zu erwartende Dominanz des männlichen Geschlechts (66 %) vor. Der Abstand zwischen minimaler (7) und maximaler (138) stationärer Aufenthaltsdauer wies eine große Streubreite auf. Ein über die durchschnittliche Liegedauer hinausreichender stationärer Aufenthalt wies auf einen komplikationsreichen, postoperativen Verlauf hin. Die

durchschnittliche Aufenthaltsdauer lag bei 30 Tagen, die mittlere OP-Dauer bei 9 Stunden und 15 Minuten.

Ähnlich unserer Studie wurden über einen Zeitraum von 20 Jahren, beginnend im Jahr 1982, durch *Eckardt et al.* [15] Daten zu 534 Rekonstruktionen mit Hilfe von mikrovaskulär-anastomosierten Transplantaten analysiert. *Haughey et al.* [23] führten eine retrospektive Analyse zum freien Gewebetransfer bei 236 Patienten, davon 66 % männlich über 10 Jahre beginnend im Jahr 1989 durch, die mittlere Aufenthaltsdauer lag hier bei 11 Tagen. *Dassonville et al.* [13] und *Mücke et al.* [36] stellten die Ergebnisse aus 213 (Beginn im Jahr 2000) bzw. 360 (Beginn im Jahr 2007) freien Lappenplastiken und einer damit verbundenen Analyse negativer Prädiktoren innerhalb eines 4-Jahreszeitraumes vor. 75 % bzw. 59 % des Patientenkollektivs waren hier männlich, die Dauer des stationären Aufenthaltes lag bei *Dassonville et al.* [13] bei 22 Tagen, die mittlere OP-Dauer bei 8 Stunden. *Beausang et al.* [6] untersuchten 288 ausschließlich intraoral durchgeführte mikrovaskulär-anastomosierte Rekonstruktionen aller diagnostizierten Tumorentitäten über einen Zeitraum von 7 Jahren, die mittlere OP-Dauer lag hier bei 12 Stunden. *Fang et al.* [18] führten ihre retrospektive Analyse anhand von 59 über 70-jährigen Patienten bei allerdings fortgeschrittenem Tumorstadium und ohne operative/onkologische Vorgeschichte durch. 80 % der Patienten waren männlich, die mittlere Aufenthaltsdauer lag bei 11 Tagen. *Yang et al.* [62] hingegen untersuchten den Einfluss einer vorangegangenen onkologisch-chirurgischen Behandlung bei 110 über 80-jährigen Patienten, die in einem Zeitraum von 15 Jahren vorstellig gewesen waren. Hier überwog das weibliche Geschlecht mit 58 % der Patienten, die durchschnittliche OP-Zeit lag bei 6 Stunden, die mittlere Aufenthaltsdauer betrug 7 Tage. Die 121 überwiegend männlichen Patienten (62 %) der Studie von *Finical et al.* [19] wurden unabhängig vom Alter jedoch angesichts ihrer vorangegangenen chirurgischen Tumorresektion und nun bestehendem Tumorzidiv in die über 10 Jahre retrospektiv ausgewertete Untersuchung aufgenommen. Die mittlere Operationszeit lag bei 11 Stunden, die sich anschließende postoperative stationäre Aufenthaltsdauer lag im Mittel bei 14 Tagen. Anhand von 418 Patienten, die sich über einen

Beobachtungszeitraum von 10 Jahren retrospektiv analysieren ließen, führten *Nao et al.* [38] ihre Studie zum Thema möglicher Einflussfaktoren eines erfolgreichen, mikrovaskulär-anastomosierten Gewebetransfers durch. 72 % dieses Kollektivs waren männlichen Geschlechts.

Die Anzahl der von jeder Klinik pro Jahr durchgeführten freien Gewebetransfers war insgesamt sehr unterschiedlich. Die Einschlusskriterien und bearbeiteten Grundfragen und Konzepte differierten entsprechend der jeweiligen Zielsetzung der Fragestellung. Generell ist das Geschlecht in keiner der aufgeführten Studien ein statistisch signifikanter Negativprädiktor für eine Transplantatnekrose gewesen. Eine Transplantatnekrose trat auch in unserem Kollektiv ($p = ,123$) unabhängig vom Geschlecht auf. Das weibliche Geschlecht war allerdings für eine im Verlauf stattgehabte Revisionsoperation im Fall einer vaskulären Komplikation ein statistisch signifikanter Negativprädiktor ($p = ,022$). Dies mag zum Teil damit zusammenhängen, dass langfristig die Erkrankungshäufigkeit an Tumoren der Mund-, Kiefer- und Gesichtsregion bei den Frauen ansteigt, bei den Männern sind die Zahlen bei einem höheren Ausgangsniveau stabil bzw. rückläufig [45].

Die mittlere Liegedauer der Patienten und OP-Zeiten glichen je nach bestehenden Risikofaktoren und Comorbiditäten den Ergebnissen unserer Studie. Die Methode der mikrochirurgisch-anastomosierten Lappenplastik bedarf aufgrund des technischen Anspruches einer hohen chirurgischen Qualifikation, welche häufig mit längeren OP-Zeiten und stationären Aufenthalten mit längeren Rehabilitationszeiten für die Patienten einhergehen [18, 26, 38]. Dies bestätigte sich im Rahmen unserer und der aufgeführten Studien.

4.1.2 Alter und Multimorbidität

Das mittlere Alter in diesem Kollektiv lag bei 60 Jahren. Der Abstand zwischen niedrigem (18) bzw. hohem (86) Alter wies eine große Streubreite auf. Das Alter des Patienten hatte in dieser Studie keinen statistisch signifikanten Einfluss ($p = ,722$) auf das Outcome des freien Transplantates,

spielt jedoch als Risikofaktor eine zunehmend größere Rolle, da nicht nur die Inzidenz des Mundhöhlenkarzinoms, sondern auch das Alter der Patienten [6, 18, 47, 62] kontinuierlich steigt. Weltweit wird ein Anstieg der Erkrankungshäufigkeit registriert, wobei die Inzidenz des Mundhöhlenkarzinoms 200.000 – 350.000 Neuerkrankungen pro Jahr beträgt. Bis zum Jahr 2020 wurde in Deutschland mit einem deutlichen Anstieg der absoluten Erkrankungszahlen auf 14.300 Männer beziehungsweise 5.500 Frauen gerechnet [45]. In vielerlei Studien, wie auch in dieser Studie, hat das Alter des Patienten keinen Einfluss auf das Outcome des freien Transplantates [6, 32, 51]. Das Alter weist in mehreren Studien auf einen Zusammenhang zu verzögerter Wundheilung, sowie verlängerten Rehabilitationszeiten oder weiteren postoperativen, medizinischen Komplikationen hin, steht jedoch nicht im Zusammenhang mit einer schlechteren Transplantatüberlebensrate [6]. Die Studie von *Castelli et al.* [8] berichtet über 84 Patienten in vorangeschrittenen Tumorstadien, das Alter über 70 war auch in dieser Studie kein Negativprädiktor für Transplantatnekrosen. *Cohen et al.* [12] bestätigten im Rahmen einer experimentellen Studie eine schlechtere Wundheilung von älteren Mäusen im Vergleich mit jüngeren. In der Studie von *Haughey et al.* [23] stand das Alter in statistischem Zusammenhang zu peri- und postoperativ auftretenden, medizinischen Komplikationen, ohne jedoch einen statistisch signifikanten Zusammenhang zum Transplantatversagen aufzuzeigen. Im Rahmen der präoperativen Vorbereitung eines über 55-jährigen Patienten wird bspw. im Rahmen der Studie von *Haughey et al.* [23] empfohlen, diesen im Besonderen auch umfassend internistisch anamnestisch zu befragen und gegebenenfalls weitere klinische Untersuchungen durchzuführen. Häufig werden durch lange Tumoroperationen eingeschränkte, physiologische Faktoren erst demarkiert [23] und können somit das postoperative Ergebnis beeinflussen (siehe dazu mittlerer systolischer Blutdruck Tabelle 3, S. 39 und Tabelle 4, S. 41).

Ältere Patienten sollten demnach unabhängig von ihrem Lebensalter aber abhängig von Komorbiditäten präoperativ internistisch abgeklärt, sowie dem vorbestehenden OP-Risiko entsprechend eingestuft werden, damit sie die

notwendige Tumorresektion im Gesunden und funktionell sowie ästhetisch die beste Form der Rekonstruktion erhalten können.

4.1.3 Tumorlokalisation und Ursache der Rekonstruktion

Die Methode der freien Lappenplastik hat die plastische und rekonstruktive Chirurgie im Kopf-, Halsbereich revolutioniert [51]. Die Versorgung mittels mikrochirurgischer Lappenplastik bietet den Vorteil, dass ein in allen drei Dimensionen einsetzbares Transplantat dem entstandenen Gewebedefekt nach Tumorresektion bestmöglich adaptiert werden kann und somit die Möglichkeit eines verbesserten kosmetischen und funktionellen Ergebnisses besteht [18, 38, 51].

In diesem Kollektiv bildeten Mundboden, Alveolarfortsatz und Zunge mit 73 % aller Fälle die Mehrheit der vom Plattenepithelkarzinom betroffenen Regionen. Der Mundboden war in 32 % der Fälle, der Alveolarfortsatz in 23 %, die Zunge in 18 % der Fälle betroffen. Der Gaumen stellte die vierthäufigste vom Plattenepithelkarzinom betroffene Region mit 11 % aller Patienten dar.

In der Literatur zählen Mundboden und Zunge zu den häufigsten betroffenen Regionen von Kopf-, Halskarzinomen [57]. In 72 % aller 972 Patienten mit Kopf-, Halskarzinomen war auch in der Studie von *Pohlenz et al.* [41] die Mundhöhle am häufigsten betroffen. Bei der genaueren Aufspaltung der zumeist vom Plattenepithelkarzinom betroffenen Regionen der Mundhöhle war in der Studie von *Mücke et al.* [36] die Mandibula in 30 % der Fälle, der Mundboden in 25 % der Fälle, der Oberkiefer in 17 % der Fälle, das Planum buccale in 9 % und der Oropharynx in 1 % der Fälle betroffen. In der von *Xu et al.* [61] durchgeführten Studie war die Zunge in 39 % aller Fälle am häufigsten betroffen, in 14 % die Gingiva und in 6 % der Mundboden. *Righi et al.* [44] untersuchten den Einfluss einer erfolgten Brachytherapie auf das Outcome von Kopf-, Halstumorsektionen und -rekonstruktionen. Vielfach war auch hier der Zungengrund und nach der Anzahl abnehmend die Tonsillen, der Mundboden und der Zungenkörper betroffen. *Wittenborn et al.* [56] lokalisierten den größten Anteil der Tumore (35 %) am Alveolarfortsatz,

dann absteigend in 30 % der Fälle am Zungengrund und am Mundboden (15 %) sowie Zungenrand (10 %). In unserer Studie fand sich eine ähnliche Verteilung entsprechend den Angaben in der Literatur. Laut der aktuellen AWMF-Leitlinie für das Mundhöhlenkarzinom sind Mundboden und Zunge die am häufigsten betroffenen Regionen. Ihnen gilt es bei der Vorsorgeuntersuchung besondere Aufmerksamkeit zu schenken, da es hier häufig zu Fehlinterpretationen und somit einem prognoseverschlechternden, verzögerten Behandlungsbeginn kommen kann. Theoretisch ist die Lage am Zungengrund und Zungenrand prädestiniert, um frühzeitig entdeckt zu werden, leider bietet die Lage jedoch auch Raum für Spekulationen bei ebenso häufig auftretenden Prothesendruckstellen und weiteren gutartigen Schleimhautveränderungen durch scharfkantige Zahnfüllungen, einen Zungeneinbiss oder Verbrennungen durch die Nahrungsaufnahme.

Spezifisch für Tumore der Kopf- und Halsregion ist außerdem, dass sie häufiger zu Rezidiven als andere Tumorentitäten neigen [19]. Wiederholt findet sich der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurg in einer Situation wieder, in der ein onkologisch und/oder chirurgisch vorbehandelter Patient eine meist sehr ausgedehnte Resektion bei schlecht zu differenzierenden Tumorgrenzen in vorbestrahltem, vernarbtem Gewebe und veränderter Anatomie erhalten muss [19, 47].

Ursächlich für den Hauptanteil der durchgeführten Rekonstruktionen in unserem Kollektiv waren primäre Tumorsektionen und -rekonstruktionen in 79 % der Fälle. Zu den sekundären Rekonstruktionen zählten in absteigender Reihenfolge ein Tumorrezidiv in 9 %, Wundheilungsstörungen in 5 % sowie jeweils in 2 % der Fälle ein Zweitkarzinom, eine bestehende Dysfunktion und ein insuffizientes Prothesenlager. Die seltenste Ursache für eine Rekonstruktion war die Osteoradionekrose in 1 % aller untersuchten Patienten.

In der Studie von *Haughey et al.* [23] waren 76 % aller 241 freien Gewebetransfers aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms durchgeführt worden, 6 % aufgrund von Osteoradionekrosen, 58 % waren Primärrekonstruktionen, 46 % Sekundärrekonstruktionen. In der Studie von

Dassonville et al. [13] erfolgten 79 % der Rekonstruktionen mittels mikrovasculärer Lappenplastik aufgrund eines Primärtumors, 21 % wurden im Fall eines Tumorrezidivs durchgeführt. *Mücke et al.* [36] untersuchten in ihrer Studie die Ergebnisse von 87 % tumorbedingten Primärrekonstruktionen, 8 % Osteonekrosen und 5 % traumatologisch bedingten Defekten der Mundhöhle. In der Studie von *Nao et al.* [38] erfolgten 23 % der Rekonstruktionen aufgrund von Rezidiven, 6 % der Lappenplastiken waren aufgrund einer Osteoradionekrose notwendig und 71 % im Rahmen einer tumorbedingten Primärrekonstruktion.

Das Risiko eines negativen Outcomes im Sinne eines Lappenverlustes bei einer Reoperation war in diesem Kollektiv von vornherein um den Faktor 2,1 erhöht, im Gegensatz dazu war die Wahrscheinlichkeit bei einer Erstrekonstruktion im Vergleich um 53 % geringer. Erfolgte die Rekonstruktion aufgrund eines Tumorrezidivs bestand in unserem Kollektiv ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit einer erfolgten Revisionsoperation ($p = ,018$) und einer Transplantatnekrose ($p = ,007$). In den Studien von *Dassonville et al.* [13] ($p = ,00004$) und *Nao et al.* [38] ($p = ,15$) hing die Rate der Transplantatnekrosen ebenfalls statistisch signifikant mit einem voroperierten Situs bei einem Tumorrezidiv zusammen. Bei einer Primärrekonstruktion kann also von vornherein von einem besseren Outcome ausgegangen werden, als bei einem Tumorrezidiv und der sich anschließenden erneuten Rekonstruktion.

4.1.4 Die präferierte Entnahmestelle

Trotz der großen Auswahl an möglichen Entnahmestellen für den freien Gewebetransfer tendiert jede Klinik und jeder Chirurg zur Verwendung bestimmter Lappenplastiken und erlangt damit dann routiniert hohe Erfolgsraten. In unserer Klinik zählten die Ulnaris-Unterarmplastiken in 72 % der Fälle, Fibulatransplantate in 18 % und Paraskapulartransplantate in 7 % der Fälle dazu. Ein Wechsel der präferierten, angewandten Rekonstruktionsmethode hat über den langen Beobachtungszeitraum an unserer Klinik nicht stattgefunden. Die Anzahl der Paraskapulartransplantate und das Spektrum der verwendeten Transplantate haben im

Beobachtungszeitraum jedoch deutlich zugenommen. Zu den in 3 % der Fälle angewandten Methoden zählten fasziokutane Radialis-Transplantate, myokutane Latissimus-dorsi-Transplantate, Beckenkamm-Transplantate und fasziomyokutane Vastus-lateralis-Transplantate. Unterarmklappen (Radialislappentransplantate) und Fibulatransplantate zählen auch an anderen klinischen Zentren zu den am häufigsten verwendeten freien Lappenplastiken [4, 23, 32].

Der Zusammenhang einer Transplantatnekrose und der gewählten Rekonstruktionsmethode wurde in unserer Studie bestätigt. Aufgrund der hohen Anzahl an durchgeführten Ulnaris-Unterarmtransplantaten und damit verbundener technischer Sicherheit und Umsetzbarkeit war dies die statistisch signifikant sicherere Methode im Vergleich zum Fibulatransplantat und zwar in Bezug auf das Outcome ($p < 0,001$) und das Ereignis einer Revisionsoperation ($p = ,001$). Die Rekonstruktion mittels Fibulatransplantat führte mit dem Faktor 4,7 häufiger zu einer Transplantatnekrose und mit dem Faktor 1,8 häufiger zu einer Revisionsoperation.

Wie in vielen Studien bereits beschrieben, sind Transplante mit langen und kaliberstarken Gefäßen technisch einfacher umsetzbar als bspw. Unterarmplastiken [25, 32]. Großkaliberige Anastomosengefäße versagen weit seltener als Kleinkaliberige [25]. Allerdings besteht bei den Unterarmplastiken die Möglichkeit der 3-dimensionalen Einsetzbarkeit der Weichgewebplastiken im Vergleich zu bspw. Fibulaplastiken, wo der knöcherne Defekt das Einsetzen des Transplantates und seines Gefäßstiels vorgibt. Die Position des Lappenstiels nach Anastomosierung spielt in Bezug auf die Erfolgsrate eine ebenso große Rolle [48]. Plastiken mit einem Knochenanteil werden daher häufig mit einem negativen Outcome in Verbindung gebracht [32]. Im Weiteren gilt es bei der Rekonstruktion mittels Fibula im Vergleich mit einem Paraskapulartransplantat zu bedenken, dass eine vorbestehende Atherosklerose des Patienten vor allem diese Gefäße im Besonderen befallen kann [23]. In Bezug auf das arterielle Anastomosengefäß besteht dann hier die Möglichkeit eines Negativeinflusses auf das Transplantatüberleben.

Auch in der Studie von *Kroll et al.* [32] bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) zwischen der Wahl eines osteokutanen freien Transplantates und dessen Transplantatnekrose. Alle Patienten, die im Rahmen der Studie von *Haughey et al.* [23] Transplantate erhielten, die Knochenrekonstruktionen beinhalteten, wiesen einen statistisch signifikant höheren Anteil ($p = ,028$) an postoperativen medizinischen Komplikationen auf. Der Chirurg sollte sich im Besonderen als unerfahrener Chirurg bewusst sein, dass bereits die Wahl der Entnahmestelle mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit eines Lappenversagens einhergeht. Nicht nur die Anatomie und spezifische Vorerkrankungen bestimmen die erfolgreiche Umsetzung eines mikrovaskulär zu anastomosierenden Gewebetransfers, sondern auch die technische Fertigkeit und Lernkurve des Chirurgen [25, 32]. In der Studie von *Hirigoyen et al.* [25] wurde dies eindrücklich dargestellt. Chirurgen die mehr als 10 freie Gewebeplastiken im Monat (Transplantatverlust 1 %; erfolgreich revidierte Lappenplastiken 72,7 %) durchführten, erlangten im Vergleich zu denen mit bis zu 5 Fällen im Monat (Transplantatverlust 6,3 %; erfolgreich revidierte Lappenplastiken 28,6 %) eine höhere Zahl an reizfrei eingeeilten Transplantaten und erfolgreich durchgeführten Revisionsoperationen.

4.2 Risikofaktoren und Outcome

4.2.1 Komorbiditäten

Die Erkrankung an Diabetes mellitus stand in statistisch nicht signifikantem Zusammenhang mit der Auftrittswahrscheinlichkeit einer Transplantatnekrose ($p = ,281$) oder einer Revisionsoperation ($p = ,313$). Das Risiko einer Transplantatnekrose ($OR = ,717$) war bei Patienten, die nicht an Diabetes erkrankt waren jedoch um 38 % geringer. Die Atherosklerose als weiterer möglicher Einflussfaktor einer Transplantatinsuffizienz bzw. einer Transplantatnekrose bot in unserem Kollektiv ebenfalls keinen Anhalt für einen statistisch signifikanten Zusammenhang zum Transplantatüberleben ($p = ,370$) bzw. zur erhöhten Zahl an Thrombenbildungen oder einer postoperativen Blutung ($p = ,676$). Die Auftrittswahrscheinlichkeit einer Transplantatnekrose ($OR = ,765$) war bei Patienten, die keine Atherosklerose

aufwiesen jedoch um 33 % geringer. Auch ein Nikotinabusus spielte in dieser Studie im Zusammenhang mit einem Transplantatverlust ($p = ,800$) oder Gefäßthrombus bzw. postoperativem, zervikalem Hämatom ($p = ,281$) keine statistisch signifikante Rolle. Interessanterweise untersuchten *Haughey et al.* [23] den Einfluss eines operationsnahen, direkt präoperativen Zeitraumes in dem geraucht wurde. Ein innerhalb der zwei präoperativen Wochen rauchender Patient wies ein statistisch signifikant schlechteres Outcome im Sinne einer Transplantatnekrose ($p = ,036$) als ein Nichtraucher oder Raucher auf, der im selben Zeitraum abstinent war.

Häufig ist das Risiko für einen Transplantatverlust bei bekannten Komorbiditäten leicht erhöht, wie auch in der Studie von *Kroll et al.* [32] oder *Singh et al.* [51]. Komorbiditäten spielen dahingehend eine Rolle, als dass sie insbesondere das peri- und postoperative Management physiologischer Parameter erschweren und über diese Weise das postoperative Ergebnis negativ beeinflussen können.

4.2.2 Adjuvante Strahlentherapie und onkologisch – chirurgische Vorbehandlung

Die mikrovasculär-rekonstruktive Chirurgie ermöglicht auch bei Hochrisikopatienten mit einem Mundhöhlenkarzinom und im Besonderen bei Tumorrezidiven die Rekonstruktion, der Einfluss einer adjuvanten Strahlentherapie oder onkologisch-chirurgischer Vorbehandlung auf den OP-Situs ist jedoch bei oft zusätzlich multimorbiden Patienten nur eingeschränkt vorhersagbar. Im Rahmen der Berechnung unserer Studie ergab sich sowohl ein Zusammenhang zwischen der letzten adjuvanten Strahlentherapie und einer Transplantatnekrose ($p = ,016$) als auch einer notwendigen Revisionsoperation im Falle einer venösen Gefäßthrombose ($p < 0,001$), einer arteriellen Gefäßthrombose ($p = ,001$) und einer extrinsischen Gefäßkompression durch ein postoperativ entstandenes Hämatom ($p = ,003$). In Hinblick auf eine vorangegangene Neck dissection ergab sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang im Falle einer Transplantatnekrose ($p = ,009$) und auch im Falle einer venösen Gefäßthrombose ($p = ,007$) und einer arteriellen Gefäßthrombose ($p = ,019$).

Mücke et al. [36] beschreiben bei Patienten mit vorangegangener Neck dissection einen statistisch signifikanten Zusammenhang sowohl zu einer notwendigen Revisionsoperation ($p = ,013$) als auch zum Ereignis einer Transplantatnekrose ($p = ,001$). Einer vorangegangenen Strahlentherapie wird häufig ein negativer Effekt zugeordnet, die Blutgefäße werden in Mitleidenschaft gezogen und die Wundheilung verzögert [23]. Die Verletzung von bestrahlten Gefäßen während der erneuten Rekonstruktion ist wahrscheinlicher, die Präparation der Anschlussgefäße für die Anastomosen schwieriger [31]. Einige Studien betiteln die bestrahlte Kopf-/Halsregion als Kontraindikation für die Verwendung freier Lappenplastiken [31, 39] oder beschreiben bestrahlte Gefäße der Halsregion als ungeeignete Anastomosengefäße [12]. Zu diesem Thema bestätigen vielerlei Studien den negativen Effekt auf das Outcome der Lappenplastik, andere wiederum zeigen diesen Zusammenhang nicht. Die Studie von *Soutar et al.* [52] ergab keine relevanten Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer stattgehabten Strahlentherapie und einem Transplantatverlust, obwohl 72 % des Kollektivs (insgesamt $n = 60$) zuvor bestrahlt worden waren. *Singh et al.* [51] hingegen wiesen diesen Negativeffekt einer vorangegangenen Strahlentherapie in Hinblick auf eine höhere postoperative Komplikationsrate statistisch signifikant in der univariaten Analyse ($p = ,03$) nach. Im Rahmen der multiplen Regressionsrechnung war der Zusammenhang allerdings nicht mehr statistisch signifikant ($p = ,15$), das Risiko jedoch generell um 64 % erhöht. In der Studie von *Kroll et al.* [32] ergab weder die univariate Analyse ($p = ,092$) noch die multiple Regression ($p = ,869$) einen Negativeinfluss der Strahlentherapie auf den Lappenverlust. 60 % der von *Amin et al.* [4] untersuchten Patienten mit einer postoperativen Wundheilungsstörung waren zuvor bestrahlt worden. *Kroll et al.* [31] fanden einen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p = ,017$) zwischen bestrahlter und nicht bestrahlter Kopf-/Halsregion sowie einer Transplantatnekrose heraus. Die statistische Signifikanz war allerdings nicht in Bezug auf eine Gefäßthrombose nachzuweisen. *Bradley et al.* [7] wiesen wiederum keinen signifikanten Zusammenhang ($p = ,92$) zwischen präoperativer

Strahlentherapie und Transplantatnekrose im Vergleich zweier Patientengruppen nach.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass chirurgisch vorbehandelte und bestrahlte Patienten unseres Kollektivs ein erhöhtes Risiko für eine höhere Revisionsrate und eine größere Wahrscheinlichkeit für einen Transplantatverlust aufzeigten. Auch wenn die Studienlage kontroverse Ergebnisse aufzeigt, lässt sich die Tatsache, dass der durch die Strahlentherapie oder Voroperation veränderte OP-Situs hinsichtlich einer eingeschränkten Wundheilung und Vernarbung vorbelastet ist, nicht ignorieren [31]. Die Strahlentherapie und onkologisch-chirurgische Vorbehandlung per se sollten den behandelnden Chirurgen jedoch nicht von der Rekonstruktion mittels freier Lappenplastik fernhalten. Im Besonderen dann nicht, wenn bspw. postchirurgische und postradiogene funktionelle und ästhetische Einbuße elektiv durch noch nicht bestrahlte, gut vaskularisierte Gewebe vom bspw. Unterarm verbessert werden könnten [4]. Im Weiteren sprechen die zusätzlich beständig hohen Erfolgsraten für sich [31].

Hinzu kommt, dass die reizfreie Einheilung des Transplantates neben den Patienteneigenschaften und der chirurgischen Technik von der peri- und postoperativen Antikoagulanzenmedikation abhängig ist, die einen Transplantatverlust im Sinne einer Gewebsnekrose durch einen Gefäßthrombus unmittelbar postoperativ und darüber hinaus verhindern kann. Dies und auch die erfolgreiche Revisionsoperation können außerdem durch weitere im Folgenden beschriebene Faktoren beeinflusst werden.

4.2.3 Zeitpunkt der Revisionsoperation und Anzahl der venösen Anastomosen

Entscheidend für den Erfolg einer Revisionsoperation ist der Zeitpunkt der frühestmöglichen klinischen Diagnosestellung einer Transplantatgefährdung durch einen venösen/arteriellen Gefäßverschluss oder komprimierten Gefäßstiel durch ein postoperativ entstandenes zervikales Hämatom. Um diesen Zeitpunkt nicht zu verpassen, werden in unserer Klinik routinemäßig postoperativ alle 2 Stunden sogenannte Lappenkontrollen durchgeführt. Die

Frage nach der Dauer des durchzuführenden Lappenmonitorings wurde schon vielfach in Studien gestellt und ist nicht leicht zu beantworten. Im Rahmen dieser Studie fanden 71 % der Revisionsoperationen an den ersten 2 Tagen statt, danach fiel die Zahl rapide ab. An Tag 7, dem letzten Tag des bei uns durchgeführten zweistündlichen Lappenmonitorings fanden noch in 8 % der Fälle Revisionsoperationen statt. 75 % der in den ersten zwei Tagen durchgeführten Revisionen führten zu einem Transplantaterhalt. 40 % der an Tag 3 und 33 % der an Tag 7 durchgeführten Revisionen mündeten danach in einem erfolgreichen Outcome. In 11 % aller durchgeführten freien Gewebetransfers trat in diesem Kollektiv ein Transplantatverlust auf. In der Studie von *Kroll et al.* [33] wurde der Hauptanteil aller Revisionsoperationen (80 % von 990 Lappenplastiken) ebenfalls an den ersten 2 Tagen durchgeführt. Die Überlebensrate eines revidierten Transplantates betrug 99 %. In der Studie von *Hidalgo et al.* [24] waren 91 % aller Revisionsoperationen (insgesamt 11) in den ersten 22 Stunden durchgeführt worden, von diesen revidierten Lappenplastiken überlebten alle. Letztlich ist die Entscheidung über die Dauer des Lappenmonitorings von Klinik zu Klinik traditionell unterschiedlich. Nach *Kroll et al.* [33] ist es eine Überlegung wert, einen jungen Patienten mit guter Prognose, jedoch großer nicht anderweitig zu versorgender Wunde auch noch nach 6 Tagen zu monitoren, um die Lappenplastik in jedem Fall retten zu können bzw. den Versuch vorzunehmen, die Entscheidung der Dauer des Monitorings in einigen Patientenfällen also individuell zu fällen. Prinzipiell empfohlen wird hier jedoch ein nur 3-tägiges Lappenmonitoring. *Hirigoyen et al.* [25] führten eine Umfrage an mehreren Kliniken in den USA durch, nach Auswertung von 2825 freien Gewebetransfers erfolgte an 51 % aller Kliniken ein Lappenmonitoring über die Dauer von 3 Tagen, nur 16 % aller Kliniken kontrollierten die Transplantatvitalität über die Dauer von 2 Tagen hinaus, ein Drittel führte das Lappenmonitoring über die 3 Tage hinaus durch. Die Rate der erfolgreichen Revisionen lag insgesamt bei 41 %. Wird durch das Lappenmonitoring eine schnelle Intervention im Falle einer Transplantatschämie ermöglicht, kann dies, wie in der Studie von *Hidalgo et al.* [24] beschrieben, die Transplantatüberlebensrate um 8 % steigern. Dafür muss natürlich die

klinische Sichtkontrolle überhaupt erst erfolgen. Unserer Meinung nach sollte das Lappenmonitoring einen Zeitraum von mindestens 5 Tagen überdauern.

Ein weiteres Thema, welches in Bezug auf das Transplantatüberleben und die Revision einen Einfluss haben kann, ist die Anzahl der anastomosierten venösen Gefäße. Der Zusammenhang zwischen der Anzahl der komitanten Venen und einer Transplantatnekrose ($p = ,224$; $OR = 1,87$) bzw. einer stattgehabten Revisionsoperation ($p = ,621$; $OR = ,92$) war in unserem Kollektiv statistisch nicht signifikant. *Han et al.* [22] und *Futran et al.* [20] wiesen ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p = ,59$ und $p = ,99$) zwischen der Anzahl der Anastomosen und dem Transplantatüberleben nach. *Khaja et al.* [28] wiesen in ihrer Studie mit 300 durchgeführten Lappenplastiken allerdings eine statistische Signifikanz ($p = ,028$) in Bezug auf die Notwendigkeit einer Revisionsoperation auf. Das Risiko einer Transplantatnekrose und auch das generelle Auftreten einer venösen Thrombose waren jedoch als unabhängig von der Anzahl der anastomosierten Venen zu sehen. In der Theorie wird eine zweite venöse Anastomose als protektiv beschrieben, da das Transplantat besser drainiert werden kann, allerdings wirkt eine hohe Flussgeschwindigkeit, die durch eine einzelne Vene eher erreicht wird, der Bildung einer Thrombose entgegen [20].

16 % aller 444 Patienten erhielten im Beobachtungszeitraum unserer Studie ein zweites mikrovaskulär-anastomosiertes Lappentransplantat. Ursächlich dafür waren in 51 % der Fälle aufgetretene Wundheilungsstörungen, die einer zusätzlichen Weichgewebeabdeckung bedurften, 3 % erhielten aufgrund einer Transplantatnekrose eine zweite mikrovaskulär-anastomosierte Lappenplastik, 24 % erhielten diese aufgrund eines Rezidivs. Ein Zweitkarzinom führte in 13 % der Fälle zur erneuten Rekonstruktion an anderer Stelle, die Osteoradionekrose war in 3 % der Fälle dafür verantwortlich, eine Dysfunktion bzw. prothetische Insuffizienz in 6 %. In der Studie von *Amin et al.* [4] erhielten in einem Beobachtungszeitraum von 8 Jahren 28 Patienten ein zweites Transplantat. 32 % der Patienten erhielten dieses aufgrund einer Transplantatnekrose, 11 % erfolgten aufgrund einer

Wunddehiszenz und zusätzlich benötigtem Weichgewebe, sowie 7 % aufgrund eines Rezidivs. Auch in der Studie von *Haughey et al.* [23] ergab sich eine ähnliche Verteilung einer mikrovaskulär geplanten Zweitrekonstruktion, Rezidive und Osteoradionekrosen waren am häufigsten ursächlich. In der Studie von *Mücke et al.* [36] haben 12 % der 385 Patienten mindestens eine vorhergehende Rekonstruktion mittels freiem Transplantat erhalten.

Ein in unserer Studie bestehender Zusammenhang zwischen vorangegangener Lappenplastik und einem Transplantatverlust ($p = ,007$) bestand, ein solcher Zusammenhang zu einer Transplantatinsuffizienz ($p = ,018$) mit anschließender Revisionsoperation war ebenfalls statistisch signifikant. Die Erfolgsrate der zweiten, freien Lappenplastik lag im Vergleich mit der ersten (89 %) bei 85 %. Patienten die darüber hinaus eine Dritt-/Viertrekonstruktion benötigten, ($n = 25$) wiesen nur noch eine Transplantatüberlebensrate von 76 % auf. Die Durchführung einer zweiten freien Lappenplastik am voroperierten Patienten ging in unserem Kollektiv von vornherein mit der Wahrscheinlichkeit eines schlechteren Outcomes einher.

Eine bereits erfolgte mikrovaskulär anastomosierte Lappenplastik war in der Studie von *Amin et al.* [4] kein Negativprädiktor. Zudem war die Nekroserate des zweiten Transplantates mit 3,6 % nicht schlechter als die des ersten mit 4,4 % und die Erfolgsrate der zweiten Rekonstruktionen lag in der Studie bei 96 %. In dem Studienkollektiv von *Mücke et al.* [36] ergab sich ebenfalls keine statistische Signifikanz im Zusammenhang zwischen einem Transplantatverlust und einer zweiten freien Lappenplastik ($p = ,685$), das Risiko für einen Transplantatverlust war jedoch leicht erhöht ($OR = 1,20$).

Auch wenn bei erneuter Rekonstruktion häufig die Nutzung derselben Empfängergefäße erfolgen kann [4], liegt vernarbt und häufig bereits bestrahltes Gewebe vor. Dieses kann je nach Strahlendosis und Größenausmaß des Primärtumors erschwerend und nachteilig für die Zweitrekonstruktion sein.

4.2.4 Erfolgsrate der freien Lappenplastik

Die Transplantatüberlebensrate lag in unserem Kollektiv bei 89 %. In den früheren Studien wie der von *Soutar et al.* [52] mit 60 Patienten, welche ausschließlich Radialislappen erhielten, erfolgte in 21,6 % der Fälle eine Transplantatnekrose. Diese Studie erfolgte anhand von Daten aus den ersten Jahren der freien Gewebeplastiken im Jahr 1985. Ein weiteres frühes Beispiel stellt die 1982 durchgeführte weltweite Umfrage von *Davies et al.* [14] an 73 Zentren dar. Hier lag die Erfolgsrate von 825 freien Lappentransfers bei 89 %. Da sich der Beobachtungszeitraum unserer Studie über 26 Jahre erstreckt und die Anfangsergebnisse der mikrovaskulär plastisch-rekonstruktiven Chirurgie dieser Klinik darin enthalten sind, ist der im Vergleich mit den aktuelleren Studien bestehende Unterschied demzufolge in diesem Zusammenhang zu interpretieren.

Im Vergleich mit aktuelleren Ergebnissen wie denen von *Amin et al.* [4] lag die Erfolgsrate in nachfolgend genannten Studien in ähnlich hohem Ausmaß bei 96 %. 96,8 % [33] bzw. 96,3 % [32] aller durchgeführten Lappenplastiken der Studie von *Kroll et al.* wurden erfolgreich durchgeführt. 98 % der Transplantate analysiert durch *Hidalgo et al.* [24] heilten erfolgreich ein. Von den 2825 durchgeführten freien Gewebetransfers der Studie von *Hirigoyen et al.* [25] erlitten 4 % eine Transplantatnekrose. *Eckardt et al.* [15] wiesen eine Transplantatnekrose in 5 % aller 534 Rekonstruktionen nach. Mit den heute erreichbaren Erfolgsraten hat sich diese Methode zu einer noch verlässlicheren Methode gewandelt [6, 16, 18, 25, 36, 38, 49, 57].

4.2.5 Wahl der Anastomosengefäße

Die Wahl der venösen und arteriellen Anastomosengefäße unserer Studie fiel in Bezug auf das venöse Gefäß entsprechend den Angaben in der Literatur aus. Vielfach genutzte Vene war die Vena jugularis interna. Das bevorzugte arterielle Anastomosengefäß war in unserer Klinik konträr zu anderen Studien die Arteria thyroidea superior. In *Amin's et al.* [4] Studie wurde die Arteria carotis externa als häufigste gewählt, die Arteria thyroidea superior als zweithäufigste sowie die Vena jugularis interna als häufigstes

venöses Gefäß. In der Studie von *Wittenborn et al.* [56] war die Vena jugularis interna ebenso häufigstes verwendetes Anastomosengefäß. *Hidalgo et al.* [24] nutzten ebenso vielfach die A. carotis externa und A. facialis sowie die Vena jugularis interna.

Wurde die Arteria carotis externa für den Gefäßanschluss ausgewählt, war im Rahmen unserer Studie in gehäufte Anzahl eine Transplantatinsuffizienz zu erwarten. Wurde die Vena facialis hingegen als Anastomosengefäß ausgewählt, verminderte sich das Risiko einer Revisionsoperation in 58 % der Fälle. Eine Erklärung für die Auswahl der Anastomosen ist die damit verbundene Vermeidung in der Entstehung eines Gefäßthrombus [48, 56]. Die intraoperativ getroffene Wahl des Anastomosengefäßes wird durch den OP-Situs, den Lappenstiel, Voroperationen und Strahlentherapie vorgegeben. Die Nahttechnik kann ebenfalls ein beeinflussender Faktor sein. Die Technik der End-zu-Seit-Anastomosierung wird empfohlen, sobald große Kaliberunterschiede vorliegen, End-zu-End sollten Gefäße mit ähnlichem Kaliber vernäht werden [56]. An unserer Klinik werden arterielle Gefäße bei ähnlicher Kalibergröße End-zu-End und venöse Gefäße End-zu-Seit anastomosiert. Hierüber besteht allerdings kein Konsens. *Ahmadi et al.* [3] vollzogen eine Metaanalyse und analysierten 7592 venöse Anastomosen. Zwischen End-zu-End bzw. End-zu-Seit-Anastomosierung und einem Transplantatverlust bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Die Kalibergröße hingegen ist von ausschlaggebender Relevanz. Eine geringe Kalibergröße wird in vielen Studien als ein Negativprädiktor für ein Transplantatversagen beschrieben [24, 32, 52].

Die Ergebnisse unserer, wie auch anderer Studien, beschreiben die venöse Gefäßthrombose als häufigste Ursache einer Transplantatinsuffizienz. Im Rahmen unserer Studie war dies in 19 % aller durchgeführten freien Lappenplastiken der Fall. In der von *Kroll et al.* [33] durchgeführten Studie war ein venöser Gefäßthrombus sogar in 54 % aller postoperativen Gefäßverschlüsse für diese verantwortlich, in der Studie von *Beausang et al.* [6] und *Han et al.* [22] in 78 %. *Hidalgo et al.* [24] beschrieben eine venöse Obstruktion in 45 % aller Revisionsoperationen. Die Vermeidung der

venösen Gefäßthrombose hat demnach eine hohe Priorität. Beeinflussen lässt sich dies, wie unter anderem in der Studie von *Wittenborn et al.* [56] gezeigt, durch die chirurgische Technik. Die Antikoagulation stellt diesbezüglich eine weitere Stellschraube in diesem System dar.

4.2.6 Postoperatives Management der Antikoagulation

Die Ergebnisse der Patienten mit nach Standardprotokoll postoperativ verabreichten Antikoagulantien (ASS: 100 mg, Heparin 5.000 IE) unserer Klinik waren die mit der geringsten Anzahl an postoperativen Komplikationen bei höchster Transplantatüberlebensrate. Bei Verabreichung therapeutisch dosierten Heparins in Kombination mit erfolgter antiembolischer Therapie in Form von Acetylsalicylsäure, umso unwahrscheinlicher war die Transplantatnekrose ($p < 0,001$; $OR = ,20$), die Bildung eines venösen ($p < 0,001$; $OR = ,08$) als auch eines arteriellen Thrombus ($p < 0,001$; $OR = ,16$). Eine erhöhte Blutungswahrscheinlichkeit bestand in dieser Gruppe nicht. Das Risiko eines Transplantatverlustes stieg bei hochdosiertem Heparin ohne Acetylsalicylsäure um den Faktor 5, das Risiko einer arteriellen Gefäßthrombose im Lappenstiel sogar um den Faktor 11. Der Transplantatverlust war zudem in der niedrigdosierten Heparin Gruppe ohne ASS statistisch signifikant um den Faktor 5 erhöht. Eine erhöhte Blutungswahrscheinlichkeit lag nur bei alleinig verabreichtem hochdosiertem Heparin vor ($p < 0,001$; $OR = 6,72$). Dies zeigte einerseits, dass Acetylsalicylsäure ein protektiver Faktor bei der Entstehung einer Gefäßembolie war und andererseits das Transplantatüberleben positiv beeinflusste. Heparin allein reichte diesbezüglich nicht aus. Wurde Heparin in geringerer Dosis als 2.500 IE ohne zusätzliche Gabe von ASS verabreicht, mehrten sich die Transplantatnekrosen ($p = ,010$; $OR = 4,95$) und venösen Gefäßthrombosen ($p < 0,001$; $OR = 15,97$) in statistisch signifikantem erheblichem Maß.

Die Gefäßthrombose als häufigste Ursache eines Transplantatverlustes stellt die technischen Möglichkeiten und Fähigkeiten des Chirurgen und die perioperative Anwendung von Antikoagulantien vor eine Herausforderung. Zusätzlich zur Verbesserung chirurgischer Techniken ist die Anwendung von

pharmakologischen Mitteln zur Risikominimierung einer Thromboseentstehung weit verbreitet und anerkannt [5, 10, 14, 29, 34, 48]. Allerdings existieren keine standardisierten Vergabeprotokolle bezüglich Dosis und Intervall der angewandten Antikoagulantien in deutschsprachigen Ländern, die verabreichten Therapieschemata variieren daher von Klinik zu Klinik deutlich. Die Studienlage zum Nachweis eines statistisch signifikanten positiven Effektes auf das Transplantatüberleben ist zudem strittig [10, 34, 49]. Bereits in der von *Davies et al.* [14] durchgeführten Umfrage im Jahr 1982 stellte sich heraus, dass bei der Befragung von 73 plastisch-chirurgischen Zentren aus 22 Ländern 21 unterschiedliche Antikoagulantien verabreicht worden waren. Einige der Zentren verwendeten gar keine Antikoagulantien. Die durchschnittliche Erfolgsrate aller Zentren lag bei 89 %. In der im Jahr 1991 analysierten Studie von *Salemark* [48] lag die Rate an reizlos eingeeilten Transplantaten bei 95,7 %. Wichtig zu erwähnen ist, dass hier die Anzahl der entstandenen Thrombosen im Kollektiv der blutverdünnten Patienten statistisch signifikant ($p = ,001$) geringer waren, als in der Gruppe der nicht antikoagulierten Patienten. Postoperativ vermehrt auftretende Blutungen wurden in den Studien von *Salemark* [48] und *Davies et al.* [14] als statistisch nicht relevant beschrieben. Entsprechend unserer Studie lässt sich zusammenfassend sagen, dass die Kombination von Chirurgie im Sinne der Rekonstruktionsmethode und dem wahrscheinlicheren Transplantatüberleben sowie der Antikoagulation im Sinne der Gabe von therapeutisch dosiertem Heparin und der erfolgreichen Vermeidung einer Gefäßthrombose Voraussetzung für ein erfolgreich eingeeiltes Lappentransplantat war. In der Abwägung einer postoperativen Nachblutung versus Transplantatnekrose versus Anastomosenrevision kann die Antikoagulation laut unserer Studie ohne Bedenken Vorrang haben.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie stellt den Einfluss einer adjuvanten Tumortherapie und/oder onkologisch-chirurgischer Vorbehandlung im Kopf-/Halsbereich bei zusätzlich häufig multimorbiden Patienten auf das Überleben von mikrovaskulären Transplantaten dar, wobei ein Schwerpunkt auf der Identifizierung und dem Einfluss möglicher negativer Outcome-Prädiktoren und Prognose-Parameter im Rahmen des prä-, peri- und postoperativen Risikoprofils lag.

Diese retrospektiv angelegte Studie umfasste alle Patienten mit vorbehandeltem oder unvorbehandeltem Plattenepithelkarzinom, die sich am Studienort in dem Zeitraum zwischen 1992 und 2019 einer Tumorresektion und anschließenden Rekonstruktion mittels freier Lappenplastik unterzogen haben. Basierend auf gesammelten Daten unter Verwendung von Krankengeschichten erfolgte die Anonymisierung, Neugenerierung von Variablen und statistische Auswertung im Sinne bi- und multivariater Analysen mit IBM SPSS 22. Diese umfassten die prä- und postoperative Antikoagulantienmedikation sowie die beitragenden Faktoren zur Vorhersage postoperativer medizinischer versus chirurgischer Komplikationen und der daraus resultierenden Therapie. Innerhalb des Risikoprofils untersuchte Merkmale waren Alter, Geschlecht, Nikotinabusus, Erkrankung an Atherosklerose/Diabetes mellitus, der Grund der Primärrekonstruktion, die Ursache einer mikrovaskulären Revisionsoperation, die Wahl des Transplantates und des arteriellen und venösen Anastomosengefäßes, die Anzahl der komitanten Venen sowie der Blutdruck in den ersten 24, 48 und 72 Stunden.

Chirurgisch vorbehandelte und bestrahlte Patienten haben ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für ein Transplantatversagen und die Notwendigkeit einer Revisionsoperation. Eine therapeutische Dosierung von niedermolekularem Heparin (>2.500 IE) in Kombination mit Acetylsalicylsäure fördert die Überlebenschancen des mikrochirurgischen Transplantates, ohne dass eine statistisch signifikant erhöhte Blutungsrate im untersuchten Kollektiv auftrat. Die Verwendung des mikrovaskulär anastomosierten Ulnaristransplantates stellte sich im Vergleich mit den anderen Rekonstruktionstechniken als statistisch signifikant sicherste Methode in Bezug auf das Transplantatüberleben dar. Ein weiterer negativer Outcome-Prädiktor für eine venöse Anastomosenkomplikation

und das damit verbundene Transplantatüberleben stellte der in den ersten 48 Stunden nach OP dokumentierte Blutdruck dar, wenn dieser im Mittel unter 100 mmHg lag. Auch eine erforderliche mikrovaskuläre Revisionsoperation im Rahmen des stationären Aufenthaltes führte zum statistisch signifikanten erhöhten Auftreten eines Transplantatversagens. Die Wahl der Arteria Carotis externa als Anastomosengefäß stellte sich als das Gefäß mit dem statistisch signifikant höchsten Anteil an Patienten mit einer Transplantatinsuffizienz dar. Wurde die Vena facialis als Anastomosengefäß ausgewählt verminderte sich das Risiko einer Revisionsoperation statistisch signifikant. Der Anschluss einer Vene entgegen zweier komitanter Venen ließ hingegen keinen Zusammenhang zu einem auftretenden Transplantatversagen vermuten. Das männliche Geschlecht, sowie das Alter und eine positive Raucheranamnese haben wenig Einfluss auf die mikrovaskuläre Revisionsrate und das Transplantatüberleben. Zusätzlich an Diabetes mellitus Erkrankte sowie Patienten mit anamnestisch bestehender generalisierter Atherosklerose zeigten kein höheres Risiko für einen Transplantatverlust.

Bei onkologisch vorbehandelten Patienten wird in Hinblick auf das erhöhte Risiko eines Transplantatverlustes mit dem Ziel der Präselektion bei vorbekannten Risikofaktoren empfohlen, Therapiemöglichkeiten wie gestielte lokale Lappenplastiken im Rahmen der rekonstruktiven, onkologischen Therapie zu erwägen. In der Abwägung einer postoperativen Nachblutung versus Transplantatnekrose versus Anastomosenrevision muss die Antikoagulation Vorrang haben. Im Rahmen der präoperativen Aufklärung des Patienten sollte neben den üblichen Erläuterungen zu operativer Technik und möglichen Komplikationen auch auf den Zusammenhang zu spezifischen Komplikationen aufgrund bestehender Komorbiditäten des Patienten hingewiesen werden. Vorbestehende Veränderungen der Gefäße müssen aufgrund der Tatsache, dass eine adäquate Blutzufuhr Voraussetzung für das Transplantatüberleben darstellt, als Risikofaktor für einen Transplantatverlust bedacht werden, eine detaillierte Untersuchung des vaskulären Status sollte präoperativ erfolgen.

6. Literaturverzeichnis

1. Abraham M, Badhey A, Hu S, Kadakia S, Rasamny JK, Moscatello A, Ducic Y (2018): Thromboprophylaxis in Head and Neck Microvascular Reconstruction. *Craniofac Trauma Reconstr* 11, 85-95
2. Ahmadi I, Herle P, Rozen WM, Leong J (2014): One versus Two Venous Anastomoses in Microsurgical Free Flaps: A Meta-Analysis. *J reconstr Microsurg* 30, 413-418
3. Ahmadi I, Herle P, Miller G, Hunter-Smith DJ, Leong J, Rozen WM (2017): End-to-End versus end-to-site microvascular anastomosis: a meta-analysis of free flap outcomes. *J Reconstr Microsurg* 33, 402-411
4. Amin AA, Baldwin BJ, Gurlek A, Miller MJ, Kroll SS, Reece GP, Evans GR, Robb GR, Schusterman MA (1998): Second free flaps in head and neck reconstruction. *J Reconstr Microsurg* 14, 365-369
5. Askari M, Fisher C, Weniger FG, Bidic S, Lee WP (2006): Anticoagulation therapy in microsurgery: a review. *J Hand Surg Am* 31, 836-846
6. Beausang ES, Ang EE, Lipa JE, Irish JC, Brown DH, Gullane PJ, Neligan PC (2003): Microvascular free tissue transfer in elderly patients: the Toronto experience. *Head Neck* 25, 549-553
7. Bengtson BP, Schusterman MA, Baldwin BJ, Miller MJ, Reece GP, Kroll SS, Robb GL, Goepfert H (1993): Influence of prior radiotherapy on the development of postoperative complications and success of free flaps in head and neck reconstruction. *Am J Surg* 166, 326-330
8. Castelli ML, Pecorari G, Succo G, Bena A, Andreis M, Sartoris A (2001): Pectoralis major myocutaneous flap: analysis of complications in difficult patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 258, 542-545
9. Chang EI, Zhang H, Liu J, Yu P, Skoracki RJ, Hanasono MM (2016): Analysis of risk factors for flap loss and salvage in free flap head and neck reconstruction. *Head Neck* 38, 1-5

10. Chen CM, Ashjian P, Disa JJ, Cordeiro PG, Pusic AL, Mehrara BJ (2008): Is the use of intraoperative heparin safe? *Plast Reconstr Surg* 121, 49e-53e
11. Christianto S, Lau A, Li KY, Yang WF, Su YX (2018): One versus two venous anastomoses in microsurgical head and neck reconstruction: a cumulative meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 47, 585-594
12. Cohen BJ, Danon D, Roth GS (1987): Wound repair in mice as influenced by age and antimacrophage serum. *J Gerontol* 42, 295-299
13. Dassonville O, Poissonnet G, Chamorey E, Vallicioni J, Demard F, Santini J (2008): Head and neck reconstruction with free flaps: a report on 213 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 265, 85-95
14. Davies DM (1982): A world survey of anticoagulation practice in clinical microvascular surgery. *Br J Plast Surg* 35, 96-99
15. Eckardt A, Meyer A, Laas U, Hausamen JE (2006): Reconstruction of defects in the head and neck with free flaps: 20 years experience. *Br J Oral Maxillofac Surg* 45, 11-15
16. Ehrenfeld M, Mast G (2000): Gestielte muskulokutane und fasziokutane Lappen. *Mund Kiefer Gesichtschir* 4, 299-305
17. Fahrmeir L, Kneib T, Lang S (2007): Gemischte Modelle. In: *Regression. Statistik und ihre Anwendungen*. 253-290, Springer, Berlin, Heidelberg
18. Fang QG, Shi S, Li M, Zhang X, Liu FY, Sun CF (2014): Free flap reconstruction versus non-free flap reconstruction in treating elderly patients with advanced oral cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 72, 1420-1424
19. Finical S, Doubek W, Yugueros P, Johnson C (2001): The Fate of Free Flaps Used to Reconstruct Defects in Recurrent Head and Neck Cancers. *Plast Reconstr Surg* 107, 1363-1368
20. Futran ND, Stack BC (1996): Single Versus Dual Venous Drainage of the Radial Forearm Free Flap. *Am J Otolaryngol* 17, 112-117

21. Hakim SG, Trenkle T, Sieg S, Jacobsen HC (2014): Ulnar artery–based free forearm flap: Review of specific anatomic features in 322 cases and related literature. *Head Neck* 36, 1224-1229
22. Han Z, Li J, Li H, Su M, Qin L (2013): Single versus dual venous anastomoses of the free fibula osteocutaneous flap in mandibular reconstruction: A retrospective study. *Microsurgery* 33, 652-655
23. Haughey BH, Wilson E, Kluwe L, Piccirillo J, Fredrickson J, Sessions D, Spector G (2001): Free flap reconstruction of the head and neck: Analysis of 241 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 125, 10-17
24. Hidalgo DA, Jones CS (1990): The role of emergent exploration in free-tissue transfer: A review of 150 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg* 86, 492-498
25. Hirigoyen MB, Urken ML, Weinberg H (1995): Free flap monitoring: a review of current practice. *Microsurg* 16, 723-726
26. Hölzle F, Mohr C, Wolff KD (2008): Rekonstruktive Chirurgie im Gesichts-, Kopf- und Halsbereich. *Dtsch Arztebl* 105, 815-822
27. Jokuszies A, Radtke C, Herold C, Vaske B, Vogt PM, Microsurgery Reporting Group (2012): A survey of anticoagulation practice among German speaking microsurgeons – Perioperative management of anticoagulant therapy in free flap surgery. *Ger Plast Reconstr Aesthet Surg* 2, Doc03
28. Khaja SF, Rubin N, Bayon R (2017): Venous Complications in One Versus Two Vein Anastomoses in Head and Neck Free Flaps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 126, 722-726
29. Khouri RK, Sherman R, Buncke HJ Jr, Feller AM, Hovius S, Benes CO, Ingram DM, Natarajan NN, Sherman JW, Yeramian PD, Cooley BC (2001): A phase II trial of intraluminal irrigation with recombinant human tissue factor pathway inhibitor to prevent thrombosis in free flap surgery. *Plast Reconstr Surg* 107, 408-18
30. Knackstedt R, Gatherwright J, Gurunluoglu R (2019): A literature review and meta-analysis of outcomes in microsurgical reconstruction using vasopressors. *Microsurgery* 39, 267-275

31. Kroll SS, Robb GL, Reece GP, Miller MJ, Evans GRD, Baldwin BJ, Wang B, Schusterman MA (1998): Does prior irradiation increase the risk of total or partial free-flap loss? *J Reconstr Microsurg* 14, 263-268
32. Kroll SS, Schusterman MA, Reece GP, Miller MJ, Evans GRD, Robb GL, Baldwin BJ (1996): Choice of Flap and Incidence of Free Flap Success. *Plast Reconstr Surg* 98, 459-463
33. Kroll SS, Schusterman MA, Reece GP, Miller MJ, Evans GRD, Robb GL, Baldwin BJ (1996): Timing of Pedicle Thrombosis and Flap Loss after Free-Tissue Transfer. *Plast Reconstr Surg* 98, 1230-1233
34. Lee KT, Mun GH (2015): The Efficacy of Postoperative Antithrombotics in Free Flap Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg* 135, 1124-1139
35. Milkov V (2011): Die mikrochirurgische Transplantation des Radialislappens auf orofaziale Weichgewebsdefekte – eine Untersuchung zu den funktionellen und ästhetischen Ergebnissen in der Spender- und Empfängerregion. *Med. Diss. Berlin*
36. Mücke T, Rau A, Weitz J, Ljubic A, Rohleder N, Wolff KD, Mitchell DA, Kesting MR (2012): Influence of irradiation and oncologic surgery on head and neck microsurgical reconstructions. *Oral Oncol* 48, 367-371
37. Mücke T, Schmidt LH, Fichter AM, Wolff KD, Ritschl LM (2018): Influence of venous stasis on survival of epigastric flaps in rats. *Br J Oral Maxillofac Surg* 56, 310-314
38. Nao, EEM, Dassonville O, Chamorey E, Poissonnet G, Pierre CS, Riss JC (2011): Head and neck free-flap reconstruction in the elderly. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 128, 47-51
39. O'Brien BM, Morrison WA, Gumly GJ (1990): Principles and techniques of microvascular surgery. In: McCarthy JC (Hrsg.): *Plastic surgery*. 464-464, WB Saunders, Philadelphia

40. Paderno A, Piazza C, Bresciani L, Vella R, Nicolai P (2016): Microvascular head and neck reconstruction after (chemo)radiation: facts and prejudices. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 24, 83-90
41. Pohlenz P, Klatt J, Schön G, Blessmann M, Li L, Schmelzle R (2012): Microvascular free flaps in head and neck surgery: complications and outcome of 1000 flaps. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41, 739-743
42. Remmert S (2018): Mikrogefäßanastomosen. In: Bacciocco N, Deck JC, Farajzadeh S, Hakim SG, Hasenberg S, Laffree Q, Lauschke H, Meetz A, Neuwirth C, Pishgah J, Kerscher D, Sack F, Siebel VS, Sieg P, Stopa R, Wedding C, Zander J, Remmert S (Hrsg.): Wiederherstellung der HNO-Funktion durch plastisch-rekonstruktive Chirurgie. *Expertise Plastische Chirurgie*. 1. Aufl., 303-304, Thieme, Stuttgart
43. Reiter M, Baumeister P (2018): Reconstruction of laryngopharyngectomy defects: Comparison between the supraclavicular artery island flap, the radial forearm flap, and the anterolateral thigh flap. *Microsurgery* 39, 1-6
44. Righi PD, Weisberger EC, Krakovits PR, Timmerman RD, Wynne MK, Shidnia H (1997): Wound Complications Associated With Brachytherapy for Primary or Salvage Treatment of Head and Neck Cancer. *Laryngoscope* 107, 1464-1468
45. Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2016): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg.): *Krebserkrankungen der Lippe, der Mundhöhle, des Rachens und der oberen Atemwege*, 57-60, Berlin
46. Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2016): Krebs in Deutschland 2009/2010. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg.): *Mundhöhle und Rachen*, 24-27, Berlin
47. Ross DA, Hundal JS, Son YH, Ariyan S, Shin J, Lowlicht R, Sasaki CT (2004): Microsurgical Free Flap Reconstruction Outcomes in Head and Neck Cancer Patients after Surgical Extirpation and Intraoperative Brachytherapy. *Laryngoscope* 114, 1170-1176

48. Salemark L (1991): International survey of current microvascular practices in free tissue transfer and replantation surgery. *Microsurgery* 12, 308-311
49. Senchenkov A, Lemaine V, Tran NV (2015): Management of perioperative microvascular thrombotic complications – The use of multiagent anticoagulation algorithm in 395 consecutive free flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 68, 1293-1303
50. Sieg P, Dericioglu M, Hansmann C, Jacobsen HC, Trenkle T, Hakim SG (2011): Long-term functional donor site morbidity after ulnar forearm flap harvest. *Head Neck* 34, 1312-1316
51. Singh B, Cordeiro PG, Santamaria E, Shaha AR, Pfister DG, Shah JP (1999): Factors associated with complications in microvascular reconstruction of head and neck defects. *Plast Reconstr Surg* 103, 403-411
52. Soutar DS, McGregor IA (1986): The radial forearm flap in intraoral reconstruction: the experience of 60 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg* 78, 1-8
53. Tavassol F, Kokemüller H, Zimmerer R, Gellrich NC, Eckardt A (2011): Effect of neoadjuvant chemoradiation and postoperative radiotherapy on expression of heat shock protein 70 (HSP70) in head and neck vessels. *Radiat Oncol* 6:81
54. Thoma A, Archibald S, Jackson S, Young JE (1994): Surgical Patterns of Venous Drainage of the Free Forearm Flap in Head and Neck Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 93, 54-59
55. Valentino J, Funk GF, Hoffman HT, McCulloch TJ (1996): The Communicating Vein and Its Use in the Radial Forearm Free Flap. *Laryngoscope* 106, 648-651
56. Wittenborn B, Büsen M, Liao S, Bartella A, Teichmann J, Kamal M, Hölzle F, Lethaus B (2019): Numerical simulations of different configured venous anastomosis in microvascular flap transfer. *J Craniomaxillofac Surg* 47, 792-797
57. Wolff KD, Bootz F, Beck J, Bikowski K, Böhme P, Budach W, Burkhardt A, Danker H, Eberhardt W, Engers K, Fietkau R, Frerich B, Gauler T, Germann G, Gittler-Hebestreit N, Grötz K, Horch R, Ihrler S, Keilholz U, Lell M, Lübke A, Mantey

W, Nusser-Müller-Busch R, Pistner H, Paradies K, Reichert T, Reinert S, Schliephake H, Schmitter M, Singer S, Westhofen M, Wirz S, Wittlinger M (2012): <http://www.awmf.org> (Tag des Zugriffs 22.05.2019) Leitlinienprogramm Onkologie, S3 Leitlinie Mundhöhlenkarzinom

58. Wolff KD, Follmann M, Nast A (2012): Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. *Dtsch Arztebl* 109, 829-835

59. Xipoleas G, Levine E, Silver L, Koch RM, Taub PJ (2007): A survey of microvascular protocols for lower-extremity free tissue transfer I: perioperative anticoagulation. *Ann Plast Surg* 59, 311-315

60. Xipoleas G, Levine E, Silver L, Koch RM, Taub PJ (2008): A survey of microvascular protocols for lower extremity free tissue transfer II: postoperative care. *Ann Plast Surg* 61, 280-284

61. Xu Z, Zhao XP, Yan TL, Wang M, Wang L, Wu HJ, Shang ZJ (2015): A 10-year retrospective study of free anterolateral thigh flap application in 872 head and neck tumour cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 44, 1088-1094

62. Yang R, Lubek JE, Dyalram D, Liu X, Ord RA (2014): Head and neck cancer surgery in an elderly patient population: a retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 43, 1413-1417

63. Yazar S, Wei FC, Chen HC, Cheng MH, Huang WC, Lin CH, Tsao CK (2005): Selection of Recipient Vessels in Double Free-Flap Reconstruction of Composite Head and Neck Defects. *Plast Reconstr Surg* 115, 1553-1561

7. Anhänge

Variableninformationen

Variable	Position	Messniveau
Patient	1	Nominal
Alter_zur_OP	2	Ordinal
Geburtsdatum	3	Skala
OP_Datum	4	Skala
Mehrfach_OP	5	Nominal
Geschlecht	6	Nominal
Rauchen	7	Nominal
Diabetes_Mellitus	8	Nominal
Atherosklerose	9	Nominal
„Vorbestrahlt“	10	Nominal
„Vorgeneckt“	11	Nominal
Primärrekonstruktion	13	Nominal
Operateur	14	Nominal
Art_Transplantat	15	Nominal
Tumorlokalisation	16	Nominal
Anschluss_Vene_gesamt	17	Skala
Vene1	18	Nominal
Vene2	19	Nominal
Anschluss_Arterie	20	Nominal
Art_der_Insuffizienz	25	Nominal
Tag1Rev	27	Nominal
Tag2Rev	28	Nominal
Tag3Rev	29	Nominal
Tag4Rev	30	Nominal
Tag5Rev	31	Nominal
Tag6Rev	32	Nominal
Tag7Rev	33	Nominal
Verstorben_im_stationären_Aufenthalt	35	Nominal
Heparin_Perfusor_ICU	36	Nominal
NMH_ICU	37	Nominal
ASS_ICU	38	Nominal
ASS_Hausmedikation	39	Nominal
RR24h	40	Nominal
RR48h	41	Nominal
RR72h	42	Nominal
OP_Dauer	43	Skala
ICU_Aufenthaltsdauer	44	Skala
Outcome	45	Nominal
Stat_Aufenthaltsdauer	46	Skala
Heparin_Perfusor_Station	47	Nominal
NMH_Station	48	Nominal
ASS_Station	49	Nominal

Variablenwerte

Wert	Beschriftung	
Mehrfach_OP	0 1 2 3 4 5	Nein erste OP zweite OP dritte OP vierte OP fünfte OP
Geschlecht	1 2	Männlich Weiblich
Rauchen	1 2	Ja Nein
Diabetes_Mellitus	1 2	Ja Nein
Atherosklerose	1 2	Ja Nein
Vorangegangene Strahlentherapie	1 2	Ja Nein
Vorangegangene Neck dissection	1 2	Ja Nein
Primärrekonstruktion	1 2 3 4 5 6 7	Ja Osteoradionekrose Rezidiv Insuffiziente prothetische Versorgung Wundheilungsstörung Dysfunktion (Kauen, Sprechen, Schlucken) Zweit-Karzinom
Operateur	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13	Operateur1 Operateur2 Operateur3 Operateur4 Operateur5 Operateur6 Operateur7 Operateur8 Operateur9 Operateur10 Operateur11 Operateur12 Operateur13
Art_Transplantat	1 2 3 4	fasziokutanes Ulnaristransplantat osteofasziokutanes Fibulatransplantat osteofasziokutanes Paraskapulartransplantat Andere (fasziokutanes Radialistx, myokutanes Latissimusdorsitx, Beckenkammtx, fasziomyokutanes Vastus-lateralistx)
Tumorlokalisation	1 2 3 4 5 6	Gaumen Mundboden Zunge Extraoral Wange Sinus maxillaris

	7	Oropharynx
	8	Alveolarfortsatz
	9	Kopfhaut
	10	Orbita
Anschluss_Vene_gesamt	1	1 komitante Vene
	2	2 komitante Venen
Vene1	1	V. retromandibularis
	2	V. jugularis externa
	3	V. jugularis interna
	4	V. facialis
	5	Andere
Vene2	1	V. retromandibularis
	2	kein 2. Gefäß
	3	V. jugularis externa
	4	V. jugularis interna
	5	V. facialis
	6	Andere
Anschluss_Arterie	1	A. lingualis
	2	A. thyroidea superior
	3	A. facialis
	4	A. carotis externa
	5	Andere
Transplantatinsuffizienz_RevisionsOP	1	Ja
	2	Nein
Insuf_venös	1	Ja
	2	Nein
Insuf_arteriell	1	Ja
	2	Nein
Insuf_Blutung	1	Ja
	2	Nein
Tag1Rev	1	Ja
	2	Nein
	3	Verstorben
Tag2Rev	1	Ja
	2	Nein
	3	Verstorben
Tag3Rev	1	Ja
	2	Nein
	3	Verstorben
Tag4Rev	1	Ja
	2	Nein
	3	Verstorben
Tag5Rev	1	Ja
	2	Nein
	3	Verstorben
Tag6Rev	1	Ja
	2	Nein
	3	Verstorben
Tag7Rev	1	Ja
	2	Nein
	3	Verstorben
Verstorben_im_stationären_Aufenthalt	1	Ja
	2	Nein

Heparin_Perfusor_ICU	1	Ja
	2	Nein
	30	kein ICU Aufenthalt
NMH_ICU	1	Nein
	2	2.500 IE
	3	5.000 IE
	4	7.500 IE
	5	10.000 IE
	6	15.000 IE
ASS_ICU	30	kein ICU Aufenthalt
	1	Nein
	2	100 mg
	3	125 mg
	4	200 mg
	5	250 mg
	6	300 mg
	7	400 mg
	8	500 mg
	9	600 mg
	10	1000 mg
ASS_Hausmedikation	30	kein ICU Aufenthalt
	1	Ja
RR24h	2	Nein
	1	≥100mmHg
RR48h	2	<100mmHg
	4	Verstorben
	1	≥100mmHg
RR72h	2	<100mmHg
	4	Verstorben
	1	≥100mmHg
Outcome	2	<100mmHg
	4	Verstorben
	1	Tx überlebt
Heparin_Perfusor_Station	2	Tx nicht überlebt
	1	Ja
NMH_Station	2	Nein
	30	>7d ICU
	1	Nein
	2	2.500 IE
	3	3.750 IE
	4	5.000 IE
	5	7.500 IE
	6	10.000 IE
	7	15.000 IE
	8	22.500 IE
30	>7d ICU	
ASS_Station	1	Nein
	2	100
	3	125
	4	200
	5	250
	6	300
	7	400

8	500
9	600
10	1000
30	>7d ICU

8. Danksagung

Großer Dank gebührt meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Samer Hakim für die vertrauensvolle Übertragung des Themas, der mich stets mit konstruktiver Kritik und wertvollen inhaltlichen Hinweisen betreute. Die uneingeschränkte Ansprechbarkeit erleichterte das Verfassen der Arbeit ungemein.

Ebenso möchte ich meinem Betreuer Dr. med. Dr. med. dent. Daniel Steller für den konstruktiven Gedankenaustausch und die stete Hilfsbereitschaft danken.

Mein Dank gilt außerdem Frau Angelika Dirksen, die mir die statistische Datenerhebung ermöglichte, und Frau Sonja Dielewski, die mir stets die Räumlichkeiten zur Verfügung stellte und für organisatorische Fragen verantwortlich war.

Es wurde am Institut für Medizinische Biometrie und Statistik eine biometrische Beratung im Umfang von 4 Stunden in Anspruch genommen.

Herrn Thomas Jackl danke ich für die Form- und Rechtschreibkorrektur.

Von ganzem Herzen danke ich Philipp Leibfried, der mich in allen Phasen des Promotionsprojekts über eine lange Zeit alltäglich unterstützt hat. Für diese unerschöpfliche Hilfe möchte ich meinen Dank aussprechen.

Gabriele und Julia, sowie Uwe und Helene Taube haben meine Promotion von Anfang an verfolgt. Für den vor allem motivationalen Rückhalt durch meine Mama und den konstruktiven Rückhalt durch meine Schwester möchte ich mich sehr bedanken. Meinem Papa und meiner Oma möchte ich für die interessierte und auch monetäre Unterstützung danken.

Thomas und Carla Leibfried danke ich für die exzellente alimentäre Versorgung und das Zurverfügungstellen der Räumlichkeiten während des Verfassens der Arbeit. Joachim Leibfried danke ich für das Bereitstellen der Software.

Besonders danken möchte ich auch den Menschen in meinem unmittelbaren Umfeld, die mit viel Geduld und Verständnis meine Promotionszeit begleitet haben.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Dr. med. Claudia Taube

Geburtsdatum: 02.11.1985



Hochschulstudium

2006 – 2012 Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen, Approbation als Ärztin

2012 – 2016 Studium der Zahnmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen, Approbation als Zahnärztin

Mai 2017 Promotion zum Dr. med., Abteilung für Kinderradiologie, Universitätsklinikum Gießen (Doktorvater: Prof. Dr. med. Alzen)

Juni 2017 Beginn Planung der Dissertation, Datenerhebung im April 2020 abgeschlossen

Beruflicher Werdegang

2016 – 2019 Assistenzärztin und wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Sieg)

Seit Juli 2019 Assistenzärztin in der MKG Praxis Regensburg-Passau (Dres. Lachner, Smolka, Nitsche, Hübner, Friesenecker)

Seit Juni 2022 Fachärztin für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie in Zusatz-Weiterbildung Plastische Operationen

Publikationen – Kongressvorträge zum Dissertationsthema

November 2017 48. DÖSAK- Jahrestagung, Rostock

Februar 2018 22. Jahreskongress der ÖGMKG, Bad Hofgastein

Juni 2018 68. Kongress & Praxisführungseminar der DGMKG, Dresden

September 2018 24th Congress of the EACMFS, München

November 2018 49. DÖSAK- Jahrestagung, Rostock