



**Technische Universität München**

**Fakultät für Medizin**

**Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie**

**Klinikum rechts der Isar**

**(Direktor: Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff)**

**Prospektive Erfassung perioperativer hämodynamischer  
Parameter zur Vermeidung von Komplikationen bei großen  
kieferchirurgischen Eingriffen mit mikrovaskulärer  
Rekonstruktion**

Dr. med. Florian Dieter Grill

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der  
Technischen Universität München zur Erlangung des  
akademischen Grades eines

**Doktors der Zahnheilkunde**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Dr. Denys J. Loeffelbein
2. Prof. Dr. Hans-Henning Eckstein

Die Dissertation wurde am 06.06.2018 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.10.2018  
angenommen.

**Meiner Frau Sonja**

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS.....</b>	<b>3</b>
<b>ABKÜRZUNGEN .....</b>	<b>5</b>
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>7</b>
1.1. Studienlage .....	7
1.2. Mikrovaskuläre Rekonstruktionen in der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie .....	8
1.3. Intraoperatives Volumenmanagement .....	9
1.4. Oxygenierungsindex .....	10
1.5. ASA-Klassifikation .....	11
1.6. Operationsschritte bei Rekonstruktionen mit mikrovaskulären Transplantaten .....	11
1.6.1.Narkose-Einleitung .....	12
1.6.2.Tracheotomie .....	13
1.6.3.Gefäßdarstellung und Neck-Dissection .....	13
1.6.4.Hebung des mikrovaskulären Transplantates.....	14
1.6.5.Tumor- und Osteonekrosenresektion .....	14
1.6.6.Mikrochirurgische Gefäßanastomosierung .....	15
1.6.7.Defektrekonstruktion .....	15
1.7. Fragestellung .....	16
<b>2. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>17</b>
2.1. Patientenkollektiv .....	17
2.1.1.Einschlusskriterien .....	17
2.1.2.Ausschlusskriterien .....	17
2.2. Fragebögen.....	17
2.2.1.Fragebogengestaltung und erfasste Parameter.....	17
2.2.2.Erhobene Parameter .....	18
2.2.3.Definition der Komplikationen.....	20
2.2.4.Anonymisierung der Patientendaten.....	20
2.3. Statistische Methoden .....	20
2.4. Ethikvotum und Anmeldung der klinischen Studie .....	21
<b>3. ERGEBNISSE.....</b>	<b>22</b>
3.1. Demographische Ergebnisse .....	22
3.2. Ergebnisse allgemeiner klinischer Parameter.....	24
3.3. Ergebnisse intraoperativ erhobener Parameter .....	28

3.3.1. Deskriptive Statistik .....	28
3.3.2. Horowitz-Index Analyse.....	30
3.3.3. Korrelation intraoperativ verabreichter Volumina mit der Inzidenz von Komplikationen.....	34
3.4. Ergebnisse der im Aufwachraum erhobener Parameter .....	38
3.5. Klinische Parameter intraoperativ und Aufwachraum .....	39
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>43</b>
4.1. Diskussion der Methoden.....	43
4.1.1. Patientenauswahl.....	43
4.1.2. Fragebogengestaltung .....	44
4.2. Perioperative Parameter und die Entwicklung klinischer Komplikationen .....	45
4.2.1. Präoperative Risikofaktoren .....	45
4.2.2. Postoperative Komplikationen .....	46
4.2.3. Volumengaben perioperativ .....	47
4.2.4. Operationsdauer .....	51
4.2.5. Horowitz-Index .....	52
4.2.6. Intensivstation-Verweildauer .....	53
4.2.7. Krankenhaus-Verweildauer .....	53
4.3. Anregungen und Ausblick .....	54
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>56</b>
<b>6. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>58</b>
<b>7. TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>60</b>
<b>8. QUELLENNACHWEISE .....</b>	<b>61</b>
<b>9. PUBLIKATIONEN .....</b>	<b>67</b>
<b>ANHÄNGE.....</b>	<b>68</b>
<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>76</b>

## Abkürzungen

aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time (aktivierte partielle Thromboplastinzeit)
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom (Akutes Atemnotsyndrom)
Asc-nsqip	American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Project
ASA	Physischer Status nach der American Society of Anesthesiologists
AWR	Aufwachraum
AZV	Atemzugvolumen
BMI	Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )
°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer
Abb.	Abbildung
BGA	Blutgasanalyse
bzw.	beziehungsweise
CO <sup>2</sup>	Kohlenstoffdioxid
d.h.	das heißt
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et altera
FFP	Fresh-Frozen-Plasma
γ-GT	Gamma-Glutamyltranspeptidase
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
Hk	Hämatokrit
inkl.	Inklusive
INR	international normalized ratio
i.S.	im Sinne
mg	Milligramm
min.	Minuten
ml	Milliliter
NA	Noradrenalin
NYHA	Herzinsuffizienz-Stadium nach der New York Heart Association Klassifikation
o.g.	oben genannt(en)
OP	Operation
ORN	Osteoradionekrose
P	probability
PAW	Pressure Airway
Peak	Maximalwert
Peep	positive end-expiratory pressure
PECA	Plattenepithelkarzinom
pH	potential Hydrogenii
Picco	Pulse Contour Cardiac Output
Ri-Ac	Ringeracetat ®
s.	siehe
s.o.	siehe oben
SpO <sup>2</sup>	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung

s.u.	siehe unten
sec.	Sekunde(n)
sog.	sogenannte(n)
TK	Thrombozytenkonzentrat
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

### **Anmerkung**

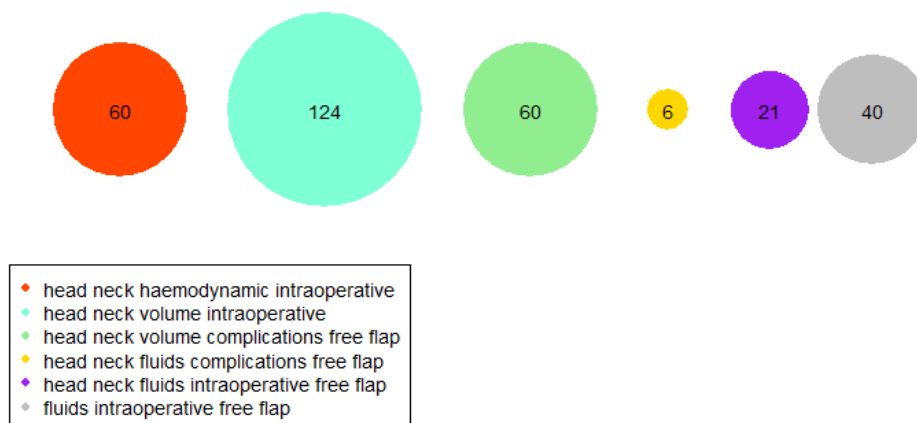
Aus Übersichtsgründen und zur besseren Lesbarkeit wird auf die Trennung zwischen weiblichen und männlichen Geschlecht im Fließtext verzichtet. Bei Verwendung der maskulinen Form eines Substantives welches Personen betrifft, ist ebenfalls die feminine Form adressiert.

# 1. Einleitung

## 1.1. Studienlage

Postoperative Komplikationen sind nicht nur als unmittelbare Folge eines chirurgischen Eingriffes zu werten, sondern können multiple Ursachen haben. Ebenso sind Wundheilungsstörungen oder gar chirurgische Misserfolge nicht ausschließlich auf die Operation selbst zu beziehen. Studien der letzten Jahre haben mehrere präoperative sowie intraoperative Risikofaktoren identifizieren können. Dazu zählen auch Art und Menge perioperativ verwendeter und verabreichter Volumina. Die Literaturrecherche auf pubmed.gov zeigte, dass die Anzahl der Suchresultate zu diesem Thema in den letzten Jahren einen exponentiellen Anstieg erfahren haben, was Relevanz und steigendes Interesse sowie Bedarf an weiterführender Forschung zum Thema unterstreicht. Verglichen mit anderen Forschungsbereichen der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie ist die Anzahl durchgeführter Studien hierzu noch sehr gering. Eine Schlagwortrecherche vom 20.10.2017 (Abbildung 1) ergab folgende Resultate (NCBI 2017):

- head neck haemodynamic intraoperative: 60 Ergebnisse,
- head neck volume intraoperative: 124 Ergebnisse,
- head neck volume complications free flap: 60 Ergebnisse,
- head neck fluids complications free flap: 6 Ergebnisse,
- head neck fluids intraoperative free flap: 21 Ergebnisse,
- fluids intraoperative free flap: 40 Ergebnisse.



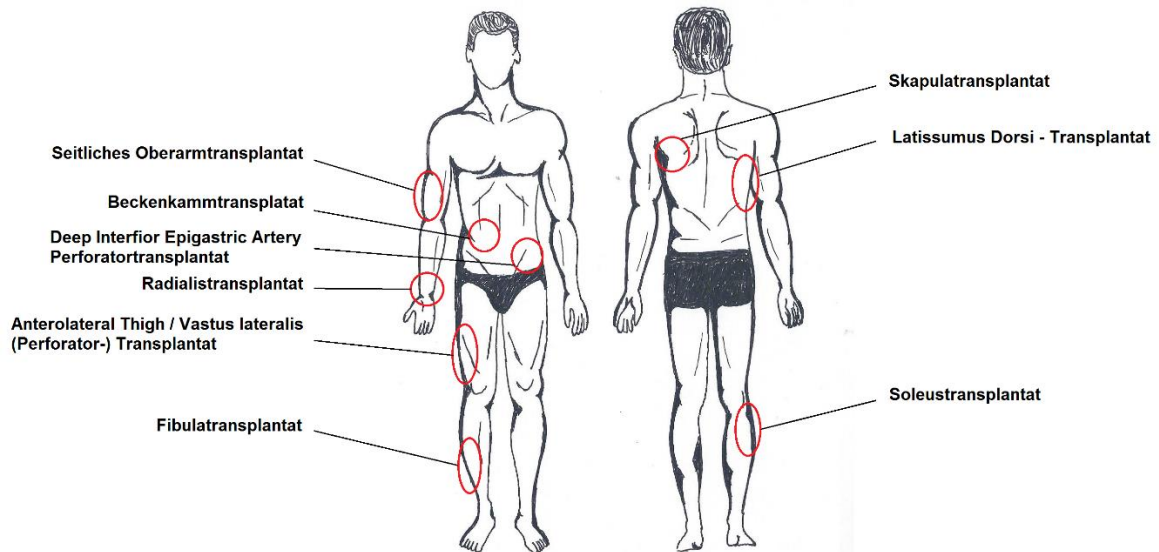
**Abbildung 1** Anzahl der Ergebnisse zu den verschiedenen Suchbegriffen der Literaturrecherche als Bubble Plot.

Die o.g., relativ geringe Studienzahl im Kopf-Hals-Bereich über den Einfluss von Art und Menge intraoperativ verabreichter Volumina und deren hämodynamisches Monitoring haben dazu bewegt, dies in der vorliegenden Arbeit näher zu untersuchen.

## **1.2. Mikrovaskuläre Rekonstruktionen in der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie**

Defektdeckungen mittels mikrovaskulären, freien Transplantaten haben sich seit Jahren etabliert und bewährt. Dabei entnimmt man Gewebe aus einer Körperregion, die entweder primär verschlossen werden kann, oder einfacher wieder gedeckt werden können, als der Primärdefekt, z.B. mit Spalthaut. Grundlage dafür war die bereits 1897 von John Benjamin Murphy publizierte experimentelle arterielle End-zu-End-Anastomose. Seither wurden eine Vielzahl an möglichen Donorsites zur Defektdeckung und Rekonstruktionen entdeckt, wie in Abbildung 2 illustriert (Murphy 1897; Wolff und Hölzle 2005). Eines der am häufigsten verwendeten freien Transplantate für Rekonstruktionen im Kopf-Hals-Bereich, das Radialtransplantat, wurde Anfang der 1980er Jahre von zwei Arbeitsgruppen in China beschrieben und stellt heute einen Standardlappen für multiple Anwendungen dar (Yang 1978; Song et al. 1982; Cheng 1983; Hatoko et al. 1990; Wolff und Hölzle 2005). Ab 1981 wurde dieses Transplantat in München bei Verbrennungspatienten im Kopf-Hals-Bereich zur Defektdeckung eingesetzt (Mühlbauer 1981). Es wurden im Laufe der Jahre nicht nur freie Hauttransplantate, sondern ebenfalls myo- und osteomyokutane Transplante verwendet (Hidalgo 1989; Wolff und Grundmann 1992; Wolff 1998; Jeong et al. 2017). Die Entwicklungen gingen bis hin zur gleichzeitigen Verwendung mehrerer allogener Transplantate zur Deckung sehr großer Defekte z.B. im Untergesichtsbereich, einmal zur Rekonstruktion des knöchernen und zum anderen des Weichteildefekts (Weitz et al. 2015).





**Abbildung 2 Entnahmestellen mikrovaskulärer Transplantate (Wolff und Hölzle 2005).** Kontur-Grafik modifiziert nach Eveleen und Arlatis (Arlatis; Eveleen).

Insgesamt wird die Rekonstruktion mit mikrovaskulären Transplantaten als sehr verlässlich angegeben. Die durchschnittliche Erfolgsrate wird in der Literatur mit über 90% angegeben und gilt damit als sicheres Verfahren (Pohlenz et al. 2012).

### 1.3. Intraoperatives Volumenmanagement

Der präoperative Zustand eines Patienten stellt einen bedeutenden Einflussfaktor für den postinterventionellen Verlauf dar. So konnten eigenständige Risikofaktoren festgestellt werden, welche einerseits mit erhöhter postoperativer Mortalität, andererseits erhöhter Inzidenz postoperativer Komplikationen einhergehen (Smetana et al. 2006; Blum et al. 2013; Turan et al. 2013; Loeffelbein et al. 2016). Jedoch hat auch die intraoperative Volumengabe darauf beträchtlichen Einfluss. Ferraris et al. stellten bei ihrer retrospektiven Studie, welche die Konsequenzen von intraoperativ verabreichte Erythrozytenkonzentrate untersuchte, eine erhöhte Inzidenz postoperativer Komplikationen fest. Dabei zeigte sich bereits nach einem transfundierten Erythrozytenkonzentrat eine erhöhte postoperative Mortalität, ein höheres Risiko für Wundheilungsstörung, respiratorische und renale Komplikationen, sowie ein verlängerter Krankenhausaufenthalt, verglichen mit einer Kontrollgruppe, welche keine Erythrozytenkonzentrate erhielt. Die Arbeitsgruppe geht dabei von einem dosisabhängigen Effekt aus, der mit Anzahl an Transfusionen und Anzahl bzw. Schweregrad an Komplikationen korreliert (Ferraris et al. 2012). Diese Erkenntnisse sind nicht nur in der Abdominal- oder orthopädischen Chirurgie relevant, sondern ebenfalls im Kopf-Hals-Bereich. Dass dieses Risiko ebenfalls für Patienten, welche

mit einem freien Lappentransplantat nach Tumorresektion im Kopf-Hals-Bereich versorgt wurden gilt, zeigt eine retrospektive Aktenstudie von Danan et al. (Danan et al. 2015). Aufgrund der Notwendigkeit eines genauen hämodynamischen Monitoring zur Risikoreduktion verwendeten hierzu Abdel-Galil et al. intraoperativ in einer Machbarkeitsstudie eine ÖGD-Sonde zur Messung der zentralen Druckverhältnisse, wobei Langzeitergebnisse und genaue Empfehlungen bisher nicht publiziert wurden (Abdel-Galil et al. 2010). Im Bereich der Dysgnathiechirurgie konnte gezeigt werden, dass neben der Dauer der Anästhesie auch die Gesamtmenge an verabreichten Volumina relevant sind, da diese positiv mit der Krankenhausverweildauer korrelieren (Ettinger et al. 2015).

Auch die in der MKG-Chirurgie üblichen Lappentransplantate zur Defektdeckung sind von postoperativen Komplikationen durch z.B. die präoperative physische Verfassung des Patienten und perioperativer Volumengaben nicht ausgeschlossen. So zählen als Risikofaktoren u.a. der ASA-Status, Nikotinabusus und Alter, sowie exzessiver Einsatz kolloidaler Flüssigkeiten (Clark et al. 2007). Gooneratne et al. sehen nach ihrer Recherche bzw. Meinungsfrage auch einen positiven Effekt auf das Lappenüberleben bei restriktivem Einsatz kolloidaler Lösungen (Gooneratne et al. 2013). Eine optimale und allgemein akzeptierte Strategie konnte dabei bisher nicht aufgestellt werden (Hagau und Longrois 2009).

### **1.4. Oxygenierungsindex**

Der Oxygenierungsindex nach der Berlin Definition aus dem Jahr 2012 dient der Einteilung eines Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS). Zur Berechnung wird der Sauerstoffpartialdruck durch die inspiratorische Sauerstoffkonzentration geteilt ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ). Es werden drei Kategorien der Hypoxämie beim ARDS eingeteilt: mild ( $200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ ), mäßig ( $100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ ) und schwer ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ ). Diese drei Kategorien sind jeweils mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Nach der Berlin Definition hat das milde ARDS eine erhöhte Mortalität von ca. 27%, das mäßige von 32% und das schwere von 45% (ARDTF 2012). Der Oxygenierungsindex, auch Horowitz-Index genannt, kann auch als prädiktiver Parameter für weitere Erkrankungen verwendet werden. So wird er zum Beispiel auch für die Genese einer Sepsis herangezogen (Huckstadt et al. 2016). Die Relevanz des Oxygenierungsindex für Tumoroperationen im Kopf-Hals-Bereich konnten Loeffelbein und Kollegen zeigen, indem sie einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einem erniedrigtem Index ( $< 300$ ) und dem Auftreten postoperativer pulmonaler Komplikationen feststellten (Loeffelbein et al. 2016). Aus diesem Grund findet der Oxygenierungsindex auch in dieser Studie Beachtung.

## 1.5. ASA-Klassifikation

Der nach der American Society of Anesthesiologists benannte *ASA-Classification* wurde 1941 von Meyer Saklad unter dem Titel "Grading of Patients for Surgical Procedures" veröffentlicht und beinhaltet sechs Klassifizierungen des Gesundheitsstatus (Saklad 1941). Im Jahr 1963 wurde diese Klassifikation nochmals aktualisiert, welche bis heute gelten und zuletzt 2014 bestätigt wurden (ASA 2014). Hinsichtlich dem Langzeitüberleben nach operativer Therapie einer bösartigen Neubildung im Bereich der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen zunehmender Höhe des ASA-Scores und reduzierte Überlebenszeit gezeigt, sowie der Inzidenz postoperativer Komplikationen werden (Lupei et al. 2014; Loeffelbein et al. 2017).

Tabelle 1 zeigt die verschiedenen Scores mit deren klinischer Bedeutung (ASA 2014).

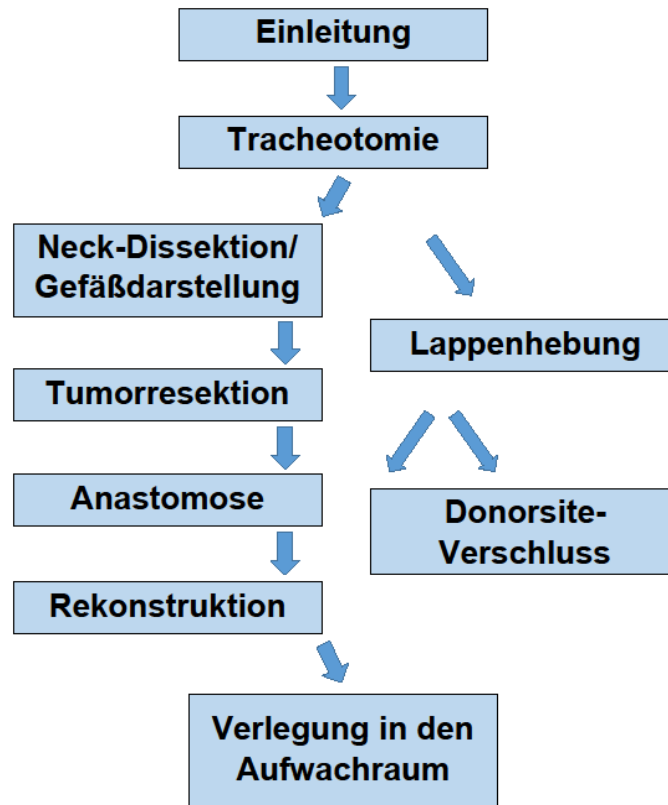
**Tabelle 1 ASA-Klassifikationen (ASA 2014).**

ASA-KLASSIFIKATION	DEFINITION
ASA I	Normal gesunde Person
ASA II	Milde systemische Erkrankung
ASA III	Schwere systemische Erkrankung
ASA IV	Schwere systemische Erkrankung, welche konstant lebensbedrohlich ist
ASA V	Präfinaler Zustand, welcher erwartet wird, ohne Operation tödlich zu enden
ASA VI	Erklärter Hirntod

## 1.6. Operationsschritte bei Rekonstruktionen mit mikrovaskulären Transplantaten

In der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie wurden im Studienjahr 2016 insgesamt 167 Operationen mit mikrovaskulären Rekonstruktionen durchgeführt. Das allgemeine Vorgehen im Falle einer Tumorerkrankung hinsichtlich Resektionsausmaßes orientiert sich dabei an der allgemeinen S3-Leitlinie zum Mundhöhlenkarzinom (Wolff et al. 2012). Eine retrospektive Studie hat ein Transplantatverlustrate von insgesamt 4% für alle Transplantate ergeben (Mücke et al. 2016). Die Operation wird mithilfe mehrerer Teams in verschiedene Teilschritte gegliedert, welche z.T. parallel durchgeführt werden. So wird neben der Neck-Dissektion und Tumorsektion bereits das mikrovaskuläre Transplantat gehoben. Aus zeitlichen Gründen wird mit der Neck-Dissektion begonnen und hierbei die Level

II und III entfernt und einer histopathologischen Untersuchung zugeführt. Eine möglicherweise notwendige Nachresektion wird nach Erhalt des histopathologischen Schnellschnitts durchgeführt. Im Folgenden sollen die einzelnen Teilschritte kurz mit den anästhesiologischen Besonderheiten aufgeführt werden, welche mit der Anästhesie des Klinikums gemeinsam erörtert wurde. Einen Überblick gibt das Flussdiagramm in Abbildung 3.



**Abbildung 3 Flussdiagramm zum allgemeinen OP-Ablauf.**

### **1.6.1. Narkose-Einleitung**

Die Standardeinleitung erfolgt über einen Sufentanyl-Perfusor. Die Induktionsnarkose wird mittels Propofol durchgeführt. Die Aufrechterhaltung erfolgt ebenfalls über Propofol. Standardmäßig werden ein arterieller Zugang über die A. femoralis, sowie drei weitere periphere Zugänge an den Füßen angebracht, falls kein zentral-venöser Zugang eingebracht wird. Die Intubation erfolgt entweder konventionell über das Laryngoskop, fiberoptisch oder video-assistiert bei schwierigen Intubationsverhältnissen. Während der Einleitung werden Volumina eher restriktiv

verabreicht. Blutdruckschwankungen werden über Katecholamingaben ausgeglichen.

### **1.6.2. Tracheotomie**

Während der Tracheotomie zur Sicherung der Luftwege wird die Propofol-Anästhesie mit einer körpergewichtsadaptierten Dosis von 5-8mg/kg/h aufrechterhalten. Um vegetative Reaktionen zu vermeiden bzw. zu dämpfen, wird die Opiatdosis erhöht. Vor der Entfernung des Beatmungstubus und Wechsel auf die Trachealkanüle ist eine Oxygenierung wichtig. Dabei ist präoperativ eine etwas tiefere Intubation nötig, verglichen zu Standardintubationen. Eine mögliche Erschwerung der Beatmung kann durch Verletzung des Cuffs während der Eröffnung der Trachea entstehen; hier wird eine manuelle Beatmung mit sichtbarer Hebung und Senkung des Thorax nötig. Insgesamt wird bei diesem Schritt, welche Bildung eines Trachealdeckels und Wechsel auf Trachealkanüle beinhaltet, standardmäßig in domo das Anästhesieteam verdoppelt. Flüssigkeiten werden während der Tracheotomie eher restriktiv eingesetzt (s.u.).

### **1.6.3. Gefäßdarstellung und Neck-Dissection**

Die Neck-Dissektion dient der Entfernung der Lymphknoten im Falle einer bösartigen Neubildung der Mundhöhle. Da bei negativem makroskopischem bzw. radiologischem Nachweis die Möglichkeit einer Mikrometastasierung besteht, wird zumindest eine selektive ipsilaterale Lymphknotenausräumung empfohlen (Wolff et al. 2012). Die entfernten Lymphknoten werden in domo einem histologischen Schnellschnitt zugeführt. Bei Befall der Level I-III wird die Neck-Dissektion unilateral sowie auf die Gegenseite ausgeweitet (Wolff et al. 2012). Bei der Osteoradionekrose bedient man sich dem gleichen Zugang zur Gefäßdarstellung, eine Ausräumung der Lymphknoten ist hierbei nicht nötig, oder bereits in einer Voroperation durchgeführt. Bei diesem Schritt ist mit einem erhöhten Blutungsaufkommen zu rechnen, kombiniert mit einer möglichen Vagusreizung. Ein akribisches Monitoring des Blutverlustes ist bei diesem Schritt wichtig; eine prophylaktische Flüssigkeit-Überkompensation findet jedoch nicht statt. Hier wird neben Beurteilung der arteriellen Druckkurve zudem erstmals eine BGA durchgeführt.

#### 1.6.4. Hebung des mikrovaskulären Transplantates

Freie Hauttransplantate dienen der Defektdeckung im Kopf-Hals-Bereich (Abbildung 4). Die am häufigsten in domo verwendeten mikrovaskulären Transplantate sind zum einen das septokutane Radialistransplantat zur Deckung weichteiliger Defekte sowie zur Rekonstruktion von Unterkieferdefekten das osteomyokutane Fibulatransplantat. Es hat eine sehr hohe Erfolgsrate von bis zu 97% (Mücke et al. 2016). Das Fibulatransplantat hingegen wird für die Rekonstruktion bei Resektion von Teilen der Mandibula verwendet. Eine Kombination mit anderen Transplantaten ist möglich, was als „sandwich-flap“ bezeichnet wird (Weitz et al. 2015); ebenfalls die Verwendung zweier gleichartiger Transplantate ist situationsbedingt beschrieben (Chou et al. 2017). Die Hebung findet in der Regel parallel zum Ende der Neck-Dissection statt, sodass die Ischämiezeit beachtet und nur so lange wie nötig gehalten wird (Wolff und Stiller 1993). Hierbei ist laut anästhesiologischer Erfahrung in domo kein erhöhter Volumendarf zu erwarten.



**Abbildung 4 Beispiele von Rekonstruktionen mit freien Hauttransplantaten.** Links: Radialis-Transplantat zur intraoralen Defektdeckung bei Karzinom des seitlichen Mundbodens und Zungenrandes links; nebenbefundlich: Zustand nach Nekrosektomie der Zungenoberfläche. Rechts: Radialis-Transplantat zur intraoralen Defektdeckung bei Karzinom des seitlichen Mundbodens und Beteiligung des Zungengrundes rechts.

#### 1.6.5. Tumor- und Osteonekrosenresektion

Bei der Tumor- bzw. Osteonekrosenresektion ist mit erhöhtem Blutverlust zu rechnen, welche mit Flüssigkeitssubstitution kompensiert werden müssen. Diese werden zuerst mit Ringer-Acetat und im Verlauf mit Humanalbumin bis hin zu EKs und FFPs bei größerem Bedarf ausgeglichen. Nach Erfahrung der Anästhesie im Hause steigt ebenfalls der Verbrauch an Arterenol. Zum Monitoring wird während dieses OP-Schrittes eine BGA sowie Laborkontrolle getätigt. Insgesamt soll ein Ödem des Transplantates sowie des primären OP-Gebietes vermieden werden, sodass bei hohem Flüssigkeitsbedarf Albumin und Kolloide dem Ringer-Acetat vorzuziehen sind (Gooneratne et al. 2013). Zur Sicherung des Sicherheitsabstandes wird das Resektat

den Kollegen der Pathologie zugeführt und einem histologischen Schnellschnitt unterzogen.

### **1.6.6. Mikrochirurgische Gefäßanastomosierung**

Der Anschluss des mikrovaskulären Transplantats erfordert seitens des Operateurs ein hohes Maß an Konzentration. Er bildet einen essentiellen Schritt hinsichtlich Rehabilitation der Patienten. Während der mikrochirurgischen Rekonstruktion ist es wichtig, den Blutdruck stabil zu halten, um eine gleichmäßige Perfusion nach diesem Schritt zu gewährleisten. Zielblutdruck sind nach Erfahrung der Anästhesie im Hause systolisch etwa 120 -140 mmHg. Die Literatur konzentriert sich auf einen arteriellen Mitteldruck von mindestens 60 mmHg (Funk et al. 2015; Raittinen et al. 2016). Auch während dieses Schrittes wird eine BGA angefertigt und Volumenmängel ausgeglichen. Die Katecholamindosis hingegen kann erfahrungsgemäß etwas reduziert werden, um potentielle Kontraktionen der zuführenden Gefäße und damit eine Gefährdung der Transplantatperfusion zu vermeiden (Gooneratne et al. 2013). Insgesamt ist das Transplantatüberleben von bis zu 97% inklusive aller gängigen Transplantatarten in der Mund-Kiefer-Chirurgie am Klinikum rechts der Isar sehr hoch (Mücke et al. 2016).

### **1.6.7. Defektrekonstruktion**

Den Abschluss des chirurgischen Eingriffs bildet die Defektrekonstruktion. Das gehobene Transplantat wird eingebracht und der Defekt speicheldicht verschlossen. Auch hier wird eine BGA sowie Laborkontrolle angefertigt und ein Flüssigkeits- und Hämoglobin-Defizit ausgeglichen. Eine Umfrage von Gooneratne und Kollegen ergab, dass das Flüssigkeitsdefizit oft auch über die Urinausscheidung, neben Blutgasanalysen, abgeschätzt wird (Gooneratne et al. 2013). Die Narkose wird über Nacht aufrechterhalten und langsam ausgeschlichen, da die Patienten im Hause standardmäßig über Nacht im Aufwachraum überwacht werden, bevor eine Rückverlegung auf Normalstation am nächsten Tag erfolgt.

## **1.7. Fragestellung**

In dieser Arbeit war es Zielsetzung, prospektiv perioperative sowie intraoperative Volumengaben zu erfassen und mögliche Einflüsse auf den postoperativen Verlauf hinsichtlich Komplikationen zu untersuchen. Die sollte durch folgende Schritte durchgeführt werden:

- Erarbeitung eines Konzepts mit Auflistung klinisch relevanter Parameter;
- Entwurf von Fragebögen zur Erfassung von prä-, intra- und postoperativen Parametern;
- Verfassen eines Ethikantrages, der von der Ethikkommission der Technischen Universität München angenommen wird;
- Durchführung der prospektiven Studie in Zusammenarbeit mit der Klinik für Anästhesiologie des Klinikums rechts der Isar;
- Gezielte statistische Auswertung der vorgefundenen Ergebnisse und Vergleich mit dem gegenwärtigen Stand der Forschung;
- Publikation der Ergebnisse im Rahmen eines internationalen Fachvortrages.



## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Patientenkollektiv**

In diese Studie wurden im Jahr 2016 52 konsekutive Patientinnen und Patienten eingeschlossen, welche operativ mit einem mikrovaskulären Transplantat in der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM) versorgt wurden.

#### **2.1.1. Einschlusskriterien**

Für die vorliegende prospektive Studie wurden alle volljährigen Patienten und nicht schwangere Patientinnen eingeschlossen, die zur operativen Therapie mittels freiem mikrovaskulärem Transplantat stationär aufgenommen wurden und seitens der anästhesiologischen Prämedikation für eine Operation freigegeben wurden. Des Weiteren war für den Einschluss in die Studie eine unterschriebene Einwilligungserklärung nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung notwendig.

#### **2.1.2. Ausschlusskriterien**

Zu den Ausschlusskriterien zählten die Ablehnung der Teilnahme, eine erneute Operation aufgrund derselben Erkrankung oder Rezidivoperationen. Zudem wurden Patienten nicht in die Studie eingeschlossen, welche ohne mikrovaskuläre Transplantate versorgt wurden. Eine Einschränkung, nur tumorassoziiert erkrankte Patienten sowie Zweitoperationen, oder die Therapie einer Osteoradionekrose wurde vor Studienbeginn zurückgezogen und im Protokoll geändert. Somit wurden alle konsekutiv operierten freien (osteo-) myo-, oder –kutanen Transplantate erfasst.

## **2.2. Fragebögen**

### **2.2.1. Fragebogengestaltung und erfasste Parameter**

Die Fragebogengestaltung erfolgte zusammen mit Mitarbeitern der Klinik für Anästhesiologie des Klinikums rechts der Isar. Die Fragebögen mit den erfassten Parametern sind im Appendix nachzulesen (s. Anhänge Fragebogen I bis IV). Die prospektive Erfassung aller Parameter erfolgte über vier Fragebögen. Dazu wurde ein präoperativer Fragebogen zur Erhebung der Patientenstammdaten, Allgemeinanamnese, Laborparameter sowie geplanter Eingriff, erstellt.

Der zweite Fragebogen erfasste die intraoperativen Parameter, während sich der dritte Fragebogen auf die Parameter im Aufwachraum konzentrierte. Der letzte und vierte Fragebogen erfasste den Verlauf auf Station bis zur Entlassung. Alle

Fragebögen enthielten entweder JA/NEIN Ankreuzfelder, Ankreuzfelder mit Auswahlmöglichkeiten oder Freitextfelder, z.B. zum Eintragen von Volumenmengen oder Vitalparameter.

## **2.2.2. Erhobene Parameter**

### **2.2.2.1. Fragebogen Teil I**

Fragebogen Teil I enthielt folgende Parameter zu den Patienten Stammdaten: Geburtsdatum und Alter, OP-Datum, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index, TNM-Stadium mit Grading und M-, R- sowie L-Status bei Tumorpatienten, Art der Erkrankung mit Entität und Lokalisation. Hinsichtlich der geplanten Versorgung wurde die geplante mikrovaskuläre Transplantatversorgung eingetragen und mit dem postoperativen Status verifiziert. Die Abfrage der Allgemeinanamnese enthielt folgende zu beantwortende Punkte: Vorliegen von Diabetes, einer Raucheranamnese mit Angabe von Pack-Years, Alkoholabusus, pulmonalen Erkrankungen, bronchopneumonischen Erkrankungen, kardialen Erkrankungen mit Angabe des NYHA-Stadiums, zerebrovaskulären Erkrankungen, Tumoranamnese bzw. eines Rezidivs, erfolgte Radio- und/oder Chemotherapie, stattgehabter Versuchs einer Versorgung mit mikrovaskulären Transplantaten sowie die derzeit eingenommene Medikation. Des Weiteren wurde die prätherapeutische Diagnostik erfasst: zum einen prächirurgische Laborwerte und zum anderen prächirurgische Diagnostik im Rahmen der anästhesiologischen Prämedikation. Die Laborwertdiagnostik enthielt folgende Parameter: Serumalbumin, GPT,  $\gamma$ -GT, Harnstoff, Kreatinin, GFR, Quickwert, aPTT, INR, Hämoglobin und Hämatokrit. Die apparative prächirurgische Diagnostik enthielt bei Vorliegen pathologischer Ergebnisse folgende Punkte: EKG und kardiale Diagnostik, pulmonologische Diagnostik und Röntgenaufnahme des Thorax.

### **2.2.2.2. Fragebogen Teil II**

Der Fragebogen Teil II erfasste die intraoperativen Parameter. Diese wurden jeweils in acht Schritten erfasst: in der Phase vor Einleitung der Narkose, während der Einleitung, der Tracheotomie, der Neck-Dissektion und/oder Gefäßdarstellung, der Hebung des mikrovaskulären Transplantats, der Tumorresektion, der Gefäßanastomose und der Rekonstruktion des Wunddefekts. Dazu wurden jeweils die Dauer des jeweiligen Schrittes und die Gesamtdauer miterfasst. Intraoperativ wurden Vitalparameter, Volumengaben und die Beatmungsparameter dokumentiert. Zu den Vitalparametern zählen die Blutdruckmessung mit diastolischem und systolischem Durchschnittswert, sowie deren Minimum. Des Weiteren wurde die

Herzfrequenz mit Minimalwert sowie die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung dokumentiert.

Hinsichtlich der Erfassung der verabreichten Volumina pro OP-Schritt wurden folgende Flüssigkeitsarten standardmäßig festgehalten: Akrinor®, Noradrenalin, Adrenalin, Ringer-Acetat®, Gelatine und Albumin. Als Blutprodukte wurden folgende Arten registriert: Erythrozytenkonzentrate, Fresh-Frozen-Plasma und Thrombozytenkonzentrate. Die Beatmung wurde mit folgenden Parametern dokumentiert: Beatmungsmodus, FiO<sub>2</sub>, AZV, Atemfrequenz, PAW-Peak, PAW-Peep, Compliance und CO<sub>2</sub>. Die Blutgasanalyse enthielt die Ermittlung des pH-Wertes, des CO<sub>2</sub>- und pO<sub>2</sub>-Werts, sowie den Blutzuckerspiegel. Insgesamt wurden zu den OP-Schritten der geschätzte Blutverlust und die geförderte Urinmenge notiert. Allgemein wurde zusätzlich die Art der Intubation – konventionell laryngoskopisch, fiberoptisch oder videoassistent – und Zwischenbeatmungszeiten erfasst. Darüber hinaus dokumentierte dieser Fragebogen die Anlage einer Picco-Messung sowie Schwierigkeiten bzw. Komplikationen während des Transports in und aus dem OP-Saal neben Schwierigkeitsgrad der Anlage der Magensonde.

### **2.2.2.3. Fragebogen Teil III**

Der dritte Fragebogenteil enthielt die gleichen Parameter wie Fragebogen Teil II. Die Erfassung wurde aus organisatorischen Gründen einmal am Abend des Tages der Operation, sowie um acht Uhr morgens des Folgetages durchgeführt.

### **2.2.2.4. Fragebogen Teil IV und Erfassung postoperativer Komplikationen**

Im letzten Fragebogenteil wurde der postoperative Verlauf auf Normalstation dokumentiert. Erhoben wurden folgende Parameter: Dauer des Intensivaufenthalts, Notwendigkeit der Rückverlagerung auf Intensivstation, verlängerter Aufenthalt im Aufwachraum (>1 Tag), Dauer des stationären Aufenthalts und Dauer auf Intensivstation. Folgende internistische Komplikationen mit Tag des Auftretens wurden erfasst: kardiale Insuffizienz (inkl. NYHA-Stadium), Pneumonie, Pulmonalödem, Lungenembolie, Bronchospasmus, renale Insuffizienz und hepatische Komplikationen. Als chirurgische Komplikationen wurden Wundheilungsstörungen im OP-Gebiet und Donorsites, Notwendigkeit der Revision sowie Transplantatversagen mit getroffenen Gegenmaßnahmen erfasst. Darüber hinaus wurden neben dem Standardvolumenschema, bestehend aus SmofKabiven® und Ringer-Acetat, folgende Volumina erfasst: NaCl, Gelatine, EKs, FFPs, TKs und Glucose (inkl. Gabe über Magensonde mit Beginn der Sondenernährung).

### **2.2.3. Definition der Komplikationen**

Als Komplikation wurden folgende Ereignisse definiert: verlängerter Aufenthalt (> 1 Tag) auf Intensivstation bzw. im Aufwachraum und generell die Notwendigkeit der Rückverlegung auf Intensivstation. Des Weiteren wurde das Auftreten folgender Erkrankungen miterfasst: Pneumonie, Pulmonalödem, Lungenembolie, Bronchospasmus, Transplantatversagen und Notwendigkeit der Revision, zerebrovaskuläre Komplikationen wie z.B. Thrombose oder Insult, Wundheilungsstörungen im primären OP-Gebiet und Donor-Sites, renale Komplikation (z.B. Niereninsuffizienz), hepatische Komplikationen (z.B. Leberinsuffizienz) und kardiale Komplikationen (z.B. neuauftretene Rhythmusstörungen). Die Komplikationen wurden bei der Auswertung insgesamt zusammengefasst und als vorhanden oder nicht-vorhanden ausgewertet. Der vollständige Erfassungsbogen ist im Anhang zu finden.

### **2.2.4. Anonymisierung der Patientendaten**

Alle Patientendaten wurden pseudonymisiert ausgewertet, indem jedem Patienten eine ID in Form von einer Zahl (1 bis 52) zugeteilt wurde. Die Auswertung erfolgte anhand der zugeteilten IDs.

## **2.3. Statistische Methoden**

Zur Veranschaulichung wurde ein Standardbarplot mit den folgenden Merkmalen gewählt: in den Barplots stellt die Höhe eines Balkens den Mittelwert der Daten in der jeweiligen Gruppe dar. Des Weiteren wurden Boxplots mit Medianangaben verwendet. Die jeweils obere und untere Begrenzung stellen das 25%- und 75%-Quantil dar, sodass insgesamt 50% der Daten jeweils innerhalb der Box liegen. Bei der Analyse der Risikofaktoren für postoperative Komplikationen wurde für kontinuierliche Outcomevariablen eine lineare Auswertung durchgeführt, für binäre Variablen wurde ein logistisches Modell gewählt (Rosner 2011).

Bei Tabellen, in denen eine kleine Fallzahl besteht ( $n < 5$ ) wurde ein Fischer's Exakt Test verwendet, Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe mit dem Wilcoxon-Test berechnet.

Die statistische Auswertung erfolgte über das Programm R mit der Benutzeroberfläche R Studio (R Development Core Team 2008; RStudio Team 2012) sowie mittels der Statistiksoftware SPSS (IBM, Version 23).

## **2.4. Ethikvotum und Anmeldung der klinischen Studie**

Für diese prospektive Studie erfolgte durch die Ethikkommission der Technischen Universität München eine Beratung in ethischen und rechtlichen Fragen. Es wurde ein positives Votum mit der Nummer 67/16S gewährt. Die vorliegende Studie wurde auf [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) und dem Titel „Haemodynamic Monitoring in Head and Neck Cancer Patients (HMHN)“ angemeldet, wofür ihr die Referenznummer NCT02715310 zugeteilt wurde.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Demographische Ergebnisse

**Tabelle 2 Demographische Daten aller eingeschlossener Patienten.**

Demographische Daten aller eingeschlossener Patienten	Alle Patienten n=52	
Parameter	Anzahl/Wert	%
<b>Mittleres Alter (Jahre)</b>	61	
Standardabweichung	14,34	
Range	19 - 88	
<b>Geschlecht</b>		
Weiblich	18	34,6
männlich	34	65,4
<b>Mittlere OP-Zeit (Minuten)</b>	541,68	
Standardabweichung	137,17	
Range	324 - 978	
<b>Mittlerer BMI</b>	24,33	
Standardabweichung	4,59	
Range	14,88 – 35,16	
<b>Operativ versorgte Erkrankung</b>		
Plattenepithelkarzinom	38	73,1
Osteoradionekrose	6	11,5
Ameloblastom	1	1,9
Adenokarzinom	1	1,9
Sonstiges*	6	11,5

\*Sonstiges beinhaltet jeweils n=1: Kriegsverletzung, odontogenes Karzinom, Riesenzellgranulom, Siegelringkarzinom, pathologische Unterkieferfraktur, Nervenscheidentumor.

**Tabelle 3 Demographische Daten der Patienten mit Tumoren der Mundhöhle.**

Demographische Daten der Patienten mit Tumoren der Mundhöhle		
Parameter	Patientenanzahl	%
<b>N-Status</b>		
0	20	38,5
1	4	7,7
2	10	19,2
3	4	7,7
<b>R-Status</b>		
0	29	55,8
1	4	7,7
2	4	7,7
<b>T-Status</b>		
1	12	23,1
2	10	19,2
3	3	5,8
4	14	26,9
<b>ASA-Status</b>		
1	6	11,5
2	34	65,4
3	10	19,2
4	2	3,8
<b>Aktuelle Raucheranamnese</b>		
positiv	7	13,5
negativ	44	84,6
<b>Packyears allgemein</b>		
Mittelwert	16,27	
Range	0 - 105	
<b>Packyears bei positiver Raucheranamnese</b>		
<b>Raucheranamnese</b>	27	51,9
Mittelwert	31,33	
Range	2 - 105	
<b>Tumoranamnese</b>		
positiv	22	42,3
negativ	30	57,7

### **3.2. Ergebnisse allgemeiner klinischer Parameter.**

Im Kollektiv, welches sich aus 52 Patientinnen und Patienten zusammensetzt, sind insgesamt bei 32 Patienten postoperativ Komplikationen aufgetreten, bei 20 hingegen keine. Als Komplikation wurden alle aufgetretenen, im Dokumentationsbogen erfassten, nicht gewollten Ereignisse zusammengefasst (s. Kapitel 2.2.2, S. 18ff. und Anhang). Eine Unterteilung wurde aufgrund der Vielfältigkeit vorerst nicht vorgenommen. Die Krankenhausverweildauer betrug im Median 14,5 Tage.

Anhand der Kreuztabelle zwischen dem ASA-Score und vorgefallenen Komplikationen im Verlauf der Therapie, lässt sich ein Trend ermitteln (Tabelle 4). Ein höherer ASA-Score ist statistisch mit dem Auftreten von Komplikationen verbunden ist. Der Fischer's Exakt Test konnte mit einem p-Wert von 0.072 eine limitierte statistische Signifikanz nachweisen.

Anhand der Kreuztabelle zwischen dem T-Stage und vorgefallenen Komplikationen im Verlauf der Therapie, lässt sich kein Trend ermitteln. Der Fischer's Exakt Test konnte mit einem p-Wert von 0.42 keine statistische Signifikanz nachweisen.

Eine multivariate Analyse, bei der ein logistisches Modell mit schrittweiser Selektion zur Anwendung kam, beinhaltet die folgenden Parameter: Alter, OP-Dauer, Dauer des stationären Aufenthalts, Menge an verabreichtem Ringer-Acetat, Noradrenalin, Gelatine sowie Albumin. Des Weiteren wurden die Parameter Gewicht, Diabetes und Alkoholabusus miteinbezogen.

Unten stehende Parameter wurden durch die schrittweise Selektion ausgewählt und befinden sich damit im finalen logistischen Modell. Es ergaben sich jeweils für den Zusammenhang mit Komplikationen (Outcome) folgende p-Werte:

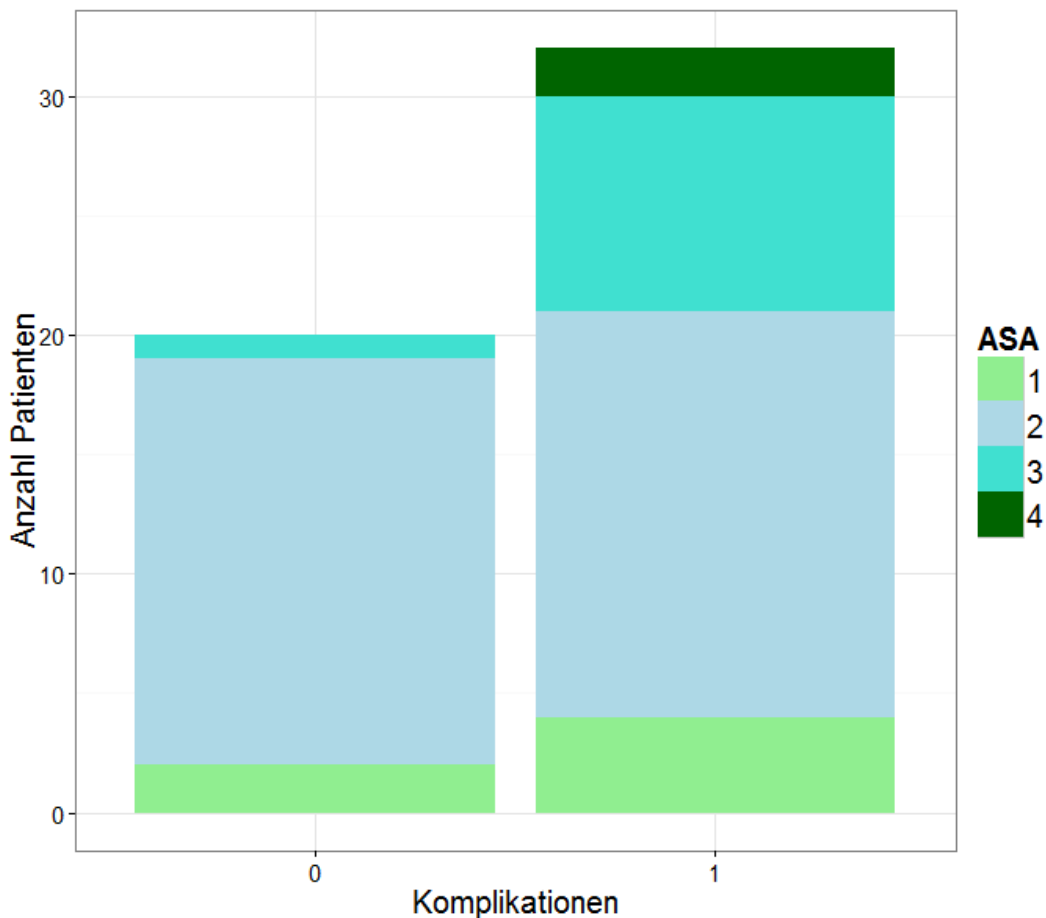
Dauer des stationären Aufenthalts: 0.014\* (Estimate: 0.41), verabreichtes Noradrenalin: 0.16 (Estimate: 4.48), Gelatine: 0.068, bei sehr kleinem Estimate (- 0.002), Albumin: 0.0920 (Estimate: 0.07), Alter 0.073 (-0.081), Alkoholabusus: 0.064 (Estimate 1.97).

Die Auswertung des ASA-Status (Tabelle 4, Abbildung 5) hinsichtlich aufgetretenen Komplikationen ergab folgende Ergebnisse: Allgemein war die Anzahl der Patienten ohne Komplikationen 20, mit Komplikationen 32; die Verteilung des ASA-Scores war dabei wie folgt:



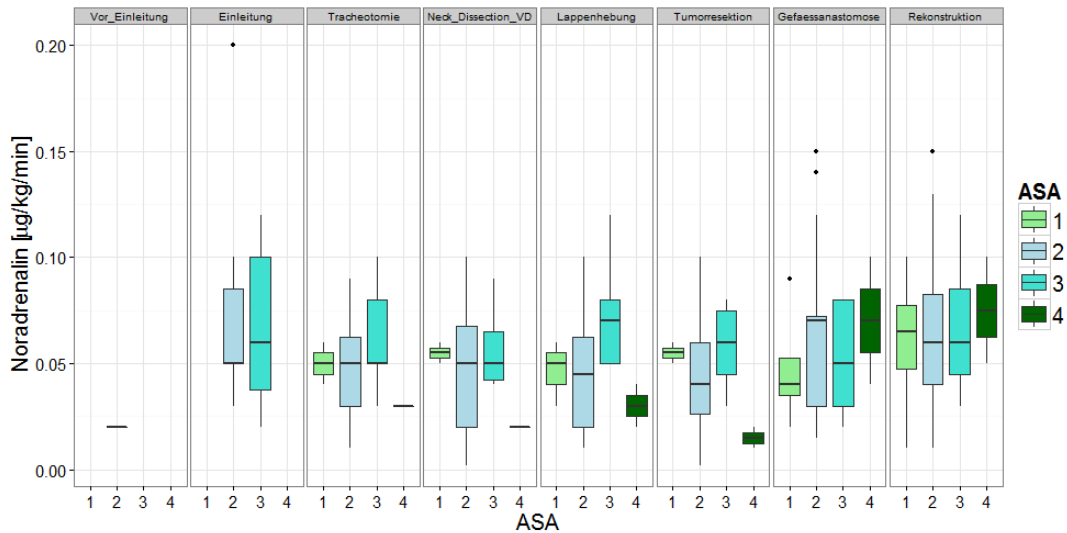
**Tabelle 4 Häufigkeiten an Komplikationen in Abhängigkeit vom ASA-Score.**

ASA-Score	Keine Komplikationen, Anzahl an Patienten	Komplikationen, Anzahl an Patienten
1	2	4
2	17	17
3	1	9
4	0	2



**Abbildung 5 Häufigkeiten von Komplikationen abhängig vom ASA-Score.** 0 = keine Komplikation, 1 = Komplikation.

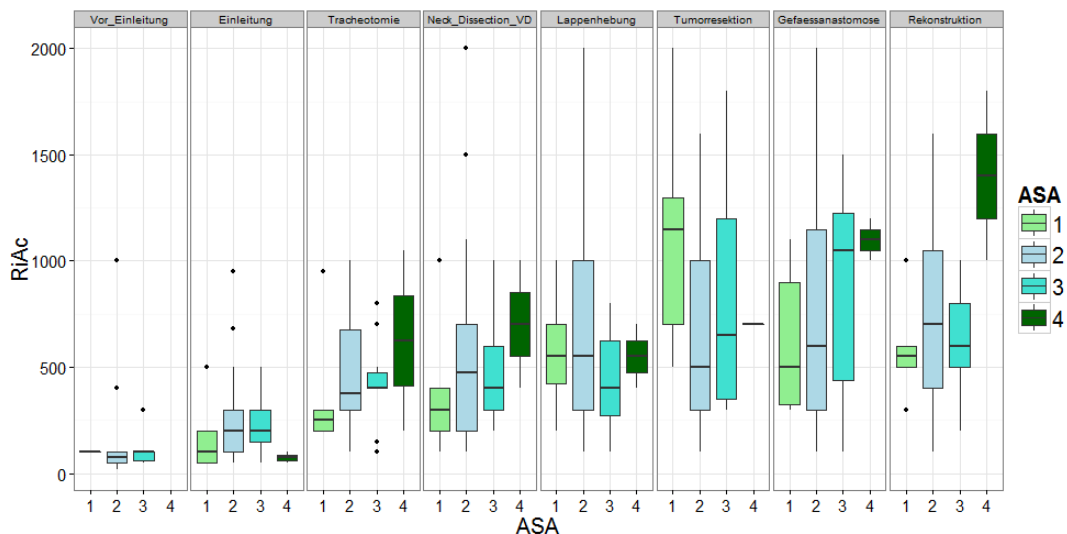
Nachfolgende Plots stellen die jeweiligen Volumina in Abhängigkeit vom ASA-Status dar. Die erfassten Maximaldosen an Noradrenalin (Abbildung 6) zeigen dabei keine wesentlichen Unterschiede zwischen den OP-Schritten. Bis zur Tumorresektion zeigen ASA 1 bis 3 in etwa gleiche Werte, wohingegen ASA 4 kleinere Werte annimmt. Während der Gefäßanastomose und Rekonstruktion scheint sich dieser Trend umzukehren, denn hier erreichte ASA 4 die höchsten Werte. Die Mediane liegen insgesamt jedoch mit einem Minimum von 0.02 [ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ] bis maximal 0.075 eng beisammen.



**Abbildung 6 Menge an Noradrenalin während der jeweiligen OP-Schritte aufgeteilt nach ASA-Score.**

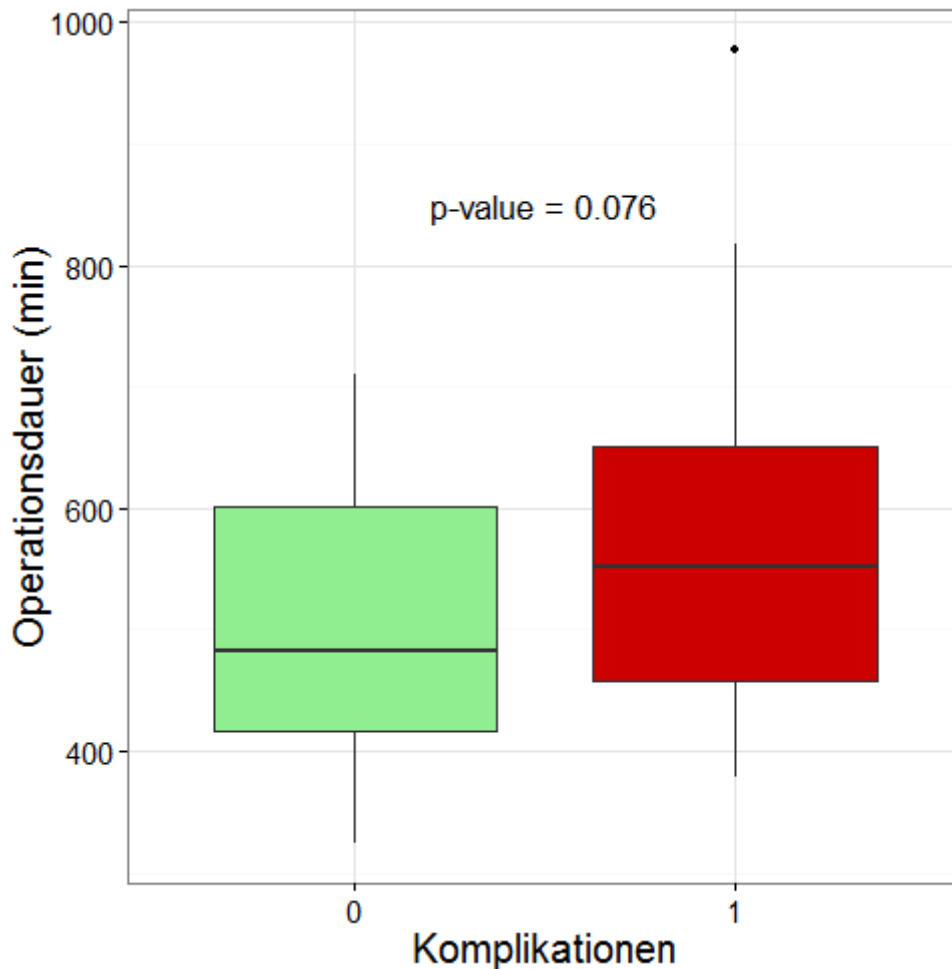
Die Mediane bei verabreichter Gelatine liegen bei den erfassten Werten durchwegs bei ca. 500 ml in allen ASA-Scores, bis auf den OP-Schritt Gefäßanastomose und Rekonstruktion, während dessen der ASA-Score 4 einen leicht erhöhten Median erreichte. Alle Unterschiede waren jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Auswertung von Albumin ergab aufgrund der limitierten Anzahl an applizierter Chargen insgesamt keine aussagekräftigen Daten.

Die Menge an eingesetzte Ringer-Acetats steigt mit jedem OP-Schritt an (Abbildung 7). Dabei scheinen Patienten mit ASA-Status 4 tendenziell mehr Ringer-Acetats zu erhalten als die übrigen Patienten mit ASA-Status 1 bis 3. Im Schritt Rekonstruktion ist dieser Unterschied in einem linearen Modell mit Ringer-Acetats als Outcome signifikant ( $p=0.0117^*$ ).



**Abbildung 7 Menge an Ringer-Acetats® während der jeweiligen OP-Schritte aufgeteilt nach ASA-Score.**

Die Auswertung hinsichtlich ASA-Status und aufgetretenen Komplikationen bezüglich der OP-Dauer ergaben keine deutlichen Unterschiede (Abbildung 8). Wobei die Mediane sich mit zunehmenden ASA-Status hinsichtlich OP-Dauer erhöhen. Untersucht man die OP-Dauer grundsätzlich mit dem Auftreten von Komplikationen, so ergibt sich mit zunehmender OP-Dauer im Wilcoxon Test ein erhöhtes Aufkommen von Risiken ( $p=0.076$ ).



**Abbildung 8 Aufgetretene Komplikationen in Abhängigkeit der OP-Dauer.** Grün: keine Komplikationen; rot: aufgetretene Komplikationen.

Anhand der präoperativ abgenommenen Laborwerte lässt sich statistisch keine Signifikanz errechnen (Tabelle 5). Hinsichtlich Serumalbumin zeigt sich jedoch eine Tendenz, dass niedrigere Ausgangswerte mit dem Auftreten von postoperativen Komplikationen verbunden sind. Gleiches gilt für den Ausgangshämatokrit und -hämoglobin.

**Tabelle 5 Klinische Laborparameter und das Auftreten postoperativer Komplikationen. Berechnung mittels Wilcoxon-Test.**

<i>Präoperativer Laborparameter</i>	<i>p-Wert</i>
<i>γ-GT</i>	0.72
<i>Harnstoff</i>	0.60
<i>Hämoglobin</i>	0.15
<i>Hämatokrit</i>	0.22
<i>Kreatinin</i>	0.42
<i>GFR (CKD-EPI)</i>	0.21
<i>Serumalbumin</i>	0.29

### 3.3. Ergebnisse intraoperativ erhobener Parameter

#### 3.3.1. Deskriptive Statistik

Im Durchschnitt betrug die Operationszeit während der vorliegenden Studie 542 Minuten. Humanes Albumin (20g/100ml) wurde während der Lappenhebung (n=1), Tumorresektion (n=20), Gefäßanastomose (n=6) und vor allem während der Rekonstruktion (n=12) verabreicht. Während der letzten beiden genannten Schritte wurde zwischen 1 und 2 Einheiten Albumin (s.o.) gegeben. Intraoperativ wurden FFP-Einheiten ausschließlich während der Gefäßanastomose (n = 2 Patienten) und während der Rekonstruktion (n = 5 Patienten) gegeben. Die Mengen rangierten dabei zwischen 2 und 4 Einheiten.

Thrombozytenkonzentraten erhielten intraoperativ jeweils ein Patient während der Neck Dissektion/Gefäßdarstellung und während der Lappenhebung.

Die Menge an verabreichten Ringer-Acetat steigt mit jedem nachfolgenden OP-Schritt, wobei anzumerken ist, dass die Lappenhebung oftmals synchron zur Neck-Dissektion durchgeführt wird, oder sich mit der Tumorresektion überlappt (Abbildung 9). Gelatine hingegen wird erst ab der Neck-Dissektion verabreicht, jedoch in konstanten Mengen. Die Mediane liegen dabei in jedem nachfolgenden Schritt bei ca. 500ml. Erythrozytenkonzentrate wurde ebenfalls erst ab dem Schritt Neck-Dissektion verabreicht, wobei die Menge meist zwischen 0,5 und 2 rangierten (Abbildung 10).

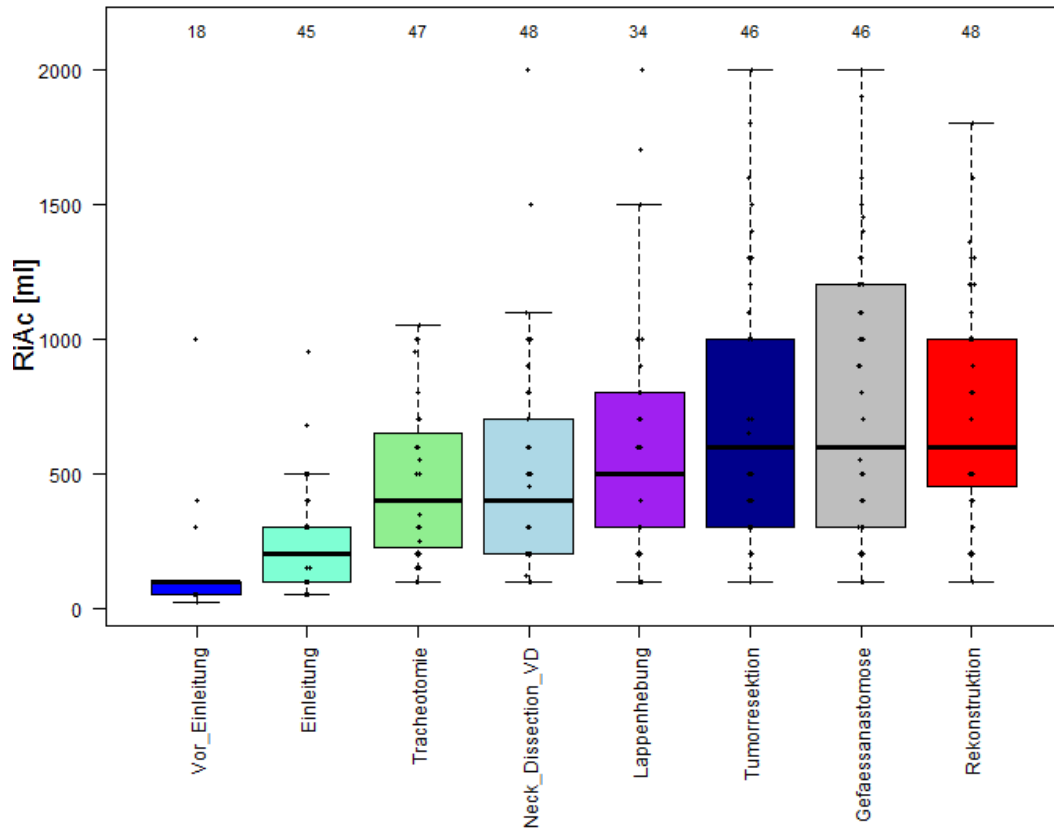


Abbildung 9 Verabreichte Menge an Ri-Acetat während der jeweiligen OP-Schritte.

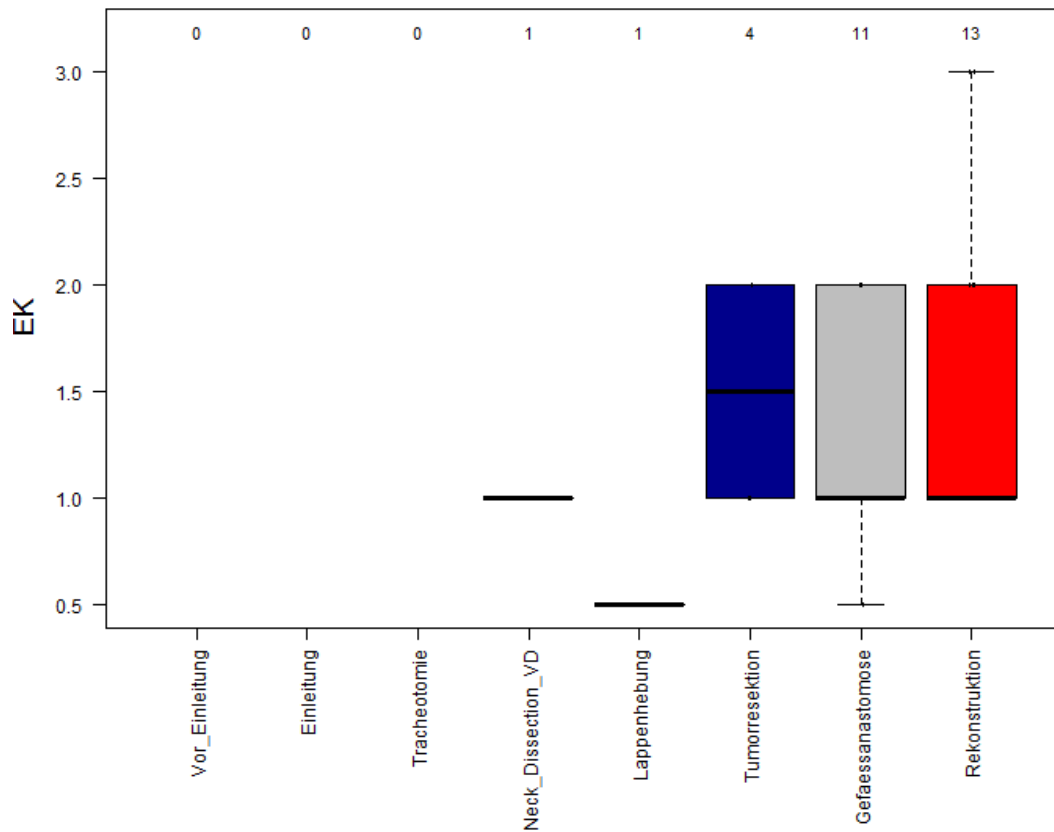


Abbildung 10 Verabreichte Menge an Erythrozytenkonzentrate während der jeweiligen OP-Schritte.

Betrachtet man die Medianwerte an über Perfusoren verabreichtes Noradrenalin, so bleiben diese über die gesamte OP-Zeit recht konstant um 0.05  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (Abbildung 11). Lediglich während der Gefäßanastomose und der Rekonstruktion, also am Ende der Operation, nehmen die Mediane leicht zu, überschreiten die 0.10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  jedoch im Median nicht.

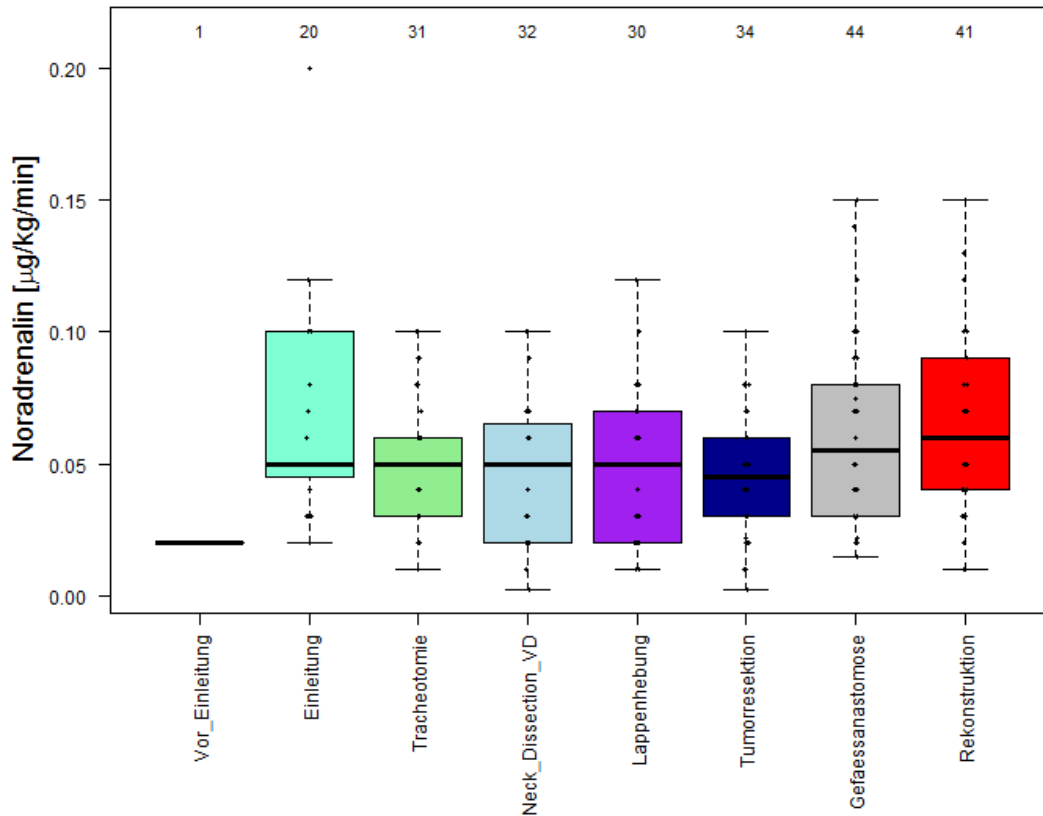


Abbildung 11 Verabreichte Menge an Noradrenalin während der jeweiligen OP-Schritte.

### 3.3.2. Horowitz-Index Analyse

Intraoperativ bewegt sich der Horowitz-Index ( $p_a\text{O}_2/\text{FiO}_2$ ) im physiologischen Bereich, d.h. bei Werten um und über 350. Dabei ist zu beobachten, dass im Verlauf der Operation die Mediane leicht ansteigen (Abbildung 12). Dieser ist vor allem zu Beginn der Operation während der Tracheotomie aber besonders während der Einleitung erniedrigt, da beim Berechnen durch einen sehr hohen Sauerstoffanteil ( $\text{FiO}_2$ ) geteilt werden muss (Abbildung 13).

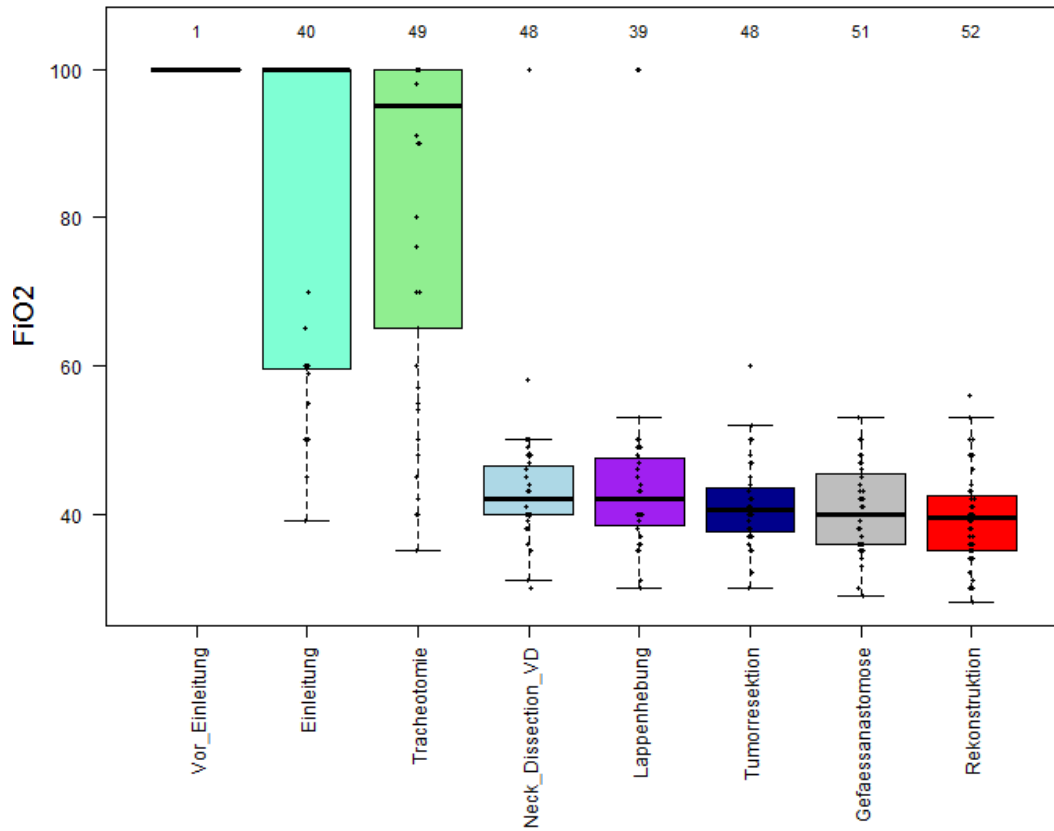


Abbildung 12 FiO<sub>2</sub> während der jeweiligen OP-Schritte.

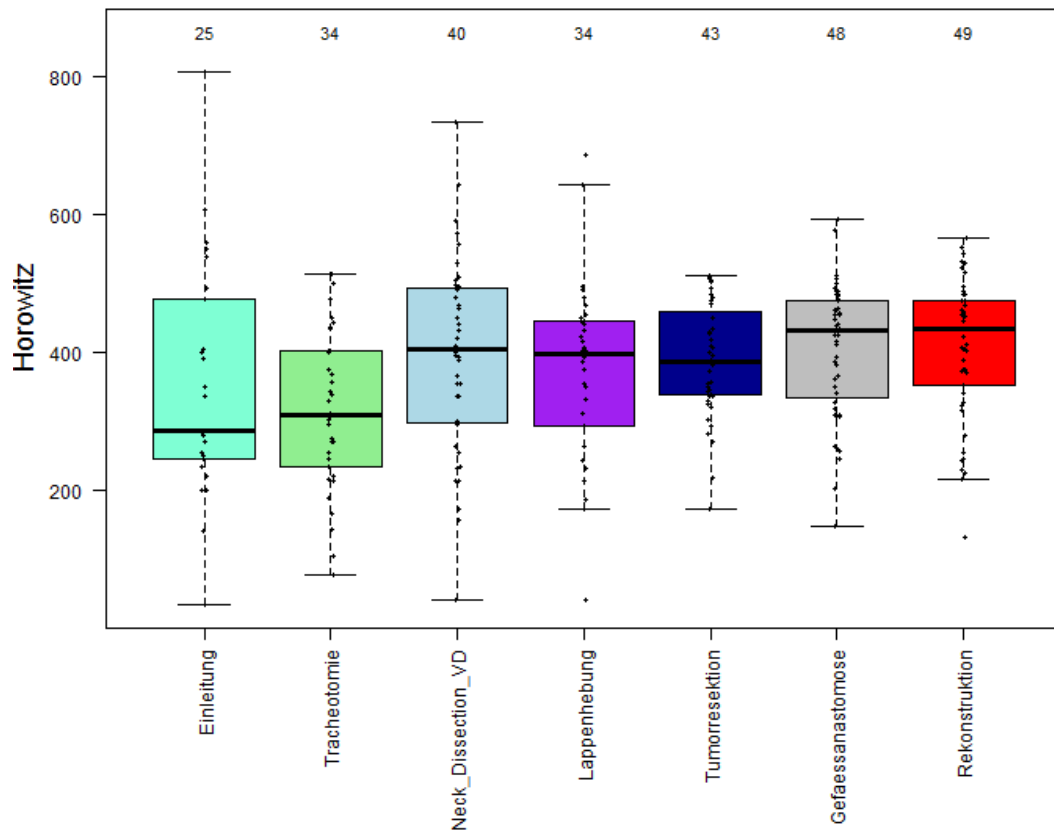


Abbildung 13 Horowitz-Index während der jeweiligen OP-Schritte.

Der Horowitz Index und dessen Korrelation über den Korrelationskoeffizient nach Pearson während der verschiedenen Operationsschritte sind in nachfolgender Tabelle aufgeführt (Tabelle 6). Die leer stehenden Zeilen ergeben sich aus fehlender Datenlage.

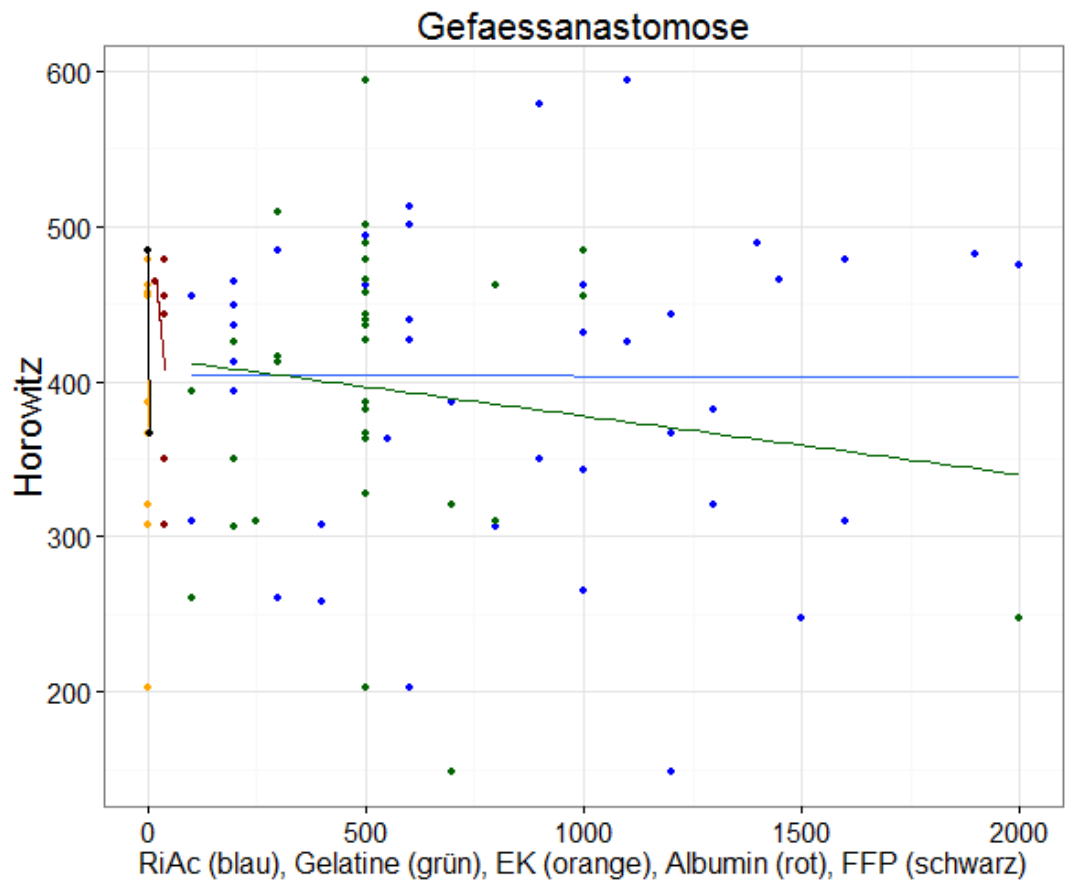
**Tabelle 6 Pearson'scher Korrelationskoeffizient berechnet für den Horowitz-Index in Abhängigkeit von verschiedenen Volumina während der verschiedenen OP-Schritte.**

<b>Pearson</b>	<i>Tracheo</i>	<i>Reko</i>	<i>Neck-Diss/ Gefäßdarstell</i>	<i>Tx- Hebung</i>	<i>Anastomose</i>	<i>Resektion</i>
<i>Ringer-Acetat</i>	0.03	0.04	0.11	0.13	0.0	0.03
<i>Gelatine</i>		0.08	0.61*	0.02	-0.13	0.48
<i>EK</i>		-0.1			0.23	-0.55*
<i>Albumin</i>		-0.07			-0.33*	
<i>FFP</i>		-0.04			-1**	
			*n=4		*n=6 **n=2	*n=4

Pearson = Pearson-Korrelationskoeffizient, Tracheo = Tracheotomie,  
 Reko = Rekonstruktion, Neck-Diss = Neck-Dissection,  
 Gefäßdarstell = Gefäßdarstellung, Tx-Hebung = Transplantathebung,  
 Anastomose = Gefäßanastomose, Resektion = Tumorresektion

Abbildungen 14 und 15 zeigen eine lineare Korrelationsanalyse zwischen Horowitz-Index und den verschiedenen verabreichten Volumina während der Gefäßanastomose. Es ergeben sich hierbei keine Korrelationen zwischen diesen Variablen. Eine steile Steigung zu EK und FFP ergibt sich aus nur wenigen vorhanden Werten. Während der Tumorresektion ergibt die Analyse zwischen Horowitz und Ri-Ac ebenfalls keine Korrelation. Bei Gelatine hingegen hat die gefittet Gerade eine Steigung, was bedeutet, dass bei steigenden Horowitz auch mehr Gelatine zu diesem OP-Schritt verabreicht wurde.





**Abbildung 14** Korrelation verschiedener Volumina mit dem Horowitz-Index während der Gefäßanastomose.

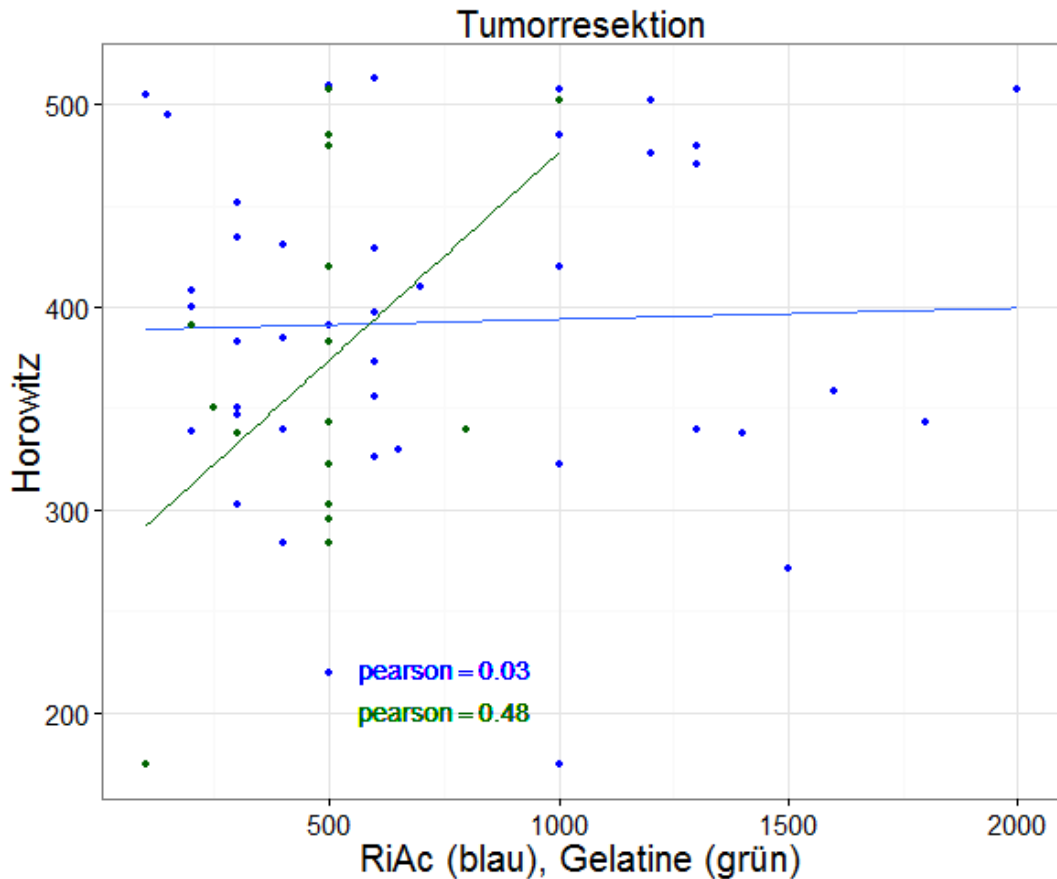


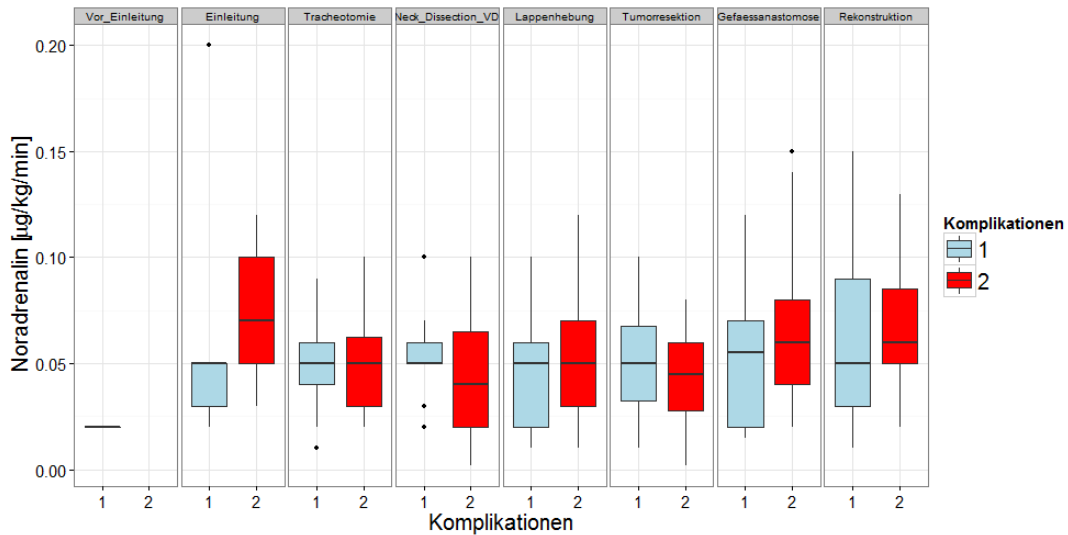
Abbildung 15 Korrelation verschiedener Volumina mit dem Horowitz-Index während der Tumorresektion.

### 3.3.3. Korrelation intraoperativ verabreichter Volumina mit der Inzidenz von Komplikationen

Bei Auswertung der jeweiligen OP-Schritte hinsichtlich der verschiedenen intraoperativ verabreichten Volumina und aufgetretenen Komplikationen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Bei Albumin, welches erst ab der Lappenhebung gegeben wurde, traten jedoch tendentiell häufiger postoperative Komplikationen auf. Eine ähnliche Tendenz liegt auch bei transfundierten EKs vor. Diese wurden erstmals bei der Neck-Dissektion transfundiert.

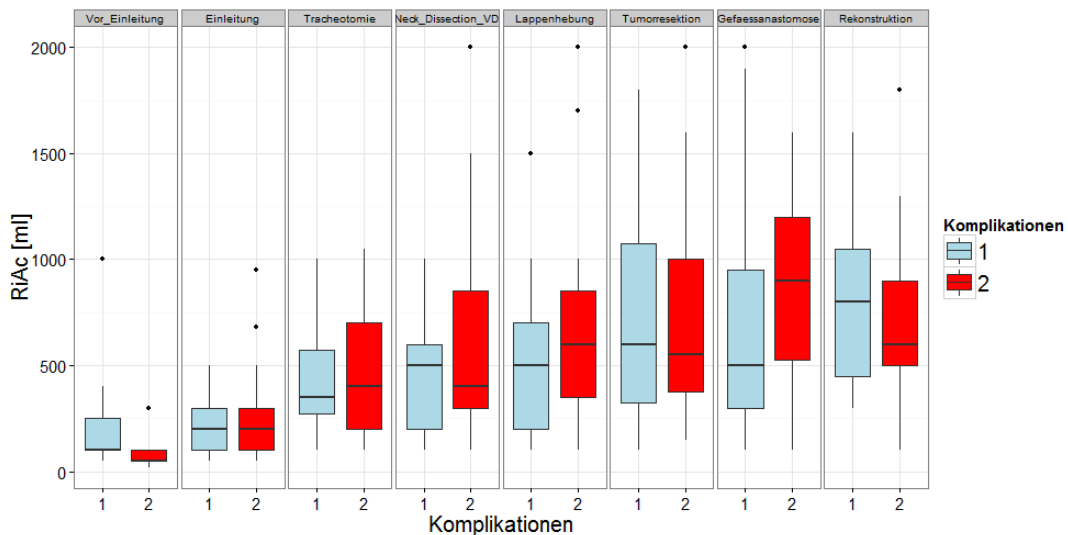
Gelatine wurde sowohl bei Patienten mit und ohne postoperativen Komplikationen während der OP verabreicht. Aufgrund der weniger häufigen Anwendung der Gelatine ist die Fallzahl niedrig. Die Verteilung hat keinen eindeutigen Trend.

Die Menge an Noradrenalin, welches über Perfusoren verabreicht wurde, scheint auf beide Gruppen pro OP-Schritt etwa gleich verteilt zu sein (Abbildung 16). Ein leichter Trend zur Erhöhung der Dosis zum Ende der Operation hin scheint vorzuliegen.



**Abbildung 16 Korrelation von postoperativ aufgetretenen Komplikationen mit intraoperativ verabreichter NA-Menge zum jeweiligen OP-Schritt.** Postoperative Komplikationen = rot; keine postoperativen Komplikationen = blau.

Auch die Infusion von Ringer-Acetat scheint insgesamt zwischen beiden Patientengruppen keinen Unterschied hinsichtlich der Menge während der OP-Schritte zu haben (Abbildung 17). Etwas deutlichere, nicht signifikante Unterschiede gibt es während der Gefäßanastomose, während derer Patienten mit postoperativen Komplikationen im Median etwas mehr Ringer-Acetat – unter 500 ml – verabreicht wurde. Während der Rekonstruktion hingegen kehrt sich dieser Trend um.



**Abbildung 17 Korrelation von postoperativ aufgetretenen Komplikationen mit intraoperativ verabreichter Ri-Ac-Menge zum jeweiligen OP-Schritt.** Postoperative Komplikationen = rot; keine postoperativen Komplikationen = blau.

Untersucht man die verschiedenen T-Stadien mit verschiedenen Volumina (Abbildungen 18 und 19) zu den jeweiligen OP-Schritten, so zeigt sich am Beispiel Noradrenalin oder Ringer-Acetat kein spezifischer Trend. Zu den Volumina EK, FFP,

Albumin und Gelatine stehen im untersuchten Kollektiv nicht genügend Daten zur Verfügung, um weitergehende Aussagen treffen zu können. Statistisch hat das T-Stadium keinen Einfluss auf die verabreichte Menge der untersuchten Volumina.

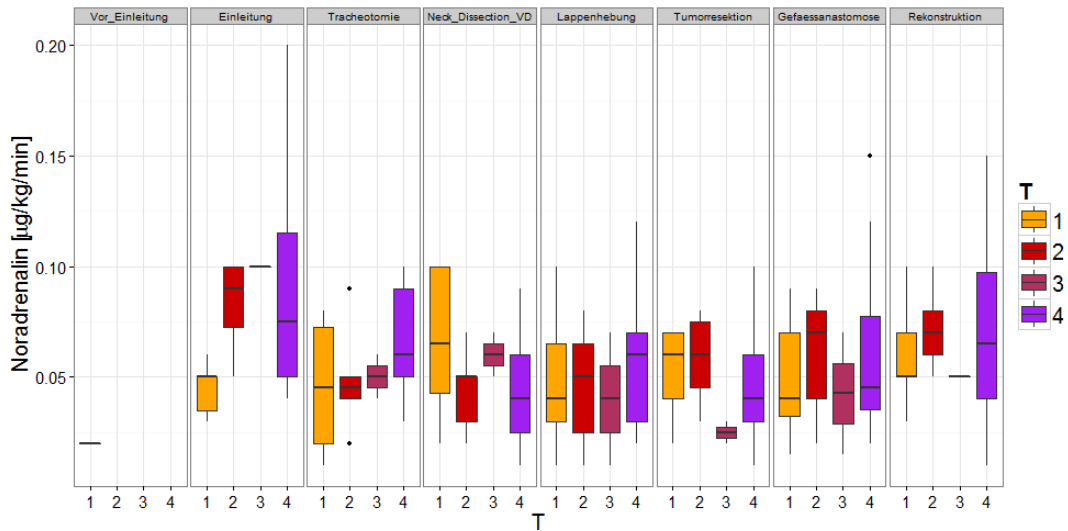


Abbildung 18 Korrelation von T-Stadium mit intraoperativ verabreichter NA-Menge zum jeweiligen OP-Schritt.

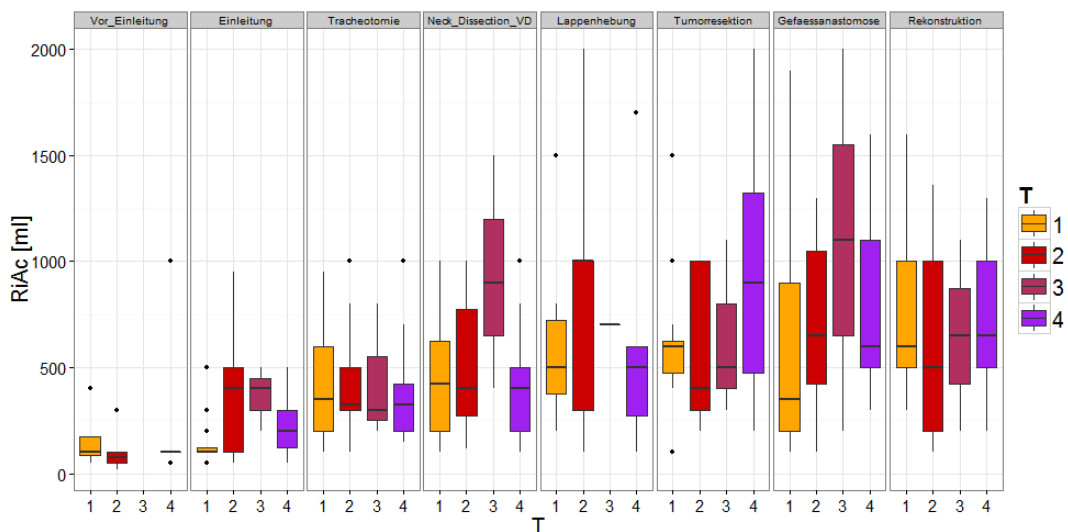
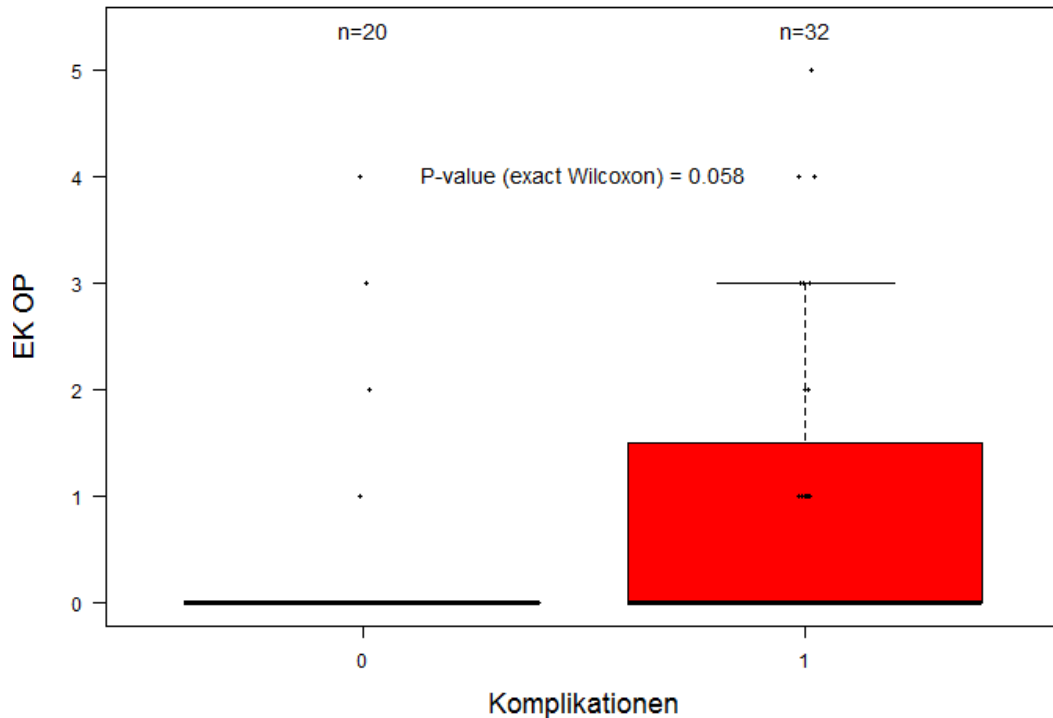


Abbildung 19 Korrelation von T-Stadium mit intraoperativ verabreichter Ri-Ac-Menge zum jeweiligen OP-Schritt.



**Abbildung 20** Aufgetretene postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der EK-Menge intraoperativ und im AWR. Blau = keine Komplikationen, Rot = Komplikationen

Die Gesamtsumme verabreichter Erythrozytenkonzentrate während der Operation (Abbildung 20) zeigte in der Gruppe der postoperativen Komplikationen mehr Gaben von EKs. Der exakte Wilcoxon-Test ergab einen p-Wert von 0.058. Die Krankenhausverweildauer und die Gabe von Erythrozytenkonzentraten ergaben statistisch mit einem Korrelationskoeffizient nach Pearson von 0.10 und einem p-Wert von 0.51 eine geringe statistische Korrelation. Die Menge zwischen verabreichtem und verwendetem Noradrenalin hingegen ergab statistisch keinen Zusammenhang. Ebenso wenig zeigte die Menge an verabreichten EKs und der Krankenhausverweildauer einen eindeutigen statistischen Zusammenhang (Abbildung 21). Die Menge der verabreichten Gelatine zeigte keinen statistisch signifikanten p-Wert hinsichtlich postoperativen Komplikationen.

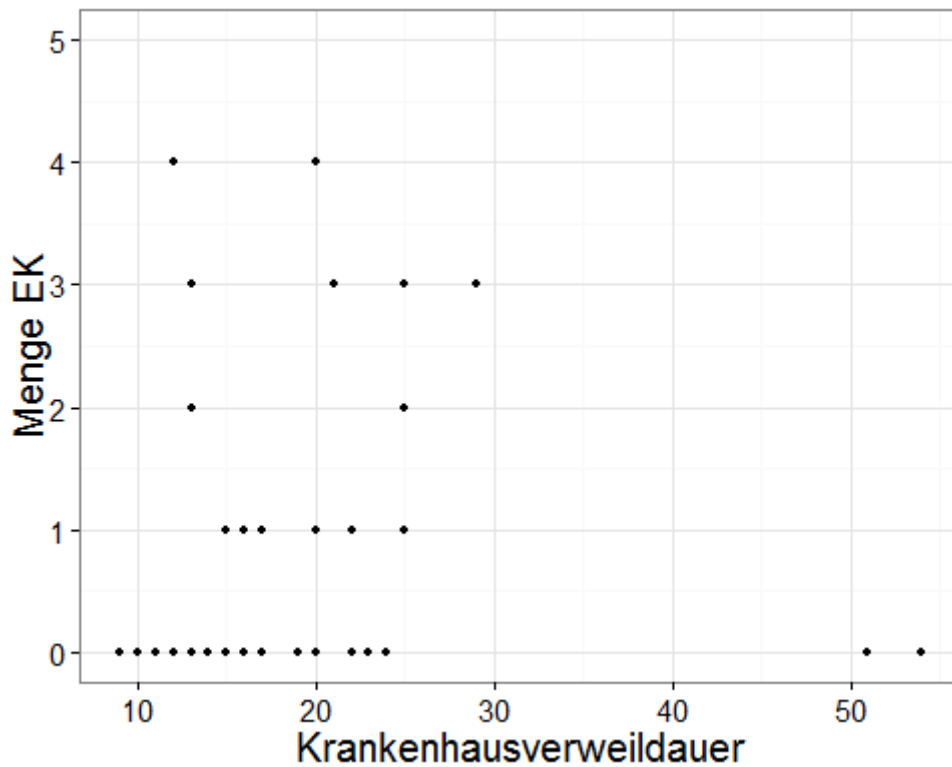
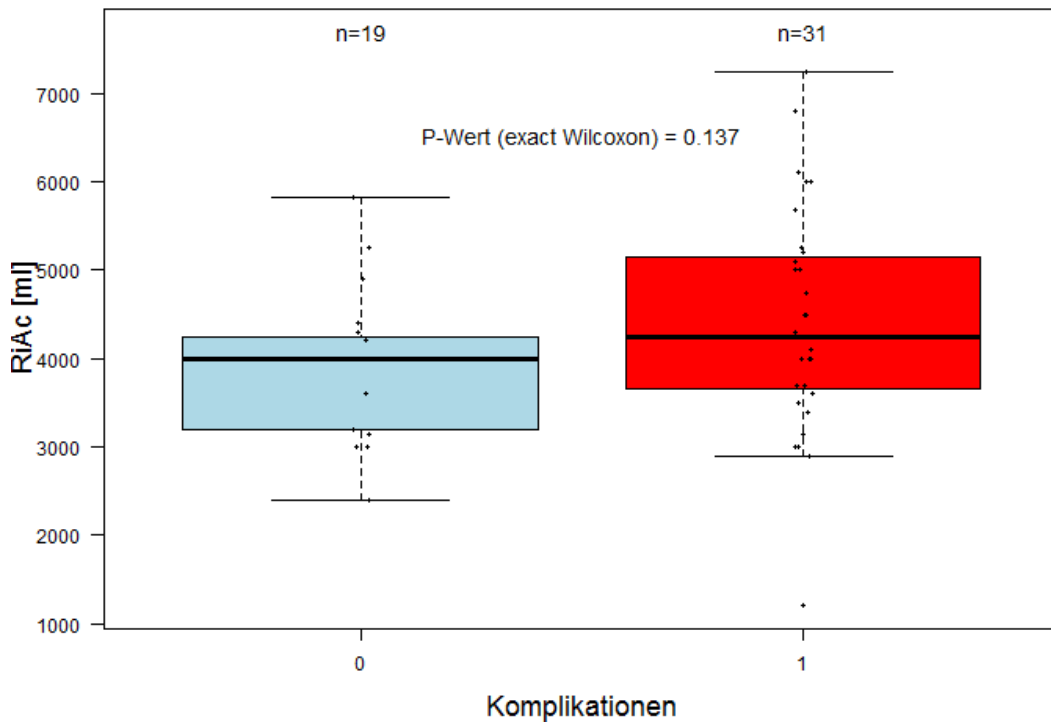


Abbildung 21 Korrelation zwischen EK-Gabe und Krankenhausverweildauer in Tagen.

### 3.4. Ergebnisse der im Aufwachraum erhobener Parameter

Die während des Aufenthalts im Aufwachraum untersuchten Volumenmengen zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf nachfolgend auftretende Komplikationen. Die errechneten p-Werte mittels exakten Wilcoxon Test ergab dabei für EKs  $p = 0.91$ , Noradrenalin  $p = 0.91$ , Gelatine  $p = 0.95$ . Die Mediane von FFP und Albumin lagen jeweils bei 0. Der Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne aufgetretenen Komplikationen in Abhängigkeit der EK-Gabe intraoperativ und im Aufwachraum erzielte hingegen mit einem p-Wert von 0.22 keine statistische Signifikanz.

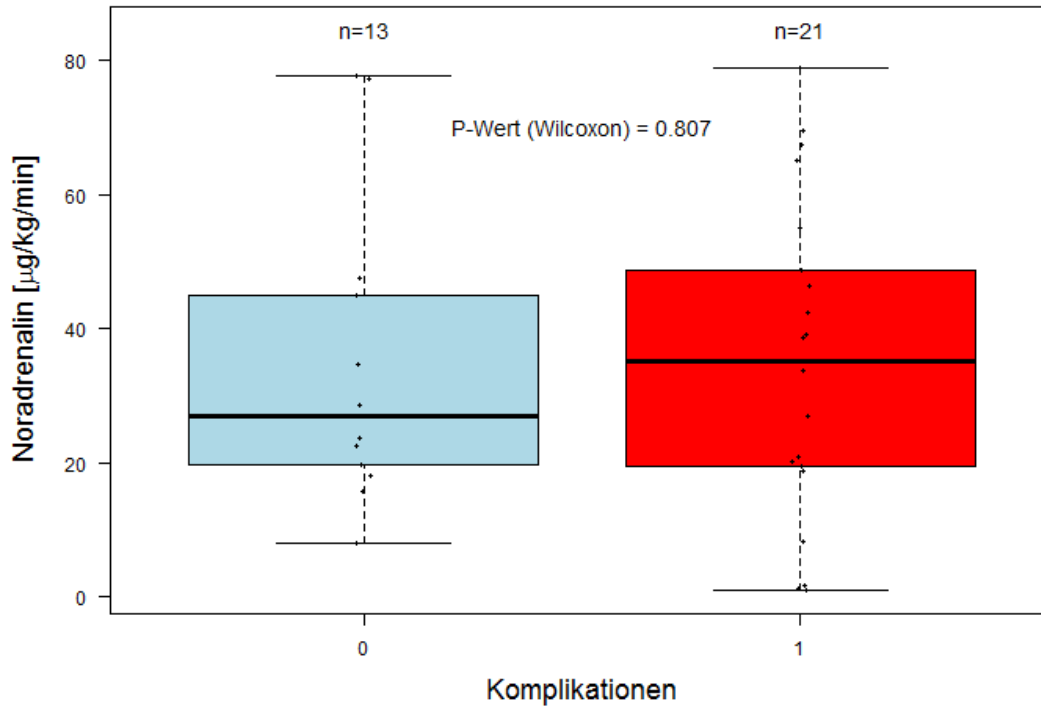
### 3.5. Klinische Parameter intraoperativ und Aufwachraum



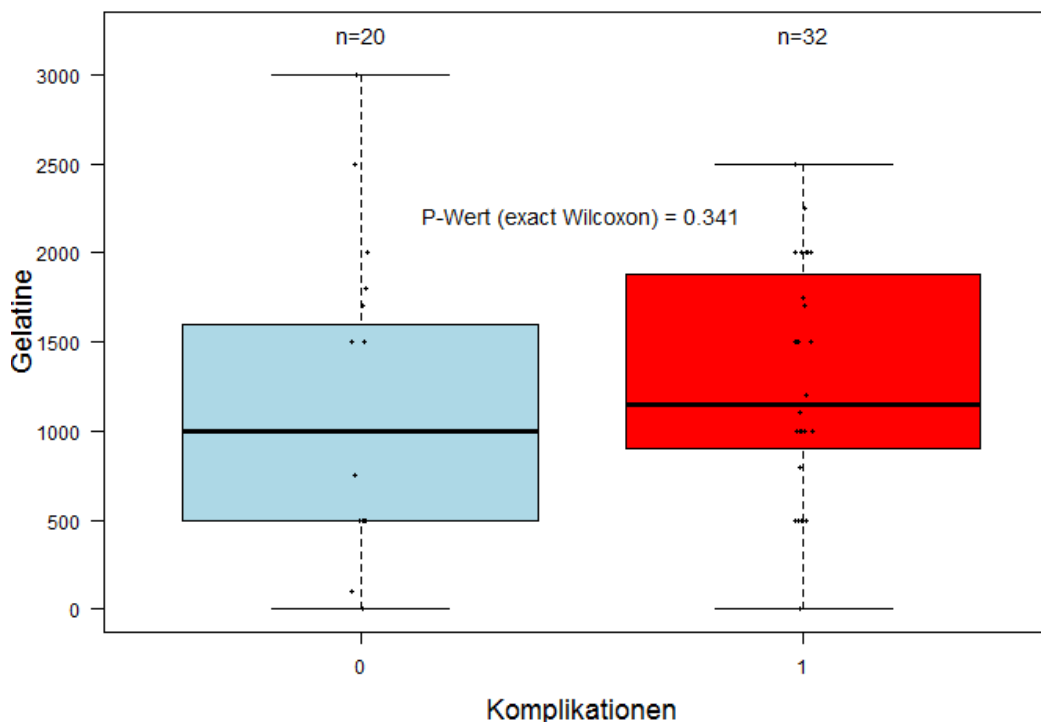
**Abbildung 22** Aufgetretene postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Ri-Ac-Menge intraoperativ und im AWR. Blau = keine Komplikationen, Rot = Komplikationen.

Die Auswertung der Gesamtmenge von Ringer-Acetat während der Operation und im Aufwachraum (Abbildung 22) zeigte eine höhere Menge an verabreichtem Ringer-Acetat in der Gruppe von Patienten mit postoperativen Komplikationen. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ( $p = 0.137$ ).

Die verabreichte Gesamtmenge an Noradrenalin während der Operation und im Aufwachraum hatte keinen statistischen Einfluss auf die Inzidenz von postoperativen Komplikationen (Abbildung 23). Der Wilcoxon-Test ergab einen p-Wert von 0.81.



**Abbildung 23** Aufgetretene postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der NA-Menge intraoperativ und im AWR. Blau = keine Komplikationen, Rot = Komplikationen.

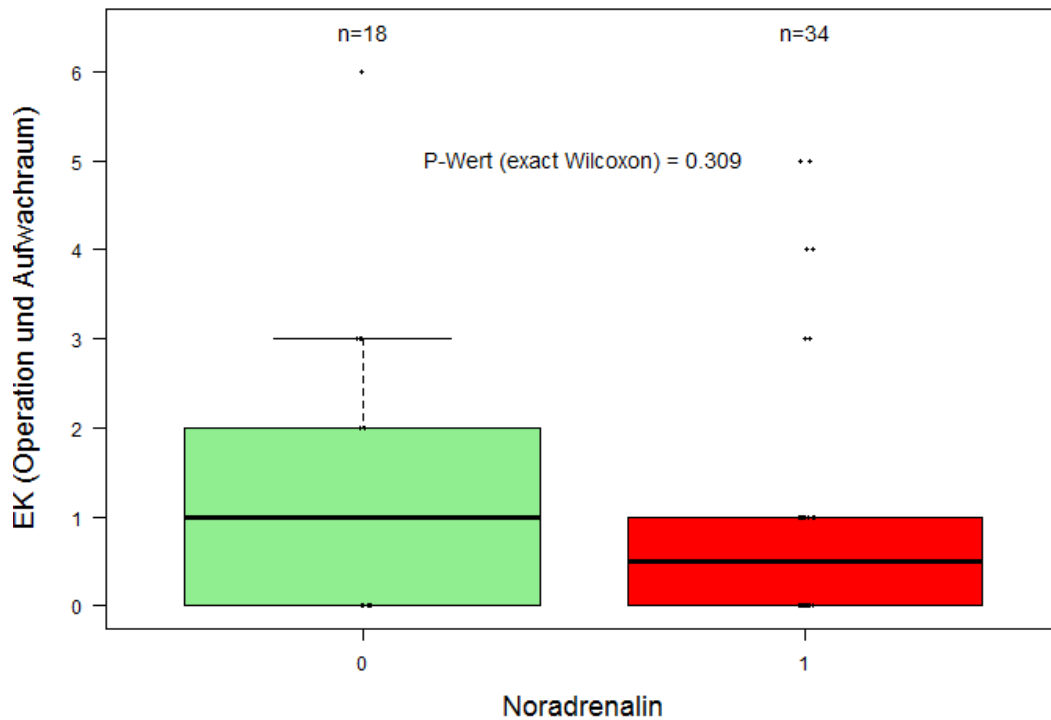


**Abbildung 24** Aufgetretene postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Gelatine-Menge intraoperativ und im AWR. Blau = keine Komplikationen, Rot = Komplikationen.

Die verabreichte Menge an Fresh-Frozen-Plasma, Gelatine, Albumin oder Adrenalin während des Aufenthalts im Aufwachraum hatte keinen Einfluss auf die Inzidenz von



Komplikationen. Die Gesamtmenge verabreichten Albumins oder Gelatine (Abbildung 24) zeigte ebenfalls keine Auswirkungen.

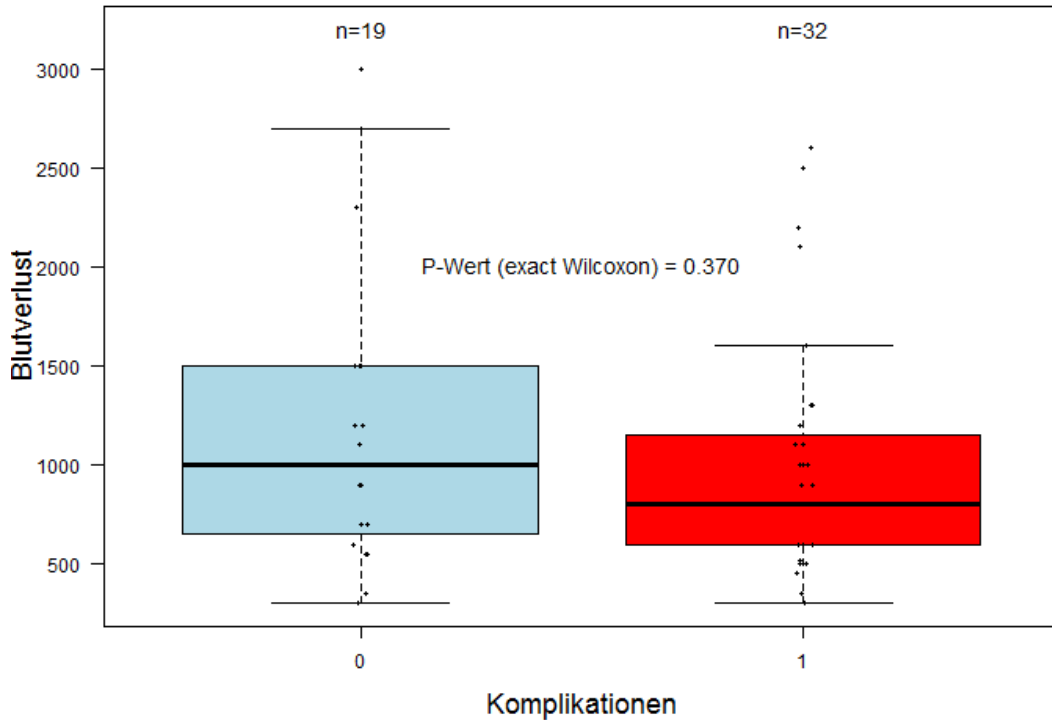


**Abbildung 25 Korrelation zwischen verabreichten Gesamt-EK und -NA.** Grün: keine aufgetretenen Komplikationen; rot: aufgetretene Komplikationen.

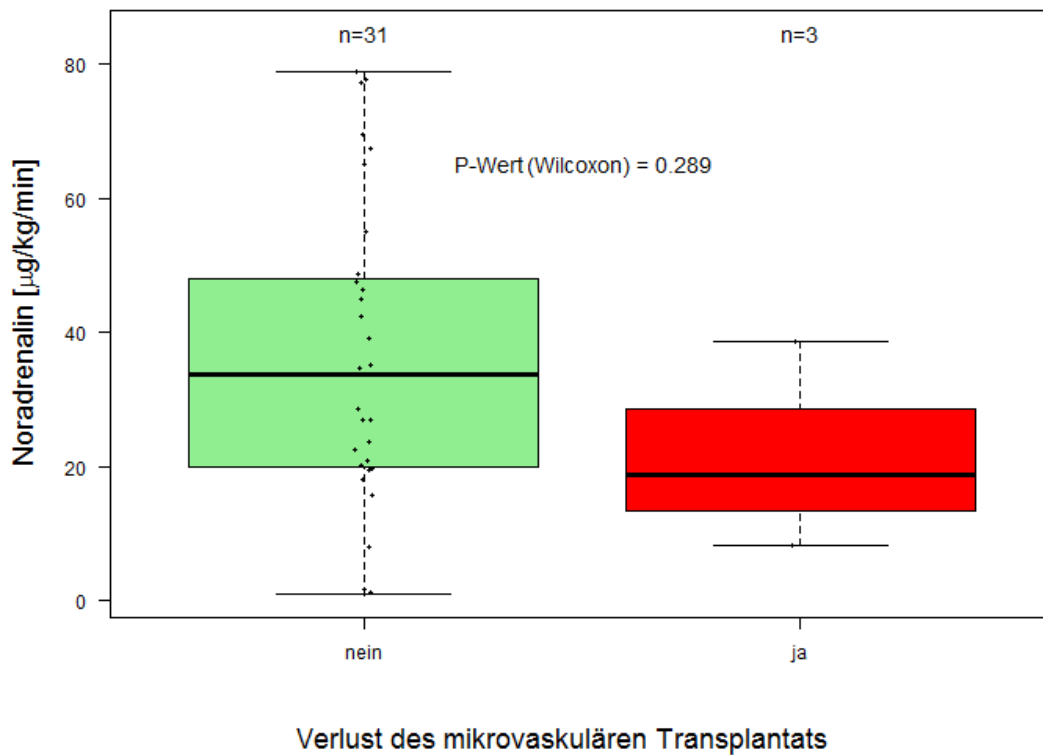
Die Patientengruppe, welche Noradrenalin intra- und postoperativ im Aufwachraum erhalten haben, hat insgesamt weniger EKs erhalten. Dieser Unterschied ist mit einem durch den exakten Wilcoxon-Test berechneten p-Wert von 0.31 nicht signifikant (Abbildung 25).

Der Gesamtblutverlust (Abbildung 26) war in der Gruppe der postoperativen Komplikationen niedriger. Es liegt hier ein statistisch nicht signifikanter Trend vor (p=0.37).

Die Auswertung hinsichtlich der verabreichten Gesamtmenge an Noradrenalin und den statistischen Einfluss auf Komplikationen, welche das mikrovaskuläre Transplantat betrifft, ist nicht aussagekräftig, da es in dieser Auswertung in der Gruppe der Komplikationen nur eine sehr geringe (n=3) Fallzahl gibt (Abbildung 27). Drei Patienten haben kein Noradrenalin erhalten. Insgesamt liegt die Anzahl an Komplikationen, welche das Transplantat betreffen (Revision oder Verlust) bei n=6, was einem Anteil von 11% entspricht.



**Abbildung 27** Aufgetretene postoperative Komplikationen in Abhängigkeit vom Blutverlust. Blau = keine Komplikationen, Rot = Komplikationen.



**Abbildung 26** Aufgetretener Lappenverlust und Revisionsbedürftigkeit in Abhängigkeit der NA-Menge intraoperativ und im AWR. Grün = keine Transplantatverlust, Rot = Transplantatverlust.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Diskussion der Methoden**

#### **4.1.1. Patientenauswahl**

Für die vorliegende prospektive klinische Studie wurden 52 konsekutive Patientinnen und Patienten ausgewählt, die operativ mit einem mikrovaskulären Transplantat versorgt wurden. Die Studie fand im prospektiven Design statt, sodass die Datenerhebung zum geplanten Zweck durchgeführt wurde. Durch das Einschließen von konsekutiv behandelten Patienten, die mit einem mikrovaskulären Transplantat versorgt wurden, wurde eine vorherige Selektion vermieden. Es wurde aufgrund der Fallzahl im prospektiven Setting primär keine Aufteilung bei der Analyse der verschiedenen Geschlechter gemacht. Die Verteilung von 65,4% männlichen Patienten und 34,6% weiblichen Patientinnen entspricht einer sehr ähnlichen Verteilung wie in anderen Studien (Haughey et al. 2001; Pohlenz et al. 2012). Das Alter war im Median 61,1 Jahre und entspricht ebenfalls vorhergehenden Untersuchungen (Loeffelbein et al. 2017). In einer Untersuchung von 1000 durchgeführten mikrovaskulären Transplantatversorgungen von Pohlenz et al. zwischen den Jahren 1987 bis 2010 ergab sich ein mittleres Alter von 56,6 Jahren und war damit etwas jünger. Die Untersucher schlossen dabei alle durchgeführten mikrovaskulären Rekonstruktionen ein, ohne zwischen zugrundeliegender Erkrankung oder verwendetes Transplantat zu differenzieren (Pohlenz et al. 2012). Es wurde aufgrund des konsekutiven Einschlussverfahrens in der vorliegenden Studie ebenfalls kein Augenmerk auf die der OP zugrunde liegende Erkrankung gelegt. Diese waren im Wesentlichen tumoröse Erkrankungen, oder Osteo(radio)nekrosen infolge einer sich an eine tumoröse Erkrankung anschließende Strahlentherapie oder Bisphosphonattherapie. Dadurch ergeben sich für die Patienten unterschiedliche Voraussetzungen, u.a. dass ein Teil der Patienten bereits voroperiert und vorbestrahlt ist und zum anderen, dass es sich um einen aktiven tumorösen Prozess handelt oder nicht. Würde in dieser Studie eine Unterteilung in Subgruppen stattfinden, so wäre die resultierende Fallzahl nicht ausreichend, um belastbare Rückschlüsse ziehen zu können. Diese Unterteilungen wurden bei der Auswertung bei vorangegangenen Studien ebenfalls nicht berücksichtigt (Haughey et al. 2001). Um diesen Unterschied der Voraussetzungen zu verdeutlichen sind weitere, prospektiv angelegte Studien nötig, welche sich auf eine Erkrankung konzentrieren und mögliche Einflussfaktoren zu minimieren.

Ebenfalls nicht berücksichtigt, obwohl erhoben, wurde die Medikamentenanamnese. Bei der vorliegenden Vielfältigkeit und z.T. nur sehr kleinen Gemeinsamkeiten der Dauermedikation, erscheint eine statistische Auswertung wenig sinnvoll. Um die möglichen Auswirkungen der Dauermedikation der Patienten einzubeziehen, wäre, unter Berücksichtigung der jeweiligen Halbwertszeit, eine übersichtsschaffende retrospektive Auswertung zu erwägen. Medikamente, welche als Risiko für postoperative pulmonale Komplikationen nach rekonstruktiven Operationen im MKG-Bereich gelten, sind jedoch bekannt (Loeffelbein et al. 2016).

#### **4.1.2. Fragebogengestaltung**

Die Fragebogengestaltung erfolgte interdisziplinär in Zusammenarbeit zwischen der Abteilung der Anästhesiologie und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Klinikums rechts der Isar. Die Aufteilung der Fragebögen in die jeweiligen Behandlungszeiträume ermöglicht eine detaillierte Dokumentation der zu erhebenden Parameter. Diese Separation erleichtert zudem eine getrennte Betrachtung der Behandlungsabschnitte mit den postoperativen Ergebnissen und dient zu Eruiierung möglicher Einflussfaktoren. Die vier Fragebogenteile waren in dieser Übersichtsstudie in der Variablenanzahl und –Art sehr zwar breit gestreut und mit 521 Spalten im Long-Format, also 521 Einträge pro Patient sehr detailreich. Trotzdem können anhand einer Fallzahl von 52 oft nur Trends ermittelt werden. Jedoch kann dies als Grundlage und Vorlage dienen, mögliche Einflussfaktoren zu ermitteln, welche in einer weiteren Untersuchung tiefergehend untersucht werden können.

Insgesamt war zu bemerken, dass offene Felder für freie Bemerkungen sehr selten genutzt wurden. Damit wäre es möglich gewesen, vielleicht wichtige Details oder immer wiederkehrende Aspekte festzuhalten. Andererseits sind offene Felder vielfach subjektiv formuliert und schwer einer Systematik zuzuführen. Zudem hat jeder Arbeitstag und besonders im operativen und intensivmedizinischen Fach, seine Eigendynamik mit Stressspitzen. Dies mag einer der Gründe sein, weshalb zuweilen einzelne Parameter in Einzelfällen inkomplett ausgefüllt waren und somit nicht oder nur zum Teil auswertbar waren. Die wichtigsten Variablen waren jedoch konstant vorhanden. Des Weiteren waren offene Fragen meist am Ende des Fragebogens platziert, was ebenfalls sehr kurze Antworten oder insgesamt eine geringere Beantwortungsrate mit sich ziehen kann (Galesic und Bosnjak 2009). Abhilfe könnte hierfür ein reduzierter Fragebogen schaffen, oder womöglich sogar eine elektronisch basierte Datenerhebung mit einem Chairside-Device, was bereits Einzug in die klinische Forschung gefunden hat (Kuchinke und Ohmann 2003). Dies würde aber nochmals Kosten generieren und würde mehr Vorbereitungszeit verlangen.

Da die vorliegende Studie einen Überblick verschaffen sollte, war die breite Erfassung vieler Parameter sinnvoll, für weitere prospektive Untersuchung für speziellere Fragestellung sollten die Erfassungsbögen jedoch schlanker gestaltet werden.

## **4.2. Perioperative Parameter und die Entwicklung klinischer Komplikationen**

### **4.2.1. Präoperative Risikofaktoren**

Die Dauer des stationären Aufenthalts zeigte insgesamt einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit aufgetretenen Komplikationen ( $p = 0.0136$ ). Ebenso zeigten das Alter ( $p = 0.0734$ ) und eine positive Anamnese für Alkoholabusus ( $p = 0.0639$ ) einen Trend als mögliche Risiken. Als Risikofaktoren für einen verlängerten Krankenhausaufenthalt wurden von der Arbeitsgruppe Patel et al. Alter, kürzlicher Gewichtsverlust, Alkoholabusus, ASA-Score, präoperatives Hämoglobin, Dauer der Anästhesie, sowie Menge an verabreichten Kristalloiden identifiziert (Patel et al. 2010). Diese allgemeinen Parameter wurden z.T. bereits von der Arbeitsgruppe von Clark und Kollegen beobachtet. In ihrer Studie, bei der Patienten mit erfolgreicher Versorgung mit freien Lappentransplantaten untersucht wurden, konnten sie nach uni- und multivariaten Analyse als Risikofaktoren für schwerwiegende Komplikationen Nikotinabusus, erhöhtes Patientenalter und erhöhter ASA-Score identifizieren. Als Risikofaktoren für internistische Komplikationen wurden ebenfalls der ASA-Score, Alter, Nikotinabusus und Infusionen von Kristalloiden berechnet. Der Trend, dass eine erhöhte ASA-Klassifikation ein möglicher Risikofaktor für postoperative Komplikationen darstellt, konnte in den eigenen Auswertungen bestätigt werden, obwohl ASA 2 in beiden Gruppen eine große Ausgeglichenheit erwirkte. In der Studie von Clark zeigten sich als Risikofaktoren für chirurgische Komplikationen die Tracheotomie, präoperatives Hämoglobin sowie präoperativ stattgefundene Strahlentherapie (Clark et al. 2007). Hinsichtlich Tracheotomie als Risikofaktor wird damit die Studie von Haapio et al. bestätigt (Haapio et al. 2017). Weiter werden vorbestrahlte Patienten und Empfängerstellen mit chronischen Wunden als präoperative Risikofaktoren für einen Verlust des Lappentransplantats angegeben (Khouri et al. 1998).

Eigenständige Risikofaktoren für schwerwiegende Komplikationen waren in der Untersuchung von Patel und Kollegen u.a. Alter, BMI, ASA-Score, präoperatives Hämoglobin, sowie ebenfalls die Tracheotomie (Patel et al. 2010). Haughey et al. sahen als präoperative Risikofaktoren für postoperative Komplikationen ebenfalls

Alter, Raucherstatus und darüber hinaus noch einen Gewichtsverlust von mehr als 10% an, neben dem bereits erwähnten übermäßigen Einsatz von Kristalloiden (Haughey et al. 2001). Präoperativ stellte bei der retrospektiven Auswertung von Danan und Kollegen anhand von 604 Patientenakten ein erniedrigtes Albumin ein Risikofaktor für nicht nur postoperative Wundinfektionen, sondern auch einer reduzierten Überlebensrate fest. Ein Zusammenhang zwischen präoperativem Albumin und der Entwicklung von Pneumonien, Krankenhausverweildauer oder Lappen-komplikationen konnte nicht ermittelt werden (Danan et al. 2016). Die eigenen Untersuchungen zeigten einen nur sehr kleinen, nahezu fehlenden Effekt bei sehr niedrigem Estimate des präoperativen Albumins.

### **4.2.2. Postoperative Komplikationen**

In der vorliegenden prospektiven Studie wurden Komplikationen dokumentiert und einer dichotomen Auswertung zugeführt. Ein Ereignis wurde definiert als das Eintreten einer der o.g. Komplikationen, ohne diese bei einer Fallzahl von 52 weiter aufzuschlüsseln. Somit liegt die Komplikationsrate bei 61,5%, einen verlängerten Intensivaufenthalt inbegriffen. In unserem Falle stellt dies bei einer Dauer von mehr als einem Tag bereits eine strenge Betrachtung dar, verglichen mit der Liegezeit in anderen Zentren (Arshad et al. 2014). Diese Arbeit gibt somit einen Überblick über mögliche Risikofaktoren und dient als Grundlage für weitere, auf Einzelfaktoren fokussierte Untersuchungen. Eine 2016 publizierte Studie von Broome et al. zeigt ein ähnliches Vorgehen. In ihrer retrospektiv angelegten Arbeit mit 217 eingeschlossenen Patienten und einer Komplikationsrate von 42%, jedoch ohne Betrachtung der Intensivliegezeit, wurden diese zwar in schwerwiegende (14,7%) und minderschwere Komplikationen (27,3%) eingeteilt, eine Unterteilung mit weitergehender statistischer Auswertung findet auch hier nicht statt. Als schwerwiegend werden neben Transplantatverlust, auch Fistelbildung, Myokardinfarkt, infiziertes Hämatom und Tod gewertet. Die hier angegebene Lappenverlustrate von 5,5% entspricht derjenigen in der eigenen Untersuchung (5,8%). Die Inzidenz schwerwiegender Komplikationen ist mit der von Patel et al. durchgeführten Studie vergleichbar, die eine Inzidenz von 30% angeben. Schwerwiegende Komplikation werden hier unterteilt in internistisch und chirurgisch. Bei Pohlenz et al. hingegen, werden aufgetretene Fisteln wiederum als minderschwere Komplikationen eingestuft. Die eingeschlossenen Parameter sind jedoch neben weiteren ebenfalls bei Broome et al. wieder zu finden (Patel et al. 2010; Pohlenz et al. 2012; Broome et al. 2016). Dagegen haben sich Broome et al. an der Clavien-Dindo-Klassifikation orientiert, was eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien ermöglichen würde und für zukünftige Studien eine nützliche

Ergänzung darstellen könnte (Clavien et al. 2009; Broome et al. 2016). Pohlenz et al. teilten ihre Komplikation ebenfalls in schwer- und minderschwerwiegend, chirurgisch oder systemisch ein. Eine schwerwiegende chirurgische Komplikation erforderte dabei eine chirurgische Intervention, eine schwerwiegende systemische war potentiell lebensbedrohlich. Minderschwerwiegende Komplikationen waren selbstlimitierend. Diese etwas einfachere Einteilung hat den Vorteil, dass nicht alle Komplikationen explizit gelistet sein müssen, jedoch trotzdem als solche ihren Platz in der Auswertung finden. Die Arbeitsgruppe fand ebenfalls heraus, dass lappenspezifische Komplikationen meist innerhalb der ersten 36 Stunden auftreten, venöse Thrombosen häufiger als arterielle auftreten und eine Lappenrevision eine Erfolgsrate von 48% hat (Pohlenz et al. 2012).

#### **4.2.3. Volumengaben perioperativ**

Die Menge an Flüssigkeit, welche am Tag der Operation verabreicht wird, scheint einen Einfluss auf die postoperative Inzidenz von schwerwiegenden zerebrovaskulären und kardialen Ereignissen zu haben (engl.: MACCE, Major Cardiac and Cerebrovascular Events). Die Arbeitsgruppe um Haapio et al. führte dazu eine retrospektive Studie durch, welche ein Patientenkollektiv untersuchte, das wegen einer bösartigen Neubildung im Kopf-Hals-Bereich behandelt wurde (Haapio et al. 2017). Dabei wurde festgestellt, dass ab einem verabreichten Volumen von mehr als 4000ml mit einem erhöhten Risiko von MACCE in einem Zeitraum von 30-Tagen postoperativem follow-up gerechnet werden muss. Interessanterweise waren ein bedeutender Teil derjenigen Patienten mit einem erhaltenen Volumen über 4000ml, auch diejenigen Patienten, die eine mikrovaskuläre Rekonstruktion (57%) oder eine Neck-Dissektion (26%) erhielten. Die durchgeführten Operationen sind also genau die Haupteinschlusskriterien der eigenen Untersuchung. Diejenigen Patienten, die über 4000ml erhielten, hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe auch einen niedrigeren Hb-Ausgangswert. Die eigenen prospektiven Untersuchungen unterstützen die These dahingehend, dass ein Trend vorlag, bei dem ein erniedrigter Hb-Wert mit postoperativen Komplikationen zusammenhing. Ebenfalls scheint eine mögliche, resultierende Transfusion von EKs mit einem erhöhten postoperativen Risiko von Komplikationen einherzugehen. Die eigene Studie konzentrierte sich jedoch nur auf den stationären postoperativen Verlauf, sodass bei einer generellen Ausweitung des Untersuchungszeitraumes möglicherweise weitere Inzidenzen von Komplikationen detektiert hätten werden können. Als eigenständige Risikofaktoren für das Auftreten von MACCE konnten in o.g. Studie neben mikrovaskulärer Rekonstruktion, EK-Transfusion und Neck-Dissektion die Durchführung einer

Tracheotomie ermittelt werden (Haapio et al. 2017). Neben den verabreichten EKs zeigte die eigene Untersuchung insgesamt nach einer *Stepwise Selection* auch die Menge an Gelatine einen Zusammenhang ( $p = 0.068$ ) mit aufgetretenen Komplikationen. Bei einem sehr geringen Estimate muss die Annahme eines scheinbaren statistischen Zusammenhangs wieder verlassen werden.

#### 4.2.3.1. Verwendung von Kristalloiden und Kolloiden

Hinsichtlich verabreichter Volumina sind Kristalloide mit am meisten untersucht. Dies mag auch damit zusammenhängen, dass diese auch mit am häufigsten zum Einsatz kommen, was auch an der eigenen Studie sichtbar ist. Gooneratne et al. publizierten eine Übersichtsarbeit in der sie 73 Zentren zur jeweiligen hämodynamischen Praxis bei freien Lappentransplantaten im Kopf-Hals-Bereich befragten. Dabei wurde von der Mehrheit (39,1%) Kolloide als Erstlinientherapie zum Blutdruckmanagement angegeben. Lediglich von 25%, jedoch als zweithäufigstes, wurden Kristalloide als Mittel der Wahl angeführt. Ungeachtet davon, geben die Mehrheit der Befragten die Urinausscheidung als vorwiegenden Indikator für Volumengaben an, gefolgt von Laktat. Hinsichtlich der Art an Kolloide herrscht ebenfalls keine Einigkeit. Am häufigsten kommt Hydroxyethylstärke (35% der Antworten) zum Einsatz, gefolgt von Produkten, welche auf Gelatine basieren (30%). Jedoch wurden pro Patient bis zu 2 Liter Kolloide verwendet (Gooneratne et al. 2013). Zieht man nun die Ergebnisse von Clark et al. in Betracht, welche bereits 2007 publiziert wurden und einen negativen Effekt vom Kolloidgebrauch im Sinne eines verlängerten Krankenhausaufenthaltes bei Gabe von mehr als 20ml/kg während der ersten 24h ableiten, ergibt sich auch hier gewissermaßen ein Widerspruch der Datenlage (Clark et al. 2007). In der eigenen Untersuchung konnte ausgehend vom Kolloideinsatz, welche erst ab Lappenhebung und Neck-Dissektion stattfand, kein statistischer Zusammenhang mit aufgetretenen postoperativen Komplikationen, welche einen verlängerten Krankenhausaufenthalt beinhalteten, beobachtet werden.

Die verabreichten Mengen an Ri-Acetat® zeigten in der vorliegenden Studie keinen statistischen Zusammenhang zu aufgetretenen postoperativen Komplikationen. Jedoch konnten Clark et al. zeigen, dass ein übermäßiger Kristalloidgebrauch von mehr als 130ml/kg Körpergewicht in 24 Stunden einen eigenständiger Risikofaktor darstellte (Clark et al. 2007). Das Risiko für einen Lappenverlust bei Hyperhydrierung konnte anhand eines Studienkollektivs von 48 Patienten von Namdar et al. ebenfalls beobachtet werden. Hierbei wird ein in-vitro festgestellter prokoagulativer Effekt von Kristallinen, der sich im Lappentransplantat abspielen könnte, diskutiert (Ruttman et al. 1996; Namdar et al. 2010).



#### 4.2.3.2. Verwendung von Noradrenalin

Die Analyse der Menge an verabreichtem Noradrenalin in Hinblick auf das Auftreten postoperativer Komplikationen ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang. Der Fokus auf verwendetes NA und Transplantatversagen zeigt ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Daraus kann hinsichtlich des Einflusses von Noradrenalin auf das Gesamtergebnis und speziell auf das Transplantatüberleben geschlussfolgert werden, dass die Verwendung keine Nachteile mit sich zieht. Diese gezogene Konsequenz ist jedoch in Anbetracht der sehr geringen Anzahl von Transplantatverlusten nur mit großen Vorbehalten zu ziehen und bedarf weiterer prospektiver Untersuchungen. Diese These wird jedoch gestützt von der randomisierten Studie durchgeführt von Eley et al., welche den Effekt von Epinephrin, Norepinephrin, Dobutamin und Dopexamin auf freie Hauttransplantate untersuchten. Während Epinephrin und Dopexamin den Blutfluss eher reduzierten und Dopexamin als ungeeignet im Einsatz bei OPs mit mikrovaskulären Hauttransplantaten befunden wird, war dieser besonders unter Norepinephrin- und weniger unter Dobutamingabe erhöht. Die Medikamente wurden jeweils für 5 Minuten appliziert. Insgesamt ist mit 24 eingeschlossenen Patienten diese Studie nur bedingt aussagekräftig, liefert jedoch wichtige Anhaltspunkte für die physiologischen Abläufe im Lappentransplantat. Die Ergebnisse weisen zumindest darauf hin, dass die blutdruckfördernde Wirkung einer möglichen vasospastischen bzw. vasokonstringierenden überwiegt, oder dass im denervierten Transplantat diese eventuell sogar ausbleibt (Eley et al. 2012). Darüber hinaus würde dies der bisher häufig formulierten Kontraindikation hinsichtlich Rekonstruktionen mit mikrovaskulären Lappentransplantaten widersprechen. Bei einer Befragung von 73 Zentren hatten Gooneratne et al. einen Anteil von 46%, welche Noradrenalin als kontraindiziert sehen (Gooneratne et al. 2013). Die Skepsis gegenüber Vasopressoren verbleibt daher sehr hoch und umstritten, ob diese nun klinische Auswirkungen auf das Lappenüberleben oder thrombotische Ereignisse im Anastomosenbereich haben (Vyas und Wong 2014; Nelson et al. 2017). Die Auswirkungen von Noradrenalin bzw. Norepinephrin wurden auch von der Arbeitsgruppe um Raittinen in einer randomisiert kontrollierten Studie untersucht. Sie konzentrierten sich dabei auf Radialistransplantate, mit Fokus auf die direkte postoperative Phase bis zu 72 Stunden. Die Arbeitsgruppe bestätigt eine sichere Anwendung von NA im postoperativen Setting nach Anastomosierung, um einen stabilen mittleren arteriellen Blutdruck zu garantieren. Für Dobutamin wird die Indikation enger formuliert, da hierbei höhere Dosen nötig sind und damit steigende Wahrscheinlichkeiten für das Eintreten von unerwünschten Nebenwirkungen

einhergehen können. Jedoch wird ebenfalls eine weitere Untersuchung anderer mikrovaskulärer Lappentransplantate empfohlen, um eine allgemeine Empfehlung zukünftig formulieren zu können (Raittinen et al. 2016). Scholz et al. konnten in ihren Untersuchungen hingegen einen erhöhten arteriellen Blutfluss im anastomosierten Gefäß unter Dobutamineinsatz, bei einer Dosierung zwischen 4 und 6 µg/kg/min feststellen (Scholz et al. 2009). Zweifel an der These, Vasopressoren würden freien Lappentransplantaten im klinischen Setting schaden, brachte die Arbeitsgruppe um Monroe auf. Sie untersuchten in ihrem Kollektiv anhand einer Fall- und Kontrollgruppe den Einfluss von Vasopressoren (Phenylephrin, Ephedrin) und konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied erkennen, wobei deskriptiv die Rate an Transplantatverlusten nach Vasopressorgabe geringfügig höher war (Monroe et al. 2011). Eine retrospektive Analyse von Kelly et al. hingegen zeigte, dass bei Verwendung der gleichen Agenzien statistisch gesehen ebenfalls kein Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe besteht, jedoch hinsichtlich Transplantatmorbidity und –überleben eine Vasopressorgabe Vorteile i.S. einer geringfügig geringeren Anzahl an Transplantat (-teil) -nekrosen und -thrombosen besteht. Diese Erkenntnis wurde in einer retrospektiven Analyse auch in weiteren Zentren gemacht (Harris et al. 2012; Kelly et al. 2014). Die Lappendurchblutung hängt womöglich nicht nur von den verabreichten Vasopressoren oder anderen systemisch auf den Blutfluss wirkenden Medikamenten ab. Eine wichtige Komponente ist neben den Anschlussgefäßen und Donor-Gefäßen, der Blutbedarf des Transplantates selbst, welches möglicherweise selbst den Blutfluss nach Anastomosierung reguliert. Danach erhöht sich zum Beispiel der Blutfluss eines Anschlussgefäßes mit ursprünglich niedrigem Fluss und umgekehrt (Lorenzetti et al. 2001).

#### **4.2.3.3. Verwendung von Erythrozytenkonzentraten und Humanalbumin**

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass statistisch ein starker Trend besteht, dass postoperativ aufgetretene Komplikationen mit der Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten in Zusammenhang stehen. Dieser Trend konnte nun bereits in einem relativ kleinen Kollektiv von 52 eingeschlossenen Patienten und Patientinnen ermittelt werden. Ferraris et al. haben eine retrospektive Analyse von Daten aus 173 Krankenhäusern und 941496 in den USA zwischen 2005 und 2009 stattgefundenen Operationen anhand der Asc-nsqip-Datenbank durchgeführt. Sie konnten zeigen, dass die Verabreichung von bereits einem Erythrozytenkonzentrat statistisch eine Steigerung der Morbidity und sogar Mortalität als Folge hat. Des Weiteren konnten sie in einer multivariaten Analyse eine Steigerung der Mortalität und des Auftretens von pulmonalen und renalen Komplikationen, Sepsis sowie

Wundheilungsstörungen zeigen. Darüber hinaus konnte ein Zusammenhang zwischen Krankenhausverweildauer und EK-Gabe errechnen. Knapp über ein Drittel der eingeschlossenen Patienten (31,4%) erhielt lediglich nur ein EK. Die Arbeitsgruppe konstatiert damit auch einen dosisabhängigen negativen Effekt von EKs, wobei sie sich bei ihrer Analyse auf intraoperativ verabreichte Produkte konzentrierten. Perioperativ gegebene EKs bleiben unberücksichtigt. Dadurch wird ebenfalls der Nutzen von kleinen Mengen von (Teil-) EKs in Frage gestellt, da diese bereits mit einem schlechteren operativen Ergebnis einhergehen, vorrangig in Zusammenhang mit Infektionen (Ferraris et al. 2012). Danan et al. haben retrospektiv 167 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren untersucht, die mit einem freien Lappentransplantat versorgt wurden. Ihre Ergebnisse bestätigen die o.g. Thesen; sie errechneten für die Patienten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko ab 3 verabreichten EKs, aber auch einer erhöhten Rate an Wundinfektionen. Sie stellen damit den kurzfristigen kurativen Effekt hinsichtlich Hämatokritbalancierung einer EK-Gabe infrage (Danan et al. 2015). Dies deutet auf einen möglicherweise durch EKs getriggerten immunologischen Prozess hin, was in der Literatur als TRIM (Transfusion-associated Immunomodulation) bezeichnet wird (Zallen et al. 2000; Blajchman 2002; Ferraris et al. 2012).

Aus diesen und den eigenen Ergebnissen, welche ebenfalls einen Trend zu einer erhöhten Inzidenz postoperativer Komplikationen nach EK-Gaben zeigt, wird deutlich, wie wichtig eine akribische und konsequente intraoperative Blutstillung auch bei Operationen mit mikrovaskulären Rekonstruktionen ist, um möglicherweise vermeidbare Transfusionen einzusparen.

Um diesem immunologischen Prozess zu vermeiden, wären weitere prospektiv angelegte Studien von Nutzen, in denen das Studienkollektiv bei einer nicht-notfallmäßigen, geplanten OP, präoperativ Eigenblut spenden, um diese – wenn benötigt - intraoperativ verabreicht bekämen.

#### **4.2.4. Operationsdauer**

Die mittlere OP-Zeit beträgt 542 Minuten in dieser Studie. Für die Entwicklung postoperativer Komplikationen wurde diese als Risikofaktor identifiziert. Jedoch muss diese Analyse auch kritisch betrachtet werden. Falls intraoperativ Komplikationen auftreten, so bedingen diese oft auch eine verlängerte OP-Dauer und können postoperativ Auswirkungen haben, wie z.B. starke intraoperative Blutungen, welche postoperativ erneut auftreten, oder intraoperativ sich sehr schwierig gestaltende mikrovaskuläre Anastomosen, die postoperativ erneut revidiert werden müssen. Damit ist die OP-Zeit nicht nur Risikofaktor sondern auch als Ergebnis zu werten.

Loeffelbein et al. konnten 2017 eine OP-Zeit von mehr als 400 Minuten als eigenständigen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität von Tumorpatienten welche aufgrund bösartiger Neubildungen der Mundhöhle operiert wurden, ermitteln (Loeffelbein et al. 2017). Insgesamt unterstreicht die vorliegende Studie, dass OP-Zeiten nach Möglichkeiten so gering wie möglich gehalten werden sollten. In einer zwischen 2005 bis 2013 angelegten Studie, in der 630 Patienten eingeschlossen wurden konnten Brady et al. einen Zusammenhang zwischen Narkosedauer und postoperativen chirurgischen Komplikationen erkennen. Darüber hinaus war mit zunehmender Narkosedauer, besonders ab einer Dauer über 900 Minuten, auch die Anzahl an postoperativen Transfusionen, chirurgischen und allgemeinen Komplikationen erhöht (Brady et al. 2017). Dies wiederum war in der vorliegenden Studie ebenfalls mit einem erhöhten Risiko postoperativer Komplikationen allgemein assoziiert.

### **4.2.5. Horowitz-Index**

Der Horowitz-Index war in dieser Studie während der OP-Schritte meist im Normbereich und zwischen den OP-Schritten recht stabil. In der statistischen Auswertung zeigte sich kein Zusammenhang zwischen aufgetretenen Komplikationen und intraoperativen Horowitz-Werten während der jeweiligen OP-Schritte. Anhand der vorgefundenen Ergebnisse dient der Horowitz-Index nicht als prädiktiver Parameter für postoperative (pulmonale) Komplikationen. An den intraoperativen Werten kann auch eine gute Konstanz beobachtet werden, ohne Ausreißer nach oben oder unten. Dies macht es schwerlich möglich, Korrelationen zu detektieren. Ein Ausschluss von Ausreißern könnte mehr Aufschluss liefern, jedoch liegt es nahe, dass keine Korrelationen vorliegen. Die Umstellung zwischen volumen- und druckorientierter Beatmung stellt hinsichtlich des Horowitz-Indexes keine Veränderungen dar. Auch die Literaturrecherche liefert keine Studienergebnisse, welche einen Zusammenhang zwischen intraoperativ abgefallenen Horowitz-Index-Werten prognostisch Hinweise auf nachfolgende nicht-lungenassoziierte Komplikationen bei nicht-thoraxchirurgischen Eingriffen liefern. Selbst eine lokale Sauerstoffsättigung des Transplantates, welche vom Funktionieren des pulmonalen Gasaustausches abhängig ist, konnte sich nicht als prädiktiver Parameter für Komplikationen, welche das Transplantat betreffen, etablieren (Guye et al. 2017). Bei Eingriffen im Kopf-Hals-Bereich konnte jedoch die Arbeitsgruppe Loeffelbein et al. in ihrer retrospektiven Analyse einen statistischen Zusammenhang zwischen einem erniedrigtem Oxygenierungsindex und postoperativen pulmonalen Komplikationen

herstellen. Eine direkte Gegenüberstellung der beiden Studien ist jedoch schwer möglich, da die Fallzahl in der eigenen Untersuchung weit geringer ist (Loeffelbein et al. 2016).

#### **4.2.6. Intensivstation-Verweildauer**

Die reguläre Intensivverweildauer in der vorliegenden Studie wurde in der Regel am Folgetag der OP beendet. Eine Verlängerung der Liegezeit auf den übernächsten Tag wurde bereits als Komplikation gewertet. Unterstützt wird diese Einschätzung von Brady et al., welche bei einer verlängerten Narkosedauer ein erhöhtes Risiko postoperativer Komplikationen bemerkt haben. Da im eigenen Setting die Narkose im Aufwachraum aufrechterhalten wird, können Parallelen zur erwähnten Studie gezogen werden und eine Verlängerung der Intensivverweildauer als mögliches Risiko für postoperative Komplikationen gewertet werden (Brady et al. 2017). Dabei ist diese Betrachtung verglichen mit anderen Zentren als streng zu bewerten. Eine Verkürzung der maschinellen Ventilation wird jedoch auch allgemein als kritisch gesehen (Gooneratne et al. 2013). Eine 2011 publizierte, retrospektive Studie zeigte, dass eine frühzeitige Extubation bei Patienten, die ein mikrovaskuläres Transplantat im Kopf-Hals-Bereich erhalten haben, die Intensivverweildauer und möglicherweise postoperative pulmonale Komplikationen reduzieren konnte. Es konnte jedoch keine Auswirkung auf die Lappenmorbidity oder das Lappenüberleben gezeigt werden (Allak et al. 2011; Arshad et al. 2014). Eine verkürzte Zeit der Sedierung hat jedoch den Vorteil, dass ein ungünstiges hämodynamisches Verhältnis aufgrund der Sedierung so kurz wie möglich gehalten wird. Eine Studie von Lamblin et al. konnte unter einer Sedierung mit Midazolam, in und ohne Kombination mit Sufentanyl, eine kritische Veränderung der Gewebsperfusion beobachten können (Lamblin et al. 2006). Arshad et al. konnten hingegen kein Zusammenhang zwischen Dauer des Intensivaufenthaltes und Transplantatüberleben erkennen (Arshad et al. 2014). Eine genauere Untersuchung auf freie Lappentransplantate sind jedoch noch notwendig, um die Auswirkung einer Langzeitsedierung auf das Lappenüberleben klären zu können.

#### **4.2.7. Krankenhaus-Verweildauer**

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen postoperativ aufgetretenen Komplikationen und der Dauer des stationären Aufenthaltes. Ferraris et al. konnten zeigen, dass ein positiver Zusammenhang zwischen Menge verabreichter Erythrozytenkonzentrate und der

Krankenhausverweildauer besteht (Ferraris et al. 2012). Eine weitläufigere Schlussfolgerung konnte von Ettinger und Kollegen gemacht werden, welche einen verlängerten Krankenhausaufenthalt bei steigendem Volumeneinsatz sahen (Ettinger et al. 2015). Damit stehen die eigenen Ergebnisse damit im Einklang, dass statistisch gesehen ein längerer Krankenhausaufenthalt auch mit postoperativen Komplikationen einhergehen kann. Der Zusammenhang zwischen EK-Einsatz und die Dauer der stationären Behandlung konnte nicht bestätigt werden. Das Einhergehen von postoperativen Komplikationen in Zusammenhang mit der Krankenhausverweildauer zeigt jedoch, dass unabhängig davon, ob die Verweildauer nun Ergebnis oder Risikofaktor ist, diese nur so lang wie nötig gestaltet werden soll. Eine weitere Arbeitsgruppe will einen signifikanten Zusammenhang zwischen perioperativen EK-Gabe und Rate an Wiederaufnahmen beobachtet haben (Carniol et al. 2017). Eine Analyse diesbezüglich über längerfristige Komplikationen wäre ebenfalls aufschlussreich. Aufgrund der Einschränkung der Analyse hinsichtlich perioperativer Volumengaben rechtfertigt den auf die Phase der stationären Behandlung gelegten Fokus, welche 14,5 Tage (Median) betrug. Die Dauer ist damit vergleichbar mit den Ergebnissen von Patel et al., bei deren Studie ein Median von 14 Tagen ermittelt wurde (Patel et al. 2010).

Einen Fokus auf 30 postoperative Tage hinsichtlich auftretenden Komplikationen haben Carniol et al. gelegt. Sie identifizierten nicht nur präoperativ bestehende Leukozytose, Diabetes mellitus und Hyponatriämie als mögliche Risikofaktoren für eine erhöhte Wiederaufnahmerate, sondern ebenfalls perioperativ aufgetretene Wundheilungsstörungen, Sepsis und Bluttransfusionen. Allerdings war diese Analyse retrospektiv und bedarf einer prospektiven Aufarbeitung (Carniol et al. 2017).

### **4.3. Anregungen und Ausblick**

Die vorliegende Arbeit verschafft einen guten Überblick über mögliche, auf das operative Ergebnis einflussnehmende Faktoren. Manche Risikofaktoren sind zwar statistisch identifiziert, die genauen physiologischen Grundlagen aber noch nicht abschließend geklärt. Besonders in Hinblick auf Erythrozytenkonzentrate, deren Analyse in dieser Studie einen Hinweis auf ein erhöhtes postoperatives Risiko gibt, scheint als eine zukünftige Untersuchung eine Vergleichsstudie mit Eigenbluttherapie als Referenz sinnvoll erscheinen, um mögliche immunologische Begleitkomponenten (Zallen et al. 2000) auszuschließen. Des Weiteren ist eine transplantat-spezifische Untersuchung hinsichtlich Failure-Risikofaktoren, zusammen mit einer

Fallzahlberechnung nach dieser Übersichtarbeit mit einer konkreten Fragestellung, sinnvoll.

Innovatives Monitoring der Lappentransplantate haben sich zwar nicht immer als erfolgreich herausgestellt, jedoch sind neue Ansätze unentbehrlich, um Operationen mit freien Hauttransplantaten noch sicherer zu machen (Guye et al. 2017). Weitere Pilotstudien versuchen die intraoperative Flüssigkeitsbalance über Einbeziehung des kardialen Schlagvolumens mit Lithium als Indikator zu ermitteln (Abdel-Galil et al.). Insgesamt, soll auch eine zielgerichtete Volumensubstitution, welche anhand regelmäßiger intraoperativer Laborkontrollen erfolgt, eine reduzierte Intensivverweildauer als Folge haben (Hand et al. 2016). Auch eine Orientierung am Herzschlagvolumen bei der Volumensubstitution scheint einer Volumenüberladung vorzubeugen und die Krankenhausverweildauer reduzieren (Lahtinen et al. 2017).

Neue Ansätze im Bereich der Rekonstruktionen mit mikrovaskulären Transplantaten sehen, bei z.B. Vorliegen eines vessel-depleted neck, also bei Fehlen möglicher Anschlussgefäße, eine extrakorporale Perfusion als eine mögliche Lösung zur Rekonstruktion von Defekten im Kopf-Hals-Bereich vor. Hierbei kommt eine externe Lappenperfusion zum Einsatz, welche den Patienten unbeeinflusst lassen kann, abgesehen von der Notwendigkeit einer Dauersedierung, welche wiederum ihre eigenen Risikofaktoren beinhaltet. Hinsichtlich des hämodynamischen Monitorings speziell auf das Transplantat bezogen müssen dabei neuartige und z.T. unbekannte Herausforderungen gelöst werden (Fichter et al. 2016; Wolff 2017).

## 5. Zusammenfassung

Perioperative Volumengaben haben je nach Art und Menge Einfluss auf den postoperativen Verlauf bei freien Lappentransplantaten im Kopf-Hals-Bereich. Dass man sich dieser Zusammenhänge zunehmend bewusst wurde, zeigt eine Zunahme von Veröffentlichungen besonders im letzten Jahrzehnt. Die vorliegende Studie hatte daher als Ziel, den peri- und postoperativen Verlauf von Patienten zu dokumentieren, welche eine Defektrekonstruktion mit freien Hauttransplantaten erhalten haben. Insgesamt wurden in die Studie, welche mit Vor- und Nachbereitung im Zeitraum vom 03/2016 bis 11/2016 durchgeführt wurde, 52 konsekutive Patienten eingeschlossen, welche zur Auswertung herangezogen wurden. Dazu wurden neben der allgemeinen und speziellen Anamnese sowie Gesundheitsstatus ebenfalls intraoperativ und postoperativ verabreichte Volumina dokumentiert. Als Outcomeparameter wurden internistische und chirurgische Komplikationen erfasst. Der Erfassungszeitraum war jeweils der stationäre Aufenthalt und endete mit der Entlassung oder einer aufgetretenen Komplikation.

Insgesamt zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen aufgetretenen Komplikationen und der Krankenhausverweildauer. Dies kann zum einen als Risikofaktor, zum anderen aber auch als Folge anderer Risikofaktoren gewertet werden. Gleiches gilt analog zur Operationsdauer, welche ebenfalls als Risikofaktor identifiziert wurde. Die Dauer ist dabei nicht nur vom Operateur abhängig, sondern ebenfalls von schwierigen intraoperativen Situationen, welche selbst auch postoperativ Einfluss auf chirurgische und internistische Probleme haben könnten.

In dieser Studie zeigten auch allgemein bekannte Risikofaktoren wie ASA-Status, oder Alkoholabusus einen statistischen Trend, mit postoperativ aufgetretenen Komplikationen in Zusammenhang zu stehen. Ebenfalls kann die These, nach der verabreichte Erythrozytenkonzentrate eine erhöhte Anzahl an Komplikationen zur Folge haben, weiter gestützt werden. Zwar liegt hier keine statistische Signifikanz vor, allerdings wurde diese mit einem p-Wert von 0.056 nur sehr knapp nicht erreicht. Entgegen anderer Veröffentlichungen zeigte jedoch die Menge an intraoperativ verabreichten Kristalloiden und Kolloiden keinen statistischen Einfluss auf die Entwicklung postoperativer Komplikationen. Die Verabreichung von Vasopressoren während Eingriffen mit mikrovaskulären Rekonstruktionen wurde in der Vergangenheit oftmals als risikoreich hinsichtlich der Möglichkeit der Induktion von Vasospasmen bezeichnet. Diese These wird zunehmend durch neuere Studien infrage gestellt. Die Ergebnisse aus dieser Arbeit zeigen statistisch ebenfalls keinen Nachteil einer intraoperativen Noradrenalingabe hinsichtlich allgemeiner



postoperativer Komplikationen oder im Speziellen auf das Transplantatüberleben oder Transplantatmorbidity. Die Analyse des intraoperativ ermittelten Horowitz-Indexes scheint in der Gesamtauswertung statistisch keinen Einfluss zu haben. Insgesamt kann die vorliegende Arbeit, welche eine der wenigen prospektiven Studien zum Thema ist, wichtige Trends zu möglichen Risikofaktoren aufzeigen. Es bedarf jedoch weiterer prospektiver Studien mit spezielleren Analysen hinsichtlich einzelner postoperativer Komplikationen. Des Weiteren sollte in zukünftigen Betrachtungen strenger zwischen den Grunderkrankungen, aber auch zwischen den verwendeten mikrovaskulären Transplantaten unterschieden werden. Um weitere prospektive Studien gezielt gestalten zu können, wären auch im Vorfeld retrospektive Auswertungen mit hohen Fallzahlen sinnvoll und sind in Planung.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Anzahl der Ergebnisse zu den verschiedenen Suchbegriffen der Literaturrecherche als Bubble Plot.....	7
Abbildung 2 Entnahmestellen mikrovaskulärer Transplantate (Wolff und Hölzle 2005). Kontur-Grafik modifiziert nach Eveleen und Arlatis (Arlatis; Eveleen).....	9
Abbildung 3 Flussdiagramm zum allgemeinen OP-Ablauf.....	12
Abbildung 4 Beispiele von Rekonstruktionen mit freien Hauttransplantaten.....	14
Abbildung 5 Häufigkeiten von Komplikationen abhängig vom ASA-Score.....	25
Abbildung 6 Menge an Noradrenalin während der jeweiligen OP-Schritte aufgeteilt nach ASA-Score.....	26
Abbildung 7 Menge an Ringer-Acetat® während der jeweiligen OP-Schritte aufgeteilt nach ASA-Score.....	26
Abbildung 8 Aufgetretene Komplikationen in Abhängigkeit der OP-Dauer.....	27
Abbildung 9 Verabreichte Menge an Ri-Acetat während der jeweiligen OP-Schritte.....	29
Abbildung 10 Verabreichte Menge an Erythrozytenkonzentrate während der jeweiligen OP-Schritte.....	29
Abbildung 11 Verabreichte Menge an Noradrenalin während der jeweiligen OP-Schritte.....	30
Abbildung 12 FiO <sub>2</sub> während der jeweiligen OP-Schritte.....	31
Abbildung 13 Horowitz-Index während der jeweiligen OP-Schritte.....	31
Abbildung 14 Korrelation verschiedener Volumina mit dem Horowitz-Index während der Gefäßanastomose.....	33
Abbildung 15 Korrelation verschiedener Volumina mit dem Horowitz-Index während der Tumorsektion.....	34
Abbildung 16 Korrelation von postoperativ aufgetretenen Komplikationen mit intraoperativ verabreichter NA-Menge zum jeweiligen OP-Schritt.....	35
Abbildung 17 Korrelation von postoperativ aufgetretenen Komplikationen mit intraoperativ verabreichter Ri-Ac-Menge zum jeweiligen OP-Schritt.....	35
Abbildung 18 Korrelation von T-Stadium mit intraoperativ verabreichter NA-Menge zum jeweiligen OP-Schritt.....	36
Abbildung 19 Korrelation von T-Stadium mit intraoperativ verabreichter Ri-Ac-Menge zum jeweiligen OP-Schritt.....	36
Abbildung 20 Aufgetretene postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der EK-Menge intraoperativ und im AWR.....	37

Abbildung 21 Korrelation zwischen EK-Gabe und Krankenhausverweildauer in Tagen.....	38
Abbildung 22 Aufgetretene postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Ri-Ac-Menge intraoperativ und im AWR.....	39
Abbildung 23 Aufgetretene postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der NA-Menge intraoperativ und im AWR.....	40
Abbildung 24 Aufgetretene postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Gelatine-Menge intraoperativ und im AWR. ....	40
Abbildung 25 Korrelation zwischen verabreichten Gesamt-EK und -NA. ....	41
Abbildung 26 Aufgetretene postoperative Komplikationen in Abhängigkeit vom Blutverlust. ....	42
Abbildung 27 Aufgetretener Lappenverlust und Revisionsbedürftigkeit in Abhängigkeit der NA-Menge intraoperativ und im AWR. ....	42

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 ASA-Klassifikationen (ASA 2014). .....	11
Tabelle 2 Demographische Daten aller eingeschlossener Patienten. ....	22
Tabelle 3 Demographische Daten der Patienten mit Tumoren der Mundhöhle. ....	23
Tabelle 4 Häufigkeiten an Komplikationen in Abhängigkeit vom ASA-Score. ....	25
Tabelle 5 Klinische Laborparameter und das Auftreten postoperativer Komplikationen. Berechnung mittels Wilcoxon-Test. ....	28
Tabelle 6 Pearson'scher Korrelationskoeffizient berechnet für den Horowitz-Index in Abhängigkeit von verschiedenen Volumina während der verschiedenen OP-Schritte. .....	32

## 8. Quellennachweise

1. Abdel-Galil, K., D. Craske and J. McCaul (2010). "Optimisation of intraoperative haemodynamics: early experience of its use in major head and neck surgery." Br J Oral Maxillofac Surg **48**(3): 189-191.
2. Abdel-Galil, K., D. Craske, J. McCaul, D. Sutton and A. Hatfield "Intra-operative haemodynamic optimisation: early experience of use in major head and neck surgery." British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **47**(7): e25.
3. Allak, A., T. N. Nguyen, D. C. Shonka, Jr., J. F. Reibel, P. A. Levine and M. J. Jameson (2011). "Immediate postoperative extubation in patients undergoing free tissue transfer." Laryngoscope **121**(4): 763-768.
4. ARDTF - ARDS Definition Task Force (2012). "Acute respiratory distress syndrome: The berlin definition." JAMA **307**(23): 2526-2533.
5. Arlatis. "Mode-Mann gegliederten Vorlage in voller Länge Abbildung Kontur." Retrieved 06.11.2017, from <https://de.depositphotos.com/94202144/stock-illustration-fashion-man-outlined-template-full.html>.
6. Arshad, H., H. G. Ozer, A. Thatcher, M. Old, E. Ozer, A. Agarwal, H. Jafari, D. Birkheimer, H. Basinger, L. A. Forest, D. E. Schuller and T. N. Teknos (2014). "Intensive care unit versus non-intensive care unit postoperative management of head and neck free flaps: comparative effectiveness and cost comparisons." Head Neck **36**(4): 536-539.
7. ASA - American Society of Anesthesiologists. (2014, 2017). "ASA Physical Status Classification System." Retrieved 08.11.2017, 2017, from <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>.
8. Blajchman, M. A. (2002). "Immunomodulation and blood transfusion." Am J Ther **9**(5): 389-395.
9. Blum, J. M., M. J. Stentz, R. Dechert, E. Jewell, M. Engoren, A. L. Rosenberg and P. K. Park (2013). "Preoperative and intraoperative predictors of postoperative acute respiratory distress syndrome in a general surgical population." Anesthesiology **118**(1): 19-29.
10. Brady, J. S., S. V. Desai, M. M. Crippen, J. A. Eloy, Y. Gubenko, S. Baredes and R. C. W. Park (2017). "Association of Anesthesia Duration With Complications After Microvascular Reconstruction of the Head and Neck." JAMA Facial Plast Surg.
11. Broome, M., N. Juilland, Y. Litzistorf, Y. Monnier, K. Sandu, P. Pasche, P. K. Plinkert, P. A. Federspil and C. Simon (2016). "Factors Influencing the Incidence of Severe Complications in Head and Neck Free Flap Reconstructions." Plastic and Reconstructive Surgery Global Open **4**(10): e1013.
12. Carniol, E. T., E. Marchiano, J. S. Brady, A. M. Merchant, J. A. Eloy, S. Baredes and R. C. W. Park (2017). "Head and neck microvascular free flap reconstruction: An analysis of unplanned readmissions." The Laryngoscope **127**(2): 325-330.
13. Cheng, B. S. (1983). "[Free forearm flap transplantation in repair and reconstruction of tongue defects]." Zhonghua Kou Qiang Ke Za Zhi **18**(1): 39-41.

14. Chou, C., C. C. Chen, C. S. Lai, S. D. Lin and Y. R. Kuo (2017). "Simultaneous double free radial forearm flaps combined with coronoidectomy and myotomy to release bilateral severe trismus: A case report." Microsurgery **37**(7): 831-835.
15. Clark, J. R., S. A. McCluskey, F. Hall, J. Lipa, P. Neligan, D. Brown, J. Irish, P. Gullane and R. Gilbert (2007). "Predictors of morbidity following free flap reconstruction for cancer of the head and neck." Head Neck **29**(12): 1090-1101.
16. Clavien, P. A., J. Barkun, M. L. de Oliveira, J. N. Vauthey, D. Dindo, R. D. Schulick, E. de Santibanes, J. Pekolj, K. Slankamenac, C. Bassi, R. Graf, R. Vonlanthen, R. Padbury, J. L. Cameron and M. Makuuchi (2009). "The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience." Ann Surg **250**(2): 187-196.
17. Danan, D., D. C. Shonka, Y. Selman, Z. Chow, M. E. Smolkin and M. J. Jameson (2016). "Prognostic value of albumin in patients with head and neck cancer." The Laryngoscope **126**(7): 1567-1571.
18. Danan, D., M. E. Smolkin, N. E. Varhegyi, S. R. Bakos, M. J. Jameson and D. C. Shonka (2015). "Impact of blood transfusions on patients with head and neck cancer undergoing free tissue transfer." The Laryngoscope **125**(1): 86-91.
19. Eley, K. A., J. D. Young and S. R. Watt-Smith (2012). "Epinephrine, norepinephrine, dobutamine, and dopexamine effects on free flap skin blood flow." Plast Reconstr Surg **130**(3): 564-570.
20. Ettinger, K. S., Y. Yildirim, J. M. Van Ess, K. L. Rieck, C. F. Viozzi and K. Arce (2015). "Impact of intraoperative fluid administration on length of postoperative hospital stay following orthognathic surgery." J Oral Maxillofac Surg **73**(1): 22-29.
21. Eveleen. "Mensch-Körper." Retrieved 06.11.2017, from <https://de.depositphotos.com/38366325/stock-illustration-man-body.html>.
22. Ferraris, V. A., D. L. Davenport, S. P. Saha, P. C. Austin and J. B. Zwischenberger (2012). "Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room." Arch Surg **147**(1): 49-55.
23. Fichter, A. M., L. M. Ritschl, A. Rau, C. Schwarzer, A. von Bomhard, S. Wagenpfeil, K. D. Wolff and T. Mucke (2016). "Free flap rescue using an extracorporeal perfusion device." J Craniomaxillofac Surg **44**(12): 1889-1895.
24. Funk, D., J. Bohn, W. A. C. Mutch, T. Hayakawa and E. W. Buchel (2015). "Goal-directed fluid therapy for microvascular free flap reconstruction following mastectomy: A pilot study." Plastic Surgery **23**(4): 231-234.
25. Galesic, M. and M. Bosnjak (2009). "Effects of Questionnaire Length on Participation and Indicators of Response Quality in a Web Survey." Public Opinion Quarterly **73**(2): 349-360.
26. Gooneratne, H., B. Lalabekyan, S. Clarke and E. Burdett (2013). "Perioperative anaesthetic practice for head and neck free tissue transfer -- a UK national survey." Acta Anaesthesiol Scand **57**(10): 1293-1300.
27. Guye, M. L., C. Motamed, S. Chemam, N. Leymarie, S. Suria and G. Weil (2017). "Remote peripheral tissue oxygenation does not predict postoperative free

flap complications in complex head and neck cancer surgery: A prospective cohort study." Anaesth Crit Care Pain Med **36**(1): 27-31.

28. Haapio, E., I. Kinnunen, J. K. E. Airaksinen, H. Irjala and T. Kiviniemi (2017). "Excessive intravenous fluid therapy in head and neck cancer surgery." Head & Neck **39**(1): 37-41.

29. Hagau, N. and D. Longrois (2009). "Anesthesia for free vascularized tissue transfer." Microsurgery **29**(2): 161-167.

30. Hand, W. R., W. D. Stoll, M. D. McEvoy, J. R. McSwain, C. D. Sealy, J. M. Skoner, J. D. Hornig, P. A. Tennant, B. Wolf and T. A. Day (2016). "Intraoperative goal-directed hemodynamic management in free tissue transfer for head and neck cancer." Head Neck **38 Suppl 1**: E1974-1980.

31. Harris, L., D. Goldstein, S. Hofer and R. Gilbert (2012). "Impact of vasopressors on outcomes in head and neck free tissue transfer." Microsurgery **32**(1): 15-19.

32. Hatoko, M., T. Harashina, T. Inoue, I. Tanaka and K. Imai (1990). "Reconstruction of palate with radial forearm flap; a report of 3 cases." Br J Plast Surg **43**(3): 350-354.

33. Haughey, B. H., E. Wilson, L. Kluwe, J. Piccirillo, J. Fredrickson, D. Sessions and G. Spector (2001). "Free flap reconstruction of the head and neck: analysis of 241 cases." Otolaryngol Head Neck Surg **125**(1): 10-17.

34. Hidalgo, D. A. (1989). "Fibula free flap: a new method of mandible reconstruction." Plast Reconstr Surg **84**(1): 71-79.

35. Huckstadt, M., G. O. Hofmann, T. Mendel, R. Stuttmann and P. Hilbert-Carius (2016). "[Impairment of oxygenation of patients in surgical intensive care : Early symptom of severe sepsis]." Anaesthesist **65**(11): 832-840.

36. Jeong, E. C., S. Yoon and Y. H. Jung (2017). "Radial Forearm Osteocutaneous Free Flap for Reconstruction of Hard Palate With Alveolar Defect." J Craniofac Surg **28**(5): e438-e440.

37. Kelly, D. A., M. Reynolds, C. Crantford and I. A. Pestana (2014). "Impact of intraoperative vasopressor use in free tissue transfer for head, neck, and extremity reconstruction." Ann Plast Surg **72**(6): S135-138.

38. Khouri, R. K., B. C. Cooley, A. R. Kunselman, J. R. Landis, P. Yeramian, D. Ingram, N. Natarajan, C. O. Benes and C. Wallemark (1998). "A prospective study of microvascular free-flap surgery and outcome." Plast Reconstr Surg **102**(3): 711-721.

39. Kuchinke, W. and C. Ohmann (2003). "Elektronische klinische Studien: „eTrials“ werden zur Routine." Dtsch Arztebl International **100**(47): A-3081.

40. Lahtinen, S. L., J. H. Liisanantti, M. M. Poukkanen and P. A. Laurila (2017). "Goal-directed fluid management in free flap surgery for cancer of the head and neck." Minerva Anestesiol **83**(1): 59-68.

41. Lamblin, V., R. Favory, M. Boulo and D. Mathieu (2006). "Microcirculatory alterations induced by sedation in intensive care patients. Effects of midazolam alone and in association with sufentanil." Critical Care **10**(6): R176-R176.
42. Loeffelbein, D., L. M. Ritschl, F. D. Güll, M. Roth, K. D. Wolff and T. Mücke (2017). "Influence of possible predictor variables on the outcome of primary oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 392 consecutive cases at a single centre." Int J Oral Maxillofac Surg **46**(4): 413-421.
43. Loeffelbein, D. J., A. Julinek, K.-D. Wolff, E. Kochs, B. Haller and R. Haseneder (2016). "Perioperative risk factors for postoperative pulmonary complications after major oral and maxillofacial surgery with microvascular reconstruction: A retrospective analysis of 648 cases." Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery **44**(8): 952-957.
44. Lorenzetti, F., S. Suominen, E. Tukiainen, H. Kuokkanen, E. Suominen, J. Vuola and S. Asko-Seljavaara (2001). "Evaluation of blood flow in free microvascular flaps." J Reconstr Microsurg **17**(3): 163-167.
45. Lupei, M. I., J. G. Chipman, G. J. Beilman, S. C. Oancea and M. R. Konia (2014). "The association between ASA status and other risk stratification models on postoperative intensive care unit outcomes." Anesth Analg **118**(5): 989-994.
46. Monroe, M. M., S. B. Cannady, T. A. Ghanem, C. E. Swide and M. K. Wax (2011). "Safety of vasopressor use in head and neck microvascular reconstruction: a prospective observational study." Otolaryngol Head Neck Surg **144**(6): 877-882.
47. Mücke, T., L. M. Ritschl, M. Roth, F. D. Güll, A. Rau, S. Grill, M. R. Kesting, K.-D. Wolff and D. J. Loeffelbein (2016). "Predictors of free flap loss in the head and neck region: A four-year retrospective study with 451 microvascular transplants at a single centre." Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery **44**(9): 1292-1298.
48. Mühlbauer, W. O., R. R.; Hendl, E.; Stock, W. (1981). "[Treatment of neck contracture after burns with a free under arm flap]." Chirurg, Der **52**(10): 635-637.
49. Murphy, J. B. (1897). Resection of arteries and veins injured in continuity--end-to-end suture : experimental and clinical research / by J.B. Murphy. New York Publishers Printing Co.
50. Namdar, T., T. Bartscher, P. L. Stollwerck, P. Mailander and T. Lange (2010). "Complete free flap loss due to extensive hemodilution." Microsurgery **30**(3): 214-217.
51. NCBI - National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. (2017). "PubMed." Retrieved 20.10.2017, 2015-2017, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
52. Nelson, J. A., J. P. Fischer, R. Grover, P. Nelson, A. Au, J. M. Serletti and L. C. Wu (2017). "Intraoperative vasopressors and thrombotic complications in free flap breast reconstruction." J Plast Surg Hand Surg **51**(5): 336-341.
53. Patel, R. S., S. A. McCluskey, D. P. Goldstein, L. Minkovich, J. C. Irish, D. H. Brown, P. J. Gullane, J. E. Lipa and R. W. Gilbert (2010). "Clinicopathologic and therapeutic risk factors for perioperative complications and prolonged hospital stay in free flap reconstruction of the head and neck." Head & Neck **32**(10): 1345-1353.



54. Pohlenz, P., J. Klatt, G. Schon, M. Blessmann, L. Li and R. Schmelzle (2012). "Microvascular free flaps in head and neck surgery: complications and outcome of 1000 flaps." Int J Oral Maxillofac Surg **41**(6): 739-743.
55. R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria, R Foundation for Statistical Computing.
56. Raittinen, L., M. T. Kaariainen, J. F. Lopez, J. Pukander and J. Laranne (2016). "The Effect of Norepinephrine and Dopamine on Radial Forearm Flap Partial Tissue Oxygen Pressure and Microdialysate Metabolite Measurements: A Randomized Controlled Trial." Plast Reconstr Surg **137**(6): 1016e-1023e.
57. Rosner, B. (2011). Fundamentals of biostatistics.
58. R Studio Team (2012). Integrated Development for R. RStudio, Inc. Boston, MA.
59. Ruttman, T. G., M. F. James and J. F. Viljoen (1996). "Haemodilution induces a hypercoagulable state." Br J Anaesth **76**(3): 412-414.
60. Saklad, M. D. M. (1941). "Grading of Patients for Surgical Procedures." Anesthesiology **2**(3): 281-284.
61. Scholz, A., S. Pugh, M. Fardy, M. Shafik and J. E. Hall (2009). "The effect of dobutamine on blood flow of free tissue transfer flaps during head and neck reconstructive surgery\*." Anaesthesia **64**(10): 1089-1093.
62. Smetana, G. W., V. A. Lawrence, J. E. Cornell and P. American College of (2006). "Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians." Ann Intern Med **144**(8): 581-595.
63. Song, R., Y. Gao, Y. Song, Y. Yu and Y. Song (1982). "The forearm flap." Clin Plast Surg **9**(1): 21-26.
64. Turan, A., D. Yang, A. Bonilla, A. Shiba, D. I. Sessler, L. Saager and A. Kurz (2013). "Morbidity and mortality after massive transfusion in patients undergoing non-cardiac surgery." Can J Anaesth **60**(8): 761-770.
65. Vyas, K. and L. Wong (2014). "Intraoperative management of free flaps: current practice." Ann Plast Surg **72**(6): S220-223.
66. Weitz, J., K. Kreutzer, F. J. Bauer, K. D. Wolff, C. P. Nobis and M. R. Kesting (2015). "Sandwich flaps as a feasible solution for the management of huge mandibular composite tissue defects." J Craniomaxillofac Surg **43**(9): 1769-1775.
67. Wolff, K.-D., M. Follmann and A. Nast (2012). "The diagnosis and treatment of oral cavity cancer." Deutsches Arzteblatt International **109**(48): 829-835.
68. Wolff, K. D. (1998). "Indications for the vastus lateralis flap in oral and maxillofacial surgery." Br J Oral Maxillofac Surg **36**(5): 358-364.
69. Wolff, K. D. (2017). "New aspects in free flap surgery: Mini-perforator flaps and extracorporeal flap perfusion." J Stomatol Oral Maxillofac Surg **118**(4): 238-241.

70. Wolff, K. D. and A. Grundmann (1992). "The free vastus lateralis flap: an anatomic study with case reports." Plast Reconstr Surg **89**(3): 469-475; discussion 476-467.

71. Wolff, K. D. and F. Hölzle (2005). Raising of Microvascular Flaps: A Systematic Approach, Springer Berlin Heidelberg.

72. Wolff, K. D. and D. Stiller (1993). "Ischemia tolerance of free-muscle flaps: an NMR-spectroscopic study in the rat." Plast Reconstr Surg **91**(3): 485-491.

73. Yang, G. Y. (1978). "Forearm free skin flap transplantation." Natl Med J China **61**: 139-144.

74. Zallen, G., E. E. Moore, D. J. Ciesla, M. Brown, W. L. Biffi and C. C. Silliman (2000). "Stored red blood cells selectively activate human neutrophils to release IL-8 and secretory PLA2." Shock **13**(1): 29-33.

## 9. Publikationen

Vortrag am 05.10.2017 am European Day, Free English Presentations:

**Haemodynamic monitoring in head and neck cancer patients undergoing microvascular free-flap reconstruction.**

F. Güll

53<sup>rd</sup> Oral and Maxillofacial French Congress – Marseilles

Vortrag am 10.05.2018, freier wissenschaftlicher Vortrag:

**Perioperative Risikofaktoren bei Rekonstruktionen mit mikrovaskulären Transplantaten**

Florian Grill, Vojta Kadera, Klaus Dietrich Wolff, Denys Loeffelbein

68. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie/

39. Jahrestagung des Arbeitskreises für Oralpathologie und Oralmedizin - Bad Homburg

# Anhänge

## Fragebogen I

### Prospektive Erfassung perioperativer hämodynamischer Parameter

AG PD Dr. Dr. D. Loeffelbein, PD Dr. Dr. T. Mücke, F. Güll, MKG,  
Dr. V. Selenzow, Dr. M. Wasmaier, Dr. V. Kadera, Anästhesie

TEIL I präoperativ/Einleitung

erfasst von:

**Patienteninformation und OP-Informationen**

<b>[Patientenaufkleber]</b>		<b>Tumorentität:</b>
<b>Patienten ID</b>		<b>Klassifikation (cTNM):</b>
<b>Geb.-Datum</b>	<b>Alter:</b>	
<b>Größe:</b>		<b>Lokalisation:</b>
<b>Gewicht:</b>	<b>BMI:</b>	<b>Geplante Defektdeckung:</b>

**Komorbiditäten**

**ASA-Status: 1      2      3**

vorbestehende pulmonale Erkrankungen (inkl. Schlafapnoe).....	NEIN	JA	
stattgehabte broncho/pneumon. Ereignisse .....	NEIN	JA	
vorbestehende kardiale Erkrankungen .....	NEIN	JA	
vorbestehende zerebrovaskuläre Erkrankung.....	NEIN	JA	
Refluxbeschwerden.....	NEIN	JA	
Diabetes.....	NEIN	JA	
	Typ I	Typ II	....anderer
Rauchen aktuell.....	NEIN	JA	...→ pack years
C2-Abusus.....	NEIN	JA	aktuell
Stattgehabte Massentransfusionen?.....	NEIN	JA	
Größere Operationen erinnerlich?.....	NEIN	JA	
Tumor/Karzinom in der Vorgeschichte?.....	NEIN	JA	
Z.n. Chemotherapie/Bestrahlung.....	NEIN	JA	
Stattgehabter Lappenversuch/mikrochirurgische OP ?.....	NEIN	JA	
Tumorrezidiv?.....	NEIN	JA	

**Laborparameter**

<b>Bitte extra veranlassen:</b>	
→ Serumalbumin	Harnstoff
→ Leberparameter GPT      γGT	Kreatinin
→ BGA	Gerinnung: Quick                      PTT
	Hb

**Voruntersuchungen**

- prä-OP EKG (normal oder wesentliche Pathologie)  
\_\_\_\_\_
- Kardiale Diagnostik (Herz-Echo, Herz-Katheter, Myokard-Szintigraphie, etc.)  
\_\_\_\_\_
- prä-OP Lungen-Funktionstest (wenn vorhanden: FEV1, VC)  
\_\_\_\_\_
- Röntgen-Thorax-Befund  
(Stauungszeichen/Kalibersprung/prominenter Pulmonalisbogen,  
Rechtsherzvergrößerung, Infiltrate, etc.)  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Medikamentenanamnese präoperativ**

---

---

---

---

---

---

**Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!!! 😊**

Fragebogen II

Prospektive Erfassung perioperativer hämodynamischer Parameter

AG PD Dr. Dr. D. Loeffelbein, PD Dr. Dr. T. Mücke, F. Güll, MKG,  
Dr. V. Selenzow, Dr. M. Wasmaier, Dr. V. Kadera, Anästhesie

TEIL II Einleitung/OP erfasst von:

Patienteninformation und OP-Informationen

[Patientenaufkleber]

Tumorentität:

Patienten ID

Defektdeckung:

Geb.-Datum

Alter:

Größe (cm):

Gewicht (kg):

Anästhesie

Intubation: konventionell fiberoptisch Videolaryngoskop  
Zwischenbeatmung: NEIN JA Wie lange (min.)?

	vor der Einleitung		Einleitung		Tracheotomie	
	Zeit (Beginn)	:	Zeit (Beginn)	:	Zeit (Beginn)	:
Kreislauf	Blutdruck	mmHg	Blutdruck	mmHg	Blutdruck	mmHg
	HF	/min	HF	/min	HF	/min
	SpO2	%	SpO2	%	SpO2	%
	niedrigster Blutdruck	mmHg	niedrigster Blutdruck	mmHg	niedrigster Blutdruck	mmHg
	höchste HF	/min	höchste HF	/min	höchste HF	/min
Medikamente	Akrinor	ml	Akrinor	ml	Akrinor	ml
	NA Bolus	µg	NA Bolus	µg	NA Bolus	µg
	Noradrenalin	µg/kg/min	Noradrenalin	µg/kg/min	Noradrenalin	µg/kg/min
	Dobutamin	µg/kg/min	Dobutamin	µg/kg/min	Dobutamin	µg/kg/min
	Adrenalin	µg/kg/min	Adrenalin	µg/kg/min	Adrenalin	µg/kg/min
	Andere		Andere		Andere	
Infusionen	RiAc	ml	RiAc	ml	RiAc	ml
	Gelatine	ml	Gelatine	ml	Gelatine	ml
	Albumin	g	Albumin	g	Albumin	g
	EK	TU	EK	TU	EK	TU
	FFP	TU	FFP	TU	FFP	TU
	TK	TU	TK	TU	TK	TU
	Andere		Andere		Andere	
Beatmung	Beatmungsmodus		Beatmungsmodus		Beatmungsmodus	
	FiO2	%	FiO2	%	FiO2	%
	AZV	ml	AZV	ml	AZV	ml
	Atemfrequenz	/min	Atemfrequenz	/min	Atemfrequenz	/min
	PAW Peak	mbar	PAW Peak	mbar	PAW Peak	mbar
	PAW Peep	mbar	PAW Peep	mbar	PAW Peep	mbar
	Compliance	ml/mbar	Compliance	ml/mbar	Compliance	ml/mbar
	CO2	mmHg	CO2	mmHg	CO2	mmHg
	BGA CO2	mmHg	BGA CO2	mmHg	BGA CO2	mmHg
	BGA pO2	mmHg	BGA pO2	mmHg	BGA pO2	mmHg
	pH		pH		pH	
	Glucose	mg/dl	Glucose	mg/dl	Glucose	mg/dl

# Anhänge

	Neck-Dissection		Lappenhebung		Tumorresektion	
	Zeit (Beginn)	:	Zeit (Beginn)	:	Zeit (Beginn)	:
<b>Kreislauf</b>	Blutdruck	mmHg	Blutdruck	mmHg	Blutdruck	mmHg
	HF	/min	HF	/min	HF	/min
	SpO2	%	SpO2	%	SpO2	%
	niedrigster Blutdruck	mmHg	niedrigster Blutdruck	mmHg	niedrigster Blutdruck	mmHg
	höchste HF	/min	höchste HF	/min	höchste HF	/min
<b>Medikamente</b>	Akrinor	ml	Akrinor	ml	Akrinor	ml
	NA Bolus	µg	NA Bolus	µg	NA Bolus	µg
	Noradrenalin	µg/kg/min	Noradrenalin	µg/kg/min	Noradrenalin	µg/kg/min
	Dobutamin	µg/kg/min	Dobutamin	µg/kg/min	Dobutamin	µg/kg/min
	Adrenalin	µg/kg/min	Adrenalin	µg/kg/min	Adrenalin	µg/kg/min
Andere		Andere		Andere		
<b>Infusionen</b>	RiAc	ml	RiAc	ml	RiAc	ml
	Gelatine	ml	Gelatine	ml	Gelatine	ml
	Albumin	g	Albumin	g	Albumin	g
	EK	TU	EK	TU	EK	TU
	FFP	TU	FFP	TU	FFP	TU
	TK	TU	TK	TU	TK	TU
	Andere		Andere		Andere	
<b>Beatmung</b>	Beatmungsmodus		Beatmungsmodus		Beatmungsmodus	
	FiO2	%	FiO2	%	FiO2	%
	AZV	ml	AZV	ml	AZV	ml
	Atemfrequenz	/min	Atemfrequenz	/min	Atemfrequenz	/min
	PAW Peak	mbar	PAW Peak	mbar	PAW Peak	mbar
	PAW Peep	mbar	PAW Peep	mbar	PAW Peep	mbar
	Compliance	ml/mbar	Compliance	ml/mbar	Compliance	ml/mbar
	CO2	mmHg	CO2	mmHg	CO2	mmHg
	BGA CO2	mmHg	BGA CO2	mmHg	BGA CO2	mmHg
	BGA pO2	mmHg	BGA pO2	mmHg	BGA pO2	mmHg
pH		pH		pH		
Glucose	mg/dl	Glucose	mg/dl	Glucose	mg/dl	
	<b>Gefäßanastomose</b>		<b>Rekonstruktion</b>		<b>Nach OP</b>	
<b>Kreislauf</b>	Zeit (Beginn)	:	Zeit (Beginn)	:	Gab es sonstige Komplikationen/erschwerte Bedingungen für das OP-Team? (Gefäßspasmen, Gefäßverletzungen) OP-Zeit? <b>NEIN JA</b> <b>welche?</b>	
	Blutdruck	mmHg	Blutdruck	mmHg		
	HF	/min	HF	/min		
	SpO2	%	SpO2	%		
	niedrigster Blutdruck	mmHg	niedrigster Blutdruck	mmHg		
höchste HF	/min	höchste HF	/min			
<b>Medikamente</b>	Akrinor	ml	Akrinor	ml	<b>Schwierigkeit der Anlage der Magensonde (leicht bis schwer):</b> leicht 1 2 3 4 5 schwer	
	NA Bolus	µg	NA Bolus	µg		
	Noradrenalin	µg/kg/min	Noradrenalin	µg/kg/min		
	Dobutamin	µg/kg/min	Dobutamin	µg/kg/min		
	Adrenalin	µg/kg/min	Adrenalin	µg/kg/min		
Andere		Andere				
<b>Infusionen</b>	RiAc	ml	RiAc	ml	Risiken während des Transportes: NEIN JA welche (z.B. Hypotonie, inadäquate Manipulation am Kopf)? _____	
	Gelatine	ml	Gelatine	ml		
	Albumin	g	Albumin	g		
	EK	TU	EK	TU		
	FFP	TU	FFP	TU		
	TK	TU	TK	TU		
Andere		Andere				
<b>Beatmung</b>	Beatmungsmodus		Beatmungsmodus		Vielen Dank für Ihre Mithilfe! ☺	
	FiO2	%	FiO2	%		
	AZV	ml	AZV	ml		
	Atemfrequenz	/min	Atemfrequenz	/min		
	PAW Peak	mbar	PAW Peak	mbar		
	PAW Peep	mbar	PAW Peep	mbar		
	Compliance	ml/mbar	Compliance	ml/mbar		
	CO2	mmHg	CO2	mmHg		
	BGA CO2	mmHg	BGA CO2	mmHg		
	BGA pO2	mmHg	BGA pO2	mmHg		
pH		pH				
Glucose	mg/dl	Glucose	mg/dl			

**Fragebogen III**

**Prospektive Erfassung perioperativer hämodynamischer Parameter**

**AG PD Dr. Dr. D. Loeffelbein, PD Dr. Dr. T. Mücke, F. Güll, MKG,  
Dr. V. Selenzow, Dr. M. Wasmaier, Dr. V. Kadera, Anästhesie  
TEIL III Aufwachraum / Intensiv erfasst von:**

[Patientenaufkleber]	Aufnahme AWR/Intensiv (Datum/Uhrzeit):
Patienten ID	Verlegung auf Station (Datum/Uhrzeit)
Geb.- Datum	Alter:

**PACU/Intensivstation**

Dauer der Beatmung (Stunden)  
Sind Komplikationen aufgetreten?.....NEIN JA

Wenn ja welche? Wann?  
Wann Spontanatmung eingesetzt (nach Dokumentationsbogen) ....

Wann wieder ansprechbar? .....

Nicht-invasive Beatmung (NIV) (Stunden) .....

SIRS.....NEIN JA

Inhalative Medikamente.....NEIN JA welche, Menge?.....  
Bronchospasmolytika.....NEIN JA welche, Menge?.....

	Abend	Folgetag Verlegung auf Station
	Zeit (Beginn) :	Zeit (Beginn) :
Kreislauf	Blutdruck mmHg	Blutdruck mmHg
	HF /min	HF /min
	SpO2 %	SpO2 %
	niedrigster Blutdruck mmHg	niedrigster Blutdruck mmHg
	/min	höchste HF /min
Medikamente	Akrinor ml	Akrinor ml
	NA Bolus µg	NA Bolus µg
	Noradrenalin µg/kg/min	Noradrenalin µg/kg/min
	Dobutamin µg/kg/min	Dobutamin µg/kg/min
	Adrenalin µg/kg/min	Adrenalin µg/kg/min
	Andere	Andere
Infusionen	RiAc ml	RiAc ml
	Gelatine ml	Gelatine ml
Bitte Summe	Albumin g	Albumin g
	EK TU	EK TU
	FFP TU	FFP TU
	TK TU	TK TU
	Andere	Andere
Beatmung	Beatmungsmodus	Beatmungsmodus
	FIO2 %	spO2 %
	AZV ml	O2-Gabe ml/min
	Atemfrequenz /min	Bitte ausfüllen!
	PAW Peak mbar	BGA CO2 mmHg
	PAW Peep mbar	BGA pO2 mmHg
	CO2 mmHg	pH
	BGA CO2 mmHg	Glucose mg/dl
	BGA pO2 mmHg	
	pH	
	Glucose mg/dl	

**Gab es Komplikationen? Welche? \_\_\_\_\_**  
**Bitte Zeitpunkt CPAP \_\_\_\_\_ Spontanatmung \_\_\_\_\_**  
**Sondenernährung? NEIN JA \_\_\_\_\_ ml**



**Fragebogen IV**

**Prospektive Erfassung perioperativer hämodynamischer Parameter**

**AG PD Dr. Dr. D. Loeffelbein, PD Dr. Dr. T. Mücke, F. Güll, MKG,  
Dr. V. Selenzow, Dr. M. Wasmaier, Dr. V. Kadera, Anästhesie**

**TEIL IV stationärer Aufenthalt erfasst von:**

**Patienteninformation und OP-Informationen**

[Patientenaufkleber]	Aufnahme Station (Datum/Uhrzeit)
Patienten ID	Entlassung Station (Datum/Uhrzeit)
Geb.-Datum	OP-Datum
Alter:	Rückverlagerung von PACU/ICU

**verlängerter PACU/ICU Aufenthalt? (>1 Tag) NEIN JA (>1 Tag)**

**Verlegung zurück auf Intensiv? NEIN JA → bitte dann neuen TEIL III-Fragebogen**

**Komplikationen Kardial**

**Kardiale (Insuffizienz) oder sonstige kardiale Komplikationen?.....NEIN JA**

**Komplikationen Pulmonal**

**Pneumonie.....NEIN JA wenn ja, wann diagnostiziert?**

**Pulmonalödem.....NEIN JA wenn ja, wann diagnostiziert?**

**Lungenembolie.....NEIN JA wenn ja, wann diagnostiziert?**

**Bronchospasmus.....NEIN JA wenn ja, wann diagnostiziert?**

**Komplikationen Transplantat**

**Transplantatversagen...NEIN JA (wenn ja, innerhalb welches Zeitraums?)**

**Gegenmaßnahmen: Teilabtragung.....NEIN JA**

Blutegel.....NEIN JA  
ASS-Gabe.....NEIN JA  
Sonstige Maßnahmen...NEIN JA

**Revision**.....NEIN JA **wenn ja**, Datum/Uhrzeit

Anmerkungen: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Komplikationen (Sonstige)**

Zerebrovaskuläre Komplikationen (Insult, Thrombose)  
NEIN JA **wenn ja**, wann diagnostiziert?

Wundheilungsstörungen (primäres OP-Gebietes und Donor-Sites)  
NEIN JA **wenn ja**, wann diagnostiziert?

Renale Komplikationen (z.B. Niereninsuffizienz)  
NEIN JA **wenn ja**, wann diagnostiziert?  
Welche Laborwerte waren auffällig?

Hepatische Komplikationen (z.B. Leberinsuffizienz)  
NEIN JA **wenn ja**, wann diagnostiziert?  
Welche Laborparameter waren auffällig?

Fragebogen Aufwachraum

**Volumengabe auf Station**

**Standard-Volumengaben?** (1148ml SMOVkabiven® + 1000ml Ringer®Ac / 24h) **JA** **NEIN**

Abweichungen vom Standard-Volumengaben – bei zusätzlichen Gaben:

<b>Volumenart (bitte ankreuzen)</b>	NaCl	NaCl	NaCl	NaCl	NaCl	NaCl
	Ringer Ac	Ringer Ac	Ringer Ac	Ringer Ac	Ringer Ac	Ringer Ac
	FFP	FFP	FFP	FFP	FFP	FFP
	EK	EK	EK	EK	EK	EK
	TK	TK	TK	TK	TK	TK
	Sonstiges welche	Sonstiges welche	Sonstiges welche	Sonstiges welche	Sonstiges welche	Sonstiges welche
<b>Uhrzeit</b>						
<b>Anzahl/Menge (ml)</b>						
<b>Über Magensonde?</b>	NEIN JA <b>Wenn ja: bitte in Tabelle Magensonde!</b>	NEIN JA <b>Wenn ja: bitte in Tabelle Magensonde!</b>	NEIN JA <b>Wenn ja: bitte in Tabelle Magensonde!</b>	NEIN JA <b>Wenn ja: bitte in Tabelle Magensonde!</b>	NEIN JA <b>Wenn ja: bitte in Tabelle Magensonde!</b>	NEIN JA <b>Wenn ja: bitte in Tabelle Magensonde!</b>
<b>Anlass</b>	Blutung	Blutung	Blutung	Blutung	Blutung	Blutung
	Volumenmangel	Volumenmangel	Volumenmangel	Volumenmangel	Volumenmangel	Volumenmangel
	Medikamente Welches?	Medikamente Welches?	Medikamente Welches?	Medikamente Welches?	Medikamente Welches?	Medikamente Welches?
	Reflektorisch	Reflektorisch	Reflektorisch	Reflektorisch	Reflektorisch	Reflektorisch
	Sonstiges	Sonstiges	Sonstiges	Sonstiges	Sonstiges	Sonstiges

Magensonde – bitte nur **Abweichungen vom Standardregime** hier eintragen

Zeitpunkt 1. Beschickung (Datum/Uhrzeit)							
Volumen (falls zusätzlich zu den bereits angegebenen)	Datum/Uhrzeit:  Volumenart:	Datum/Uhrzeit:  Volumenart:	Datum/Uhrzeit:  Volumenart:	Datum/Uhrzeit:  Volumenart:	Datum/Uhrzeit:  Volumenart:	Datum/Uhrzeit:  Volumenart:	Datum/Uhrzeit:  Volumenart:

**Sonstige Angaben oder Anmerkungen?**

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung! ☺

## Danksagung

Für das Zustandekommen dieser Arbeit bedanke ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Dr. Denys Loeffelbein. Besonderer Dank gilt auch für die großartige und freundliche Unterstützung während meiner mund-kiefer-gesichtschirurgischen Ausbildung und weit darüber hinaus.

Ich bedanke mich bei meinem Chef, Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff für die zur Verfügung gestellten Mittel und Ressourcen, sowie die Möglichkeit, in der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie zu promovieren.

Großer Dank gilt ebenfalls meinem Mentor Herrn Prof. Dr. Güralp Ceyhan, der stets ein offenes Ohr und guten Rat für mich hatte und mir damit große Unterstützung zukommen ließ.

Für die tatkräftige Unterstützung bei jeglichen Fragen möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Dr. Thomas Mücke bedanken. Besonders herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. Vojta Kadera für die Hilfestellung in anästhesiologischen Fragen sowie für die Beratung hinsichtlich Studiendesign und Durchführung der Studie. Für die reibungslose Zusammenarbeit, ohne die die Datenerfassung nicht möglich gewesen wäre, bedanke ich mich bei Frau Dr. Maria Wasmaier, sowie dem gesamten Team der Anästhesiologie im Operationssaal und Aufwachraum. Ich bedanke mich darüber hinaus bei unserem MKG-Team – meinen Kollegen samt OP- und Stationspflegeteam, die mir bei der Durchführung dieser Studie tatkräftig zur Seite standen.

Besonderer Dank gilt den Patientinnen und Patienten für das Vertrauen, welches sie in uns gesetzt haben und für ihre Teilnahme an dieser Studie.

Meinen Mitstudierenden der Zahnmedizin möchte ich für die Unterstützung und den Teamgeist danken, denn ohne diese beiden Komponenten wäre eine Forschungsarbeit neben dem Studium nicht so reibungslos durchführbar. Im Besonderen möchte ich an dieser Stelle Herrn Dr. Christopher-Philipp Nobis und Herrn Maximilian Roth nennen.

Ich bedanke mich bei meinem Freundeskreis für die stets motivierenden und ermutigenden Worte.

Ich möchte mich darüber hinaus bei meinem stipendiatischen Förderwerk, der Friedrich-Naumann-Stiftung für die Freiheit, für die große Unterstützung während den zwei Studiengängen bedanken. Besonderer Dank gilt dabei meinen Vertrauensdozentinnen Frau Prof. Dr. Sabine Stengel-Rutkowski und Frau Anne Batisweiler. Ein herzliches und großes Dankeschön möchte ich an Frau Nicole

Jagodschinski für ihre Unterstützung und Hilfestellung bei jeglichen Fragen während des Stipendiums aussprechen.

Ich danke meinen Eltern, insbesondere meinem Vater und meiner Schwester, durch die ich auch bei meinem Zweitstudium bedingungslosen Rückhalt und Unterstützung erfahren habe. Ihr seid immer für mich da und steht mir mit Rat und Tat zur Seite.

Meiner Mutter danke ich für ihre lebenslange Fürsorge für uns. Ich weiß, dass Du auch bei dieser Arbeit in Gedanken anwesend warst.

Zum Schluss möchte ich meiner Frau Sonja danken. Danke nicht nur für Deine statistische Beratung, sondern besonders für Deine stets warmherzige und liebevolle Unterstützung in allen Lebenslagen.

*Gehen, sich bewegen, auf einen Berg steigen und wieder absteigen – das ist eine Parallele zum Leben. So gesehen hat der Berg große Symbolkraft und Bedeutung.*

*- Peter Haberler*