

**Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff)**

**Der Einfluss von präoperativen onkologischen Behandlungen auf den Erfolg von
mikrochirurgischem Gewebetransfer**

Andreas Ljubic

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Zahnheilkunde genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.- Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff
2. Priv.- Doz. Dr. Dr. A. Kolk

Die Dissertation wurde am 30.11.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.05.2013 angenommen.

Teile der Arbeit wurden vorgetragen bzw. veröffentlicht in:

1. Mücke T, Hölzle F, Loeffelbein DJ, Ljubic A, Kesting MR, Wolff KD, Mitchell DA
Maxillary Reconstruction using microvascular free flaps
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011 Jan;111(1):51-7.

2. Mücke T, Rau A, Weitz J, Ljubic A, Rohleder N, Wolff KD, Mitchell DA, Kesting MR.
Influence of irradiation and oncologic surgery on head and neck microsurgical reconstructions.
Oral Oncol. 2012 Apr;48(4):367-71.

3. T. Mücke, A. Rau, A. Ljubic, A. Fichter, N. Rohleder, K.D. Wolff, M. Kesting.
Der Einfluss von präoperativen onkologischen Behandlungen auf den Erfolg von mikrochirurgischem Gewebetransfer
62. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), Freiburg, Deutschland, 2012, 31. Mai

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	6
1. EINLEITUNG	7
1.1. TUMOREN DER MUNDHÖHLE	7
1.2. BEHANDLUNG VON TUMOREN IN DER MUNDHÖHLE	8
1.2.1. CHIRURGIE	8
1.2.2. RADIATIO-THERAPIE	11
1.2.3. CHEMOTHERAPIE	12
1.2.4. WEITERE THERAPIEN.....	13
1.3. REKONSTRUKTIVE CHIRURGIE	14
1.3.1. Geschichte der Lappenchirurgie.....	15
1.4. Mikrochirurgische Gewebetransplantate	19
1.4.1. Radialislappen	19
1.4.2. Perforans Transplantat	21
1.4.3. ALT - Transplantat.....	23
1.5. Lappenarten für Defekte mit Knochenbeteiligung	24
1.5.1. Beckenkammtransplantat	24
1.5.2. Fibulatransplantat	25
2. Patienten und Methoden.....	28
2.1. Untersuchungskollektiv	28
2.2. Untersuchungsmethoden	28
2.2.1. Untersuchte Parameter	29
2.2.2. Statistische Auswertung	30
3. ERGEBNISSE	31
3.1. Deskriptive Statistik.....	31
3.1.1. Demographie der Patientenkohorte.....	31
3.1.2. Verteilung der Krankendaten	32
3.1.2.1. ASA-Scores	32
3.1.2.2. Gründe für mikrochirurgische Rekonstruktionen.....	32
3.1.2.3. Defektregionen	33
3.1.2.4. Verwendete Gewebetransplantate	34

3.1.2.5. Anschlussgefäße	35
3.1.2.6. Gruppenverteilung der Patienten nach Vorbehandlungen.....	36
3.1.2.7. Operationsdaten	37
3.1.2.8. Komplikationsraten	38
3.1.2.9. Analyse von Einflussfaktoren für den Transplantaterfolg.....	41
3.1.2.10. Vergleich der knöchernen Gewebetransplantate.....	45
4. DISKUSSION	50
5. Zusammenfassung	57
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	58
7. CURRICULUM VITAE	69
8. DANKSAGUNG	70

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
M.	Musculus
V.	Vena
Vv.	Venae

1. EINLEITUNG

1.1. TUMOREN DER MUNDHÖHLE

Tumoren der Mundhöhle stellen die Mehrheit der Neoplasmen im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich dar. Das Plattenepithelkarzinom stellt die häufigste Tumorentität in dieser Gruppe dar und weist eine Prävalenz von 5% auf (Cunningham *et al.* 1986). Weltweit ist das Plattenepithelkarzinom eines der häufigsten Tumormanifestationen und steht an sechster Stelle der häufigsten Tumorformen. Jährlich erkranken weltweit ca. 200000 Patienten an dieser Tumorform (Cunningham *et al.* 1986). Die Tumoren kommen vor allem bei Patienten im mittleren bis höheren Lebensalter vor und werden durch Risikofaktoren wie der Konsum von Tabak und Alkohol, einseitiger Ernährung, sowie Infektionen in der Mundhöhle begünstigt (Abb. 1) (Hibbert *et al.* 1983; Cunningham *et al.* 1986; Levy *et al.* 1991; Chang *et al.* 2004; Mücke *et al.* 2009).

Bei der Entstehung von Karzinomen spielen insbesondere Präkanzerosen, die durch die oben genannten exogenen sowie durch endogene Noxen entstehen, eine Rolle (Girod *et al.* 1998; Jones 1998; McKaig *et al.* 1998; Jang *et al.* 2001; Melrose 2001; Gillenwater *et al.* 2006; McCullough und Farah 2008). Problematisch ist in diesem Zusammenhang insbesondere die Früherkennung von Karzinomen sowie der Präkanzerosen (Gillenwater *et al.* 2006; Baykul *et al.* 2010). Die Diagnosestellung wird häufig verzögert,



Abbildung 1. Darstellung eines Plattenepithelkarzinoms mit Infiltration des Unterkiefers in der Frontzahnregion.

sodass viele Patienten eine fortgeschrittene Tumorerkrankung aufweisen (Kademani 2007; Baykul *et al.* 2010). Des Weiteren hängt das Wachstumsverhalten zum einen von der spezifischen Tumorbilologie jedoch auch von den vorhandenen Risikofaktoren ab. Die Tumorbilologie, wird insbesondere von verschiedenen genetischen Faktoren bestimmt (z. B. P53 - Genmutation) jedoch auch von der Immunitätslage, Alter und Geschlecht (Levy *et al.* 1991; Jones 1998; McKaig *et al.* 1998; Forastiere *et al.* 2001;

Melrose 2001; Chang *et al.* 2004; D'Souza *et al.* 2007; McCullough und Farah 2008). Während der Tabak - und Alkoholkonsum die Hauptrisikofaktoren darstellen und das synchrone Vorhandensein beider Faktoren eine Wirkungspotenzierung erzeugt, gibt es jedoch individuelle Unterschiede bezüglich der Entstehung von Karzinomen bei Patienten. Problematisch in diesem Zusammenhang ist vor allem die Beseitigung der Risikofaktoren bei Patienten mit bestehenden Präkanzerosen als auch bei manifesten Tumorerkrankungen (Abb. 2). Daher ist die Rezidivquote bei der beschriebenen Patientenklientel bei 25% - 50 % sehr hoch (Shah und Lydiatt 1995; Greenlee *et al.* 2000; Carvalho *et al.* 2005; Aksu *et al.* 2006; Mücke *et al.* 2009; Shah und Gil 2009).

1.2 BEHANDLUNG VON TUMOREN IN DER MUNDHÖHLE

Die Behandlung der Wahl stellt trotz der Entwicklung verschiedenster neuartiger Behandlungsmethoden und der Verbesserung von Strahlentherapien und Chemotherapeutika weiterhin die chirurgische radikale Tumorsektion dar. Somit stellt bis heute in der Therapie des Plattenepithelkarzinoms in der Mundhöhle die radikale und komplette Entfernung des Tumors einen der wichtigsten prognostischen Faktoren dar (Shah und Lydiatt 1995; Shah und Gil 2009). Die zusätzliche Anwendung adjuvanter Therapiemaßnahmen ist jedoch wesentlicher Bestandteil der aktuellen Tumorthherapie (Pignon *et al.* 2000; Koo *et al.* 2006; van der Schroeff und Baatenburg de Jong 2008).



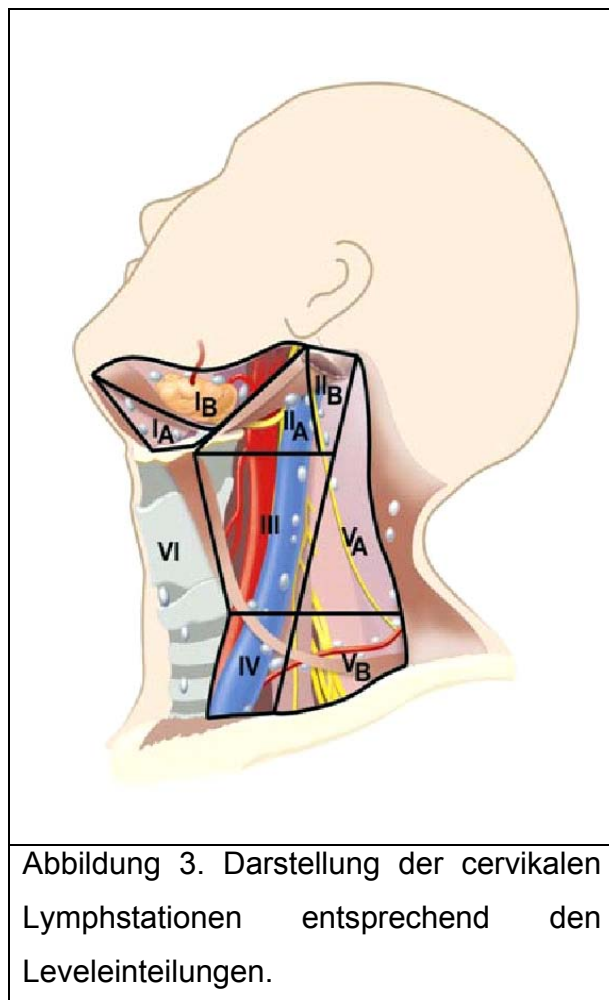
Abbildung 2. Darstellung eines Plattenepithelkarzinoms auf der Basis einer langjährigen Leukoplakie entstanden.

1.2.1 CHIRURGIE

Ist ein chirurgisch kuratives Behandlungskonzept möglich, so ist diese Therapieform Behandlung der Wahl von Primärtumoren, sowie bei der Behandlung von Lokalrezidiven (Shah und Lydiatt 1995; Forastiere *et al.* 2001; Koo *et al.* 2006; Kademani 2007; Liu *et*

al. 2007; Mücke *et al.* 2009; Shah und Gil 2009; Mücke *et al.* 2010b). Bei der radikalen Tumorresektion spielt die Einhaltung eines Sicherheitsabstandes eine große Rolle. Dieser sollte bei Mundhöhlenkarzinomen mindestens 0,5 - 1 cm betragen und wird histographisch beurteilt (Loree und Strong 1990; Shah und Gil 2009). Dem intraoperativen Schnellschnitt kommt hierbei eine wesentliche Rolle zu. Zusätzlich wird dieser jedoch auch in einer definitiven histopathologischen Beurteilung des Resektionspräparates bestimmt. Neben der Resektion der Tumoren wird eine Lymphknotenausräumung der zervikalen Lymphabstromgebiete vorgenommen (Shah und Gil 2009). Hier wird zwischen der selektiven Lymphknotenextirpation, der supraomohyoidalen Lymphknotenausräumung, die auch als funktionell modifizierte Neck Dissection bezeichnet wird und der klassisch radikalen Neck Dissection unterschieden. Die Lokalisation, die Größe, der Infiltrationsgrad des Primärtumors sowie das Vorhandensein möglicher oder gesicherter Lymphknotenmetastasen entscheiden über die Art der Lymphknotenausräumung (Shah und Gil 2009). Neben dem Allgemeinzustand des Patienten, müssen die spezifischen Nebenwirkungen einer Neck Dissection in die Entscheidung der Therapieausdehnung mit einbezogen werden (van Bokhorst-de van der *et al.* 1999; Shah und Gil 2009). Die Durchführung einer Neck Dissection wird bei den Patienten entsprechend den Leveln I-III auf der ipsilateralen Seite des Tumorgeschehens durchgeführt (Abb. 3) und bei Vorhandensein von Metastasen innerhalb der Lymphknoten auf die Gegenseite und nachfolgenden Lymphknotenstationen extendiert (Abb. 4).

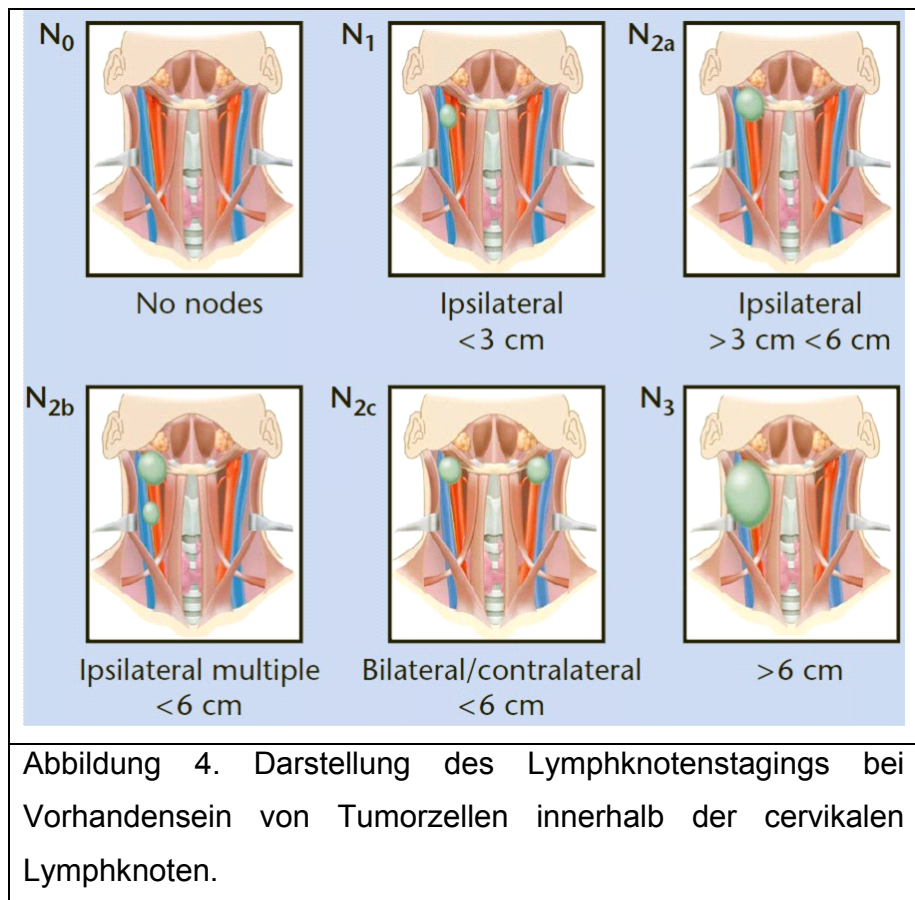
Bei Patienten mit einem lokalen oder lokoregionärem Rezidiv spielt die vorhergehende Lymphknotenausräumung eine besondere Rolle (Koo *et al.* 2006; Hanasono *et al.* 2009). Bei diesen Patienten wird auf eine Neck Dissection in Form einer funktionell- modifizierten oder einer radikalen Neck Dissection zurückgegriffen (Shah und Lydiatt 1995; Shah und Gil 2009). Auch die vorhergehende Durchführung adjuvanter oder neoadjuvanter Therapien beeinflusst die Tumortherapie durch spezifische Veränderungen im Kopf-Hals-Bereich (Kiener *et al.* 1991; Bengtson *et al.* 1993; Epstein *et al.* 1999; Klug *et al.* 2006; Bourget *et al.* 2011; Mücke *et al.* 2011). Ein wichtiger Bestandteil der chirurgischen Therapie stellt heute die rekonstruktive und



damit funktionelle und ästhetische Rekonstruktion wichtiger Strukturen der Mundhöhle dar (Shah und Gil 2009; Mücke *et al.* 2010b; Bourget *et al.* 2011). Hierbei werden die durch die Tumorinvasion zerstörten Areale durch verschiedenste Gewebetransplantate rekonstruiert, um eine entsprechende Rehabilitation des Patienten zu ermöglichen. Auf die verschiedenen Gewebetransplantate wird an späterer Stelle genauer eingegangen.

1.2.2. RADIATIONSTHERAPIE

Neben der chirurgischen Therapie ist die Bestrahlung ein unverzichtbarer Bestandteil bei der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms. Es besteht dabei die Option einer neoadjuvanten, definitiven oder adjuvanten Radiationstherapie (Kiener *et al.* 1991; Bengtson *et al.* 1993;



Ding *et al.* 2005; Lin *et al.* 2005; Klug *et al.* 2006; Mücke *et al.* 2011). Das Ansprechen des Mundhöhlenkarzinoms wird von verschiedenen Faktoren des Tumors beeinflusst. Neben verschiedenen DNA-Repair Mechanismen, die die biologische Eigenschaft der Tumorzellen beeinflussen, spielt der Sauerstoffpartialdruck im Tumorgewebe sowie dem vorhandenen Tumolvolumen bei der Behandlung durch ionisierende Strahlung eine besondere Rolle (Gonzalez-Moles *et al.* 2002; Kunkel *et al.* 2003; Bernier *et al.* 2004; Cooper *et al.* 2004; Ding *et al.* 2005). Die Tumorkontrolle und Heilung der Mundhöhlenkarzinome ist von der applizierten Strahlendosis abhängig. Je nach vorhandener Tumorentität und histologischer Differenzierung werden Strahlendosen von 45 - 70 GY appliziert. Da jedoch die Tumordosis eine Vielzahl von Nebenwirkungen verursachen kann, wird durch deren Applikation auch eine Einschränkung der Lebensqualität der Patienten im Kopf-Hals-Bereich verursacht (Forastiere *et al.* 2001; Arraras Urdaniz *et al.* 2005; Ding *et al.* 2005; Lin *et al.* 2005; Mücke *et al.* 2012a). Obgleich die Organe in diesem Bereich erhalten werden wird deren Funktion durch

verschiedenste spezifische strahlenbiologische Veränderung eingeschränkt (Karvonen-Gutierrez *et al.* 2008; Mücke *et al.* 2012a). Akute Nebenwirkungen stellen neben der Mukositis, Xerostomie, Strahlenkaries, Dysphagie und Schmerzen dar (Chambers *et al.* 2004). Spätfolgen sind starke Fibrosierungen der Haut, Unterhaut, Muskulatur sowie der Gefäße, die bis zu einer entzündlichen Osteoradionekrose führen können (Archibald *et al.* 1986; Thorn *et al.* 2000). Diese Veränderungen beeinflussen bei Patienten mit lokalen oder lokoregionären Rezidiven die weitere Therapie sehr stark. Durch die strahlenspezifischen Veränderungen ist eine chirurgische Therapie der Rezidive sehr erschwert möglich und erfordert eine dezidierte präoperative Planung sowie Ausdehnung der notwendigen Diagnostika (Hanasono *et al.* 2009; Bourget *et al.* 2011). Da im Rahmen vorhergehender chirurgischer Behandlungen und strahlentherapeutischer Therapien die lokale Anatomie im Kopf-Hals-Bereich stark verändert wird, ist die erneute Therapie individuell und durch das Einbringen von hoher chirurgischer Expertise notwendig (Hanasono *et al.* 2009; Bourget *et al.* 2011). Bei der Durchführung von Bestrahlungen sind Simulator- oder Rechnergestützte Therapieplanung aktueller Standard. Bei der direkten Simulatoreinstellung werden meist bilaterale Gegenfelder oder Drei-Felder-Techniken angewandt, um die Strahlenintensität zu fokussieren. In der rechnergestützten Bestrahlungsplanung werden komplexe koplanare Techniken mit Aufsättigungen aufgesetzt. Die IMRT (Intensitätsmodulierte Radiatio) ist eine Therapieoption zur weiteren Reduktion von strahlenbedingten Nebeneffekten (Studer *et al.* 2006).

1.2.3. CHEMOTHERAPIE

Die Chemotherapie im Therapiekonzept des Mundhöhlenkarzinoms spielt eine eher untergeordnete Rolle. Die Tumoren im Mundhöhlenbereich weisen eine geringe bis mäßige Chemosensibilität auf, sodass Chemotherapeutika weitestgehend bei Tumoren im Stadium III und IV ohne Fernmetastasen zum Einsatz kommt (Scully und Bagan 2009; Howard *et al.* 2012). In diesen Fällen wird die Kombinationstherapie in Verbindung mit der Radiotherapie als adjuvante Therapiemaßnahme mit kurativem Ansatz durchgeführt. Als palliative Therapie, bei Patienten mit Rezidiven oder

Metastasen, die bereits chirurgisch oder strahlentherapeutisch ausbehandelt oder nicht mehr ohne größere Risiken behandelbar sind, stellt eine Chemotherapie als Therapieform eine Option zur Lebenszeitverlängerung und Lebensqualitätsverbesserung dar. Die Chemotherapie wird über verschiedene Applikationsformen systemisch oder intratumoral verabreicht (Forastiere *et al.* 2001; Bernier *et al.* 2004; Ding *et al.* 2005; Scully und Bagan 2009; Shah und Gil 2009; Howard *et al.* 2012). Es werden verschiedene Chemotherapeutika als Monopräparat, wie zum Beispiel Cisplatin oder Methotrexat, oder auf verschiedenen Kombinationstherapien wie zum Beispiel Cisplatin - 5 Fluorouracil verabreicht. Weitere Therapeutika, insbesondere Taxane weisen insgesamt eine geringe Ansprechrate auf. Die Überlebensrate wird in aller Regel durch die Verabreichung neuerer oder älterer Chemotherapeutika nicht signifikant verbessert. Der sinnvolle Einsatz von Chemotherapeutika mit dem Ziel eines Heilerfolges stellt insbesondere die Chemosensibilisierung unter Radiotherapie dar. Durch deren Applikation während der Radiatio wird die Zellteilung empfindlich gestört, sodass die Radiatio einen höheren therapeutischen Effekt erzielt. Durch Veränderung des pH-Wertes, dem Sauerstoffgehalt des Tumorgewebes und der Phase des Zellteilungszyklus wird die Resistenz gegenüber ionisierenden Strahlen unter dem Einfluss der Chemotherapie herabgesetzt. Auch wichtige Reparaturmechanismen werden im wesentlich geringeren Umfang kompensiert. Die derzeitige Indikation zur Radio - Chemotherapie des Mundhöhlenkarzinoms besteht in der Behandlung sehr fortgeschrittener Tumoren als adjuvante Therapiemaßnahme oder in der Behandlung funktionell oder lokal inoperabler Tumoren als alleiniger Therapieoption (Forastiere *et al.* 2001; Bernier *et al.* 2004; Ding *et al.* 2005; Scully und Bagan 2009; Shah und Gil 2009; Howard *et al.* 2012).

1.2.4. WEITERE THERAPIEN

Alternative Behandlungsformen stellen bisher nicht etablierte und im Fokus der Forschung stehende Therapiealternativen dar. Diese Therapieformen werden daher selten und in spezifischen Fällen angewandt. Neben der Antikörpertherapie, die zur Therapie der Tumoren tumorzellspezifische Antikörper verwendet, die höchstspezifisch

gegen die Tumorzellen wirken sollen, finden auch Antikörper gegen die Neovaskularisation des Tumorgewebes Verwendung (Howard *et al.* 2012). Weitere Therapieformen sind die Gentherapie unter Verwendung von Tumorsuppressorgenen oder viralen Vektoren zur Gentransduktion sowie auch die photodynamische Therapie und die interstitielle Lasertherapie. All diese Therapieformen werden jedoch nicht als Standardtherapieverfahren angewandt, sodass deren Effektivität bislang nicht in Studien nachgewiesen worden ist. Auf weitere Erläuterungen soll an dieser Stelle daher verzichtet werden.

1.3. REKONSTRUKTIVE CHIRURGIE

Der mikrovaskuläre Gewebetransfer gehört zu den erfolgreichsten Entwicklungen in der rekonstruktiven Chirurgie und hat sich neben der posttraumatischen Rekonstruktion insbesondere zur Defektversorgung nach ablativer Tumorchirurgie bewährt. Eine mikrochirurgische Anastomosierung der Transplantate (Lappen) ist möglich, wenn in der Defektregion geeignete Anschlussgefäße zur Verfügung stehen (Abb. 5). Voroperationen, Infektionen, ein

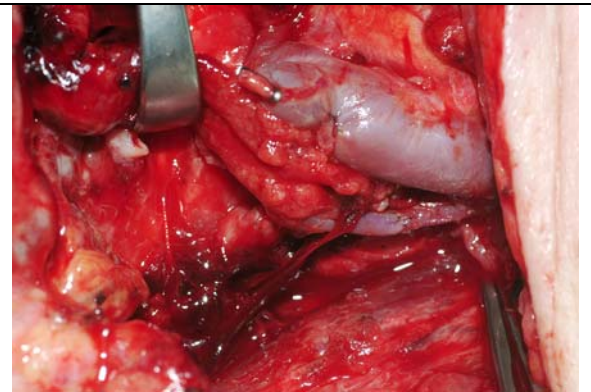


Abbildung 5. Mikrochirurgische Anastomosierung von Gefäßen eines Gewebetransplantates.

allgemein schlechter Gefäßstatus oder eine erfolgte Strahlentherapie können daher Limitationen für die Anwendung dieser oftmals einzigen rekonstruktiven Option darstellen. Während erfahrene Chirurgen auch bestrahlte Anschlussgefäße für Rekonstruktionen im Kopf-Hals-Bereich nutzen können, sind diese Operationen grundsätzlich mit einem höheren Risiko und assoziierten Komplikationen behaftet.

Zur Rekonstruktion werden körpereigene Gewebe bestehend aus unterschiedlichen Anteilen von Haut, Fett, Muskel, Faszien sowie Knochen und Nerven verwendet. (Lee et al. 1995, Matloub et al. 1989). Die Deckung entstandener Defekte dient der funktionellen als auch der ästhetischen Wiederherstellung der betroffenen Areale und ist somit ein wesentlicher Aspekt onkologisch internierter chirurgischer Therapie. Auch Osteoradionekrosen nach erfolgter Radiatio-Therapie stellen einen wichtigen Therapiearm zur Anwendung mikrochirurgischer Rekonstruktionen dar. insbesondere durch das vorhandensein von infektionen und affektionen der weichgewebs - und knochenstrukturen. Diese Defekte verursachen schwere funktionelle und ästhetische Einbußen in einer Körperregion, welche für die soziale und berufliche Integration die sensibelste Rolle spielt. Nicht selten resultieren Sprachschwierigkeiten, Unmöglichkeit der oralen Nahrungsaufnahme, Verlust der Schluckfunktion und ein groteskes verstümmeltes Aussehen. Durch die Mobilisation und Verpflanzung von körpereigenem Gewebe und plastisch-rekonstruktive Maßnahmen kann eine funktionelle und ästhetische Rehabilitation dieser Defekte erfolgen. Die primäre Blutversorgung des Gewebetransplantates ist die Grundlage für das Einheilen am Ort des Defekts. Der Transfer von gefäßgestielten Transplantaten, welche ihrerseits in der Defektregion durch feinste chirurgische Techniken an mikroskopisch kleine Empfängergefäße angeschlossen werden, hat sich in den letzten 30 Jahren zu der Methode der Wahl entwickelt.

1.3.1 Geschichte der Lappenchirurgie

Abhängig vom Ausmaß des Defektes bezogen auf Tiefe und Beteiligung der unterschiedlichen Gewebe werden kommen verschiedene Versorgungstechniken zum Einsatz.

Unterschieden wird zum einen die Nahlappenplastik von der Fernlappenplastik. Als weiteres Unterscheidungskriterium gilt der Unterschied zwischen gestielten Lappen und freien Lappen. Die Nahlappenplastik beschreibt insbesondere kleine Lappenplastiken, bei denen der Lappen nur aus Haut und Unterhaut besteht. Angewendet werden verschiedene Arten von Nahlappenplastiken. Die Haut, die in den Defekt verschoben

werden soll, wird vollständig umschnitten und von tieferen Schichten getrennt. Damit die Durchblutung nicht in Gefahr gebracht wird, wird eine Basis belassen, durch die die Perfusion des Transplantates gewährleistet wird. Der Lappen "gleitet" auf der Basis förmlich in den Defekt, in den er eingenäht wird. Ein Rotationslappen wird präpariert, indem eine Basis bestehen bleibt und der Rest in den Defekt hineingeschwenkt wird. Überschüssige Haut die durch das Drehen entsteht wird zusätzlich entfernt und als "Burow-Dreieck" bezeichnet. Ein Verschiebelappen stellt eine ähnliche Gewebeplastik wie der Rotationslappen dar, die Richtung der Schwenkung ist hierbei lediglich etwas anders.

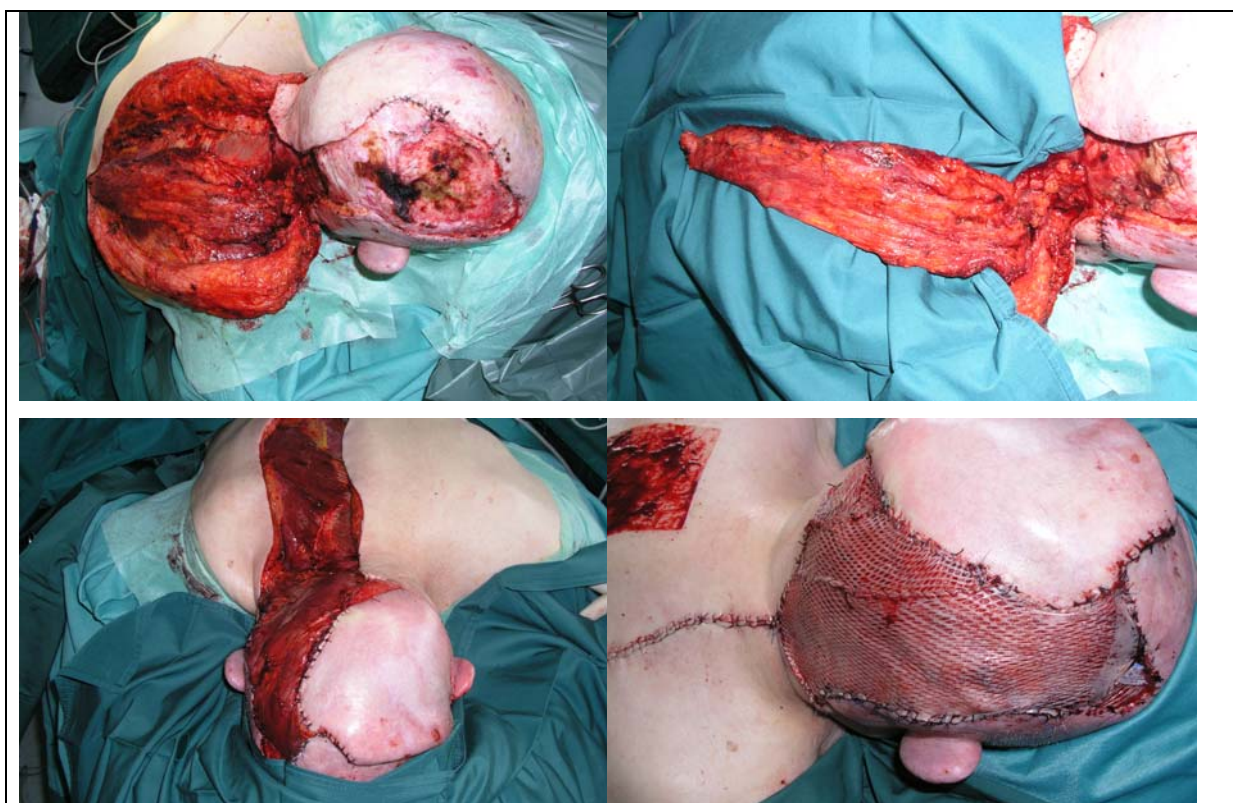


Abbildung 6. Darstellung eines ausgedehnten Skalpdefektes durch eine Tumordestruktion mit anschließender Präparation des M. trapezius (oben links), welcher entsprechend von seinem Ursprung unter Belassung der versorgenden Gefäße mobilisiert wird (oben rechts). Nun wird der Muskel über dem Defekt zur Deckung desselben eingenäht (unten links) und mit Spalthaut zur Verbesserung der Epithelialisierung abgedeckt (unten rechts).

Bei der Fernlappenplastik, die heute nur noch sehr selten angewandt wird, wird Gewebe auf einen nicht benachbarten Defekt oder sogar auf eine andere Körperregion transplantiert. Diese Lappenplastiken sind besonders effektiv, wenn große Gewebedefekte vorhanden sind, die in der Nähe der Spenderareale liegen. Beispiele für dieses Transplantat stellen das Musculus pectoralis major-Transplantat oder auch das Musculus trapezius-Transplantat dar (Abb. 6).

Die Fernlappenplastiken stellen eine der ältesten Versorgungsform zur Rekonstruktion von Gewebedefekten dar. Eindrücklich wie auch ungewöhnlich demonstrierte bereits 1597 der Italienische Chirurg und Anatom Gaspare Tagliacozzi eine Nasenplastik bei der ein aus dem Oberarm gewonnener Lappen zur Rekonstruktion der Nase eingnäht wurde. Die Zwanghaltung (Abb. 7) aus Gründen der Immobilisation für den Zeitraum bis das Transplantat durch neu einsprossende Blutgefäße die Vaskularisierung sicherstellte, war für den Patienten ein sehr mühsames Unterfangen.



Abbildung 7. Darstellung der Immobilisation des Armes in der von Tagliacozzi beschriebenen Technik zur Nasenrekonstruktion.

Gestielte Lappen werden so präpariert, dass die versorgenden Blutgefäße intakt bleiben und der Lappen in den zu rekonstruierenden Defekt an einem "Stiel" verschoben wird. Dabei gilt es zu unterscheiden ob es sich um eine Zufallsverteilte Lappendurchblutung (sog. Random Pattern Flap) oder um eine Axiale Lappenplastik handelt. Bei einem Random Pattern Flap, ist kein definierter Gefäßstiel vorhanden. Dadurch ist die Größe des Lappens begrenzt. Es wird ein Verhältnis Lappenbasis zu Lappenlänge im Extremitätenbereich von ca. 1:2 und im Kopf-Halsbereich von ca. 1:3 angestrebt. Bei größeren Abweichungen erhöht sich die Gefahr des Absterbens des Lappens aufgrund einer Minderdurchblutung (Abb. 8).

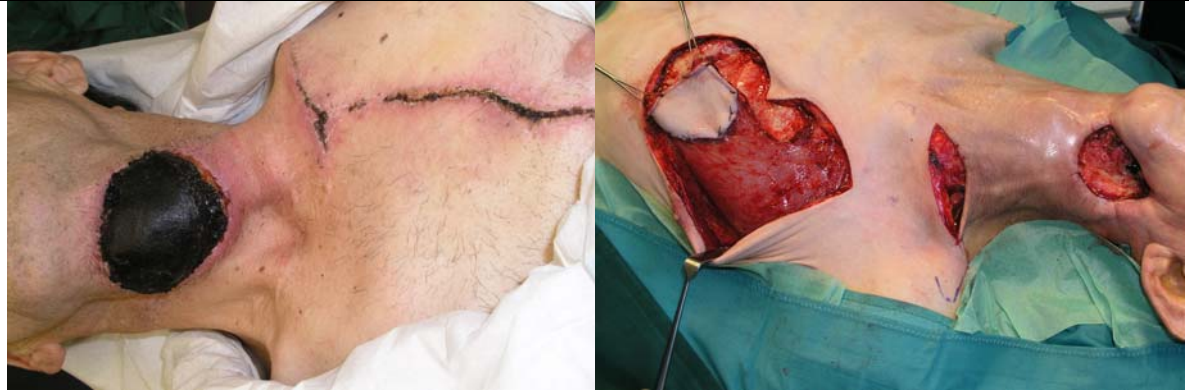


Abbildung 8. Darstellung eines nekrotisch gewordenen M. pectoralis Transplantates (links). Im Bereich der linken Brust ist der Präparations- und Entnahmebereich des gestielten Transplantates noch sichtbar. Die Präparation des Pectoralis major-Transplantates wird rechts dargestellt. Der Muskel wird gestielt mit einer Hautinsel in den zervikalen Defekt eingeschwenkt.

Bei einem axialen Lappen ist ein klarer Gefäßstiel vorhanden, der den Lappen auf seiner gesamten Länge und über die Ramifikationen versorgt. Es ist demnach nicht erforderlich das Längen-Basis-Verhältnis wie beim Random Pattern Flap zu beachten. Weiter ist es möglich das gesamte Hautareal zu umschneiden um einen Lappen in Inselartigem Dasein zu erhalten. Aus diesem Grund werden diese Axialen Lappen auch Insellappen genannt.

Als freie Lappen werden Gewebe bezeichnet, die an einer Körperstelle vollständig gehoben werden und in den Defekt eingebracht werden. Hierbei ist es notwendig die Vaskularisation wiederherzustellen, indem die Gefäße des Lappens mit den Gefäßen des Empfängerbettes mikrochirurgisch reanastomosiert werden (Abb. 9).



Abbildung 9. Darstellung einer mikrochirurgischen Gefäßanastomose auf einer Kompresse mit einem mikrochirurgischen 9-0 Faden mit BV 2-Nadel.

Die Gefäße, deren Durchmesser zwischen ca. 0,5mm - 3 mm beträgt, werden mit mikrochirurgischem Nahtmaterial an Empfängergefäßen, die meist zervikal präpariert werden, anastomosiert. Unter Zuhilfenahme von mikrochirurgischen Instrumenten und Operationsmikroskopen wurde diese Operationstechnik seit den 70er Jahren begleitend mit dem technischen Fortschritt immer weiter in der Tumorchirurgie etabliert. Heute zählt diese Operationsmethode bereits zum Standardverfahren der rekonstruktiven Chirurgie und hat die verschiedenen

Verschiebelappenplastiken abgelöst. Da die Entnahmeregionen meist gezielter auf den Gewebedefekt zugeschnitten sind und die verschiedenen Transplantate dem zu rekonstruierenden Bereich besser angepasst sind werden insbesondere mikrochirurgische Gewebetransplantate verwendet.

1.4. Mikrochirurgische Gewebetransplantate

Nachfolgend sollen exemplarisch einige Gewebstransplantate vorgestellt werden.

1.4.1 Radialislappen

Es handelt sich bei dem Radialistransplantat dabei um ein fasziokutanes Hauttransplantat (Abb. 10). Seit der Erstvorstellung von Yang et al. 1981, hat sich dieser Lappen zur Rekonstruktion im Hals- und Kopfbereich bewährt (Yang *et al.* 1997).



Abbildung 10. Klinische Ansicht des Radialistransplantates im Rahmen der Hebung am Unterarm. Die Gefäßanatomie sowie die umgebende Muskulatur sind gut erkennbar.

Größe, Qualität und Verformbarkeit des entnommenen Hautareals, sowie die dünne subkutane Fettschicht sind die wesentlichen Vorteile, die dessen Verwendung in der Mundhöhle zur Vermeidung von zu voluminösen und unphysiologischen Rekonstruktionen rechtfertigen. Dieser

Lappen kann technisch relativ einfach und parallel zur Präparation der Empfängerstelle entnommen werden. Zudem bieten die langen Gefäße mit relativ großem Durchmesser der A. radialis, die wenigen Gefäßanomalien und meist konstante Anatomie ideale Voraussetzungen für eine unkomplizierte Transplantation. Zu beachten ist außerdem die Wichtigkeit der unter der Haut liegenden Faszie. Diese ist für die Durchblutung des Transplantates wesentlich, da die Gefäßanastomosen der Haut in der darunterliegenden Fascia antebrachii zwischen M. brachioradialis und M. flexor carpi radialis verlaufen (Song *et al.* 1982). Die venöse Drainage erfolgt über das oberflächliche Venensystem der V. cephalica und/oder über die Vv. comittantes (Timmons 1986). Die Entnahme der Vv. comittantes, falls großkalibrig, als einziger venöser Abfluss, wird in der Literatur als komplikationsärmer im Vergleich zur Anastomosierung der V. cephalica mit oder ohne Kombination mit dem tiefen Venensystem beschrieben (Selber *et al.* 2011). Jedoch wird in anderen Literaturstellen beschrieben, dass die Verwendung beider Venensysteme als gleichwertig anzusehen ist.

Bereits 1982 beschrieben Mühlbauer *et al.* den Nutzen dieses Lappens zur extraoralen Rekonstruktion von Defekten (Mühlbauer *et al.* 1982). Andere Studien zeigten später die Möglichkeiten zur Defektdeckung des weichen und harten Gaumens (Hatoko *et al.*

1990; Chen *et al.* 1992), aber auch des Mundbodens (Soutar *et al.* 1983). Hierbei wird belegt, dass dieses Transplantat durch seine dünne Textur eine große Vielfältigkeit aufweist.

Es ist ebenfalls möglich eine Unter- sowie eine Oberkieferrekonstruktion durchzuführen indem man ein Teil des Radius mit reseziert, jedoch birgt dies das Risiko von nachfolgenden Radiusfrakturen. Dean *et al.* verglichen bei 124 Patienten die Ergebnisse vom osteokutanen Radialis- und Fibulatransplantat und berichteten äquivalente Wundheilung und Funktionalität (Dean *et al.* 2011). Ähnliche Ergebnisse beschrieben auch Militsakh *et al.* (Militsakh *et al.* 2005). Die Dicke des Knochens, die meistens nicht ausreichend zur Benutzung von dentalen Implantaten ist, die Morbidität der Spenderstelle aufgrund der iatrogen Knochenfraktur und eine limitierte Knochenlänge von 6-12cm stellen wesentliche Nachteile im Vergleich zum osteokutanen Fibulalappen dar, so dass dann auf dieses Transplantat ausgewichen werden sollte (Clark *et al.* 2004). Zu bedenken ist dass die A. radialis das Hauptversorgungsgefäß des Unterarmes und der Hand ist, daher ist präoperativ zwingend erforderlich zu überprüfen, ob die A. ulnaris eine ausreichende Durchblutung gewährleistet. Dies wird durch den Allen-Test überprüft.

1.4.2 Perforans Transplantat

Beim Perforans-Transplantat handelt es sich um ein Hautareal welches auf kutanen Gefäßen meist kleinen Durchmessers basiert. Diese Gefäße durchqueren die Faszie oder den Muskel und stammen von einem Hauptast ab und versorgen die Subcutis und Cutis.

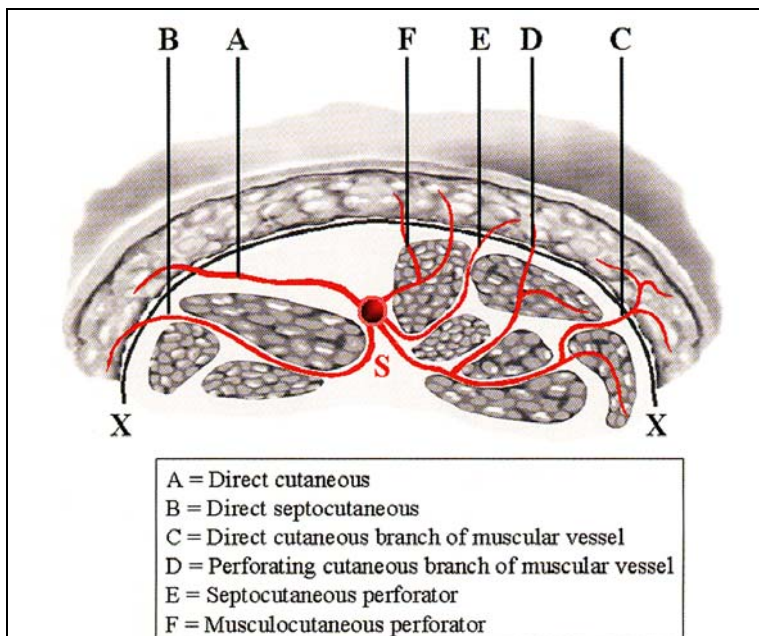


Abbildung 11. Oben schematische Darstellung der verschiedenen Arten von Perforatoren. Unten ist das Suralis lateralis Transplantat dargestellt, welches sich durch eine gute Entnahmeregion mit der Möglichkeit des primären Wundverschlusses auszeichnet.

nächsten Kapitel weiter erläutert werden soll.

Die Unterteilung der Perforansgefäße erfolgt unter der Berücksichtigung des anatomischen Verlaufes der Gefäße (Abb. 11). Direkte Perforansgefäße entspringen dem Hauptast und durchziehen nur die tiefe Faszie und versorgen ohne Durchdringen von Muskelgewebe die Haut. Indirekte Perforansgefäße entspringen ebenfalls am Hauptast durchdringen aber Muskelgewebe was bei der Präparation zur Lappenhebung Berücksichtigung findet. Die Vorteile von Perforans-Transplantaten aus dem lateralen Oberschenkel für intraorale Rekonstruktionen zeichnen sich durch gute Formbarkeit, Geschmeidigkeit relative Haarlosigkeit und dadurch zufriedenstellende Ästhetik aus WOLFF et al. (2004). Hierbei handelt es sich um eine Modifikation des ALT-Transplantates, welches im

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde im Wesentlichen jedoch das sogenannte Suralis lateralis Transplantat entnommen. Beschrieben wird dieses als fasziokutaner

Lappen, der von der A.suralis lateralis versorgt wird, deren Ursprung entweder die A.poplitea oder der mit der A.suralis medialis gemeinsame Truncus suralis auf Knieglenkshöhe ist. Die Arterie ist meistens einzeln, die Vene committantes meistens zweifach angelegt und haben einen Durchmesser von 3mm bzw. 3,5mm (Hallock 2006). Die geringe Morbidität der Spenderregion macht dieses Transplantat zu einer hilfreichen Alternative, um kleine bis moderat große Rekonstruktionen in der Mundhöhle durchzuführen (Wolff *et al.* 2011).

1.4.3 ALT - Transplantat

Der anterolaterale Oberschenkel-Lappen wurde 1984 von Song *et al.* beschrieben (Song *et al.* 1984). Es handelt sich dabei um einem freien fasziomyokutanen Lappen der vom lateralen Rand des M. vastus lateralis bis zum medialen Rand des M. rectus femoris abgegrenzt wird und Abhängig von der Körpergröße eine maximale Größe von ca. 20x40 erreichen kann. Der ALT-Lappen kann als muskulokutaner, septokutaner, fasziokutaner, kutaner und kombinierter muskulokutaner mit dem Tensor fasciae latae gehoben werden (Abb. 12).

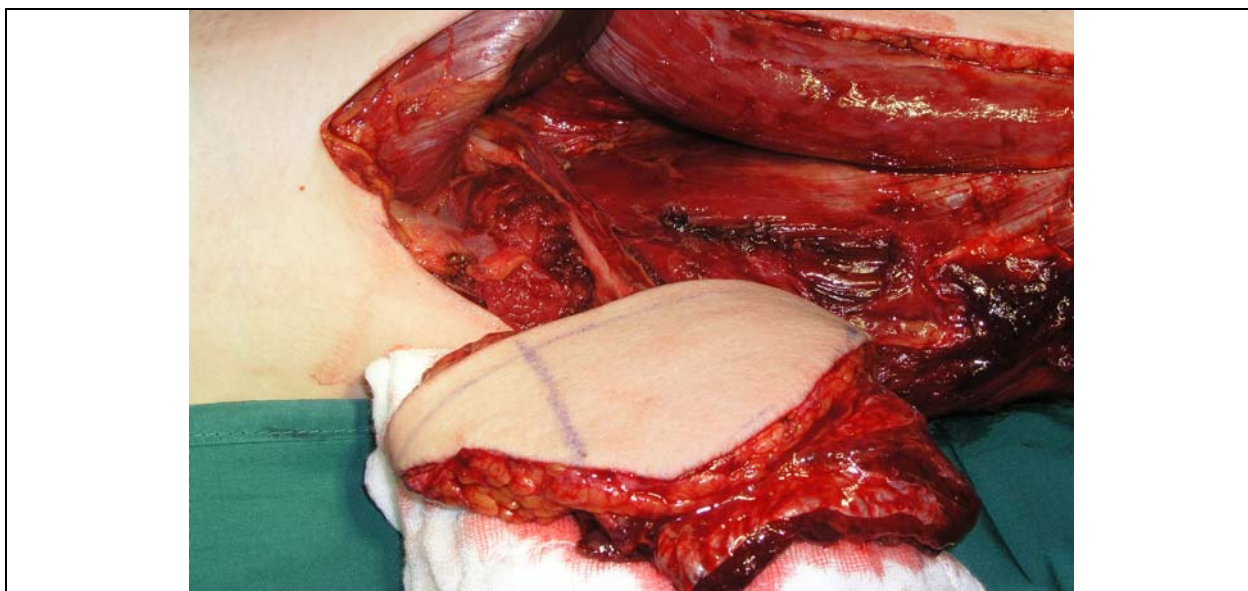


Abbildung 12. Klinische Ansicht des ALT-Lappens als fasziomyokutanen Transplantat. Die Gefäßanatomie sowie die umgebende Muskulatur sind gut erkennbar.

Das große Reservoir des Oberschenkels an Haut, Fettgewebe, Faszie und Muskel macht ihn zu einer beliebten Stelle zur Entnahme von Lappen und Gewebetransplantaten. Da die Dicke und das Volumen des Lappens, abhängig vom benötigten Material zum Defektverschluss individuell angepasst werden kann, bietet er ideale Voraussetzungen in verschiedenen Defektsituationen und -regionen (Wei *et al.* 2002). Weitere Vorteile sind die parallele Lappenhebung und Defektpräparation durch zwei Operations-Teams und die geringe Morbidität der Spenderregion.

Trotzdem ist der ALT-Lappen weniger beliebt in Nordamerika und Europa zur Rekonstruktion im Kopf-Hals-Bereich, was wahrscheinlich auf die relative Komplexität der Perforatorendissektion, die anatomische Variabilität und die dickere Haut der Oberschenkelregion der europäischen und amerikanischen Population, im Vergleich zur durchschnittlichen asiatischen Person, zurückzuführen ist (Lin *et al.* 2004). Ein primäres Ausdünnen des Lappens ist gut und relativ sicher unter Schonung der Perforatoren möglich. Der großkalibrige Ramus descendens der A. circumflexa femoris lateralis dient beim ALT-Lappen als versorgendes Gefäß.

1.5. Lappenarten für Defekte mit Knochenbeteiligung

1.5.1. Beckenkammtransplantat

Seit dem Ende der 70er - Jahre (Taylor und Watson 1978) wird das Beckenkammtransplantat erfolgreich zur Rekonstruktion von knöchernen Defekten im Unterkiefer verwendet. Aufgrund des großen und voluminösen Knochenangebots und dem individuellen Anpassungsvermögen bietet das Beckenkammtransplantat hervorragende Möglichkeit bis zur Versorgung einer gesamten Unterkieferseite. Das Beckenkammtransplantat eignet sich sowohl als Rekonstruktionsmaterial bei reseziertem Knochen oder als Augmentationsmaterial bei hochgradig atrophiertem Knochen. Unterschieden werden muss jedoch zwischen dem vaskularisiertem und nicht vaskularisiertem Beckenkammtransplantat.

Die Verwendung des mikrovaskulären Beckenkammtransplantates ermöglicht die Rekonstruktion sowohl von Ober- als auch Unterkieferknochen, setzt jedoch große

knöchernen Defektregionen voraus. Diese können mit Hilfe dieses Transplantates adäquat wiederhergestellt und auch mit weitergehenden prothetischen Versorgungsmöglichkeiten ausgeschöpft werden (Abb. 13).

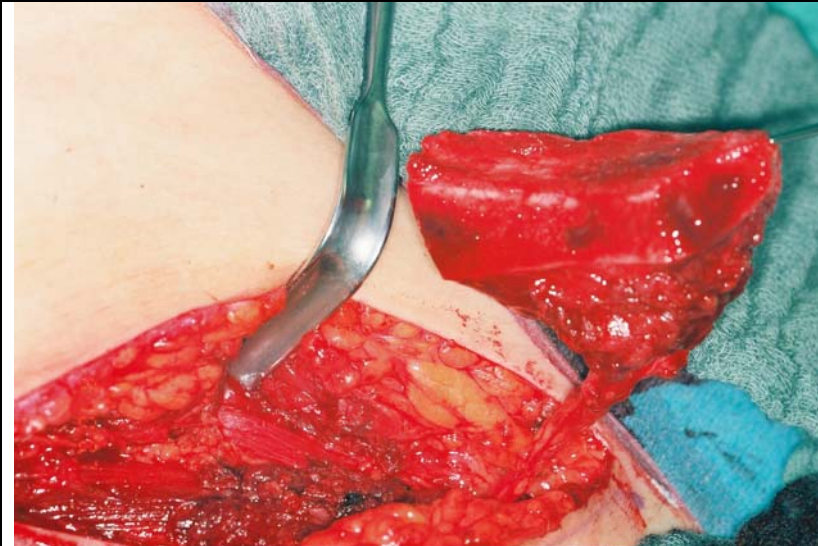


Abbildung 13. Klinische Ansicht des ALT-Lappens als fasziomyokutanen Transplantat. Die Gefäßanatomie sowie die umgebende Muskulatur sind gut erkennbar.

Der Gefäßstiel des Transplantates ist jedoch häufig kurz und die Gefäße von geringerem Durchmesser (Abb. 13), so dass die mikrovaskuläre Anastomosierung durch Komplikationen wie Vasospasmus oder Spannungen auf dem Gefäßstiel negativ beeinflusst werden können. Auch die fehlende bzw. sehr unsichere

entnehmende Hautinsel engt die Indikation für dieses Transplantat ein.

Als mögliche Komplikationen kommen häufig postoperative Schmerzen und Sensibilitätsstörungen am Oberschenkel vor. Da Osteomyokutane Beckenkammtransplantate normalerweise nicht zu den grazilen Transplantaten zählen ist ihr Einsatz in kleinen oder mittelgroßen intraoralen bedingt geeignet.

1.5.2. Fibulatransplantat

Das erste mikrovaskuläre Knochentransplantat mit Hilfe der Fibula wurde 1975 von Taylor et al. beschrieben. Hierbei wurde zunächst ein Schienbeindefekt mit einem myoosären Segment des Wadenbeinknochens rekonstruiert (Taylor et al. 1975). Hidalgo verwendete dagegen erstmals 1989 die Fibula als Unterkieferersatz (Hidalgo 1989). Er beschrieb insbesondere den Vorteil, dass die gesamte Mandibula mit diesem Transplantat ersetzt werden kann, nahezu die gesamte Fibula bis auf die

Gelenkbildenden Anteile können ohne nennenswerte funktionelle Beeinträchtigungen entfernt werden. Derzeit gilt dieser Lappen als bestmögliche Option zur Rekonstruktion von Knochen- und Weichteildefekten in Kombination (Flemming *et al.* 1990; Lyberg und Olstad 1991; Yim und Wei 1994; Wolff *et al.* 1996; Li *et al.* 1998; Hidalgo und Pusic 2002).

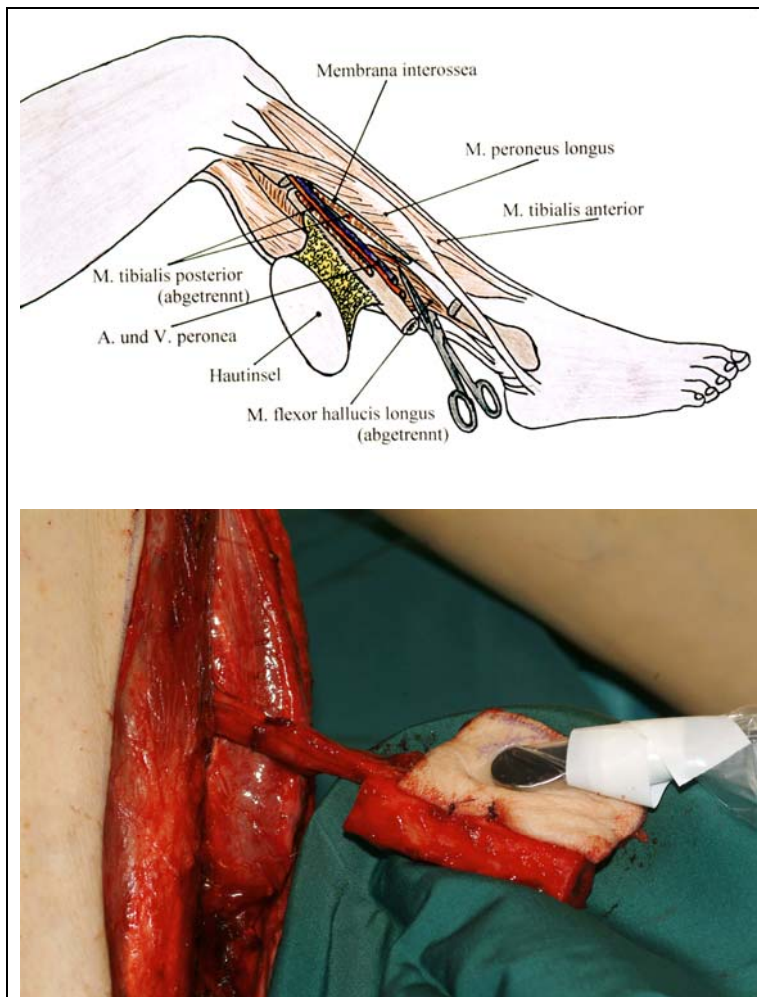


Abbildung 14. Oben schematische Ansicht des Fibulatransplantates im Rahmen der Hebung von lateral. Die Gefäßanatomie sowie die umgebende Muskulatur sind entsprechend dargestellt. Unten ist die intraoperative Situation unter Messung mit dem O2C abgebildet.

Anatomische Grundlagen wurden von Wei *et al.* und Carr *et al.* untersucht (Wei *et al.* 1986; Carr *et al.* 1988). Der Verlauf von Gefäßen und Perforatoren, sowie deren anatomische Variabilität sind dabei entscheidend. Beppu *et al.* untersuchten die Lokalisation der Perforansgefäße. Sie fanden im Mittel 4,7 Perforansgefäße der A. peronea, wobei alle Äste im proximalen Drittel einen intramuskulären Verlauf und die in den distalen zwei Drittel meist einen septokutanen Verlauf aufwiesen. Das Auffinden eines Perforansgefäßes ist 2 cm proximal bis 2 cm distal des Mittelpunktes der Fibula am ehesten wahrscheinlich (Beppu *et al.* 1992). Die Blutversorgung des Lappens erfolgt über die Arteria peronea, von der

periostale und medulläre Äste an den Knochen sowie weitere Äste an die Haut abzweigen. Die Einbeziehung dieser Gefäße ermöglicht die Mitnahme eines

Hautlappens, der sich in ähnlicher Weise zum Ersatz der Mundschleimhaut eignet wie der Radialislappen (Abb. 14).

Die Angiographie und Dopplerschalldiagnostik stehen im Vordergrund der präoperativen Untersuchung um arteriosklerotische Veränderungen, Gefäßanomalien und Stenosen früh zu diagnostizieren, da durch orthostatische Belastungen der Gefäße eine arteriosklerotische Belastung an den unteren Extremitäten häufiger zu finden ist. Um die Blutversorgung des Fußes gewährleisten zu können, muss vor der Transplantation sichergestellt werden dass die Aa. tibiales anterior und posterior kräftig genug ausgebildet sind, um Minderperfusionen im Unterschenkel ausschließen zu können (Hölzle *et al.* 2011a; Hölzle *et al.* 2011b). Außerdem besteht in sechs Prozent der Fälle eine Nichtanlage einer dieser beiden Gefäße, und in mehr als ein Prozent der Bevölkerung ist die A. peronea das einzige Gefäß dass die Vaskularisierung des Fußes gewährleistet (Hölzle *et al.* 2011a; Hölzle *et al.* 2011b). Daher ist in diesen Fällen die Entnahme des Transplantates nicht durchführbar (Reuther und Kübler 1999).

Vorteile dieses Transplantates sind der hoher Kortikalisanteil des Knochens und die Querschnittsform der Fibula sowie die Verwendbarkeit von enossalen Transplantaten. Komplikationen an der Entnahmestelle wie Ödeme, Sensibilitätsverlust, Kälteintoleranz und Schwäche wurden beschrieben, werden aber nicht als schwerwiegend bezeichnet (Goodacre *et al.* 1990).

Der Ersatz des Unterkiefers durch die Fibula erfolgte erstmals durch Hidalgo, der bereits sehr früh darauf hinwies, die gesamte Mandibula mit diesem Transplantat ersetzen zu können; nahezu der gesamte Knochen kann ohne nennenswerte funktionelle Beeinträchtigungen entfernt werden.

Das osteokutane Fibulatransplantat bietet somit die Möglichkeit, nicht nur ausgedehnte Knochen-, sondern auch kombinierte Knochen- und Weichteildefekte, gegebenenfalls auch unter Verwendung von zwei Hautinseln, adäquat zu versorgen (Loeffelbein *et al.* 2006).

2. Patienten und Methoden

2.1. Untersuchungskollektiv

Es wurde eine prospektive Studie für den Zeitraum von Juli 2007 bis Juni 2010 durchgeführt. Für die Auswertung waren alle Patienten geeignet, die durch mikrovaskuläre Gewebstransplantate in der Mundhöhle rekonstruktiv versorgt wurden. Alle Patienten wurden in vier verschiedene Gruppen unterteilt:

1. Patienten ohne Vorbehandlung
2. Patienten nach vorausgegangener Neck Dissection
3. Patienten nach vorausgegangener Strahlentherapie
4. Patienten nach vorausgegangener frustraner mikrovaskulärer Lappenrekonstruktion

Die Patienten der Gruppen 2-4 wurden dann einbezogen, sofern die Behandlung länger als 12 Monate zurücklag. Patienten die eine präoperative neoadjuvante Strahlentherapie erhalten haben wurden von dieser Studie ausgeschlossen, da neoadjuvante Bestrahlungen an Hand von verschiedenen, sehr unterschiedlichen, Protokollen durchgeführt werden und daher nicht die notwendigen Vergleichsmöglichkeiten über Strahlendosis als auch die Effekte an den bestrahlten Geweben ermöglichen.

2.2. Untersuchungsmethoden

Die Daten wurden unmittelbar post operationem und anhand von Patientenakten und -protokollen der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München ausgewertet. Das follow up wurde ebenfalls prospektiv bis zum Abschluss der Wundheilung fortgeführt.

2.2.1. Untersuchte Parameter

Die Patientendaten wurden prospektiv anhand der Patientenakten ausgewertet. Folgende Daten wurden innerhalb dieser Studie erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Präoperative Krankheitsgeschichte
- ASA- Klassifikation
- Stadium der Erkrankung
- Diagnose
- Defektlokalisierung
- Art des mikrovaskulären Gewebetransplantates
- Wahl der Anschlussgefäße
- Lappenerfolg
- Häufigkeit und Anzahl von Revisionen
- Erst oder Zweitrekonstruktion
- Art der Vorbehandlung (Bestrahlung oder Operation)
- Art, Seite und Level der vorausgegangenen Neck Dissection
- Mikrovaskuläre Komplikationen
- Operationsdauer
- Wundheilungsstörungen unterteilt in Wunddehiszenz und/oder Infektion am Hals, der Empfängerstelle oder Spenderregion
- Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation
- Klinikaufenthalt

Als Definition einer Infektion wurde putrides Exudat aus einer dehiszenten oder fistelnden Wunde angesehen.

2.2.2. Statistische Auswertung

Die Daten wurden mittels "Statistical Package for the Social Sciences" (SPSS for Windows, release 18.0.0, 2010, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ausgewertet. Deskriptive Statistiken wurden mit Hilfe von SPSS und Microsoft Office Excel (Microsoft Excel for Windows, release 11.0, 2003, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) erstellt. Lineare Regressionsanalysen wurden dazu verwendet um Faktoren unabhängig mit den abhängigen Variablen wie Lappenerfolg, Wundheilungsstörungen oder mikrochirurgische Revisionen zu verbinden.

Zur Darstellung der demographischen und medizinischen Faktoren der Patienten wurde die deskriptive Statistik verwendet.

Seitens der induktiven Statistik wurden die lineare und logistische Regression für die Interpretation relevanter Zusammenhänge zwischen den untersuchten Parametern herangezogen und statistisch ausgewertet. Der t-Test für unabhängige Stichproben ist zum Vergleich zweier Mittelwerte zur Anwendung gekommen, wobei als Voraussetzung gilt, dass die Prüfgrößen normal verteilt sind.

In allen statistischen Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von $p=0,05$ festgelegt, wobei alle p-Werte über diesem Wert als statistisch nicht signifikant, p-Werte kleiner als 0,05 hingegen als statistisch signifikant und p-Werte kleiner als 0,01 als hochsignifikant angesehen wurden. Das Konfidenzintervall wurde mit 95% angegeben.

3. ERGEBNISSE

3.1. Deskriptive Statistik

3.1.1. Demographie der Patientenkohorte

Von Juli 2007 bis Juni 2010 wurden 360 Lappenoperationen an 358 aufeinanderfolgenden Patienten in dieser Studie durchgeführt. Zwei Patienten erhielten zeitgleich Lappentransplantate in einer Operation. Zu den evaluierten Patienten zählen 212 Männer (59,2%) und 146 Frauen (40,8%) mit einem Durchschnittsalter von 59,7 +/- 13,4 Jahren. Die Lappenoperationen erfolgten im Jahr 2007 bei 52 Patienten, im Jahr 2008 bei 121 Patienten, im Jahr 2009 bei 131 Patienten und im Jahr 2010 bei 54 Patienten. Durchschnittlich wurden insgesamt 10,23 Patienten pro Monat operiert (Abb. 15).

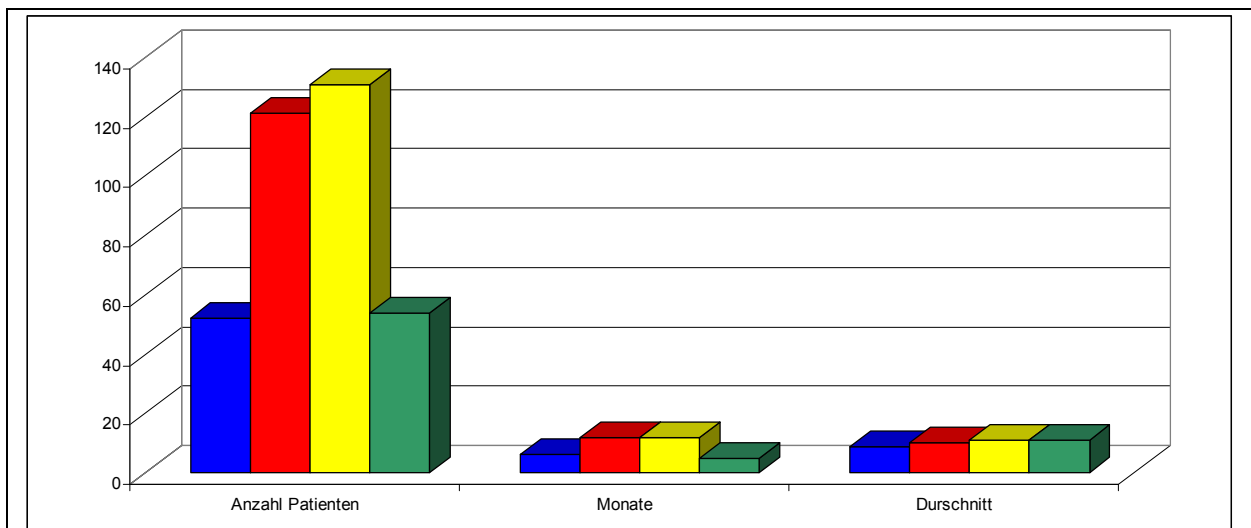


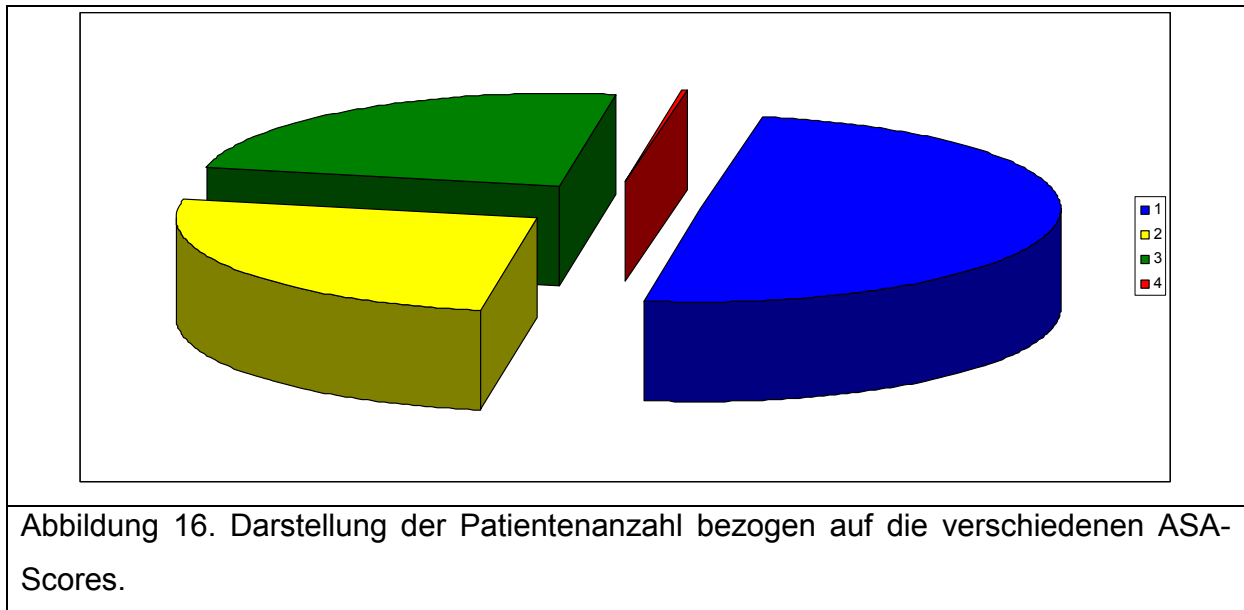
Abbildung 15. Darstellung der operierten Patienten nach Jahr. Die Balken sind entsprechend den Jahren 2007 (blau), 2008 (rot), 2009 (gelb) und 2010 (grün) angeordnet. In der Mitte ist die Anzahl der Monate des Jahres, in denen die Patienten operiert wurden, dargestellt. Rechts ist die durchschnittliche Anzahl an Patienten pro Monat graphisch abgebildet.

3.1.2. Verteilung der Krankendaten

3.1.2.1. ASA-Scores

Die ASA - Klassifikation wurde wie folgt kategorisiert:

Patienten mit einem Score 1 in 178 Fällen (49,7%), Score 2 in 92 Fällen (25,7%), Score 3 in 87 Fällen (24,3%) und Score 4 in 1 Fall (0,3%) (Abb. 16).



3.1.2.2. Gründe für mikrochirurgische Rekonstruktionen

Die Ursachen für Mikrochirurgische Rekonstruktionen waren in 278 (77,7%) Fällen ein Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, in 27 (7,5%) Fällen entzündliche Knochennekrosen nach Radiatio, in 25 (7,0%) Fällen Sarkome des Kopfes und Halses, in 16 (4,5%) Fällen Traumata, in 12 Fällen kleine Speicheldrüsenkarzinome (3,3%) (Abb. 17).

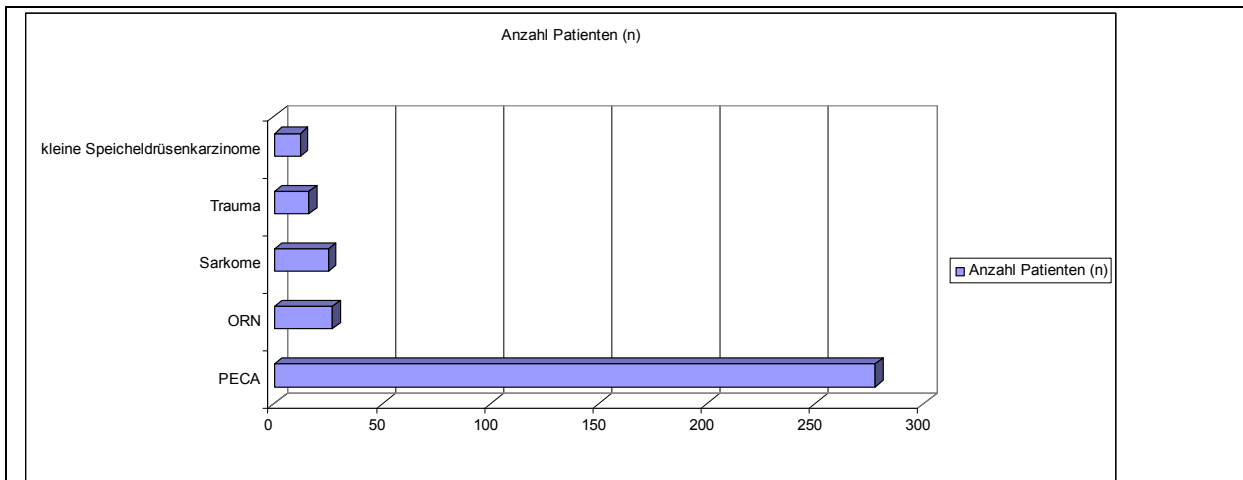


Abbildung 17. Darstellung der Patienten bezogen auf die behandelte Grunderkrankung.

3.1.2.3. Defektregionen

Die Defekte umfassten in 109 (30,4%) Fällen die Mandibula in 89 (24,9) Fällen den vorderen und seitlichen Mundboden, in 64 (16,8%) Fällen den Oberkiefer, in 31 (8,7%) Fällen die Wangenschleimhaut und 5 (1,4%) Fällen den Orophaynx (Abb. 18).

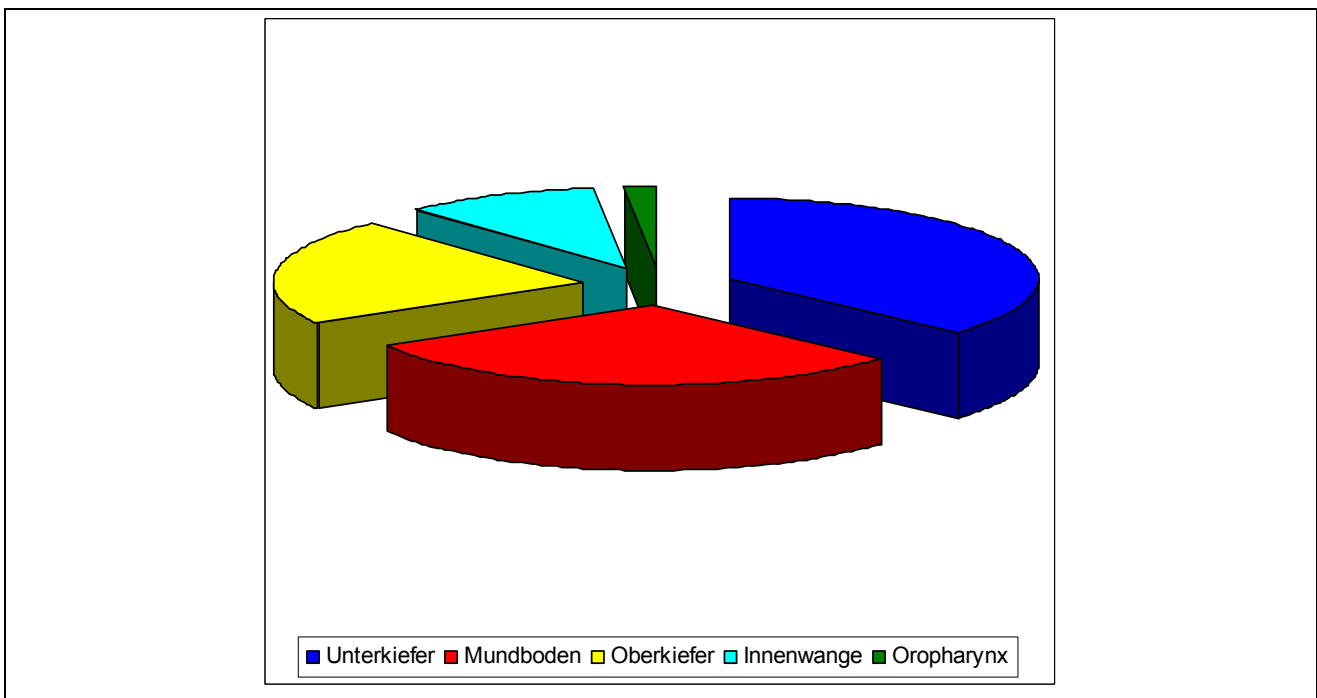
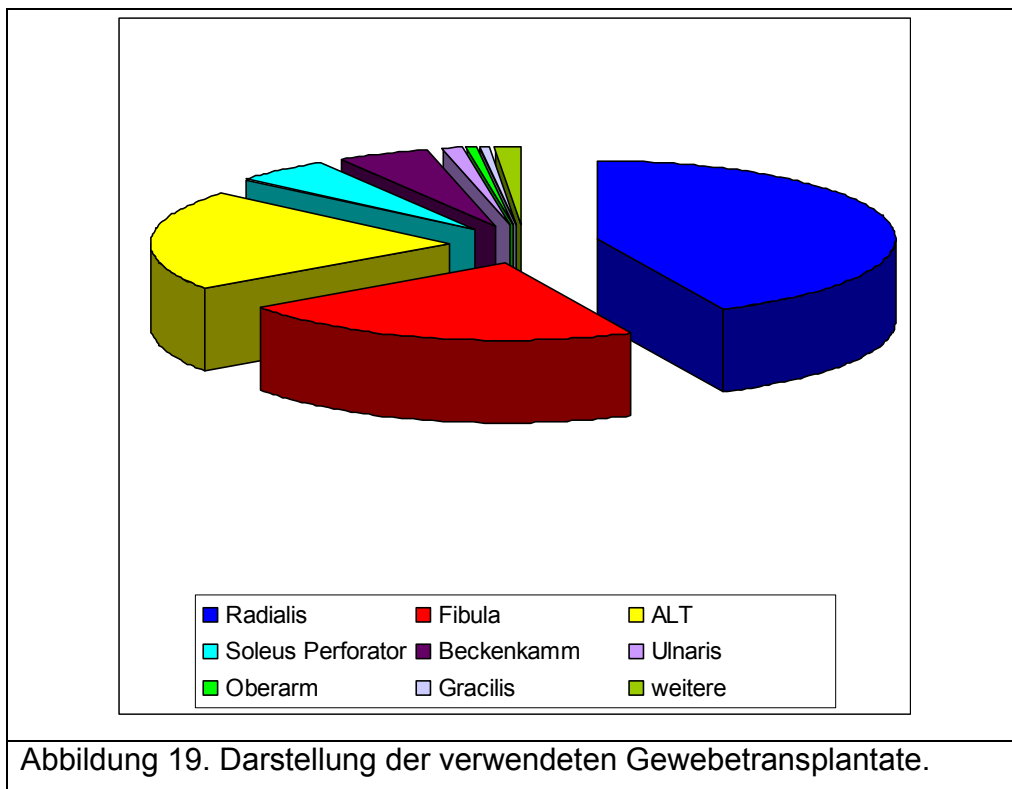


Abbildung 18. Darstellung der Anzahl der Patienten bezogen auf die behandelte Grunderkrankung.

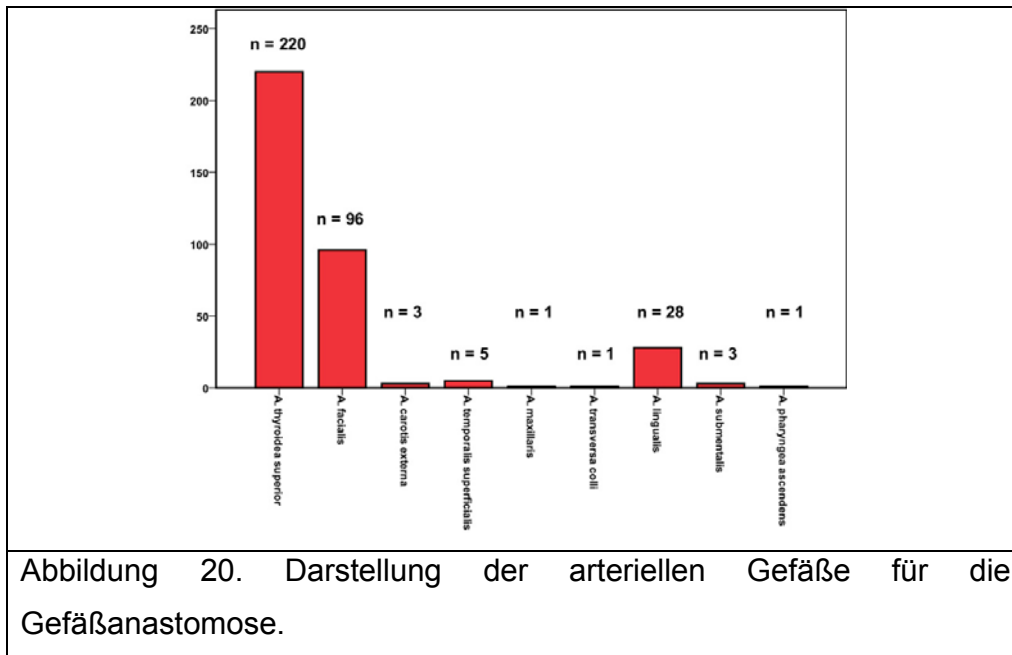
3.1.2.4. Verwendete Gewebetransplantate

Zur Mikrochirurgischen Rekonstruktion wurden in 154 (43%) Fällen der Radialislappen, in 80 (22,3%) Fällen ein Fibulatransplantat, in 74 (20,7%) Fällen ein ALT - Lappen, in 19 (5,3%) Fällen ein Perforans-Lappen, in 18 (5%) Fällen ein Beckenkammtransplantat, in 4 (1,1%) Fällen ein Ulnarislappen, in je zwei Fällen (0,6%) ein lateraler Arm-Lappen und ein Gracilis - Lappen. In je einem Fall (0,3%) kam ein Scapula-Lappen ein Latissimus dorsi - Lappen, ein Radialislappen kombiniert mit einem Fibulatransplantat und ein Radialislappen kombiniert mit einem Beckenkammtransplantat zum Einsatz (Abb. 19).

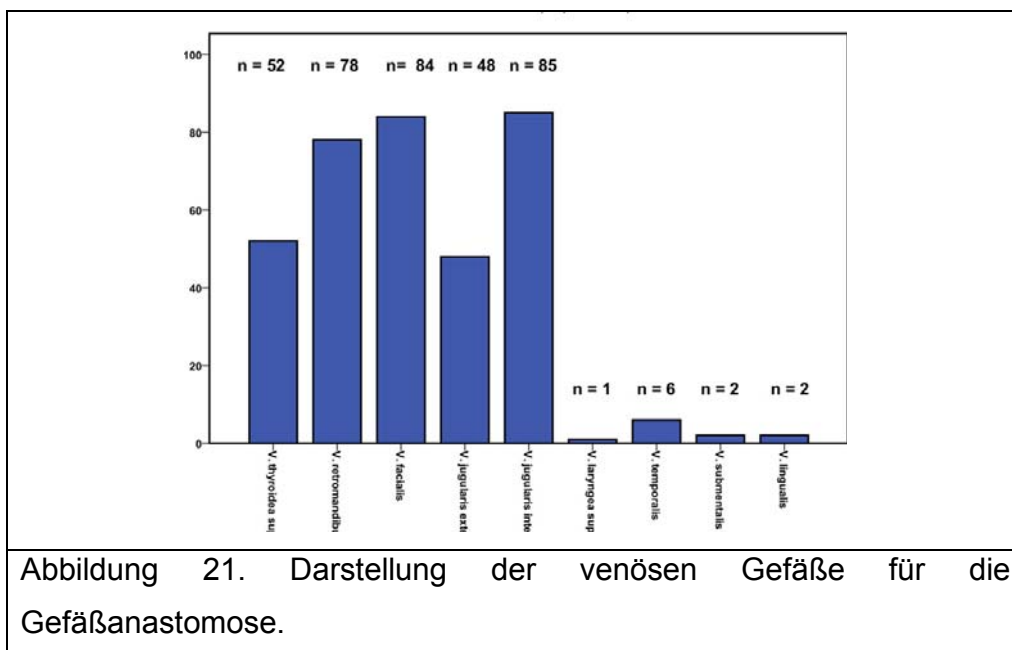


3.1.2.5. Anschlussgefäße

Die Anschlussgefäße für die arteriellen Anastomosen am Hals waren wie in Abbildung 20 verteilt:

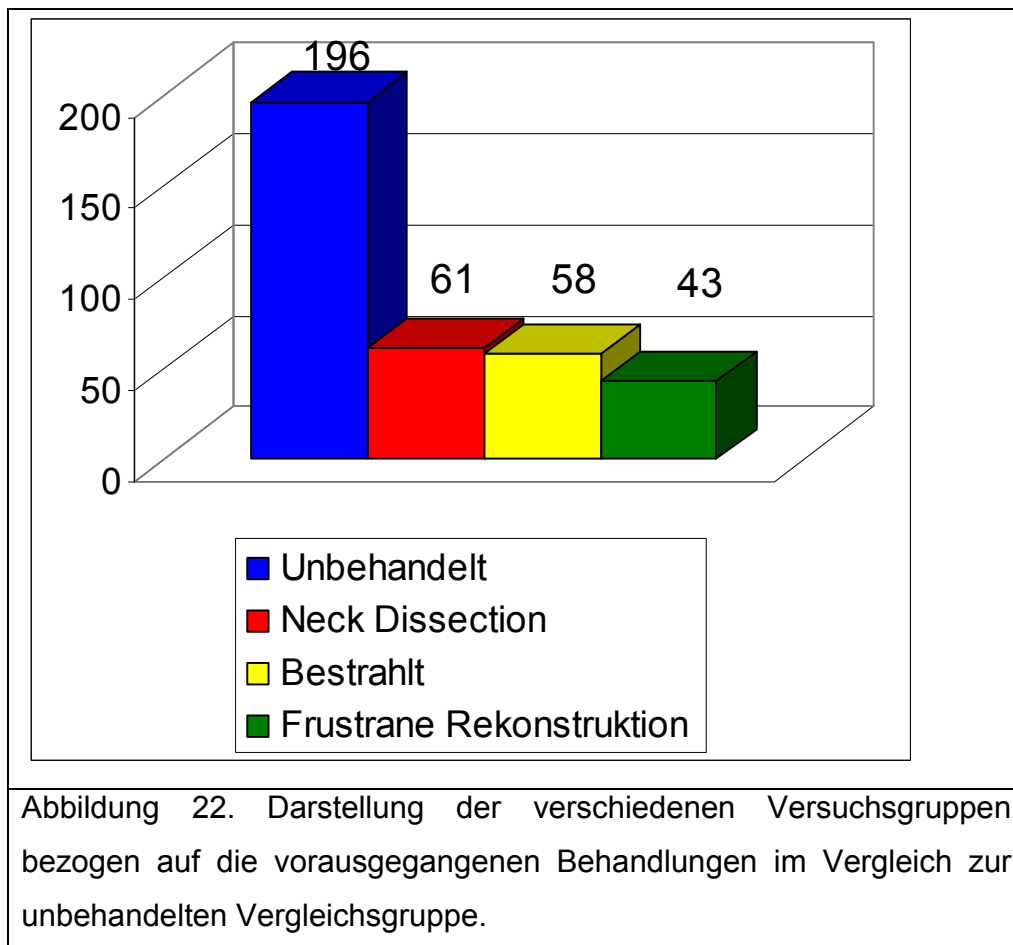


Die Anschlußgefäße für die venösen Anastomosen am Hals waren wie in Abbildung 21 verteilt:



3.1.2.6. Gruppenverteilung der Patienten nach Vorbehandlungen

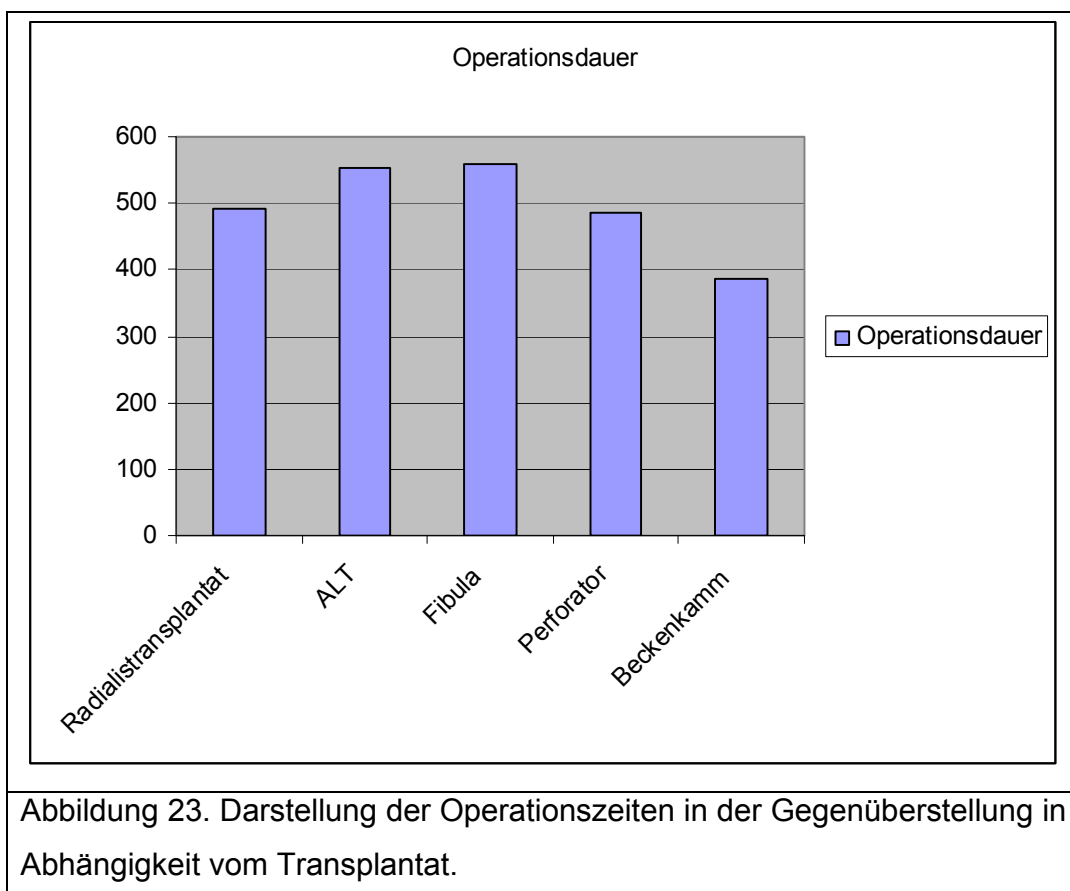
Bezüglich der Verteilung der Patienten in die verschiedenen Gruppen entsprechend den verschiedenen Vorbehandlungen wurde eine Gleichverteilung bezogen auf die Versuchsgruppen festgestellt ($p=0,34$) (Abb. 22).



Bei 61 Patienten (17%) wurde im Vorfeld eine Neck Dissection durchgeführt und 58 Patienten (16,2%) unterzogen sich bereits einer Strahlentherapie, welche die Mundhöhle und den Hals im Strahlenfeld implizierte. Bei 43 Patienten (12%) wurde bereits mindestens ein mikrochirurgisches Gewebstransplantat zuvor in die Mundhöhle eingebracht. In der Gruppe der bereits durchgeführten Radiatio wurde eine durchschnittliche Strahlendosis von 64,6 Gy verabreicht (Bereich von 54-56Gy).

3.1.2.7. Operationsdaten

Die durchschnittliche Operationszeit der Patienten betrug insgesamt $515,77 \pm 150,03$ Minuten. Der Intensivaufenthalt lag bei durchschnittlich $1,54 \pm 1,51$ Tagen und einem Gesamtstationären Aufenthalt von $16,22 \pm 10,97$ Tagen. Hierbei waren die Daten auch in Bezug auf die verschiedenen Transplantate unterschiedlich (Abb. 23, 24): Die durchschnittliche Operationszeit für das Radialistransplantat betrug $492,49 \pm 144,9$ Minuten. Der Intensivaufenthalt lag bei $1,49 \pm 1,28$ Tagen, der stationäre Aufenthalt dauerte durchschnittlich $15,09 \pm 19,31$ Tage.



Bei dem ALT-Transplantat lag die Operationszeit bei $553,97 \pm 155,38$ Minuten. Der Intensivaufenthalt lag bei $1,72 \pm 2$ Tagen, bei einem stationären Aufenthalt von $19,27 \pm 13,16$ Tagen.

Beim Fibulatransplantat war die durchschnittliche Operationszeit $558,98 \pm 147,19$ Minuten, der Intensivaufenthalt betrug $1,51 \pm 1,31$ Tage und der stationäre Aufenthalt lag bei $17,38 \pm 9,09$ Tagen.

Die Operationszeit für das Perforator-Transplantat lag bei durchschnittlich $487,11 \pm 141,59$ Minuten. Der Intensivaufenthalt lag bei $1,16 \pm 0,76$ Tagen, der stationäre Aufenthalt der Patienten bei $10,21 \pm 3,74$ Tagen.

Die Patienten mit transplantiertem Beckenkammtransplantat wurden $386,78 \pm 90,31$ Minuten operiert. Der Intensivaufenthalt lag bei $1,5 \pm 2,15$ Tagen, der stationäre Aufenthalt lag durchschnittlich bei $14,56 \pm 11,91$ Tagen.

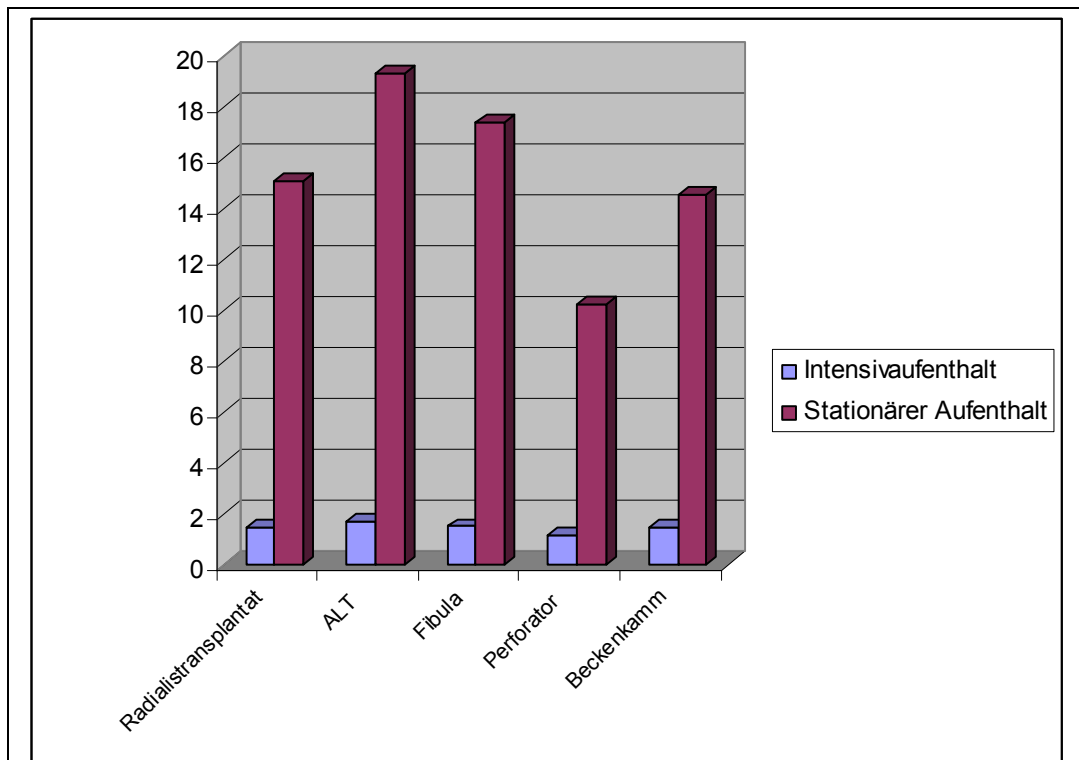


Abbildung 24. Darstellung der Intensivzeit des Patienten, sowie des durchschnittlichen stationären Aufenthaltes in Abhängigkeit vom verwendeten Transplantat.

3.1.2.8. Komplikationsraten

Die Komplikationsraten bei allen Transplantaten lagen in Bezug auf einen Verlust des Transplantates bei durchschnittlich 8,7%. Gefäßrevisionen wurden bei insgesamt 14,5% (n=51) der Patienten durchgeführt. Hierbei handelte es sich um eine venöse Revision bei 1,4% (n=5) der Patienten, in 7% (n=25) um eine arterielle Revision und in 5,9% (n=21) um eine Revision beider Gefäße.

Bezogen auf die Einheilung bzw. Wundheilung der Patienten war die Heilung im Bereich der Halsregion in 13,1% (n=47) prolongiert und durch eine lokale Wundheilungsstörung mit nachfolgend notwendigen Behandlungen gekennzeichnet. Im Bereich des Transplantates in der Mundhöhle fielen in 22,1% (n=79) der Fälle Wundheilungsstörungen auf. An der Entnahmestelle wurden bei 2,5% (n=9) der Patienten Wundheilungsstörungen behandelt. Die Wundheilungsstörungen bezogen auf die Patienten lagen bei insgesamt 23,5% (n=84) der Patienten vor.

Bezogen auf die verschiedenen Transplantate waren die Wundheilungsstörungen auf die verschiedenen Lokalisationen unterschiedlich verteilt (Tabelle 1).

Tabelle 1. Darstellung der Komplikationsraten in Abhängigkeit von dem verwendeten Transplantat und der jeweiligen Lokalisation der Komplikation. Ebenfalls angegeben wurden die Anzahl der Revisionen und der Transplantaterfolg.					
	Radialis- transplantat	ALT	Fibula	Perforator	Beckenkamm
Wundheilungsstörung gesamt [%]	23,4	23,0	20,0	15,8	44,4
Wundheilungsstörung zervikal [%]	8,4	18,9	15,0	5,3	22,2
Wundheilungsstörung Transplantat [%]	22,1	20,3	20,0	15,8	38,9
Wundheilungsstörung Entnahmestelle [%]	3,9	1,4	2,5	0	0
Anzahl Revisionen	22/154	11/74	13/80	1/19	3/18
Transplantaterfolg [%]	92,9	93,2	90,0	100	72,2

Bezogen auf die unterschiedlichen Studiengruppen zeigten sich die Komplikationsraten im Vergleich sehr unterschiedlich. Während die Patienten mit einer vorausgegangenen Neck Dissection in 40,98% eine Wundheilungsstörung aufwiesen, waren es in der Vergleichsgruppe 19,7%. Bei den Patienten nach Bestrahlungstherapie lag die Anzahl der Wundheilungsstörung bei 31,03% und bei Patienten nach bereits vorausgegangenem Transplantatversuch bei 25,58%. Hieraus ergeben sich hochsignifikante Unterschiede im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe für die Gruppe nach erfolgter Radiatio und Neck Dissection ($< 0,0001$), nicht jedoch für die Gruppe nach erfolgtem Transplantatversuch.

Bezüglich des Transplantaterfolges zeigte sich zwischen den Gruppen ebenfalls ein Unterschied auf. Die Gruppe nach erfolgter Neck Dissection wies eine Erfolgsrate von 80,33% auf. In der Gruppe nach erfolgter Radiatio lag der Transplantaterfolg bei 86,21% und bei Patienten mit bereits vorangegangenem frustriertem Transplantatversuch lag die Erfolgsrate bei 83,72%. In der unbehandelten Patientenkohorte lag die Erfolgsrate bei 93,6%. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich in allen Studiengruppen ein hochsignifikanter Unterschied bezüglich des Transplantaterfolges ($< 0,0001$).

3.1.2.9. Analyse von Einflussfaktoren für den Transplantaterfolg

In der logistischen Regressionsanalyse (Tabelle 2) zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer verlängerten Operationsdauer bei Patienten mit vorausgegangener Strahlentherapie ($p = 0,26$). Es gab keine Verbindung zwischen Operationsdauer und vorausgegangener Neck Dissection ($p = 0,13$) oder von vorausgegangenen Lappenrekonstruktionen ($p = 0,69$).

Tabelle 2. Signifikante Einflussfaktoren zur Prädiktion von mikrochirurgisch notwendigen Revisionen nach erfolgter Lappenrekonstruktion.

Variable	Odds Ratio	95% CI	p-Wert
Alter	1,01	0,97 bis 1,04	= 0,825
Geschlecht	0,94	0,49 bis 1,81	= 0,857
ASA score	1,75	1,24 bis 2,49	= 0,002 *
Grund für die Rekonstruktion	0,98	0,86 bis 1,13	= 0,810
Lappenart	0,925	0,76 bis 1,13	= 0,450
Arterielle Anastomose			
A. facialis	1,09	0,56 bis 2,12	= 0,804
A. lingualis	0,98	0,32 bis 3,01	= 0,971
Venöse Anastomose			
V. thyroidea sup.	3,24	1,06 bis 9,94	= 0,040 *
V. jugularis int.	1,95	0,66 bis 5,80	= 0,230
V. retromandibularis	1,23	0,38 bis 3,99	= 0,725
V. facialis	1,98	0,67 bis 5,88	= 0,220
Operationszeit	1,00	0,99 bis 1,01	= 0,643
Vorherige Neck Dissection	2,36	1,2 bis 4,7	= 0,013 *
Vorherige Bestrahlung	1,52	0,73 bis 3,18	= 0,264
Vorherige Lappenrekonstruktion	1,20	0,50 bis 2,86	= 0,685

Abkürzung: * $p < 0,05$

Weitere signifikante Einflussfaktoren, die den Lappenerfolg negativ beeinflussen und eine mikrochirurgische Revision zur Behandlung des Gewebetransplantates erfordern waren der ASA score des Patienten ($p = 0,002$) und die venöse Anastomosierung an die V. thyroidea superior. Die restlichen Faktoren wurden nicht als signifikant ermittelt (Tabelle 2). Das Risiko war bei diesen Kriterien für die Patienten bezogen auf eine notwendige Revision erhöht. So lag die ermittelte Odds Ratio für den ASA score bei 1,75, so dass das Risiko für die Notwendigkeit einer Revision bei einem einfach höheren ASA score bei dem Patienten um den Faktor 1,75 erhöht ist. Analog lag der Risikofaktor bei Patienten mit vorheriger Neck Dissection im Vergleich zum restlichen Patientengut bei 2,36. Wurde die venöse Anastomose an die V. thyroidea superior angeschlossen, so war die Odds Ratio bei 3,24 im Vergleich zu den anderen verwendeten venösen Anschlussgefäßen.

In der logistischen Regressionsanalyse, welche mit dem Zielkriterium der Wundinfektion durchgeführt wurde, zeigte sich ein signifikanter negativer Einfluss durch den ASA score der Patienten ($p = 0,002$), die Operationszeit ($p = 0,049$), eine vorangegangene Neck Dissection ($p < 0,0001$) oder Bestrahlung ($p = 0,025$) und eine erfolgte mikrovaskuläre Revision ($p < 0,0001$) (Tabelle 3). Die Odds Ratio lag hier für den ASA score bei 2,14 im Vergleich zu den niedrigeren scores. Die vorangegangene Strahlentherapie war mit einer Odds Ratio von 2,26 verbunden. Wurde eine Neck Dissection durchgeführt, erhöhte sich das Risiko für die Entwicklung einer Wundheilungsstörung um den Faktor 5,86, also einem doch stark erhöhten Risikofaktor. Noch stärker war das Risiko nach erfolgter mikrovaskulärer Revision. Hier lag die Odds Ratio bei einem Faktor von 7,43 (Tabelle 3).

Tabelle 3. Signifikante Einflussfaktoren, die die Wundheilung negativ beeinflussen.

Variable	Odds Ratio	95% CI	p
Alter	0,98	0,95 bis 1,01	= 0,101
Geschlecht	0,69	0,34 bis 1,41	= 0,303
ASA score	2,14	1,31 bis 3,49	= 0,002 *
Grund für die Rekonstruktion	0,96	0,83 bis 1,12	= 0,589
Lappentyp	1,11	0,93 bis 1,30	= 0,243
Operationszeit	1,01	1,00 bis 1,01	= 0,049 *
Vorherige Neck Dissection	5,86	2,35 bis 14,60	< 0,0001 *
Vorherige Bestrahlung	2,26	1,11 bis 4,61	= 0,025 *
Vorherige Lappenrekonstruktion	0,62	0,23 bis 1,68	= 0,344
Mikrovaskuläre Revision	7,43	3,94 bis 14,02	< 0,0001 *

Abbreviations: * p < 0,05

Signifikante Faktoren die zur Entwicklung eines Lappenverlustes beitrugen wurden ebenfalls evaluiert. Der ASA-Score der Patienten (p = 0,012) einer vorausgegangenen Neck Dissection (p = 0,001), mikrovaskulären Revisionen (p < 0,0001) und Wundinfektionen an Hals und der Defektstelle (p < 0,0001). Weder patientenabhängige noch chirurgische Faktoren konnten im direkten Zusammenhang für den Lappenverlust entdeckt werden. (Tabelle 4).

Tabelle 4. Signifikante Einflussfaktoren, die den Lappenerfolg und deren Verlust negative beeinträchtigen.

Variable	Odds Ratio	95% CI	p-Wert
Alter	1,02	0,98 bis 1,06	= 0,291
Geschlecht	0,72	0,32 bis 1,60	= 0,418
ASA score	0,49	0,27 bis 0,85	= 0,012 *
Grund für die Rekonstruktion	0,92	0,73 bis 1,17	= 0,515
Lappentyp	0,98	0,78 bis 1,21	= 0,816
Arterielle Anastomose			
A. facialis	0,86	0,37 bis 1,99	= 0,727
A. lingualis	0,74	0,20 bis 2,70	= 0,651
Venöse Anastomose			
V. thyroidea sup,	0,51	0,12 bis 2,17	= 0,363
V. jugularis int,	1,07	0,24 bis 4,67	= 0,932
V. retromandibularis	0,58	0,15 bis 2,31	= 0,444
V. facialis	0,56	0,14 bis 2,16	= 0,396
andere	0,79	0,29 bis 2,12	= 0,637
Operationszeit	1,01	0,99 bis 1,01	= 0,321
Vorherige Neck Dissection	0,28	0,13 bis 0,28	= 0,001 *
Vorherige Bestrahlung	0,74	0,27 bis 2,05	= 0,563
Vorherige	1,20	0,50 bis 2,86	= 0,685
Lappenrekonstruktion			
Mikrovaskuläre Revision	0,13	0,60 bis 0,29	< 0,0001 *
Wundinfektion	0,05	0,02 bis 0,14	< 0,0001 *

Abkürzung: * p < 0,05

3.1.2.10. Vergleich der knöchernen Gewebetransplantate

Da die knöcherne Rekonstruktion von Patienten eine Besonderheit in der rekonstruktiven Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie darstellt wurden die beiden knöchernen Transplantate miteinander verglichen, um mögliche signifikante Unterschiede in den Outcome für die Patienten zu detektieren. Da es sich bei den vorliegenden Patienten um eine Kohorte mit notwendigen Unterkieferrekonstruktionen handelte wurde auf die Lokalisation nicht weiter eingegangen.

Tabelle 5. Unterschiede zwischen den verschiedenen Transplantaten bezogen auf die verschiedenen Einflussvariablen.

Variable	Fibulatransplantat	Beckenkammtransplantat	p-Wert
Alter	56,68 ± 12,8	54,61 ± 16,7	= 0,43
Geschlecht			= 0,17
Männer	73 (60,8%)	27 (75%)	
Frauen	47 (39,2%)	9 (25%)	
ASA score			= 0,21
1	60 (50%)	24 (66,7%)	
2	31 (25,8%)	6 (16,7%)	
3	29 (24,2%)	6 (16,7%)	
Operationszeit [Minuten]	568,9 ± 142,3	397,9 ± 70,0	< 0,0001*
ICU [Tage]	1,58 ± 1,4	1,5 ± 2,1	= 0,81
Stationärer Aufenthalt [Tage]	18,3 ± 9,7	14,6 ± 11,7	= 0,06

Abkürzungen: * p < 0,05

ICU = Aufenthalt auf Intensivstation

ASA = American Society of Anaesthesiologists

Wie in Tabelle 5 an Hand der deskriptiven und analytischen Statistik dargestellt wird bestehen zwischen den beiden Patientenkohorten keine signifikanten Unterschiede

bezüglich des Alters, Geschlecht oder ASA scores. Auch bezogen auf den Zeitpunkt der Rekonstruktion bestehen keine Unterschiede: Während Sofortrekonstruktionen mit dem Fibulatransplantat bei 80% der Patienten erfolgten, waren es mit dem Beckenkammtransplantat 77,8% der Patienten. Die restlichen Patienten wurden auf Grund von Strahlenbedingten Folgeerkrankungen mit den jeweiligen Transplantaten versorgt.

Die Operationszeit der Patienten, welche eine Fibulatransplantatrekonstruktion erhielten war im Vergleich mit dem Beckenkammtransplantat signifikant länger ($p < 0,0001$). Die Anzahl der durchgeführten Osteotomien bei dem Fibulatransplantat, welche eine Begründung für die längere Operationszeit darstellen könnten, war durchschnittlich bei $2,45 \pm 0,63$, während keine Osteotomien beim Beckenkammtransplantat durchgeführt wurden. Der stationäre Aufenthalt war dagegen knapp nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,06$) (Tabelle 5).

Tabelle 6. Vergleich der Komplikationen beim Fibula- und Beckenkammtransplantat.

Komplikationen	Fibula- transplantat	Beckenkamm- transplantat	p-Wert
Wundheilungsstörung			
insgesamt	30 (25%)	17 (47,2%)	= 0,014 *
Hals	20 (16,7%)	8 (22,2%)	= 0,46
Donor site	7 (5,8%)	0 (0%)	= 0,35
Intraoral	28 (23,3%)	15 (41,7%)	= 0,036 *
Lappenverlust	13 (10,8%)	10 (27,8%)	= 0,017 *
Mikrochirurgische Revisionen	21 (17,5%)	6 (16,7%)	= 1,0
Arterien	12 (10%)	2 (5,6%)	
Venen	3 (2,5%)	0 (0%)	
Beide Gefäße	6 (5%)	4 (11,1%)	

Abkürzungen: * $p < 0,05$

Die Komplikationsverteilung der beiden Patientenkohorten ist in Tabelle 6 dargestellt. Die Anzahl der Wundheilungsstörungen war signifikant häufiger beim Beckenkammtransplantat ($p = 0,014$) und in der Mundhöhle anzutreffen ($p = 0,036$).

Signifikant häufiger waren auch die Verluste der knöchernen Gewebetransplantate bei den Patienten, die durch ein Beckenkammtransplantat rekonstruiert wurden ($p = 0,017$).

Bezüglich der Evaluation, welche Faktoren signifikant zu einer mikrochirurgischen Revision beitragen, konnte lediglich der höhere ASA score als signifikanter Einflussfaktor ermittelt werden ($p = 0,004$). Die Odds Ratio lag bei diesem Patientenkollektiv bei 2,09 (Tabelle 7).

Tabelle 7. Signifikante Einflussfaktoren auf den Lappenerfolg bezüglich der Notwendigkeit einer mikrochirurgischen Revision.

Variable	Odds Ratio	95% CI	p-Wert
Alter	1,01	0,96 to 1,05	= 0,864
Geschlecht	1,86	0,80 to 4,30	= 0,148
ASA score	2,09	1,26 to 3,44	= 0,004 *
Lappenart	0,94	0,35 to 2,55	= 0,908
Arterielle Anastomose			
A. facialis	1,86	0,75 to 4,61	= 0,181
A. lingualis	1,47	0,42 to 5,12	= 0,545
Venöse Anastomose			
V. thyroidea sup.	2,59	0,68 to 9,79	= 0,165
V. jugularis int.	0,75	0,20 to 2,89	= 0,676
V. retromandibularis	0,89	0,23 to 3,45	= 0,865
V. facialis	0,89	0,67 to 5,88	= 0,865
other	1,10	0,21 to 11,34	= 0,935
Operationsdauer	1,00	0,99 to 1,01	= 0,110

Abkürzung: * $p < 0.05$

Signifikante Einflussfaktoren, die die Entwicklung von Wundinfektionen begünstigen, sind in Tabelle 8 wiedergegeben. Hier zeigte sich, dass bei der Verwendung von Beckenkammtransplantaten signifikant häufiger Wundinfektionen auftraten ($p = 0,012$). Das Risiko war hier um den Odds Faktor von 2,68 erhöht. Des Weiteren bestand ein

signifikanter Zusammenhang zwischen der Länge des stationären Aufenthaltes und einer aufgetretenen Wundinfektion. Hieraus geht hervor, dass die Patienten mit Wundheilungsstörung einen längeren stationären Aufenthalt benötigten. Wurde eine mikrovaskuläre Revision durchgeführt, so waren signifikant häufiger Wundinfektionen vorhanden. Die Odds Ratio lag hier bei 13,87, weist also auf ein wesentlich höheres Risiko bei diesen Patienten hin (Tabelle 8).

Tabelle 8. Signifikante Einflussfaktoren auf die Entwicklung von Wundheilungsstörungen.

Variable	Odds Ratio	95% CI	p
Alter	0,99	0,97 to 1,02	= 0,923
Geschlecht	1,16	0,57 to 2,35	= 0,682
ASA score	1,30	1,86 to 1,96	= 0,219
Lappenart	2,68	1,24 to 5,82	= 0,012 *
Operationszeit	1,00	0,99 to 1,01	= 0,835
Intensivaufenthalt	0,96	0,76 to 1,21	= 0,725
Stationärer Aufenthalt	1,08	1,04 to 1,12	< 0,0001 *
Mikrovaskuläre Revision	13,87	5,08 to 37,85	< 0,0001 *

Abbreviations: * $p < 0,05$

Als prognostischer Faktor für die Entwicklung eines Gewebetransplantatverlustes zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Lappentyp und dem Transplantatverlust auf ($p = 0,015$). Des Weiteren bestand ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem stationären Aufenthalt bei den Patienten und dem Transplantatverlust ($p < 0,0001$). Auch die mikrovaskuläre Revision ($p < 0,0001$) und die Wundinfektion ($p < 0,0001$) zeigten einen hochsignifikanten Zusammenhang mit dem Transplantatverlust (Tabelle 9).

Die Anastomosierung der Transplantate an die V. thyroidea superior ($p = 0,05$) und der V. facialis ($p = 0,042$) war mit einem signifikant erhöhten Risiko für einen Lappenverlust verbunden (Tabelle 9).

Tabelle 9. Signifikante Einflussfaktoren für den Erfolg der durchgeführten Lappentransplantation.

Variable	Odds Ratio	95% CI	p-Wert
Alter	0,98	0,95 to 1,02	= 0,340
Geschlecht	0,45	0,19 to 1,11	= 0,083
ASA score	0,73	0,43 to 1,24	= 0,245
Lappentyp	0,32	0,13 to 0,80	= 0,015 *
Arterielle Anastomose			
A. facialis	0,69	0,27 to 1,79	= 0,448
A. lingualis	1,52	0,31 to 7,38	= 0,603
Venöse Anastomose			
V. thyroidea sup.	0,11	0,01 to 1,0	= 0,05 *
V. jugularis int.	0,30	0,03 to 2,79	= 0,287
V. retromandibularis	0,19	0,02 to 1,76	= 0,145
V. facialis	0,11	0,01 to 0,91	= 0,042 *
andere	0,79	0,39 to 2,32	= 0,637
Operationszeit	1,01	0,99 to 1,01	= 0,321
Intensivaufenthalt	0,92	0,73 to 1,15	= 0,468
Stationärer Aufenthalt	0,93	0,89 to 0,96	< 0,0001 *
Microvaskuläre Revision	0,05	0,02 to 0,15	< 0,0001 *
Wundinfektion	0,01	0,01 to 0,08	< 0,0001 *

Abkürzungen: * $p < 0,05$

4. DISKUSSION

Diese Studie zeigt die Beziehung zwischen Wundinfektion, mikrovaskulären Revisionen und Lappenverlust innerhalb einer komplexen Patientengruppe auf, die mit Hilfe mikrochirurgischer Rekonstruktionen einen wesentlichen Teil einer onkologischen Behandlung im Kopf- und Halsbereich erhalten haben. Der Einfluss von zuvor durchgeführten Behandlungen, wie beispielsweise die vor der Rekonstruktion durchgeführte Strahlentherapie, wie auch die Neck Dissection, beeinflussen signifikant die postoperative Wundheilung und die Erfolgsaussichten negativ bei den behandelten Patienten.

Die Problematik der bereits durchgeführten Strahlentherapie oder Voroperationen ist bereits umfassend in der Literatur beschrieben worden (Kiener *et al.* 1991; Singh *et al.* 1999; Lin *et al.* 2005; Klug *et al.* 2006; Hanasono *et al.* 2009; Kruse *et al.* 2010; Bourget *et al.* 2011). Insbesondere durch die chirurgische Vorbehandlung, wie die Neck Dissection (Hanasono *et al.* 2009), zeigen sich vermehrte Komplikationen. Dies konnte in der vorliegenden Studie ebenfalls festgestellt werden. Bourget *et al.* fanden in ihrer Studie heraus, dass die Komplikationsrate bei Patienten nach erfolgter Radiatio und anschließender mikrochirurgischer Rekonstruktion deutlich erhöht war (Bourget *et al.* 2011). Ein signifikant negativer Einflussfaktor, welcher auch in der Untersuchung der vorliegenden Studie einen negativen Prognosefaktor für den Transplantaterfolg darstellte, war die Wundinfektion im Bereich des Transplantates und der zervikalen Anschlussregion mit der Mikroanastomose (Bourget *et al.* 2011). In einer anderen Studie zeigten Kiener *et al.*, dass die vorausgegangene Radiatio keinen Effekt auf den Lappenerfolg hat (Kiener *et al.* 1991). In der vorliegenden Studie bestand jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe nach erfolgter Bestrahlung und Gewebetransfer im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe. Die logistische Regressionsanalyse in dieser Studie konnte denselben Zusammenhang zeigen, jedoch war die Bestrahlung ein negativer Einflussfaktor für die Wundheilung, welche in der Studie von Kiener nicht weiter untersucht wurde (Kiener *et al.* 1991). Als einschränkenden Faktor muss auch erwähnt werden, dass in der Studie von Kiener 42 Patienten retrospektiv untersucht wurden, was eine kleine Patientenkohorte darstellt

(Kiener *et al.* 1991). Eine weitere retrospektive Studie von Klug *et al.* konnte ebenfalls keinen Unterschied bezüglich des Transplantaterfolges nach Bestrahlungstherapie der Patienten feststellen (Klug *et al.* 2006). Die Komplikationsrate in der postoperativen Phase, insbesondere durch Wundheilungsstörungen, war jedoch auch hier im Vergleich zu den Patienten ohne Vorbehandlung deutlich und signifikant erhöht. Während bei den Patienten ohne Behandlung eine Wundheilungsstörung in 12,7% der Fälle auftrat, so lag die Komplikationsrate nach vorangegangener Bestrahlung und anschließendem Gewebettransfer bei 23,9%, bei Patienten mit notwendiger knöcherner Rekonstruktion als Strahlenfolge sogar bei 39,1% (Klug *et al.* 2006). In der vorliegenden Studie zeigten sich ähnliche Werte für die Komplikationsraten bzw. Wundinfektionen. Bei den Patienten nach Bestrahlungstherapie lag die Anzahl der Wundheilungsstörung bei 31,03% und bei Patienten nach bereits vorausgegangenem Transplantatversuch bei 25,58%.

Der Einfluss von Strahlenbehandlungen auf Gefäße an Kopf und Hals der Patienten wurde sehr genau untersucht und eindeutig als schwerwiegend auf die Entwicklung von Vernarbungen, erschwerte und verlängerte Operationsbedingungen sowie eine erhöhte Anzahl and Wundheilungsstörungen und verlängerte Dauer der Regeneration der Patienten beschrieben (Bengtson *et al.* 1993; Singh *et al.* 1999; Lin *et al.* 2005; Jones *et al.* 2007; Bourget *et al.* 2011). Die Vernarbung und Fibrosierung der Gefäße mit der Folge einer schlechten Gewebsqualtiät konnte an den evaluierten Patienten dieser Studie mit vorausgegangener Strahlentherapie durch eine längere Operationsdauer belegt werden. Dies zeigte sich ebenfalls in weiteren Studienergebnissen in der Literatur (Hanasono *et al.* 2009). Es ist jedoch zu bemerken, dass insbesondere die Patienten nach vorangegangenen Therapien häufiger von erfahreneren Operateuren behandelt werden. Dennoch ist die Komplikationsrate und die Anzahl der Lappenverluste signifikant höher, was vor allem an der Komplexität der Patientenfälle und den erschwerten Operationsbedingungen liegt (Singh *et al.* 1999; Lin *et al.* 2005; Klug *et al.* 2006; Furby *et al.* 2010; Mücke *et al.* 2012a). Besonders die Zahl der Wundinfektionen und der Bedarf an mikrochirurgischen Revisionen stellten sich bei den Patienten dieser Studie als signifikant erhöht dar. Die Gesamterfolgsrate die in der Literatur beschrieben ist konnte nicht als schlechter bewiesen werden als bei Patienten ohne vorausgegangene Strahlentherapie (Kiener *et al.* 1991; Bengtson *et al.* 1993; Lin *et al.*

2005; Jones *et al.* 2007; Bourget *et al.* 2011). Nur einige wenige Studien konnten zwischen diesen Patientengruppen eindeutige Unterschiede feststellen (Singh *et al.* 1999; Hanasono *et al.* 2009).

Neben der besonderen Aufmerksamkeit im präoperativen Management der vorbehandelten Patienten sind auch intraoperative spezifische Techniken erforderlich, um einen erfolgreichen mikrochirurgischen Gewebetransfer zu gewährleisten (Chen *et al.* 2006; Hanasono *et al.* 2009; Bourget *et al.* 2011). Hierbei spielen neben der angiographischen Untersuchung von Patienten zur Identifikation von möglichen Anschlußgefäßen für die mikrochirurgische Anastomosierung auch die genaue Darstellung der Defektregion für die Planung der rekonstruktiven Maßnahme eine wesentliche Rolle (Hanasono *et al.* 2009; Bourget *et al.* 2011). Intraoperative sollten insbesondere die sorgfältige Inspektion des Gefäßlumens und eventuell eine Thrombendarteriektomie durchgeführt werden, um Thrombembolien durch abscheidende Gefäßläsionen zu vermeiden (Chen *et al.* 2006). Des Weiteren sollte die Anastomose nach Komplettierung für eine Zeit von 45 Minuten beobachtet werden sollte, da sich insbesondere in diesem Zeitraum Komplikationen technischer Art zeigen (Wolff *et al.* 2008). In einer Studie von Wolff *et al.* konnte gezeigt werden, dass bei 350 Gewebetransplantaten, mit ähnlicher Verteilung der in dieser Studie dargestellten Transplantate, nach Abschluss des Wundverschlusses intraoral eine Problematik der Durchblutung nach 15 Minuten in 15 Fällen, nach 30 Minuten in 7 Fällen und in 2 Fällen nach mehr als 45 Minuten auftraten (Wolff *et al.* 2008). Unmittelbar nach Anastomosierung traten 6 Durchblutungsstörungen auf (Wolff *et al.* 2008). Hieraus wird deutlich, dass es zu einer exponentiellen Abnahme der Komplikationen nach technischen Problemen im Bereich der Mikroanastomose kommt, so dass hier spezielles Augenmerk bezüglich Frühkomplikationen gelegt werden muss. Dies ist auch bei der vorliegenden Patientenkohorte notwendig, da es sich in den Studiengruppen um ein vorwiegend sehr komplikatives und schwierig zu versorgendes Patientenkollektiv handelt.

Es ist auch hier besonders wichtig neben der unmittelbaren postoperativen Kontrolle (Wolff *et al.* 2008) die engmaschige perioperative Evaluation mittels eines objektiven Untersuchungsverfahrens durchzuführen (Hölzle *et al.* 2006; Abdel-Galil und Mitchell

2009a; Abdel-Galil und Mitchell 2009b; Hölzle *et al.* 2010; Mücke *et al.* 2010a). Mit diesem Ziel existiert eine Fülle von invasiven und nicht-invasiven Untersuchungsmethoden, die sich speziell mit der Messung der Gewebepfusion von Transplantaten auseinandersetzen (Abdel-Galil und Mitchell 2009a; Abdel-Galil und Mitchell 2009b). Neben der Objektivität wird die meist einfache Handhabung und Durchführbarkeit bei zuverlässiger Vergleichsmöglichkeit zu den präoperativen Werten dargestellt (Abdel-Galil und Mitchell 2009a; Abdel-Galil und Mitchell 2009b; Hölzle *et al.* 2010). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die verschiedenen Gewebetransplantate nicht nur in den verschiedenen Entnahmeregionen unterschiedliche Perfusionsparameter aufweisen, sondern auch nach Anastomosierung an die Halsgefäße unterschiedlich auf den Gewebetransfer reagieren (Hölzle *et al.* 2006; Hölzle *et al.* 2010). Dennoch lässt sich durch die Messwerte ein Algorithmus zur Detektion kritischer Perfusionsparameter ableiten, welcher sich klinisch leicht und zuverlässig zur Entscheidungsfindung einer notwendigen Revision der arteriellen oder venösen Gefäße anwenden lässt (Hölzle *et al.* 2006; Hölzle *et al.* 2010). Nach Evaluation der Gewebepfusion über einen längeren Zeitraum zeichnet sich jedoch auch, dass die Durchblutung nach und nach, je nach Gewebetransplantat, zunehmend autonom vom umgebenden Gewebe gewährleistet und nicht mehr über den Gefäßstiel notwendig ist (Mücke *et al.* 2012b).

Für die Durchführung der rekonstruktiven Maßnahmen konnten in der vorliegenden Studie Risikofaktoren identifiziert werden, die einen Erfolg der Gewebetransplantation signifikant beeinflussen. Hierbei sind jedoch einige Parameter anders als in der Literatur vorbeschrieben. Während Pompei *et al.* das Alter als signifikanten Prognosefaktor für die Entwicklung von Komplikationen beschreiben (Pompei *et al.* 1999), wurde dieser Faktor in anderen Studien als nicht relevant beschrieben (Suh *et al.* 2004; Coskunfirat *et al.* 2005; Hanasono *et al.* 2009; Kesting *et al.* 2011). Während Pompei *et al.* bei Patienten über 70 Jahren eine doppelt so hohe Komplikationsrate beschreiben, wird der stationäre Aufenthalt und die Erfolgsrate der Gewebetransplantate in anderen Studien durch das Alter nicht beeinflusst, auch sind die medizinischen Komplikationen mit einem jüngeren Vergleichskollektiv ähnlich (Suh *et al.* 2004; Kesting *et al.* 2011). Indessen konnte festgestellt werden dass, der ASA-Score in allen Kategorien als signifikantes

Anzeichen für medizinische Komplikationen anzusehen ist. Diese Erkenntnisse wurden bereits in der Literatur bei Patienten ohne vorausgegangene Behandlungsmaßnahmen beschrieben (Shestak *et al.* 1992; Urken *et al.* 1994; Suh *et al.* 2004; Coskunfirat *et al.* 2005; Jones *et al.* 2007; Rohleder *et al.* 2011). Hierbei zeigt sich, dass der ASA-Score in allen Studien ein valider Prognosefaktor für die Voraussage von mikrochirurgischen und allgemeinmedizinischen Komplikationen ist. Der ASA-Score repräsentiert eine wichtige Klassifikation als präoperative Risikobestimmung für die Entwicklung von postoperativen Erkrankungen (Kruse *et al.* 2010). Das daraus resultierende anästhesiologische Risiko lässt sich trotz der Belastung des Patienten durch die langen Operationszeiten im Rahmen der rekonstruktiven Maßnahmen gut einschätzen und kann im bestehenden Risiko gut stratifiziert werden. Im Gegensatz dazu konnte kein Zusammenhang zwischen dem ASA-Score, dem komplikationslosem Überleben oder gänzlicher Sterberate entdeckt werden (Kanas *et al.* 2010). Das Auftreten von Metastasen am Hals steht ebenfalls nicht in Verbindung zum ASA-Score sondern spiegelt eine generell unabhängige Rolle bei Patienten wider und beschreibt eine nicht Krankheitsspezifische Korrelation (Kanas *et al.* 2010). Für weitere und spezifischere Klassifizierungen des Gesundheitsstatus der Patienten wurde der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) - Score untersucht, um frühe postoperative chirurgische Komplikationen vorherzusagen (Grant *et al.* 2007). In einer großen Studie konnte ein enger Zusammenhang zwischen den APACHE II - Scores mit Totalverlust des Lappens sowie andere sofort auftretende Komplikationen bei Patienten nachgewiesen werden die postoperativ auf der Intensivstation beherrscht werden mussten (Grant *et al.* 2007). Da es sich bewährt hat, dass der APACHE II - Score ein nützliches Klassifikationssystem darstellt, ist die Anwendung in der Kopf und Hals Onkologie eher geläufig als der ASA-Score (Shestak *et al.* 1992; Urken *et al.* 1994; Grant *et al.* 2007; Jones *et al.* 2007; Kanas *et al.* 2010; Kruse *et al.* 2010; Rohleder *et al.* 2011). Der ASA-Score stellt jedoch ebenfalls ein einfach anzuwendender und zuverlässiger Prognosefaktor dar, so dass beide Scores äquivalent verwendet werden können.

Interessanterweise wurde in der vorliegenden Studie ein enger Zusammenhang zwischen Lappenverlust, Wundinfektion und mikrochirurgischer Revision bei Patienten mit vorausgegangener Neck Dissection beobachtet. Dies ist in Übereinstimmung mit der Literatur (Hanasono *et al.* 2009; Bourget *et al.* 2011). Es wird angenommen dass eine

unbeabsichtigte Gefäßverletzung sowie die im Rahmen der Neck Dissection durchgeführte Unterbindung von möglichen Anschlussgefäßen bei den früheren chirurgischen Eingriffen dafür verantwortlich gemacht werden kann (Hanasono *et al.* 2009; Bourget *et al.* 2011). Es ist wichtig diesen Faktor zu berücksichtigen denn er stellt einen der prominentesten Faktoren in dieser Studie dar, der mit dem Bedarf an mikrochirurgischer Revision, Wundinfektion und Lappenverlust korreliert. Daraus lässt sich folgern, dass die Neck Dissection einer besonderen Aufmerksamkeit bedarf, um nicht nur die Halsgefäße und die von ihnen gewährleistete Durchblutung zu stören, sondern auch im Falle eines möglichen Rezidivs weitere rekonstruktive Möglichkeiten zu bewahren (Shah und Lydiatt 1995; Hudgins 2002; Liu *et al.* 2007; Hanasono *et al.* 2009; Mücke *et al.* 2009; Shah und Gil 2009).

Wird eine erneute Rekonstruktion auf Grund von ästhetischen oder funktionellen Gründen notwendig, oder kommt es zu einem erneuten Rezidiv bei dem Patienten, so ist die präoperative Planung mit Hilfe einer computertomographisch gestützten oder konventionellen Angiographie vorteilhaft, um dies in die Operationsplanung mit einzubeziehen (Jones *et al.* 2007; Hanasono *et al.* 2009). Einige Autoren befürworten in solchen Situationen die routinemäßige Anastomosierung an die kontralateralen Halsgefäße für die mikrochirurgische Rekonstruktion (Miller *et al.* 1993; Head *et al.* 2002), aber die prolongierte Operationsdauer, die mögliche Schädigung durch die Präparation der gegenüberliegenden Halsseite und das erhöhte Risiko des Abknickens oder der Kompression der Venen ist dadurch erhöht (Hanasono *et al.* 2009).

Auf Grund der vorliegenden Daten wurde die standardisierte Durchführung einer computertomographisch gestützten Angiographie bei Patienten in der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Klinikums rechts der Isar in das Patientenmanagement integriert, sofern bereits eine Neck Dissection durchgeführt wurde oder ein frustraner Gewebettransfer in einer anderen Klinik durchgeführt wurde. Hierbei spielt auch eine Rolle, ob ein mögliches Rezidiv vorliegen könnte oder ob die Gefäße arteriosklerotische Veränderungen aufweisen, da sich im Bereich der Carotisgabelung Prädilektionsstellen für Plaqueablagerungen ergeben (Younis *et al.* 2004).

Die Rolle von Infektionen im Kopf-/halsbereich ist sehr komplex und von speziellem Interesse für den Patienten und behandelnden Chirurgen. Da zum einen die Anatomie sehr starken Veränderungen durch die notwendigen Resektionen, aber auch durch die durchgeführten Rekonstruktionen unterliegt, ist das Auftreten von Infektionen nicht immer sofort erkennbar. Hierbei spielen die Kompartimente der Halsregion ebenfalls eine besondere Rolle, da in deren Lokalisationen Infektionen zu einer raschen und gefährlichen Ausbreitung führen können, die den Patienten zum Teil lebensbedrohlich gefährden können (Rogers 2003; de-Vicente-Rodriguez 2004). Rogers et al haben diesbezüglich das Auftreten von Infektionen cerebrovaskulären Störungen bei Patienten mit Tumorleiden untersucht und konnten aufweisen, dass bei diesem Patienten eine erhöhte Koagulopathie besteht (Rogers 2003). Diese Komplikationen können auch den mikrovaskulären Gewebetransfer und den Rekonstruktionserfolg signifikant beeinflussen. Das Auftreten von neurologischen Symptomen ist hierbei ebenfalls von Bedeutung, da diese Komplikationen meist schwerwiegend sind und weitere medizinische Behandlungen nach sich ziehen (Rogers 2003).

Die meisten Studien welche die mikrochirurgische Rekonstruktion an Kopf und Hals an Patienten untersuchen, sind auf die Tatsache beschränkt, dass Patienten in einer retrospektiven Art untersucht wurden. Nur große, kontrollierte prospektiv gestaltete Studien können klinische Fragen in ihrer Gesamtheit beantworten. In der vorliegenden Studie wurden Patienten und deren Daten in einer prospektiven Art analysiert und ausgewertet. Nach dem besten Wissen ist dies die erste Studie über die Untersuchung der Ergebnisse nach mikrochirurgischen Lappenoperationen in einer prospektiven Art und Weise, so dass sich die Ergebnisse unmittelbar auf die klinische Routine übertragen lassen.

5. Zusammenfassung

Trotz der Verfeinerung mikrochirurgischer Techniken, bleibt die mikrochirurgische Lappentransplantation bei Patienten nach vorausgegangener Strahlentherapie, einer erfolgten Neck Dissection oder einer zuvor angewandten Lappentransplantation eine Herausforderung. Frühere Studien über prognostische Faktoren, die für postoperative Komplikationen verantwortlich sind, waren retrospektiven Charakters und zeigten widersprüchliche Ergebnisse auf. Das Vorhaben der vorliegenden prospektiven Studie war es, Indikatoren für Misserfolge bei vorgebehandelten Mundhöhlenkarzinom-Patienten mit notwendiger Gewebetransplantation zur Rekonstruktion und Rehabilitation zu evaluieren. Diese prospektive Studie beinhaltet alle Patienten die eine mikrochirurgische Lappentransplantation zur Rekonstruktion der Mundhöhle im Zeitraum zwischen Juli 2007 und Juni 2010 erhielten. Es wurden des Weiteren Teilanalysen von Patientenfällen durchgeführt, die eine vorausgegangene chirurgische oder nichtchirurgische onkologische Therapie bei Kopf und Hals - Karzinoma erhalten haben. Eine Gesamtanzahl von 360 freien Lappenplastiken wurde an 358 Patienten angewandt. Von diesen hatten 61 Patienten eine vorausgegangene Neck Dissection und 58 Patienten eine vorausgegangene Strahlentherapie. Die Operationsdauer wurde bei vorbestrahlten Patienten als signifikant erhöht festgestellt. Der Bedarf an mikrochirurgischen Revisionen, postoperativen Wundinfektionen und Lappenverlust stehen signifikant mit dem ASA-Score und vorausgegangener Neck Dissection in Verbindung. Eine häufigere Wundinfektion konnte signifikant nach Strahlentherapie nachgewiesen werden. Vorausgegangene Neck Dissection, Strahlentherapie sowie auch der ASA-Score sind signifikante Negativfaktoren für den Erfolg der freien Lappentransplantation. Bei Patienten mit früheren onkologischen Therapien in ihrer Krankheitsgeschichte wird eine genaue präoperative Beurteilung des Gefäßzustandes empfohlen. Des Weiteren wird eine intensivierete postoperative Pflege, um die Komplikationsrate zu senken und den Ausgang von der onkologisch rekonstruktiven Chirurgie zu verbessern, angestrebt.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- Abdel-Galil, K. and Mitchell, D. (2009a). "Postoperative monitoring of microsurgical free-tissue transfers for head and neck reconstruction: a systematic review of current techniques--part II. Invasive techniques." Br J Oral Maxillofac Surg **47**(6): 438-42.
- Abdel-Galil, K. and Mitchell, D. (2009b). "Postoperative monitoring of microsurgical free tissue transfers for head and neck reconstruction: a systematic review of current techniques--part I. Non-invasive techniques." Br J Oral Maxillofac Surg **47**(5): 351-5.
- Aksu, G., Karadeniz, A., Saynak, M., Fayda, M., Kadehçi, Z. and Kocaelli, H. (2006). "Treatment results and prognostic factors in oral tongue cancer: analysis of 80 patients." Int J Oral Maxillofac Surg **35**(6): 506-13.
- Archibald, D., Lockhart, P. B., Sonis, S. T., Ervin, T. J., Fallon, B. G., Miller, D. and Clark, J. R. (1986). "Oral complications of multimodality therapy for advanced squamous cell carcinoma of head and neck." Oral Surg Oral Med Oral Pathol **61**(2): 139-41.
- Arraras Urdaniz, J. I., Arias de la Vega, F., Manterola Burgaleta, A., Vera Garcia, R., Martinez Aguillo, M., Salgado Pascual, E. and Martinez Lopez, E. (2005). "Quality of life in patients with locally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. Comparison of two protocols using the EORTC questionnaires (QLQ-C30, H and N35)." Clin Transl Oncol **7**(9): 398-403.
- Baykul, T., Yilmaz, H. H., Aydin, U., Aydin, M. A., Aksoy, M. and Yildirim, D. (2010). "Early diagnosis of oral cancer." J Int Med Res **38**(3): 737-49.
- Bengtson, B. P., Schusterman, M. A., Baldwin, B. J., Miller, M. J., Reece, G. P., Kroll, S. S., Robb, G. L. and Goepfert, H. (1993). "Influence of prior radiotherapy on the development of postoperative complications and success of free tissue transfers in head and neck cancer reconstruction." Am J Surg **166**(4): 326-30.
- Beppu, M., Hanel, D. P., Johnston, G. H., Carmo, J. M. and Tsai, T. M. (1992). "The osteocutaneous fibula flap: an anatomic study." J Reconstr Microsurg **8**(3): 215-23.
- Bernier, J., Domenge, C., Ozsahin, M., Matuszewska, K., Lefebvre, J. L., Greiner, R. H., Giralt, J., Maingon, P., Rolland, F., Bolla, M., Cognetti, F., Bourhis, J., Kirkpatrick,

- A. and van Glabbeke, M. (2004). "Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer." N Engl J Med **350**(19): 1945-52.
- Bourget, A., Chang, J. T., Wu, D. B., Chang, C. J. and Wei, F. C. (2011). "Free Flap Reconstruction in the Head and Neck Region following Radiotherapy: A Cohort Study Identifying Negative Outcome Predictors." Plast Reconstr Surg **127**(5): 1901-8.
- Carr, A. J., Macdonald, D. A. and Waterhouse, N. (1988). "The blood supply of the osteocutaneous free fibular graft." J Bone Joint Surg Br **70**(2): 319-21.
- Carvalho, A. L., Nishimoto, I. N., Califano, J. A. and Kowalski, L. P. (2005). "Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database." Int J Cancer **114**(5): 806-16.
- Chambers, M. S., Garden, A. S., Kies, M. S. and Martin, J. W. (2004). "Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: pathogenesis, impact on quality of life, and management." Head Neck **26**(9): 796-807.
- Chang, H. W., Ling, G. S., Wei, W. I. and Yuen, A. P. (2004). "Smoking and drinking can induce p15 methylation in the upper aerodigestive tract of healthy individuals and patients with head and neck squamous cell carcinoma." Cancer **101**(1): 125-32.
- Chen, H. C., Coskunfirat, O. K., Ozkan, O., Mardini, S., Cigna, E., Salgado, C. J. and Spanio, S. (2006). "Guidelines for the optimization of microsurgery in atherosclerotic patients." Microsurgery **26**(5): 356-62.
- Chen, H. C., Ganos, D. L., Coessens, B. C., Kyutoku, S. and Noordhoff, M. S. (1992). "Free forearm flap for closure of difficult oronasal fistulas in cleft palate patients." Plast Reconstr Surg **90**(5): 757-62.
- Clark, S., Greenwood, M., Banks, R. J. and Parker, R. (2004). "Fracture of the radial donor site after composite free flap harvest: a ten-year review." Surgeon **2**(5): 281-6.
- Cooper, J. S., Pajak, T. F., Forastiere, A. A., Jacobs, J., Campbell, B. H., Saxman, S. B., Kish, J. A., Kim, H. E., Cmelak, A. J., Rotman, M., Machtay, M., Ensley, J. F., Chao, K. S., Schultz, C. J., Lee, N. and Fu, K. K. (2004). "Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck." N Engl J Med **350**(19): 1937-44.

- Coskunfirat, O. K., Chen, H. C., Spanio, S. and Tang, Y. B. (2005). "The safety of microvascular free tissue transfer in the elderly population." Plast Reconstr Surg **115**(3): 771-5.
- Cunningham, M. J., Johnson, J. T., Myers, E. N., Schramm, V. L., Jr. and Thearle, P. B. (1986). "Cervical lymph node metastasis after local excision of early squamous cell carcinoma of the oral cavity." Am J Surg **152**(4): 361-6.
- D'Souza, G., Kreimer, A. R., Viscidi, R., Pawlita, M., Fakhry, C., Koch, W. M., Westra, W. H. and Gillison, M. L. (2007). "Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer." N Engl J Med **356**(19): 1944-56.
- de-Vicente-Rodriguez, J. C. (2004). "Maxillofacial cellulitis." Med Oral Patol Oral Cir Bucal **9 Suppl**: 133-8; 126-33.
- Dean, N. R., Wax, M. K., Virgin, F. W., Magnuson, J. S., Carroll, W. R. and Rosenthal, E. L. (2011). "Free Flap Reconstruction of Lateral Mandibular Defects: Indications and Outcomes." Otolaryngol Head Neck Surg.
- Ding, M., Newman, F. and Raben, D. (2005). "New radiation therapy techniques for the treatment of head and neck cancer." Otolaryngol Clin North Am **38**(2): 371-95, vii-viii.
- Epstein, J. B., Emerton, S., Kolbinson, D. A., Le, N. D., Phillips, N., Stevenson-Moore, P. and Osoba, D. (1999). "Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer." Head Neck **21**(1): 1-11.
- Flemming, A. F., Brough, M. D., Laws, I. M., Evans, N. D., Grant, H. R., James, D. R., Lawlor, M. and Harris, M. (1990). "Mandibular reconstruction using vascularised fibula." British journal of plastic surgery. 1990 Jul; **43**(4): 403-9.
- Forastiere, A., Koch, W., Trotti, A. and Sidransky, D. (2001). "Head and neck cancer." N Engl J Med **345**(26): 1890-900.
- Furby, A., Behin, A., Lefaucheur, J. P., Beauvais, K., Marcorelles, P., Mussini, J. M., Bassez, G., Creange, A., Eymard, B. and Penisson-Besnier, I. (2010). "Late-onset cervicospinal muscle atrophy and weakness after radiotherapy for Hodgkin disease: a case series." J Neurol Neurosurg Psychiatry **81**(1): 101-4.
- Gillenwater, A., Papadimitrakopoulou, V. and Richards-Kortum, R. (2006). "Oral premalignancy: new methods of detection and treatment." Curr Oncol Rep **8**(2): 146-54.

- Girod, S. C., Pfeiffer, P., Ries, J. and Pape, H. D. (1998). "Proliferative activity and loss of function of tumour suppressor genes as 'biomarkers' in diagnosis and prognosis of benign and preneoplastic oral lesions and oral squamous cell carcinoma." Br J Oral Maxillofac Surg **36**(4): 252-60.
- Gonzalez-Moles, M. A., Esteban, F., Rodriguez-Archilla, A., Ruiz-Avila, I. and Gonzalez-Moles, S. (2002). "Importance of tumour thickness measurement in prognosis of tongue cancer." Oral Oncol **38**(4): 394-7.
- Goodacre, T. E., Walker, C. J., Jawad, A. S., Jackson, A. M. and Brough, M. D. (1990). "Donor site morbidity following osteocutaneous free fibula transfer." Br J Plast Surg **43**(4): 410-2.
- Grant, C. A., Dempsey, G. A., Lowe, D., Brown, J. S., Vaughan, E. D. and Rogers, S. N. (2007). "APACHE II scoring for the prediction of immediate surgical complications in head and neck cancer patients." Plast Reconstr Surg **119**(6): 1751-8.
- Greenlee, R. T., Murray, T., Bolden, S. and Wingo, P. A. (2000). "Cancer statistics, 2000." CA Cancer J Clin **50**(1): 7-33.
- Hallock, G. G. (2006). "A sensate lateral sural artery muscle perforator flap." Cir. Plást. Iberoamer. v.32 n.4 Madrid oct.-dic. 2006.
- Hanasono, M. M., Barnea, Y. and Skoracki, R. J. (2009). "Microvascular surgery in the previously operated and irradiated neck." Microsurgery **29**(1): 1-7.
- Hatoko, M., Harashina, T., Inoue, T., Tanaka, I. and Imai, K. (1990). "Reconstruction of palate with radial forearm flap; a report of 3 cases." Br J Plast Surg **43**(3): 350-4.
- Head, C., Sercarz, J. A., Abemayor, E., Calcaterra, T. C., Rawnsley, J. D. and Blackwell, K. E. (2002). "Microvascular reconstruction after previous neck dissection." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **128**(3): 328-31.
- Hibbert, J., Marks, N. J., Winter, P. J. and Shaheen, O. H. (1983). "Prognostic factors in oral squamous carcinoma and their relation to clinical staging." Clin Otolaryngol Allied Sci **8**(3): 197-203.
- Hidalgo, D. A. (1989). "Fibula free flap: a new method of mandible reconstruction." Plast Reconstr Surg **84**(1): 71-9.
- Hidalgo, D. A. and Pusic, A. L. (2002). "Free-flap mandibular reconstruction: a 10-year follow-up study." Plast Reconstr Surg **110**(2): 438-49; discussion 450-1.

- Hölzle, F., Loeffelbein, D. J., Nolte, D. and Wolff, K. D. (2006). "Free flap monitoring using simultaneous non-invasive laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry." J Craniomaxillofac Surg **34**(1): 25-33.
- Hölzle, F., Rau, A., Loeffelbein, D. J., Mücke, T., Kesting, M. R. and Wolff, K. D. (2010). "Results of monitoring fasciocutaneous, myocutaneous, osteocutaneous and perforator flaps: 4-year experience with 166 cases." Int J Oral Maxillofac Surg **39**(1): 21-8.
- Hölzle, F., Ristow, O., Rau, A., Mücke, T., Loeffelbein, D. J., Mitchell, D. A., Stimmer, H., Wolff, K. D. and Kesting, M. R. (2011a). "Evaluation of the vessels of the lower leg before microsurgical fibular transfer. Part II: magnetic resonance angiography for standard preoperative assessment." Br J Oral Maxillofac Surg **49**(4): 275-80.
- Hölzle, F., Ristow, O., Rau, A., Mücke, T., Loeffelbein, D. J., Mitchell, D. A., Wolff, K. D. and Kesting, M. R. (2011b). "Evaluation of the vessels of the lower leg before microsurgical fibular transfer. Part I: anatomical variations in the arteries of the lower leg." Br J Oral Maxillofac Surg **49**(4): 270-4.
- Howard, J. D., Lu, B. and Chung, C. H. (2012). "Therapeutic targets in head and neck squamous cell carcinoma: identification, evaluation, and clinical translation." Oral Oncol **48**(1): 10-7.
- Hudgins, P. A. (2002). "Flap reconstruction in the head and neck: expected appearance, complications, and recurrent disease." Eur J Radiol **44**(2): 130-8.
- Jang, S. J., Chiba, I., Hirai, A., Hong, W. K. and Mao, L. (2001). "Multiple oral squamous epithelial lesions: are they genetically related?" Oncogene **20**(18): 2235-42.
- Jones, A. (1998). "A general review of the p53 gene and oral squamous cell carcinoma." Ann R Australas Coll Dent Surg **14**: 66-9.
- Jones, N. F., Jarrahy, R., Song, J. I., Kaufman, M. R. and Markowitz, B. (2007). "Postoperative medical complications--not microsurgical complications--negatively influence the morbidity, mortality, and true costs after microsurgical reconstruction for head and neck cancer." Plast Reconstr Surg **119**(7): 2053-60.
- Kademani, D. (2007). "Oral cancer." Mayo Clin Proc **82**(7): 878-87.
- Kanatas, A., Gorton, H., Smith, A. B., Mannion, C., Ong, T. K. and Mitchell, D. (2010). "ASA grade and disease-free mortality in head and neck cancer patients: a prospective study." Br J Oral Maxillofac Surg **48**(8): 591-3.

- Karvonen-Gutierrez, C. A., Ronis, D. L., Fowler, K. E., Terrell, J. E., Gruber, S. B. and Duffy, S. A. (2008). "Quality of life scores predict survival among patients with head and neck cancer." J Clin Oncol **26**(16): 2754-60.
- Kesting, M. R., Holzle, F., Wolff, K. D., Wagenpfeil, S., Hasler, R. J., Wales, C. J., Steinstraesser, L. and Rohleder, N. H. (2011). "Use of microvascular flap technique in older adults with head and neck cancer: a persisting dilemma in reconstructive surgery?" J Am Geriatr Soc **59**(3): 398-405.
- Kiener, J. L., Hoffman, W. Y. and Mathes, S. J. (1991). "Influence of radiotherapy on microvascular reconstruction in the head and neck region." Am J Surg **162**(4): 404-7.
- Klug, C., Berzaczy, D., Reinbacher, H., Voracek, M., Rath, T., Millesi, W. and Ewers, R. (2006). "Influence of previous radiotherapy on free tissue transfer in the head and neck region: evaluation of 455 cases." Laryngoscope **116**(7): 1162-7.
- Koo, B. S., Lim, Y. C., Lee, J. S. and Choi, E. C. (2006). "Recurrence and salvage treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity." Oral Oncol **42**(8): 789-94.
- Kruse, A. L., Luebbers, H. T., Gratz, K. W. and Obwegeser, J. A. (2010). "Factors influencing survival of free-flap in reconstruction for cancer of the head and neck: a literature review." Microsurgery **30**(3): 242-8.
- Kunkel, M., Forster, G. J., Reichert, T. E., Kutzner, J., Benz, P., Bartenstein, P. and Wagner, W. (2003). "Radiation response non-invasively imaged by [18F]FDG-PET predicts local tumor control and survival in advanced oral squamous cell carcinoma." Oral Oncol **39**(2): 170-7.
- Levy, R., Segal, K., Hadar, T., Shvero, J. and Abraham, A. (1991). "Squamous cell carcinoma of the oral tongue." Eur J Surg Oncol **17**(4): 330-4.
- Li, N., Jia, M. and Yuan, R. (1998). "[The reconstruction of mandible and soft tissue defects with the osteocutaneous free fibula flap]." Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi **33**(6): 332-4.
- Lin, D. T., Coppit, G. L. and Burkey, B. B. (2004). "Use of the anterolateral thigh flap for reconstruction of the head and neck." Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg **12**(4): 300-4.

- Lin, S., Dutra, J., Keni, J., Dumanian, G. A., Fine, N. and Pelzer, H. (2005). "Preoperative radiation therapy and its effects on outcomes in microsurgical head and neck reconstruction." Otolaryngol Head Neck Surg **132**(6): 845-8.
- Liu, S. A., Wong, Y. K., Lin, J. C., Poon, C. K., Tung, K. C. and Tsai, W. C. (2007). "Impact of recurrence interval on survival of oral cavity squamous cell carcinoma patients after local relapse." Otolaryngol Head Neck Surg **136**(1): 112-8.
- Loeffelbein, D. J., Holzle, F. and Wolff, K. D. (2006). "Double-skin paddle perforator flap from the lateral lower leg for reconstruction of through-and-through cheek defect - a report of two cases." Int J Oral Maxillofac Surg **35**(11): 1016-20.
- Loree, T. R. and Strong, E. W. (1990). "Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma." Am J Surg **160**(4): 410-4.
- Lyberg, T. and Olstad, O. A. (1991). "The vascularized fibular flap for mandibular reconstruction." J Craniomaxillofac Surg **19**(3): 113-8.
- McCullough, M. J. and Farah, C. S. (2008). "The role of alcohol in oral carcinogenesis with particular reference to alcohol-containing mouthwashes." Aust Dent J **53**(4): 302-5.
- McKaig, R. G., Baric, R. S. and Olshan, A. F. (1998). "Human papillomavirus and head and neck cancer: epidemiology and molecular biology." Head Neck **20**(3): 250-65.
- Melrose, R. J. (2001). "Premalignant oral mucosal diseases." J Calif Dent Assoc **29**(8): 593-600.
- Militsakh, O. N., Werle, A., Mohyuddin, N., Toby, E. B., Kriet, J. D., Wallace, D. I., Girod, D. A. and Tsue, T. T. (2005). "Comparison of radial forearm with fibula and scapula osteocutaneous free flaps for oromandibular reconstruction." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **131**(7): 571-5.
- Miller, M. J., Schusterman, M. A., Reece, G. P. and Kroll, S. S. (1993). "Interposition vein grafting in head and neck reconstructive microsurgery." J Reconstr Microsurg **9**(3): 245-51; discussion 251-2.
- Mücke, T., Konen, M., Wagenpfeil, S., Kesting, M. R., Wolff, K. D. and Hölzle, F. (2011). "Low-Dose Preoperative Chemoradiation Therapy Compared with Surgery Alone with or Without Postoperative Radiotherapy in Patients with Head and Neck Carcinoma." Ann Surg Oncol.

- Mücke, T., Koschinski, J., Wagenpfeil, S., Wolff, K. D., Kanatas, A., Mitchell, D. A., Deppe, H. and Kesting, M. R. (2012a). "Functional outcome after different oncological interventions in head and neck cancer patients." J Cancer Res Clin Oncol **138**(3): 371-6.
- Mücke, T., Wagenpfeil, S., Kesting, M. R., Hölzle, F. and Wolff, K. D. (2009). "Recurrence interval affects survival after local relapse of oral cancer." Oral Oncol **45**(8): 687-91.
- Mücke, T., Wolff, K. D., Rau, A., Kehl, V., Mitchell, D. A. and Steiner, T. (2012b). "Autonomization of free flaps in the oral cavity: A prospective clinical study." Microsurgery **32**(3): 201-6.
- Mücke, T., Wolff, K. D., Wagenpfeil, S., Hölzle, F. and Scholz, M. (2010a). "Reliability of near-infrared angiography and micro-Doppler sonography for evaluating microvascular anastomoses." Plast Reconstr Surg **126**(5): 1506-14.
- Mücke, T., Wolff, K. D., Wagenpfeil, S., Mitchell, D. A. and Hölzle, F. (2010b). "Immediate microsurgical reconstruction after tumor ablation predicts survival among patients with head and neck carcinoma." Ann Surg Oncol **17**(1): 287-95.
- Muhlbauer, W., Herndl, E. and Stock, W. (1982). "The forearm flap." Plast Reconstr Surg **70**(3): 336-44.
- Pignon, J. P., Bourhis, J., Domenge, C. and Designe, L. (2000). "Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer." Lancet **355**(9208): 949-55.
- Pompei, S., Tedesco, M., Pozzi, M., Varanese, A., Barile, A. and Marzetti, F. (1999). "Age as a risk factor in cervicofacial reconstruction." J Exp Clin Cancer Res **18**(2): 209-12.
- Reuther, F. R. and Kübler, R. N. (1999). "Die Wiederherstellung des Unterkiefers: Therapeutisches Vorgehen nach Kontinuitätsverlust durch Entzündung, Trauma oder Tumor." (Dtsch Arztebl 1999; 96(16): A-1054 / B-878 / C-822).
- Rogers, L. R. (2003). "Cerebrovascular complications in cancer patients." Neurol Clin **21**(1): 167-92.
- Rohleder, N. H., Wolff, K. D., Holzle, F., Wagenpfeil, S., Wales, C. J., Hasler, R. J. and Kesting, M. R. (2011). "Secondary maxillofacial reconstruction with the radial

- forearm free flap: a standard operating procedure for the venous microanastomoses." Ann Surg Oncol **18**(7): 1980-7.
- Scully, C. and Bagan, J. V. (2009). "Recent advances in oral oncology 2008; squamous cell carcinoma imaging, treatment, prognostication and treatment outcomes." Oral Oncol **45**(6): e25-30.
- Selber, J. C., Sanders, E., Lin, H. and Yu, P. (2011). "Venous drainage of the radial forearm flap: comparison of the deep and superficial systems." Ann Plast Surg **66**(4): 347-50.
- Shah, J. P. and Gil, Z. (2009). "Current concepts in management of oral cancer--surgery." Oral Oncol **45**(4-5): 394-401.
- Shah, J. P. and Lydiatt, W. (1995). "Treatment of cancer of the head and neck." CA Cancer J Clin **45**(6): 352-68.
- Shestak, K. C., Jones, N. F., Wu, W., Johnson, J. T. and Myers, E. N. (1992). "Effect of advanced age and medical disease on the outcome of microvascular reconstruction for head and neck defects." Head Neck **14**(1): 14-8.
- Singh, B., Cordeiro, P. G., Santamaria, E., Shaha, A. R., Pfister, D. G. and Shah, J. P. (1999). "Factors associated with complications in microvascular reconstruction of head and neck defects." Plast Reconstr Surg **103**(2): 403-11.
- Song, R., Gao, Y., Song, Y., Yu, Y. and Song, Y. (1982). "The forearm flap." Clin Plast Surg **9**(1): 21-6.
- Song, Y. G., Chen, G. Z. and Song, Y. L. (1984). "The free thigh flap: a new free flap concept based on the septocutaneous artery." Br J Plast Surg **37**(2): 149-59.
- Soutar, D. S., Scheker, L. R., Tanner, N. S. and McGregor, I. A. (1983). "The radial forearm flap: a versatile method for intra-oral reconstruction." Br J Plast Surg **36**(1): 1-8.
- Studer, G., Furrer, K., Davis, B. J., Stoeckli, S. S., Zwahlen, R. A., Luetolf, U. M. and Glanzmann, C. (2006). "Postoperative IMRT in head and neck cancer." Radiat Oncol **1**: 40.
- Suh, J. D., Sercarz, J. A., Abemayor, E., Calcaterra, T. C., Rawnsley, J. D., Alam, D. and Blackwell, K. E. (2004). "Analysis of outcome and complications in 400 cases of microvascular head and neck reconstruction." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **130**(8): 962-6.

- Taylor, G. I., Miller, G. D. and Ham, F. J. (1975). "The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular techniques." Plast Reconstr Surg **55**(5): 533-44.
- Taylor, G. I. and Watson, N. (1978). "One-stage repair of compound leg defects with free, revascularized flaps of groin skin and iliac bone." Plast Reconstr Surg **61**(4): 494-506.
- Thorn, J. J., Hansen, H. S., Specht, L. and Bastholt, L. (2000). "Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation." J Oral Maxillofac Surg **58**(10): 1088-93; discussion 1093-5.
- Timmons, M. J. (1986). "The vascular basis of the radial forearm flap." Plast Reconstr Surg **77**(1): 80-92.
- Urken, M. L., Weinberg, H., Buchbinder, D., Moscoso, J. F., Lawson, W., Catalano, P. J. and Biller, H. F. (1994). "Microvascular free flaps in head and neck reconstruction. Report of 200 cases and review of complications." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **120**(6): 633-40.
- van Bokhorst-de van der, S., van Leeuwen, P. A., Kuik, D. J., Klop, W. M., Sauerwein, H. P., Snow, G. B. and Quak, J. J. (1999). "The impact of nutritional status on the prognoses of patients with advanced head and neck cancer." Cancer **86**(3): 519-27.
- van der Schroeff, M. P. and Baatenburg de Jong, R. J. (2008). "Staging and prognosis in head and neck cancer." Oral Oncol.
- Wei, F. C., Chen, H. C., Chuang, C. C. and Noordhoff, M. S. (1986). "Fibular osteoseptocutaneous flap: anatomic study and clinical application." Plast Reconstr Surg **78**(2): 191-200.
- Wei, F. C., Jain, V., Celik, N., Chen, H. C., Chuang, D. C. and Lin, C. H. (2002). "Have we found an ideal soft-tissue flap? An experience with 672 anterolateral thigh flaps." Plast Reconstr Surg. 2002 Jun;**109**(7):2219-26; discussion 2227-30.
- Wolff, K. D., Bauer, F., Kunz, S., Mitchell, D. A. and Kesting, M. R. (2011). "Superficial lateral sural artery free flap for intraoral reconstruction: Anatomic study and clinical implications." Head Neck.

- Wolff, K. D., Ervens, J., Herzog, K. and Hoffmeister, B. (1996). "Experience with the osteocutaneous fibula flap: an analysis of 24 consecutive reconstructions of composite mandibular defects." J Craniomaxillofac Surg **24**(6): 330-8.
- Wolff, K. D., Holzle, F., Wysluch, A., Mucke, T. and Kesting, M. (2008). "Incidence and time of intraoperative vascular complications in head and neck microsurgery." Microsurgery **28**(3): 143-6.
- Yang, G. F., Chen, P. J., Gao, Y. Z., Liu, X. Y., Li, J., Jiang, S. X. and He, S. P. (1997). "Forearm free skin flap transplantation: a report of 56 cases. 1981." Br J Plast Surg **50**(3): 162-5.
- Yim, K. K. and Wei, F. C. (1994). "Fibula osteoseptocutaneous flap for mandible reconstruction." Microsurgery **15**(4): 245-9.
- Younis, H. F., Kaazempur-Mofrad, M. R., Chan, R. C., Isasi, A. G., Hinton, D. P., Chau, A. H., Kim, L. A. and Kamm, R. D. (2004). "Hemodynamics and wall mechanics in human carotid bifurcation and its consequences for atherogenesis: investigation of inter-individual variation." Biomech Model Mechanobiol **3**(1): 17-32.

7. CURRICULUM VITAE

Name Andreas Ljubic

Geburtstag Am 21.07.1979 in Stuttgart

Studium

2006-2011 Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig Maximilians
Universität München

8. DANKSAGUNG

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Klaus Dietrich Wolff bedanken für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit die Studie an der TUM durchzuführen.

Meinen Eltern und meinem Bruder, die mir stets den Rücken freigehalten haben und mir jederzeit die notwendige Unterstützung von Herzen zukommen haben lassen.
Merci, dass es euch gibt!

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Freund Dr. Thomas Mücke, der mir mit seinem unermüdlichen Einsatz bei allen Fragen und Schwierigkeiten zur Seite stand.
Auf eine langwährende Freundschaft.