

Aus der Klinik für Anästhesiologie
Prof. Dr. med. K. Meissner
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Einfluss des intraoperativen
Volumenmanagements auf das Outcome von
Tumorresektionen im Mund-, Kiefer- und
Gesichtsbereich mit plastischer Rekonstruktion
mittels freier, mikrovaskulärer Lappenplastik**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
für Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Jana Marcia Beate Dieke

aus

Backnang

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Priv.-Doz. Dr. med. J. Schäper

Ko-Betreuer/in: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. P. Kauffmann

Prüfungskommission

Referent/in: Priv.-Doz. Dr. med. J. Schäper

Ko-Referent/in: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. P. Kauffmann

Drittreferent/in: Prof. Dr. mult. T. Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 14.07.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Einfluss des intraoperativen Volumenmanagements auf das Outcome von Tumorsektionen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich mit plastischer Rekonstruktion mittels freier, mikrovaskulärer Lappenplastik" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung	1
2 Methodik.....	9
2.1 Ethikantrag	9
2.2 Studiendesign	9
2.3 Patientenpool und Einschlusskriterien	9
2.4 Datenerhebung	11
2.4.1 Erhobene Daten	11
2.4.2 Besonderheiten bei der Datenerhebung	14
2.5 Statistik	14
2.5.1 t-Test	14
2.5.2 Fisher-Test.....	15
2.5.3 Mann-Whitney-U-Test	15
2.5.4 Multivariate Analyse.....	15
2.5.5 Gruppenvergleich: hämodynamische Variable MAD	17
3 Ergebnisse.....	18
3.1 Deskriptive Patientendaten.....	18
3.1.1 Alter und Geschlecht.....	18
3.1.2 BMI.....	18
3.1.3 Raucherstatus und Alkoholabusus.....	19
3.1.4 ASA-Score	19
3.1.5 Präoperative Laborwerte	19
3.1.6 Komorbiditäten	19
3.1.7 Präoperative Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung	20
3.2 Intraoperative Parameter.....	21

3.3	Postoperative Daten.....	23
3.4	Komplikationen.....	24
3.5	Langzeitbeobachtungen.....	26
3.6	Statistische Ergebnisübersicht.....	26
3.6.1	Multivariate Analyse: Minderperfusion < 24 h.....	26
3.6.2	Multivariate Analyse: Transplantat-Komplikationen > 24 h.....	27
3.6.3	Multivariate Analyse: medizinische Komplikationen	27
3.6.4	Multivariate Analyse: Delir auf ITS.....	28
3.6.5	Gruppenvergleich: hämodynamische Variable MAD	29
4	Diskussion.....	32
4.1	Deskriptive Patientendaten.....	32
4.1.1	Alter und Geschlecht.....	32
4.1.2	BMI.....	32
4.1.3	Raucherstatus und Alkoholabusus.....	33
4.1.4	ASA-Score	33
4.1.5	Präoperative Laborwerte	34
4.1.6	Komorbiditäten	35
4.1.7	Präoperative Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung	36
4.2	Intraoperative Parameter.....	37
4.2.1	Hämodynamische Parameter und Flüssigkeits-/Volumentherapie.....	37
4.2.2	Körpertemperatur	40
4.2.3	Narkose-, Operations- und Beatmungsdauer	42
4.2.4	Tracheotomie.....	44
4.3	Postoperative Daten.....	44
4.3.1	Anästhesiologische Bewertungsscores	44
4.3.2	Flüssigkeitsbilanz und Diurese	45
4.3.3	Aufenthaltsdauer auf ITS und Gesamtaufenthaltsdauer.....	47
4.4	Komplikationen.....	47
4.4.1	Minderperfusion < 24 h und Transplantat-Komplikationen > 24 h.....	48
4.4.2	Allgemeinmedizinische Komplikationen.....	49
4.4.3	Delir auf ITS	49

4.5	Langzeitbeobachtungen.....	50
4.6	Limitationen	51
5	Zusammenfassung.....	52
6	Literaturverzeichnis	54

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht Flüssigkeits- bzw. Volumentherapie.....	22
Abbildung 2: Übersicht Transplantatkomplikationen > 24 h postoperativ.....	25
Abbildung 3: Übersicht allgemeinmedizinische Komplikationen	25
Abbildung 4: Gruppenvergleich Flüssigkeitszufuhr.....	29
Abbildung 5: Gruppenvergleich Urinausscheidung	30
Abbildung 6: Gruppenvergleich SAPS II.....	30
Abbildung 7: Gruppenvergleich SOFA-Score Aufnahme ITS.....	31
Abbildung 8: Gruppenvergleich maximaler SOFA-Score.....	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ASA-Risikoklassifikation	4
Tabelle 2: Variablenübersicht Multivarianzanalyse	16
Tabelle 3: Altersverteilung und Einteilung nach WHO	18
Tabelle 4: Übersicht demographische Daten	20
Tabelle 5: Übersicht über intraoperativ gemessene Parameter	22
Tabelle 6: Postoperativ erhobene Daten	24
Tabelle 7: Minderperfusion < 24 h	27
Tabelle 8: Transplantat-Komplikationen > 24 h	27
Tabelle 9: Medizinische Komplikationen	28
Tabelle 10: Delir auf ITS	29

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACE-27	<i>adult comorbidity evaluation</i> , Bewertungsscore für Komorbiditäten Erwachsener
ALT	<i>anterolateral thigh</i> , anterolateraler Oberschenkel
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	<i>body mass index</i> , Körpermasseindex
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i> , chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
DM	Diabetes mellitus
EK	Erythrozytenkonzentrat
GCS	<i>Glasgow coma scale</i>
GDT	<i>goal-directed haemodynamic therapy</i> , zielgerichtete Flüssigkeits- und Volumentherapie
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
HES	Hydroxyethylstärke
HF	Herzfrequenz
ICCA	<i>IntelliSpace Critical Care & Anesthesia</i>
INR	<i>international normalized ratio</i>
ITS	Intensivstation
KHK	koronare Herzkrankheit
LMWH	<i>low molecular weight heparin</i> , niedermolekulares Heparin
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
MRT	Magnetresonanztomographie
NOAC	neue orale Antikoagulantien
OAC	orale Antikoagulantien
OP	Operation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit

SAFE	<i>saline versus albumin fluid evaluation</i>
SAPS II	<i>simplified acute physiology score II</i>
SOFA	<i>sequential organ failure assessment</i>
UFH	unfraktioniertes Heparin
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Einleitung

Tumore im Kopf- und Halsbereich können verschiedene Strukturen befallen. Hierzu zählen Mundhöhle und Lippen, Oropharynx, große Speicheldrüsen, Nasopharynx, Hypopharynx, Kehlkopf sowie Nasen- und Nasennebenhöhlen. Ätiologische Faktoren sind für eine Vielzahl von Krebsarten noch nicht vollständig geklärt, in Bezug auf Malignome im Mund-, Nasen- und Rachenraum gehören schlechte Lebensgewohnheiten wie Alkohol- und Tabakkonsum, besonders in Kombination, sowie chronische Infektionen mit humanen Papillomaviren zu den bekanntesten Risikofaktoren. Basierend auf Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut, veröffentlichten Wienecke und Kraywinkel (2019) eine auf Deutschland bezogene Zusammenfassung der Erkrankungs-, Sterbe- und Überlebensraten von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Demnach lag im Jahr 2014 die Zahl der geschätzten neuerkrankten Patienten bei 12660 Männern und 4560 Frauen im Alter von median 63 bzw. 65 Jahren. Gemäß der GEKID (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland) /ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten) Publikation „Krebs in Deutschland für 2015/2016“, 12. Ausgabe, scheint die errechnete Inzidenzprognose für 2020 bezüglich Mundhöhlen- und Rachenkarzinomen für Männer leicht sinkend, für Frauen leicht steigend.

Etwa 5% aller malignen Neoplasien betreffen speziell die Mundhöhle. Tumore im Bereich der Mundhöhle stehen bei Männern nach Befall des Oropharynx an zweithäufigster Stelle, bei Frauen stellen diese die häufigste Form im Kopf- Halsbereich dar. Weltweit betrachtet stehen speziell Lippen- und Mundhöhlentumore an sechzehnter Stelle hinsichtlich der jährlichen Neuerkrankungen (Globocan 2020). Besonders betroffen sind bei Mundhöhlenmalignomen der Mundboden, das Vestibulum, die vorderen 2/3 der Zunge, das retromolare Dreieck, der harte Gaumen, die Vorderfläche des weichen Gaumens sowie das nichtkeratinisierte Lippenrot. Zusätzlich zu den bereits genannten Risikofaktoren für Tumore im Kopf- und Halsbereich scheinen speziell für den intraoralen Bereich chronisch entzündliche Veränderungen der Mundschleimhaut, z. B. durch mechanische Irritationen aufgrund scharfer Restaurations- oder Prothesenkanten, sowie mangelnde Mundhygiene von ätiologischer Bedeutung zu sein. Die Entstehung von Neoplasien im Bereich der Mundhöhle kann insbesondere mit zunehmendem Alter steigen. Intraorale Neoplasien, seien sie benigner oder maligner Natur, können wichtige Körperfunktionen wie Sprechen, Kauen oder Schlucken beeinträchtigen. Besonders maligne Veränderungen bedürfen hinsichtlich der Prognose aufgrund ihres destruktiven Wachstums und ihrer Metastasierungstendenz einer möglichst frühen Diagnose

und Therapie. Sowohl zur Diagnosesicherung als auch zum Ausschluss von Metastasierungen erfolgen bildgebende Maßnahmen wie Sonografie, CT (Computertomographie), MRT (Magnetresonanztomographie), CT-Thorax oder Röntgen-Thorax. Zum Ausschluss von Zweittumoren erfolgt zudem meist ein Hals-Nasen-Ohrenärztliches Konsil mit Panendoskopie. Voraussetzung für ein erfolgreiches, neoplasiespezifisches Therapiekonzept ist der Tumornachweis durch feingewebliche Diagnostik. Pathohistologisch handelt es sich überwiegend um Plattenepithelkarzinome, ausgehend vom Deckgewebe der Mundhöhlenschleimhaut. Um das langfristige Ziel der Tumorfreiheit oder zumindest der dauerhaften regionalen Tumorkontrolle zu erreichen, stehen unter Berücksichtigung der individuellen Befunde resektiv-chirurgische und/oder strahlentherapeutische Therapieoptionen zur Wahl. Da in einer Vielzahl der Fälle okkulter Halslymphknotenbefall vorliegt, ist die *neck dissection* fester Bestandteil der Therapie. Hierbei werden je nach Ausgangsbefund verschiedene Lymphknotengruppen des Halses ein- oder beidseitig operativ entfernt und histologisch ausgewertet. Bei chirurgisch therapierbaren Befunden besteht die Therapie aus einer möglichst vollständigen Tumorentfernung mit unmittelbar darauffolgender Defektdeckung. Hierbei kann zur Wiederherstellung ein breites Spektrum plastisch-rekonstruktiver Verfahren zum Einsatz kommen. Steht umgebend nicht genügend Gewebe zur Verfügung, erfolgt die Rekonstruktion mithilfe freier, mikrovaskulär anastomosierender Transplantate. Hierbei werden Haut, Haut-Muskel oder auch Haut-, Muskel- und Knochenanteile mit den zugehörigen Blutgefäßen entnommen und an entsprechender Resektionsstelle mit geeigneten Gefäßen verbunden, um eine sofortige Perfusion des Transplantates zu gewährleisten.

Den Grundstein für die mikrovaskuläre Chirurgie legte der Amerikaner John B. Murphy Ende des 19. Jahrhunderts durch seine experimentellen Studien zu Anastomosierungen von Tiergefäßen. 1896 führte er die erste arterielle End-zu-End-Anastomose (A. femoralis) am Menschen durch (Murphy 1897). In Deutschland entwickelte sich die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie im Bereich der Wiederherstellungschirurgie besonders während des ersten Weltkrieges. So führte zum Beispiel der als Mitbegründer der modernen ästhetisch-plastischen Chirurgie geltende Jacques Joseph erfolgreiche Gesichtsrekonstruktionen an entstellten Kriegsversehrten durch (Wallace 1984). Die erste erfolgreiche mikrovaskuläre Transplantation wurde 1972 von McLean und Buncke beschrieben, hierbei wurde ein Teil des Bauchfells zur Deckung eines großflächigen Kopfhautdefektes genutzt (Mc Lean und Buncke 1972).

In den 1980er Jahren entwickelten sich immer komplexere und erfolgreichere Techniken mikrochirurgisch revaskularisierter Lappentransplantate. Als besonders geeignete

Entnahmestellen, um Defekte im Kopf-Hals-Bereich durch mikrovaskulären Gewebetransfer zu versorgen, etablierten sich in den vergangenen Jahren der Unterarm (Radialis), der Bereich der Scapula, das Wadenbein (Fibula) sowie der Beckenkamm. Das freie Fibulatransplantat war in der rekonstruktiven Chirurgie früh vertreten, es wurde erstmals 1975 von Taylor und seinen Kollegen in Australien beschrieben und 1989 von Hidalgo für die Rekonstruktion des Unterkiefers eingeführt (Taylor et al. 1975; Hidalgo 1989). Das Konzept des anterolateralen Oberschenkellappens wurde 1984 erstmals durch Song et al beschrieben (Song 1984).

Generell gelten die Rekonstruktionsverfahren mittels freier, mikrovaskulärer Lappenplastiken als sehr effizient, in der Literatur werden Erfolgsraten von über 90% beschrieben (Khouri et al. 1998; Pohlenz et al. 2012; Corbitt et al. 2014). Zudem konnte gezeigt werden, dass die Art der Weichteilrekonstruktion einen erheblichen Einfluss auf die postoperative Lebensqualität der Patienten hat, hierbei zeigen mikrovaskuläre Rekonstruktionen signifikante Verbesserungen (Schliephake 2002).

Jede dieser Resektionen und Rekonstruktionen ist ein Eingriff in den Körper, der nie frei von Risiken ist. Ziel einer hochwertigen medizinischen Versorgung ist jedoch unter anderem die Vermeidung intraoperativer Komplikationen sowie die Reduktion postoperativer Morbidität. Unvorhergesehene Komplikationen können sowohl während des Eingriffes als auch danach auftreten und sind im Wesentlichen von der Art der Operation als auch vom spezifischen Patientenzustand abhängig. Der präoperative Patientenstatus und die Lebensgewohnheiten können erheblichen Einfluss auf das Outcome von Operationen haben. So wurden Faktoren wie Alter, Komorbiditäten (ASA (American Society of Anesthesiologists) - Status), Raucherstatus sowie der präoperative Hämoglobinwert als potenzielle Prädiktoren für postoperative Komplikationen bei Kopf-Hals-Tumorresektionen mit Deckung mittels revaskularisierter Lappentransplantate identifiziert (Clark et al. 2007). Hinsichtlich des Auftretens postoperativer pulmonaler Komplikationen nach solchen Operationen wurden unter anderem auch Faktoren wie der BMI (*body mass index*) oder bestehender Alkoholabusus als Risikofaktoren identifiziert (Loeffelbein et al. 2016). Die Arbeitsgruppe um Ferrari schreibt dem Allgemeinzustand (ASA-Status) im Gegensatz zum chronologischen Alter eine weitaus größere Bedeutung zu, um postoperative Komplikationen zu reduzieren (Ferrari et al. 2013). Ebenso scheint es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Grad der präoperativen Risikoklassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) und dem postoperativen Überleben des Lappens zu geben (Preidl et al. 2015). Die ASA-Klassifikation dient seit 1941 als Orientierungshilfe zur Risikoeinstufung des präoperativen Status von Patienten und sieht in der aktuellen Version von 2014 sechs Schweregrade (Tabelle 1).

Tabelle 1: ASA-Risikoklassifikation

ASA-Score	Klassifikation
I	gesunder Patient
II	Patient mit geringfügiger Erkrankung ohne Einschränkungen
III	Patient mit Erkrankung mit deutlicher Beeinträchtigung
IV	Patient mit lebensbedrohlicher Erkrankung
V	moribunder Patient, der ohne Operation wahrscheinlich nicht überleben wird
VI	gestorbener Patient mit festgestelltem Hirntod, Organspender

Eine zusätzliche anästhesiologische Klassifikation zur Schätzung des Erkrankungsschweregrads und der Mortalität wurde aus einer großen Stichprobe medizinischer und chirurgischer Patienten in Nordamerika und Europa entwickelt. Der *simplified acute physiology score II* (SAPS II) wurde 1993 von Le Gall et al. eingeführt und errechnet sich aus zwölf physiologischen und drei krankheitsbedingten Variablen, die je nach Parameter mit 0 bis +26 Punkten bewertet werden. Gewertet werden hierbei die schlechtesten Werte (höchste Punktzahlen) in einer 24-Stunden-Zeitspanne seit dem zur Aufnahme auf Intensivstation führenden Ereignis. Nach Addition der einzelnen Werte wird so eine Abschätzung der Krankenhaussterblichkeit ermöglicht. Ebenfalls zur Beurteilung intensivmedizinisch betreuter Patienten entwickelten Vincent et al. 1996 den SOFA (*sequential organ failure assessment*)-Score. Dieser beurteilt sechs verschiedene Organsysteme (Leber, Lunge, Niere, zentrales Nervensystem, Herz-Kreislauf- und Gerinnungssystem) zu gleichen Anteilen jeweils mit einem Punktwert von 0 (Normalfunktion) bis +4 (massive Funktionseinschränkung) und wird bei Aufnahme aus Intensivstation sowie alle 24 Stunden bestimmt. Sein Wert im Behandlungsverlauf gibt Auskunft über das Mortalitätsrisiko, da ein ansteigender Wert für jedes einzelne Organsystem mit einer erhöhten Mortalität korreliert (Vincent et al. 1996).

Zu den Aufgabengebieten der Anästhesiologie zählen im Klinikumfeld die präoperative Patientenevaluation, die intraoperative Narkoseführung sowie deren Monitoring, die postoperative Betreuung im Aufwachraum/auf Intensivstation sowie die Behandlung von Akutkomplikationen durch Reanimationsteams. Neben dem präoperativen Patientenzustand spielt dieses umfassende perioperative anästhesiologische Management eine entscheidende Rolle bezüglich des postinterventionellen Verlaufes. Sowohl intraoperativ als auch auf der Intensivstation kommen der Beurteilung und der Steuerung des intravasalen Volumenstatus große

Bedeutung zu. Dass nicht nur die Art der Volumensubstitution, sondern auch der Typ der Infusionslösung eine große Rolle im Flüssigkeitsmanagement spielt, ist schon sehr lange bekannt. Die Suche nach der „idealen Lösung“ reicht in der Geschichte der Forschung schon mehrere Jahrhunderte zurück (Protsyk et al. 2017).

Als 1628 der englische Arzt und Anatom William Harvey die Theorie des Blutkreislaufs aufgestellt und der Brite Sir Christopher Wren 1656 die intravenöse Injektion mittels Federkieseln erfunden hatte, war die Grundlage für Infusionen und Transfusionen geschaffen (Sudhoff 1910; Norn et al. 2006). Bis in das 19. Jahrhundert verliefen viele Transfusionsversuche tödlich und waren somit eher lebensgefährdend als lebensrettend. Neben technischen Problemen und unerforschter Blutgerinnung waren zum damaligen Zeitpunkt auch unerklärliche Unverträglichkeitserscheinungen ursächlich dafür. Basierend auf Landsteiners Beschreibung des Blutgruppensystems (1900) erfolgte 1907 die erste erfolgreiche Bluttransfusion am Mount Sinai Hospital in New York (Meier 2013). Heutzutage werden Erythrozytenkonzentrattransfusionen zur Vermeidung anämischer Hypoxien eingesetzt, die Indikationsstellung erfolgt eher restriktiv. Danan et al. stellten 2015 fest, dass die Sterberate bei Patienten, die im Zusammenhang mit freiem Gewebetransfer nach Tumorresektion im Kopf-Hals-Bereich mehr als drei Einheiten EK (Erythrozytenkonzentrat) verabreicht bekamen, höher liegt. Zudem war die EK-Gabe mit höheren Wundinfektionsraten verbunden. Ferraris et al. kamen 2012 zu dem Schluss, dass die Transfusion geringer EK Mengen zu einer erhöhten Mortalität und Morbidität führt, was darauf hindeutet, dass bei intraoperativen Transfusionen bei leicht hypovolämischen oder anämischen Patienten Vorsicht geboten ist. Aufgrund der Gefahren und Schwierigkeiten, die bei Transfusionen von Menschen- oder Tierblut im 19. Jahrhundert noch bestanden, wurde nach anderen Möglichkeiten gesucht, große Flüssigkeitsdefizite im Körper auszugleichen. Der englische Arzt Thomas Latta verabreichte Cholerakranken bereits 1831 intravenös bis zu zehn Liter Salzlösung. Er ist als Begründer der modernen Infusionstherapie anzusehen.

Zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Flüssigkeitsvolumens im Körper wurden diverse erythrozytenfreie Infusionslösungen entwickelt. Friedrich Goltz forschte an der Verwendung von Kochsalzinfusionen und stellte diese 1863 erstmals auf eine wissenschaftlich gesicherte Basis. Kronecker veröffentlichte 1879 entsprechende tierexperimentelle Ergebnisse, auf denen auch die weitere Forschung zur Volumentherapie am Menschen basierte. Erste erfolgreiche Anwendungen am Menschen erfolgten ab 1881 zunächst mit einer 0,6%igen Kochsalzlösung. Durch den deutschen Chirurgen Albert Sigmund Landerer etablierte sich die intravenöse Injektion in der Klinik und erfuhr eine wachsende Verbreitung. Damit verbunden war auch eine Standardisierung der Infusionslösungen. Da die Anwendung von

Kochsalzlösungen stark zunahm, wurde vor unkritischer Verabreichung gewarnt. Man suchte nach Alternativen, die den Vorgaben von Starling und Bayliss entsprachen, die zirkulierende Blutmenge dauerhaft zu vergrößern (Goerig 2001).

Entsprechend wurden den Infusionslösungen nach der Jahrhundertwende diverse Substanzen hinzugesetzt, hierzu zählen unter anderem Gelatine, Humanalbumin, Dextran und Hydroxyethylstärke (Hartog 2014, S. 326-328).

Bei Abnahme des intravasalen Volumens bilden bis heute Kolloide und Kristalloide die Hauptpfeiler der Infusionstherapie, aber schon in der Vergangenheit wurden Vor- und Nachteile dieser unterschiedlichen Substitute kontrovers diskutiert (Hartog 2014, S. 326-328).

Kolloide (Albumin, Gelatine, Dextran, HES (Hydroxyethylstärke)) entfalten im Gefäßsystem einen kolloidosmotischen Druck, verbleiben vermutlich lange im intravaskulären Raum und grenzen sich als „Volumen“ von den Kristalloiden ab, die als „Flüssigkeit“ umschrieben werden (Zander et al. 2005). Die zum Zeitpunkt der Datenerhebung an der Universitätsmedizin Göttingen genutzte kolloidale Infusionslösung enthält 4% Gelatine bzw. 40 g/l Gelatinepolysuccinat. Kristalloide Infusionslösungen (physiologische Kochsalz-, Vollelektrolyt-, Ringerlösungen und Modifikationen) haben keine onkotisch wirksamen Makromoleküle und verteilen sich zu etwa 80% auf den Intravasalraum und das Interstitium (Chappell et al. 2008). Obwohl mit kristallinen Lösungen nur ein kleiner Flüssigkeits-, aber kein wirklicher Volumenersatz möglich ist, zeigte eine 2004 veröffentlichte prospektive, randomisierte Studie (SAFE (*saline versus albumin fluid evaluation*)-Studie) mit 6997 Patienten folgende Ergebnisse: Weder die Mortalität noch die Komplikationsrate bei makrohämodynamisch zu stabilisierenden Intensivpatienten zeigte signifikante Unterschiede bei der Versorgung mit isoonkotischem Kolloid oder mit Kristalloid (Finfer et al. 2004).

Zunächst wurden alle narkosegeführten chirurgischen Eingriffe standardmäßig mit einer großzügigen intraoperativen Volumengabe durchgeführt, um einer Hypovolämie entgegenzuwirken (Rehm et al. 2017). Nachdem man erkannt hatte, dass auch eine Hypervolämie zu schweren postoperativen Komplikationen und verlängerten Krankenhausaufenthalten führen kann (Gan et al. 2002), rückte eine individuell patientenspezifische Flüssigkeitsoptimierung in den Fokus. Diesbezügliche klinische Studien (sowohl mit restriktivem Volumenmanagement als auch mit GDT (*goal-directed haemodynamic therapy*)) sowie Metaanalysen konnten keine einheitlichen Ergebnisse zeigen. Wellge et al. (2020) verglichen 19 Studien mit Daten von insgesamt 2424 Patienten zur perioperativen zielorientierten Volumen- und Kreislauftherapie aus dem Bereich der Herz-, Abdominal- und Viszeralchirurgie, und lediglich die

Notwendigkeit eines präoperativ definierten, patientenspezifisch angelegten Volumenmanagementplans wurde übereinstimmend festgestellt.

In einer Metaanalyse konnten Aya et al. 2013 darlegen, dass eine GDT die Sterberate in der Herzchirurgie reduziert. Eine weitere Metaanalyse kontrolliert randomisierter Studien ergab, dass die perioperative GDT während abdominalchirurgischer Eingriffe die Infektionsinzidenz am Operationsort verringert (Yuan et al. 2017). Es wurde gezeigt, dass ein restriktives Flüssigkeitsmanagement während großer viszeralchirurgischer Eingriffe zu weniger Komplikationen und einem kürzeren Krankenhausaufenthalt führen kann (Brandstrup et al. 2003; Strobel und Büchler 2018). Ebenfalls im Bereich der Viszeralchirurgie beschreiben Holte et al. (2007), dass eine restriktive Flüssigkeitsadministration zwar signifikant positiven Einfluss auf die Lungenfunktion und postoperative Hypoxämie hat, allerdings scheint im Gegensatz dazu die allgemeine Morbidität bei restriktiver Therapie zu steigen. Abschließend wird auch hier auf eine individualisierte, zielgerichtete Flüssigkeits- bzw. Volumentherapie verwiesen. Funk et al. (2015) zeigen in einer Pilotstudie zu GDT bei Mastektomie, dass hieraus eine bessere postoperative Hämodynamik mit deutlich weniger benötigter Flüssigkeitszufuhr in der frühen postoperativen Periode resultiert.

Zahlreiche Studien beschreiben auch einen engen Zusammenhang zwischen intraoperativer Flüssigkeits- bzw. Volumentherapie und dem Erfolg rekonstruktiver Mikrochirurgie. Als bedeutsame perioperative Elemente bezüglich des Outcomes mikrovaskulärer Lappenplastiken nach Tumorsektionen im Kopf-Hals-Bereich wurden unter anderem Thromboseprophylaxe, perioperative Antibiotikagabe, kortikosteroidale und antiemetische Medikation, kurz wirkende Anxiolytika, eine opioidsparende multimodale Analgesie, eine regelmäßige Lappenüberwachung, eine frühzeitige Mobilisierung, die Vermeidung von präoperativem Fasten sowie ein zielgerichtetes Flüssigkeitsmanagement identifiziert (Dort et al. 2017). Zusätzlich zu den schon genannten patientenspezifischen Parametern identifizierten auch Clark et al. 2017 das perioperative Flüssigkeitsmanagement als einflussnehmende Variable für postoperative Komplikationen bei Kopf-Hals-Tumorsektionen mit Deckung mittels revaskularisierter Lappenplastiken. Ein zielgerichteter hämodynamischer Managementalgorithmus verringert laut Hand et al. (2016) nicht nur die Verweildauer auf Intensivstation, er verbessert auch die perioperativen Outcomes für Patienten mit freiem Gewebetransfer im Kopf-Halsbereich.

Tapia et al. (2020) führen ebenfalls aus, dass das Operationsergebnis bei Tumorpatienten mit freien Lappen im Kopf-Hals-Bereich entscheidend von einem optimalen intraoperativen Hämodynamikmanagement abhängt. Die Wiederherstellung bzw. Erhaltung der Durchblutung des Lappens ist ein maßgebliches Ziel des hämodynamischen Managements. Untersuchungen von Kim et al. (2018) haben ergeben, dass eine GDT im Vergleich zur konventionellen

hämodynamischen Therapie die Dauer der Intensivpflege verkürzt und die Überlebensrate der Transplantate erhöht. Auch Vincent et al. zeigten 2019, dass eine perioperative Reduktion der Vasopressorgabe sowie eine individuelle intravenöse Flüssigkeitstherapie positiven Einfluss auf das Transplantatoutcome haben. Zudem scheint eine zu liberale Flüssigkeitsadministration mit erhöhten Komplikationsraten bei mikrovaskulärer Rekonstruktion assoziiert zu sein (Ettinger et al. 2017). In einer randomisierten klinischen Studie untersuchten László et al. (2019) die Wirkung von Kristalloiden und Kolloiden auf die Mikrozirkulation während freier Lappenoperationen. Die Ergebnisse zeigen, dass beim Flüssigkeitsmanagement mehr Kristalloid als Kolloid benötigt wird, um eine stabile Hämodynamik aufrechtzuerhalten. Ein Unterschied bezüglich der Auswirkungen auf die Mikrozirkulation besteht jedoch nicht. Hagau und Longrois (2009) sehen das anästhesiologische Management in Bezug auf die Hämodynamik und die Kontrolle des regionalen Blutflusses ebenfalls als wichtigen Faktor für die Erfolgsmaximierung bei Transplantationen freier, mikrovaskulärer Lappen. Die Tatsache, dass ein optimaler Volumenersatz in der Mikrochirurgie von großer Wichtigkeit ist, ist also weithin akzeptiert. Die optimale Strategie steht allerdings noch zur Debatte.

In der Anästhesiologie gibt es heute zahlreiche Möglichkeiten des perioperativen Flüssigkeitseinsatzes, die nach wie vor Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen sind. In einer 2017 durchgeführten Analyse zu Forschungsprioritäten der nächsten zehn Jahre im Bereich der perioperativen Anästhesiologie nehmen die Begriffe „Flüssigkeitstherapie“ und „GDT“ den ersten und dritten Platz ein (Gillies et al. 2017).

Aufgrund der Aktualität dieser Thematik soll die Zielsetzung dieser Arbeit sein, mögliche Einflüsse des intraoperativen Flüssigkeits- bzw. Volumenmanagements auf den postinterventionellen Verlauf von Tumorresektionen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich mit plastischer Rekonstruktion mittels freier, mikrovaskulärer Lappenplastik zu erfassen, zu diskutieren und in die aktuelle Studienlage einzuordnen.

Anmerkung

Um die Lesbarkeit und die Übersicht der Arbeit zu vereinfachen, wird auf spezifische Formulierungen bezüglich des Genus (weiblich/männlich/divers) verzichtet. Sofern eine geschlechtsspezifische Formulierung gewählt wurde, schließt diese die nicht- genannten Genera mit ein.

2 Methodik

2.1 Ethikantrag

Der Ethikantrag zur geplanten Studie über den Einfluss des intraoperativen Volumenmanagements auf das Outcome von Tumorresektionen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich mit plastischer Rekonstruktion mittels freier, mikrovaskulärer Lappenplastik wurde unter der Antragsnummer 29/9/20 von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen bewilligt.

2.2 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Studie. Die Datenerhebung und -auswertung umfasste mund-kiefer-gesichts-chirurgische Patienten, die zwischen 2016 und 2019 auf der MKG-Normalstation der UMG (Universitätsmedizin Göttingen) unmittelbar nach Tumorresektion eine plastische Rekonstruktion mittels freier, mikrovaskulärer Lappenplastik erhielten sowie postoperativ auf einer Intensivstation betreut wurden.

Ziel der Studie war es, potenzielle prä-, intra- und postoperative Risikofaktoren, die zur Entstehung bestimmter medizinischer Ereignisse führen könnten, zu ermitteln. Spezielles Augenmerk sollte auf den Parametern des intraoperativen Flüssigkeits- bzw. Volumenmanagements liegen. Im Mittelpunkt der statistischen Auswertung standen hierbei folgende Ereignisse (nachfolgend medizinisches Outcome genannt):

Minderperfusion der mikrovaskulär anastomosierten Lappenplastik in den ersten 24 h post-OP, Transplantat-Komplikationen nach den ersten 24 h post-OP, all-gemeinmedizinische Komplikationen sowie die Ausbildung eines postoperativen Delirs auf Intensivstation.

2.3 Patientenpool und Einschlusskriterien

Zur Findung eines geeigneten Patientenpools wurden Akten des Tumorboards der UMG ab 2016 nach Patienten durchsucht, bei denen eine Tumorresektion im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich mit plastischer Rekonstruktion mittels freier, mikrovaskulärer Lappenplastik durchgeführt wurde.

Weiterhin wurde geprüft, ob die erforderlichen Daten aus Papierakten, dem elektronischen Patientendaten-Management-System ICCA (*IntelliSpace Critical Care and Anesthesia*, Philipps) und aus der Integrations- und Kommunikationsplattform Ixserve (OSM-Gruppe) vorlagen.

Die Patientenakten wurden entsprechend der erstellten Patientenliste chronologisch über ihre jeweilige Fallnummer aufgerufen und auf Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Es ergab sich ein potenzieller Pool bestehend aus 227 Patienten. Aufgrund fehlender Einschlusskriterien (zum Beispiel Defektdeckung durch lokale Lappen statt durch freie Lappenplastik) /einer unvollständigen Datenlage wurden 95 Patienten von der Studie ausgeschlossen. Weitere 29 Patienten mit plastischer Rekonstruktion mittels freier, mikrovaskulärer Lappenplastik konnten nicht berücksichtigt werden, da sie aus anderen medizinischen Gründen stationär versorgt wurden.

Als vorläufiges Ziel für die Datenerhebung wurde somit eine Fallzahl von 103 Patienten festgelegt und gelistet.

Die Evaluation der Patientendaten erfolgte gemäß den nachfolgend aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien. Das Auftreten eines Ausschlusskriteriums führte grundsätzlich dazu, dass die Daten dieser Patienten nicht erhoben und ausgewertet wurden.

Um in die Erhebung und Auswertung miteinbezogen zu werden, musste bei den Patienten der UMG im Zeitraum zwischen Januar 2016 und September 2019 eine Tumorresektion mit anschließender Defektdeckung durch ein freies Lappen-Transplantat (Fibula, Scapula, ALT (*anterolateral thigh*)), mindestens im Mund- oder Kieferbereich vorliegen. Des Weiteren galt die postoperative Versorgung und Überwachung auf einer Intensivstation als Einschlusskriterium.

Sofern Patienten bereits eine vorangegangene Tumorresektion und plastische Rekonstruktion mittels freier, mikrovaskulärer Lappenplastik im selben OP-Gebiet erhielten, oder die plastische Rekonstruktion aus anderen Gründen (keine Tumorresektion) erfolgte, wurden diese bei der Erhebung nicht berücksichtigt. Fehlende Daten in Papierakten, ICCA oder Ixserve führten ebenfalls zu einem Ausschluss.

2.4 Datenerhebung

Im Fokus der Datenerhebung standen allgemeinanamnestische Daten, die spezielle Anamnese (Vorerkrankungen, Medikation, prä- und postoperative Labordiagnostik) sowie klinische Befunde und/oder Komplikationen mit Einfluss auf den weiteren Behandlungsverlauf.

Berücksichtigt wurden die Daten aus archivierten Patientenakten, aus dem auf den Intensivstationen verwendeten Patientenmanagementsystem ICCA, sowie zusätzliche Daten von der Integrations- und Kommunikationsplattform Ixserve.

Diese Daten wurden, nachdem die Patienten chronologisch gelistet und auf Ein- und Ausschlusskriterien überprüft wurden, zunächst handschriftlich in Vordrucke übertragen und dann in Excel-Tabellen zusammengefasst. Die Zuordnung einer spezifischen Fallnummer gewährleistete die Anonymität der Patienten gemäß Datenschutzgrundverordnung.

2.4.1 Erhobene Daten

Die Datenerhebung umfasste Parameter aus den speziellen Bereichen Allgemeinanamnese, Vorerkrankungen, antikoagulative/thrombozytenaggregationshemmende Therapie, präoperative Labordiagnostik, intraoperative Parameter und postoperative Parameter sowohl auf ITS (Intensivstation) als auch auf Normalstation. Des Weiteren wurden Daten zu Komplikationen und Langzeitbeobachtungen erhoben. Nachfolgend aufgeführt werden die Einzelparameter der beschriebenen Bereiche.

2.4.1.1 Allgemeine Anamnese

Bezüglich der Allgemeinanamnese wurden das Alter zum Operationszeitpunkt, das Geschlecht und der BMI dokumentiert. Außerdem wurden Raucherstatus, Alkoholabusus und der ASA-Status zur Risikoeinstufung des präoperativen Zustandes erhoben.

2.4.1.2 Vorerkrankungen

Im Bereich der Komorbiditäten wurde das Vorliegen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (arterieller Hypertonus, KHK (koronare Herzkrankheit), Herz- und Klappeninsuffizienzen,

Herzrhythmusstörungen, Arteriosklerose, periphere arterielle Verschlusskrankheit), Asthma und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen sowie ein bestehender DM (Diabetes mellitus) dokumentiert.

2.4.1.3 Antikoagulative/thrombozytenaggregationshemmende Therapie

Bei Patienten unter präoperativ antikoagulativer/thrombozytenaggregationshemmender Therapie wurde erhoben, ob eine orale Antikoagulation (OAC), eine Therapie mit neuen oralen Antikoagulantien (NOAC) oder eine Thrombozytenaggregationshemmung stattfand.

2.4.1.4 Präoperative Labordiagnostik

Aus den standardmäßig präoperativ erstellten laborchemischen Untersuchungen wurden der Hämoglobin- [g/dl] sowie Hämatokritwert [%], die Thrombozytenzahl [$\times 10^9/l$], der Kreatininwert [mg/dl] sowie der INR (*international normalized ratio*) -Wert erhoben.

2.4.1.5 Intraoperative Parameter

Intraoperativ wurden Minimal- sowie Maximalwert des mittleren arteriellen Druckes [mmHg] (Millimeter Quecksilbersäule), die Maximaldifferenz des systolischen Blutdruckes [mmHg], minimale und maximale HF (Herzfrequenz) [1/min], minimale und maximale inspiratorische Sauerstofffraktion [%] sowie Minimal- und Maximalwert des Tidalvolumens [ml/kg] und der Körpertemperatur [°C] erfasst.

Bezüglich hämodynamischer Stabilisierung wurden minimale und maximale Vasopressoradministration [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$], Kristalloid-, Kolloid- und Gesamteinfuhr [ml/kg/h] sowie Erythrozytenkonzentratgabe erfasst.

Als weitere Daten wurden Urinausscheidung [ml/kg/h], Schnitt-Naht-Zeit [min], Sedierrungsdauer [min], Beatmungsdauer [min], Tracheotomie und die Durchführung einer *neck dissection* (uni- oder bilateral) berücksichtigt.

2.4.1.6 Postoperative Parameter auf Intensivstation

Aus den postoperativen Daten wurden der SAPS II, der SOFA-Score bei Aufnahme auf Intensivstation, der maximale SOFA-Score während des Aufenthaltes auf Intensivstation sowie die Verweildauer auf Intensivstation erhoben.

Ebenfalls erfasst wurde die Flüssigkeitsbilanz ab Aufnahme auf die Intensivstation bis 6:00 Uhr des Folgetages (= Flüssigkeitsbilanz Tag 0) sowie ab 6:00 Uhr bis Verlegung auf Normalstation/6:00 Uhr des Folgetages (= Flüssigkeitsbilanz Tag 1).

Weiterhin wurden Schleifendiuretikagabe (Furosemid/Torasemid), die Zeit von OP- Ende bis Start der Antikoagulation [min] sowie die Entwicklung eines postoperativen Delirs dokumentiert.

2.4.1.7 Postoperative Parameter auf Normalstation

Nach Verlegung auf Normalstation wurden die Gesamtaufenthaltsdauer sowie etwaiger Transplantatverlust während des stationären Aufenthaltes erfasst.

2.4.1.8 Berücksichtigte Komplikationen

Dokumentiert wurde in den ersten 24 h post-OP das Auftreten von Minderperfusionen. Ebenso erfasst wurden Transplantat-Komplikationen nach den ersten 24 h post-OP, diese umfassten folgende Komplikationen im Bereich des Transplantates und/oder der *neck dissection*: Wundinfektion, Hämatom, Revisionsoperation, Minderperfusion, Wunddehiszenzen, Horner-Syndrom.

Des Weiteren wurden die Rückverlegung auf Intensivstation sowie das Auftreten sonstiger medizinischer Komplikationen (Hirnfarkt, spätes Delir, Pneumonie, Lungenembolie, akutes Nierenversagen, tiefe Beinvenenthrombose) erfasst.

2.4.1.9 Langzeitbeobachtungen

Um Tendenzen zum Langzeit-Therapieerfolg zu erkennen, wurden verfügbare Daten zum späten Transplantatverlust sowie zur Sterblichkeit erhoben.

2.4.2 Besonderheiten bei der Datenerhebung

Sofern einzelne Werte in der Dokumentation fehlten, wurde der zeitlich naheliegendste Wert herangezogen. Nicht nachvollziehbare Werte wurden als fehlend/nicht dokumentiert gekennzeichnet.

Die GCS (*Glasgow coma scale*) ist Bestandteil für die Berechnung der Krankheitsschwere-Scores SAPS II und SOFA. Das GCS-Scoring wird an der UMG präoperativ nicht erhoben und war somit im ICCA Dokumentationssystem nicht hinterlegt. Für jeden dokumentierten Patienten wurden somit im intubierten- und beatmeten Zustand <6 GCS- Punkte angenommen. Hieraus ergeben sich bei allen Patienten für den SAPS II-Score +26 Punkte und für den SOFA-Score +4 Punkte.

2.5 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Software Statistica (Version 13.3, 2017, StatSoft, Tulsa, USA).

Die Vorauswahl der Risikofaktor-Kandidaten erfolgte für metrische Variablen zunächst mittels des t-Tests. Für dichotome Variablen wurde der Fisher-Test verwendet, der Mann-Whitney-U-Test für ordinale Variablen.

Variablen, die sich in den Einzeltests gegenüber ihrer jeweiligen Vergleichsgruppe als signifikant ($p \leq 0,2$) herausstellten, wurden anschließend mittels multivariater Analyse gemeinsam getestet und so die Odds Ratio ermittelt.

Um für das Outcome „Delir auf ITS“ eine statistische Überanpassung zu vermeiden, wurden für die multivariate Analyse Variablen gewählt, die eine Signifikanz von $p \leq 0,1$ zeigten.

2.5.1 t-Test

Der t-Test wurde unter Nutzung der medizinischen Outcomes als Gruppenvariable bei nachfolgend aufgeführten metrischen Variablen durchgeführt:

Alter, BMI, Thrombozytenzahl präoperativ, Hämoglobinwert präoperativ, Kreatininwert präoperativ, INR präoperativ, Minimalwert MAD (mittlerer arterieller Blutdruck), Maximalwert MAD, maximale Differenz des systolischen RR (Blutdruck), minimale HF, maximale HF, Maximalwert Vasopressor, Minimalwert Körpertemperatur, Kristalloid, Kolloid,

Gesamteinfuhr, Erythrozytenkonzentratgabe, Urinausscheidung, Flüssigkeitsbilanz Tag 0, Flüssigkeitsbilanz Tag 1, Schnitt-Naht-Zeit, Sedierungsdauer, Beatmungsdauer sowie die Zeit von OP- Ende bis Start der Antikoagulation.

2.5.2 Fisher-Test

Für dichotome Variablen wurde der Fisher-exakt-Test verwendet. Als Variablen dienten das Geschlecht, der Raucherstatus, Alkoholabusus, präoperative antikoagulative/thrombozytenaggregationshemmende Medikation, Komorbidität pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit), Komorbidität DM, Schleifendiuretikagabe (Furosemid/Torasemid) und Tracheotomie.

2.5.3 Mann-Whitney-U-Test

Es wurde der Mann-Whitney-U-Test genutzt, um folgende ordinalskalierte Variablen auf Signifikanz zu prüfen: SAPS II und SOFA-Score bei Aufnahme auf ITS sowie maximaler SOFA-Score während des Aufenthaltes auf ITS.

2.5.4 Multivariate Analyse

Als probat getestete Variablen ($p \leq 0,2$) wurden hinsichtlich ihres medizinischen Outcomes weiter in der Multivarianzanalyse getestet. Die nachfolgende Tabelle zeigt die jeweiligen Variablen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Variablenübersicht Multivarianzanalyse

Outcome	Variablen $p \leq 0,2$ ($p \leq 0,1$)	
Minderperfusion < 24 h	Beatmungsdauer Narkosedauer	Geschlecht
Transplantat- Komplikationen > 24 h	Alter Maximalwert Vasopressor Geschlecht	Hämoglobinwert prä-OP maximale HF Alkoholabusus
medizinische Komplikationen	Schnitt-Naht-Zeit Beatmungsdauer Kolloid Urinausscheidung Gesamteinfuhr Raucherstatus Tracheostoma antikoagulative/thrombozy- tenaggregationshemmende Therapie präoperativ	Maximalwert MAD Narkosedauer Minimalwert Körpertemp. Minimalwert MAD Maximalwert Vasopressor Alkoholabusus Schleifendiuretikagabe
Delir auf ITS*	minimale HF maximale HF Beatmungsdauer Schnitt-Naht-Zeit ASA-Score SAPS II Schleifendiuretikagabe	Alter Kolloid Bilanz T1 Kreatinin prä-OP Raucherstatus Erythrozytenkonzentratgabe Hämoglobinwert prä-OP

OP: Operation; HF: Herzfrequenz; MAD: mittlerer arterieller Blutdruck; ASA: American Society of Anesthesiologists; SAPS II: *simplified acute physiology score II*; T1: Tag 1.

*: Um für das Outcome „Delir auf ITS“ eine statistische Überanpassung zu vermeiden, wurden für die multivariate Analyse Variablen gewählt, die eine Signifikanz von $p \leq 0,1$ zeigten.

2.5.5 Gruppenvergleich: hämodynamische Variable MAD

Der mittlere arterielle Druck beschreibt den Mittelwert der Blutdruckkurve über die Zeit. Er wird generell als zuverlässigster Parameter für die Organdurchblutung angesehen. Für weiterführende statistische Vergleiche wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt – in eine Gruppe mit einem minimalen mittleren arteriellen Druck von über 60 mmHg sowie in eine Gruppe mit einem minimalen mittleren arteriellen Druck von unter 60 mmHg. Zur Veranschaulichung wurden beide Gruppen hinsichtlich der intraoperativen Flüssigkeitszufuhr, der Urinausscheidung, des SAPS II bei Aufnahme Intensivstation, des SOFA-Scores bei Aufnahme Intensivstation sowie des maximalen SOFA-Scores auf Intensivstation verglichen.

Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurde der Zusammenhang zwischen dem MAD sowie dem SAPS II, dem SOFA-Score bei Aufnahme auf ITS und dem maximalen SOFA-Score während des Aufenthaltes auf ITS errechnet. Genutzt wurde hierzu die Software Sigma Plot (Version 14.5, Systat Software Inc., San Jose, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Patientendaten

3.1.1 Alter und Geschlecht

Das Alter der 41 (39,81%) Frauen und 62 Männer (60,19%) lag im Median bei 65,54 Jahren [56,91 – 75,93]. Das Durchschnittsalter lag bei 64,9 Jahren. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Datenerhebung 27 Jahre alt, der älteste 90 Jahre. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Altersverteilung der Patienten sowie deren Einteilung nach WHO (World Health Organization) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Altersverteilung und Einteilung nach WHO

Alter, Jahre	Klassifikation nach WHO	Männer 62 (60,19%)	Frauen 41 (39,81%)	Gesamt 103 (100%)
20 bis 49	Periode des biologischen Gleichgewichtes	9 (8,74%)	6 (5,83 %)	15 (14,56%)
50 bis 59	alternder Mensch	13 (12,62%)	6 (5,83%)	19 (18,45%)
60 bis 64	älterer Mensch	12 (11,65%)	2 (1,94%)	14 (13,59%)
65 bis 74	wesentlicher Einschnitt in der Regressionsphase	17 (16,5%)	9 (8,74%)	26 (25,24%)
75 bis 89	alter Mensch	10 (9,71%)	18 (17,48%)	28 (27,18%)
90 bis 99	sehr alter Mensch	1 (0,97%)	0 (0%)	1 (0,97%)
100 bis 115	Langlebiger	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

3.1.2 BMI

Der mediane BMI in kg/m² lag bei 24,49 [21,85 – 28,40], der durchschnittliche BMI lag bei 25,46. Im BMI - Bereich von 11,9 – 18,2 waren sieben Patienten untergewichtig, 51 Patienten lagen im Bereich von 18,6 – 25 und hatten somit Normalgewicht. 28 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung im präadipösen BMI-Bereich (25,1 – 30), zehn Patienten

hatten Adipositas Grad I (30,1 – 34,4), vier Patienten zeigten Adipositas Grad II (35,4 – 39,8) und drei Patienten befanden sich im BMI Bereich mit Adipositas Grad III (40,1 – 43,9).

3.1.3 Raucherstatus und Alkoholabusus

Unter den Patienten befanden sich 54 Raucher (52,43%) sowie 25 (24,27%) mit angegebenem Alkoholabusus. Insgesamt 24 Patienten (23,3%) zeigten sowohl einen Alkoholabusus als auch eine positive Raucheranamnese. Somit waren 96% der Patienten mit Alkoholabusus gleichzeitig Raucher.

3.1.4 ASA-Score

Der erhobene Score gemäß den Empfehlungen der ASA lag beim Patientenkollektiv in den Bereichen I-III. Als ASA-Klasse I eingestuft wurden insgesamt sieben Patienten (6,8%). 56 Patienten (54,3%) wurden als ASA-Klasse II eingestuft. In die ASA-Einstufung Klasse III fielen insgesamt 40 Patienten (38,38%). Die ASA-Klassifikationen IV – VI waren nicht vertreten.

3.1.5 Präoperative Laborwerte

Der mediane präoperative Hämoglobinwert lag beim untersuchten Patientenkollektiv bei 13,7 [12,05 – 14,6] g/dl, der Hämatokrit bei 41 [36,6 – 43,55] %. Somit lagen beide Parameter im physiologischen Referenzbereich. Die Thrombozytenzahl betrug im Median 265 [216,5 – 309] x 10⁹/l, der Kreatininwert betrug 0,83 [0,71 – 1] mg/dl und der INR lag bei 1 [0,9 – 1].

3.1.6 Komorbiditäten

Bei insgesamt 98 Patienten (95,15%) lagen präoperative Komorbiditäten vor. Herz-Kreislauf-Erkrankungen (arterieller Hypertonus, KHK, Herz- und Klappeninsuffizienzen, Herzrhythmusstörungen, Arteriosklerose, periphere arterielle Verschlusskrankheit) lagen bei 63 (61,7%) Patienten vor. 22 Patienten (21,36%) gaben Asthma/COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*) als Vorerkrankung an. 13 Patienten (12,62%) litten an einem DM. Lediglich fünf Patienten (4,85%) fielen in keine der erhobenen Komorbiditäten-Kategorien.

3.1.7 Präoperative Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung

31 Patienten (30,1%) befanden sich präoperativ in antikoagulativer/thrombozytenaggregationshemmender Therapie. Sechs Patienten (5,83%) nahmen orale Antikoagulantien ein – alle davon das Phenprocoumon-Präparat Marcumar®. Ebenfalls sechs Patienten bekamen eine Medikation mit neuen oralen Antikoagulantien, hierbei nahmen fünf Patienten Rivaroxaban (Xarelto®) und ein Patient Apixaban (Eliquis®) ein. 19 Patienten (18,45%) nahmen Thrombozytenaggregationshemmer, 18 davon das Präparat ASS (Acetylsalicylsäure). Ein Patient befand sich unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel.

Eine zusammenfassende Übersicht über die erhobenen demographischen Daten ist der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Übersicht demographische Daten von 103 Patienten

Daten	Gesamt n = 103
Alter, Jahre	65,54 [56,91 – 75,93]
Geschlecht, m/w	62 (60,19%)/41 (39,81%)
BMI	24,49 [21,85 – 28,40]
Raucher	54 (52,43%)
Alkoholabusus	25 (24,27%)
ASA-Score	
I	7 (6,8%)
II	56 (54,3%)
III	40 (38,83%)
IV	0 (0%)
V	0 (0%)
VI	0 (0%)
Präoperative Laborwerte	
Hämoglobin, g/dl	13,70 [12,05 – 14,6]
Hämatokrit, %	41 [36,6 – 43,55]
Thrombozyten, x 10 ⁹ /l	265 [216,5 – 309]
Kreatinin, mg/dl	0,83 [0,71 – 1]
INR	1 [0,9 – 1]

Daten	Gesamt n = 103
Komorbiditäten	
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	63 (61,17%)
pAVK	6 (5,38%)
Asthma/COPD	22 (21,36%)
DM	13 (12,62%)
Präoperative Antikoagulation	31 (30,01%)
OAC	6 (5,83%); Marcumar
NOAC	6 (5,83%); 5 Rivaroxaban, 1 Apixaban
Thrombozytenaggregationshemmer	19 (18,45%); 18 ASS, 1 ASS + Clopidogrel

BMI: *body mass index*, Körpermasseindex; ASA: American Society of Anesthesiologists; INR: *international normalized ratio*; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; COPD: *chronic obstructive pulmonary disease*, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; DM: Diabetes mellitus; OAC: orale Antikoagulantien; NOAC: neue orale Antikoagulantien.

Kategoriale Variablen werden als absolute Zahlen (n) und Prozentsätze (%) dargestellt. Kontinuierliche Variablen werden als Mediane mit dem 25. und 75. Perzentil [25. – 75.] dargestellt.

3.2 Intraoperative Parameter

Die erhobenen intraoperativen Parameter sind Tabelle 5 zu entnehmen. Die Kristalloidadministration betrug im Median 6,29 [4,83 – 8,05] ml/kg/h, die Kolloidgabe belief sich im Median auf 0,82 [0 – 1,42] ml/kg/h und die Gesamtzufuhr betrug im Median 7,13 [5,62 – 8,90] ml/kg/h. 54 Patienten (52,43%) erhielten wie in Abbildung 2 dargestellt eine Kristalloidzufuhr von über 6 ml/kg/h, demnach erhielten 49 Patienten (47,57%) eine Kristalloidmenge unter 6 ml/kg/h. Bei 37 (35,92%) Patienten bestand die Volumentherapie ausschließlich aus Kristalloiden, bei 66 Patienten (64,08%) kamen sowohl Kristalloid- als auch Kolloidpräparate zum Einsatz. 21 Patienten (20,39%) wurde im Laufe der Operation EK verabreicht. Die Urinausscheidung betrug median 1,73 [0,85 – 2,68] ml/kg/h. Eine Übersicht über die Verteilung der intraoperativ gewählte Flüssigkeits- bzw. Volumentherapie gibt Abbildung 1.

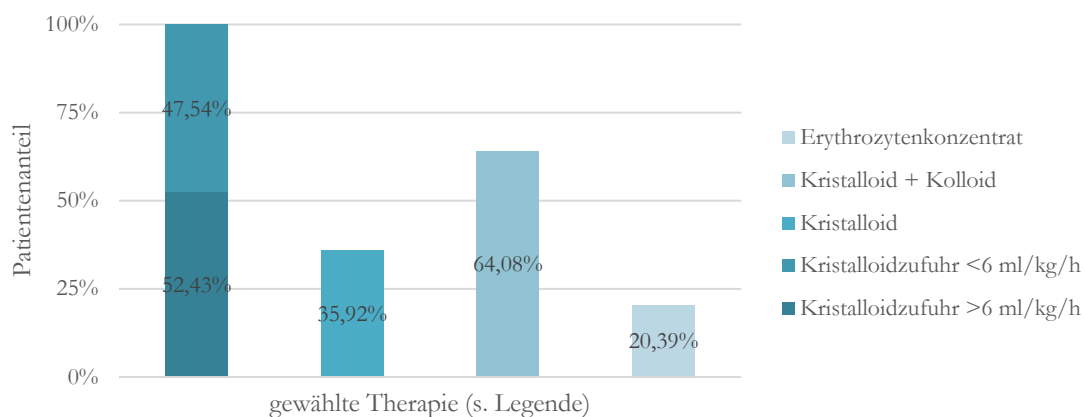


Abbildung 1: Übersicht über die intraoperativ gewählte Flüssigkeits- bzw. Volumentherapie

Tabelle 5: Übersicht über intraoperativ gemessene Parameter

Daten	Gesamt n = 103
MAD min, mmHg	60 [55,5 – 64,3]
MAD max, mmHg	103,30 [94,15 – 111,5]
Syst. Diff max, mmHg	60 [50 – 75]
HF min, 1/min	50 [45 – 56,5]
HF max, 1/min	85 [75 – 92]
Vasopr. min, µg/kg/min	0,02 [0,01 – 0,03]
Vasopr. max, µg/kg/min	0,10 [0,05 – 0,15]
FiO ₂ min	0,35 [0,30 – 0,40]
FiO ₂ max	0,50 [0,40 – 0,60]
Tidalvol. min, ml/kg	5,82 [5,34 – 6,58]
Tidalvol. max, ml/kg	6,55 [5,87 – 7,22]
Temp. min, °C	35,90 [35,45 – 36,3]
Temp. max, °C	37,40 [37,05 – 37,80]
Kristalloid, ml/kg/h	6,29 [4,83 – 8,05]
Kolloid, ml/kg/h	0,82 [0 – 1,42]
Gesamteinfuhr, ml/kg/h	7,13 [5,62 – 8,90]
Erythrozytenkonzentratgabe	21 (20,39%)
Urinausscheidung, ml/kg/h	1,73 [0,85 – 2,68]
Schnitt-Naht-Zeit, min	587 [486,5 – 700]

Daten	Gesamt n = 103
Sedierungsdauer, min	1508 [1453,5 – 1572,5]
Beatmungsdauer, min	1578 [1508 – 1716]
Tracheotomie	60 (58,25%)
<i>neck dissection</i>	100 (97,09%)
unilateral	68 (66,02%)
bilateral	32 (31,07%)

MAD: mittlerer arterieller Blutdruck; Syst. Diff: maximale Differenz des systolischen Blutdruckes; HF: Herzfrequenz; Vasopr.: Vasopressor; FiO₂: inspiratorische Sauerstofffraktion; Temp.: Körpertemperatur.

Kategoriale Variablen werden als absolute Zahlen (n) und Prozentsätze (%) dargestellt. Kontinuierliche Variablen werden als Mediane mit dem 25. und 75. Perzentil [25. – 75.] dargestellt.

Die Schnitt-Naht-Zeit der Operationen betrug im Median 587 [486,5 – 700] Minuten, die Sedierungsdauer wurde mit 1508 [1453,5 – 1572,5] Minuten im Median erhoben, die Beatmungsdauer belief sich auf 1578 [1508 – 1716] Minuten. 60 Patienten (58,25%) wurden intraoperativ tracheotomiert, eine *neck dissection* erfolgte bei 100 (97,09%) Patienten, davon waren 68 (66,02%) uni- sowie 32 (31,07%) bilateral.

3.3 Postoperative Daten

Der postoperativ erhobene SAPS II wurde median mit 54 [48 – 59] erhoben. Der SOFA-Score lag zum Aufnahmezeitpunkt median bei 9 [7 – 9,5], der Maximalwert des SOFA-Scores während des Gesamtaufenthaltes belief sich auf median 9 [8 – 10].

Die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation betrug im Median 1 [1 – 2] Tage, die Gesamtaufenthaltsdauer lag im Median bei 18 [12 – 28,5] Tagen. Die Flüssigkeitsbilanzen betragen im Median an Tag 0 (OP-Datum) 1224 [505,5 – 2000,5] ml und an Tag 1 862 [237,5 – 2106,5] ml. 26 Patienten (25,24%) erhielten postoperativ auf Intensivstation Schleifendiuretika.

Der Zeitraum von OP-Ende bis zum Beginn der antikoagulativen Therapie betrug im Median 374,50 [263,5 – 480] Minuten. In der nachfolgenden Tabelle sind die entsprechenden Daten zusammenfassend dargestellt (Tabelle 6).

Tabelle 6: Postoperativ erhobene Daten

Daten	Gesamt n = 103
SAPS II	54 [48 – 59]
SOFA-Score Aufnahme	9 [7 – 9,5]
SOFA-Score max	9 [8 – 10]
ITS Aufenthaltsdauer, Tage	1 [1 – 2]
Flüssigkeitsbilanz Tag 0, ml	1224 [505,5 – 2000,5]
Flüssigkeitsbilanz Tag 1, ml	862 [237,5 – 2106,5]
Schleifendiuretikagabe	26 (25,24%)
Zeit von OP- Ende bis Start der Antikoagulation, min	374,50 [263,5 – 480]
Gesamtaufenthaltsdauer, Tage	18 [12 – 28,5]

SAPS II: *simplified acute physiology score II*; SOFA-Score: *sequential organ failure assessment score*; ITS: Intensivstation; OP: Operation.

Kategoriale Variablen werden als absolute Zahlen (n) und Prozentsätze (%) dargestellt. Kontinuierliche Variablen werden als Mediane mit dem 25. und 75. Perzentil [25. – 75.] dargestellt.

3.4 Komplikationen

Insgesamt acht Patienten (7,77%) zeigten in den ersten 24 Stunden postoperativ eine Minderperfusion des Lappentransplantates. Generelle Transplantat-Komplikationen später als 24 Stunden postoperativ zeigten sich bei 22 (21,36%) der Patienten (Abbildung 2). Elf dieser 22 Patienten (10,68%) zeigten hier zwei oder mehr Komplikationen gleichzeitig. Die Komplikationen im Einzelnen beliefen sich bei neun Patienten (8,74%) auf Minderperfusion/Wundinfektion. Sechs Patienten (5,83%) entwickelten ein Hämatom, 19 Patienten (18,45%) benötigten eine Revisionsoperation. Drei Patienten (2,91%) entwickelten andere Komplikationen, genauer ein Horner Syndrom (0,97%) und zwei Wunddehissenzen (1,94%). Insgesamt zwölf Patienten (11,65%) entwickelten ein postoperatives Delir auf Intensivstation.

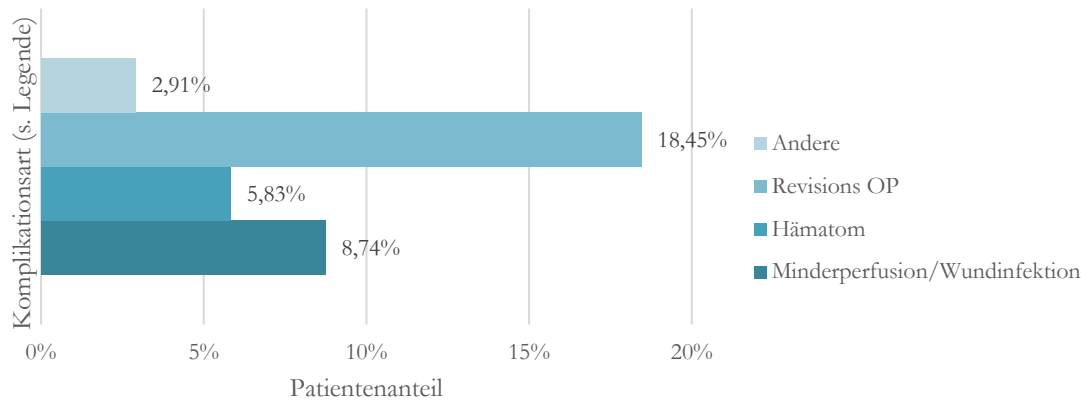


Abbildung 2: Übersicht Transplantatkomplikationen > 24 h postoperativ

Allgemeinmedizinische postoperative Komplikationen wurden bei 44 (42,72%) der Patienten festgestellt, davon zeigten elf (10,68%) zwei oder mehr Komplikationen gleichzeitig (Abbildung 3).

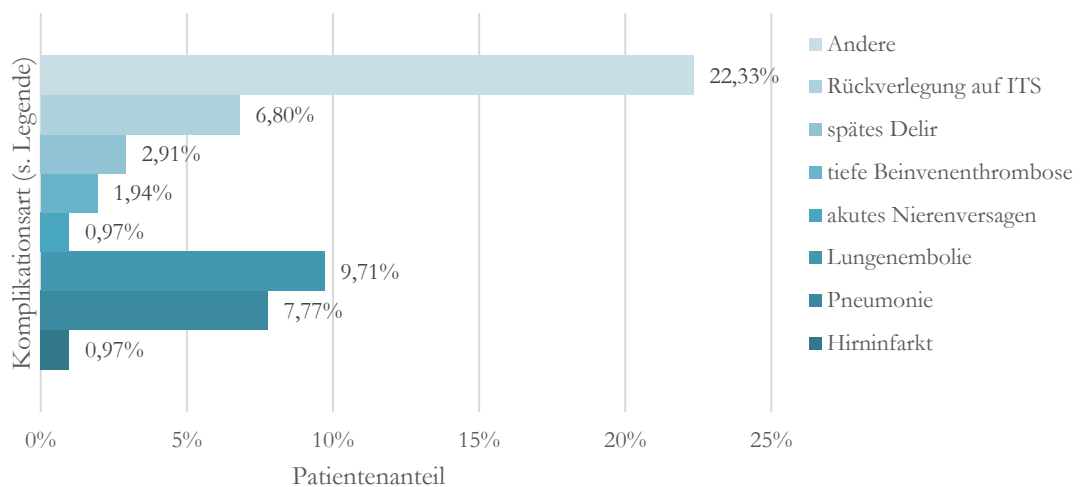


Abbildung 3: Übersicht über allgemeinmedizinische Komplikationen

Von den genannten 44 Patienten erlitt ein Patient (0,97%) einen Hirninfarkt. An einer Pneumonie erkrankten acht Patienten (7,77%), eine Lungenembolie erlitten zehn Patienten (9,71%). Akutes Nierenversagen trat bei einem Patienten auf (0,97%). Zwei Patienten erlitten eine tiefe Beinvenenthrombose (1,94%). Ein spätes Delir außerhalb der Intensivstation auf Normalstation trat bei drei Patienten auf (2,91%). Sieben Patienten (6,80%) mussten postoperativ von Normalstation auf Intensivstation zurückverlegt werden. Weitere nicht näher definierte allgemeinmedizinische Komplikationen traten bei 23 (22,33%) Patienten auf.

3.5 Langzeitbeobachtungen

Aus den auswertbaren Langzeitdaten wurden bei zwei Patienten (1,94%) partielle Lappenverluste und bei drei Patienten (2,91%) totale Lappenverluste dokumentiert. 22 der Patienten (21,36%) waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung nachweislich verstorben. Zwölf hiervon (11,65%) verstarben an den unmittelbaren Folgen des Tumorleidens, bei sechs Patienten lag eine andere, zum Tumorleiden abgrenzbare, Todesursache vor (5,83%). Bei vier Patienten (3,88%) war zwar der Tod dokumentiert, die Todesursache war allerdings nicht nachvollziehbar. Drei der Patienten (2,91%) verstarben im unmittelbaren Zusammenhang mit der Operation auf Normal- oder Intensivstation, zwei (1,94%) weitere wenige Tage postoperativ nach Verlegung in andere Krankenhäuser. Da das Versterben von Patienten besonders im häuslichen Umfeld gewöhnlich nicht an die Klinik bzw. Station übermittelt wird, konnten zu den weiteren 81 (78,64%) Patienten keine verlässlichen Daten erhoben werden.

3.6 Statistische Ergebnisübersicht

Die durch den t-Test, Fisher Test und Mann-Whitney-U-Test probat getesteten Variablen ($p \leq 0,2$ bzw. $p \leq 0,1$) wurden hinsichtlich ihres medizinischen Outcomes weiter in der Multivarianzanalyse getestet.

Für die Multivarianzanalyse wurden die Gruppen „Minderperfusion < 24 h“ und „keine Minderperfusion < 24 h“; „Transplantat-Komplikationen > 24 h“ und „keine Transplantat-Komplikationen > 24 h“; „medizinische Komplikationen“ und „keine medizinischen Komplikationen“ sowie „Delir auf ITS“ und „kein Delir auf ITS“ miteinander verglichen.

3.6.1 Multivariate Analyse: Minderperfusion < 24 h

Die vorab als geeignet getesteten Variablen „Beatmungsdauer“, „Narkosedauer“ und „Geschlecht“ zeigen statistisch keinen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Gruppierungsvariable „Minderperfusion < 24 h“ (Tabelle 7).

Tabelle 7: Minderperfusion < 24 h

	Stufe v. Effekt	Spalte	Odds Ratio	Unt. KG 95,0%	Ob. KG 95,0%	p
Konstante		1				
Beatmungsdauer		2	0,999818	0,998297	1,00134	0,815069
Narkosedauer		3	0,999805	0,997685	1,00193	0,856791
Geschlecht	1	4	2,401801	0,524095	11,00688	0,259264

Odds Ratio, modellierte Wahrscheinlichkeit für Minderperfusion < 24 h = 0.

3.6.2 Multivariate Analyse: Transplantat-Komplikationen > 24 h

Die getesteten Variablen „Alter“, „Vasopressor max.“, „Hämoglobin prä-OP“, „maximale HF“, „Geschlecht“ sowie „Alkoholabusus“ zeigen statistisch keinen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Gruppierungsvariable „Transplantat-Komplikationen > 24 h“ (Tabelle 8).

Tabelle 8: Transplantat-Komplikationen > 24 h

	Stufe v. Effekt	Spalte	Odds Ratio	Unt. KG 95,0%	Ob. KG 95,0%	p
Konstante		1				
Alter		2	1,038771	0,999197	1,079912	0,054931
Vasopr. max		3	0,624887	0,107039	3,648051	0,601457
Hb prä-OP		4	1,173165	0,935100	1,471837	0,167555
HF max		5	0,981797	0,937997	1,027642	0,430135
Geschlecht	1	6	1,570921	0,525626	4,694964	0,418765
Alkoholabusus	0	7	0,241591	0,046610	1,252230	0,090638

Hb: Hämoglobin; OP: Operation; HF: Herzfrequenz.

Odds Ratio, modellierte Wahrscheinlichkeit für Transplantat-Komplikationen > 24 h = 0.

3.6.3 Multivariate Analyse: medizinische Komplikationen

Die Odds Ratios der multivariaten Analyse zeigen, dass Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit medizinische Komplikationen entwickelten, je niedriger der maximale arterielle Mitteldruck und je niedriger die minimale Körpertemperatur. Des Weiteren zeigte sich, dass

Patienten mit präoperativer Antikoagulation und Patienten, die ein Tracheostoma erhielten, mit höherer Wahrscheinlichkeit medizinische Komplikationen entwickelten (Tabelle 9).

Tabelle 9: Medizinische Komplikationen

	Stufe v. Effekt	Spalte	Odds Ratio	Unt. KG 95,0%	Ob. KG 95,0%	P
Konstante		1				
Schnitt-Naht-Zeit		2	1,000950	0,996455	1,00547	0,679319
Beatmungsdauer		3	0,998212	0,995767	1,00066	0,152906
Kolloid		4	0,830860	0,526889	1,31020	0,425249
MAD max		5	1,053723	1,010586	1,09870	0,014138
Narkosedauer		6	1,001648	0,998554	1,00475	0,296969
Temp. min		7	4,188997	1,481192	11,84702	0,006922
Urinausscheidung		8	0,999221	0,998435	1,00001	0,052243
MAD min		9	1,026192	0,935478	1,12570	0,584017
Gesamteinfuhr		10	1,000173	0,999675	1,00067	0,495623
Vasopr. max		11	0,371048	0,064656	2,12937	0,266086
Raucher	0	12	0,845544	0,230531	3,10129	0,800246
Alkoholabusus	0	13	1,421057	0,347840	5,80555	0,624586
AK prä-OP	0	14	8,301930	2,163870	31,85128	0,002035
Schleifendiuretika	0	15	1,942364	0,470107	8,02537	0,359039
Tracheostoma	0	16	4,661840	1,205638	18,02594	0,025682

MAD: mittlerer arterieller Druck; Temp.: Körpertemperatur; Vasopr.: Vasopressor; AK: Antikoagulation; OP: Operation.

Odds Ratio, modellierte Wahrscheinlichkeit für Medizinische Komplikationen = 0.

3.6.4 Multivariate Analyse: Delir auf ITS

Die Odds Ratios der multivariaten Analyse zeigen, dass lediglich Patienten, die Schleifendiuretika erhielten, mit höherer Wahrscheinlichkeit ein Delir auf ITS entwickelten. Alle weiteren getesteten Variablen zeigten statistisch keinen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Delirs auf ITS (Tabelle 10).

Tabelle 10: Delir auf ITS

	Stufe v. Effekt	Spalte	Odds Ratio	Unt. KG 95,0%	Ob.KG 95,0%	P
Konstante		1				
Kolloid		2	1,156	0,336791	4	0,817703
Bilanz T1		3	1,000	0,999090	1	0,679570
Hb prä-OP		4	1,322	0,879897	2	0,178926
Alter		5	0,694	0,471566	1	0,063224
HF min		6	0,925	0,754871	1	0,451735
HF max		7	0,972	0,810132	1	0,760666
Beatmungsdauer		8	0,999	0,998115	1	0,082118
Schnitt-Naht-Zeit		9	0,999	0,988702	1	0,843898
ASA Score		10	0,196	0,010405	4	0,276822
SAPSII		11	1,102	0,899530	1	0,348632
Krea. prä-OP		12	1,413	0,246019	8	0,698264
Raucher	0	13	1037,037	0,660964	1627085	0,064361
Schleifendiuretika	0	14	81,904	1,067869	6282	0,046633
EK	0	15	62,359	0,755653	5146	0,066427

T1: Tag 1; Hb: Hämoglobin; OP: Operation; HF: Herzfrequenz; ASA: American Society of Anesthesiologists; SAPS II: *simplified acute physiology score II*; Krea.: Kreatinin; EK: Erythrozytenkonzentrat.

Odds Ratio, modellierte Wahrscheinlichkeit für Delir auf ITS = 0.

3.6.5 Gruppenvergleich: hämodynamische Variable MAD

3.6.5.1 Intraoperative Flüssigkeitszufuhr und Urinausscheidung

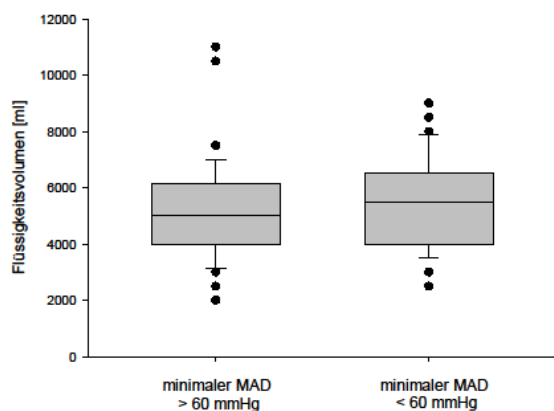


Abbildung 4: Vergleich der Flüssigkeitszufuhr (Kristalloid + Kolloid) zwischen den Gruppen „minimaler MAD > 60 mmHg“ und „< 60 mmHg“

Wie Abbildung 4 zeigt, lag die Flüssigkeitszufuhr im Median in der Gruppe mit minimalem MAD < 60 mmHg geringgradig höher, ebenso sind der Interquartilen- sowie der Whiskerbereich hier etwas ausgedehnter. Demnach erhielten Patienten mit einem minimalen MAD unter dem Grenzwert von 60 mmHg tendenziell mehr intraoperative Flüssigkeit bzw. Volumen. Die intraoperative Urinausscheidung zeigte bei beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied (Abbildung 5).

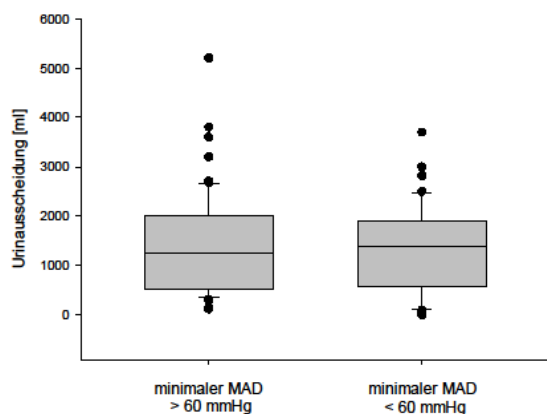


Abbildung 5: Vergleich der intraoperativen Urinausscheidung zwischen den Gruppen „minimaler MAD > 60 mmHg“ und „ < 60 mmHg“

3.6.5.2 SAPS II und SOFA-Score

Bezüglich des Scores bei Aufnahme auf Intensivstation war der Unterschied in den Medianwerten zwischen den beiden Gruppen größer als zufällig erwartet (Abbildung 6), der Score der Patientengruppe mit einem minimalen MAD < 60 mmHg lag statistisch signifikant höher ($p = 0,026$).

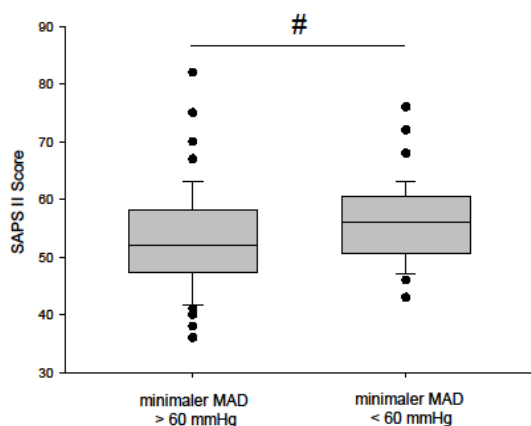


Abbildung 6: Vergleich des SAPS II bei Aufnahme auf ITS zwischen den Gruppen „minimaler MAD > 60 mmHg“ und „ < 60 mmHg“

Der Unterschied in den Medianwerten des SOFA-Scores bei Aufnahme auf ITS zwischen den beiden Gruppen war nicht groß genug, um die Möglichkeit auszuschließen, dass der Unterschied auf eine zufällige Stichprobenvariabilität zurückzuführen ist. Es gab demnach keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Abbildung 7).

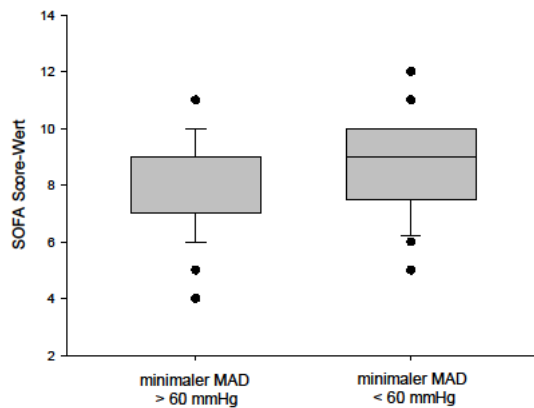


Abbildung 7: Vergleich des SOFA-Scores bei Aufnahme auf ITS zwischen den Gruppen „minimaler MAD > 60 mmHg“ und „< 60 mmHg“

Der maximal erhobene SOFA-Score während des Aufenthaltes auf Intensivstation lag bei der Gruppe mit minimalem MAD < 60 mmHg im Median deutlich höher (Abbildung 8). Der Unterschied in den Medianwerten zwischen den beiden Gruppen war hierbei größer als zufällig erwartet; es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,021$).

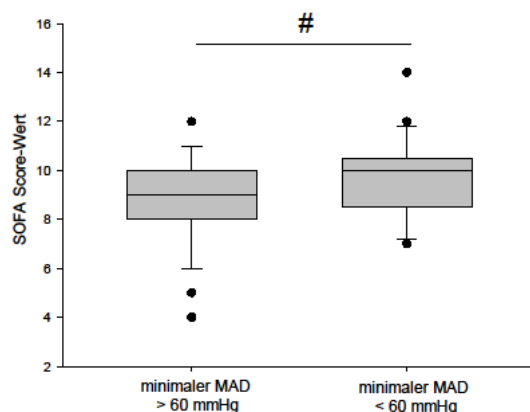


Abbildung 8: Vergleich des maximalen SOFA-Scores zwischen den Gruppen „minimaler MAD > 60 mmHg“ und „< 60 mmHg“

4 Diskussion

4.1 Deskriptive Patientendaten

4.1.1 Alter und Geschlecht

Das Erkrankungsalter für Karzinome der Mundhöhle und Lippen wird von Wienecke und Kraywinkel (2019) im Median für Männer mit 63 Jahren und für Frauen mit 69 Jahren angegeben. Die erhobenen Daten zeigten für die Gruppe der Männer ein deckungsgleiches Ergebnis mit einem Alter von 63,4 Jahren im Median, bei den Frauen lag das erhobene Alter von 72,8 Jahren im Median etwas über den Literaturwerten. Der generelle Trend, dass dieses Krankheitsbild bei Frauen in einem vergleichsweise höheren Alter auftritt, kann also bestätigt werden. Vergleicht man hinsichtlich der Geschlechterverteilung die Zahlen der Neuerkrankungen für Mundhöhlen- und Lippentumore im Jahr 2014 – 64,89% Männer und 35,12% Frauen – mit den erhobenen Patientendaten – 60,19% Männer und 39,81% Frauen – so bestätigt sich auch hier deutlich, dass überwiegend Männer erkranken. Des Weiteren passen die hier erhobenen Daten zu den für Frauen prognostizierten leicht steigenden, sowie zu den für Männer prognostizierten leicht sinkenden Inzidenzen (GEKID/ZfKD 2016).

4.1.2 BMI

Übergewicht im Sinne eines erhöhten BMI ist mit dem Risiko einiger häufiger Krebserkrankungen (Ösophagus, Schilddrüse, Kolon, Niere, Endometrium, Gallenblase) bei Erwachsenen verbunden (Renehan et al. 2008). Ein klarer Zusammenhang zwischen BMI und dem Auftreten von Mundhöhlenkarzinomen ist umstritten, besonders aufgrund des Gewichtsverlustes vor der Krebsdiagnose sowie möglicher Verfälschung durch Tabak- und Alkoholkonsum. Eine 2012 in Frankreich durchgeführte Fall-Kontroll-Studie beschreibt Ergebnisse, bei denen bei übergewichtigen und fettleibigen Menschen oder bei Menschen, deren BMI im Erwachsenenalter anstieg, ein verringertes Risiko für Mundhöhlenkrebs vorliegt. Die zugrunde liegenden Mechanismen müssen noch geklärt werden (Radoï et al. 2013). Eine multinstitutionelle retrospektive Datenauswertung untersuchte, ob perioperative Komplikationen bei Patienten mit einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, die sich einer Rekonstruktion mit freien Lappenplastiken unterziehen, häufiger auftreten. Ein unabhängiger Zusammenhang zwischen

BMI und medizinischen oder chirurgischen Komplikationen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (de la Garza et al. 2016). Im Gegensatz dazu konnte die Arbeitsgruppe um Patel einen niedrigen BMI als unabhängigen Prädiktor für schwerwiegende Komplikationen nach mikrovaskulärer Rekonstruktion mittels freier Lappen im Kopf- und Halsbereich identifizieren (Patel et al. 2010). Der in unserem Patientenkollektiv erhobene BMI lag bei 56,31% der Patienten im normal- bis untergewichtigen Bereich. 43,69% fielen in die Bereiche Präadipositas bis Adipositas Grad III, ein Einfluss des BMI auf postoperative Komplikationen war jedoch wie bei de la Garza et al. (2016) nicht feststellbar.

4.1.3 Raucherstatus und Alkoholabusus

Über die Hälfte (52,43%) des untersuchten Patientenstammes gaben anamnestisch regelmäßigen Tabakkonsum an, fast ein Viertel (23,3%) konsumierte zusätzliche regelmäßig Alkohol. Rauchen und Alkoholabusus gelten gemeinhin als anerkannte Risikofaktoren für das Auftreten von Mundhöhlenkarzinomen. Besonders deren Kombination scheint ein Risikomultiplikator zu sein (Blot et al. 1988). Eine aktuelle britische Metaanalyse konzentriert sich auf den Einfluss des Rauchens auf das Auftreten chirurgischer Komplikationen nach einer rekonstruktiven Kopf-Hals-Operation mit einem freien, vaskularisierten Gewebelappen. Hier wurde gezeigt, dass ein signifikanter Einfluss des Rauchens auf die postoperative Hämatomentstehung und das Auftreten von chirurgischen Komplikationen besteht (Garip et al. 2021). Der Raucherstatus kam zwar in Bezug auf medizinische Komplikationen und die Entstehung eines Delirs als interessante Variable in Betracht, zeigte in unserem Fall jedoch im Gegensatz zu den Ergebnissen von Garip et al. (2021) keinerlei signifikanten Einfluss auf die postoperativen Outcomes.

4.1.4 ASA-Score

Der präoperative ASA-Status der Patienten wurde in mehreren Studien als potenzieller Risikofaktor für das Auftreten verschiedener postoperativer Komplikationen im Rahmen orofazialer Defektdeckungen mittels freiem Gewebettransfer identifiziert.

Patel et al. veröffentlichten 2010 eine prospektive Arbeit, bei der 796 Patientenfälle analysiert wurden, um Prädiktoren für Morbidität und längeren Krankenhausaufenthalt zu bestimmen. Hierbei erwies sich unter anderem der ASA-Status als Risikofaktor für schwere

Komplikationen und verlängerten Krankenhausaufenthalt. Bezüglich postoperativer pulmonaler Komplikationen wurde ebenfalls ein ASA-Status von über II von Loeffelbein et al. (2016) als unabhängiger Risikofaktor identifiziert. Preidl et. al. analysierten 2015 retrospektiv die Daten von 368 Patienten, die mikrochirurgisch mit freiem Gewebetransfer im Kopf- und Halsbereich behandelt wurden. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem ASA-Wert und dem postoperativen Überleben des Lappens ($p = 0,04$). 2013 zeigten Ferrari et al. basierend auf Daten von 360 Patienten, dass ein erhöhter ASA-Status mit einer statistisch signifikant ($p < 0,0001$) höheren Inzidenz von Komplikationen bei Patienten unter 75 Jahren verbunden war. Die ebenfalls retrospektive Datenanalyse von 185 Patienten von Clark et al. (2007) zeigte die ASA-Klasse als unabhängigen Prädiktor für postoperative Komplikationen (Odds Ratio 3,93).

Unabhängig von der Art des chirurgischen Eingriffes untersuchten Lupei et al. (2014) bei 220 Patienten den Zusammenhang zwischen perioperativen Risikostratifizierungsmethoden und Outcomes der chirurgischen Intensivstation. Hierbei wurde gezeigt, dass ein erhöhter ASA-Status signifikante Korrelationen mit verlängerter Verweildauer auf ITS, längerer mechanischer Beatmungsdauer, längerer Behandlungsdauer mit Vasopressoren, vermehrtem Auftreten von Organfunktionsstörungen und Rückverlegung auf ITS aufweist.

Die von uns erfasste Verteilung der Patienten in die verschiedenen ASA-Klassen (I: 6,8%; II: 54,3%; III: 38,38%) ähneln den in der Literatur vertretenen Daten von Clark et al. (I: 8,1%; II: 49,2%; III: 38,4%, IV: 4,3%) (2007) und Patel et al. (I: 6,8%; II: 31,8%; III: 51,1%, IV: 10,3%) (2010). Die ASA-Klassifikation IV war in unserem Patientenstamm jedoch nicht vertreten. Analog zu den genannten Veröffentlichungen wurden keine Patienten in die Klassen V und IV eingeordnet. Bezüglich der von uns erhobenen Daten zeigte sich der ASA-Score bei univariater Testung lediglich als möglicher Parameter für das Auftreten eines Delirs auf Intensivstation. In der weiterführenden multivariaten Auswertung konnte der ASA-Status entgegen den Daten und Trends der Literatur jedoch nicht als unabhängiger Risikofaktor für die von uns definierten Outcomes identifiziert werden.

4.1.5 Präoperative Laborwerte

Hinsichtlich der hämatologischen Laborwerte zeigen abermals die Arbeiten von Patel et al. (2010) und Clark et al. (2007) interessante Erkenntnisse. Beide Arbeiten kamen zu dem Ergebnis, dass ein niedriger präoperativer Hämoglobinwert zu mehr postoperativen Komplikationen und einer verlängerten Krankenhausaufenthaltsdauer führt. Clark et al. definieren

hierbei einen Grenzwert von <11 g/dl. Bei Motakef et al. (2015) hat sich ein präoperativer Hämoglobinwert von unter 10 g/dl als signifikanter Prädiktor für Lappenversagen und Thrombose erwiesen. Basierend auf der eigenen Datenanalyse zeigt sich ein niedriger präoperative Hämoglobinwert in der Univariatanalyse ebenfalls als potenzieller Risikofaktor für das Auftreten von Transplantat-Komplikationen in den ersten 24 Stunden nach OP sowie für das Auftreten eines postoperativen Delirs. Takahashi et al. (2021) stellten einen engen Zusammenhang zwischen hämatologischen Parametern und dem Risiko eines postoperativen Delirs fest.

Zur Einschätzung der Nierenfunktion wird standardmäßig der präoperative Kreatininwert erhoben. Lin et al. (2020) analysierten die Daten von 1284 Patienten und stellten fest, dass ein erhöhter Serumkreatininspiegel mit postoperativen Komplikationen bei Rekonstruktionen mittels freier Lappenplastiken assoziiert ist. In einer weiteren Studie wurde zuvor ein Zusammenhang zwischen einem erhöhtem Serumkreatininspiegel und dem Auftreten von Transplantatinfektionen gezeigt (Kuo et al. 2018). Eine weitere retrospektive Studie verglich die Outcomes von 85 dialysepflichtigen Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium, welche freie Gewebetransplantate zur orofazialen Defektdeckung erhielten, mit den Outcomes von Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion. Hierbei zeigte sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Transplantatverlusten oder Komplikationen (Manrique et al. 2017).

In der eigenen univariaten Datenanalyse zeigte sich der präoperative Kreatininwert als interessanter Faktor bezüglich eines postoperativen Delirs.

Abschließend ließ sich jedoch keiner der hämatologischen Parameter als signifikanter unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten postoperativer Komplikationen identifizieren.

4.1.6 Komorbiditäten

Onkologische Patienten – besonders im höheren Lebensalter – leiden häufig an Erkrankungen oder Zuständen zusätzlich zum Tumorleiden. In unserer Datenanalyse lagen bei 95,15% der Patienten präoperative Komorbiditäten vor. Generell können Begleiterkrankungen einen erheblichen Einfluss auf den postinterventionellen Verlauf haben. Borggreven et al. (2003) konnten mithilfe eines speziellen Scorings (ACE-27, *adult comorbidity evaluation*) einen klaren und signifikanten Zusammenhang zwischen Komorbiditäten und postoperativen Komplikationen bei Patienten mit freien Lappenplastiken im Kopf- Halsbereich zeigen. In einer

retrospektiven Datenauswertung von 197 über 70-jährigen Patienten mit freien Lappenoperationen zur orofazialen Defektdeckung wurden Koronarerkrankungen und Bluthochdruck als Komorbiditäten, die signifikant mit Komplikationen verbunden sind, identifiziert (Howard et al. 2005). Piccirillo et al. (2000) zeigten in einer prospektiven Kohortenstudie zum Einfluss der Komorbidität auf Kopf-Hals-Tumorpatienten eine signifikante Beziehung zwischen dem Schweregrad der Komorbidität und dem Gesamtüberleben. Generell werden Komorbiditäten ebenfalls im Rahmen der ASA-Klassifizierung berücksichtigt und somit kann an dieser Stelle auf die in Abschnitt 4.1.4 diskutierten Arbeiten verwiesen werden.

In unserer statistischen Auswertung zeigten Herz- Kreislauf- Erkrankungen (arterieller Hypertonus, KHK, Herz- und Klappeninsuffizienzen, Herzrhythmusstörungen, Arteriosklerose, periphere arterielle Verschlusskrankheit), Asthma/COPD und DM weder in der Uni- noch in der Multivariatanalyse Einfluss auf die definierten Outcomes.

4.1.7 Präoperative Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung

Von den insgesamt 31 Patienten unter präoperativer antikoagulativer/thrombozytenaggregationshemmender Therapie erlitten elf Patienten, also 35,48% allgemeinmedizinische Komplikationen. In der statistischen Auswertung ergab sich die präoperative Antikoagulation als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten postoperativer allgemeinmedizinischer Komplikationen.

Die vorliegende Literatur diskutiert den Einfluss der therapeutisch eingesetzten perioperativen Hämostasehemmung auf das Outcome bei freiem Gewebetransfer. Hierbei steht stets die Vermeidung von Thromben im Vordergrund, deren Entstehung besonders im Bereich des Transplantates bzw. der mikrovaskulären Anastomose im Sinne der Virchow-Trias (Endothelalterationen, veränderte Strömungsgeschwindigkeit sowie Veränderungen der Viskosität) begünstigt wird. Die postoperative Gabe von ASS als Thrombozytenaggregationshemmer nach freien Lappenoperationen scheint mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert zu sein (Lighthall et al. 2013). Es wurde gezeigt, dass UFH (unfraktioniertes Heparin) und LMWH (*low molecular weight heparin*) die Prävalenz von venösen und arteriellen Thrombosen im Vergleich zu keiner Antikoagulation bei mikrochirurgischen Eingriffen um etwa 50 – 60% senken. Hierbei gilt subkutan verabreichtes LMWH als vorteilhafter als UFH; eine kontinuierliche UFH-Gabe wird nur bei Patienten mit Faktoren wie zum Beispiel Niereninsuffizienz bevorzugt (Froemel et al. 2013). Viele weitere Substanzen zur Hämostasehemmung wie Clopidogrel, Hirudin, Pentoxifyllin, HES und NOAK werden in der Literatur zur Prävention

von Thromben bei freiem Gewebetransfer diskutiert, ein international anerkannter Konsens über das ideale Antikoagulationsschema zur Verhinderung von Thrombosen nach Mikrochirurgie existiert bisher jedoch noch nicht (Froemel et al. 2013).

Der im untersuchten Patientenkollektiv identifizierte Risikofaktor „präoperative antikoagulative/thrombozytenaggregationshemmende Therapie“ bezieht sich generell auf die Medikation, die die Patienten aufgrund einer bestehenden Vorerkrankung einnahmen und nicht auf die therapeutische Hämostasehemmung bei mikrochirurgischen Eingriffen. In der vorliegenden Literatur wird ausnahmslos der therapeutische Einsatz im Sinne der perioperativen Thromboseprävention diskutiert, so dass weitere Studien zur präoperativ eingenommenen Medikation und deren Einfluss auf das Outcome sinnvoll erscheinen.

4.2 Intraoperative Parameter

4.2.1 Häodynamische Parameter und Flüssigkeits-/Volumentherapie

Im Allgemeinen sind der Blutverlust und der anhaltende Flüssigkeitsverlust bei Kopf- und Halschirurgie im Vergleich zu anderen größeren (z. B. viszeralchirurgischen) Operationen eher gering. Dennoch ist eine häodynamische Instabilität in der perioperativen Phase ein allgegenwärtiger Faktor. Schon kurze hypotone Episoden sind mit schweren Komplikationen assoziiert. Eine universelle Definition und Charakterisierung von Hypotonie scheint es aktuell nicht zu geben (Bijker et al. 2007). In einer retrospektiven Kohortenstudie untersuchten die Autoren anhand der Daten von 57315 Patienten die Beziehung von intraoperativen Schwellenwerten des mittleren arteriellen Drucks zu Myokard- und Nierenverletzungen. Ein unterhalb des absoluten Schwellenwertes von 65 mmHg liegender MAD war progressiv sowohl mit Myokard- als auch Nierenverletzungen verbunden. Zudem war eine längere Exposition mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit verbunden (Salmasi et al. 2017). In Bezug auf freie Lappenplastiken im Kopf- Hals-Bereich untersuchten Kass et al. (2018) anhand retrospektiver Daten den Einfluss intraoperativer Hypotonie und Blutdrucklabilität auf die Flüssigkeitsadministration und Transplantatversagen. Die einzige häodynamische Variable, die signifikant mit dem Lappenverlust assoziiert war, war ein MAD < 60 mmHg. Auch hier zeigte sich ein klarer Zusammenhang zwischen zunehmender kumulativer Dauer und anschließendem Risiko eines Lappenverlusts. In einer weiteren Arbeit wird bei mikrovaskulären Brustrekonstruktionen ein MAD von > 60 mmHg angestrebt (Funk et al. 2015). Analog

dazu geben Tapia et al. (2020) an, dass der MAD Hauptdeterminante für die Lappenperfusion ist und daher bei etwa 60 – 65 mmHg gehalten werden sollte. Im eigenen untersuchten Patientenkollektiv lag der intraoperativ gemessene MAD im Median bei 60 [55,5 – 64,3]. Bei unserer Unterteilung des Patientenkollektives in zwei Gruppen – in eine Gruppe mit einem minimalen mittleren arteriellen Druck von über 60 mmHg sowie eine Gruppe mit einem minimalen mittleren arteriellen Druck von unter 60 mmHg – lag die Menge an verabreichter Gesamtflüssigkeit sowie die Urinausscheidung bei der Gruppe mit MAD < 60 mmHg geringgradig aber insignifikant höher. Dies ist ein zu erwartendes Ergebnis, da Patienten mit niedrigem MAD entsprechend mehr Volumen zur hämodynamischen Stabilisierung verabreicht wird. Hinsichtlich SAPS II und SOFA-Score zeigten sich zwischen den beiden Vergleichsgruppen jedoch signifikant unterschiedliche postoperative Werte. Ausgehend von den vergleichsweise erhöhten SAPS II- und SOFA-Scores lässt sich die in der Literatur verbreitete Tendenz unterstreichen, dass Patienten mit einem intraoperativen MAD von < 60 mmHg eine erhöhte postoperative Morbidität aufweisen. Hinsichtlich unserer Outcomes zeigte die Odds Ratio der multivariaten Analyse, dass Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit medizinische Komplikationen entwickelten, je niedriger der maximale arterielle Mitteldruck war ($p = 0,014$). Eine signifikante Assoziation des MAD mit Lappenverlust wie bei Kass et al. (2018) konnte durch unsere Arbeit nicht gezeigt werden. Die Wichtigkeit eines stabilen MAD für den allgemeinmedizinischen postinterventionellen Verlauf bleibt jedoch unumstritten und konnte durch unsere Ergebnisse bekräftigt werden.

Hämodynamische Stabilisierung mittels Vasopressoren bei Operationen mit freiem Gewebetransfer wurden in der Vergangenheit eher vermieden, da ein Vasospasmusrisiko und somit eine Einschränkung der Lappenperfusion vermutet wurde. In einer aktuellen Studie wurde festgestellt, dass die perioperative Vasopressorgabe nicht so schädlich ist, wie zuvor befürchtet. Es wird darauf verwiesen, dass dennoch ein optimales hämodynamisches Management entscheidend ist, um Hyper- oder Hypovolämie und somit eine gestörte Lappenperfusion und/oder systemische Komplikationen zu vermeiden (Goh et al. 2019). Auf die Verwendung von Vasopressoren im Rahmen mikrovaskulärer Rekonstruktionschirurgie soll an dieser Stelle jedoch nicht weiter eingegangen werden, da dies Gegenstand einer anderen Arbeit ist, die sich auf die Daten desselben Patientenstammes stützt.

Eine hyperdynamische Zirkulation scheint bei freiem Gewebetransfer zum Erhalt einer optimalen Transplantatdurchblutung unerlässlich. Erreichbar ist diese durch hypervolämische Hämodilution, normovolämische Hämodilution oder durch Verringerung des systemischen Gefäßwiderstands (Hagau und Longrois 2009). Ein Literaturreview aus dem Jahr 2013 empfiehlt für die Klinik eine normovolämische Hämodilution mit einer Flüssigkeitszufuhr, die

6 ml/kg/h nicht überschreiten soll (Brinkman et al.). Ein Literaturreview, das zwei Jahre später veröffentlicht wurde gibt an, dass der Volumenersatz zwischen 3,5 und 6 ml/kg/h Stunde gehalten werden sollte (Motakef et al. 2015). Tapia et al. (2020) empfehlen 3 – 5 ml/kg/h Flüssigkeiten (Kristalloid) als Basis- bzw. Erhaltungstherapie. Clark et al. (2007) identifizierten eine Flüssigkeits- bzw. Volumenzufuhr von über 5,4 ml/kg/h als unabhängigen Prädiktor für medizinische Komplikationen. Patel et al. (2010) beschränken das zu verabreichende Kristalloidvolumen aufgrund eines erhöhten Transplantatverlustrisikos und vermehrter Komplikationen ebenfalls auf nicht mehr als 6 ml/kg/h. Ettinger et al. (2017) berichten von einem zugeführten Gesamtflüssigkeitsvolumen von ≥ 5.500 ml als signifikantem unabhängigen Prädiktor für postoperative Komplikationen.

Die beim eigenen Patientenkollektiv verabreichte Gesamtzufuhr von im Median 7,13 [5,62 – 8,90] ml/kg/h liegt somit über den in der Literatur angegebenen Idealwerten. Die Gesamtzufuhr lag bei unserem Patientenkollektiv im Median bei 5000 ml und im Durchschnitt bei 5169,9 ml. Lediglich 44 Patienten erhielten ≥ 5.500 ml Gesamtvolumen. Bezüglich der Transplantatkomplikationen kamen in der Univariateanalyse jedoch weder Kristalloid-, Kolloid- oder Gesamtzufuhr als signifikante Parameter in Betracht. Hinsichtlich medizinischer Komplikationen wurden Kolloidgabe und Gesamtzufuhr univariat als interessant identifiziert, in der Multivariateanalyse stellte sich jedoch keine dieser Variablen als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten medizinischer Komplikationen heraus.

Die Grenzwerte und Idealzufuhren aus der Literatur unterstützen die Annahme, dass ein zu liberaler Flüssigkeitsersatz als signifikanter und veränderbarer Risikofaktor für perioperative Komplikationen bei rekonstruktiven Kopf-Hals-Operationen mit freien Lappen zu werten ist. In der eigenen statistischen Auswertung kann diese Annahme jedoch nicht direkt bestätigt werden.

Hinsichtlich der Verwendung von Kristalloiden gegenüber Kolloiden gibt es im Bereich der „großen“ Chirurgie – besonders der Viszeralchirurgie – hinreichend Literatur. Ein Literaturreview aus dem Jahr 2009 empfiehlt unabhängig von der Art des Eingriffes eine Optimierung des perioperativen Flüssigkeitsmanagements durch eine Kombination von standardisierter Kristalloidgabe um extravaskuläre Verluste zu decken, und individualisierter zielgerichteter Kolloidgabe um ein maximales Schlagvolumen zu erhalten (Bundgaard-Nielsen et al. 2009). Im Bereich der mikrovaskulären Rekonstruktionschirurgie ist die Vergleichsstudienlage jedoch eher dürftig, teilweise sogar widersprüchlich. László et al verglichen 2019 in einer randomisierten Studie den Einsatz von Ringerfundin (Kristalloid) gegenüber HES (Kolloid). 30 Patienten, die eine maxillofaziale Tumorsektion mit einer Rekonstruktion mittels freier

Lappenplastik benötigten, wurden in zwei Gruppen randomisiert. Es wurde festgestellt, dass hinsichtlich der Mikrozirkulation zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede bestehen, zur Aufrechterhaltung der Hämodynamik wurde jedoch eine vergleichsweise größere Menge an Kristalloid benötigt. In Referenz zur Studie von László et al. sprach sich Hahn (2020) dafür aus, dass kristalloide Flüssigkeiten aufgrund ihrer Verteilung und Ausscheidung lediglich eine zweite Wahl für eine zielgerichtete Therapie während der Operation sein sollten. Im Gegensatz dazu stellte Clark bereits 2007 fest, dass eine Kolloidgabe von mehr als 20 ml/kg in den initialen 24 h mit einem negativen Effekt im Sinne eines verlängerten Krankenhausaufenthaltes vergesellschaftet ist. Ebenfalls auf die Untersuchungen von László Bezug nehmend verwiesen Giordano et al. (2020) auf die Debatte um den Einsatz von HES, da bereits seit 2013 Einsatzeinschränkungen aufgrund des Risikos von Nierenverletzungen und Tod bei kritisch kranken Patienten und Patienten mit Sepsis bestehen.

In einer prospektiven Studie bezüglich Kopf-Hals-Operationen mit freien Lappenrekonstruktionen untersuchten die Autoren die Korrelation von Menge und Art der verabreichten Volumina mit der Häufigkeit postoperativer Komplikationen. Die Verwendung von Kristalloiden gegenüber Kolloiden hatte hierbei wiederum keinen Einfluss auf das postoperative Ergebnis. Die intraoperative Transfusion von EK zeigte jedoch ein nahezu statistisch signifikant erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen (Grill et al. 2020). Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Danan (2015) und Ferraris (2012), welche dem Einsatz von EK ebenfalls negative Auswirkungen zuschreiben. Die in unserem Patientenkollektiv ausgewerteten Daten ergaben bezüglich der definierten Outcomes lediglich in der Univariatanalyse einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Delirs und der EK-Gabe, diese konnte abschließend jedoch nicht als unabhängiger Risikofaktor definiert werden.

4.2.2 Körpertemperatur

Die allgemeine Prävalenz perioperativer Unterkühlung liegt bei elektiven chirurgischen Eingriffen zwischen 50% und 90%. Perioperative Hypothermie kann viele unerwünschte, mit postoperativer Morbidität verbundene physiologische Wirkungen haben (Moola und Lockwood 2011). Hierzu gehören unter anderem erhöhte Wundinfektionsraten im Operationsgebiet, erhöhter intraoperativer Blutverlust, verlängerte pharmakologische Wirkungen der verabreichten Medikation, vermehrte Dekubitusentstehung und verlängerte Krankenhausaufenthaltsdauer (Hart et al. 2011). Als international anerkannt gilt eine Hypothermiegrenze von 36°C. Es existieren sehr wenige nachgewiesene therapeutische Indikationen für ein sogenanntes *targeted temperature management*, welches allenfalls eine milde Hypothermie, vielmehr

aber die Vermeidung von Hyperthermie beabsichtigt, wie zum Beispiel bei Herzstillständen, im Bereich der Gehirutraumatologie oder bei der chirurgischen Therapie von intrakraniellen- und Aortenaneurysmen (Hart et al. 2011). Im Bereich der mikrochirurgischen Transplantationsmedizin wird eine perioperative Unterkühlung jedoch nicht angestrebt. Aufgrund langer Operationszeiten sind Patienten, bei denen ein mikrovaskulärer Gewebetransfer durchgeführt wird, anfällig für intraoperative Hypothermie. In einer aktuellen retrospektiven Studie wurden Daten von 602 Patienten ausgewertet, die eine mikrovaskuläre Rekonstruktionsoperation mittels freier Lappen erhielten. Die Operationsgebiete umschlossen den gesamten Körper und waren nicht auf den Kopf-Hals-Bereich beschränkt. Die Patienten wurden bezüglich ihrer Körperkerntemperatur während der Operation in zwei Gruppen unterteilt: Unterkühlung ($< 36,0^{\circ}\text{C}$) und Normothermie ($\geq 36,0^{\circ}\text{C}$). Hierbei zeigten sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf chirurgische Komplikationen, allerdings waren in der Gruppe der Hypothermiepatienten die Raten der totalen Transplantatverluste und der arteriellen Thrombosen signifikant erhöht und somit die Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus verlängert. Basierend auf diesen Daten wurde von den Autoren eine mittlere intraoperative Mindesttemperatur zwischen 36 und $36,5^{\circ}\text{C}$ empfohlen (Moellhoff et al. 2021). Im Gegensatz dazu stellten Laitman et al. (2019) anhand der Daten von 519 Patienten fest, dass höhere intraoperative Temperaturen mit schlechteren Ergebnissen bei mikrovaskulären Rekonstruktionsoperationen im Kopf-Hals-Bereich verbunden waren. Liu et al. zeigten 2011, dass maximale und minimale intraoperative Temperaturen statistisch signifikante Prädiktoren für eine Transplantatthrombose sind. Die optimale Temperatur wurde mit $36,2^{\circ}\text{C}$ berechnet, die maximalen intraoperativen Temperaturen zwischen 36°C und $36,4^{\circ}\text{C}$ zeigten niedrigere Thromboserraten als bei überwärmten Patienten. Beide Arbeitsgruppen kamen zu dem Schluss, dass eine leichte Unterkühlung mit einem verbesserten Ergebnis verbunden ist. In der eigenen Datenauswertung lag die intraoperative Körpertemperatur der Patienten im Median bei minimal $35,90$ [$35,45 - 36,3$] $^{\circ}\text{C}$, maximal bei $37,40$ [$37,05 - 37,80$] $^{\circ}\text{C}$; 58 der 103 Patienten fielen mit einer Minimaltemperatur von $< 36^{\circ}\text{C}$ in den Bereich der Hypothermie. Die Durchschnittstemperatur betrug $35,36^{\circ}\text{C}$. Bezugnehmend auf die Arbeiten von Moellhoff et al. (2021) und Liu et al. (2011) wurden die empfohlenen intraoperativen Temperaturen demnach im Bereich des Minimums etwas unter- und im Bereich des Maximums etwas überschritten. In der Multivariatanalyse ergab sich eine niedrige minimale Körpertemperatur statistisch als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten postoperativer medizinischer Komplikationen. Ein direkter Einfluss einer niedrigen Körpertemperatur auf chirurgische Komplikationen konnte im Gegensatz zu den Daten der Arbeitsgruppe um Moellhoff nicht nachgewiesen werden, dennoch bestätigt sich die Tendenz,

dass Hypothermie im Zusammenhang mit mikrovaskulären Rekonstruktionen im Kopf-Hals-Bereich vermieden werden sollte.

4.2.3 Narkose-, Operations- und Beatmungsdauer

Gemeinhin wurde bereits gezeigt, dass eine längere Operationszeit mit einem erhöhten Komplikationsrisiko verbunden ist. Cheng et al. (2018) zeigten in ihrer Metaanalyse den Zusammenhang zwischen Operationsdauer und Komplikationen verschiedener chirurgischer Fachgebiete und Verfahrenstypen. Die Analyse zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen bei längerer Operationsdauer signifikant anstieg und sich bei Zeitschwellen von über zwei oder mehr Stunden ungefähr verdoppelte. Ferner wurde ein vierzehnprozentiger Anstieg der Wahrscheinlichkeit von Komplikationen mit jedem weiteren 30 Minuten zusätzlicher Operationsdauer gezeigt (Cheng et al. 2018).

Die Operationsdauer beim eigenen untersuchten Patientenkollektiv lag im Median bei 587 [486,5 – 700] Minuten, also bei etwa 9,78 Stunden. Macnamara et al. (1994) erfassten in ihrem Patientenkollektiv eine mittlere Operationsdauer von 9,8 Stunden mit einem Minimum von vier und einem Maximum von 16,5 Stunden. Es wurde bezüglich der Operationsdauer kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Transplantatversagen festgestellt (Macnamara et al. 1994). In einer aktuellen taiwanesischen Analyse von 21548 Fällen betrug die mittlere Operationsdauer 12,36 Stunden. Eine längere Operationsdauer wurde als unabhängiger Risikofaktor für Transplantatversagen identifiziert. Die Verlustrate war höher als die Erfolgsrate, wenn die OP-Dauer mehr als 14 Stunden betrug (Wang et al. 2020). Singh et al. (1999) stellten fest, dass sich eine Verlängerung der Operationszeit auf die Entwicklung systemischer Komplikationen bei Patienten über 70 Jahren auswirkt und zeigten in einer univariaten Analyse, dass die Anästhesiedauer von über zehn Stunden mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Komplikationen verbunden ist. Perisanidis et al. (2012) belegten, dass die Operationsdauer signifikant mit der Entwicklung medizinischer Komplikationen korrelierte. Auch Takahashi et al. (2020) zeigten, dass das Auftreten eines postoperativen Delirs in der univariaten Analyse signifikant mit der Operationszeit korrelierte. Analog zu den in der Literatur zu findenden Erkenntnissen zeigte die eigene Univariateanalyse einen Zusammenhang zwischen Operationsdauer und Auftreten medizinischer Komplikationen und postoperativer Delirinzidenz.

Analog zu den Daten von Singh et al. (1999) zeigten Patel et al. (2010) einen negativen Einfluss einer verlängerten Narkosedauer. Die von Patel et al. erfasste Narkosedauer von 10 [2,7

– 35,5] Stunden im Median korrelierte unabhängig von anderen Faktoren mit einer verlängerten Krankenhausaufenthaltsdauer. Die Sedierungsdauer beim untersuchten Patientenkollektiv betrug im Median 1508 [1453,5 – 1572,5] Minuten, also etwa 25 Stunden und zeigte in der Univariateanalyse einen Einfluss auf die definierten Outcomes „Minderperfusion < 24 h“ und „medizinische Komplikationen“. Obwohl Takahashi et al. (2020) in ihrer Univariateanalyse neben der bereits genannten Operationsdauer auch eine verlängerte Narkosedauer als Faktor für das Auftreten eines postoperativen Delirs identifizierten, konnte dies anhand der eigenen Daten nicht bestätigt werden. An dieser Stelle muss jedoch erwähnt werden, dass die englischsprachige Literatur durchweg die Termini „anesthesia time“ oder „anesthesia duration“ nutzt und hierbei nicht vollumfänglich ersichtlich ist, ob es sich lediglich um die Zeitspanne der intraoperativen Vollnarkose handelt, oder ob diese auch die postoperative Beatmung unter Sedierung auf ITS umfasst. Die in den Veröffentlichungen von Singh et al. (1999), Patel et al. (2010) und Takahashi et al. (2020) angegebenen Anästhesiedauern liegen nah an den Operationszeiträumen und umfassen somit sehr wahrscheinlich nur den Zeitraum der Vollnarkose. Daher sollte ein direkter Vergleich mit der von uns erhobenen Sedierungsdauer kritisch hinterfragt bzw. vermieden werden.

Die erfasste Beatmungsdauer lag im Median bei 1578 [1508 – 1716] Minuten (26,3 Stunden) und somit nah an der erhobenen Sedierungsdauer. Da es das Ziel der postoperativen Sedierung ist, eine Toleranz des Tubus, der maschinellen Beatmung und letztendlich der stressfreien Entwöhnung von dieser zu erhalten, ist ein direkter zeitlicher Zusammenhang zwischen Sedierungs- und Beatmungsdauer stets zu erwarten. In der univariaten Analyse zeigte die Beatmungsdauer einen Einfluss auf die Transplantat-Minderperfusion in den ersten 24 Stunden, auf das Auftreten medizinischer Komplikationen und auf die Delirinzidenz. Die sofortige Extubation und somit eine verkürzte Beatmungsdauer nach dem Eingriff ist mit einer kürzeren Verweildauer auf der Intensivstation und weniger medizinischen Komplikationen verbunden (Tamplen et al. 2016; Allak et al. 2011). Wu et al. (2020) legen nahe, dass die Strategie der postoperativen Nicht-Sedierung mit einer signifikanten Verringerung der Dauer der maschinellen Beatmung, einer verringerten Verweildauer auf Intensivstation und einem verkürzten Krankenhausaufenthalt verbunden ist. Ob eine Strategie der postoperativen Nicht-Sedierung und eine damit einhergehende Reduktion der Beatmungsdauer im Vergleich zur Sedierung bei Patienten nach mikrovaskulärer Rekonstruktion im Kopf- Hals-Bereich zu besseren Ergebnissen führt, bleibt jedoch umstritten.

Abschließend wurden im untersuchten Patientenpool weder Operations-, Sedierungs-, oder Beatmungsdauer als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen

identifiziert; dass der Zeitrahmen eines jeden operativen Eingriffes so gering wie möglich gehalten werden sollte, bleibt jedoch unumstritten.

4.2.4 Tracheotomie

Die Tracheotomie dient der Sicherung der Atemwege bei Patienten mit radikalen Geweberektionen im Kopf-Hals-Bereich und wurde als signifikante Determinante für eine verlängerte Krankenhausaufenthaltsdauer (Singh et al. 2016) sowie als Prädiktor für schwerwiegende Komplikationen nach Kopf- und Halsoperationen identifiziert (Patel et al. 2010). Des Weiteren wird eine Tracheotomie mit Infektionen der unteren Atemwege, verzögerter oraler Nahrungsaufnahme, Narbenbildung und Atemstillstand assoziiert (Varadarajan et al. 2017). Halfpenny und McGurk (2000) untersuchten die tracheotomieassoziierte Morbidität nach 265 orofazialen Tumorektionen und stellten fest, dass bei Patienten mit einer Tracheotomiekomplication mit größerer Wahrscheinlichkeit andere schwerwiegende Komplikationen auftraten. In der eigenen Datenanalyse erwies sich die Tracheotomie als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten postoperativer allgemeinmedizinischer Komplikationen ($p = 0,026$), dies steht im Einklang mit den Daten aus der genannten Literatur.

4.3 Postoperative Daten

4.3.1 Anästhesiologische Bewertungsscores

SAPS II und SOFA-Score sind international anerkannte und etablierte Scoringssysteme, welche der Schätzung des Erkrankungsschweregrades und der Mortalität von intensivmedizinisch betreuten Patienten dienen. In der aktuellen Literatur sind vergleichbare Scoringwerte bei ITS Patienten mit Tumorektionen im maxillofazialen Bereich mit mikrovaskulärer Defektdeckung kaum zu finden. Lahtinen et al. (2017) geben bezüglich dieser Patienten in ihrer Datenanalyse einen SOFA-Score bei Aufnahme auf ITS von im Median 3 [2 – 4] und einen maximalen von im Median 4 [3 – 6] an. Auch in der aktuellen Veröffentlichung aus dem Jahr 2021 werden die SOFA-Scorewerte mit drei und vier angegeben (Lahtinen et al. 2021). Im eigenen Patientenkollektiv lagen die Werte für den SOFA-Score bei Aufnahme auf ITS im Median bei 9 [7 – 9,5] und für den maximalen SOFA-Score bei 9 [8 – 10] und somit erheblich höher. Bezüglich der erhobenen SAPS II-Werte von im Median 54 [48 – 59] konnten zum

Zeitpunkt der Analyse keine vergleichbaren Zahlen aus ähnlichen Patientenkollektiven gefunden werden.

Um die Wertabweichungen besonders im Bezug zu den Daten von Lahtinen et al. (2017; 2021) zu erklären, muss auf eine Besonderheit bezüglich der eigenen Datenerhebung hinsichtlich der GCS Bewertung nochmals hingewiesen werden. Die GCS ist Bestandteil für die Berechnung von SAPS II- und SOFA- und wird an der UMG präoperativ nicht erhoben. Für jeden dokumentierten Patienten wurden somit im intubierten- und beatmeten Zustand < 6 GCS-Punkte angenommen. Hieraus ergeben sich bei allen Patienten für den SAPS II +26 Punkte und für den SOFA-Score +4 Punkte. Da sich der Berechnungsmodus der Scores somit möglicherweise von anderen Arbeiten unterscheidet, ist die Vergleichbarkeit an dieser Stelle kritisch zu hinterfragen.

Die unterschiedlichen SAPS II und SOFA-Scores im Gruppenvergleich zwischen den Gruppen „minimaler MAD > 60 mmHg“ und „ < 60 mmHg“ wurden bereits in Kapitel 4.2.1 diskutiert. Hinsichtlich der weiteren statistischen Auswertung zeigte sich ein univariater Zusammenhang zwischen erhöhten SAPS II-Werten und dem Auftreten eines postoperativen Delirs, was vermuten lässt, dass eine erhöhte Morbidität mit einer erhöhten Anfälligkeit für das Auftreten eines Delirs korreliert. In der Multivariatanalyse erwies sich jedoch keiner der Scores als unabhängiger Risikofaktor.

4.3.2 Flüssigkeitsbilanz und Diurese

Die Vermeidung von Hyper- und Hypovolämie und deren Einfluss auf die postinterventionelle Morbidität und Mortalität wurde in Kapitel 4.2.1 bereits diskutiert. Das postoperative anästhesiologische Management auf Intensivstation zur Bestimmung und Quantifizierung des Volumenstatus beinhaltet verschiedene Kenngrößen. Hierzu zählen die regelmäßige Bilanzierung der Flüssigkeitsaufnahme und -ausscheidung sowie das Monitoring hämodynamischer- und Gasaustauschparameter. Eine Operation löst eine kombiniert endokrin-entzündliche Stressreaktion aus, deren beteiligte Hormone erheblichen Einfluss auf den Flüssigkeitshaushalt haben. Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-II-Systems bzw. die Freisetzung von antidiuretischem Hormon und Aldosteron führt zu einer verstärkten Wasserresorption in der Niere, was eine postoperative Reduktion der Diurese und eine Senkung des Natriumspiegels zur Folge hat (Holte et al. 2002). Weitere einflussnehmende Faktoren können die Auswirkungen von intraoperativer Hypotonie oder Hypovolämie sowie der

Narkosemedikation auf die Nierendurchblutung und die GFR sein. Ebenfalls tragen ein erhöhter Sympathikotonus und zirkulierende Katecholamine, die eine Nieren-Vasokonstriktion verursachen, zur Wasserretention bei (Rassam et al. 2005). Die im eigenen Patientenkollektiv erhobenen postoperativen Flüssigkeitsbilanzen betragen während des ersten und zweiten postoperativen Tages im Median 1224 [505,5 – 2000,5] ml und 862 [237,5 – 2106,5] ml und lagen somit deutlich im positiven Bereich. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit 400 Patienten konnte gezeigt werden, dass eine negative Flüssigkeitsbilanz ab dem dritten postoperativen Tag mit verbesserten Outcomes verbunden ist (Silversides et al. 2018). Um einer Flüssigkeitsüberladung und deren Folgen entgegenzuwirken, sind Diuretika die am häufigsten verwendeten Medikamente. 26 (25,24%) der untersuchten Patienten erhielten postoperativ ein Schleifendiuretikum (Furosemid oder Torasemid) zur Regulierung der Flüssigkeitsbilanz. Im Kontext des freien, mikrovaskulären Gewebetransfers besonders im Kopf-Hals-Bereich wurden Schleifendiuretikagaben bisher selten diskutiert. Jung et al. (2017) beschreiben in einem Fallbericht einer mikrovaskulären Armrekonstruktion das Auftreten einer Venenthrombose unmittelbar nach der Verabreichung von Furosemid und mutmaßten, dass ein Zusammenhang zwischen der Diuretikagabe und der Thrombose bestehen könnte. Hinsichtlich maxillofazialer Rekonstruktionen stellten Burkhard et al. (2021) fest, dass die Verabreichung von Diuretika ($p = 0,001$) mit einem höheren Risiko für frühzeitige chirurgische Revisionen verbunden ist. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass der negative Einfluss nicht direkt der diuretischen Medikation selbst zugeschrieben wird, sondern der auf Grundlage der Furosemidgabe berechneten postoperativen Flüssigkeitsüberladung.

Im eigenen Patientenkollektiv ergab sich aus der univariaten Analyse ein Zusammenhang zwischen Schleifendiurese und medizinischen Komplikationen sowie dem Auftreten eines postoperativen Delirs. Die Gesamteinfuhr zeigte in der Univariatanalyse in ähnlichem Maße wie die Schleifendiurese Einfluss auf das Auftreten medizinischer Komplikationen, so dass an dieser Stelle ähnlich wie bei Burkhard et al. (2021) von einer Korrelation zwischen Flüssigkeitsmenge und Diuretikagabe ausgegangen werden kann. In der abschließenden Multivariatanalyse wurde die Diuretikagabe aber ausschließlich als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines postoperativen Delirs auf ITS identifiziert, weiterführende Überlegungen hierzu werden nachfolgend in Kapitel 4.4.4 beschrieben.

4.3.3 Aufenthaltsdauer auf ITS und Gesamtaufenthaltsdauer

Die Aufenthaltsdauer auf ITS und die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer werden in vielen Studien als Outcomeparameter definiert und generell werden möglichst kurze Aufenthaltsdauern angestrebt (Lindeborg et al. 2020; Abo Sharkh et al. 2019; Kim et al. 2018; Lahtinen et al. 2017). Verlängerte Aufenthalte korrelieren allgemein mit erhöhten Morbiditäten.

Die Gesamtaufenthaltsdauer beim untersuchten Patientenkollektiv lag im Median bei 18 [12 – 28,5] Tagen. Diese Zahlen sind mit den in der vorliegenden Literatur dokumentierten Median-Werten für Patienten mit mikrovasculärem Gewebetransfer im Kopf-Hals-Bereich vergleichbar: bei Lindeborg et al. (2020) liegt die Gesamtaufenthaltsdauer bei zehn Tagen, Kim et al. (2018) geben die Gesamtaufenthaltsdauer mit 22 Tagen an, Lahtinen et al. (2017) mit 13. Verschiedene Veröffentlichungen konnten zeigen, dass das perioperative Flüssigkeits- bzw. Volumenmanagement einen positiven Effekt auf die Krankenhausverweildauer hat. Abo Sharkh et al. (2019) entwickelten standardisierte klinische Behandlungspfade – unter anderem auch im Bereich des Volumenmanagements – für Patienten mit mikrovasculär maxillofazialer Rekonstruktion, wodurch die durchschnittliche Gesamtaufenthaltsdauer der Patienten von 16,9 auf 9,8 Tage verkürzt werden konnte. Lahtinen et al (2017) wiesen nach, dass ein zielgerichtetes Flüssigkeitsmanagement zu einer signifikanten Verringerung der Krankenhausaufenthaltsdauer (11,5 gegenüber 14,0 Tagen) führt. Kim et al. (2018) kamen zu dem Ergebnis, dass eine zielgerichtete hämodynamische Therapie die Dauer der Intensivpflege verkürzen kann, die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer wurde jedoch nicht verringert.

In der eigenen Datenauswertung wurden die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation und die Gesamtaufenthaltsdauer nicht speziell als Outcome untersucht und die statistische Auswertung zeigte keinerlei Hinweise auf Zusammenhänge zwischen Komplikationen und der Aufenthaltsdauer. Weiterhin muss angemerkt werden, dass die Dauer des Intensivstations- bzw. Krankenhausaufenthaltes stark von den Standardabläufen der einzelnen Krankenhäuser/Abteilungen beeinflusst wird und als verlässliches Kriterium zum Vergleich von Ergebnissen kritisch hinterfragt werden sollte.

4.4 Komplikationen

Die Gesamtkomplikationsraten bei mikrovasculärem Gewebetransfer nach Tumoresektion im mund- kiefer- gesichtschirurgischen Bereich liegen zwischen 28% und 85% (Singh et al. 1999; Bianchi et al. 2009; Lighthall et al. 2013; Perisanidis et al. 2012). Im eigenen

Patientenkollektiv wurden allgemeinmedizinische Komplikationen bei 44 (42,72%) der Patienten festgestellt. Insgesamt 8 Patienten (7,77%) zeigten in den ersten 24 Stunden postoperativ eine Minderperfusion des Lappentransplantates. Generelle Transplantat-Komplikationen später als 24 Stunden postoperativ zeigten sich bei 22 (21,36%) der Patienten. Die prä- und intraoperativen Faktoren und Parameter, die das Auftreten perioperativer Komplikationen beeinflussen, wurden in den vorherigen Unterkapiteln bereits angesprochen. Im Nachfolgenden sollen zur Wahrung der Übersicht lediglich die von uns definierten postoperativen Outcomes kurz angesprochen werden.

4.4.1 Minderperfusion < 24 h und Transplantat-Komplikationen > 24 h

Thrombosen sind der Hauptgrund für Transplantatversagen, wobei Venenthrombosen häufiger und später auftreten als arterielle Verschlüsse. Mehrere Autoren befassten sich mit den Ursachen und dem zeitlichen Auftreten von Transplantatkomplikationen. Kroll et al. (1996) berichten in einem Patientenkollektiv mit 990 freien Gewebetransfers von 50 Fällen (5,1%) einer Gefäßstielthrombose. Wolff et al. (2008) empfehlen aufgrund der in ihrem Kollektiv von 350 Fällen zumeist unmittelbar nach Anastomosierung aufgetretenen Gefäßverschlüsse, dass mikrovaskuläre Anastomosen vor dem endgültigen Wundverschluss mindestens 45 Minuten lang kontrolliert werden sollten. Venöse Probleme gelten als die häufigste Ursache für Lappenversagen, gefolgt von arteriellen Problemen, Hämatomen und Problemen mit Empfängergefäßen. Späte Komplikationen sind meist auf eine Infektion oder mechanische Beanspruchung in der Anastomosenregion zurückzuführen (Novakovic et al. 2009). Das Transplantatmonitoring im Sinne regelmäßiger klinischer Bewertungen basierend auf der Hautlappenfärbung, Textur und Temperatur, der Kapillarfüllungszeit, dem Gewebeturgor sowie der Provozierbarkeit peripherer Blutungen beim Scratch-Test sind unerlässlich, um frühzeitig Maßnahmen zum Transplantaterhalt einzuleiten. In unserer Univariateanalyse ergaben sich mehrere interessante Parameter für das Auftreten von Minderperfusionsen in den ersten 24 Stunden post-OP und für das Auftreten von Transplantat-Komplikationen > 24 h post-OP. Hierzu zählten Beatmungsdauer, Narkosedauer, Geschlecht, Alter, maximale Vasopressorgabe, präoperativer Hämoglobinwert, die maximale HF und Alkoholabusus. Letztendlich erwies sich im Gegensatz zu den Ergebnissen aus der vorliegenden Literatur keiner der perioperativ erhobenen Faktoren als unabhängiger Risikoprädiktor. Die Diskussion der einzelnen Faktoren und deren Einfluss auf den postinterventionellen Verlauf ist in den jeweiligen Unterkapiteln bereits erfolgt.

4.4.2 Allgemeinmedizinische Komplikationen

Zu den bei jeder Operation möglichen Komplikationen gehören unter anderem Infektionen, Pneumonien, die Möglichkeit einer Thrombose mit nachfolgender Lungenembolie, Nierenfunktionsstörungen und Hirninfarkte. Viele Veröffentlichungen im Bereich der maxillofazialen, mikrovaskulären Defektrekonstruktion konzentrieren sich speziell auf chirurgische Komplikationen am Transplantat bzw. dessen Entnahmestelle. Die allgemeinmedizinischen Komplikationsraten in der vorliegenden Literatur erstrecken sich von 22,2% bis 67% (Allak et al. 2011; Clark et al. 2007; de la Garza et al. 2016; Ettinger et al. 2017; Ferrari et al. 2013; Patel et al. 2010; Perisanidis et al. 2012). Die medizinische Komplikationsrate im eigenen Patientenkollektiv lag bei 42,72% und befindet sich somit im Größenverhältnis der Literatur. Da sich die Definition allgemeinmedizinischer Komplikationen für jede Veröffentlichung etwas unterscheidet und teilweise Einteilungen in „schwerwiegend“ und „leicht“ getroffen werden, muss auch hier eine generalisierte Vergleichbarkeit mit Vorsicht bewertet werden. In der Univariateanalyse ergab sich eine Vielzahl von möglichen Risikofaktoren für medizinische Komplikationen. In der multivariaten Analyse zeigten die Odds Ratios, dass Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit medizinische Komplikationen entwickelten, wenn sie präoperativ eine Antikoagulation erhielten, je niedriger der maximale arterielle Mitteldruck und je niedriger die minimale Körpertemperatur waren und wenn ein Tracheostoma angelegt wurde. Die einzelnen unabhängigen Prädiktoren und deren Erörterung sind abermals in den entsprechenden Absätzen zu finden.

4.4.3 Delir auf ITS

Mehrere aktuelle Veröffentlichungen befassen sich mit dem Auftreten eines postoperativen Delirs nach Tumorresektionen im Kopf-Hals- Bereich mit Defektdeckung mittels mikrovaskulärer Lappenplastiken. Eine retrospektive amerikanische Studie mit einem Patientenkollektiv von $n = 515$ beschreibt eine Delirinzidenz von 10,9%, eine retrospektive schottische Studie mit 1006 Patienten gibt eine Inzidenz von 7,5% an (Densky et al. 2019; Crawford et al. 2021). Eine japanische Studie, die sowohl gestielte als auch freie Rekonstruktionen einschließt, berichtet bei 104 Patienten von einer Inzidenz von 21,2% (Takahashi et al. 2021). Die im vorliegenden Patientenkollektiv erhobene Inzidenz eines Delirs liegt mit 11,56% demnach in einer mit der aktuellen Literatur vergleichbaren Größenordnung. Ausgehend von Analysen der genannten Studien werden als wichtige Risikofaktoren unter anderem Komorbiditäten, Tracheotomie, Bluttransfusion, erhöhtes Alter sowie männliches

Geschlecht identifiziert. Übereinstimmend wurden Tabak- und Alkoholkonsum sowie eine lange Operationsdauer als besonders einflussnehmende Faktoren gelistet. Bei Takahashi et al. zeigte sich ausgehend von der Multivariatanalyse eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten eines postoperativen Delirs und der Zeit bis zur Mobilisierung nach der Operation. Betrachtet man die aus der Univariatanalyse des hier untersuchten Patientenkollektivs hervorgehenden Variablen, so sind Patientenalter, OP-Dauer, Tabakkonsum und Erythrozytenkonzentratgabe übereinstimmend mit den genannten Studien einflussnehmende Parameter. In der anschließenden Multivariatanalyse erreichte allerdings keiner der gelisteten Faktoren Signifikanzniveau. Lediglich die postoperative Verabreichung von Schleifendiuretika zeigt in unserer Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines postoperativen Delirs. Die Schleifendiurese wurde in der vorliegenden Literatur im Zusammenhang mit freier Rekonstruktion nach Tumorsektion im Kopf-Hals Bereich bisher selten diskutiert, jedoch wird ihr im Allgemeinen durch den Einfluss auf den Mineralhaushalt (Hyponatriämie) und generelle Dehydratation besonders bei betagten Patienten eine potenziell delirogene Wirkung zugeschrieben (Wehling 2013; Back et al. 2011). Eine weitere Betrachtung einer Delirogenität der (Schleifen-) Diurese im Zusammenhang mit mikrovaskulären Rekonstruktionen im Sinne prospektiver, randomisierter Studien scheint angesichts unserer Ergebnisse sinnvoll.

4.5 Langzeitbeobachtungen

Obwohl mikrovaskuläre Rekonstruktionen generell hohe Erfolgsraten zeigen, treten im Kopf-Hals-Bereich Transplantatverluste mit einer Rate von etwa 1% – 6% auf (Bianchi et al. 2009; Copelli et al. 2017). Eine retrospektive Auswertung der Daten von 71 Patienten mit mikrovaskulärem Gewebettransfer im orofazialen Bereich aus dem Jahr 2009 ergab insgesamt vier vollständige Transplantatverluste (5,63%) (Salama et al. 2009). Aus den eigenen analysierten Daten geht hervor, dass zwei Patienten (1,94%) partielle Lappenverluste und drei Patienten (2,91%) totale Lappenverluste erlitten. Die erhobenen Daten decken sich bezüglich der Transplantatverlustrate demnach mit den in der Literatur zu findenden Werten. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass zum Beispiel aufgrund der Weiterbehandlung an anderen Kliniken oder aufgrund von Nichterscheinen des Patienten zur Kontrolluntersuchung keine umfassend valide Datenerhebung möglich war. Die Verlustrate im untersuchten Patientenkollektiv könnte demnach also etwas höher liegen. Etwaige Risikofaktoren für

Komplikationen, die zu Transplantatverlusten führen können, wurden bereits in den vorangegangenen Unterkapiteln angesprochen.

Salama et al. (2009) berichten, dass im untersuchten Kollektiv zwei Patienten (2,82%) während des Krankenhausaufenthaltes starben. Bei Pohlenz et al. (2012) wird in einem Kollektiv von 1000 Patienten von acht Todesfällen während des Krankenhausaufenthaltes berichtet (0,8%). Bezüglich der Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes zeigten sich in der eigenen Auswertung drei postoperative Todesfälle (2,91%) während des Aufenthaltes auf Normal- oder Intensivstation, sowie zwei (1,94%) weitere wenige Tage postoperativ nach Verlegung in andere Krankenhäuser. Da die Mortalität in unserer Studie kein definiertes Outcome war und die Langzeitsterblichkeit in der UMG nicht standardmäßig dokumentiert wird, konnten bei 78,64% des Patientenkollektives keine aussagekräftigen Daten erhoben werden. Die im Ergebnisteil dargelegten Ergebnisse zur Sterblichkeit sind demnach nicht umfassend mit den Ergebnissen anderer Veröffentlichungen vergleichbar.

4.6 Limitationen

Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse wird durch die Limitationen dieser Studie eingeschränkt. Diese begründen sich in der vergleichsweise geringen Fallzahl und ihrem retrospektiven *Single-Center*-Charakter. Weiterhin sind diverse Outcome-Definitionen besonders im Bereich der Komplikationen nicht einheitlich vergleichbar. Ein prospektiver, multizentrischer Ansatz einschließlich randomisierter, kontrollierter Studien ist empfehlenswert.

5 Zusammenfassung

Die Zunahme der Anzahl internationaler Studien über den Einfluss bestimmter perioperativer Faktoren auf den postinterventionellen Verlauf bei mikrovaskulären Gewebetransfers im Kopf-Hals-Bereich zeigt, dass diese spezifischen Zusammenhänge zwar evident sind, jedoch noch weitreichender, detaillierter Erforschung bedürfen.

Ziel dieser Studie war es, etwaige perioperative Risikofaktoren – besonders im Hinblick auf das intraoperative Flüssigkeits- bzw. Volumenmanagement, die zur Entstehung bestimmter medizinischer Ereignisse führen könnten – zu ermitteln. Hierzu wurden retrospektive Daten von 103 Patienten herangezogen, die zwischen 2016 und 2019 eine Tumoresektion im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich mit anschließender Defektdeckung mittels mikrovaskulär anastomosiertem Gewebetransplantat in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Göttingen erhielten. Die erforderlichen Daten umfassen die Zeitspanne von der Erstdiagnose bzw. Erstvorstellung bis zum zuletzt dokumentierten Akteneintrag und wurden aus Papierakten, dem elektronischen Patientendaten-Management-System ICCA (IntelliSpace Critical Care and Anesthesia, Philipps) und aus der Integrations- und Kommunikationsplattform Ixserve (OSM-Gruppe) erhoben. Besonderes Augenmerk lag auf den intraoperativ im Anästhesieprotokoll dokumentierten hämodynamischen Parametern sowie auf den Angaben zum postoperativen Verlauf auf Intensiv- und Normalstation. Als Outcome wurde das Auftreten chirurgischer und allgemeinmedizinischer Komplikationen definiert und erfasst.

Generell ergaben sich nach uni- und multivariater Analyse der retrospektiven Daten unseres Patientenpools keine signifikanten unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten chirurgischer Komplikationen. Hinsichtlich des Auftretens allgemeinmedizinischer postoperativer Komplikationen wurden als signifikante unabhängige Risikofaktoren eine präoperative Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung ($p = 0,0020$), intraoperativ niedriger mittlerer arterieller Mitteldruck ($p = 0,0141$) und niedrige Körpertemperatur ($p = 0,0069$) sowie die Anlage eines Tracheostomas ($p = 0,0257$) identifiziert. Für die Entstehung eines Delirs auf Intensivstation zeigt in unserer Analyse lediglich die postoperative Verabreichung von Schleifendiuretika Signifikanzniveau ($p = 0,0466$). Der in anderen Veröffentlichungen dokumentierte statistische Einfluss der Menge an während der Operation verabreichten Kristalloiden und Kolloiden konnte anhand unserer Daten nicht gezeigt werden. Dass ein optimales hämodynamisches Management entscheidend ist, um Hyper- oder Hypovolämie

und somit eine gestörte Lappenperfusion und/oder systemische Komplikationen zu vermeiden, bleibt dennoch unumstritten.

Mikrochirurgische Transplantatoperationen zur Rekonstruktion orofazialer Weichgewebsdefekte nach Tumorsektion gelten generell als bewährte und sehr erfolgreiche Verfahren. Anhand unserer Datenanalyse können tendenzielle Risikofaktoren identifiziert werden. Um das perioperative Management hinsichtlich der Vermeidung postoperativer und speziell hinsichtlich chirurgischer Komplikationen zu optimieren, sind jedoch weitere gezielt gestaltete prospektive Studien mit umfangreicheren Patientenkollektiven notwendig.

6 Literaturverzeichnis

- Abo Sharkh H, Madathil S, Al-Ghamdi O, Agnihotram RV, Sinha A, El-Hakim M, Nicolau B, Makhoul N (2019): A comprehensive clinical care pathway for microvascular maxillofacial reconstructive surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 77, 2347–2354
- Allak A, Nguyen TN, Shonka DC, Reibel JF, Levine PA, Jameson MJ (2011): Immediate postoperative extubation in patients undergoing free tissue transfer. *Laryngoscope* 121, 763–768
- Aya HD, Cecconi M, Hamilton M, Rhodes A (2013): Goal-directed therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 110, 510–517
- Back C, Wittmann M, Haen E (2011): Verwirrtheitszustände als wichtige Arzneimittelwirkung. *Ther Umsch* 68, 27–33
- Bianchi B, Copelli C, Ferrari S, Ferri A, Sesenna E (2009): Free flaps: Outcomes and complications in head and neck reconstructions. *J Craniomaxillofac Surg* 37, 438–442
- Bijker JB, van Klei WA, Kappen TH, van Wolfswinkel L, Moons KGM, Kalkman CJ (2007): Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: Literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology* 107, 213–220
- Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, Bernstein L, Schoenberg JB, Stemhagen A, Fraumeni JF (1988): Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 48, 3282–3287

- Borggreven PA, Kuik DJ, Quak JJ, Bree R de, Snow GB, Leemans CR (2003): Comorbid condition as a prognostic factor for complications in major surgery of the oral cavity and oropharynx with microvascular soft tissue reconstruction. *Head Neck* 25, 808–815
- Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortsø E, Ørding H, Lindorff-Larsen K, Rasmussen MS, Lanng C, Wallin L, Iversen LH, et al. (2003): Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: Comparison of two perioperative fluid regimens. *Ann Surg* 238, 641–648
- Brinkman JN, Derks LH, Klimek M, Mureau MAM (2013): Perioperative fluid management and use of vasoactive and antithrombotic agents in free flap surgery: A literature review and clinical recommendations. *J Reconstr Microsurg* 29, 357–366
- Bundgaard-Nielsen M, Secher NH, Kehlet H (2009): ‘Liberal’ vs. ‘restrictive’ perioperative fluid therapy – a critical assessment of the evidence. *Acta Anaesthesiol Scand* 53, 843–851
- Burkhard J-P, Pfister J, Giger R, Huber M, Lädach C, Waser M, Olariu R, Engel D, Löffel LM, Schaller B, Wuethrich PY (2021): Perioperative predictors of early surgical revision and flap-related complications after microvascular free tissue transfer in head and neck reconstructions: a retrospective observational series. *Clin Oral Investig* 25, 5541–5550
- Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M (2008): A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 109, 723–740
- Cheng H, Clymer JW, Po-Han Chen B, Sadeghirad B, Ferko NC, Cameron CG, Hinoul P (2018): Prolonged operative duration is associated with complications: a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res* 229, 134–144

- Clark JR, McCluskey SA, Hall F, Lipa J, Neligan P, Brown D, Irish J, Gullane P, Gilbert R (2007): Predictors of morbidity following free flap reconstruction for cancer of the head and neck. *Head Neck* 29, 1090–1101
- Copelli C, Tewfik K, Cassano L, Pederneschi N, Catanzaro S, Manfuso A, Cocchi R (2017): Management of free flap failure in head and neck surgery. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 37, 387–392
- Corbitt C, Skoracki RJ, Yu P, Hanasono MM (2014): Free flap failure in head and neck reconstruction. *Head Neck* 36, 1440–1445
- Crawford JE, Zubair F, Baniulyte G, Wales CJ, Ansell M, Thomson E, Hislop S, MacIver C, Devine J, McCaul J, et al. (2021): Postoperative delirium in patients with head and neck oral cancer in the West of Scotland. *Br J Oral Maxillofac Surg* 59, 353–361
- Danan D, Smolkin ME, Varhegyi NE, Bakos SR, Jameson MJ, Shonka DC (2015): Impact of blood transfusions on patients with head and neck cancer undergoing free tissue transfer. *Laryngoscope* 125, 86–91
- de la Garza G, Militsakh O, Panwar A, Galloway TL, Jorgensen JB, Ledgerwood LG, Kaiser K, Kitzerow C, Shnyder Y, Neumann CA, et al. (2016): Obesity and perioperative complications in head and neck free tissue reconstruction. *Head Neck* 38, E1188–E1191
- Densky J, Eskander A, Kang S, Chan J, Tweel B, Sitapara J, Ozer E, Agrawal A, Carrau R, Rocco J, et al. (2019): Risk factors associated with postoperative delirium in patients undergoing head and neck free flap reconstruction. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 145, 216–221

- Dort JC, Farwell DG, Findlay M, Huber GF, Kerr P, Shea-Budgell MA, Simon C, Uppington J, Zygun D, Ljungqvist O, et al. (2017): Optimal perioperative care in major head and neck cancer surgery with free flap reconstruction: A consensus review and recommendations from the Enhanced Recovery After Surgery Society. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 143, 292–303
- Ettinger KS, Arce K, Lohse CM, Peck BW, Reiland MD, Bezak BJ, Moore EJ (2017): Higher perioperative fluid administration is associated with increased rates of complications following head and neck microvascular reconstruction with fibular free flaps. *Microsurgery* 37, 128–136
- Ferrari S, Copelli C, Bianchi B, Ferri A, Poli T, Ferri T, Sesenna E (2013): Free flaps in elderly patients: outcomes and complications in head and neck reconstruction after oncological resection. *J Craniomaxillofac Surg* 41, 167–171
- Ferraris VA (2012): Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room. *Arch Surg* 147, 49
- Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, SAFE Study Investigators (2004): A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350, 2247–2256
- Froemel D, Fitzsimons SJ, Frank J, Sauerbier M, Meurer A, Barker JH (2013): A review of thrombosis and antithrombotic therapy in microvascular surgery. *Eur Surg Res* 50, 32–43
- Funk D, Bohn J, Mutch W, Hayakawa T, Buchel EW (2015): Goal-directed fluid therapy for microvascular free flap reconstruction following mastectomy: A pilot study. *Plast Surg (Oakv)* 23, 231–234

- Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, el-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, Dwane P, Glass PSA (2002): Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 27, 820–826
- Garip M, Van Dessel J, Grosjean L, Politis C, Bila M (2021): The impact of smoking on surgical complications after head and neck reconstructive surgery with a free vascularised tissue flap: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 59, e79–e98
- GEKID – Homepage – Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. <https://www.gekid.de/>; Zugriff am 13.02.2021
- Gillies MA, Sander M, Shaw A, Wijesundera DN, Myburgh J, Aldecoa C, Jammer I, Lobo SM, Pritchard N, Grocott MPW, et al. (2017): Current research priorities in perioperative intensive care medicine. *Intensive Care Med* 43, 1173–1186
- Giordano G, Pugliese F, Bilotta F (2020): Effects of goal-directed crystalloid vs. colloid fluid therapy on microcirculation during free flap surgery. *Eur J Anaesthesiol* 37, 413
- Goerig M (2001): Die Anfänge der Volumetherapie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 36, 71–75
- Goh CSL, Ng MJM, Song DH, Ooi ASH (2019): Perioperative vasopressor use in free flap surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Reconstr Microsurg* 35, 529–540
- Grill FD, Wasmaier M, Mücke T, Ritschl LM, Wolff KD, Schneider G, Loeffelbein DJ, Kadera V (2020): Identifying perioperative volume-related risk factors in head and neck surgeries with free flap reconstructions – An investigation with focus on the influence of red blood cell concentrates and noradrenaline use. *J Craniomaxillofac Surg* 48, 67–74
- Hagau N, Longrois D (2009): Anesthesia for free vascularized tissue transfer. *Microsurgery* 29, 161–167

- Hahn RG (2020): Crystalloids should be second choice for goal-directed fluid therapy. *Eur J Anaesthesiol* 37, 414–415
- Halfpenny W, McGurk M (2000): Analysis of tracheostomy-associated morbidity after operations for head and neck cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 38, 509–512
- Hand WR, Stoll WD, McEvoy MD, McSwain JR, Sealy CD, Skoner JM, Hornig JD, Tennant PA, Wolf B, Day TA (2016): Intraoperative goal-directed hemodynamic management in free tissue transfer for head and neck cancer: Intraoperative goal-directed hemodynamic management. *Head Neck* 38, E1974–E1980
- Hart SR, Bordes B, Hart J, Corsino D, Harmon D (2011): Unintended perioperative hypothermia. *Ochsner J* 11, 259–270
- Hartog CS, Bauer M, Reinhart K: Volumetherapie. In: Van Aken HK, Reinhart K, Welte T, Weigand M (Hrsg.): *Intensivmedizin*. 3.Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2014, 326-328
- Hidalgo DA (1989): Fibula free flap: a new method of mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 84, 71–79
- Holte K, Foss NB, Andersen J, Valentiner L, Lund C, Bie P, Kehlet H (2007): Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study. *Br J Anaesth* 99, 500–508
- Holte K, Sharrock NE, Kehlet H (2002): Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 89, 622–632

- Howard MA, Cordeiro PG, Disa J, Samson W, Gonen M, Schoelle RN, Mehrara B (2005): Free tissue transfer in the elderly: incidence of perioperative complications following microsurgical reconstruction of 197 septuagenarians and octogenarians. *Plast Reconstr Surg* 116, 1659–1668; discussion 1669-1671
- Jung SY, Jeong SH, Dhong ES, Han SK, Kim WK (2017): Venous thrombosis in free flap reconstruction following intravenous administration of furosemide: A case report. *Arch Hand Microsurg* 22, 288–292
- Kass JL, Lakha S, Levin MA, Joseph T, Lin HM, Genden EM, Teng MS, Miles BA, DeMaria S (2018): Intraoperative hypotension and flap loss in free tissue transfer surgery of the head and neck. *Head Neck* 40, 2334–2339
- Khouri RK, Cooley BC, Kunselman AR, Landis RJ, Yeramian P, Ingram D, Natarajan N, Benes CO, Wallemark C, Group the IMR (1998): A prospective study of microvascular free-flap surgery and outcome. *Plast Reconstr Surg* 102, 711–721
- Kim HJ, Kim EJ, Lee HJ, Min JY, Kim TW, Choi EC, Kim WS, Koo BN (2018): Effect of goal-directed haemodynamic therapy in free flap reconstruction for head and neck cancer. *Acta Anaesthesiol Scand* 62, 903–914
- Koch-Institut R, e.V G der epidemiologischen K in D (2019): Krebs in Deutschland 2015/2016.
- Kroll S, Schusterman M, Reece G, Miller M, Evans G, Robb G, Baldwin B (1996): Timing of pedicle thrombosis and flap loss after free-tissue transfer. *Plast Reconstr Surg* 98, 1230–1233
- Kuo PJ, Wu SC, Chien PC, Chang SS, Rau CS, Tai HL, Peng SH, Lin YC, Chen YC, Hsieh HY, et al. (2018): Artificial neural network approach to predict surgical site infection after free-flap reconstruction in patients receiving surgery for head and neck cancer. *Oncotarget* 9, 13768–13782

- Lahtinen SL, Liisanantti JH, Poukkanen MM, Laurila PA (2017): Goal-directed fluid management in free flap surgery for cancer of the head and neck. *Minerva Anesthesiol* 83, 10
- Lahtinen S, Nurkkala J, Hannula S, Ohtonen P, Koivunen P, Liisanantti JH (2021): Perioperative risk factors for one-year mortality in patients with free-flap reconstruction due to cancer of the head and neck. *J Oral Maxillofac Surg* 79, 1384.e1-1384.e5
- Laitman BM, Ma Y, Hill B, Teng M, Genden E, DeMaria S, Miles BA (2019): Mild hypothermia is associated with improved outcomes in patients undergoing microvascular head and neck reconstruction. *Am J Otolaryngol* 40, 418–422
- Landsteiner K (1900): Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. *Zbl Bakt* 27, 357-362
- László I, Janovszky Á, Lovas A, Vargán V, Öveges N, Tánzos T, Mikor A, Trásy D, Lóderer Z, Piffkó J, et al. (2019): Effects of goal-directed crystalloid vs. colloid fluid therapy on microcirculation during free flap surgery: A randomised clinical trial. *Eur J Anaesthesiol* 36, 592–604
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993): A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270, 2957–2963
- Lighthall JG, Cain R, Ghanem TA, Wax MK (2013): Effect of postoperative aspirin on outcomes in microvascular free tissue transfer surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 148, 40–46
- Lin PC, Kuo PJ, Kuo SCH, Chien PC, Hsieh CH (2020): Risk factors associated with postoperative complications of free anterolateral thigh flap placement in patients with head and neck cancer: Analysis of propensity score-matched cohorts. *Microsurgery* 40, 538–544

- Lindeborg MM, Sethi RKV, Puram SV, Parikh A, Yarlagadda B, Varvares M, Emerick K, Lin D, Durand ML, Deschler DG (2020): Predicting length of stay in head and neck patients who undergo free flap reconstruction. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 5, 461–467
- Liu YJ, Hirsch BP, Shah AA, Reid MA, Thomson JG (2011): Mild intraoperative hypothermia reduces free tissue transfer thrombosis. *J Reconstr Microsurg* 27, 121–126
- Loeffelbein DJ, Julinek A, Wolff KD, Kochs E, Haller B, Haseneder R (2016): Perioperative risk factors for postoperative pulmonary complications after major oral and maxillofacial surgery with microvascular reconstruction: A retrospective analysis of 648 cases. *J Craniomaxillofac Surg* 44, 952–957
- Lupei MI, Chipman JG, Beilman GJ, Oancea SC, Konia MR (2014): The association between ASA status and other risk stratification models on postoperative intensive care unit outcomes. *Anesth Analg* 118, 989–994
- Macnamara M, Pope S, Sadler A, Grant H, Brough M (1994): Microvascular free flaps in head and neck surgery. *J Laryngol Otol* 108, 962–968
- Manrique OJ, Ciudad P, Sharaf B, Martinez-Jorge J, Moran S, Mardini S, Chen HC, Bite U, Cheng HT (2017): Free tissue transfers for head and neck reconstruction in patients with end-stage renal disease on dialysis: Analysis of outcomes using the Taiwan National Health Insurance Research Database. *J Reconstr Microsurg* 33, 587–591
- McLean DH, Buncke HJJ (1972): Autotransplant of omentum to a large scalp defect, with microsurgical revascularization. *Plast Reconstr Surg* 49, 268–274
- Meier J (2013): „Blut ist dicker als Wasser“. *Anaesthesist* 62, 517–518

- Moellhoff N, Broer PN, Heidekrueger PI, Ninkovic M, Ehrl D (2021): Impact of intraoperative hypothermia on microsurgical free flap reconstructions. *J Reconstr Microsurg* 37, 174–180
- Moola S, Lockwood C (2011): Effectiveness of strategies for the management and/or prevention of hypothermia within the adult perioperative environment. *JBIC Evid Implement* 2, 337–345
- Motakef S, Mountziaris PM, Ismail IK, Agag RL, Patel A (2015): Emerging paradigms in perioperative management for microsurgical free tissue transfer: review of the literature and evidence-based guidelines. *Plast Reconstr Surg* 135, 290–299
- Murphy J.B. (1897): Resection of arteries and veins injured in continuity—end-to-end suture—experimental and clinical research. *Med Rec* 1897; 51: 73-88
- Norn S, Kruse PR, Kruse E (2006): On the history of injection. *Dan Medicinhist Arbog* 34, 104–113
- Novakovic D, Patel RS, Goldstein DP, Gullane PJ (2009): Salvage of failed free flaps used in head and neck reconstruction. *Head Neck Oncol* 1, 33
- Patel RS, McCluskey SA, Goldstein DP, Minkovich L, Irish JC, Brown DH, Gullane PJ, Lipa JE, Gilbert RW (2010): Clinicopathologic and therapeutic risk factors for perioperative complications and prolonged hospital stay in free flap reconstruction of the head and neck. *Head Neck* 32, 1345–1353
- Perisanidis C, Herberger B, Papadogeorgakis N, Seemann R, Eder-Czembirek C, Tamandl D, Heinze G, Kyzas PA, Kanatas A, Mitchell D, et al. (2012): Complications after free flap surgery: do we need a standardized classification of surgical complications? *Br J Oral Maxillofac Surg* 50, 113–118

- Piccirillo JF (2000): Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope* 110, 593–602
- Pohlenz P, Klatt J, Schön G, Blessmann M, Li L, Schmelzle R (2012): Microvascular free flaps in head and neck surgery: complications and outcome of 1000 flaps. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41, 739–743
- Preidl RHM, Wehrhan F, Schlittenbauer T, Neukam FW, Stockmann P (2015): Perioperative factors that influence the outcome of microsurgical reconstructions in craniomaxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 53, 533–537
- Protsyk V, Rasmussen BS, Guarracino F, Erb J, Turton E, Ender J (2017): Fluid management in cardiac surgery: Results of a survey in European cardiac anesthesia departments. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 31, 1624–1629
- Radoi L, Paget-Bailly S, Cyr D, Papadopoulos A, Guida F, Tarnaud C, Menvielle G, Schmaus A, Cénée S, Carton M, et al. (2013): Body mass index, body mass change, and risk of oral cavity cancer: results of a large population-based case–control study, the ICARE study. *Cancer Causes Control* 24, 1437–1448
- Rassam SS, Counsell DJ (2005): Perioperative electrolyte and fluid balance. *CEACCP* 5, 157–160
- Rehm M, Hulde N, Kammerer T, Meidert AS, Hofmann-Kiefer K (2017): Stand der Wissenschaft in der Flüssigkeits- und Volumentherapie. *Anaesthesist* 66, 153–167
- Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M (2008): Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 371, 569–578

- Salama AR, McClure SA, Ord RA, Pazoki AE (2009): Free-flap failures and complications in an American oral and maxillofacial surgery unit. *Int J Oral Maxillofac Surg* 38, 1048–1051
- Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, Kurz A (2017): Relationship between intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery: A retrospective cohort analysis. *Anesthesiology* 126, 47–65
- Schliephake H, Jamil MU (2002): Impact of intraoral soft-tissue reconstruction on the development of quality of life after ablative surgery in patients with oral cancer. *Plast Reconstr Surg* 109, 421–430; discussion 431–432
- Silversides JA, Fitzgerald E, Manickavasagam US, Lapinsky SE, Nisenbaum R, Hemmings N, Nutt C, Trinder TJ, Pogson DG, Fan E, et al. (2018): Deresuscitation of patients with iatrogenic fluid overload is associated with reduced mortality in critical illness*. *Crit Care Med* 46, 1600–1607
- Singh B, Cordeiro PG, Santamaria E, Shaha AR, Pfister DG, Shah JP (1999): Factors associated with complications in microvascular reconstruction of head and neck defects. *Plast Reconstr Surg* 103, 403–411
- Singh T, Sankla P, Smith G (2016): Tracheostomy or delayed extubation after maxillofacial free-flap reconstruction? *Br J Oral Maxillofac Surg* 54, 878–882
- Song Y, Chen G, Song Y (1984): The free thigh flap: a new free flap concept based on the septocutaneous artery. *Br J Plast Surg* 37, 149–159
- Strobel O, Büchler MW (2018): Volumentherapie bei großen viszeralchirurgischen Eingriffen. *Chirurg* 89, 639–639

- Sudhoff K (Hrsg.): William Harvey. Bewegung des Herzens und des Blutes 1628. Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1910
- Takahashi N, Hiraki A, Kawahara K, Nagata M, Yoshida R, Matsuoka Y, Tanaka T, Obayashi Y, Sakata J, Nakashima H, et al. (2021): Postoperative delirium in patients undergoing tumor resection with reconstructive surgery for oral cancer. *Mol Clin Oncol* 14, 1–1
- Tampfen ML, Ricceri S, Hemmat S, Seth R, Ryan WR, Knott PD (2016): Benefits of immediate extubation following free tissue transfer for head and neck reconstruction. *J Reconstr Microsurg* 32, 533–539
- Tapia B, Garrido E, Cebrian JL, Castillo JLD, Alsina E, Gilsanz F (2020): New techniques and recommendations in the management of free flap surgery for head and neck defects in cancer patients. *Minerva Anesthesiol* 86, 861–871
- Taylor GI, Miller GDH, Ham FJ (1975): The free vascularized bone graft: A Clinical Extension of Microvascular Techniques. *Plast Reconstr Surg* 55, 533–544
- Varadarajan VV, Arshad H, Dziegielewski PT (2017): Head and neck free flap reconstruction: What is the appropriate post-operative level of care? *Oral Oncol* 75, 61–66
- Vincent A, Sawhney R, Ducic Y (2019): Perioperative care of free flap patients. *Semin Plast Surg* 33, 5–12
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996): The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22, 707–710

- Wallace AF (1984): Joseph: The father of plastic surgery. The First Joseph Lecture, April 1983. *Br J Plast Surg* 37, 412–419
- Wang KY, Lin YS, Chen LW, Yang KC, Huang WC, Liu WC (2020): Risk of free flap failure in head and neck reconstruction: Analysis of 21,548 cases from a nationwide database. *Ann Plast Surg* 84, S3–S6
- Wehling M (2013): Morbus diureticus in the elderly: Epidemic overuse of a widely applied group of drugs. *J Am Med Dir Assoc* 14, 437–442
- Wellge BE, Trepte CJ, Zöllner C, Izbicki JR, Bockhorn M (2020): Perioperatives Volumenmanagement. *Chirurg* 91, 121–127
- Wienecke A, Kraywinkel K (2019): Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland. *Onkologie (Berl)* 25, 190–200
- Wolff KD, Hölzle F, Wysluch A, Mücke T, Kesting M (2008): Incidence and time of intraoperative vascular complications in head and neck microsurgery. *Microsurgery* 28, 143–146
- Wu CH, Yang WC, Wu SC, Chen JX, Lin MC, Chang CC, Shih PK (2020): Does postoperative non-sedation improve outcomes for patients after head and neck cancer reconstruction?: A STROBE compliant study. *Medicine (Baltimore)* 99, e23147
- Yuan J, Sun Y, Pan C, Li T (2017): Goal-directed fluid therapy for reducing risk of surgical site infections following abdominal surgery – A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg* 39, 74–87

Zander R, Adams HA, Boldt J, Hiesmayr MJ, Meier-Hellmann A, Spahn DR, Standl T
(2005): Forderungen und Erwartungen an einen optimalen Volumenersatz. *Anästhesiol
Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 40, 701–719

Danksagung

Besonderen Dank möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jörn Schäper für die freundliche Überlassung des Themas dieser Dissertation sowie für seine hervorragende Betreuung während der gesamten Entstehungsphase dieser Arbeit aussprechen. Durch seine ergebnisorientierten Vorschläge und seine wissenschaftliche Kompetenz konnten auftretende Probleme umgehend gelöst werden.

Mein weiterer Dank gilt insbesondere Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Philipp Kauffmann für die Bereitstellung der benötigten Patientendaten, seine Unterstützung und Mitbetreuung.

Danken möchte ich auch den folgenden, an der Studie beteiligten Personen:

Frau Dr. med. Anna Rau aus der Klinik für Anästhesiologie für die tatkräftige Unterstützung bei der Entwicklung der Fragestellung und Strukturierung der Datenerhebung.

Meiner ehemaligen Kommilitonin Jana Witt, geb. Gawlick danke ich von Herzen für die Vermittlung des Themas und die gemeinsame Datenerfassung, wodurch die Durchführung dieser Studie überhaupt erst möglich wurde.

Herrn Dr. Fabian Kück vom Institut für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Für die engagierte Organisation und Bereitstellung der zahlreichen Patientenakten in Papierform gilt mein Dank Frau Sabine Kleinhaus aus dem Sekretariat der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.

Abschließend auch vielen Dank an das gesamte Team der Station für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der UMG, das uns durch die Überlassung ihrer Arbeitsplätze die Einsichtnahme und Erfassung der notwendigen Daten ermöglicht hat.