

Aus der Klinik für Anästhesiologie

(Prof. Dr. med. K. Meissner)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Einfluss der Gabe von Katecholaminen bei Mund-Kiefer-Gesichtschirurgischen Lappenplastiken nach Tumorresektion

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

für Zahnmedizin

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Jana Friederike Witt [geb. Gawlick]

aus

Göttingen

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer: 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. Thomas Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 01.12.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Einfluss der Gabe von Katecholaminen bei Mund-Kiefer-Gesichtschirurgischen Lappenplastiken nach Tumorsektion“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Tumore im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich.....	1
1.1.1 Grundlagen.....	1
1.1.2 Häufige Tumore im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich	2
1.2 Weichteilrekonstruktion	4
1.3 Anästhesiologische Gesichtspunkte	6
1.4 Zielsetzung	8
2 Material und Methoden	10
2.1 Studiendesign	10
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	11
2.3 Datenerhebung	11
2.3.1 Allgemeines Vorgehen.....	11
2.3.2 Erhebungszeitpunkte.....	12
2.3.3 Sonderfälle in der Erhebung.....	12
2.4 Erhobene Daten	12
2.5 Induktive Statistik.....	14
2.5.1 Bestimmung möglicher Variablen für die multivariate Analyse.....	14
2.5.2 Multivariate Analyse.....	15
3 Ergebnisse.....	16
3.1 Deskriptive Statistik	16
3.1.1 Demographische und anamnestische Daten.....	16
3.1.2 Präoperative Daten.....	18
3.1.3 Intraoperative Daten.....	19
3.1.4 Postoperative Daten.....	21
3.1.5 Medizinische Komplikationen.....	22
3.2 Multivarianzanalyse	23
3.2.1 <i>flap failure</i> < 24 h	23
3.2.2 Transplantatkomplikationen >24 h.....	24
3.2.3 Delir auf Intensivstation.....	25
3.2.4 Medizinische Komplikationen.....	26
4 Diskussion.....	29
4.1 Einfluss der Gabe von Katecholaminen.....	29
4.2 Auftreten eines Delirs auf Intensivstation.....	32

4.3	Auftreten von medizinischen Komplikationen	32
4.4	Limitierungen dieser Studie	35
5	Zusammenfassung	36
6	Anhang	37
7	Literaturverzeichnis	38

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1 Maximale Vasopressorlauftrate für Patient*innen mit und ohne „ <i>flap failure</i> < 24 h“	20
Abbildung 3.1 Maximale Vasopressorlauftrate für Patient*innen mit und ohne „Transplantatkomplikationen > 24 h“	25
Abbildung 3.3 Minimale intraoperative Temperatur und maximaler Mittelarterieller Druck für Patient*innen mit und ohne „medizinische Komplikationen“	28

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Ein- und Ausschlusskriterien	11
Tabelle 2.2: Gesamtübersicht über die erhobenen Daten	13
Tabelle 3.1: Demographische und allgemein anamnestische Daten	17
Tabelle 3.2: Präoperative Daten	18
Tabelle 3.3: Ausgewählte intraoperativ gemessene Werte	19
Tabelle 3.4: Postoperative erfasste Daten	21
Tabelle 3.5: Medizinische <i>Outcomes</i>	22
Tabelle 3.6: Multivarianzanalyse für das <i>Outcome</i> „ <i>flap failure</i> < 24 h“	23
Tabelle 3.7: Multivarianzanalyse für das <i>Outcome</i> „Transplantatkomplikationen > 24 h“	24
Tabelle 3.8: Multivarianzanalyse für das <i>Outcome</i> „Delir auf Intensivstation“	26
Tabelle 3.9: Multivarianzanalyse für das <i>Outcome</i> „Medizinische Komplikationen“	27
Tabelle A6.1: Intraoperativ gemessene Werte	37

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	<i>Body Mass Index</i>
FiO₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
ICCA	IntelliSpace Critical Care & Anesthesia
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
MAD	mittlere arterielle Druck
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SAPS II	<i>Simplified Acute Physiology Score II</i>
SOFA-Score	<i>Sequential Organ Failure Assessment-Score</i>
UV-Strahlung	Ultraviolettstrahlung
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Einleitung

Die Tumorresektion mit anschließender freier Lappenplastik ist eine gängige Therapie nach großflächigen Tumorerkrankungen in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie (Hölzle et al. 2008; Hölzle et al. 2012). Eine der häufigsten schwerwiegenden Komplikationen bei einer Lappentransplantation ist eine insuffiziente Durchblutung des transplantierten Gewebes und daraus resultierend eine notwendige Revisionsoperation oder sogar ein Versagen des Transplantats (Hölzle et al. 2008). Bei großen und langwierigen Operationen, wie zum Beispiel einer Lappentransplantation, ist die perioperative Gabe von Katecholaminen eine gängige Praxis zur Kreislaufstabilisierung (Laux und Rex 2019). Da Katecholamine auch gefäßverengend wirken, wurde lange vermutet, dass die Gabe von Katecholaminen den Erfolg einer Lappenplastik gefährden könnte (Kotsougiani et al. 2016; Rose et al. 2016; Swanson et al. 2016; Chang et al. 2017; Anker et al. 2018; Goh et al. 2019; Rex et al. 2019; Naik et al. 2020). Deswegen ist das Ziel dieser Untersuchung, die Auswirkung der Gabe von Katecholaminen bzw. hier speziell von Noradrenalin auf den Erfolg von Lappenplastiken im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich zu überprüfen. Dazu wurden in dieser retrospektiven Studie Daten von Patient*innen der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie ausgewertet, die zwischen 2016 und 2019 nach einer Tumorresektion eine plastische Rekonstruktion mittels freier, mikrovaskulärer Lappenplastik erhielten.

1.1 Tumore im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich

Als Tumor wird ein Geschwulst bezeichnet, welches eine Schwellung von Körpergeweben beschreibt (Duden „Tumor“). Das Wort Tumor leitet sich von dem lateinischen Verb „tumere“ ab, welches mit „geschwollen, aufgeblasen sein, strotzen“ übersetzt werden kann. Die Bezeichnung „Tumor“ wird in der Medizin oft synonym mit dem Begriff „Neoplasie“ (aus dem griechischen: neo – „neu“, plastein – „formen“) verwendet, der eine selbständige unregulierte, enthemmte Neubildung von Gewebe beschreibt (Lippert-Burmester und Lippert 2008). Im Folgenden werden beide Begriffe synonym verwendet.

1.1.1 Grundlagen

Tumore lassen sich in benigne und maligne Tumore einteilen (Reichert und Gosau 2012). Benigne Tumore sind gut gegen ihre Umgebung abgegrenzt und wachsen das andere Gewebe verdrängend. Sie bilden keine Metastasen und haben oft eine milde klinische

Symptomatik und eine gute Überlebensprognose für betroffene Patient*innen (Reichert und Gosau 2012; Holtmann et al. 2020). Maligne Tumore zeichnen sich dagegen durch ihr invasives und infiltratives Wachstum aus. Dadurch haben sie eine unscharfe Randbeziehung zu ihrem anliegenden gesunden Nachbar gewebe und keine Kapselbildung. Durch ihr destruktives Wachstum ist die Symptomatik eher aggressiv und sie können hämatogene oder lymphogene Metastasen bilden. Sie haben eine schlechte Prognose und führen unbehandelt zum Tod der Träger*in (Reichert und Gosau 2012).

Das Ziel der Tumortherapie ist die vollständige Entfernung des Tumorgewebes aus dem Körper (Reichert und Gosau 2012). Dazu gibt es verschiedene Möglichkeiten, die sich in ihrer Intensivität und Radikalität unterscheiden. Neben der Dignität spielt bei der Wahl der geeigneten Therapie das Rezidiv-Risiko eine entscheidende Rolle. Bei malignen Tumoren wird in der Regel eine Resektion angestrebt, dabei wird der Tumor unter Einbeziehung ganzer Gewebsabschnitte vollständig mit einem Sicherheitsabstand entfernt. Aber auch bei benignen Tumoren kann eine Resektion notwendig sein, wenn diese sehr schnell wachsen oder ein lokal invasives Wachstum zeigen, wie zum Beispiel das Ameloblastom (Reichert und Gosau 2012; Kruse Gujer et al. 2013; Holtmann et al. 2020).

Allgemeine Risikofaktoren für die Bildung von malignen Entartungen der Mundschleimhaut sind Nikotinabusus – vor allem durch im Tabakrauch enthaltene Nitrosamine und Benzpyrene – und Alkoholabusus. Weiterhin können bereits bestehende potentiell maligne Läsionen eine Präkanzerose darstellen. Mittlerweile ist auch der Einfluss von humanen Papillomviren (HPV) als Risikofaktor nachgewiesen worden. Zuletzt stellt auch eine schlechte Mundhygiene einen Risikofaktor dar (Wolff et al. 2012; Robert-Koch-Institut 2016; Burg et al. 2020). Allgemeine Risikofaktoren für die Entstehung von Tumoren der Haut sind vor allem chronische und langjährige UV-Einstrahlung (Ultraviolettstrahlung), welche sich auch mit dem Alter kumulieren kann, sowie Kontakt mit Noxen (z. B. Arsen) (Lang et al. 2019; Berking et al. 2020).

1.1.2 Häufige Tumore im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich

Im Folgenden soll kurz auf die häufigsten Tumoren im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich, welche durch Resektion entfernt werden, eingegangen werden, da sich diese Studie mit der Operation und Rekonstruktion dieser Tumore befassen wird.

Das orale Plattenepithelkarzinom ist mit 95 % die häufigste maligne Entartung der Mundhöhle und hat eine Inzidenz von 6,9:100.000 bei Frauen und 17,2:100.000 bei Männern pro Jahr, wobei auch bei Frauen eine steigende Inzidenz zu beobachten ist (ZfKD - Krebs

in Mundhöhle und Rachen; Wolff et al. 2012; Burg et al. 2020). Das orale Plattenepithelkarzinom umfasst damit 2 % der Malignome in Deutschland (Holtmann et al. 2020) und steht weltweit an achter Stelle in der Liste der häufigsten Tumoren (Reichert und Gosau 2012). Es kann in beiden Kieferhälften auftreten, wobei ein besonders häufiges Auftreten an Zunge, Mundboden und unterer Gingiva zu beobachten ist (Frerich et al. 2012). Therapiert wird das orale Plattenepithelkarzinom chirurgisch durch eine Resektion mit einem Sicherheitsabstand von 10 mm ausgehend von dem makroskopisch tastbaren Befund (Holtmann et al. 2020). Sollte der Tumor benachbarte Strukturen wie die Corticalis des Knochens vom Oberkiefer oder Unterkiefer arrodieren, erfolgt auch eine Resektion des betroffenen Knochenabschnittes (Holtmann et al. 2020). Durch die Therapie entstehen häufig große Defekte, welche einen freien Gewebetransfer notwendig machen. Neben der Resektion des Tumors kann eine Radiotherapie oder eine kombinierte Radiochemotherapie indiziert sein (Reichert und Gosau 2012; Kruse Gujer et al. 2013; Holtmann et al. 2020). Die Prognose des oralen Plattenepithelkarzinoms ist abhängig von seinem Stadium, seiner Ausbreitung und dem *Grading* des Primärtumors. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate ist mit 52,4 % im Vergleich bspw. zur malignen Neoplasie der Mamma (relative 5-Jahres-Überlebensrate 87 %, ZfKD - Mammakarzinom) und der malignen Neoplasie der Prostata (relative 5-Jahres-Überlebensrate 89 %, ZfKD - Prostatakrebs) relativ gering. Mit 15 % ist das Risiko eines Zweitkarzinoms relativ hoch (Holtmann et al. 2020).

Das Basalzellkarzinom ist mit einer Inzidenz von 200:100.000 der häufigste maligne Hauttumor in Deutschland (Lang et al. 2019). Er tritt zu 85 % im Gesicht oder Gesichtsbereich auf (Klein 2012). Das Erkrankungsalter liegt im Schnitt um das 70. Lebensjahr (Lang et al. 2019). Es zeigt ein atypisches Verhalten und metastasiert selten (Lang et al. 2019). Deswegen wird es von dem deutschen Zentrum für Krebsregisterdatendaten nicht erfasst, da Basalzellkarzinome trotz ihrer Häufigkeit nur geringfügig zur Krebssterblichkeit beitragen (Robert-Koch-Institut 2016). Es kann ein gehäuftes Auftreten mit erblich bedingten Hauterkrankungen beobachtet werden (Holtmann et al. 2020). Therapiert wird das Basalzellkarzinom durch eine Resektion mit Sicherheitsabstand. Sollte es inoperabel sein, gibt es auch die Möglichkeit der Radio- oder Kryotherapie. Insgesamt ist die Prognose trotz häufiger Rezidive und Zweitkarzinome sehr gut.

Plattenepithelkarzinome der Haut sind der zweithäufigste maligne Tumor der Haut. Sie treten zu 80 % im Gesicht auf, beziehungsweise an chronisch sonnenexponierten Stellen (Berking et al. 2020). Die Inzidenzen können nicht genau angegeben werden, da diese nicht

immer automatisch an das Krebsregister gemeldet werden (Berking et al. 2020; Müller 2021). Aktuelle Studien gehen davon aus, dass die Plattenepithelkarzinome der Haut in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen haben und mittlerweile neben Brust- und Prostatakrebs zu den häufigsten Tumoren zählen (Tokez et al. 2020). Sie treten in der Regel um das 70. Lebensjahr auf (Holtmann et al. 2020). Bei der Primärdiagnose werden im Gegensatz zum oralen Plattenepithelkarzinom der Schleimhaut nur in 5 % der Fälle Metastasierungen beobachtet (Berking et al. 2020). Therapie der Wahl ist eine chirurgische Exzision mit Sicherheitsabstand, bei Inoperabilität ist auch eine Radiotherapie möglich (Frerich et al. 2012; Holtmann et al. 2020). Die 5-Jahres-Überlebensrate bei nicht metastasierenden Plattenepithelkarzinomen der Haut liegt zwischen 60-80 % (Holtmann et al. 2020).

Das maligne Melanom hat in Deutschland eine Inzidenz von 21:100.000 pro Jahr und ist damit der dritthäufigste Tumor der Haut, wobei eine steigende Tendenz der Inzidenz beobachtet wird (ZfKD - Melanom; Holtmann et al. 2020). Auch hier ist der hauptsächliche Risikofaktor die Einstrahlung von UV-Strahlen. Bei Verdacht auf ein malignes Melanom sollte dies mit 1-2 cm Sicherheitsabstand, abhängig von der Dicke des Tumors, reseziert werden (Holtmann et al. 2020). Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei ungefähr 75-85 % (ZfKD - Melanom).

Ein weiterer Tumor, der in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie eine Rolle spielt, ist das Ameloblastom. Hierbei handelt es sich um einen benignen Tumor, welcher sich durch sein aggressives Wachstum auszeichnet und trotz seiner Benignität großflächig chirurgisch reseziert werden muss (Reichert und Gosau 2012). Durch die weiträumige Resektion kann sich ebenfalls eine Rekonstruktion an die Tumorsektion anschließen. Das Ameloblastom ist insgesamt seltener als die bereits vorgestellten Tumore. Es wurden regionale Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens beobachtet. In Europa sind Ameloblastome mit 18 % die häufigsten odontogenen Tumoren (Frerich et al. 2012; Kruse Gujer et al. 2013; Holtmann et al. 2020).

Neben den hier beschriebenen Tumoren, gibt es noch zahlreiche weitere Tumorerkrankungen im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich, wie das Mukoepidermoidkarzinom, das adenoidzystische Karzinom oder das Azinusszellkarzinom, die jedoch wesentlich seltener auftreten.

1.2 Weichteilrekonstruktion

Im Rahmen einer Tumorresektion kommt es bei der Entfernung des Tumors auch zu einer Resektion von Gewebe. Abhängig von Größe und Lokation des Tumors kann eine Tumorresektion eine anschließende Rekonstruktion bzw. plastische Hautdeckung notwendig machen um Funktion und/oder Ästhetik wiederherzustellen (Hölzle et al. 2012; Klein 2012). Auch andere Umstände, durch die sich große Gewebsdefekte ergeben, können eine Weichteilrekonstruktion erforderlich machen, wie zum Beispiel angeborene Fehlbildungen, Infektionen oder Traumata (Hölzle et al. 2008; Hölzle et al. 2012).

Die Geschichte der Weichteilrekonstruktion reicht lange Zeit zurück, so gibt es Berichte über die erste Hauttransplantation in Indien vor 2000 Jahren (Andina 1970). Ende des 16. Jahrhundert wurde erstmals in gedruckter Form über eine gestielte Fernlappenplastik berichtet. Dabei beschrieb Gaspare Tagliacozzi, wie er mit sechs Teiloperationen im Zeitraum von mehreren Monaten eine Nase aus der Innenseite eines Oberarms rekonstruierte (Tagliacozzi 1597; Zimble 2001; Weißer 2019). Die erste mikrochirurgische Lappentransplantation gelang 1959 Seidenberg et al. bei einem Hund (Seidenberg et al. 1959). Die erste mikrochirurgische Lappentransplantation am Menschen erfolgte 1971 (Antia und Buch 1971; Riediger 2000). Seitdem haben freie Lappen zur Wunddeckung in der rekonstruktiven Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie zunehmend Bedeutung gewonnen und sind aus der modernen Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie nicht mehr wegzudenken (Riediger 2000; Heiland et al. 2012; Hölzle et al. 2012).

Ziele einer Wundbehandlung sind eine ungestörte Wundheilung und minimale Narbenbildung sowie die Erhaltung der Funktion und ein möglichst ästhetisches Erscheinungsbild – gerade in besonders prominent sichtbaren Bereichen (Holtmann et al. 2020). Verschiedene plastisch-chirurgische Hauttransplantationen sind das Mittel der Wahl, wenn weder ein primärer, noch ein sekundärer Wundverschluss in Frage kommt. Bei der Vollhaut- und Spalthauttransplantation wird die Epidermis mit gesamter Dermis, beziehungsweise der obersten Dermis-Schicht, entnommen und in das Empfangsgebiet transplantiert (Adams und Ramsey 2006; Klein 2012; Holtmann et al. 2020).

Lappenplastiken unterscheiden sich von reinen Hauttransplantationen dadurch, dass diese zusätzlich zu der Haut, neben einer definitiven arteriellen und venösen Blutversorgung, auch Unterhautgewebe sowie eventuell Muskeln und/oder Knochen enthalten (Hölzle et al. 2012). Bei lokalen Lappenplastiken befinden sich Spender- und Empfängerregion in direkter topographische Nähe zueinander (Hölzle et al. 2012). Bei dem ältesten bekannten

Transplantat aus Indien handelte es sich um eine lokale Lappenplastik, genauer eine sogenannte Schwenklappenplastik an der Nase (Andina 1970). Gestielte Lappenplastiken bzw. gestielte Fernlappen zeichnen sich dadurch aus, dass die Gefäßversorgung temporär oder dauerhaft über Gewebe oder einen isolierten Gefäßstiel aufrechterhalten wird (Hölzle et al. 2012). Nahlappen haben ihren Ursprung in der Umgebung des Defektes, während gestielte Fernlappen entfernt von dem späteren Transplantationsgebiet entnommen werden, wie zum Beispiel die berühmte Nasenplastik von Gaspare Tagliacozzi, die am Anfang dieses Kapitels beschrieben wurde (Tagliacozzi 1597). Gestielte Fernlappenplastiken und die nachfolgend beschriebenen freien Lappenplastiken eignen sich somit für größere Defekte, welche zu groß sind, um mit dem Gewebe aus der unmittelbaren Umgebung gedeckt zu werden. Dies ist in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie aufgrund der anatomisch engen Gegebenheiten häufiger der Fall als bei Defektdeckungen in anderen Körperregionen (Hölzle et al. 2012; Sauer Müller et al. 2019).

Eine freie Lappenplastik (engl. *free flap*) ist ein körpereigenes Gewebestück, von welchem die versorgenden Gefäße freipräpariert und getrennt werden (Schwenzer und Ehrenfeld 2011). Die freie Lappenplastik wird anschließend in einer der Entnahmestelle entfernt liegenden Empfangsregion (hier das Tumorsektionsgebiet) mikrochirurgisch reanastomosiert. Durch den mikrochirurgischen Anschluss an die ortständigen Gefäße der Empfängerregion wird die Durchblutung des Transplantats sichergestellt (Schwenzer und Ehrenfeld 2011; Hölzle et al. 2012). Die Erfolgswahrscheinlichkeit einer freien Lappenplastik wird mit 95 % bis zu 99 % angegeben (Hölzle et al. 2008; Goh et al. 2019; Naik et al. 2020). Die mikrochirurgische Lappenplastik hat sich auch in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie etabliert, da diese einen Gewebettransfer und somit eine ästhetische und funktionelle Behandlung von Hart- und Weichgewebsdefekten ermöglicht (Hölzle et al. 2012).

Neben ihrer Versorgungsart lassen sich Lappenplastiken auch nach ihrer Entnahmestelle einteilen. Typische Fernlappenentnahmestellen in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie sind das Radialis-Transplantat, das Latissimus dorsi-Transplantat, das Skapula-Transplantat und das Fibula-Transplantat (Hölzle et al. 2008; Hölzle et al. 2012; Kruse Gujer et al. 2013).

1.3 Anästhesiologische Gesichtspunkte

Wenn aufgrund der Defektgröße eine Rekonstruktion mit einem freien Lappentransplantat erforderlich ist und die physiologische Konstitution der Patient*innen eine Operation zulässt, erfolgt die Transplantation unter Einsatz von Allgemeinanästhesie zur Ausschaltung von Bewusstsein, Schmerzempfindung und vegetativer Reaktion (Laux und Rex 2019).

Dabei werden Injektions- oder Inhalationsanästhetika zur Bewusstseinsausschaltung, Opioide zur Analgesie sowie Muskelrelaxantien eingesetzt. Da die während der Operation eingesetzte Medikamente ein Hypotonie und Bradykardie verursachen können, ist oft die Gabe von kreislaufstabilisierenden Medikamenten, häufig Katecholaminen, notwendig (Laux und Rex 2019). Es ist zu vermuten, dass die Katecholamintherapie, vor allem im Hinblick auf das steigende Patient*innenalter – mit unter Umständen multiplen Vorerkrankungen, insbesondere des Herzens – an Relevanz gewinnen wird (Deutsches Ärzteblatt „Demographischer Wandel in Krankenhäusern“).

Katecholamine werden als Vasopressoren zur medikamentösen Kreislaufunterstützung eingesetzt und sind in der Anästhesie ein probates Mittel um Patient*innen kardiovaskulär und hämodynamisch stabil zu halten (Thiel und Roewer 2009; Czerner und Zwißler 2019). Vasopressor ist ein Überbegriff für Medikamente mit gefäßverengender Wirkung ohne einheitlichen pharmakokinetischen Wirkmechanismus (Thiel und Roewer 2009). Katecholamine sind eine Gruppe biologisch wirksamer Amine, die als Hormone und Neurotransmitter wirken und gemeinsam zur Gruppe der Sympathomimetika gehören. Die körpereigenen Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin spielen unter anderem eine entscheidende Rolle für die Organperfusion und werden von dem Nebennierenmark produziert (Thiel und Roewer 2009; Czerner und Zwißler 2019). Noradrenalin ist (neben Acetylcholin) der Transmitter der Signaltransduktion des Sympathikus, welches vor allem die glatte Muskulatur von Blutgefäßen und Drüsen steuert. An den sympathisch innervierten Blutgefäßen führt Noradrenalin dabei in erster Linie zu einer Vasokonstriktion (Thiel und Roewer 2009; Czerner und Zwißler 2019). Katecholamine wirken durch die Aktivierung von spezialisierten Rezeptoren, den Adrenozeptoren. In den letzten Jahren konnten die ursprünglich eingeführten α_1 -, α_2 -, β_1 - und β_2 -Rezeptoren noch weiter differenziert werden (Schütz et al. 2000). Adrenalin (engl. meist *Epinephrine*) hat eine Wirkung auf α_1 -, β_1 - und β_2 -Rezeptoren, wobei es in niedrigeren Dosen eher β_1 - und β_2 -Rezeptoren stimuliert und in hohen Dosen der Effekt auf die α -Rezeptoren überwiegt. Noradrenalin (engl. *Norepinephrine*) erregt vor allem α -Rezeptoren. α - und β -Rezeptoren kommen ubiquitär in den Gefäßen vor, sind dabei jedoch unterschiedlich im Körper verteilt. Es gibt neben denen natürlicherweise im Körper vorkommenden Katecholaminen jedoch auch synthetisch hergestellte Derivate (Czerner und Zwißler 2019). Beispielweise ist Phenylephrin ein synthetisches vasokonstriktives Medikament und verwandt mit Adrenalin und Noradrenalin, welches verglichen mit Adrenalin und Noradrenalin länger anhaltend zu einer Vasokonstriktion führt. Es unterscheidet sich in seiner Potenz und Wirkung von Noradrenalin vor allem durch seine

selektive Bindung an α_1 -Rezeptoren, sodass eine alleinige Vasokonstriktion stattfindet (Wanderer et al. 2013; Mets 2016).

Durch ihre Wirkung wird vermutet, dass die perioperative Gabe von Katecholaminen auch einen Einfluss auf die Blutgefäße und Durchblutung eines mikrochirurgischen freien Transplantates hat. Beispielsweise haben Massey und Gupta am Schweinemodell die Wirkung von Phenylephrin und Adrenalin auf den Gefäßstiel von Rotationslappen untersucht (Massey und Gupta 2007). Dabei fanden sie, dass Phenylephrin den Blutfluss im Gefäßstiel verringert, während Adrenalin diesen erhöht. Generell stehen Katecholamine im Verdacht, einen negativen Einfluss auf das *Outcome* von freien Lappenplastiken zu haben. Auch in der aktuellen anästhesiologischen Fachliteratur wird teilweise noch zum Verzicht von Vasokonstriktoren aufgerufen, so steht zum Beispiel in dem Fachbuch „Die Anästhesiologie“ von Rossaint et al. (2019):

„Der Verzicht auf Vasokonstriktoren, die Einhaltung von Normovolämie, Normotonie und Normothermie sowie – in Absprache mit dem Operateur – der Beginn einer Low-dose-Heparinisierung und der Einsatz rheologisch wirksamer kolloidaler Infusionslösungen sollen bei Lappenplastiken zur Verbesserung der Makro- und Mikrozirkulation beitragen.“

In einer 2013 durchgeführten Umfrage unter amerikanischen Mikrochirurgen kamen diese zu dem Ergebnis, dass die Mehrheit der befragten Mikrochirurg*innen keine Vasopressoren zur Behandlung einer intraoperativen Hypotonie einsetzen, unabhängig von ihrer praktischen Erfahrung (Vyas und Wong 2014). Allerdings konnte der befürchtete negative Einfluss von Vasopressoren auf freie Lappentransplantate bisher in mehreren Review-Artikeln nicht bestätigt werden (Swanson et al. 2016; Goh et al. 2019; Naik et al. 2020).

Dabei ist, wie oben schon erwähnt, zu berücksichtigen, dass verschiedene Katecholamine durchaus sehr unterschiedliche Wirkungen haben können, wie beispielsweise die gegensätzliche Wirkung von Phenylephrin und Adrenalin in einer Untersuchung des Effekts von Vasopressoren auf freie Lappen am Schweinemodell zeigt (Massey und Gupta 2007). In der Anästhesiologie der Universitätsmedizin Göttingen wird zur intraoperativen Kreislaufstabilisierung in der Regel Noradrenalin verabreicht. Zwar war der Einfluss von Katecholaminen in der Mikrochirurgie in den letzten Jahren Thema mehrerer umfangreicher Meta-Analysen (Swanson et al. 2016; Goh et al. 2019; Naik et al. 2020), allerdings ist der Einfluss von Noradrenalin auf freie Lappentransplantate vergleichsweise wenig untersucht (Goh et al. 2019).

1.4 Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist es, die Auswirkung der Gabe von Katecholaminen bzw. hier speziell Noradrenalin auf den Erfolg einer freien Lappenplastik zu prüfen. Dazu wurden im Rahmen einer retrospektiven Studie, die Daten von Patient*innen ausgewertet, die nach der Tumorresektion eines Malignoms in der Universitätsmedizin Göttingen eine plastische Rekonstruktion mittels freier, mikrovaskulärer Lappenplastik erhielten.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dieser Dissertation handelt sich um eine retrospektive Studie, in der die Daten von Patient*innen der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie ausgewertet wurden, die zwischen 2016 und 2019 nach der Tumorresektion eine plastische Rekonstruktion mittels freier, mikrovaskulärer Lappenplastik erhielten (Station 7013 der Universitätsmedizin Göttingen) und postoperativ auf einer Intensivstation (Stationen 0117 und 0118 bzw. seit Frühjahr 2017 Station 0119 der Universitätsmedizin Göttingen) in Behandlung waren.

Ziel dieser Studie ist es, durch die retrospektive Erfassung und Auswertung der Daten zu untersuchen, ob sich ein Zusammenhang zwischen der Gabe von Katecholaminen, beziehungsweise spezifisch Noradrenalin, mit bestimmten medizinischen Therapieergebnissen im Verlauf herstellen lässt. Dabei wurden die folgenden vier medizinische *Outcomes* erfasst: Eine erneute Revisionsoperation in den ersten 24 h, aufgrund des Verdachts, dass eine Minderperfusion, ein partielles oder ein vollständiges Versagen der Lappenplastik besteht (im Folgenden wird die englische Bezeichnung „*flap failure* < 24 h“ benutzt); Transplantatkomplikationen nach mehr als 24 h postoperativ, dies umfasst Minderperfusion, Wundinfektionen, Hämatome und Revisionsoperationen, Horner-Syndrom und Wunddehiszenzen (im Folgenden bezeichnet als „Transplantatkomplikation > 24 h“); die Entwicklung eines Delirs auf Intensivstation (im Folgenden bezeichnet als „Delir auf Intensivstation“) oder die Entwicklung von sonstigen medizinischen und chirurgischen Komplikationen (im Folgenden auch als „Medizinische Komplikationen“ bezeichnet).

Um geeignete Patient*innen zu finden, wurden die Planungen für das Tumorboard der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie ab 2016 durchsucht. Die Suche ergab 227 potentielle Patient*innen. 29 der Patient*innen erhielten zwar eine plastische Rekonstruktion mittels freier, mikrovaskulärer Lappenplastik, wurden jedoch nicht zur Tumorresektion, sondern aus anderen Gründen therapeutisch versorgt. 95 Patient*innen wurden wegen fehlender Daten ausgeschlossen, sodass am Ende eine Gesamtheit von 103 Patient*innen in der Studie erfasst wurde.

Der Ethikantrag zur geplanten Studie über Einfluss des anästhesiologischen und intensivmedizinischen Managements auf das *Outcome* von Tumorresektionen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich mit plastischer Rekonstruktion mittels freier, mikrovaskulärer Lappenplastik wurde unter der Antragsnummer 29/9/20 bewilligt.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In der Studie wurden nur Patient*innen evaluiert, welche die Einschlusskriterien erfüllten und bei denen keine Ausschlusskriterien zutrafen (siehe Tabelle 2.1).

Tabelle 2.1: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Tumorresektion	frühere plastische Rekonstruktion mittels freier, mikrovaskulärer Lappenplastik
Freies Lappentransplantat mindestens im Mund- oder Kieferbereich	plastische Rekonstruktion mittels freier, mikrovaskulärer Lappenplastik aus anderen Gründen
Operation zwischen Januar 2016 und September 2019	fehlende Daten im ixserv
Postoperative Aufnahme und Therapie auf Intensivstation	fehlende Daten im ICCA fehlende Daten in analoger Patient*innen-Akte

ixserv: Integrations- und Kommunikationsplattform (ixmid Software Technologie GmbH), ICCA: IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (Philips)

2.3 Datenerhebung

2.3.1 Allgemeines Vorgehen

Zur Datenerhebung wurden die analogen Patient*innenakten der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie analysiert. Außerdem wurde für Daten zum Aufenthalt auf der Intensivstation die Informationen aus dem elektronischen Patient*innendaten-Managementsystems ICCA (IntelliSpace Critical Care and Anesthesia, Philipps, Amsterdam) entnommen, sowie zusätzlich fehlende Daten der Integrations- und Kommunikationsplattform ixserv (ixmid Software Technologie GmbH, Köln) entnommen.

Nach Erstellung der Patient*innenliste auf Grundlage des Tumorboards, wurden die jeweiligen Patient*innen im ixserv und ICCA gesucht um diese auf Einschlusskriterien zu prüfen. Falls die Prüfung positiv verlief, wurden die analogen Patient*innenakten der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie aus dem Archiv oder ihrem jeweiligen Aufenthaltsort in der Universitätsmedizin Göttingen angefordert. Hier wurde nochmals auf Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Die Daten wurden in einer anonymisierten Tabelle zusammengetragen.

2.3.2 Erhebungszeitpunkte

Insgesamt wurde für allgemeine Patient*innendaten (Alter, Größe, Gewicht) der Wert zum Zeitpunkt der Operation erhoben. Auf Intensivstation erfolgte die Erfassung zeitbezogener Daten (*Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II), *Sequential Organ Failure Assessment-Score* (SOFA-Score), Flüssigkeitsbilanz). Hier wurden für den SAPS II und den SOFA-Score die ersten verfügbaren Werte unmittelbar nach Patient*innenaufnahme auf die Intensivstation übernommen. Für die Flüssigkeitsbilanz wurden jeweils die Werte um 6:00 Uhr morgens an mehreren Folgetagen (Tag eins, Tag zwei, usw.) verwendet.

2.3.3 Sonderfälle in der Erhebung

Falls in seltenen Fällen ein einzelner Wert nicht dokumentiert war, wurde der zeitlich nächste frühere oder spätere im System erfasste Wert verwendet. Falls ein Wert gar nicht erfasst wurde, so wurde kein Wert eingetragen und die fehlenden Daten als nicht dokumentiert gekennzeichnet. Die Krankheitsschwere-Scores SAPS II (mdcalc „SAPS“; Le Gall 1993) und SOFA-Score (mdcalc „SOFA Score“; Vincent et al. 1996) wurden anhand der Daten aus den Patient*innenakten berechnet. Für die Berechnung des SAPS II und des SOFA-Score wurde eine weitere Skala, die *Glasgow Coma Scale*, benötigt. Da diese im ICCA Erfassungssystem nicht regelmäßig erfasst wird, wurde für jede Patient*in, die intubiert und beatmet auf Intensivstation aufgenommen wurde, <6 Punkte auf der Skala angenommen, so dass es möglich war, retrospektiv den SAPS II und den SOFA-Score zu berechnen.

2.4 Erhobene Daten

Die für diese Arbeit relevanten erfassten Daten sind in Tabelle 2.2 zusammengefasst.

Tabelle 2.2: Gesamtübersicht über die erhobenen Daten.

Allgemeine Daten	Alter, angegebenes Geschlecht, BMI, Nikotinabusus, Alkoholabusus, ASA-Risikostatus, Laborwerte präoperativ (Hämoglobinwert, Hämatokritwert, Thrombozytenzahl, Serumkreatininwert, INR)
Komorbiditäten	Herz-Kreislauf-Erkrankungen (arterieller Hypertonus, koronare Herzkrankheit, Herz- und Klappeninsuffizienzen, Herzrhythmusstörungen, Arteriosklerose, periphere arterielle Verschlusskrankheit), Asthma/chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Diabetes mellitus, Patient*innen unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmern (Orale Antikoagulantien, neue orale Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmer)
Intraoperativ	Minimalwert/Maximalwert MAD, maximale Differenz des systolischen Blutdrucks, minimale/maximale Herzfrequenz, minimale/maximale Vasopressorlauftrate, Minimalwert/Maximalwert FiO ₂ , Minimalwert/Maximalwert Tidalvolumen, Minimale/Maximale Körpertemperatur, kristalloide Infusionslösungen, kolloider Infusionslösungen, Gabe von Erythrozytenkonzentrat(en), Gesamtvolumen der Infusionslösungen, Urinausscheidung, Schnitt-Naht-Zeit, Sedierungsdauer, Beatmungsdauer, Tracheotomie, <i>neck dissection</i>
Postoperativ	SAPS II, SOFA-Score bei Aufnahme, maximaler SOFA-Score während des Aufenthaltes auf Intensivstation, Verweildauer auf Intensivstation, Flüssigkeitsbilanz Tag null, Flüssigkeitsbilanz Tag eins, Gabe von Schleifendiuretika, Zeit Operationsende bis Start Antikoagulation, Gesamtaufenthaltsdauer
Komplikationen	<i>flap failure</i> < 24 h postoperativ, Transplantatkomplikationen > 24 h postoperativ (Minderperfusion, Wundinfektion, Hämatom, Revisionsoperation > 24 h, Andere), Delir auf Intensivstation, Sonstige medizinische Komplikationen (Hirnfarkt, Pneumonie, Lungenembolie, akutes Nierenversagen, tiefe Beinvenenthrombose, Delir auf Normalstation, Wiederaufnahme auf Intensivstation, Andere)

BMI: *Body mass index*, ASA-Risikostatus: American Society of Anesthesiologists-Risikostatus, INR: *International Normalized Ratio*, MAD: mittlere arterielle Druck, FiO₂ inspiratorische Sauerstofffraktion, SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score II*, SOFA-Score: *Sequential Organ Failure Assessment-Score*,

Während der Erhebung wurden einige weitere Daten zunächst ebenfalls dokumentiert, wie zum Beispiel Informationen zum weiteren Krankheitsverlauf der Patient*innen. Jedoch fiel während der Datenerfassung auf, dass es nur anhand der Patient*innendaten aus der Universitätsmedizin Göttingen nicht möglich war, den weiteren Verlauf der Patient*innen zuverlässig zu rekonstruieren, weswegen diese Daten aus dieser Dissertation ausgeschlossen wurden.

2.5 Induktive Statistik

Die statistische Evaluierung der Daten wurde mit Hilfe des Statistikprogrammes Statistica (StatSoft Version 13.3, 2017, StatSoft) und mit freundlicher Unterstützung von Dr. Fabian Kück (Institut für Medizinische Statistik, Universitätsmedizin Göttingen) durchgeführt.

Um statistisch nachzuweisen welche Parameter einen Einfluss auf das medizinische *Outcome* haben, wurden jeweils verschiedene geeignete statistische Tests durchgeführt. Die statistische Analyse der Daten erfolgte dabei in zwei Schritten. Zuerst wurde für jeden erfassten Parameter Werte von Patient*innen mit und ohne das entsprechende *Outcome* verglichen. Die vier untersuchten *Outcomes* waren: „*flap failure* < 24 h“, „Transplantatkomplikationen > 24 h“, „Delir auf Intensivstation“ und „Medizinische Komplikationen“.

Die Parameter, bei denen ein Signifikanzwert $p < 0,2$ (bzw. $p < 0,1$ für das *Outcome* „Delir auf Intensivstation“) gefunden wurde, wurden danach in einer multivariaten Analyse weiter auf ihren Einfluss auf das jeweilige medizinische *Outcome* untersucht. Für das *Outcome* „Delir auf Intensivstation“ wurde $p < 0,1$ als Grenzwert verwendet, da die Anzahl der Variablen mit einem Signifikanzwert $p < 0,2$ größer war als die Anzahl der erfassten Patient*innen, die ein „Delir auf Intensivstation“ entwickelten.

2.5.1 Bestimmung möglicher Variablen für die multivariate Analyse

Um mögliche Kandidaten für die multivariate Analyse zu bestimmen, wurden bei metrischen Daten ein t-Test durchgeführt. Dabei wurden die medizinischen *Outcomes* als Gruppierungsvariable genutzt. Die erfassten metrischen Variablen waren: Alter, BMI (*Body mass index*), präoperative Thrombozytenzahl, präoperativer Hämoglobinwert, präoperativer Serumkreatininwert, präoperativer *International Normalized Ratio* (INR), intraoperativ Minimalwert mittlere arterielle Druck (MAD), intraoperativ Maximalwert MAD, intraoperativ maximale Differenz des systolischen Blutdrucks, intraoperativ minimale Herzfrequenz, intraoperativ maximale Herzfrequenz, intraoperativ maximale

Vasopressorlaufrate, intraoperativ minimale Körpertemperatur, intraoperativ kristalloide Infusionslösung, intraoperativ kolloide Infusionslösung, intraoperativ Gesamtvolumen der Infusionslösungen, intraoperativ Gabe von Erythrozytenkonzentrat(en), intraoperativ Urinausscheidung, Flüssigkeitsbilanz Tag null, Flüssigkeitsbilanz Tag eins, Schnitt-Nacht-Zeit, Sedierungsdauer, Beatmungsdauer und die Zeit von Operationsende bis zum Start der Antikoagulation.

Für dichotome Variablen wurde ein Fisher-exakt-Test durchgeführt. Die erfassten dichotomen Variablen waren: Geschlecht, Nikotinabusus, Alkoholabusus, Patient*innen unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmern, Komorbidität periphere arterielle Verschlusskrankheit, Komorbidität Diabetes mellitus, Gabe von Schleifendiuretika auf Intensivstation, Tracheotomie.

Für ordinäre Variablen wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die erfassten ordinalen Variablen waren: American Society of Anesthesiologists-Risikostatus (ASA-Risikostatus), SAPS II, SOFA-Score bei Aufnahme auf die Intensivstation, maximaler SOFA-Score während des Aufenthaltes auf Intensivstation.

2.5.2 Multivariate Analyse

Anschließend wurden die Variablen, bei denen der Signifikanzwert $p < 0,2$ war, in einer Multivarianzanalyse in Hinblick auf das entsprechende medizinische *Outcome* getestet. Hierzu wurde das Logit-Modell in Statistica (StatSoft Version 13.3, 2017, StatSoft) benutzt. Abweichend davon wurden für das *Outcome* „Delir auf Intensivstation“ nur Variablen mit $p < 0,1$ verwendet, da die Anzahl der Variablen mit einem Signifikanzwert $p < 0,2$ größer war als die Anzahl der erfassten Patient*innen mit einem Delir auf Intensivstation. Für die multivariate Analyse wurde das Signifikanzniveau auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Abbildungen wurden mit freundlicher Unterstützung von Dr. Hannes Witt (*Physics of Living Systems*, Vrije Universiteit Amsterdam) mit dem Seaborn-Paket in Python erstellt (Waskom 2021).

3 Ergebnisse

In dieser Dissertation wurde der Einfluss der Gabe von Katecholaminen bei Lappenplastiken nach Tumorresektion in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie untersucht. Dazu wurde eine Multivarianzanalyse durchgeführt, um den Einfluss der erfassten Parameter auf die untersuchten medizinischen *Outcomes* – „*flap failure* < 24 h“, „Transplantatkomplikationen > 24h“, „Delir auf Intensivstation“ und „medizinische Komplikationen“ – zu erfassen. Für die Multivarianzanalyse wurden jeweils alle Parameter berücksichtigt, bei denen der Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen ein Signifikanzwert von $p < 0,2$ bzw. $p < 0,1$ hatte.

Im Folgenden werden zuerst demographische und anamnestische Daten des untersuchten Patient*innenpools beschrieben und kurz auf besondere Parameter eingegangen. Anschließend werden intra- und postoperative Parameter und die untersuchten medizinischen *Outcomes* vorgestellt. Dabei werden auch jeweils die geeigneten Variablen für die Multivarianzanalyse beschrieben, bevor anschließend die Ergebnisse der Multivarianzanalyse detailliert dargestellt werden.

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Demographische und anamnestische Daten

Insgesamt wurden die Daten von 103 Patient*innen der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Uniklinikums Göttingen aus Zeitraum von 2016 bis 2019 ausgewertet. Neben der Tumorresektion und einer plastischen Rekonstruktion mittels freier mikrovaskulärer Lappenplastik war ein Aufenthalt auf Intensivstation Voraussetzung, um für die Studie berücksichtigt zu werden. Von potentiell 227 Patient*innen wurden 29 ausgeschlossen, da sie die Lappenplastik nicht nach einer Tumorresektion, sondern aus anderen Gründen erhielten. Wegen unvollständiger Daten wurden weitere 95 Patient*innen ausgeschlossen.

In Tabelle 3.1 sind die demographischen Daten der Patient*innen zusammengefasst. Das Alter der Patient*innen ist Kandidat für eine multivariate Analyse für die medizinischen *Outcomes* „Transplantatkomplikationen > 24 h“ ($p = 0,11$; t-Test) und „Delir auf Intensivstation“ ($p = 0,03$; t-Test). Das Geschlecht ergab sich als relevante Variable für das medizinische *Outcome* „*flap failure* < 24 h“ ($p = 0,16$; Fisher-Test) sowie „Transplantatkomplikationen > 24 h“ ($p = 0,09$; Fisher-Test).

Tabelle 3.1: Demographische und allgemein anamnestische Daten von 103 Patient*innen, dargestellt als Median [untere Quartil – obere Quartil] bzw. Anzahl (prozentualer Anteil).

Gesamt n = 103	
Alter (Jahre)	65,5 [56,9 - 75,9]
Angegebenes Geschlecht (m/w)	62 (60,2 %)/41 (39,8 %)
BMI	24,5 [21,9 - 28,4]
Nikotinabusus	54 (52,4 %)
Alkoholabusus	25 (24,3 %)
Komorbiditäten	
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	63 (61,2 %)
davon pAVK	6 (5,4 %)
Asthma/COPD	22 (21,4 %)
Diabetes mellitus	13 (12,6 %)
Patient*innen unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmern	
OAC	6 (5,8 %); Phenprocoumon
NOAC	6 (5,8 %); 5 Rivaroxaban, 1 Apixaban
Thrombozytenaggregationshemmer	19 (18,5 %); 18 ASS, 1 ASS + Clopidogrel

m: männlich, w: weiblich, BMI: *Body mass index*, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, OAC: orale Antikoagulanzen, NOAC: neue orale Antikoagulanzen

An allgemein anamnestischen Daten wurden neben Vorerkrankungen auch erfasst, ob ein Nikotin- oder ein Alkoholabusus vorliegt. Über die Hälfte aller Patient*innen litt an Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Mit 61,2 % war dies die häufigste Komorbidität gefolgt von Lungenerkrankungen wie Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung mit 21,4 % und Diabetes mellitus mit 12,6 % (siehe Tabelle 3.1). Der Anamnesestatus Nikotinabusus wurde mittels Fisher-Test als möglicher Kandidat für eine multivariate Analyse der *Outcomes* „Delir auf Intensivstation“ ($p = 0,098$) und „Medizinische Komplikationen“ ($p = 0,11$) bestimmt. Der Anamnesestatus Alkoholabusus ergab sich zum einen als Kandidat für eine multivariate Analyse des *Outcomes* „Transplantatkomplikationen“ ($p = 0,05$; Fisher-Test), sowie für das *Outcome* „Medizinische Komplikationen“ ($p = 0,1$; Fisher-Test).

Ebenfalls wurde dokumentiert, ob Patient*innen eine orale Antikoagulation oder einen Thrombozytenaggregationshemmer eingenommen haben. Dabei stellte sich heraus, dass

etwas weniger als 1/3 der Patient*innen bereits vor der Operation medikamentös antikoaguliert wurden. Die Aufteilung der verschiedenen Antikoagulanzen zeigt Tabelle 3.1. Wie sich in der statistischen Auswertung zeigte, kam die Variable „Patient*innen unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmern“ für die Multivarianzanalyse des *Outcomes* „Medizinische Komplikationen“ in Frage ($p = 0,01$, Fisher-Test).

3.1.2 Präoperative Daten

Für die Vorbereitung der Operation erfolgte neben der Bestimmung des INR-Wertes zur Kontrolle des Gerinnungsstatus der Patient*innen auch eine Bestimmung weiterer präoperativer Laborwerte (siehe Tabelle 3.2). In der ersten statistischen Auswertung ergaben sich der präoperative Hämoglobinwert ($p = 0,02$; t-Test) und der präoperative Serumkreatininwert der Patient*innen ($p = 0,02$; t-Test) als geeignete Variablen für das *Outcome* „Delir auf Intensivstation“. Der präoperative Hämoglobinwert wurde außerdem als Kandidat für das *Outcome* „Transplantatkomplikationen > 24h“ ($p = 0,16$; t-Test) bestimmt. Des Weiteren wurde im Anästhesiegespräch der ASA-Risikostatus der Patient*innen als Maß für den körperlichen Allgemeinzustand erhoben. Der ASA-Risikostatus ist laut Mann-Whitney-U-Test eine geeignete Variable für eine multivariate Analyse für das *Outcome* „Delir auf Intensivstation“ ($p = 0,02$).

Tabelle 3.2: Präoperative Daten von 103 Patient*innen, dargestellt als Median [untere Quartil – obere Quartil] bzw. Anzahl (prozentualer Anteil).

Gesamt n = 103	
Präoperative Laborwerte	
INR	1,0 [0,9 – 1]
Hämoglobinwert (g/dl)	13,7 [12,1 - 14,6]
Hämatokritwert (%)	41,0 [36,6 - 43,6]
Thrombozytenzahl ($\times 10^9/L$)	265 [217 – 309]
Serumkreatininwert (mg/dl)	0,8 [0,7 – 1,0]
ASA-Risikostatus	
1	7 (6,8 %)
2	56 (54,3 %)
3	40 (38,8 %)
4	0

INR: *International Normalized Ratio*, ASA: American Society of Anesthesiologists

3.1.3 Intraoperative Daten

Insgesamt wurden 24 verschiedene intra- und 9 postoperative Parameter erfasst. Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf der Gabe des Katecholamins Noradrenalin zur Kreislaufstabilisierung, welches über die Parameter minimale und maximale Vasopressorlaufrate erfasst wurde. Andererseits erlauben Vitalparameter wie Pulsfrequenz, Blutdruck und MAD einen Rückschluss auf die Kreislaufsituation. Eine Übersicht für ausgewählte Parameter ist in Tabelle 3.3 zu finden, eine Gesamtübersicht der Parameter findet sich im Anhang in Tabelle A6.1. Für jede Patient*in wurden dabei für einige Parameter jeweils die minimalen und maximalen Werte im Verlauf der Operation erfasst (siehe Kapitel 2.4.5).

Tabelle 3.3: Ausgewählte intraoperativ gemessene Werte (Gesamtübersicht siehe Tabelle A6.1 im Anhang 6.1), dargestellt als Median [untere Quartil – obere Quartil] bzw. Anzahl (prozentualer Anteil).

	Gesamt n = 103
Minimalwert MAD (mmHg)	60,0 [55,5 - 64,3]
Maximalwert MAD (mmHg)	103,3 [94,2 - 111,5]
Maximale Systolische Differenz (mmHg)	60 [50 – 75]
Minimale Herzfrequenz (1/min)	50 [45 - 56,5]
Maximale Herzfrequenz (1/min)	85 [75 – 92]
Vasopressor minimal (µg/kg/min)	0,02 [0,01 - 0,03]
Vasopressor. maximal, (µg/kg/min)	0,10 [0,05 - 0,15]
Intraoperativ minimale Körpertemperatur (°C)	35,90 [35,45 - 36,3]
Kristalloide Infusionslösungen (mL/kg/h)	6,29 [4,83 - 8,05]
Kolloide Infusionslösungen (mL/kg/h)	0,82 [0,00 - 1,42]
Gabe von Erythrozytenkonzentrat(en)	21 (20,39 %)
Intraoperativ Gesamtvolumen der Infusionslösungen (mL)	5000 [4000 – 6500]
Intraoperativ Gesamtvolumen der Infusionslösungen (mL/kg/h)	7,13 [5,62 - 8,90]
Urinausscheidung (mL)	1275,00 [558,75 - 1957,5]
Urinausscheidung (mL/kg/h)	1,73 [0,85 - 2,68]
Schnitt-Naht-Zeit (min)	587,00 [486,5 – 700]
Sedierungsdauer (min)	1508,00 [1453,5 - 1572,5]
Beatmungsdauer (min)	1578,00 [1508 – 1716]
Tracheotomie	60 (58,25 %)

MAD: mittlere arterielle Druck

Bei der Auswahl der Variablen für die spätere multivariate Analyse zeigte sich zunächst, dass die maximale intraoperative Vasopressorlaufrate ($p = 0,09$; t-Test) und die intraoperative maximale Herzfrequenz ($p = 0,17$; t-Test) geeignete Kandidaten für das Outcome „Transplantatkomplikationen > 24 h“ waren. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der minimalen oder maximalen Vasopressorlaufrate und dem Outcome „flap failure < 24 h“. In Abbildung 3.1 sind die maximalen Vasopressorlaufraten für Patient*innen mit und ohne „flap failure < 24 h“ gegenübergestellt.

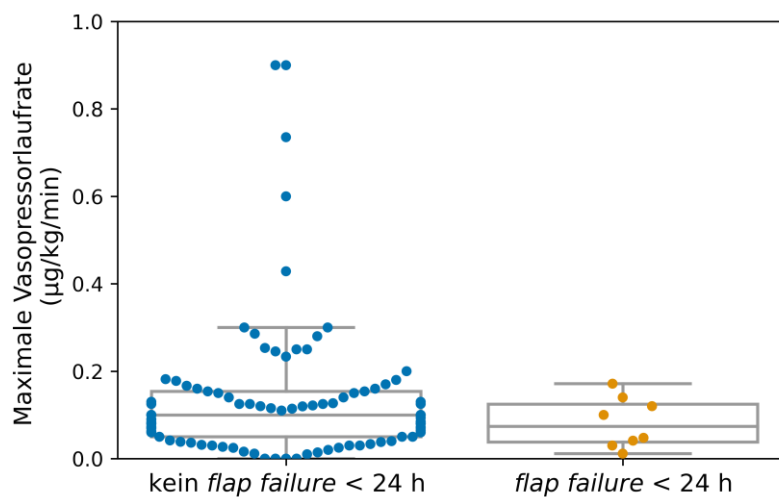


Abbildung 3.1 Maximale Vasopressorlaufrate für Patient*innen mit und ohne „flap failure < 24 h“.

Für das Outcome „Medizinische Komplikationen“ ergaben sich in der ersten statistischen Auswertung der intraoperative Maximalwert MAD ($p = 0,02$; t-Test), die intraoperative minimale Körpertemperatur ($p = 0,07$; t-Test), der intraoperative Minimalwert MAD ($p = 0,08$; t-Test) und die maximale Vasopressorlaufrate ($p = 0,15$; t-Test) als geeignete Variablen. Als geeignete Variablen für das Outcome „Delir auf Intensivstation“ ergaben sich die intraoperative minimale ($p = 0,03$; t-Test) und maximale Herzfrequenz ($p = 0,03$; t-Test). Zusätzlich wurden Parameter erfasst, die das intraoperative Volumenmanagement betreffen. Insgesamt erhielten die Patient*innen im Median 7,13 mL/kg/h Flüssigkeit, 0,82 mL/kg/h davon an kolloidalem Volumenersatzmittel. Die intraoperative Gabe von Kolloid konnte als Kandidat für eine multivariate Analyse bezüglich „Delir auf Intensivstation“ ($p = 0,01$; t-Test) und „medizinische Komplikationen“ ($p = 0,02$; t-Test) identifiziert werden. Das intraoperative Gesamtvolumen der Infusionslösungen ($p = 0,1$; t-Test) sowie die intraoperative Urinausscheidung ($p = 0,07$, t-Test) wurden als Kandidaten für die Multivariatanalyse für das Outcome „medizinische Komplikationen“ bestimmt. Die

intraoperative Gabe von Erythrozytenkonzentrat(en) wurde in der ersten statistischen Analyse mittels Fisher Test sowohl für das *Outcome* „Delir auf Intensivstation“ ($p = 0,01$, Fisher-Test) als auch „medizinische Komplikationen“ ($p = 0,01$, Fisher-Test) als geeignete Variable ermittelt. Die Variable Tracheotomie ($p = 0,01$; Fisher-Test) kam für die multivariate Analyse des *Outcomes* „Delir auf Intensivstation“ in Frage.

Die Beatmungsdauer ($p = 0,07$; t-Test) und die Sedierungsdauer ($p = 0,07$; t-Test) ergaben sich als relevante Variablen für die Multivarianzanalyse für das *Outcome* „*flap failure* < 24 h“. Die Beatmungsdauer war ebenfalls ein geeigneter Kandidat für die multivariaten Analysen für die *Outcomes* „Delir auf Intensivstation“ ($p = 0,06$; t-Test) und „medizinische Komplikationen“ ($p = 0,01$; t-Test). Die Sedierungsdauer wurde ebenfalls als Kandidat für eine multivariate Analyse für das *Outcome* „Medizinische Komplikationen“ ($p = 0,03$; t-Test) identifiziert. Die Schnitt-Naht-Zeit konnte in der ersten statistischen Analyse als Kandidat für „Delir auf Intensivstation“ ($p = 0,06$; t-Test) sowie „Medizinische Komplikationen“ ($p = 0,02$; t-Test) identifiziert werden.

3.1.4 Postoperative Daten

Der Zustand der Patient*innen nach der Operation wurde über medizinische *Scores* erfasst (siehe Tabelle 3.4). Postoperative Werte, die sich als Variablen für eine spätere multivariate Analyse eigneten, waren zum einen die Gabe von Schleifendiuretika auf Intensivstation, welche sich gemäß dem Fisher-Test als Variable für das *Outcome* „Delir auf Intensivstation“

Tabelle 3.4: Postoperative erfasste Daten, dargestellt als Median [untere Quartil – obere Quartil] bzw. Anzahl (prozentualer Anteil).

	Gesamt n = 103
SAPS II	54 [48 – 59]
SOFA- <i>Score</i> bei Aufnahme	9 [7 - 9,5]
Maximaler SOFA- <i>Score</i> während des Aufenthaltes auf Intensivstation	9 [8 – 10]
Verweildauer auf Intensivstation (Tage)	1 [1 – 2]
Flüssigkeitsbilanz Tag null (mL)	+1224,00 [505,5 - 2000,5]
Flüssigkeitsbilanz Tag eins (mL)	+862,00 [237,5 - 2106,5]
Schleifendiuretika auf Intensivstation	26 (25,24 %)
Zeit OP-Ende bis AC-Start (min)	374,50 [263,5 – 480]
Gesamtaufenthaltsdauer (Tage)	18,00 [12 - 28,5]

SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score II*, SOFA-*Score*: *Sequential Organ Failure Assessment-Score*,

OP-Ende: Operationsende, AC: Antikoagulation

($p = 0,01$) und „medizinische Komplikationen“ ($p = 0,08$) identifizieren ließen. Zusätzlich wurden für das *Outcome* „Delir auf Intensivstation“ die Flüssigkeitsbilanz des ersten postoperativen Tages ($p = 0,01$, t-Test) und der SAPS II ($p = 0,05$, Mann-Whitney-U-Test) als geeignete Variablen ermittelt.

3.1.5 Medizinische Komplikationen

Für die statistische Auswertung wurden die erfassten medizinischen Komplikationen in vier Kategorien zusammengefasst: „*flap failure* < 24h“ postoperativ: Eine erneute Revisionsoperation in den ersten 24 Stunden, aufgrund des Verdachts, dass eine Minderperfusion, ein partielles oder ein vollständiges Versagen der Lappenplastik besteht; „Transplantatkomplikationen >24 h“ postoperativ (dies umfasst Minderperfusion, Wundinfektionen, Hämatome, Revisionsoperation und andere Komplikationen wie Horner-Syndrom und Wunddehiszenzen); das Auftreten von einem „Delir auf Intensivstation“ und sonstige „medizinische Komplikationen“, wie beispielsweise Lungenembolien, Pneumonien oder tiefe Beinvenenthrombosen. Eine Übersicht der medizinischen *Outcomes* ist in Tabelle 3.5 zu finden.

Tabelle 3.5: Medizinische *Outcomes* dargestellt als Anzahl (prozentualer Anteil)

Gesamt n = 103	
<i>flap failure</i> <24 h	8 (7,8 %)
Transplantatkomplikationen >24 h	22 (21,4 %) davon 11 (10,7 %) mit ≥ 2
Minderperfusion/Wundinfektion	9 (8,7 %)
Hämatom	6 (5,8 %)
Revisionsoperation >24 h	19 (18,5 %)
Andere	3 (2,9 %)
Delir auf Intensivstation	12 (11,7 %)
Sonstige medizinische Komplikationen	44 (42,7 %) davon 9 (8,7 %) mit ≥ 2
Hirnfarkt	1 (1,0 %)
Pneumonie	8 (7,8 %)
Lungenembolie	10 (9,7 %)
Akutes Nierenversagen	1 (1,0 %)
Tiefe Beinvenenthrombose	2 (1,9 %)
Delir auf Normalstation	3 (2,9 %)
Wiederaufnahme auf Intensivstation	7 (6,8 %)
Andere (z.B. Ileus, Harnwegsinfekt)	23 (22,3 %)

3.2 Multivarianzanalyse

Um Einflussfaktoren auf das Therapieergebnis bei Lappenplastiken nach Tumorresektion, insbesondere den Einfluss der Gabe von Katecholaminen, in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie zu quantifizieren, wurde eine Multivarianzanalyse durchgeführt. Dazu wurden zuerst, wie oben beschrieben, geeignete Variablen für die Multivarianzanalyse identifiziert. Wurde im ersten Schritt ein Signifikanzwert $p < 0,2$ (bzw. $p < 0,1$) ermittelt, konnten diese Variablen danach in einer multivariaten Analyse weiter auf ihren Einfluss auf die medizinischen *Outcomes* getestet werden.

Für die Multivarianzanalyse wurden jeweils das Vorhandensein oder die Abwesenheit der entsprechenden medizinischen *Outcomes* – „*flap failure* < 24 h“, „Transplantatkomplikationen > 24 h“, „Delir auf Intensivstation“ und „medizinische Komplikationen“ – miteinander verglichen:

3.2.1 *flap failure* < 24 h

Für die multivariate Analyse des *Outcomes* „*flap failure* < 24 h“ ergaben sich Geschlecht ($p = 0,16$; Fisher-Test), Sedierungsdauer ($p = 0,07$; t-Test) und Beatmungsdauer ($p = 0,07$; t-Test) als geeignete Variablen. Die Ergebnisse der Multivarianzanalyse sind in Tabelle 3.6 zusammengefasst. Statistisch zeigt sich sowohl an den *Odds Ratios*, wie auch den p-Werten $> 0,05$, dass die getesteten Variablen Geschlecht, Beatmungsdauer und Sedierungsdauer keinen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines „*flap failure* < 24 h“ hatten.

Tabelle 3.6: Ergebnisse der Multivarianzanalyse für das *Outcome* „*flap failure* < 24 h“

	<i>Odds Ratio</i>	Unt. KG	Ob. KG	<i>p</i>
Geschlecht	2,4018	0,52410	11,0069	0,26
Sedierungsdauer	0,9998	0,9977	1,0019	0,86
Beatmungsdauer	0,9998	0,9983	1,0013	0,82

Unt. KG: Untere Konfidenzgrenze (95 %), Ob. KG: Obere Konfidenzgrenze (95 %)

3.2.2 Transplantatkomplikationen >24 h

Als geeignete Variablen für die multivariable Analyse für das *Outcome* „Transplantatkomplikationen > 24 h“ ergaben sich Alter ($p = 0,11$; t-Test), Geschlecht ($p = 0,09$, Fisher-Test), Alkoholabusus ($p = 0,05$; Fisher-Test), präoperativer Hämoglobinwert ($p = 0,16$; t-Test), intraoperative maximale Vasopressorlauftrate ($p = 0,09$; t-Test) und die intraoperative maximale Herzfrequenz ($p = 0,17$; t-Test). Die Ergebnisse der Multivarianzanalyse sind in Tabelle 3.7 zusammengefasst.

Tabelle 3.7: Ergebnisse der Multivarianzanalyse für das *Outcome* „Transplantatkomplikationen > 24 h“

	<i>Odds Ratio</i>	Unt. KG	Ob. KG	p
Alter	1,0388	0,9992	1,0799	0,055
Geschlecht	1,5709	0,5256	4,6950	0,42
Alkoholabusus	0,2416	0,0466	1,2522	0,09
Hämoglobinwert, präoperativ	1,1732	0,9351	1,4718	0,17
Maximale Vasopressorlauftrate .	0,6249	0,1070	3,6481	0,60
Intraoperativ maximale Herzfrequenz	0,9818	0,9380	1,0276	0,43

Unt. KG: Untere Konfidenzgrenze (95 %), Ob. KG: Obere Konfidenzgrenze (95 %)

Wie man den Signifikanzwerten p und den *Odds Ratios* entnehmen kann, zeigt sich statistisch kein signifikanter Einfluss der getesteten Variablen auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von „Transplantatkomplikationen >24 h“, da alle p -Werte größer als das Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ waren, wobei die Variable Alter nur knapp außerhalb des gewählten Grenzwerts liegt. Es konnte also auch für spätere Transplantatkomplikationen kein statistischer Einfluss der Vasopressorlauftrate nachgewiesen werden. Die maximalen Vasopressorlauftraten für Patient*innen mit und ohne „Transplantatkomplikationen > 24 h“ sind in Abbildung 3.2 gegenübergestellt.

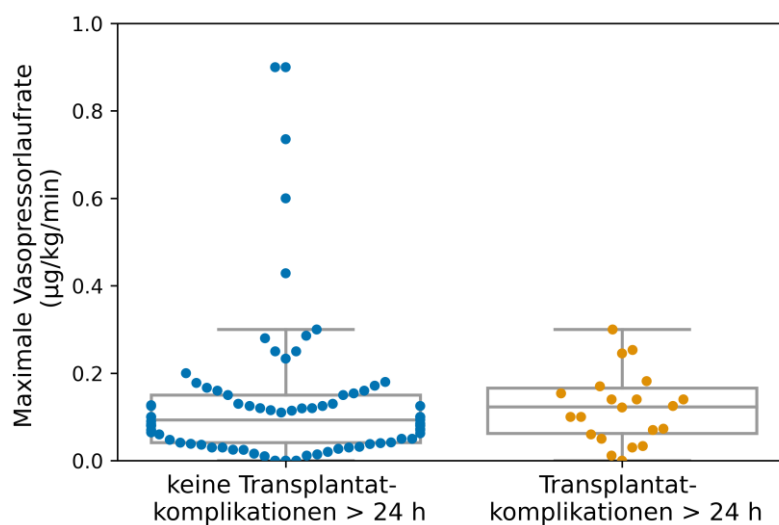


Abbildung 3.1 Maximale Vasopressorlauftrate für Patient*innen mit und ohne „Transplantatkomplikationen > 24 h“.

3.2.3 Delir auf Intensivstation

Aufgrund der geringen Anzahl an Patient*innen, die ein Delir auf Intensivstation entwickelten und der hohen Anzahl an möglichen Variablen, wurden hier nur Variablen mit $p < 0,1$ verwendet, um die Anzahl der Variablen in der multivariaten Analyse zu reduzieren. Für das medizinische *Outcome* „Delir auf Intensivstation“ wurden folgende Variablen als Kandidaten für die Multivarianzanalyse ermittelt: Alter ($p = 0,03$; t-Test), Nikotinabusus ($p = 0,098$, Fisher-Test), präoperativer Hämoglobinwert ($p = 0,016$; t-Test), präoperativer Serumkreatininwert ($p = 0,017$, t-Test), ASA-Risikostatus ($p = 0,02$; Mann-Whitney-U-Test), intraoperativ minimale Herzfrequenz ($p = 0,03$; t-Test), intraoperativ maximale Herzfrequenz ($p = 0,03$; t-Test), Menge an kolloidaler intraoperativ verabreichter Flüssigkeit ($p = 0,007$; t-Test), intraoperativ Gabe von Erythrozytenkonzentraten ($p = 0,002$; Fisher-Test), Schnitt-Naht-Zeit ($p = 0,06$; t-Test) Beatmungsdauer ($p = 0,06$; t-Test), SAPS II ($p = 0,05$, Mann-Whitney-U-Test), Gabe von Schleifendiuretika auf Intensivstation ($p = 0,0005$, Fisher-Test) und Flüssigkeitsbilanz an Tag 1 ($p = 0,01$; t-Test).

Die Ergebnisse der Multivarianzanalyse sind in Tabelle 3.8 zusammengefasst. Die multivariate Analyse ergab, dass Patient*innen, die auf Intensivstation Schleifendiuretika erhielten, mit höherer Wahrscheinlichkeit ein Delir auf Intensivstation entwickelten (*Odds Ratio* = 81,904; $p = 0,047$). Dabei entwickelten in der untersuchten Patient*innenkohorte 31 % der Patient*innen, die Schleifendiuretika bekamen, ein Delir auf Intensivstation. Im

Gegensatz dazu entwickelten nur 4 % der Patient*innen, die keine Schleifendiuretika bekamen, ein Delir auf Intensivstation. Die weiteren untersuchten Variablen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Delirs auf Intensivstation.

Tabelle 3.8: Ergebnisse der Multivarianzanalyse für das Outcome „Delir auf Intensivstation“
Ergebnisse mit $p < 0,05$ sind hellblau hervorgehoben.

	<i>Odds Ratio</i>	Unt. KG	Ob. KG	p
Alter	0,694	0,471566	1	0,06
Nikotinabusus	1037	0,66	1627085	0,06
Hämoglobinwert, präoperativ	1,322	0,8799	2	0,18
Serumkreatininwert, präoperativ	1,413	0,2460	8	0,70
ASA-Risikostatus	0,196	0,0104	4	0,28
Intraoperativ minimale Herzfrequenz	0,925	0,7549	1	0,45
Intraoperativ maximale Herzfrequenz	0,972	0,8101	1	0,76
Intraoperativ Kolloidale Flüssigkeit	1,156	0,3368	4	0,82
Intraoperativ Gabe von Erythrozytenkonzentrat(en)	62,359	0,7557	5146	0,07
Schnitt-Naht-Zeit	0,999	0,9887	1	0,84
Beatmungsdauer	0,999	0,9981	1	0,08
SAPS II	1,102	0,8995	1	0,35
Schleifendiuretika auf ITS	81,904	1,0679	6282	0,047
Bilanz an Tag 1	1,000	0,9990	1	0,68

Unt. KG: Untere Konfidenzgrenze (95 %), Ob. KG: Obere Konfidenzgrenze (95 %), ASA: American Society of Anesthesiologists, SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score II*, ITS: Intensivstation

3.2.4 Medizinische Komplikationen

Für medizinische Komplikationen konnten Nikotinabusus ($p = 0,11$; Fisher-Test), Alkoholabusus ($p = 0,10$; Fisher-Test), Patient*innen unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmern ($p = 0,01$; Fisher-Test), Tracheotomie ($p = 0,0006$; Fisher-Test), intraoperativ minimale Körpertemperatur ($p = 0,07$; t-Test), maximale Vasopressorlaufrate ($p = 0,15$; t-Test), intraoperativ Minimalwert MAD ($p = 0,08$; t-Test), intraoperativ Maximalwert MAD ($p = 0,02$; t-Test), Gabe kolloidaler Flüssigkeit ($p = 0,02$; t-Test), intraoperativ Gesamtvolumen der Infusionslösungen ($p = 0,099$; t-Test),

intraoperativ Urinausscheidung ($p = 0,08$, t-Test), Schnitt-Naht-Zeit ($p = 0,02$; t-Test), Sedierungsdauer ($p = 0,03$; t-Test), Beatmungsdauer ($p = 0,008$; t-Test) und die Gabe von Schleifendiuretika auf Intensivstation ($p = 0,08$; Fisher-Test) als geeignete Variable für eine multivariate Analyse identifiziert werden. Die Ergebnisse der Multivarianzanalyse sind in Tabelle 3.9 zusammengefasst.

Tabelle 3.9: Ergebnisse der Multivarianzanalyse für das Outcome „Medizinische Komplikationen“, Ergebnisse mit $p < 0,05$ sind hellblau hervorgehoben.

	<i>Odds Ratio</i>	Unt. KG	Ob. KG	p
Nikotinabusus	0,8455	0,2305	3,1013	0,80
Alkoholabusus	1,4211	0,3478	5,8056	0,62
Patienten unter oraler AK/TAH	8,3019	2,1639	31,8513	0,002
Tracheotomie	4,6618	1,2056	18,0259	0,026
Intraoperativ minimale Körpertemperatur	4,1890	1,4812	11,8470	0,0069
Maximale Vasopressorlauftrate	0,3710	0,0647	2,1294	0,27
Intraoperativ Minimalwert MAD	1,0262	0,9355	1,1257	0,58
Intraoperativ Maximalwert MAD	1,0537	1,0106	1,0987	0,014
Intraoperativ kolloide Infusionslösungen	0,8309	0,5269	1,3102	0,43
intraoperative Gesamtvolumen der Infusionslösungen	1,0002	0,9997	1,0007	0,50
Intraoperativ Urinausscheidung	0,9992	0,9984	1,0000	0,052
Schnitt-Naht-Zeit	1,0010	0,9965	1,0055	0,68
Sedierungsdauer	1,0016	0,9986	1,0048	0,30
Beatmungsdauer	0,9982	0,9958	1,0007	0,15
Schleifendiuretika auf ITS	1,9424	0,4701	8,0254	0,36

Unt. KG: Untere Konfidenzgrenze (95 %), Ob. KG: Obere Konfidenzgrenze (95 %), AK: Antikoagulation, TAH: Thrombozytenaggregationshemmern, MAD: mittlere arterielle Druck, ITS: Intensivstation

Wie die *Odds Ratio* der multivariaten Analyse zeigt, entwickelten Patient*innen mit höherer Wahrscheinlichkeit medizinische Komplikationen, wenn sie oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmer (*Odds Ratio* = 8,3; $p = 0,002$) erhielten. So entwickelten 61 % der Patient*innen, die unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmern standen, eine medizinische Komplikation. Im Gegensatz dazu wurde nur für 35 % der Patient*innen ohne diese Medikation eine medizinische Komplikation erfasst. Außerdem zeigte sich, dass die Patient*innen mit höherer Wahrscheinlichkeit eine medizinische Komplikation entwickelten, wenn eine Tracheotomie vorgenommen wurde (*Odds Ratio* = 4,7; $p = 0,026$). 57 % der Patient*innen mit und 23 % der Patient*innen ohne Tracheotomie entwickelten eine medizinische Komplikation. Zudem konnte ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von „Medizinischen Komplikationen“ sowie der intraoperativ gemessenen minimalen Körpertemperatur (*Odds Ratio* = 4,2; $p = 0,0069$) und dem maximalen arteriellen Mitteldruck (*Odds Ratio* = 1,05; $p = 0,014$) nachgewiesen werden.

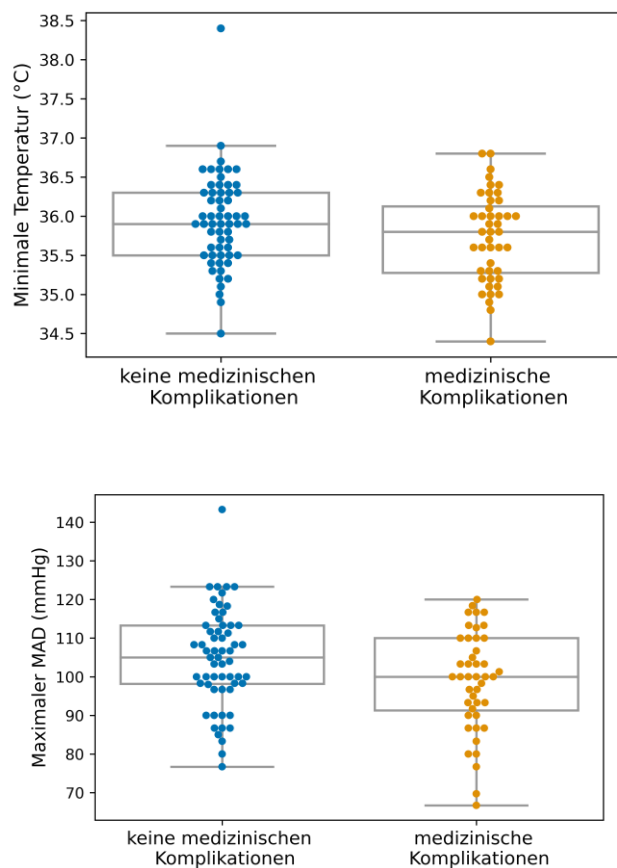


Abbildung 3.3 Minimale intraoperative Temperatur (oben) und maximaler Mittelarterieller Druck (unten) für Patient*innen mit und ohne „medizinische Komplikationen“.

In Abbildung 3.3 ist die intraoperativ gemessene minimale Körpertemperatur und der minimale MAD für Patient*innen mit und ohne das Outcome „Medizinischen Komplikationen“ gegenübergestellt. Für die anderen getesteten Variablen konnte, wie die *Odds Ratios* und p -Werte zeigen, in dieser Stichprobe kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

4 Diskussion

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurde untersucht, ob es einen nachweisbaren Zusammenhang zwischen der intraoperativen Gabe von Katecholaminen, speziell Noradrenalin, als Vasopressoren auf den Erfolg von freien Lappentransplantaten nach einer Tumoroperation im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich gibt. Dazu wurden die Daten von 103 Patient*innen ausgewertet, die in der Universitätsmedizin Göttingen zwischen 2016 und 2019 operiert und behandelt wurden. Dabei wurden neben den Operationsprotokollen auch die Daten aus der anschließenden intensivmedizinischen Betreuung ausgewertet, um mögliche Zusammenhänge zwischen der Gabe von intraoperativen Katecholaminen und dem medizinischen *Outcome* zu entdecken. Die statistische Auswertung erfolgte mit einer multivariaten Analyse mit den 4 *Outcome*-Variablen „*flap failure* < 24h“ (erneute Revisionsoperation in den ersten 24 Stunden), „Transplantatkomplikationen > 24 h“ (dies umfasst Minderperfusion, Wundinfektionen, Hämatome, Revisionsoperationen und andere Komplikationen wie Horner-Syndrom und Wunddehiszenzen), „Delir auf Intensivstation“ sowie „medizinische Komplikationen“ (beispielsweise Lungenembolien, Pneumonien oder tiefe Beinvenenthrombosen).

4.1 Einfluss der Gabe von Katecholaminen

In der multivariaten Analyse konnte kein Zusammenhang zwischen der Gabe von Katecholaminen und den vier gewählten *Outcome*-Variablen festgestellt werden. Für die multivariate Analyse bezüglich „*flap failure* < 24 h“ und „Delir auf Intensivstation“ ergab sich die Gabe von Katecholaminen mit $p > 0,2$ nicht als Kandidat für eine multivariate Analyse. Für die beiden *Outcome*-Variablen „Transplantatkomplikationen > 24 h“ (*Odds Ratio* = 0,6249; $p = 0,6$) und „medizinische Komplikationen“ (*Odds Ratio* = 0,371; $p = 0,27$) wurde die Variable maximale Vasopressorlaufrate in der multivariaten Analyse eingeschlossen, dabei zeigte sich in diesem Patient*innenpool jedoch kein statistischer Zusammenhang.

Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen mehrerer internationaler Studien. So erschien 2019 eine Meta-Analyse von Goh et al. (2019), welches den Einsatz von Vasopressoren und das Outcome von verschiedenen mikrochirurgischen Lappenplastiken untersucht. Im Gegensatz zu unserer Studie wurde hier allerdings nicht die tatsächliche Vasopressorlaufrate, sondern nur „Vasopressoreinsatz“ und „kein Vasopressoreinsatz“ verglichen. Es zeigte sich in diesem Review, spezifisch für die Rekonstruktion im Kopf-Hals-

Bereich, dass Vasopressoren die Inzidenz von Lappenversagen oder Lappenkomplikationen nicht signifikant beeinflussen. Zusätzlich wurde in fast allen in dieser Meta-Analyse diskutierten Studien gezeigt, dass der Einsatz von Vasopressoren keinen negativen Einfluss auf den Erfolg der Lappenplastik hat. Zu demselben Ergebnis kam ein Review von Swanson et al. (2016), welches sich ausschließlich auf den intraoperativen Gebrauch von Vasopressoren in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie konzentrierte. Hier wurde in einer Meta-Analyse von vier Studien gezeigt, dass die intraoperative Gabe von Vasopressoren keinen Einfluss auf mikrochirurgische Eingriffe hatte. Allerdings wurde, wie schon bei Goh et al., nur qualitativ zwischen „Vasopressorgabe“ und „keiner Vasopressorgabe“ unterschieden. Auch in einem kürzlich veröffentlichten Review-Artikel von Naik et al. (2020) über die intraoperative Sicherheit von Vasopressoren im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Verwendung von Vasopressoren und dem Versagen eines freien Lappens, dem Auftreten einer Pedikelthrombose oder anderen Lappenkomplikationen nachgewiesen werden. Dabei ist anzumerken, dass in diesen Studien nur vereinzelt Studien analysiert wurden, in denen, wie in dieser Dissertation, der Einsatz von Noradrenalin im Fokus stand, sondern hauptsächlich andere Katecholamine untersucht wurden.

Wenn man die unterschiedlichen Katecholamine differenziert betrachten möchte, finden sich mehrere retrospektive Studien, die ebenfalls den Effekt von Noradrenalin auf freie Lappentransplantate untersuchen und deren Ergebnisse mit unseren Beobachtungen übereinstimmen. So konnten Rose et al. (2016) in einer retrospektiven Studie in England mit einem Patient*innenpool von 123 Patient*innen ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Noradrenalin und dem Erfolg von freien Lappenplastiken im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich herstellen. Allerdings wurden in der Studie – im Gegensatz zu dieser Dissertation – auch Patient*innen berücksichtigt, bei denen die Lappenplastik nicht nach einer Tumoresektion erfolgt. Dadurch ist davon auszugehen, dass unser Patient*innenpool homogener ist. Auch in einer retrospektiven Studie von Anker et al. (2018), die freie Lappentransplantate außerhalb des Mund-Kiefer-Gesichtsbereichs untersucht, konnte kein Einfluss von Noradrenalin auf den Erfolg von freien Lappentransplantaten zur Brustrekonstruktion gefunden werden.

Zusammenfassend lässt sich auf Grundlage unserer Ergebnisse und der internationalen Studienlage die Schlussfolgerung ziehen, dass die intraoperative Gabe von Katecholaminen in dem aktuell gebräuchlichen Rahmen keinen negativen Einfluss auf den Erfolg von freien Lappenplastiken nach einer Tumoresektion im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich hat. Dabei ist

zu bedenken, dass in dieser Studie jeweils die maximale Vasopressorlauftrate für die jeweiligen Patient*innen erfasst und statistisch ausgewertet wurde. Es lässt sich also keine Aussage über eine Dosisabhängigkeit treffen, insbesondere, da diese jeweils auf das Körpergewicht der Patient*innen angepasst werden muss. Mit den Ergebnissen dieser Arbeit übereinstimmend kommt auch die Deutschsprachige Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie der peripheren Nerven und Gefäße (DAM) in ihrem Positionspapier zu perioperativem Management in der Mikrochirurgie zu der Empfehlung:

„[...] dass intraoperativ eingesetzte Katecholamine keinen negativen Einfluss auf die Überlebensrate von Lappenplastiken oder auf die Re-Operationsrate sowie medizinische Komplikationen haben.“ (Kremer et al. 2016)

In der Literatur werden verschiedene Erklärungsansätze geboten, wieso Vasopressoren keinen negativen Einfluss auf freie Lappenplastiken haben. Eine verbreitete Erklärung (Swanson et al. 2016; Goh et al. 2019; Naik et al. 2020) beruht auf einer Studie von Massey und Gupta (2007), welche am Schweinemodell die Effekte von Phenylephrin und Adrenalin auf freie Lappen untersucht haben. Dabei konnten sie nachweisen, dass Adrenalin sowohl den Blutfluss im Gefäßstiel des freien Lappens als auch die mikrovaskuläre Durchblutung erhöhte. Allerdings ist unklar, inwiefern sich diese Erklärung auf Noradrenalin übertragen lässt, da Adrenalin neben den α -Rezeptoren der Gefäße – die durch Noradrenalin aktiviert werden – auch noch β_1 - und β_2 -Rezeptoren aktiviert (Thiel und Roewer 2009; Czerner und Zwißler 2019). Außerdem handelte es sich um einen so genannten VRAM-*Flap* (Vertical Rectus Abdominis *Flap*), bzw. ein myokutanen Transplantat, das vor allem zur Brustrekonstruktion nach Ablatio mammae genutzt wird. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei dem am häufigsten nach Tumorsektionen im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich eingesetztem Transplantat, dem Radialis-Transplantat, um ein faziokutanen Transplantat (Pohlenz et al. 2007; Heiland et al. 2012).

Eine andere Theorie ist, dass durch den Gebrauch von Vasopressoren, die durch Vasokonstriktion den Kreislauf stabil halten, intraoperativ weniger Volumen eingesetzt wird (Goh et al. 2019; Naik et al. 2020). Dieser Effekt hat nach aktuellem Stand der Literatur einen Einfluss auf das *Outcome* von freien mikrovaskulären Transplantaten (Kremer et al. 2016; Goh et al. 2019; Naik et al. 2020). Deswegen wurde bei der Datenerhebung ebenfalls Volumengabe und Volumenmanagement erfasst. Eine detaillierte Analyse dieser Daten findet sich in der aktuell noch unveröffentlichten Dissertation von Jana Dieke (Dieke).

Interessanterweise zeigte sich in der multivariaten Analyse, dass keiner der erfassten Parameter in unserer Patient*innenkohorte einen Einfluss auf die *Outcomes* „*flap*

failure < 24 h“ und „Transplantatkomplikationen > 24 h“ hatte. Einige der in dieser Arbeit zunächst als Kandidaten identifizierten Parameter stimmen mit den von Sanati-Mehrizy et al. (2016) ermittelten Risikofaktoren für ein *flap failure* überein. Möglicherweise war die Anzahl der in dieser Dissertation untersuchten Patient*innen zu gering um einen signifikanten Einfluss nachzuweisen.

4.2 Auftreten eines Delirs auf Intensivstation

In der multivariaten Analyse konnte ein statistischer Zusammenhang zwischen der Gabe von Schleifendiuretika und dem Auftreten des *Outcomes* „Delir auf Intensivstation“ (*Odds Ratio* = 81,9; $p = 0,047$) nachgewiesen werden. Schleifendiuretika haben wegen ihrer anticholinergen Wirkung einen bekannten Einfluss auf die Entwicklung eines Delirs und sind seit einigen Jahren als leicht Delir induzierende Medikamente bekannt (Ancelin et al. 2006). Ein weiterer, gut untersuchter, bekannter Risikofaktor für die Entwicklung eines postoperativen Delirs ist das Alter der Patient*innen (Marcantonio 1994; Gallinat et al. 1999). Das Alter der Patient*innen wurde in unserer Studie jedoch nicht als Risikofaktor für das Auftreten eines Delirs ermittelt ($p = 0,6$). Dies könnte daran liegen, dass unsere Stichprobe nicht ausreichend groß genug war, da in unserem Patient*innenpool nur bei 12 Patient*innen (11,7 %) ein Delir aufgetreten ist. Zusätzlich ergab die erste statistische Auswertung für dieses *Outcome* sehr viele potentielle Einflussfaktoren, so dass sogar der Grenzwert von $p < 0,2$ auf $p < 0,1$ gesenkt werden musste. Trotzdem ist das Verhältnis von Variablen zu Patient*innen für dieses *Outcome* für unseren Patient*innenpool sehr ungünstig (siehe auch Kapitel 4.4), so dass es schwierig ist, klare Aussagen aus diesem Ergebnis abzuleiten.

4.3 Auftreten von medizinischen Komplikationen

Alle anderen Komplikationen außer dem Auftreten eines Delirs, die nicht die Lappenplastik betrafen, wurden unter der Kategorie „medizinische Komplikationen“ zusammengefasst. Mit 44 Patient*innen (42,7 %, davon 9 Patient*innen mit mehreren Komplikationen) trat dieses *Outcome* mit Abstand am häufigsten auf. Das *Outcome* umfasst sehr viele verschiedene medizinische Ereignisse, die häufigsten Komplikationen waren dabei thromboembolische Ereignisse. So trat bei zehn Patient*innen eine Lungenembolie auf, bei zwei weiteren Patient*innen kam es zu einer tiefen Beinvenenthrombose. Es ist bekannt, dass das Risiko für venöse Thromboembolien nach Operationen durch die Operationsdauer erhöht wird (Kim et al. 2015). Die hier untersuchten Operationen waren mit einer Mediandauer von 587 [486,5 – 700] Minuten sehr lang. Diese lange Operationsdauer könnte eine mögliche

Erklärung für die beobachteten thromboembolischen Ereignisse sein. Zwar wurde kein direkter statistischer Zusammenhang mit der Operationsdauer in unserem Datensatz beobachtet, allerdings waren selbst die schnellsten erfassten Operationen mit mehreren Stunden immer noch sehr lang.

Wie sich in der statistischen Auswertung zeigte, hatten Patient*innen, die bereits vor ihrer Operation mit oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmern therapiert wurden, ein erhöhtes Risiko für medizinische Komplikationen (*Odds Ratio* = 8,3; $p = 0,002$). Dies stimmt mit dem Stand der medizinischen Forschung überein (Douketis et al. 2008; Douketis et al. 2012). Aufgrund der beobachteten Häufung von thromboembolischen Ereignissen unter den medizinischen Komplikationen ist es naheliegend hier einen Zusammenhang zu vermuten, insbesondere, da eine Unterbrechung von antikoagulativer Medikation das Risiko von Thromboembolien erhöhen kann (Kearon und Hirsh 1997). Allerdings lässt sich diese Vermutung aufgrund der hier erhobenen Datengrundlage weder widerlegen noch bestätigen, da verschiedene medizinische Komplikationen zusammen erfasst wurden. Im Allgemeinen ist bekannt, dass antikoagulative und thrombozytenaggregationshemmende Medikamente das Risiko für medizinische Komplikationen erhöhen (Douketis et al. 2008; Douketis et al. 2012). Aufgrund der komplexen Wirkmechanismen dieser Medikamente sind auch die Nebenwirkungen sehr komplex, so dass eine einfache kausale Erklärung hier nicht möglich ist.

Es ergab sich ebenfalls ein statistischer Zusammenhang zwischen dem *Outcome* „medizinische Komplikationen“ und der Variable Tracheotomie (*Odds Ratio* = 4,66; $p = 0,026$). Da eine Tracheotomie selbst einen medizinischen Eingriff darstellt, kann es natürlich auch durch die Tracheotomie zu medizinischen Komplikationen kommen (Baumann et al. 2010). Bei Patient*innen, die eine Tumoreroperation erhalten, ist eine Tracheotomie besonders häufig indiziert (Bardenheuer et al. 1997; Eufinger et al. 2012; Rex et al. 2019). Entsprechend wurde bei 58,25 % der hier untersuchten Patient*innen eine Tracheotomie durchgeführt. Ob eine Tracheotomie durchgeführt wird, hängt unter anderem von der Lage des Tumors und dem Allgemeinzustand der Patient*innen ab (Bardenheuer et al. 1997; Eufinger et al. 2012; Rex et al. 2019). Die beobachteten Zusammenhänge lassen sich allerdings nicht durch den schlechteren Allgemeinzustand der Patient*innen mit Tracheotomie zu erklären, da sich dieser Effekt dann auch im ASA-Risikostatus und SAPS II als Maß für den Allgemeinzustand widerspiegeln würde. Da hier kein Zusammenhang mit „medizinischen Komplikationen“ gefunden wurde, ist diese Erklärung also unwahrscheinlich. Dieses Argument lässt sich auch auf die anderen Parameter ausweiten, für

die ein signifikanter Einfluss auf das Auftreten von medizinischen Komplikationen gefunden wurde, wie antikoagulative/thrombozytenaggregationshemmende Therapie oder die minimale intraoperative Körpertemperatur.

Die minimale intraoperative Körpertemperatur konnte ebenfalls als weiterer Einflussfaktor für das *Outcome* „medizinische Komplikationen“ identifiziert werden (*Odds Ratio* = 4,19; $p = 0,0069$). Tatsächlich ist gut untersucht, dass eine perioperative Hypothermie die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von medizinischen Komplikationen erhöht (Kremer et al. 2016; Bräuer 2019; NICE 2020). Außerdem steigt, wenn die Patient*innen eine Hypothermie haben, das Risiko für infektiöse Komplikationen (Kurz et al. 1996), welche ebenfalls statistisch in dem *Outcome* „Medizinische Komplikationen“ erfasst wurden. Dabei ist anzumerken, dass in dieser Studie nicht das Auftreten einer Hypothermie (Auftreten einer Körpertemperatur < 36 °C) sondern die minimale intraoperative Körpertemperatur erfasst wurde. Der Median der intraoperativen minimalen Körpertemperatur lag dabei mit $35,9$ °C im leicht hypothermen Bereich, sodass der Zusammenhang mit einer Hypothermie wahrscheinlich ist. Das Risiko für eine Hypothermie steigt dabei mit der Operationsdauer und ist besonders relevant bei Operationen, die länger als zwei Stunden dauern (Torossian et al. 2019). Aufgrund der Länge der hier untersuchten Operationen von ca. 10 Stunden im Median ist also ein häufiges Auftreten von Hypothermie zu erwarten.

Zudem zeigte sich, dass der intraoperative Maximalwert MAD in unserem Patient*innenstamm einen Einfluss auf die Entstehung von „medizinischen Komplikationen“ hatte (*Odds Ratio* = 1,05; $p = 0,014$). Patienten mit medizinischen Komplikationen hatten dabei im Median einen leicht geringeren Maximalwert MAD. Diese Beobachtung deckt sich mit Studien, die zeigen konnten, dass ein niedriger arterieller Druck statistisch mit mehr Komplikationen zusammenhängt (Charlson et al. 1990; Monk et al. 2016). So fanden Monk et al. in ihrer retrospektiven Untersuchung von 18.756 Patient*innen, welche zwischen 2002 und 2008 in amerikanischen Militärkrankenhäusern operiert wurden, eine niedrigere 30 Tage Überlebenschance bei Patient*innen mit niedrigerem intraoperativem MAD (Monk et al. 2016). Allerdings ist dabei zu bemerken, dass in unserem Fall die *Odds Ratio* nur wenig größer als eins ist, also nur ein schwacher, wenn auch statistisch signifikanter, Einfluss beobachtet wurde.

Das *Outcome* „medizinische Komplikationen“ umfasst sehr verschiedene medizinische Ereignisse. Es wurde beim Studiendesign angesichts der Größe des Patient*innenpools und des Fokus der Studie auf spezifische Komplikationen bei Lappentransplantation bewusst weit gefasst. Dadurch wird allerdings im Detail eine kausale Erklärung einzelner

Zusammenhänge erschwert, da nicht eindeutig bestimmt werden kann, welche Art von Komplikation durch welche Variable verursacht wurde.

4.4 Limitierungen dieser Studie

Bei denen im Rahmen dieser Studie untersuchten *Outcomes* handelt es sich um relativ seltene medizinische Ereignisse. So wurden in der gesamten Universitätsmedizin Göttingen im Erfassungszeitraum von 2016 bis 2019, 227 freie Lappenplastiken im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich durchgeführt, von denen aufgrund der Studienkriterien letztendlich 103 für diese Studie ausgewertet werden konnten. Entsprechend war auch die Häufigkeit der untersuchten medizinischen *Outcomes* sehr gering, so wurden in dieser Studie nur acht „*flap failure* < 24 h“ und 22 „Transplantatkomplikationen > 24 h“ beobachtet. Im Allgemeinen wird geraten, bei einer multivariaten Analyse pro untersuchter Variable mindestens zehn Ereignisse zu betrachten („*one in ten rule*“) (Harrell et al. 1996; Peduzzi et al. 1996; Shtatland et al. 2005). Angesichts der geringen Häufigkeit der hier untersuchten Ereignisse war dies in dieser Studie nicht möglich, sodass die Möglichkeit des so genannten *overfitting* nicht ausgeschlossen werden kann. Bei dem *Outcome* „Delir auf Intensivstation“ gab es zunächst sogar mehr potentielle Variablen für die multivariate Analyse als Patient*innen mit diesem *Outcome*. Deswegen wurde entschieden, nur Parameter mit $p < 0,1$ in die multivariate Analyse einzuschließen damit eine Rechnung mathematisch möglich ist. Das Problem ließe sich nur über einen deutlich größeren Patient*innenstamm lösen.

5 Zusammenfassung

In dieser Studie wurde der Einfluss der Gabe von Katecholaminen, insbesondere Noradrenalin, auf den Erfolg von Lappenplastiken nach Tumorresektion in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie untersucht. Dazu wurde eine retrospektive Datenanalyse der analogen und elektronischen Patient*innenakten aus dem Zeitraum 2016 bis 2019 (Papier-Akten, ICCA und ixserv) durchgeführt. Zunächst ergaben sich 227 Kandidat*innen für die Studie, von denen letztendlich 103 Patient*innen die Einschlusskriterien erfüllten.

Das Hauptergebnis dieser Studie ist, dass kein Zusammenhang zwischen der intraoperativen Gabe von Katecholaminen auf das *Outcome* des freien Gewebetransplantates beobachtet wurde. Tatsächlich konnte statistisch für keinen der untersuchten Parameter ein Einfluss auf den Erfolg der Lappenplastik, der über die *Outcomes* „flap failure < 24 h“ und „Transplantatkomplikationen > 24 h“ erfasst wurde, nachgewiesen werden.

Für das *Outcome* „Delir auf Intensivstation“ konnte ein Zusammenhang mit der Gabe von Schleifendiuretika (*Odds Ratio* = 81,9; $p = 0,047$) gefunden werden. Die multivariate Analyse zeigte außerdem, dass die meisten statistischen Zusammenhänge für das *Outcome* „Medizinische Komplikationen“ gefunden wurden. Patient*innen entwickelten diese mit höherer Wahrscheinlichkeit, wenn sie vor der Tumorthherapie orale Antikoagulation-/Thrombozytenaggregationshemmer einnahmen (*Odds Ratio* = 8,3; $p = 0,002$) oder eine Tracheotomie gemacht wurde (*Odds Ratio* = 4,66; $p = 0,026$). Zudem konnte ein statistischer Zusammenhang zwischen der intraoperativ gemessenen minimalen Körpertemperatur und medizinischen Komplikationen (*Odds Ratio* = 4,19; $p = 0,0069$) gefunden werden. Außerdem wurde mit einem eher geringen *Odds Ratio* von 1,05 ein statistischer Zusammenhang zu dem maximalen arteriellen Mitteldruck ($p = 0,014$) nachgewiesen. Diese Beobachtungen decken sich mit dem Stand der medizinischen Forschung.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen übereinstimmend mit der aktuellen medizinischen Forschung, dass die intraoperative Gabe von Katecholaminen als wichtiges anästhesiologisches Instrument zur Kreislaufstabilisierung auch bei freien Lappentransplantaten nach Tumorresektion in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie eingesetzt werden kann.

6 Anhang

Tabelle A6.1: Intraoperativ gemessene Werte

	Gesamt n=103
Minimalwert MAD (mmHg)	60 [55,5 - 64,3]
Maximalwert MAD (mmHg)	103,3 [94,15 - 111,5]
Maximale Systolische Differenz (mmHg)	60 [50 - 75]
Minimale Herzfrequenz (1/min)	50 [45 - 56,5]
Maximale Herzfrequenz (1/min)	85 [75 - 92]
Minimale Vasopressorlauftrate ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0,02 [0,01 - 0,03]
Maximale Vasopressorlauftrate ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0,10 [0,05 - 0,15]
Minimalwert FiO_2 (%)	35 [30 - 40]
Maximalwert FiO_2 (%)	50 [40 - 60]
Minimalwert Tidalvolumen (ml/kg)	5,82 [5,34 - 6,58]
Maximalwert Tidalvolumen (ml/kg)	6,55 [5,87 - 7,22]
minimale Körpertemperatur ($^{\circ}\text{C}$)	35,90 [35,45 - 36,3]
Maximale Körpertemperatur ($^{\circ}\text{C}$)	37,40 [37,05 - 37,80]
Kristalloide Infusionslösungen (ml/kg/h)	6,29 [4,83 - 8,05]
Kolloide Infusionslösungen (ml/kg/h)	0,82 [0,00 - 1,42]
Gesamtvolumen der Infusionslösungen (ml/kg/h)	7,13 [5,62 - 8,90]
Gabe von Erythrozytenkonzentrat(en)	21 (20,39 %)
Urinausscheidung (ml/kg/h)	1,73 [0,85 - 2,68]
Schnitt-Naht-Zeit (min)	587 [486,5 - 700]
Sedierungsdauer (min)	1508 [1453,5 - 1572,5]
Beatmungsdauer (min)	1578 [1508 - 1716]
Tracheotomie	1578,00 [1508 - 1716]
<i>neck dissection</i>	100 (97,09 %)
unilateral	68 (66,02 %)
bilateral	32 (31,07 %)

MAD: mittlerer arterieller Druck, FiO_2 : inspiratorische Sauerstofffraktion

7 Literaturverzeichnis

- Adams DC, Ramsey ML (2006): Grafts in Dermatologic Surgery: Review and Update on Full- and Split-Thickness Skin Grafts, Free Cartilage Grafts, and Composite Grafts. *Dermatologic Surg* 31, 1055–1067
- Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K (2006): Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: Longitudinal cohort study. *Br Med J* 332, 455–458
- Andina F: Die freien Hauttransplantationen. Springer, Berlin 1970
- Anker AM, Prantl L, Strauss C, Brébant V, Heine N, Lamby P, Geis S, Schenkstoff F, Pawlik M, Klein SM (2018): Vasopressor support vs. liberal fluid administration in deep inferior epigastric perforator (DIEP) free flap breast reconstruction - A randomized controlled trial. *Clin Hemorheol Microcirc* 69, 37–44
- Antia NH, Buch VI (1971): Transfer of an abdominal dermo-fat graft by direct anastomosis of blood vessels. *Br J Plast Surg* 24, 15–19
- Bardenheuer HJ, Hilfiker O, Larsen R, Radke J (Hrsg.): Der Anaesthesist Weiterbildung für Anästhesisten 1997. Springer, Berlin 1997
- Baumann H, Kemei C, Kluge S (2010): Die Tracheotomie auf der Intensivstation. *Pneumologie* 64, 769–776
- Berking C, Garbe C, Leiter U, Heppt M, Steeb T, Amaral T, Noor S (2020): S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut. AWMF Online; Zugriff am 31.05.2021
- Bräuer A: Anästhesie und Thermoregulation. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B (Hrsg.): Die Anästhesiologie. Springer, Berlin 2019, 983–993
- Burg S, Gosau M, Smeets R, König D (2020): Orales Plattenepithelkarzinom. *Freie Zahnarzt* 64, 72–81
- Chang CS, Chu MW, Nelson JA, Basta M, Gerety P, Kanchwala SK, Wu LC (2017): Complications and Cost Analysis of Intraoperative Arterial Complications in Head and Neck Free Flap Reconstruction. *J Reconstr Microsurg* 33, 318–327
- Charlson ME, MacKenzie R, Gold JP, Ales KL, Topkins M, Shires T (1990): Intraoperative Blood Pressure. *Ann Surg* 212, 567–580
- Czerner S, Zwißler B: Anästhesiologische Beurteilung des Patienten: Kardiovaskuläres

- System. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B (Hrsg.): Die Anästhesiologie. Springer, Berlin 2019, 17–49
- Deutsches Ärzteblatt „Demographischer Wandel in Krankenhäusern“. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/105173/Krankenhaeuser-muessen-sich-auf-mehr-alte-Patienten-einstellen>; Zugriff am 26.06.2021
- Dieke J: Med. Diss. Göttingen (in Vorbereitung¹): Einfluss des intraoperativen Volumenmanagements auf das Outcome von Tumorsektionen im MKG-Bereich.
- Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell JE (2008): The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 133, 299S-339S
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R (2012): Perioperative management of antithrombotic therapy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141, e326S-e350S
- Duden „Tumor“. <https://www.duden.de/rechtschreibung/Tumor>; Zugriff am 31.05.2021
- Eufinger H., Götz T, Radtke JH: Mund-, kiefer- und gesichtschirurgische Aspekte in der Anästhesie. In: Hausamen J-E, Machtens E, Reuther JF, Eufinger Harald, Kübler A, Schliephake H (Hrsg.): Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Springer, Berlin 2012, 3–25
- Frerich B, Gerlach KL, Pape H-D: Tumoroperationen der unteren Mundhöhlenetage. In: Hausamen J-E, Machtens E, Reuther JF, Eufinger H, Kübler A, Schliephake H (Hrsg.): Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Springer, Berlin 2012, 489–515
- Gallinat J, Möller H-J, Moser RL, Hegerl U (1999): Das postoperative Delir Risikofaktoren, Prophylaxe und Therapie. *Anaesthesist* 48, 507–518
- 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
- Harrell FE, Lee KL, Mark DB (1996): Multivariable Prognostic Models: Issues in Developing Models, Evaluating Assumptions and Adequacy, and Measuring and Reducing Errors. *Stat Med* 15, 361–387

¹ mit freundlicher Genehmigung der Verfasserin

- Heiland M, Eichhorn W, Gröbe A, Hanken H, Riecke B, Smeets R, Al-Dam A (2012): Status quo der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie aus der Sicht der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW* 1, 1–7
- Holtmann H, Hackenberg B, Wilhelm SB, Handschel J: *Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie*. Elsevier Health Science, Amsterdam 2020
- Hölzle F, Mohr C, Wolff K-D (2008): Rekonstruktive Chirurgie im Gesichts-, Kopf- und Halsbereich. *Dtsch Aerzteblatt Online* 105, 815–822
- Hölzle F, Riediger D, Ehrenfeld M: Mikrochirurgische Transplantate. In: Hausamen J-E, Machtens E, Reuther JF, Eufinger H, Kübler A, Schliephake H (Hrsg.): *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*. Springer, Berlin 2012, 645–707
- Kearon C, Hirsh J (1997): Management of Anticoagulation before and after Elective Surgery. *N Engl J Med* 336, 1506–1511
- Kim JYS, Khavanin N, Rambachan A, McCarthy RJ, Mlodinow AS, De Oliveria GS, Stock MC, Gust MJ, Mahvi DM (2015): Surgical duration and risk of venous thromboembolism. *JAMA Surg* 150, 110–117
- Klein M: Operationen des Gesichts und der Kopfhaut. In: Hausamen J-E, Machtens E, Reuther JF, Eufinger H, Kübler A, Schliephake H (Hrsg.): *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*. Springer, Berlin 2012, 461–487
- Kotsougiani D, Banz CM, Hundepool CA, Kremer T, Kneser U, Lehnhardt M, Harhaus L (2016): Influence of postoperative vasoactive agent administration on free flap outcomes. *Eur J Plast Surg* 39, 421–428
- Kremer T, Bauer M, Zahn P, Wallner C, Fuchs P, Horch R, Schaefer D, Bader R, Lehnhardt M, Reichert B, et al. (2016): Perioperatives Management in der Mikrochirurgie – Konsensus-Statement der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie der peripheren Nerven und Gefäße. *Handchirurgie · Mikrochirurgie · Plast Chir* 48, 205–211
- Kruse Gujer A, Jacobsen C, Grätz KW: *Facharztwissen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*. Springer, Berlin 2013
- Kurz A, Sessler D, Lenhardt R (1996): Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical wound infection and shorten hospitalization. *J Neurosurg Anesthesiol* 8, 314–315
- Lang BM, Balermipas P, Bauer A, Blum A, Brölsch GF, Dirschka T, Follmann M, Frank J,

- Frerich B, Fritz K, et al. (2019): S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut - Teil 1: Epidemiologie, Genetik und Diagnostik. JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft 17, 94–104
- Laux G, Rex S: Allgemeinanästhesie. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B (Hrsg.): Die Anästhesiologie. Springer, Berlin 2019, 773–801
- Le Gall JR (1993): A new Simplified Acute Physiology *Score* (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA 270, 2957–2963
- Lippert-Burmester W, Lippert H: Medizinische Fachsprache. Schattauer, Stuttgart 2008
- Marcantonio ER (1994): A Clinical Prediction Rule for Delirium After Elective Noncardiac Surgery. JAMA 271, 134
- Massey MF, Gupta DK (2007): The effects of systemic phenylephrine and epinephrine on pedicle artery and microvascular perfusion in a pig model of myoadipocutaneous rotational flaps. Plast Reconstr Surg 120, 1289–1299
- mdcalc „SAPS“. <https://www.mdcalc.com/simplified-acute-physiology-score-saps-ii>; Zugriff am 31.05.2021
- mdcalc „SOFA *Score*“. <https://www.mdcalc.com/sequential-organ-failure-assessment-sofa-score#creator-insights>; Zugriff am 31.05.2021
- Mets B (2016): Should Norepinephrine, Rather than Phenylephrine, Be Considered the Primary Vasopressor in Anesthetic Practice? Anesth Analg 122, 1707–1714
- Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, Mangione MP, Sum-Ping J, Bentt DR, Nguyen JD, Richman JS, Meguid RA (2016): Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery: Erratum. Anesthesiology 124, 741–742
- Müller T (2021): Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen stark unterschätzt. hautnah dermatologie 37, 2021
- Naik AN, Freeman T, Li MM, Marshall S, Tamaki A, Ozer E, Agrawal A, Kang SY, Old MO, Seim NB (2020): The Use of Vasopressor Agents in Free Tissue Transfer for Head and Neck Reconstruction: Current Trends and Review of the Literature. Front Pharmacol 11
- NICE (2020): Clinical guideline - Hypothermia: prevention and management in adults having surgery. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg65>; Zugriff am 31.05.2021

- Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR (1996): A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 49, 1373–1379
- Pohlenz P, Blessmann M, Blake F, Li L, Schmelzle R, Heiland M (2007): Outcome and complications of 540 microvascular free flaps: The Hamburg experience. *Clin Oral Investig* 11, 89–92
- Reichert TE, Gosau M: Grundlagen der Tumorchirurgie. In: Hausamen J-E, Machtens E, Reuther JF, Eufinger H, Kübler A, Schliephake H (Hrsg.): Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Springer, Berlin 2012, 441–460
- Rex S, Max M, Flondor M: Anästhesie in der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie und in der Zahnheilkunde. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B (Hrsg.): Die Anästhesiologie. Springer, Berlin 2019, 1197–1214
- Riediger D (2000): Mikrochirurgische Weichteiltransplantation. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie 4, 278–285
- Robert-Koch-Institut (2016): Zentrum für Krebsregisterdaten Krebs in Mundhöhle und Rachen: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016.
- Rose L, Prado N, Mulvey D, Laugharne D, Jones K, Stenhouse J (2016): the Success of Maxillo-Facial Microvascular Free-flap Surgery: A Retrospective Analysis. *Int J Anesthesiol Res* 227–230
- Rossaint R, Werner C, Zwißler B (Hrsg.): Die Anästhesiologie. 4te Auflage; Springer, Berlin 2019
- Sanati-Mehrizy P, Massenburg BB, Rozehnal JM, Ingargiola MJ, Hernandez Rosa J, Taub PJ (2016): Risk Factors Leading to Free Flap Failure: Analysis From the National Surgical Quality Improvement Program Database. *J Craniofac Surg* 27, 1956–1964
- Sauermüller G, Merkl I, Büttner J, Becker P: Anästhesie in der Verbrennungschirurgie und plastisch-rekonstruktiven Chirurgie. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B (Hrsg.): Die Anästhesiologie. Springer, Berlin 2019, 1489–1504
- Schütz W, Anhäupl T, Gauss A (2000): Grundsätze der Katecholamintherapie. *AINS - Anästhesiologie · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerztherapie* 35, 67–81
- Schwenzer N, Ehrenfeld M: Transplantationsformen. In: Schwenzer N, Ehrenfeld M (Hrsg.): Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2011

- Seidenberg B, Rosenak SS, Hurwitt ES, Som ML (1959): Immediate Reconstruction of the Cervical Esophagus by a Revascularized Isolated Jejunal Segment. *Ann Surg* 149, 162–171
- Shtatland ES, Kleinman K, Cain EM (2005): Model Building in PROC PHREG with Automatic Variable Selection and Information Criteria. *Stat Data Anal* 206–230
- Swanson EW, Cheng HT, Susarla SM, Yalanis GC, Lough DM, Johnson O, Tufaro AP, Manson PN, Sacks JM (2016): Intraoperative Use of Vasopressors Is Safe in Head and Neck Free Tissue Transfer. *J Reconstr Microsurg* 32, 87–93
- Tagliacozzi G: *De Curtorum Chirurgia per Insitionem Libri Duo*. Venedig 1597
- Thiel H, Roewer N: *Anästhesiologische Pharmakotherapie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2009
- Tokez S, Hollestein L, Louwman M, Nijsten T, Wakkee M (2020): Incidence of Multiple vs First Cutaneous Squamous Cell Carcinoma on a Nationwide Scale and Estimation of Future Incidences of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatology* 156, 1300–1306
- Torossian A, Bein B, Bräuer A, Greif R, Höcker J, Horn EP, Ittner KP, Kimberger O, Klar E, Müller-Wolff T, et al. (2019): S3-Leitlinie Vermeidung von perioperativer Hypothermie. AWMF Online; Zugriff am 31.05.2021
- 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. *Intensive Care Med* 22, 707–710
- Vyas K, Wong L (2014): Intraoperative Management of Free Flaps. *Ann Plast Surg* 72, S220–S223
- Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Sandberg WS, Rathmell JP (2013): Infographics in Anesthesiology. *Anesthesiology* 118, 1456–1456
- Waskom M (2021): Seaborn: Statistical Data Visualization. *J Open Source Softw* 6, 3021
- Weißer C: *Chirurgenlexikon*. Springer, Berlin 2019
- Wolff K-D, Follmann M, Nast A (2012): The Diagnosis and Treatment of Oral Cavity Cancer. *Dtsch Aerzteblatt Online* 109
- ZfKD - Krebs in Mundhöhle und Rachen.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Mundhoehle_Rachenk

rebs/mundhoehle_rachen_node.html; Zugriff am 31.05.2021

ZfKD - Mammakarzinom.

<https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs.html>; Zugriff am 31.05.2021

ZfKD - Melanom.

https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom_inhalt.html; Zugriff am 31.05.2021

ZfKD - Prostatakrebs.

https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html;jsessionid=E0D490B76CC4B076E63B4FA44FAF5860.1_cid290;
Zugriff am 31.05.2021

Zimble MS (2001): Gaspare Tagliacozzi (1545-1599). Arch Facial Plast Surg 3, 283–284

Danksagung

Ein besonderer Dank geht an PD Dr. Jörn Schäper für die Themenstellung und die zuverlässige und gute Betreuung.

Bei PD Dr. Dr. Philipp Kaufmann bedanke ich mich für die Übernahme der Zweitbetreuung.

Bei Dr. Anna Rau bedanke ich mich für fruchtbare Diskussionen und Hilfestellungen.

Bei Dr. Fabian Kück vom Institut für Medizinische Statistik bedanke ich mich für die statistische Beratung und Hilfestellung.

Frau Sabine Kleinhans und den Mitarbeiterinnen des MKG-Teams danke ich für die freundliche Hilfe und Koordination der analogen Patient*innenakten.

Bei Frau Daniela Kürschner des Zentralarchives bedanke ich mich für die freundliche Zusammenarbeit.

Jana Dieke danke ich für die Zusammenarbeit bei der Datenerfassung.

Ich möchte mich bei Filip Savić, Sarah Khalid, Dr. med. Carl Witt und Dr. Hannes Witt für das Korrekturlesen danken, zusätzlich danke ich Dr. Hannes Witt für die Hilfe bei der Erstellung der Abbildungen.