

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. J. Wiltfang)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**MIKRODIALYSE IN DER POSTOPERATIVEN KONTROLLE VON FREIEN
MIKROCHIRURGISCH ANASTOMOSIERTEN TRANSPLANTATEN**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Juliane Kröplin
aus **Schwerin**

Kiel 2016

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Jörg Wiltfang
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Birte Größner-Schreiber
Tag der mündlichen Prüfung: 17.08.2017
Zum Druck genehmigt, Kiel, den 17.08.2017

gez.: Prof. Dr. Johann Roider
(Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Mikrochirurgisch anastomosierte freie Transplantate	2
1.3 Postoperative Kontrolle freier mikrochirurgisch anastomosierter Transplantate	6
1.3.1 Klinische Observation	6
1.3.2 Temperaturmessung	7
1.3.3 Gewebe-pH-Messung	7
1.3.4 Doppler-Monitoring.....	7
1.3.5 Sauerstoffpartialdruckmessung.....	8
1.4 Mikrodialyse Monitoring	8
1.5 Die Glykolyse	10
1.6 Fragestellung	11
2. Material und Methode	13
2.1 Studienaufbau.....	13
2.2 Operatives Vorgehen	14
2.2.1 Maligne, benigne und semimaligne Tumore	14
2.2.2 Weitere Diagnosen.....	14
2.3 Datenerfassung	16
2.4 Datenauswertung.....	20
2.5 Statistik	20
3. Ergebnisse	21
3.1 Patientendaten.....	21
3.1.1 Demographische Daten	21
3.1.2 Komorbiditäten	21
3.1.3 Grunderkrankungen	21
3.1.4 TNM-Klassifikation	22
3.1.5 Transplantattypen	23
3.1.6 Lokalisation der Grunderkrankung	24
3.1.7. Einflussfaktoren auf postoperative Komplikationen	24
3.2 Ergebnisdaten Testgruppe	24

3.2.1 Radialistransplantat.....	25
3.2.2 Fibulatransplantat.....	25
3.2.3 Skapulatransplantat	26
3.2.4 Latissimus dorsi Transplantat	26
3.3 Ergebnisdaten Kontrollgruppe	27
3.3.1 Radialistransplantat.....	27
3.3.2 Fibulatransplantat.....	27
3.3.3 Skapulatransplantat	27
3.4 Operationsdaten	27
3.4.1 Ischämiedauer - Testgruppe	27
Ischämiezeiten - Kontrollgruppe.....	30
3.5 Patientenfälle	31
3.5.1 Patientenfall 1: Level 1	32
3.5.2 Patientenfall 2: Level 2.....	33
4. Diskussion	36
4.1 Patientenauswahl	36
4.2 Monitoring im Vergleich	36
4.3 Patientenstudie	39
4.4 Postoperative Verläufe	41
4.5 Fehlerquellen und Fehlervermeidung	43
4.6 Klinische Relevanz der Ergebnisse und Verbesserungsmöglichkeiten	44
5. Zusammenfassung.....	46
6. Literaturverzeichnis	48

1. Einleitung

1.1 Einführung

Die operative Resektion von Plattenepithelkarzinomen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich erfordert insbesondere bei T2 bis T4 Tumoren häufig die plastische Rekonstruktion mittels mikrovaskulär anastomosierter freier Transplantate (Lappen) (Jyranki, Suominen et al. 2006). Plattenepithelkarzinome (PEC) sind maligne epitheliale Tumore, die sowohl aus originärem Plattenepithel als auch auf dem Boden einer Plattenepithelmetaplasie entstehen. Im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes zeigen sie eine erhöhte Inzidenz infolge eines regelmäßigen Tabak- und Alkoholabusus, wobei die Kombination von beiden Risikofaktoren eine besondere Gefährdung darstellt (Maier, Dietz et al. 1990). Die Infektion mit dem Humanen Papillomavirus (HPV) als auslösender Faktor wird ebenso für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen diskutiert. Hierbei kann es durch die Infektion mit Papillomaviren der Hochrisikogruppe (Typ 16) zu einem unkontrollierten Tumorwachstum der infizierten Zellen kommen. Bisher konnte im Kopf-Halsbereich insbesondere für den Oropharynx ein ätiologischer Zusammenhang von HPV-Infektionen und einer daraus resultierenden Entstehung von Plattenepithelkarzinomen nachgewiesen werden (Gillison, Koch et al. 2000), (Heath, Willis et al. 2011), (Liederbach, Kyrillos et al. 2016).

Neben den Tumorerkrankungen kann auch die Rekonstruktion nach Traumata, Infektionen oder angeborenen Fehlbildungen eine sekundäre plastische Deckung erforderlich machen, da sich hierbei oftmals ausgedehnte Gewebedefekte ergeben, die nicht durch primäre Defektdeckung funktionell und ästhetisch zufriedenstellend zu therapieren sind. Für die sekundär plastische Deckung stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten, bestehend aus lokalen Lappen und Fernlappen, zur Verfügung. Die Fernlappen werden in gestielte und mikrochirurgisch anastomosierte Lappen unterteilt. Während die lokalen Lappen vor allem bei kleineren Defekten Anwendung finden, können gestielte Lappen für größere Defekte, bei denen lokale Lappen wegen des geringeren Gewebevolumentums nicht mehr ausreichend sind, genutzt werden. Aufgrund des Gefäßstiels kann ein gestielter Lappen nur verwendet werden, wenn sich dieser in anatomischer Nähe zu dem zu rekonstruierenden Bereich befindet. Insbesondere aber für die Rekonstruktion ausgedehnter Defekte nach Resektion von Karzinomen im Bereich der Mundhöhle werden freie

mikrochirurgisch anastomosierte Transplantate genutzt (Bosc, Hersant et al. 2016), (Holom, Seland et al. 2013), (Jeannon, Orabi et al. 2008), (Lee, Hsu et al. 2010), (McGregor 1982), (Zuker, Rosen et al. 1980).

1.2 Mikrochirurgisch anastomosierte freie Transplantate

Entsprechend den zu rekonstruierenden anatomischen Strukturen finden insbesondere Transplantate aus Haut und Faszie (fasziokutan), wie beispielsweise das Radialistransplantat, aus Haut- und Muskelgewebe (myokutan), wie das Latissimus dorsi Transplantat sowie aus Haut- und Knochengewebe (osteokutan), wie das Fibulatransplantat und das Skapulatransplantat, ihre Anwendung.

Radialistransplantat

Der erste fasziokutane Unterarmklappen unter Verwendung der Arteria radialis als Anastomosengefäß wurde 1978 in China gehoben („Chinese flap“) und beschrieben (Yang, Chen et al. 1997), (Song, Gao et al. 1982). Er ist aufgrund seiner dünnen Gewebestruktur, der ausgeprägten Flexibilität sowie der langen und kaliberstarken Anastomosengefäße zur Rekonstruktion vielfältiger Mundhöhlendefekte geeignet (Kesting, Holzle et al. 2011), (Mühlbauer, Herndl et al. 1982), (Soutar and McGregor 1986). Beschrieben wurden unter anderem die Rekonstruktion von Zunge und Mundboden sowie Wangenschleimhaut und Unterlippe (Song, Ye et al. 2010), (Laaksonen, Rieger et al. 2011), (Ko, Lavertu et al. 2010), (Keskin, Sutcu et al. 2010).

Latissimus dorsi Transplantat

Bei dem 1896 von Tansini beschriebenen Latissimus dorsi Transplantat handelt es sich um das älteste myokutane Transplantat. Es wurde erstmalig 1978 im Kopf- und Halsbereich zur Rekonstruktion infolge ausgedehnter chirurgischer Interventionen angewendet (Abu Jamra, Akel et al. 1981), (Quillen 1979). Bereits 1912 wurde das Latissimus dorsi Transplantat nach radikaler Mastektomie zur Defektdeckung genutzt und kommt auch heute noch zur Rekonstruktion der Brust nach Traumata und Tumorchirurgie zum Einsatz (Mousavizadeh, Motamed et al. 2011), (Durrant, Khatib et al. 2011). Weitere Beschreibung erfuhren unter anderem die Rekonstruktion von Zwerchfell, vorderer Schädelbasis und diverser Mundhöhlendefekte (Ferbeyre-Binelfa 2010), (Girod, Boissonnet et al. 2011), (Sinna, De Dominicis et al. 2011). Das Latissimus dorsi Transplantat ist das am häufigsten angewandte myokutane

Transplantat und eignet sich, bestehend aus Haut, Muskel und subkutanem Fettgewebe, für die Deckung großvolumiger Defekte (Chowdhury, McLean et al. 1988).

Skapulatransplantat

Das erstmalig erfolgreich angewandte Skapulatransplantat wurde im Jahre 1979 in Paris beschrieben und 1985 für die Rekonstruktion eines Unterkiefers eingesetzt (Swartz, Banis et al. 1986). Dos Santos beschrieb 1984 die Vorteile des Skapulatransplantats und hob vor allem die konstante Gefäßanatomie, die beachtliche Größe und Länge sowie den Durchmesser des Gefäßstiels hervor. Die Einfachheit der Transplantathebung sowie die Möglichkeit des primären Verschlusses der Donorregion wurden ebenso beschrieben (dos Santos 1984). Verglichen mit anderen revaskularisierten Knochen- bzw. Komposittransplantaten eignet sich das Skapulatransplantat aufgrund seiner vielfältigen Einsatzmöglichkeiten zur Rekonstruktion von intraoralen Weichgewebsdefekten in Kombination mit der Rekonstruktion des Unterkiefers (Baker and Sullivan 1988). Wie das Latissimus dorsi Transplantat, erfordert auch das Skapulatransplantat die intraoperative Umlagerung des Patienten. Postoperativ kann es zu einer Armhebeschwäche auf der ipsilateralen Seite kommen. Mit einem Gefäßdurchmesser von 2 - 3 mm und einem Gefäßstiel von bis zu 6 cm Länge eignet sich das Skapulatransplantat in hervorragender Weise zur Rekonstruktion mittelgroßer Gewebedefekte (Urbaniak, Koman et al. 1982).

Fibulatransplantat

1975 erfolgte der erstmalige Transfer eines freien Fibulatransplantats für die posttraumatische Defektdeckung einer Tibia (Taylor, Miller et al. 1975). Von besonderer Bedeutung für die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie erwies sich 1989 der nahezu vollständige Ersatz eines Unterkieferknochens (Hidalgo 1989). Es besteht, im Vergleich zu den anderen Transplantattypen, die Möglichkeit des kompletten Unterkieferersatzes, sodass dem Fibulatransplantat auch heute noch ein hoher Stellenwert in der Wiederherstellungschirurgie nach ausgedehnten Unterkieferresektionen zukommt (Riaz and Warraich 2010).

Anastomosen

Als Möglichkeiten der mikrochirurgischen Anastomosierung von Gefäßen kommen End-zu-End-Anastomosen und End-zu-Seit-Anastomosen zur Anwendung. Bei der häufig angewandten End-zu-End-Anastomose werden beide Gefäßenden miteinander verbunden und hierdurch die Perfusion des Fernlappens gewährleistet (Bas, May et al. 1986), (Dotson, Bishop et al. 1998). Die nachfolgende Abbildung 1 zeigt die Anastomosierung der Arteria thyroidea superior und der Vena retromandibularis mit den Anschlussgefäßen eines Fibulatransplantats. Im Rahmen dieser Operation erfolgte die Rekonstruktion eines Unterkiefers nach Unterkieferresection aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms des Mundbodens mit Knocheninfiltration.

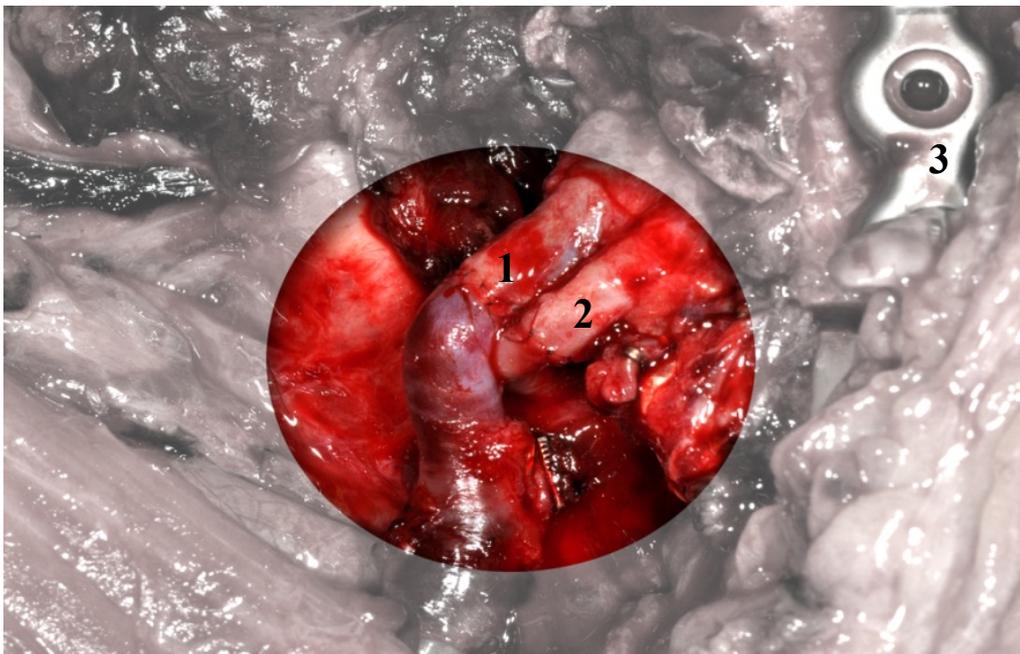


Abb. 1 Mikrochirurgische Anastomosen eines Fibulatransplantats bei Rekonstruktion nach Unterkieferresection aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms des Mundbodens mit Knocheninfiltration. Anschlussgefäße sind: Arteria thyroidea superior und Vena retromandibularis, jeweils als End-zu-End-Anastomose. Nahtmaterial 9/0.

- 1: Arteria thyroidea superior
- 2: Vena retromandibularis
- 3: Titanplatte

Eine neuartige Methode besteht in der Anastomosierung der Venen mit Hilfe eines Konnektorsystems (Synovis, Birmingham, USA), das seit März 2011 in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Anwendung findet.

Bei den Fernlappen unterscheidet man, je nach Lokalisation, gut einsehbare von verdeckten Transplantaten, wobei Letztere einer erschwerten klinischen Kontrolle unterliegen. Trotz der in der Literatur hoch angesetzten Erfolgsquoten in der Rekonstruktionschirurgie unter Verwendung autogener mikrovaskulärer Transplantate von bis zu 95,0 %, limitieren postoperative Komplikationen wie Blutungen, Infektionen, Ödeme, Thrombosen und insuffiziente Durchblutung (Ischämie) den Erfolg (Hidalgo, Disa et al. 1998), (Rohde, Howell et al. 2009). Eine Ischämie definiert sich als eine verminderte arterielle Durchblutung eines Organs oder eines Gewebes infolge unzureichender (relative Ischämie) oder völlig fehlender (absolute Ischämie) Blutzufuhr. Mangelhafte arterielle Blutversorgung und venöse Abflussstörungen der Anastomosengefäße können hypoxische Situationen hervorrufen und in Abhängigkeit von der Ischämiedauer und dem Sauerstoffbedarf der betroffenen Zellen zu einer reversiblen oder irreversiblen ischämischen Schädigung führen (Menger, Pelikan et al. 1992). Die Organe und Gewebe des menschlichen Körpers zeichnen sich durch eine für sie spezifische Ischämietoleranz aus. Diese ist bei bradytrophen Geweben (Knochen/ Haut) größer als bei höher differenzierten Geweben wie z.B. Nervengewebe. Am Beispiel des Skelettmuskels wird die Problematik des über die temporäre Ischämie hinausgehenden Gewebeschadens nach Wiederherstellung der Blutzufuhr deutlich. Dieses als Tourniquet-Syndrom beschriebene Phänomen setzt sich aus der Ischämie durch Ausbleiben der Perfusion und dem Paradoxon der Gewebeschädigung durch Reperfusion zusammen. Hierbei kommt es infolge einer interstitiellen Ödembildung, induziert durch die Aktivierung neutrophiler Granulozyten, nach temporär unterbrochener Blutzufuhr (no reflow), zu einem Gewebeschaden. Eine Verlängerung der lokalen Hypoxie trotz bereits erzeugter Reperfusion führt zu Störungen im Metabolismus der Zellen mit konsekutivem Zelluntergang (reflow paradox) (Hood 1975), (Menger, Pelikan et al. 1992). Durch Berücksichtigung der in der Literatur beschriebenen tolerablen Ischämiezeiten der einzelnen Transplantattypen besteht die Möglichkeit Schäden durch Reperfusion zu minimieren (Chang, Huang et al. 2010).

1.3 Postoperative Kontrolle freier mikrochirurgisch anastomosierter Transplantate

Klinische Parameter zur Kontrolle der Suffizienz chirurgisch erzeugter Anastomosen sind Gewebefarbe, Gewebespannung, Gewebetemperatur und kapillärer Blutrückfluss (capillary refill) (Devine, Potter et al. 2001). Da im Besonderen Rekonstruktionstherapien im Kopf-Halsbereich oftmals mit verdeckten und hierdurch klinisch erschwert zu beurteilenden Transplantaten assoziiert sind, bedarf es einer postoperativen Verlaufskontrolle, die frühzeitig, zuverlässig und reproduzierbar Zellschädigung und Zelluntergang als Folge einer Minderperfusion detektiert und visualisiert (Wysokinski, Spittell et al. 1998). Die Komplexität der Mikrozirkulation freier Transplantate erschwert zusätzlich eine entsprechende Beurteilung (Whitaker, Gulati et al. 2007). Der Verlust eines Transplantats stellt für den Patienten eine besondere Belastung in Form einer zusätzlichen Operation mit Hebung eines zweiten Lappens dar und sollte nach Möglichkeit vermieden werden.

Bei der postoperativen Kontrolle erscheint ein möglichst gewebeschonendes Vorgehen vorteilhaft, da jede Traumatisierung der Anastomosen in Form von Kompression und Spasmen zu einer Thrombose und infolge dessen zum Absterben des Gefäßstiels führen kann. Hämodynamische Komplikationen in den anastomosierten Gefäßen resultieren in einer Veränderung des Zellmetabolismus mit einer Verschiebung zu einer anaeroben Glykolyse. Hierbei ist ein Abfall der Glukosekonzentration, ein Anstieg der Laktatkonzentration und eine Erhöhung der Relation von Laktat zu Pyruvat festzustellen. Um dies frühzeitig zu unterbinden erscheint es wichtig, eine Ischämie als solche zu erkennen, bevor diese klinisch manifest wird. Dies bietet die Möglichkeit einer zeitnahen Intervention.

Zum Zweck der postoperativen Verlaufskontrolle verschiedener mikrochirurgisch anastomosierter freier Transplantate wurden zahlreiche invasive und nicht invasive Verfahren entwickelt. Ziel war es ein Verfahren zu finden, das Reproduzierbarkeit, Zuverlässigkeit, Schnelligkeit, Ungefährlichkeit gegenüber Patient und Transplantat, Anwendbarkeit bei allen Transplantattypen und Fehlerfreiheit im postoperativen Monitoring bietet. Zum heutigen Zeitpunkt scheint kein Monitoring-Verfahren zu existieren, das allen diesen Ansprüchen gerecht wird.

1.3.1 Klinische Observation

Die klinische Kontrolle mikrochirurgisch anastomosierter freier Transplantate gilt nach wie vor als Goldstandard in der postoperativen Kontrolle (Abdel-Galil and Mitchell

2009). Der Vorteil liegt vor allem in der Einfachheit und Zuverlässigkeit dieses nicht invasiven und kostengünstigen Verfahrens. Dies trifft aber nur bei der Beurteilung durch erfahrene Chirurgen zu. Defizitär erscheinen zudem die Beurteilung verdeckter Transplantate und die häufig späte Detektion von Perfusionskomplikationen. Außerdem besteht, vor allem bei der Beurteilung der Transplantatfarbe, immer auch eine Abhängigkeit von äußeren Faktoren (Kroll, Schusterman et al. 1996).

1.3.2 Temperaturmessung

Dies gilt in gleicher Weise für die Oberflächentemperaturmessung. Die Temperaturmessung bietet eine höhere Sensitivität aufgrund objektiver Messungen. Die invasive und hierdurch kostenintensivere Temperaturmessung ermöglicht ein kontinuierliches Monitoring, ergibt aber artefaktreiche und zum Teil falsch positive Aufzeichnungen (Abdel-Galil and Mitchell 2009).

1.3.3 Gewebe-pH-Messung

Die durch Minderperfusion hervorgerufene Verschiebung zu einem anaeroben Stoffwechsel erzeugt durch Anstieg saurer Metabolite und Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration einen erniedrigten pH-Wert. Durch kontinuierliche Messung dieses pH-Wertes können Rückschlüsse auf die Transplantatvitalität gezogen werden (Dunn, Kaplan et al. 1993). Es handelt sich hierbei um ein selten praktiziertes Verfahren (Abdel-Galil and Mitchell 2009).

1.3.4 Doppler-Monitoring

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung der Suffizienz vaskulärer Anastomosen besteht in der Geschwindigkeitsmessung des Blutflusses. Hierbei macht man sich einen Effekt der Wellenlehre zu Nutze, nach dem die Frequenz ausgesendeter Licht- oder Schallwellen durch die Relativbewegung von der Quelle zum Ort der Messung beeinflusst wird. Dieses als Dopplereffekt beschriebene Phänomen ermöglicht die Frequenzmessung der von den Erythrozyten reflektierten Wellen und lässt somit auf die Geschwindigkeit des Blutflusses schließen. Das Doppler-Monitoring ist sowohl invasiv als auch noninvasiv anwendbar (Abdel-Galil and Mitchell 2009).

Das invasive Verfahren des Doppler-Monitorings ermöglicht direkte und kontinuierliche Messungen bei einfacher Anwendung und ist im Gegensatz zu den meisten noninvasiven Verfahren im Besonderen für den Einsatz bei verdeckten Transplantaten geeignet (Bannasch, Iblher et al. 2008), (Guillemaud, Seikaly et al. 2008). Nachteile ergeben sich durch die Invasivität dieses Verfahrens sowie der

Problematik von Fehlmessungen bei Messkopfdisklokationen (Machens, Mailander et al. 1999).

Hier liegt wiederum der Vorteil der Laser-Doppler-Flowmetrie und der Farbdoppler-Sonographie. Letzteres ermöglicht durch die simultane Messung von Geschwindigkeit und Richtung eine präzise und mengenbezogene Charakterisierung des Ein- und Ausflusses von Blut durch die Anastomosen, insbesondere von verdeckten Transplantaten (Khalid, Quraishi et al. 2006). Die Schwierigkeit dieses Verfahrens liegt vor allem bei der Interpretation der Ergebnisse und erfordert zumeist das Hinzuziehen eines Mikrochirurgen und eines Radiologen (Few, Corral et al. 2001).

Die Vorteile der Laser-Doppler-Flowmetrie liegen in der objektiven, noninvasiven und reproduzierbaren Anwendung, die hierdurch ein bewährtes Verfahren im klinischen Alltag darstellt (Yuen and Feng 2000), (Machens, Mailander et al. 1999). Die Geschwindigkeit des Blutflusses wird hierbei mit Hilfe ausgesendeten Lichts und dessen Reflektion an den roten Blutkörperchen quantifiziert und ist bis zu einer Tiefe von 8 mm möglich (Heller, Levin et al. 2001). Nachteile ergeben sich in der Interpretation durch die vielfach artefaktreichen Aufzeichnungen (Abdel-Galil and Mitchell 2009).

1.3.5 Sauerstoffpartialdruckmessung

Bei dem Monitoring des Sauerstoffpartialdrucks handelt es sich wahrscheinlich um das momentan sensitivste Messverfahren zur Bestimmung von Perfusionsvorgängen (Abdel-Galil and Mitchell 2009). Gemessen wird hierbei der Druckgradient zwischen dem von den Kapillaren zur Verfügung gestellten Sauerstoff und dessen mitochondrialer Ausschöpfung. Hierdurch ergibt sich die Möglichkeit schnell und zuverlässig Rückschlüsse auf die momentane Blutzirkulation in einem definierten Messbereich zu ziehen. Es handelt sich um ein sehr kostenintensives Verfahren, dessen klinische Praktikabilität allerdings mehrfach belegt wurde und mit Ausnahme reiner Haut- und Kompositransplantate für alle Fernlappen einsetzbar erscheint (Abdel-Galil and Mitchell 2009).

1.4 Mikrodialyse Monitoring

1998 wurde das Mikrodialyse Monitoring zur Beurteilung des Metabolismus gestielter Lappen durch Röjdmarm et al. erstmalig beschrieben (Röjdmarm, Blomqvist et al. 1998). Das Prinzip der Mikrodialyse beruht auf der Messung der Glykolyseparameter

Glukose, Laktat und Pyruvat, welche die Stoffwechselaktivität und damit die Vitalität menschlichen Gewebes repräsentieren. Dies geschieht über den Vergleich der gewonnenen Messwerte mit den Standardwerten. Die physiologischen in vitro Konzentrationen (Nüchternzustand) von Glukose liegen bei 3,9 - 5,5 mmol/l (70 - 99 mg/dl) und für Laktat bei 0,55 - 2,2 mmol/l (5 - 10 mg/dl). Für die Messung wird ein Doppellumenkatheter mit einer semipermeablen Membran in das Transplantat inseriert und durch eine Pumpe kontinuierlich mit steriler Ringerlösung umspült. Aus dem Interstitium des Transplantats diffundieren Moleküle bis zu einer Größe von 20000 Dalton über die Membran. Die Auswertung der gewonnenen und in Mikroviolen gesammelten Probevolumina erfolgt direkt am Patienten im ISCUS Mikrodialyse Analysator. Der Kontrollzeitraum beträgt fünf Tage. Dies entspricht einem festgesetzten etablierten Schema (Nielsen, Gutberg et al. 2010).

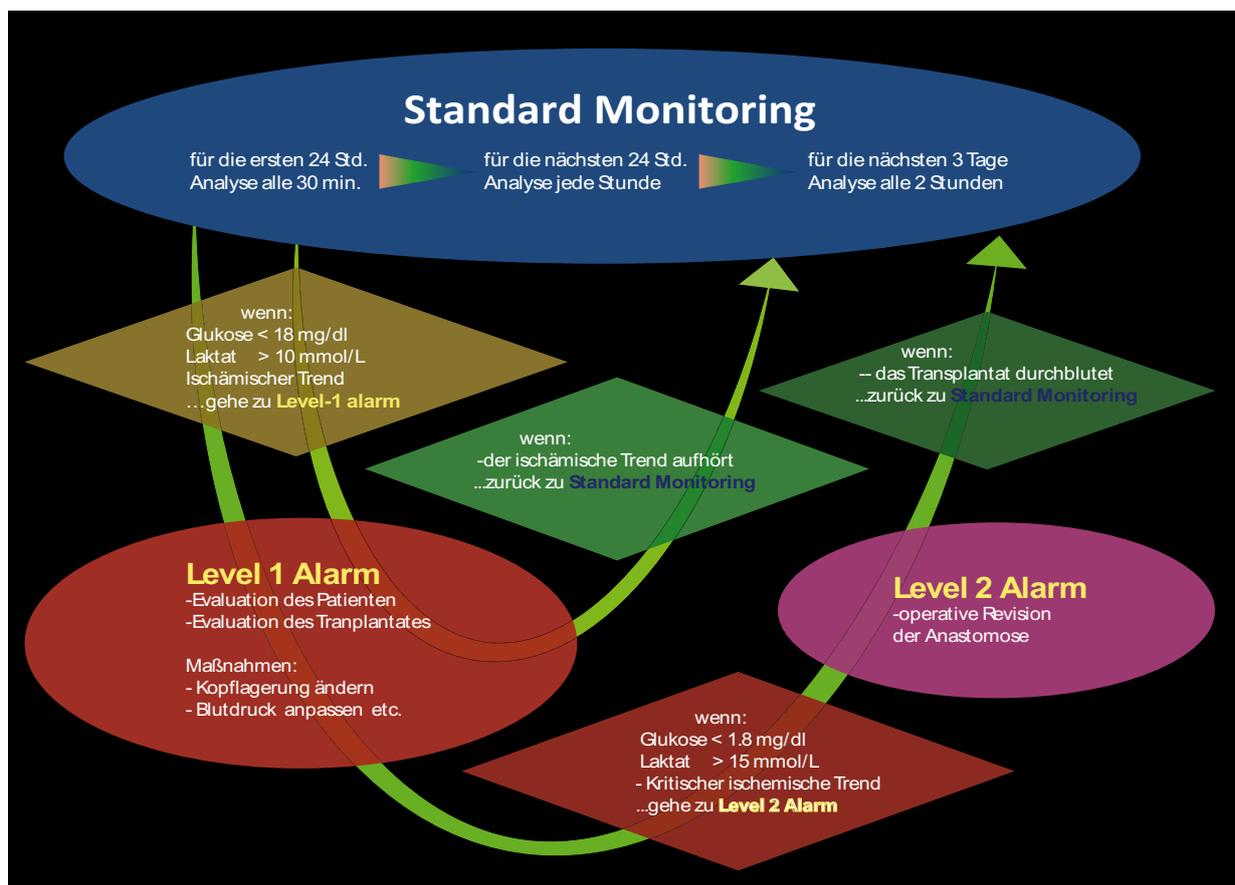


Abb. 2 Standard Monitoring Algorithmus Dr. Hanne Birke Sorensen, Dep. Of Plastic Surgery, University Hospital, Aarhus, Denmark. Ab einem Glukosewert < 18 mg/dl und/ oder Laktatwert > 10mmol/l: Vorgehen nach Level 1, bestehend aus Evaluation von Patient und Transplantat und Ergreifen gegenregulatorischer Maßnahmen wie Blutdruck anpassen, Kopflagerung ändern, etc. Bei weiterer

Verschlechterung der Vitalparameter (Glukose $< 1,8\text{mg/dl}$ und/ oder Laktat $> 15\text{mmol/l}$): Vorgehen nach Level 2 mit operativer Revision der Anastomose.

Das Vorgehen im Rahmen des postoperativen Monitorings, entsprechend den ermittelten Werten für Glukose und Laktat, ist in Abbildung 2 graphisch dargestellt.

Ein Abfallen der Glukosekonzentration bzw. der Anstieg der Laktatkonzentration wird auf dem Display des Analysegerätes angezeigt. Die Einteilung erfolgt nach Verlassen des Standardbereichs in 2 Level.

Auf diese Weise kann eine minimalinvasive postoperative Kontrolle erfolgen, ohne den Patienten zu beeinträchtigen. Die klinische Relevanz der zu beurteilenden Parameter Glukose, Laktat und Pyruvat und die hierdurch möglichen Rückschlüsse auf die Sauerstoffversorgung von Gewebe wird bei Betrachtung des Ablaufs der Glykolyse deutlich.

1.5 Die Glykolyse

Die auch als Embden-Meyerhof-Weg bezeichnete Glykolyse beschreibt den Abbau endogen neu synthetisierter, aus Glykogen freigesetzter oder exogen zugeführter Glukose im Zytosol der Körperzellen heterotropher Lebewesen zur Energiegewinnung und Synthese zahlreicher körpereigener Produkte. Diese aus zehn Reaktionen bestehende Kette führt zur Spaltung eines Glukosemoleküls in zwei Moleküle Pyruvat unter Bildung von zwei Molekülen ATP und zwei Molekülen NADH. Bei ausreichendem Sauerstoffangebot kann Pyruvat in den Citratzyklus eingeschleust werden. Hierdurch und durch die sich anschließende oxidative Phosphorylierung entsteht, unter Gewinnung von insgesamt 30 Molekülen ATP (plus 2 Molekülen ATP aus der Glykolyse) pro Glukosemolekül, CO_2 und H_2O . Die Glykolyse unter anaeroben Bedingungen liefert deutlich weniger Energie (2 Moleküle ATP pro Molekül Glukose), da das entstandene Pyruvat zur Reoxidierung von NADH größtenteils in Laktat umgewandelt werden muss. Glukose, Laktat sowie das Verhältnis von Laktat zu Pyruvat sind folglich repräsentative Marker bei der Beurteilung der Stoffwechselaktivität eukaryoter Zellen. Abbildung 3 verdeutlicht den Stellenwert von Glukose, Laktat und Pyruvat in der Glykolyse und zeigt schematisch die Relevanz für Stoffwechseländerungen in Form von Hypoxie, Ischämie, Hypo- und Hyperglykämie. Eine Hypoxie führt zum Anstieg von Laktat und dem Verhältnis von Laktat zu Pyruvat (L/P) bei unverändertem Pyruvat. Bei einer Ischämie kommt es ebenfalls zum Anstieg von Laktat und L/P bei gleichzeitigem Abfall der

Pyruvatkonzentration. Hypoglykämien führen zum Abfall von Laktat und L/P während es bei Hyperglykämien zum Anstieg von Laktat und Pyruvat bei unverändertem L/P kommt. Die Verschiebung der einzelnen Parameter ist somit nicht nur von der lokalen Durchblutungssituation abhängig, sodass davon ausgegangen werden kann, dass auch die postoperative Blutzuckereinstellung des Patienten einen relevanten Einfluss hat (Müller-Esterl et al. 2011).

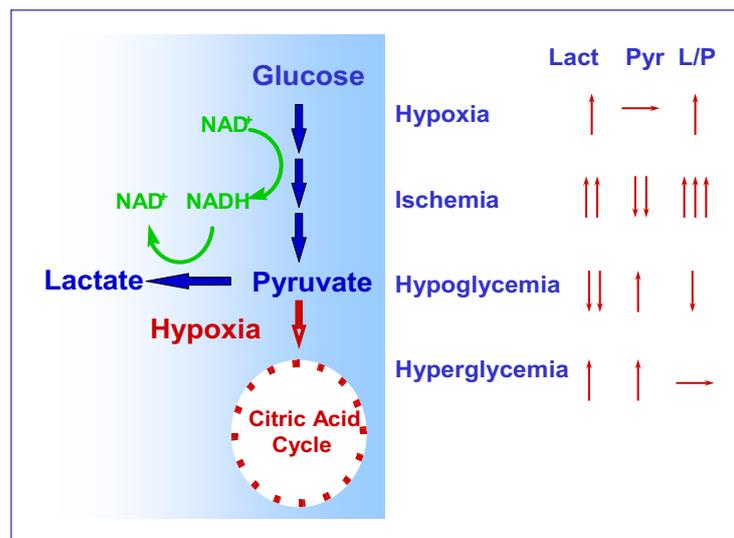


Abb. 3 Der Einfluss von Hypoxie, Ischämie, Hypoglykämie und Hyperglykämie auf die Mikrodialyseparameter Laktat, Pyruvat und den Quotienten aus Laktat und Pyruvat als Bestandteile der Glykolyse.

1.6 Fragestellung

Ziel dieser Studie ist es zu zeigen, ob unter dem Einsatz des Mikrodialyse Monitorings in der postoperativen Verlaufskontrolle mikrochirurgisch anastomosierter freier Transplantate eine Minderperfusion detektiert werden kann. Darüber hinaus soll festgestellt werden, ob dies frühzeitig und in gleichem Maße erfolgreich möglich ist wie unter dem Goldstandard der klinischen Beurteilung von Verfärbungen, Abkühlung und Ausbleiben der Rekapillarisation. Hierdurch könnte, insbesondere bei verdeckten und klinisch erschwert zu beurteilenden Transplantaten, eine frühzeitige Reperfusion erzielt und somit Nekrosen im Transplantat bzw.

Transplantatverluste vermieden werden. Dies würde dem Patienten die Belastung einer erneuten Operation mit Hebung eines zweiten Lappens ersparen.

Außerdem soll untersucht werden, ob demographische Faktoren, das Vorhandensein von Komorbiditäten und Operationsfaktoren Einfluss auf den postoperativen Verlauf haben. Hierdurch könnte eine präoperative Risikostratifizierung erstellt und das postoperative Monitoring individuell angepasst werden, um Reoperationen und Lappenverluste zu vermeiden.

2. Material und Methode

2.1 Studienaufbau

Die vorliegende Studie zeigt den Vergleich von Ergebnissen einer Testgruppe mit den Ergebnissen einer Kontrollgruppe, bestehend aus jeweils 49 Patientenfällen, bei denen im Rahmen einer Rekonstruktionsoperation infolge von Karzinomen, Benignomen, Traumata, Osteomyelitis und Osteoradionekrose im Kopf-Halsbereich, ein mikrochirurgisch anastomosierter freier Lappen verpflanzt und postoperativ überwacht wurde.

Hierbei erfolgte in der Kontrollgruppe die rein klinische Beurteilung (Transplantatfarbe, Transplantattemperatur, kapillärer Rückfluss) und in der Testgruppe das Mikrodialyse Monitoring als postoperatives Monitoring-Verfahren. Zur weiteren Auswertung wurden patientenbezogene und operationsbezogene Daten erhoben und retrospektiv ausgewertet.

Einschlusskriterium war die Indikation zur operativen Rekonstruktion mit einem mikrochirurgisch anastomosierten freien Lappen. Allgemeine Voraussetzungen waren Volljährigkeit bzw. das Einverständnis von Erziehungsberechtigten. Dies wurde im Rahmen eines Erstuntersuchungsgesprächs festgestellt. Ausschlusskriterien waren die Nichteinwilligung und die Nichteinwilligungsfähigkeit von Patienten.

Die Untersuchungen der Testgruppe wurden von November 2008 bis März 2011 durchgeführt. Die Auswertung der Daten der Kontrollgruppe erfolgte für den Zeitraum von November 2007 bis April 2010. Alle Operationen erfolgten in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein.

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat die Durchführung der Studie genehmigt.

Therapie

Sowohl in der Testgruppe als auch in der Kontrollgruppe wurden alle Tumoren chirurgisch entfernt und im Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein histologisch aufgearbeitet.

Bei den malignen Tumoren erfolgte ab dem Tumorstadium T3 und/ oder einer Lymphknotenbeteiligung (ab N1) eine adjuvante Radiochemotherapie nach Vorstellung im interdisziplinären Tumorboard.

Die Entscheidung für eine Versorgung mittels freiem mikrochirurgisch anastomosierten Transplantat ergab sich aufgrund der Größe des vorhandenen bzw. des chirurgisch gesetzten Defekts.

2.2 Operatives Vorgehen

Das operative Vorgehen richtete sich nach der gestellten Diagnose und wird im Folgenden beschrieben.

2.2.1 Maligne, benigne und semimaligne Tumore

Alle Tumoren waren im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich lokalisiert und wurden mit leitliniengerechtem Sicherheitsabstand exzidiert. Die Tumoren wurde prä- und postoperativ einem Tumorstadium, einem Lymphknotenstadium und einem Stadium zur Beschreibung des Vorhandenseins von Fernmetastasen (TNM- Klassifikation) zugeordnet (Staging).

Vor der Resektion maligner Tumore erfolgte eine dem Lymphknotenstatus (Nodalstatus) entsprechende Lymphknotenentfernung (Neck Dissection) zur Prophylaxe, diagnostischen Abklärung oder Therapie einer regionären lymphogenen Metastasierung. Dies erfolgte in der für die Tumorerkrankung entsprechend radikalen Ausdehnung. Bei allen Tumoren schloss sich neben dem Entfernen des Tumors die Hebung des Transplantats an. Im Falle eines Radialistransplantats und eines Fibulatransplantats konnten diese beiden Operationsschritte simultan erfolgen. Die Hebung von Skapula- und Latissimus dorsi Transplantaten erfolgte aufgrund der intraoperativ erforderlichen Lagerungsänderung des Patienten nach der Tumorresektion.

2.2.2 Weitere Diagnosen

Bei ausgedehnten Frakturen, Osteoradionekrosen und rezidivierenden Osteomyelitiden, die sowohl aufgrund ihrer Pathologie als auch in der Folge einer chirurgischen Therapie zu großen Gewebedefekten führen können, kann eine plastische Rekonstruktion mit freien mikrochirurgisch anastomosierten osteomyokutanen Transplantaten notwendig werden. Die Therapie der Frakturen bestand in der Reposition und Fixation des betroffenen Knochens mittels Miniplattenosteosynthese. Eine Dekortikation und lokale Antibiose stellten die Therapie der Wahl der Osteomyelitiden dar. Osteoradionekrosen wurden - entsprechend den Osteomyelitiden - ohne lokale Antibiose operiert.

In allen Diagnosefällen schloss sich die Anastomosierung der arteriellen und venösen Hals- und Transplantatgefäße an. Danach erfolgten die Insertion des Mikrodialysekatheters und der Wundverschluss des Operationsgebiets.

Bei 42 Patienten der Testgruppe wurde eine Tracheotomie durchgeführt.

Anschließend wurden die Patienten auf der Intensivstation des Universitätsklinikums Kiel überwacht und im weiteren Verlauf auf die Normalstation der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie verlegt. Die intensivmedizinische Betreuung umfasste ebenfalls das Mikrodialyse Monitoring, welches sowohl auf der Intensivstation als auch auf der Normalstation durch geschultes Pflegepersonal erfolgte.

Die für die Auswertung benötigten Proben haben ein Mindestvolumen von 0,5 Mikrolitern. Diese werden in Mikroviolen gesammelt und in das Analysegerät eingebracht. Die Auswertung der biochemischen Marker Glukose, Laktat, Pyruvat und Glycerol dauert ca. fünf Minuten. Idealerweise findet in den ersten 24 postoperativen Stunden eine halbstündliche Auswertung statt. Am zweiten Tag erfolgt eine stündliche und am dritten bis fünften Tag eine zweistündliche Auswertung. Die über den externen Speicher des ISCUS Analysegeräts gesicherten Daten werden anschließend im Softwareprogramm ICU Pilot ausgewertet. Hier können mögliche Artefakte eliminiert und einzelne Kurven differenziert verglichen und beurteilt werden. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit der statistischen Auswertung der vorhandenen Messdaten.

Vor der Insertion des CMA Katheters (Abb. 6, Abb. 8) unter direkter Sicht erfolgt zunächst die Punktion der Haut mit anschließendem Einbringen des spaltbaren Introducers in das subkutane Fettgewebe des Transplantats. Nach Entfernen der Nadel und Spalten des Plastikschauchs wird der Katheter fixiert und durch Nähte ohne Flussunterbrechung gesichert. Hieran schließt sich die Platzierung des Silikonschauchs über dem Katheterschaft mit entsprechender Sicherung durch Nähte an. Die Insertion des Katheters in den Plastikschauch sowie das Spalten des Plastikschauchs mit positioniertem Katheter erfordert wiederum eine Sicherung durch Nähte. Das Füllen der Spritze mit Perfusionslösung muss zur Vermeidung von Messfehlern unter Entfernen aller Luftblasen erfolgen. Durch die Verbindung der Spritze mit dem Luer Lock am Katheter kann dieser mit steriler Ringerlösung konstant mit einer Geschwindigkeit von drei Mikrolitern pro Minute umspült werden. Der hierdurch induzierte Konzentrationsgradient ermöglicht so den Übertritt von Molekülen von einer Größe bis zu 20000 Dalton.

2.3 Datenerfassung

Die Datenerfassung und Auswertung erfolgte über den ISCUS Mikrodialysis Analyser (EKF Diagnostics, Magdeburg, Germany, Abb. 4), der sowohl für den Einsatz im Operationssaal, als auch auf Intensiv- und Normalstationen geeignet ist.



Abb. 4 ISCUS Analysegerät (EKF Diagnostic)

Oberste Zeile: Verlauf Laktat

Mittlere Zeile: Verlauf Pyruvat

Untere Zeile: Verlauf Laktat/ Pyruvat

Nach Registrierung des aktuellen Patienten erfolgt das Starten und Platzieren des Rinsing Fluids (Spüllösung). Anschließend wird die Reagenzienkassette (Abb. 4) in das Analysegerät eingesetzt. Diese enthält die Referenzflüssigkeiten von Glukose, Laktat, Pyruvat und Glycerol im Normbereich.

Am Patienten wird über den Anschluss einer Mikrovirole am Ende des Katheters ca. 0,5 Mikroliter Interstitialflüssigkeit des zu untersuchenden Transplantats gewonnen und gesammelt. Durch Einstecken dieser Mikrovirole in eine entsprechende Vorrichtung im Analysegerät kann die Auswertung der enthaltenen Probevolumina erfolgen. Die Ergebnisse werden sowohl in drei Koordinatensystemen (Glukose, Laktat, Laktat/ Pyruvat) als auch in Form von Pfeillisten visualisiert (Abb. 5). Die

Darstellung des aktuellsten Werts erfolgt numerisch. Normbereiche können vom Anwender definiert werden und sind blau hinterlegt.

Abbildung 5 zeigt einen Beispieldatensatz des ISCUS Analysegeräts im Analysemodus bei einem komplikationslosen Verlaufsfall. In dieser Ansicht sind die Werte für Glukose, Laktat und dem Verhältnis von Laktat zu Pyruvat dargestellt.

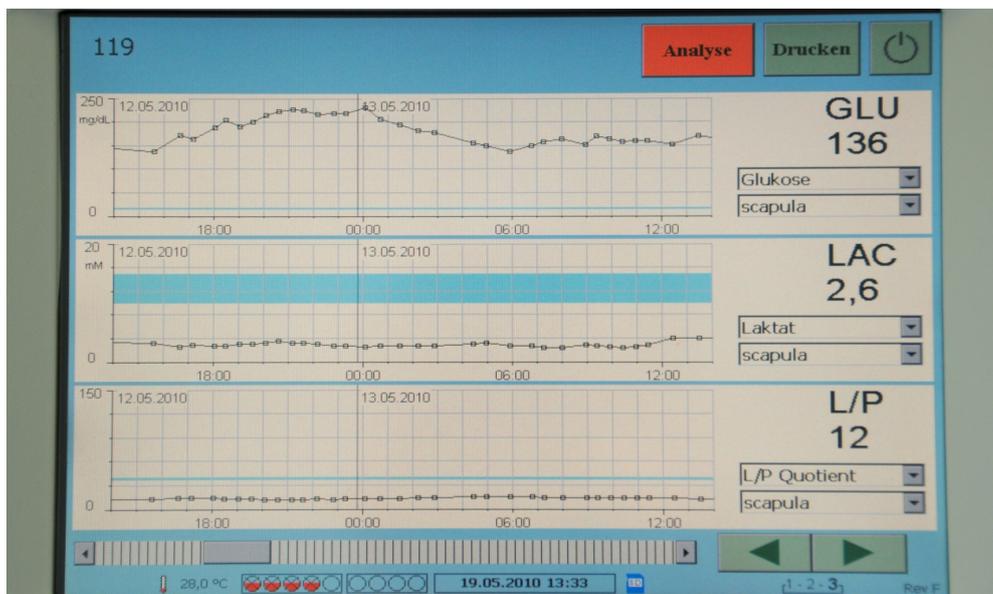


Abb. 5 Analysemodus des ISCUS Analyser (Beispieldatensatz)

Obere Zeile: Verlauf Glukosewerte in mg/dl

Mittlere Zeile: Verlauf Laktatwerte in mmol/l

Untere Zeile: Verlauf Laktat zu Pyruvat

Außerdem besteht die Möglichkeit das aktuelle Intervall auszudrucken. Über eine externe Speichervorrichtung können alle Daten mittels SD Karte oder USB Speicher archiviert und zur Auswertung auf einen PC gebracht werden.

Die Gewinnung der auszuwertenden Probevolumina erfolgt über die Insertion des gemäß 93/42/EEC CE zertifizierten CMA 60 semipermeablen Mikrodialysekatheters (Diameter 0.6 mm; 20 kDa cuff-off). Die Membran ist für Moleküle bis zu einer Größe von 20000 Dalton passierbar. Über den Anschluss der CMA 106 Mikrodialyse Pumpe (μ Dialysis AB, Solna, Sweden), die in Abbildung 7 zu sehen ist, erfolgt eine kontinuierliche Perfusion des Mikrodialysekatheters (Abb. 6) mit einer sterilen isotonischen Perfusionslösung (Ringerlösung B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) bei einer konstanten Flussrate von 0,3 Mikrolitern pro Minute. Die Lage des Katheters in situ ist in Abbildung 9 dargestellt.

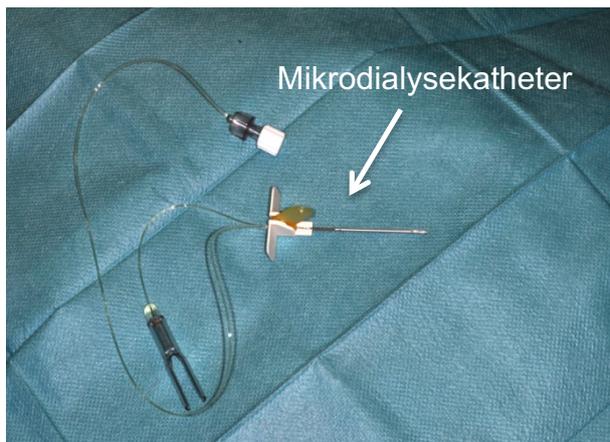


Abb. 6 Mikrodialysekatheter

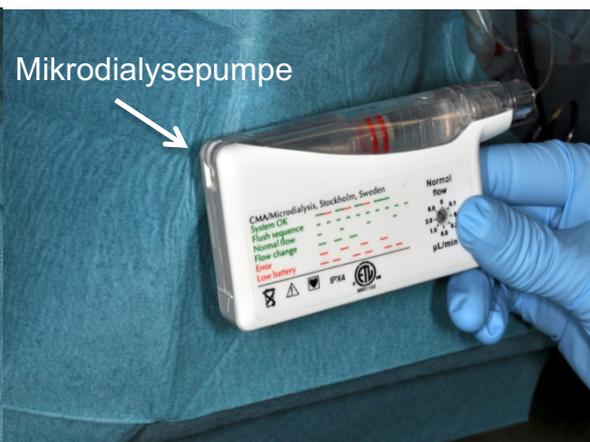


Abb. 7 Mikrodialysepumpe

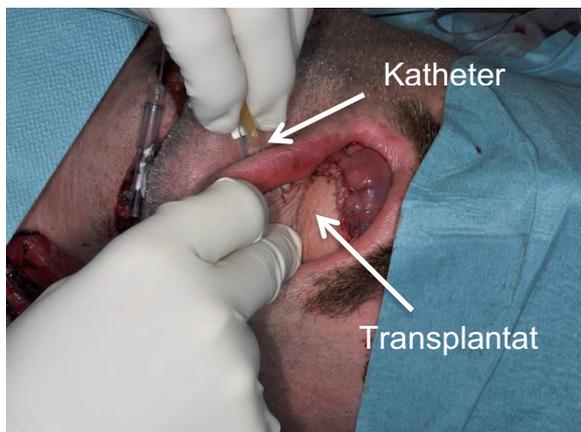


Abb. 8 Operationssitus: subkutanes Einbringen des Mikrodialysekatheters in das Fibulatransplantat



Abb. 9 Mikrodialysekatheter in situ

Die Bestandteile der gesammelten Gewebeproben entsprechen den Konzentrationen von Glukose, Laktat, Pyruvat und Glycerol der Interstitialflüssigkeit des zu untersuchenden Transplantats, wobei den biochemischen Markern Glukose und Laktat die größte klinische Relevanz bei der Detektion von Verschlusskomplikationen im Bereich der Anastomose zuzusprechen ist. Ein ischämischer Trend ist charakterisiert durch den Abfall der Glukosekonzentration und den Anstieg der Laktatkonzentration. Der als Ischämiemarker bezeichnete Quotient aus Laktat und Pyruvat ermöglicht außerdem die Abgrenzung zwischen Hypoxie, Ischämie und Hypermetabolismus.

Die Abbildung 10 zeigt das beschriebene Prinzip der Mikrodialyse im Zusammenhang mit der Stoffwechselaktivität im Transplantat.

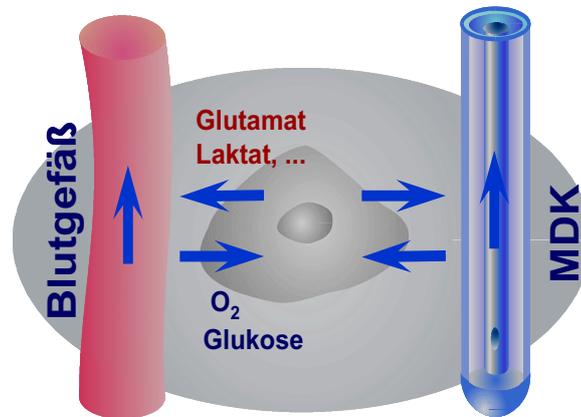


Abb.10 Prinzip der Mikrodialyse

Kommt es nun zu thrombotischen Komplikationen im Bereich der Anastomose, werden zwei definierte Schweregrade unterschieden, die in Tabelle 1 dargestellt sind. Hierbei handelt sich um den Level 1 und den Level 2 Alarm. Der Level 1 Alarm wird durch die Grenzwerte von 1 mmol/l für Glukose und 10 mmol/l für Laktat definiert und erfordert die Evaluation von Patient und Transplantat. Besondere Aufmerksamkeit ist hierbei auf eine möglicherweise inadäquate Lagerung des Patienten, temporäre Hypotonie und eine reduzierte Sauerstoffsättigung des Blutes zu legen. Hat ein ischämischer Trend trotz Ausschöpfung aller gegenregulatorischer Interventionen Bestand, muss der Patient auf eine Reoperation vorbereitet werden. Repräsentativ zeigt sich im Mikrodialyse Monitoring der Level 2 Alarm mit den Grenzwerten von 0,1 mmol/l für Glukose und 15 mmol/l für Laktat.

Tab. 1 Grenzwerte für Level Alarm 1 und 2

Level 1 Alarm	Level 2 Alarm
Glukose: < 18 mg/dl (1 mmol/l)	Glukose: < 1,8 mg/dl (0,1 mmol/l)
Laktat: > 10 mmol/l	Laktat: > 15 mmol/L

Zur Schonung von Patient und Transplantat und unter Berücksichtigung der klinischen Erfahrung des Operationsteams und Pflegepersonals wurde in unserer Studie eine über mehrere Messwerte andauernde Bestimmung im Bereich der Grenzwerte bereits als Interventionsgrund angenommen und das entsprechende Vorgehen nach Level Alarm eingeleitet.

2.4 Datenauswertung

Die über das ISCUS Analysegerät generierten Messergebnisse wurden im Softwareprogramm ICU Pilot (Version 2006) ausgewertet.

2.5 Statistik

Deskriptive Statistiken des Patientenkollektivs beinhalten Häufigkeiten von Allgemeinerkrankungen, Geschlecht, Transplantattypen, Anschlussgefäßen, Tumorstadien, Tumorlokalisationen und Komplikationsverläufen. Bei den intervallskalierten Variablen wurden der Mittelwert sowie Minimum, Maximum und die Standardabweichungen bestimmt. Um den Einfluss metrischer Variablen (Ischämiedauer, Alter) auf die Reoperationshäufigkeit zu testen, erfolgte die logistische Regression. Der Einfluss binärer und kategorialer Variablen (Geschlecht, TNM-Stadium, Tumorlokalisation und Komorbiditäten) auf die Reoperationshäufigkeit wurde durch einen Chi-Quadrat Test überprüft. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgesetzt. Alle Analysen erfolgten mit Statistica Version 10 (StatSoft GmbH, Hamburg, Germany).

3. Ergebnisse

3.1 Patientendaten

3.1.1 Demographische Daten

Tab. 2: Patientenalter von Test- und Kontrollgruppe mit Anzahl (N), Mittelwert und Standardabweichung (SD), Minimum und Maximum

Alter	Testgruppe	Kontrollgruppe
N	49	49
Mittelwert ± (SD)	60,02 ± 12,2	60,31 ± 11,51
Min. – Max.	11 - 88	31 - 79

Tab. 3: Geschlechterverteilung in Test- und Kontrollgruppe (n = Anzahl)

Geschlecht	Testgruppe	Kontrollgruppe
weiblich	n = 18	n = 19
männlich	n = 31	n = 30

3.1.2 Komorbiditäten

Als Komorbiditäten (Tabelle 4) wurden ein bestehender Diabetes mellitus Typ 1 oder 2, atherosklerotisch bedingte Gefäßerkrankungen (z.B. pAVK) und eine anamnestisch eruierte Hypertonie in die Auswertung mit einbezogen.

Tab. 4: Komorbiditäten in Test- und Kontrollgruppe (n = Anzahl)

Komorbiditäten	Testgruppe	Kontrollgruppe
Hypertonie	n = 11	n = 13
Gefäßerkrankungen	n = 14	n = 17
Diabetes mellitus	n = 5	n = 6

3.1.3 Grunderkrankungen

Wie in Tabelle 5 dargestellt, gab es verschiedene Grunderkrankungen, die eine Operation mit mikrochirurgischem Gewebeersatz notwendig machten. Die häufigste

Gründerkrankung war sowohl in der Test- als auch in der Kontrollgruppe das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.

Tab. 5: Gründerkrankungen in Test- und Kontrollgruppe (n = Anzahl)

Gründerkrankungen	Testgruppe	Kontrollgruppe
Plattenepithelkarzinom	n = 42	n = 41
Osteoradionekrose/ Osteomyelitis	n = 3	n = 3
Adenokarzinom	n = 1	n = 1
Osteosarkom	n = 1	n = 0
Basaliom	n = 1	n = 1
Chondrosarkom	n = 0	n = 1
Epulis granulomatosa	n = 0	n = 1
Ameloblastom	n = 0	n = 1
Fraktur	n = 1	n = 0

3.1.4 TNM-Klassifikation

Die Abbildungen 11 (Testgruppe) und 12 (Kontrollgruppe) zeigen die TNM-Verteilung nach pathologischer Aufarbeitung (pT pN pM). Erhoben wurde die TNM-Klassifikation für alle Patienten der Test- und Kontrollgruppe, die aufgrund eines Karzinoms operiert wurden. Hierzu zählen alle Patienten mit Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom und Osteoradionekrose nach Bestrahlung aufgrund eines Karzinoms.

Da in keinem Fall eine Fernmetastasierung ausgemacht werden konnte (M0), erfolgt die tabellarische Darstellung ohne Angabe des Fernmetastasenstatus. Bei 7 der diagnostizierten Plattenepithelkarzinome handelte es sich um ein Zweitkarzinom (n = 3), Drittkarzinom (n = 1) oder ein Tumorrezidiv (n = 3).

Das häufigste Tumorstadium in der Testgruppe war das Stadium T4N0M0. In der Kontrollgruppe wurde das Tumorstadium T2N0M0 am häufigsten bestimmt.

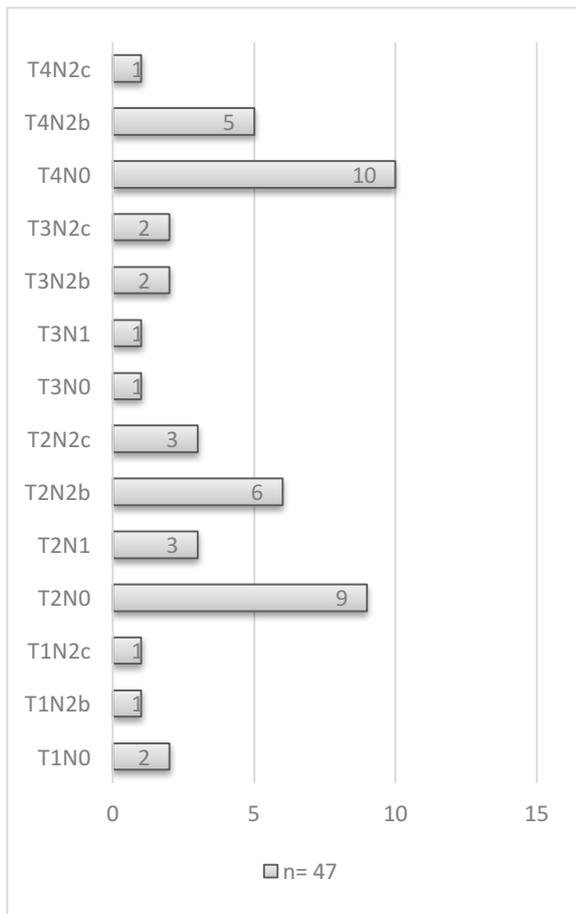


Abb. 11 TNM-Stadien der Testgruppe

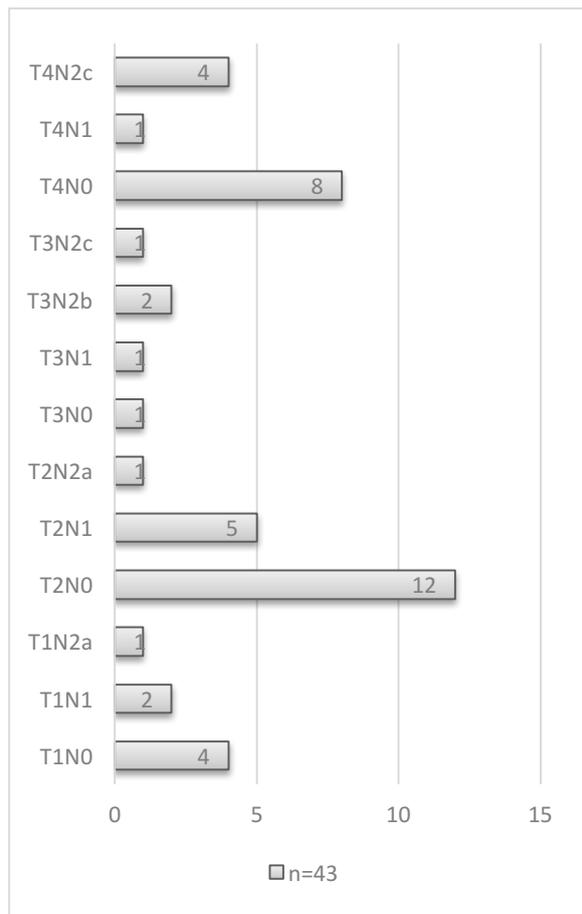


Abb. 12 TNM-Stadien der Kontrollgruppe

3.1.5 Transplantattypen

Als Transplantattypen kamen das fasziokutane Radialstransplantat, das osteokutane Fibulatransplantat, das osteokutane Skapulatransplantat und das myokutane Latissimus dorsi Transplantat zum Einsatz. Wie in Tabelle 6 dargestellt, wurde das Radialstransplantat in beiden Gruppen am häufigsten verwendet.

Tab. 6: Anzahl von Transplantattypen in der Test- und Kontrollgruppe

Transplantat	Testgruppe	Kontrollgruppe
Radialis	n = 19	n = 31
Fibula	n = 17	n = 14
Skapula	n = 11	n = 4
Latissimus dorsi	n = 2	n = 0

3.1.6 Lokalisation der Grunderkrankung

Die zu versorgenden Defekte manifestierten sich im Bereich des Unterkiefers, des Oberkiefers, des Mundbodens und der Zunge. In 9 Fällen erstreckte sich der Defekt auf mehrere Bereiche des Kopf- und Halsbereichs (Tabelle 7).

Tab. 7: Lokalisation der Grunderkrankung in der Test- und Kontrollgruppe

Lokalisation	Testgruppe	Kontrollgruppe
Unterkiefer	n = 23	n = 11
Oberkiefer	n = 5	n = 10
Mundboden	n = 7	n = 16
Zunge	n = 5	n = 3
Multilokulär	n = 9	n = 9

3.1.7. Einflussfaktoren auf postoperative Komplikationen

Tabelle 8 gibt einen Überblick über den Einfluss patientenbezogener Daten auf die Reoperationshäufigkeit in der Testgruppe und in der Kontrollgruppe. Ein signifikanter Einfluss konnte für keinen Einflussfaktor festgestellt werden.

Tab. 8: Signifikanzniveaus möglicher Einflussfaktoren auf die Reoperationshäufigkeit

Einflussfaktoren	Testgruppe	Kontrollgruppe
Alter	p = 0,84	p = 0,12
Geschlecht	p = 0,14	p = 0,06
Gefäßserkrankungen	p = 0,36	p = 0,17
Hypertonie	p = 0,40	p = 0,30
Diabetes mellitus	p = 0,73	p = 0,52
T-Stadium	p = 0,82	p = 0,35
Ischämiedauer	p = 0,57	p = 0,84

3.2 Ergebnisdaten Testgruppe

Alle Transplantattypen wurden am häufigsten aufgrund der Resektion eines Plattenepithelkarzinoms verwendet.

Die Mehrzahl der als Anastomosenanschluss verwendeten Gefäße waren die A. thyreoida superior und die V. jugularis interna.

3.2.1 Radialistransplantat

Der sekundär plastischen Deckung mittels Radialistransplantat lag in 19 Fällen die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms zu Grunde, wobei es sich in einem Fall um einen Elektiveingriff (Diagnose: Zustand nach Plattenepithelkarzinom) in Form einer funktionell-ästhetischen Rekonstruktionsoperation handelte. Hinzu kamen die Diagnosen eines Osteosarkoms und eines onkozytären Adenokarzinoms. Indiziert war das Radialistransplantat in Fällen klein- und mittelgroßer Defekte, die für eine primäre Defektdeckung als ungeeignet eingestuft wurden. Ein positiver Allen Test war hierbei Voraussetzung, um eine ausreichende Perfusion der Hand durch die Arteria ulnaris nach Entnahme der Arteria radialis zu gewährleisten.

Anschlussgefäße Radialistransplantat

Als arterielle Anschlussgefäße für die Anastomosen wurden die Arteria thyroidea superior (n = 14), die Arteria carotis externa (n = 2) und die Arteria facialis (n = 3) gewählt. Die venösen Anastomosen erfolgten in 6 Fällen an die Vena thyroidea superior, in weiteren 6 Fällen an die Vena jugularis interna, in 4 Fällen an die Vena retromandibularis, in 3 Fällen an die Vena jugularis externa und in einem Fall an einen Ast der Vena subclavia. Ein venöses Anschlussgefäß zur Vena jugularis externa wurde nach Revision an die Vena retromandibularis angeschlossen. In einem Patientenfall wurden zwei Begleitvenen mit jeweils zwei Venen (Vena jugularis interna und Vena thyroidea superior) verbunden.

3.2.2 Fibulatransplantat

Die Indikation zur Verwendung eines Fibulatransplantats bestand in dem notwendigen Ersatz von Knochengewebe. Voraussetzung war ein unauffälliger präoperativer Befund einer Magnetresonanztomographie der Spenderextremität. Bei den verwendeten 17 Fibulatransplantaten wurde in 15 Fällen die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms gestellt. Hierzu zählte ebenso die Rekonstruktion nach chirurgischer Therapie einer Osteoradionekrose infolge der Bestrahlung nach Resektion eines Plattenepithelkarzinoms (n = 1) bzw. die funktionell-ästhetische Rekonstruktion nach bereits erfolgter Tumoroperation (n = 1). In einem Fall kam das Fibulatransplantat zur Rekonstruktion eines Oberkiefers nach zentrolateraler Trümmerfraktur zum Einsatz. Weiterhin wurde in einem Fall die Diagnose eines Ameloblastoms gestellt.

Anschlussgefäße Fibulatransplantat

Als arterielle Anastomosengefäße dienten die Arteria thyroidea superior (n = 9), die Arteria facialis (n = 4) sowie die Arteria carotis externa (n = 3). Venöse Anschlussgefäße waren Vena retromandibularis (n = 8), Vena facialis (n = 5), Vena jugularis externa (n = 2), Vena jugularis interna (n = 1) und Vena cephalica (n = 1).

3.2.3 Skapulatransplantat

In 11 Fällen wurden Gewebedefekte mit Beteiligung von Knochen rekonstruiert, in denen aufgrund der präoperativen Diagnostik (unzureichend perfundierte Arteria fibularis) oder erhöhtem Bedarf an Weichgewebe kein Fibulatransplantat verwendet werden konnte. Allen 11 Skapulatransplantaten lag die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms zu Grunde. Hierbei bestand in 2 Fällen die Operationsindikation in der funktionell ästhetischen Rekonstruktion des ehemaligen Operationsgebiets (Z. n. Plattenepithelkarzinom). Ein Fall erforderte die Therapie einer Osterradionekrose nach Bestrahlung.

Anschlussgefäße Skapulatransplantat

Arterielle Anschlussgefäße waren die Arteria thyroidea superior (n = 6), die Arteria carotis externa (n = 3) und die Arteria facialis (n = 2). Die Vena facialis (n = 3), Vena jugularis interna (n = 3), Vena jugularis externa (n = 2), Vena thyroidea superior (n = 2) und ein Abgang der Vena jugularis anterior dienten als venöse Anschlussgefäße.

3.2.4 Latissimus dorsi Transplantat

In 2 Fällen mit der Notwendigkeit des Ersatzes von Haut- und Muskelgewebe erfolgte die Hebung eines Latissimus dorsi Transplantats. Beide Transplantate wurden nach der chirurgischen Exzision von Plattenepithelkarzinomen für eine Rekonstruktion genutzt, wobei in einem der beiden Fällen zusätzlich die Diagnose eines Basalioms gestellt wurde.

Anschlussgefäße Latissimus dorsi Transplantat

Arterielle Anschlussgefäße waren in beiden Fällen, in denen ein Latissimus dorsi Transplant verwendet wurde, die Arteria carotis externa (n = 2). Als venöse Anschlussgefäße wurden in einem Fall die Vena jugularis externa (n = 1) und in einem anderen Fall die Vena jugularis interna verwendet.

3.3 Ergebnisdaten Kontrollgruppe

Alle in der Kontrollgruppe verwendeten Transplantate wurden analog zur Testgruppe am häufigsten zur Rekonstruktion nach Resektion eines Plattenepithelkarzinoms verwendet.

Die Anschlussgefäße in der Kontrollgruppe konnten in der retrospektiven Auswertung nicht vollständig dokumentiert werden, sodass diese nicht in die Ergebnisse mitaufgenommen wurden.

3.3.1 Radialistransplantat

In 25 Fällen, in denen die sekundär plastische Deckung mit Hilfe eines Radialistransplantats erfolgte, bestand die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms.

Weitere Diagnosen unter Verwendung eines Radialistransplantats waren: Adenokarzinom, Ameloblastom, Basaliom, Chondrosarkom sowie Epulis granulomatosa. Dreißig der 31 verwendeten Radialistransplantate konnten dauerhaft erhalten werden.

3.3.2 Fibulatransplantat

Das osteokutane Fibulatransplantat diente in 12 Fällen zur Rekonstruktion nach Resektion eines Plattenepithelkarzinoms. In 2 Fällen wurde die Diagnose einer Osteomyelitis gestellt. Eine Osteoradionekrose als Folge einer adjuvanten Bestrahlung nach Resektion eines Plattenepithelkarzinoms konnte ebenfalls erfolgreich gedeckt werden. Zwei der 14 verwendeten Fibulatransplantate mussten im Verlauf explantiert werden.

3.3.3 Skapulatransplantat

Alle verwendeten Skapulatransplantate dienten der plastischen Deckung nach chirurgischer Exzision intraoral lokalisierter Plattenepithelkarzinome mit dem notwendigen Ersatz von Haut- und Knochengewebe (T-Stadium 2 bis 4). Drei von 4 Transplantaten konnten dauerhaft erhalten werden.

3.4 Operationsdaten

3.4.1 Ischämiedauer - Testgruppe

In Tabelle 9 sind die Werte für die Ischämiedauer in der Mikrodialysegruppe in Bezug auf die verwendeten Transplantattypen präsentiert. Die Ischämiezeit zwischen dem Absetzen der Transplantatgefäße und der Reperfusion nach erfolgter

Anastomosierung lag im Mittel bei 115 Minuten mit einem Maximalwert von 225 min und einem Minimalwert von 40 min. Die kürzeste mittlere Ischämiezeit von 95 min ergab sich für die Radialistransplantate.

Ein geringfügig erhöhter Zeitaufwand für die Hebung der Latissimus dorsi-, Skapula- und Fibulatransplantate gegenüber den Radialistransplantaten ist festzustellen. In 3 von 4 Fällen kam es bei allen vier Transplantattypen mit der jeweils höchsten Ischämiezeit zu postoperativen Komplikationen. In zwei Fällen konnte das Transplantat nicht erhalten werden. Mit Zunahme der Ischämiedauer bei der Transplantathebung konnte ein Trend zu einer höheren Anzahl von Reoperationen nachgewiesen werden. Ein signifikanter Einfluss bestand nicht.

Tab. 9 Ischämiedauer in der Mikrodialysegruppe in Bezug auf die Transplantattypen (in Minuten)

Transplantattyp	N	Mittelwert ±(SD)	Min.-Max.
Radialis	19	94 ± 40	50 - 185
Fibula	17	116 ± 57	40 - 236
Skapula	11	142 ± 32	90 - 206
Latissimus dorsi	2	162 ± 40	133 - 190

Verlauf - Testgruppe

In Tabelle 10 ist der postoperative Verlauf in der Mikrodialysegruppe dargestellt. Vierundzwanzig Operationen verliefen ohne Komplikationen. In 11 Fällen konnte durch Umlagerung des Patienten einer beginnenden Minderperfusion entgegengewirkt und somit möglicherweise eine Reoperation verhindert werden. In allen 11 Fällen wurde das rechtzeitige Intervenieren durch das Mikrodialyse Monitoring ermöglicht, das eine beginnende Ischämie mit ansteigenden Laktatwerten und absinkenden Glukosewerten anzeigte, bevor diese klinisch festzustellen waren (Level 1 Alarm).

Komplikationen/ Anastomosenrevisionen - Testgruppe

Im Verlauf der Untersuchungen mussten 13 Transplantate (26,5 %) revidiert werden von denen 12 (Erfolgsrate der Revisionen: 92,3 %) für die Dauer des Mikrodialyse

Monitorings gerettet werden konnten (Fehlerrate: 7,7 %). An Tag 7, 10 und 15 mussten 3 Transplantate explantiert werden. Kein Transplantat ging ohne vorherige metabolische Veränderungen verloren. Ein Transplantat musste aufgrund des reduzierten Allgemeinzustands des Patienten ohne vorherige Revision explantiert werden.

Acht Revisionen wurden auf der Grundlage eines Level 2 Alarms durchgeführt. Zwei Reoperationen erfolgten bei Level 1 Alarm aufgrund konstant schlechter Werte ohne Erreichen des Level 2 Alarms. In 3 Fällen erfolgte eine Revision in der Folge fehlender bzw. ungenügender Messungen unter Mitbeurteilung der klinischen Symptomatik.

Tab. 10 Postoperativer Verlauf in der Mikrodialysegruppe

Verlauf	Testgruppe
Keine Komplikation	n = 24
Level 1 Alarm	n = 13
Level 2 Alarm	n = 8
Revision	n = 13
Verlust innerhalb von 5 Tagen	n = 1
Verlust nach 5 Tagen	n = 3
Verlust ohne Revision	n = 1

In der Testgruppe ergaben sich mehrere Ursachen, die eine Transplantatrevision erforderlich machten. Den 13 Komplikationsfällen, die durch eine Reoperation therapiert wurden, lag in 7 Fällen eine insuffiziente Anschlussvene zu Grunde. Sechs Transplantate konnten durch die Anastomosenrevision gerettet werden. In 2 Fällen war die hauptsächliche Ursache der verminderten Transplantatperfusion die Kompression durch ein Hämatom, das intraoperativ ausgeräumt wurde, sodass ohne Anastomosenrevision eine stabile Stoffwechsellage erzielt werden konnte. In einem Fall konnte das Transplantat durch diese Intervention erhalten werden. Weitere Ursachen bestanden in der Kombination von insuffizienter Anschlussvene und Kompression durch ein Hämatom (n = 1, Transplantat gerettet) sowie einer insuffizienten Anschlussvene und -arterie (n = 1, Transplantat nicht gerettet). Trotz suffizienter arterieller und venöser Anastomosen reichte der Blutfluss in 2 Fällen nicht

zur Perfusion der Transplantate aus, sodass die Therapie hierbei in der Entfernung der Hautinseln bestand, wodurch das Transplantat erhalten werden konnte.

Die Therapie eines thrombosierten Gefäßes bestand in der Eröffnung der Anastomosen mit anschließender Entfernung des Thrombus und erneutem Verschluss der Gefäßenden. Im Falle eines Hämatoms wurde dieses entfernt und die Blutung gestoppt. Noch während der Reoperation wurde das Mikrodialyse Monitoring fortgesetzt.

Verluste

Vier der 49 Transplantate konnten nicht erhalten werden und wurden im weiteren Verlauf explantiert. Eins dieser Transplantate war bereits innerhalb der ersten 5 Tage nicht mehr zu erhalten (Explantation Tag 2). Ein Transplantat wurde am 7. Tag, eins am 10. Tag und ein Transplantat am 15. postoperativen Tag entfernt.

Ischämiezeiten - Kontrollgruppe

Die durchschnittliche Ischämiedauer der Kontrollgruppe lag bei 117 Minuten und damit um 2 Minuten länger als die der Testgruppe. Der maximale Ischämiezeitraum betrug 260 Minuten, der minimalste Zeitraum lag bei 45 Minuten. Den geringsten Mittelwert zeigten mit 105 Minuten die Radialistransplantate, gefolgt von den Fibulatransplantaten. Am längsten dauerte im Mittel die Ischämiezeit der Skapulatransplantate. In Tabelle 11 sind die Werte der Ischämiedauer in der Kontrollgruppe in Bezug auf die Transplantattypen dargestellt.

Tab. 11 Ischämiedauer der Kontrollgruppe in Bezug auf die Transplantattypen (in Minuten)

Transplantattyp	N	Mittelwert ±SD	Min.-Max.
Radialis	31	106 ± 47	53 - 260
Fibula	14	115 ± 59	55 - 220
Skapula	4	214 ± 40	155 - 260

Verlauf - Kontrollgruppe

Zweiundvierzig der insgesamt 49 Operationen verliefen komplikationslos (85,7 %). In 5 der 7 Komplikationsfälle erfolgte eine Revision, die bei allen Transplantaten kurzfristig (5 Tage nach OP) zur Verbesserung der klinischen Situation des Transplantats führte. Zwei Transplante mussten dennoch im Verlauf explantiert werden (Tag 8. und 22). In letzterem Fall konnte auch durch die Entfernung der Hautinsel am 12. postoperativen Tag keine Verbesserung der Perfusion erzielt werden. Drei Revisionen erfolgten am 1. und eine weitere am 5. postoperativen Tag. Eine Revision wurde noch am Operationstag durchgeführt.

Zwei Transplante mussten aufgrund einer fehlenden klinischen Symptomatik bei bestehender Ischämie ohne Revision explantiert werden (Tag 12 und 23). Lediglich in einem Fall (Explantation am 12. Tag) zeigte sich ab dem 7. Tag nach OP ein klinisch ischämischer Trend. Die Ursachen für Komplikationen konnten in der Kontrollgruppe retrospektiv nicht eruiert werden. In Tabelle 11 sind die Fälle postoperativer Komplikationen gegenübergestellt.

Tab.12 Komplikationen Test- und Kontrollgruppe im Vergleich

Komplikationen	Testgruppe	Kontrollgruppe
Revision	n = 13	n = 5
Verlust innerhalb von 5 Tagen	n = 1	n = 0
Verlust nach 5 Tagen	n = 3	n = 4
Verlust ohne Revision	n = 1	n = 2

3.5 Patientenfälle

Im Folgenden werden 2 Patientenfälle der Testgruppe beschrieben, durch die der Ablauf des Mikrodialyse Monitorings veranschaulicht werden soll. Im Patientenfall 1 erfolgte die Intervention aufgrund eines Level 1 Alarms, im Patientenfall 2 aufgrund eines Level 2 Alarms. In beiden Fällen konnte das Transplantat dauerhaft erhalten werden.

3.5.1 Patientenfall 1: Level 1

Der folgende Patientenfall (Abb. 13) zeigt den Ablauf bei einem beginnenden ischämischen Trend. Durch medikamentöse Intervention zur Optimierung des Blutdrucks und Änderung der Kopflagerung konnte eine Reoperation vermieden werden. Diese Intervention wurde ausschließlich auf Grundlage der Mikrodialysewerte getroffen. Das entsprechende Transplantat zeigte zu keiner Zeit klinische Auffälligkeiten.

Der männliche Patient war zu dem Zeitpunkt der Operation 49 Jahre alt. Es lagen keine Allgemeinerkrankungen vor und ein Nikotin- sowie Alkoholabusus wurden anamnestisch ausgeschlossen. Der Patient wies ein mäßig differenziertes (G2) Plattenepithelkarzinom (T2 N2b M0) am linksseitigen Mundboden auf, bei dem es sich um einen Primärprozess handelte. Die Therapie bestand aus einer links- und rechtsseitigen supraomohyoidalen Lymphknotenentfernung (LK Level 1 - 3) mit anschließender Tumorresektion (einschließlich Unterkieferresektion) und simultaner Hebung eines Fibulatransplantats von rechts. Hieran schloss sich die Rekonstruktion und Anastomosierung des Transplantats an. Als Anschlussgefäße wurden die Arteria facialis und die Vena facialis gewählt. Nach erfolgtem Wundverschluss und Tracheotomie wurde der Patient auf die interdisziplinäre Intensivstation transportiert und 24 Stunden überwacht. Die Operationsdauer betrug 635 Minuten. Die Ischämiezeit des Fibulatransplantats betrug 80 Minuten. Bereits 3 Stunden nach Ende der Operation zeigten sich pathologische Werte im Mikrodialyse Monitoring ohne dass klinische Anzeichen auf eine beginnende Ischämie ausgemacht werden konnten. Nach Anstieg des Laktatwerts auf 10 mmol/l und Abfall des Glukosewertes unter 1 mmol/l wurde durch Änderung der Kopflagerung und Anheben des Blutdrucks eine Normalisierung der Werte erzielt. Das Transplantat konnte dauerhaft erhalten werden, ohne den Patienten einer Reoperation zu unterziehen.

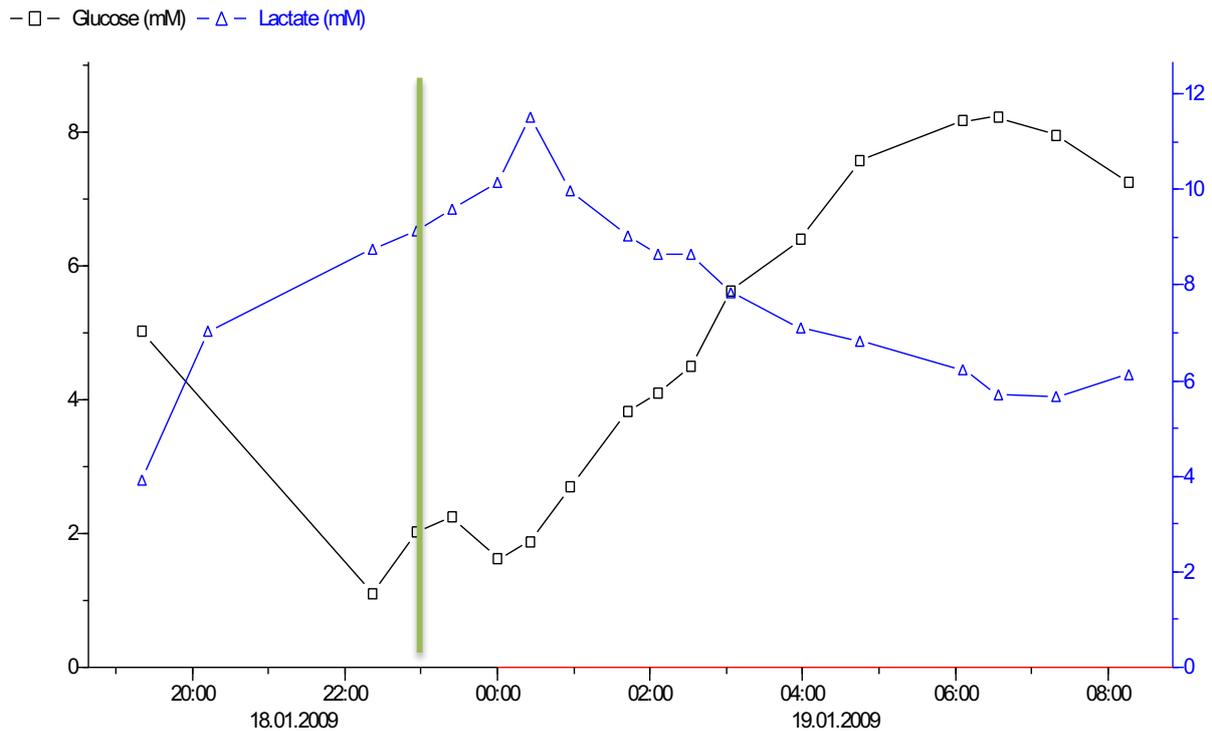


Abb. 13 Patientenfall 1, Level 1 Alarm, Intervention 22.30 Uhr mit Kopfumlagerung, Optimierung von Blutdruck und Blutzucker. Normalisierung der Werte für Laktat und Glukose im Verlauf und dauerhafter Erhalt des Transplantats ohne erneute Operation.

3.5.2 Patientenfall 2: Level 2

Der folgende Patientenfall (Abb. 14) zeigt repräsentativ, wie durch eine Revisionsoperation auf Grundlage pathologischer Mikrodialysewerte ein dauerhafter Transplantaterhalt erzielt werden konnte.

Der 70-jährige männliche Patient wies ein mäßig differenziertes Plattenepithelkarzinom im Bereich des rechten Unterkiefers und der rechten Innenwange auf (T2 N1 M0). Allgemeinanamnestisch konnte ein Diabetes mellitus Typ 2 und eine chronische Pankreatitis festgestellt werden. Der Patient gab einen Nikotin- und einen Alkoholabusus an.

Bei dem Tumor handelte es sich um einen Primärprozess. Die Therapie bestand in einer Lymphknotenresektion der Level 1 bis 3 linkseitig und der Level 1 bis 5 rechtsseitig. Nach der Tumor- und Unterkieferkontinuitätsresektion erfolgte die Hebung des Skapulatransplantats mit anschließender Anastomosierung an die rechte Arteria facialis und Vena jugularis externa. Nach Wundverschluss und

Tracheotomie erfolgte der Transport des Patienten auf die Intensivstation. Die Operationsdauer lag bei 765 Minuten bei einer Ischämiezeit von 130 Minuten.

Bereits nach Abschluss der Operation als auch am ersten postoperativen Tag zeigten sich starke Schwankungen der Mikrodialysewerte für Glukose bei konstant hohen Laktatwerten. Diese konnten trotz gegenregulatorischer Maßnahmen (Umlagerung, Blutdruckoptimierung, Blutzuckereinstellung) nicht stabilisiert werden. Am Abend des 1. postoperativen Tages wurde aufgrund des Absinkens der Glukosewerte auf unter 0,1 mmol/l die Entscheidung zur Anastomosenrevision getroffen. Intraoperativ zeigte sich ein venöser Thrombus, sodass nach Revision der venösen Anastomose zur Vena jugularis externa zusätzlich eine venöse End-zu-Seit-Anastomose an die Vena jugularis interna erfolgte. Nach Abschluss der Operation stabilisierten sich die Werte für Laktat und Glukose. Das Transplantat konnte im weiteren Verlauf dauerhaft erhalten werden.

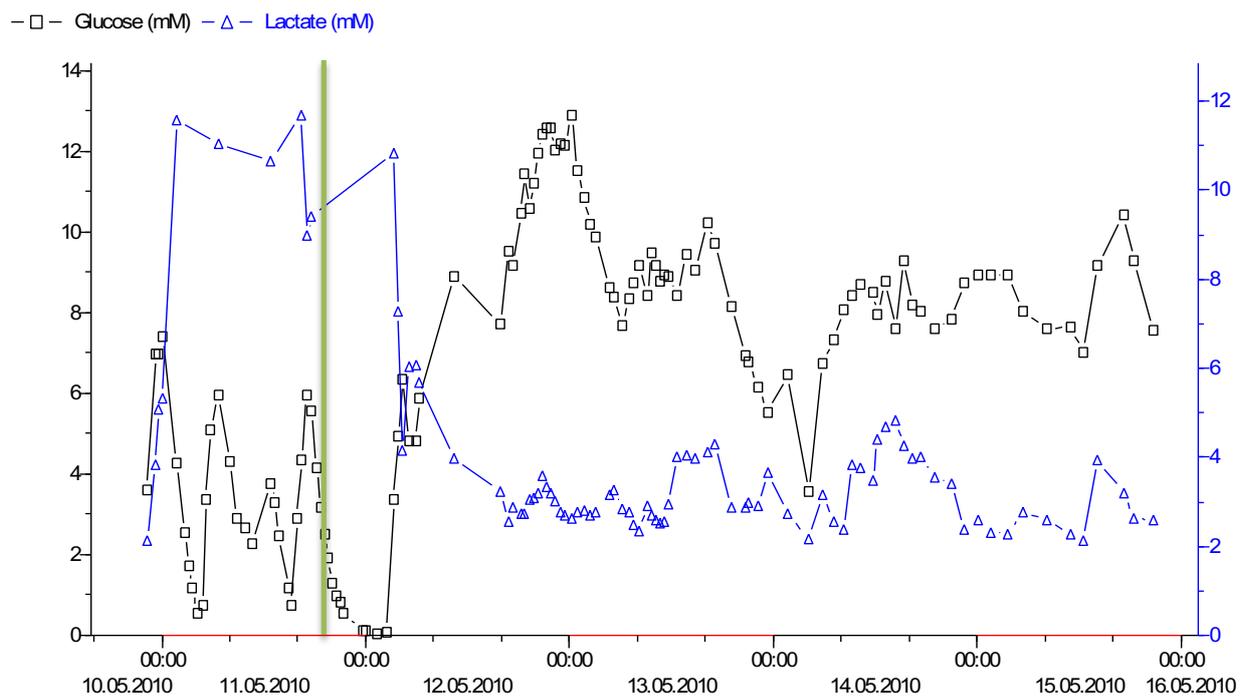


Abb. 14 Patientenfall 2, Level 2 Alarm mit Revision der venösen Gefäßanastomose am Abend des 1. postoperativen Tages (ca. 22.30 Uhr) aufgrund von rezidivierenden starken Schwankungen der Glukose Werte (mehrfache Messungen unter 1 mmol/l) bei konstant hohen Laktatwerten im Bereich von 12 mmol/l. Zwei Versuche durch Kopfumlagerung und Einstellung von Blutdruck und Blutzucker eine Reperfusion wieder herzustellen blieben erfolglos. Intraoperativ zeigte sich als Ursache ein venöser Thrombus in der

Vena jugularis externa. Im weiteren Verlauf wurde eine Normalisierung der Werte für Glukose und Laktat erzielt und das Transplantat konnte dauerhaft erhalten werden.

4. Diskussion

Die durchgeführte Studie zeigt die Ergebnisse bei der Anwendung des Mikrodialyse Monitorings in der postoperativen Kontrolle freier mikrochirurgisch anastomosierter Transplantate. Bei diesem Verfahren wurden die für den Transplantatmetabolismus relevanten Werte Glukose, Laktat und Pyruvat unter Einhaltung eines bereits veröffentlichten Algorithmus ausgewertet und das weitere Vorgehen hiernach ausgerichtet (Abdel-Galil and Mitchell 2009). Die Ergebnisse wurden unter Bestimmung der innerhalb der ersten fünf postoperativen Tage aufgetretenen Komplikationen mit dem Goldstandard der klinischen Untersuchung bei einer Kontrollgruppe verglichen. Zum jetzigen Zeitpunkt existiert keine Übereinstimmung über die effektivste Möglichkeit des postoperativen Monitorings von freien mikrochirurgisch anastomosierten Transplantaten.

4.1 Patientenauswahl

Die Auswahl der Patienten erfolgte auf Grundlage der Indikation zur Verwendung eines mikrochirurgisch anastomosierten freien Transplantats. Die postoperative Kontrolle erfolgte in der Testgruppe durch Überwachung mittels Mikrodialyse Monitorings und in der Kontrollgruppe durch die klinische Beurteilung des Transplantats. Die patienten- und operationsbezogenen Daten wurden anhand von Arztbriefen, Operationsberichten und den Mikrodialysedaten erhoben. Die Auswertung erfolgte retrospektiv.

4.2 Monitoring im Vergleich

Bei der Anwendung eines Monitoring-Verfahrens erscheint es als besonders essentiell, mikrozirkuläre Störereignisse möglichst frühzeitig zu erkennen, da ein Revisionserfolg nicht nur von der optimal durchgeführten Reoperation, sondern auch vom Zeitraum zwischen dem Auftreten der vaskulären Okklusion bis zur Wiederherstellung einer Reperfusion abhängig ist (Gordon, Buncke et al. 1979). Hieraus kann geschlussfolgert werden, dass die Möglichkeit eines dauerhaften Transplantaterhalts umso größer ist, je eher eine Ischämie detektiert und beseitigt wird. Auf Grundlage einer tierexperimentellen Studie von 1978 kann davon ausgegangen werden, dass ein ischämisch gewordenes Transplantat 8 bis 12 Stunden nach Einsetzen der Minderperfusion aufgrund irreversibler Ischämie („no

reflow“ Phänomen) nicht mehr gerettet werden kann (May, Chait et al. 1978). Hierbei handelt es sich um einen Zustand fehlender Gewebepерfusion trotz eines wiederhergestellten Gefäßflusses.

Von den 13 durchgeführten Revisionen in der Testgruppe unserer Studie wurden 11 Fälle innerhalb von 48 Stunden nach Operationsende erkannt und reoperiert.

Das höchste Risiko für postoperative Ischämien beläuft sich auf die ersten 24 bis 48 Stunden und sinkt im Verlauf der folgenden Tage (Nielsen, Gutberg et al. 2011). Um mögliche Verschlusskomplikationen frühzeitig zu detektieren und damit eine zusätzliche Operation mit Hebung eines zweiten Lappens für den Patienten zu vermeiden, wurde eine Vielzahl von invasiven und noninvasiven Methoden entwickelt. Zu den invasiven Methoden zählt unter anderem das Mikrodialyse Monitoring (Abdel-Galil and Mitchell 2009). Als nicht invasives Verfahren gibt es die Möglichkeit der postoperativen Kontrolle durch die klinische Beurteilung (Abdel-Galil and Mitchell 2009).

Mikrodialyse

Das Mikrodialyse Monitoring ist ein invasives Monitoring-Verfahren, das durch Messung der Glykolyse Parameter Glukose, Laktat und Pyruvat die Möglichkeit eröffnet, Rückschlüsse auf die Stoffwechsellage und damit indirekt auf die Durchblutung von freien Lappen zu ziehen. Ein besonderer Vorteil des Mikrodialyse Monitorings besteht darin, dass für die Messungen kein Hautanteil auf dem Transplantat notwendig ist (Abdel-Galil and Mitchell 2009). Im Verlauf unserer Studie musste in 2 Fällen der Hautanteil des Transplantats aufgrund einer Minderperfusion entfernt werden. Trotz des Eingriffs lieferte die Mikrodialyse der klinischen Situation entsprechende und gut evaluierbare Messergebnisse. Beide Transplantate konnten im weiteren Verlauf erhalten werden. Außerdem ist die Gefahr von verfahrensrelevanten Verletzungen von Patient und Transplantat durch den Katheter als sehr gering einzuschätzen. Im Rahmen der Studie kam es in keinem Fall zu einem derartigen Ereignis. Das bereits intraoperativ beginnende Monitoring erlaubt außerdem eine besonders frühzeitige Beurteilung von Perfusionsstörungen. Als vorteilhaft ist ebenso das wenig zeitintensive und von geschultem Pflegepersonal durchzuführende Prozedere der Probenauswertung zu betrachten, das den Patienten in seiner postoperativen Regenerationsphase in keiner Weise beeinträchtigt (Abdel-

Galil and Mitchell 2009), (Frost, Niumsawatt et al. 2015), (Nielsen, Gutberg et al. 2011).

In unserer Studie zeigte sich die Entscheidungsfindung auf Grundlage des Mikrodialyse Algorithmus in gleicher Weise komplikationslos wie bei der klinischen Beurteilung in der Kontrollgruppe. Die Mikroviolen der Mikrodialysepumpe konnten erwartungsgemäß gewechselt werden, ohne den Schlaf der Patienten zu stören oder die Wundheilung negativ zu beeinflussen (Nielsen, Gutberg et al. 2011). Es könnte angenommen werden, dass nichtinvasive Monitoring-Verfahren aufgrund fehlender Traumatisierung von Gewebe ein geringeres Risiko für Entzündungen aufweisen als invasive Verfahren und demnach ein geringeres Risiko für postoperative Komplikationen darstellen. Unseres Wissens nach gibt es keine Veröffentlichungen, die dieses Risiko durch invasive Verfahren bestätigen und demzufolge eine mögliche Kontraindikation für das invasive Mikrodialyse Monitoring darstellen.

Als mögliche Fehlerquellen bei den Messungen ergeben sich die Fehlplatzierung und das Herausrutschen des Katheters aus dem Transplantat. Ein Herausrutschen des Katheters konnte bei keinem unserer Patienten beobachtet werden. Eine Fehlplatzierung ist, insbesondere in den Fällen unvollständiger Messungen, nicht auszuschließen.

Klinische Observation

Bei der klinischen Observation handelt es sich um den Goldstandard in der postoperativen Kontrolle von freien mikrochirurgisch anastomosierten Transplantaten. Dieses Verfahren wurde vielfach in anderen Studien zum Vergleich mit verschiedenen Monitoring-Verfahren angewendet (Bellamy, Munding et al. 2015), (Frost, Niumsawatt et al. 2015), (Nielsen, Gutberg et al. 2011). Das Verfahren der klinischen Beurteilung gilt als einfach, zuverlässig und kostengünstig (Abdel-Galil and Mitchell 2009). Voraussetzung ist hierbei die Beurteilung von erfahrenen Chirurgen, da insbesondere die Beurteilung der Transplantatfarbe von äußeren Faktoren abhängig ist (Kroll, Schusterman et al. 1996). In unserer Studie erfolgte die klinische Beurteilung in allen Fällen durch den diensthabenden Arzt. Insbesondere bei schlecht einsehbaren Transplantaten war diese erschwert. Ebenso wurde das postoperative Monitoring durch verschiedene Kollegen mit unterschiedlichem Weiterbildungsstand und unterschiedlicher Erfahrung in der mikrochirurgischen Transplantationschirurgie durchgeführt. Im Rahmen anderer Studien konnte gezeigt

werden, dass ischämische Ereignisse durch die rein klinische Beurteilung, im Vergleich zu anderen postoperativen Monitoring-Verfahren, überwiegend zu einem späteren Zeitpunkt detektiert wurden (Frost, Niumsawatt et al. 2015), (Nielsen, Gutberg et al. 2011). In unseren Untersuchungen erfolgte das postoperative Monitoring durch klinische Beurteilung als Monitoring-Verfahren in der Kontrollgruppe. Vier von 5 ischämischen Ereignissen konnten innerhalb von 24 Stunden erkannt und einer Revisionsoperation zugeführt werden. In einem Fall wurde die Ischämie erst am 5. postoperativen Tag erkannt. In 2 Fällen wurde eine Ischämie nicht erkannt. Unsere Ergebnisse bestätigen somit, dass es sich bei der klinischen Observation um ein Monitoring-Verfahren handelt, das es ermöglicht, ischämische Ereignisse festzustellen. Es handelt sich hierbei um ein Verfahren, das von der subjektiven Beurteilung des Arztes und dessen Erfahrung abhängig ist. Insbesondere bei schwer einsehbaren Transplantaten und Transplantaten ohne Hautanteil besteht die Gefahr, ischämiebedingte Veränderungen am Transplantat nicht oder verspätet festzustellen.

4.3 Patientenstudie

Die von uns durchgeführte Studie zeigt den Vergleich von 49 Patientenfällen, in denen eine sekundär plastische Rekonstruktion nach chirurgischer Therapie in Folge von Karzinomen, Benignomen, Osteoradionekrosen, Traumata und Osteomyelitiden durchgeführt und postoperativ mittels Mikrodialyse Monitoring überwacht wurde. Anschließend erfolgte der Vergleich mit 49 Patientenfällen der Kontrollgruppe, bei denen die postoperative Verlaufskontrolle aus einer klinischen Beurteilung bestand.

Einfluss von Patientendaten

Die Mehrzahl der Patienten war in beiden Gruppen männlich (n = 31 bzw. n = 30). Das Durchschnittsalter betrug ca. 60 Jahre. Als Grunderkrankung lag überwiegend die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms vor (n = 42 bzw. n = 43), das vor allem im Bereich des Unterkiefers und des Mundbodens lokalisiert war (n = 30 bzw. n = 27). Als Komorbiditäten wurden am häufigsten atherosklerotisch bedingte Gefäßerkrankungen, assoziiert mit einer arteriellen Hypertonie, beschrieben (n = 14, n = 17). Ein Diabetes mellitus war in 5 bzw. 6 Fällen dokumentiert. Die Verteilung von demographischen Faktoren, Grunderkrankung und Komorbiditäten war zwischen den Gruppen weitestgehend vergleichbar und entspricht überwiegend den Ergebnissen

anderer Untersuchungen mit ähnlichem Studiendesign (Bianchi, Copelli et al. 2009), (Hand, McSwain et al. 2015), (Kim, Jeong et al. 2015).

Ein Bereich unserer Studie bestand in der Untersuchung des Einflusses von demographischen Faktoren und Komorbiditäten auf den postoperativen Verlauf.

In zahlreichen Studien wurde versucht, einen Zusammenhang zwischen patientenbezogenen Daten und postoperativen Komplikationen herzustellen (le Nobel, Higgins et al. 2012), (Tarsitano, Pizzigallo et al. 2012), (Bianchi, Copelli et al. 2009). Auswirkungen von Risikofaktoren und Komorbiditäten für die Erfolgsaussicht im mikrochirurgischen Gewebetransfer im Allgemeinen konnten bisher nicht hinreichend bestätigt werden (Kroll, Schusterman et al. 1996), (Khouri, Cooley et al. 1998). Die Ergebnisse der verschiedenen Studien differieren.

Insbesondere das Patientenalter und eine bestehende Hypertonie scheinen keinen Einfluss zu haben (Singh, Cordeiro et al. 1999), (Chang, Huang et al. 2010), (Grammatica, Piazza et al. 2015). Hand et al. beschreiben 2015 einen signifikanten Einfluss einer bestehenden koronaren Herzkrankheit - unabhängig vom Patientenalter - auf den postoperativen Verlauf. Howard et al. beschreiben ebenfalls einen signifikanten Einfluss für die koronare Herzkrankheit. Dies konnte aber nur für Patienten über 70 Jahren festgestellt werden (Howard, Cordeiro et al. 2005), (Hand, McSwain et al. 2015).

Eine 2012 von le Nobel et al. veröffentlichte Studie untersuchten bei 304 Patienten verschiedene mögliche Einflussfaktoren auf den postoperativen Verlauf. Hier konnte kein signifikanter Zusammenhang für die Faktoren Alter, Diabetes mellitus, periphere vaskuläre Erkrankungen, stattgehabte Myokardinfarkte und zerebrovaskuläre Ereignisse festgestellt werden. Als einziger Einflussfaktor wurde in dieser Studie das Tumorstadium beschrieben (le Nobel, Higgins et al. 2012).

Eine von Gülek et al. veröffentlichte Studie hat bei 700 Patienten einen möglichen Einfluss der Ischämiezeit auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen bei freien mikrochirurgisch anastomosierten Transplantaten untersucht. Hierbei konnte ebenfalls kein signifikanter Einfluss festgestellt werden. In den Fällen, in denen die Ischämiezeit länger als 180 Minuten betrug, wurde in der genannten Studie ein Trend beschrieben, nach dem es mit zunehmender Dauer der Ischämiezeit zu vermehrten Lappenverlusten kam (Gürlek, Kroll et al. 1997). Chang et al. haben 2010 bei der Untersuchung von 116 Fibulatransplantaten ebenfalls beschrieben, dass es keinen

Einfluss der Dauer der Ischämiezeit auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen gibt. Dies gilt, solange eine kritische Ischämiezeit von 5 Stunden nicht überschritten wird (Chang, Huang et al. 2010).

In unseren Untersuchungen konnte kein signifikanter Einfluss von demographischen Faktoren, Komorbiditäten und Operationsdaten auf Komplikationsraten eruiert werden. Ein Einfluss des Tumorstadiums bestand ebenfalls nicht. Dass es zu keiner erhöhten Komplikationsrate bei kardiovaskulär vorgeschädigten Patienten und Patienten mit Diabetes mellitus kam, kann sowohl auf die gewissenhafte präoperative Auswahl der Anschlussgefäße, die schonende Durchführung der intraoperativen Anastomosierung sowie die perioperativ optimale medikamentöse Einstellung der Vorerkrankungen zurückgeführt werden. Ein Einfluss auf die Häufigkeit von Revisionen kann nach unseren Ergebnissen nur für die Dauer der Ischämie vermutet werden, da sich hier in beiden Gruppen ein Trend zu Gunsten kürzerer Ischämiezeiten zeigte. Ein signifikanter Zusammenhang konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Hierbei ist außerdem zu berücksichtigen, dass Transplantate, die aufgrund einer geringeren Gewebedicke einer günstigeren Perfusionssituation unterliegen (z.B. Radialistransplantat), besonders bei weniger ausgedehnten Operationen mit Deckung geringer Defektgrößen zum Einsatz kommen und hierdurch einer kürzeren Ischämiezeit ausgesetzt sind.

4.4 Postoperative Verläufe

Unsere Ergebnisse in der Test- und Kontrollgruppe in Bezug auf Revisionen und Verluste unterstützen teilweise die Ergebnisse von Nielsen et al. (Nielsen, Gutberg et al. 2011). In der genannten Studie ergibt sich eine Revisionsrate von 17,0 %. Die beschriebene Erfolgsrate liegt bei 90,0 % und die Verlustrate bei 1,0 %. In unserer Studie wurden 13 Transplantate (26,5 %) in der Testgruppe bzw. 5 Transplantate (10,2 %) in der Kontrollgruppe revidiert. Die Erfolgsrate liegt bei 92,3 % bzw. 100% für die Zeit des Monitorings (bis 5 Tage postoperativ). Für die gesamte Verlustrate, bezogen auf die revidierten Transplantate, ergeben sich Werte von 6,1 % (n = 3) in der Testgruppe und 4,1 % (n = 2) in der Kontrollgruppe. Die Verlustrate ohne Revision beträgt in der Testgruppe 2,0 % (n = 1) und in der Kontrollgruppe 4,1 % (n = 2). Die Komplikationsraten werden in weiteren Literaturangaben mit bis zu über 20,0 % angegeben und entsprechen somit in etwa der Komplikationshäufigkeit

unserer Testgruppe (Al-lami, Al-Asfoor et al. 2015), (Genden, Rinaldo et al. 2004), (Ozkan, Ozgentas et al. 2005).

Die über die Zeit des fünftägigen Monitorings hinaus festgestellte gesamte Verlustrate aller Transplantate - unabhängig von einer erfolgten Revision - beträgt in der Testgruppe 8,2 % (n = 4) und in der Kontrollgruppe ebenfalls 8,2 %. Beide Werte liegen damit im Bereich der in der Literatur beschriebenen Verlustraten von ca. 6,0 % bis 9,0 % (Eckardt and Fokas 2003), (Jones, Johnson et al. 1996) .

Bei dem Vergleich von Testgruppe und Kontrollgruppe fällt auf, dass es in der Testgruppe mehr als doppelt so viele Revisionen als in der Kontrollgruppe gab. Die Anzahl der gesamten Transplantatverluste ist ausgeglichen. Bei erfolgter Revision konnte in der Kontrollgruppe ein Transplantat mehr als in der Testgruppe erhalten werden. Zu erklären ist diese Differenz möglicherweise mit einem Wechsel des Operationsteams zu Beginn des Jahres 2009. Vier neue Operateure wurden im Rahmen ihrer Weiterbildung zur gleichen Zeit im Bereich der mikrochirurgischen Anastomosierung von Fernlappen ausgebildet. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Mikrodialyse Monitoring fester Bestandteil in der postoperativen Kontrolle von freien Transplantaten in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Kiel. Dass ein Zusammenhang zwischen der Erfahrung der Operateure und der Komplikationsrate im mikrochirurgischen Gewebetransfer existiert, ist auch in anderen Studien beschrieben worden (Gonzalez-Garcia, Rodriguez-Campo et al. 2007), (Kroll, Schusterman et al. 1996).

Weiterhin ist festzustellen, dass in der Kontrollgruppe doppelt so viele Transplantate ohne Revisionsoperation explantiert werden mussten, wie in der Testgruppe. Ursächlich war hierbei, dass klinische Ischämiezeichen nicht bzw. zu spät erkannt wurden.

Der in unserer Studie am häufigsten verwendete Transplantattyp war das Radialistransplantat, das bei reinen Weichgewebsdefekten ohne Beteiligung von Muskeln oder Knochen zum Einsatz kam und sowohl in der Testgruppe als auch in der Kontrollgruppe die höchsten Erfolgsraten erzielte. Beim Radialistransplantat handelt es sich um ein rein fasziokutanes Transplantat, das möglicherweise aufgrund des geringen Gewebeanteils - im Verhältnis zum Versorgungsgefäß - einer besonders guten Perfusion unterliegt. Dass dies als Erklärung in Betracht gezogen

werden kann, zeigt der Erhalt von zwei osteokutanen Transplantaten nach Reduktion des Gewebeanteils (Entfernung der Hautinsel).

Als Ursache für die Minderperfusion der revisionspflichtigen Transplantate konnte zum überwiegenden Teil die Thrombosierung der venösen Anastomose ausgemacht werden, während arterielle Verschlüsse deutlich seltener auftraten. Hierbei handelt es sich der Literatur nach um die häufigste Ursache von Gewebsverschlüssen mikrochirurgischer Anastomosen (Heller, Levin et al. 2001), (Stark, Nathanson et al. 1998), (Yang, Ren et al. 2014). Als Ursache hierfür kann die herabgesetzte Blutströmungsgeschwindigkeit innerhalb venöser Gefäße im Vergleich zu arteriellen Gefäßen angenommen werden.

4.5 Fehlerquellen und Fehlervermeidung

Den in unserer Studie aufgetretenen Messfehler bzw. dem intermittierenden Aussetzen von Messungen könnten mehrere Fehlerquellen zu Grunde liegen. Hierzu zählen sowohl die fehlerhafte Platzierung des Katheters als auch die Gefahr des kompletten oder teilweisen Herausrutschens des semipermeablen Doppellumenkatheters aus dem Transplantat. Die Gesamtsituation des Patienten mit dem möglichen Einfluss von transienten Blutdruckschwankungen, Anämie, Hypo- oder Hyperthermie auf die Transplantatperfusion ist ebenfalls zu berücksichtigen. Ebenso sind punktuelle Einzelmessungen, unserer Beobachtung nach, nicht zwingend repräsentativ für das ganze Transplantat. Dies wurde in unserer Studie in der bevorzugten Betrachtung von Tendenzen anstatt von einzelnen Messwerten bei der Entscheidungsfindung zum weiteren Vorgehen berücksichtigt. Trotz des minimalinvasiven Vorgehens bei der Insertion des Katheters kann eine initiale lokale Reaktion provoziert werden und zu pathologischen Erstmessungen führen (Lonnroth and Smith 1990). Auch in unserer Studie wurden deutliche Ergebnisschwankungen in der ersten postoperativen Stunde festgestellt, wobei vor allem der Transportvorgang von Patient und Gerät in Betracht gezogen werden muss. In 3 Fällen war aufgrund von fehlenden Messintervallen die Beurteilung durch klinische Beurteilung notwendig.

4.6 Klinische Relevanz der Ergebnisse und Verbesserungsmöglichkeiten

In der Literatur wird angegeben, dass eine Ischämie über das Mikrodialyse Monitoring ein bis zwei Stunden vor Eintritt der klinischen Symptomatik angezeigt werden kann (Jyranki, Suominen et al. 2006). Da in unserer Studie die Indikation zur Reoperation in erster Linie auf Grundlage der Mikrodialysewerte gestellt wurde, ohne das Einsetzen klinischer Symptome abzuwarten und somit den Revisionserfolg zu erhöhen, können wir diesbezüglich keine genauen Zeitangaben machen. Ein Vergleich mit der Kontrollgruppe lässt jedoch die Schwierigkeit der rein klinischen Beobachtung intraoral lokalisierter Transplantate erahnen. So erfolgten hier alle Transplantatexplantationen zwischen dem 8. und 23. postoperativen Tag, wobei in 2 von 5 Fällen aufgrund fehlender klinischer Symptomatik keine Revision vorgenommen wurde. Eine frühzeitige Ischämiediagnostik hätte eventuell die Möglichkeit einer Revision offeriert, die im besten Fall zum Transplantaterhalt beigetragen hätte.

In der Literatur wird das höchste Ischämierisiko für die ersten beiden postoperativen Tage angenommen, sodass davon ausgegangen werden muss, dass die in der Kontrollgruppe explantierten Transplantate bereits seit mehreren Tagen nekrotisch waren (Yu, Chang et al. 2009), (Kroll, Schusterman et al. 1996). Brown et al. konnten 2003 bei 427 Transplantationen zeigen, dass alle größeren Perfusionskomplikationen innerhalb der ersten 3 postoperativen Tage auftraten, wobei alle unternommenen Revisionsversuche vor allem in den ersten 24 Stunden dauerhaften Erfolg zeigten (Brown, Devine et al. 2003).

Vor diesem Hintergrund ist eine Dauer des postoperativen Monitorings von 3 bis maximal 5 Tagen als ausreichend anzusehen und wird ebenso von anderen Autoren beschrieben (Brown, Devine et al. 2003), (Chen, Mardini et al. 2007).

Level 1 Alarm

Beim Auslösen des Level 1 Alarms wird durch Lageänderung des Kopfes des Patienten und durch Regulation des Blutdrucks sowie des Blutzuckers versucht, einer beginnenden Minderperfusion entgegenzuwirken. Alle Interventionen haben eine Erhöhung der Flussgeschwindigkeit zum Zweck der Thromboseprophylaxe zum Ziel, um eine Reoperation zu vermeiden. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass die Erhöhung des Blutflusses Einfluss auf den Konzentrationsgradienten von Blutgefäß

zu Interstitium hat und somit indirekt auf die gemessenen Substratkonzentrationen einwirkt. Weiterhin haben die Temperatur, der pH-Wert des Gewebes, das Molekulargewicht und die Zusammensetzung der dialysierten Substanzen sowie deren Bindungsverhalten an der Membran Einfluss auf die Dialyserate (Connelly 1999). Die Erhöhung des Blutflusses führt folglich zu einer erhöhten Glukosekonzentration, die wiederum auf die Vitalität des durchbluteten Gewebes hindeutet (Klaus, Staubach et al. 2003).

Weiterhin kritisch zu bewerten ist die Erfolgsrate des Level 1 Alarms. Ob eine nicht durchgeführte Intervention in Folge eines Level 1 Alarms tatsächlich zu einer persistierenden Ischämie geführt hätte, kann nachträglich nicht eindeutig beurteilt werden (Nielsen, Gutberg et al. 2011).

Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass die Möglichkeit besteht, durch postoperatives Mikrodialyse Monitoring ischämische Ereignisse bei freien mikrochirurgisch anastomosierten Transplantaten zu detektieren und bestätigt demnach die bereits erfolgten Veröffentlichungen dieser Technik. Veränderte Werte wurden registriert und das von uns angestrebte Ziel, ischämische Ereignisse frühzeitig zu erkennen, wurde erreicht. Hierdurch konnten durch invasive (Level 2 Alarm) und nicht invasive Interventionen (Level 1 Alarm) Minderperfusionen entgegengewirkt und Transplantate erhalten werden. Die Durchführung der Probenentnahmen durch geschultes Pflegepersonal nach Rücksprache mit einem Arzt konnte ohne Beeinträchtigung des Patienten durchgeführt werden. In keinem Fall wurde durch die Insertion des Katheters eine lokale Entzündungsreaktion hervorgerufen oder anderweitige Komplikationen provoziert. Im Falle einer Reoperation bestand die Möglichkeit der Fortsetzung des Monitorings durch erneute Insertion des Katheters nach erfolgter Revision der Anastomosen und Stabilisierung der Perfusion.

In den nicht von Komplikationen geprägten Transplantaten zeigte sich ein aufsteigender Glukosetrend und/ oder Laktatabwärtstrend in den ersten 12 Stunden als Zeichen einer suffizienten Transplantatperfusion.

5. Zusammenfassung

Die operative Entfernung von Tumoren im Kopf-Halsbereich erfordert vielfach die sekundär plastische Deckung mittels freier mikrochirurgisch anastomosierter Transplantate. Hierbei kommen sowohl Transplantate aus Haut und Faszie, Haut und Muskelgewebe sowie Haut- und Knochengewebe zum Einsatz. Die Transplantatgefäße werden an die lokalen Halsgefäße angeschlossen und hierdurch mit Blut versorgt. Aufgrund der oftmals verdeckten Lage der Transplantate im Bereich der Mundhöhle kann die klinische Beurteilung der suffizienten Perfusion des Transplantats erschwert sein. Hierbei besteht die Gefahr, drohende oder bereits eingesetzte Ischämien nicht rechtzeitig zu erkennen. Hierdurch kann es ohne Intervention zum Verlust des Transplantats kommen. Ein erneuter operativer Eingriff mit der Hebung eines zweiten Transplantats stellt für den Patienten eine zusätzliche physische Belastung dar und sollte deshalb nach Möglichkeit vermieden werden. Um ein ischämisches Ereignis rechtzeitig erkennen zu können, stehen verschiedene invasive und nichtinvasive Monitoring-Verfahren zur Verfügung. Hierbei handelt es sich insbesondere um den Goldstandard der klinischen Beobachtung, das Doppler-Monitoring der anastomosierten Gefäße sowie die Messung von Sauerstoffpartialdruck, Temperatur und pH-Wert im Gewebe.

Die vorliegende Studie hat als weiteres Monitoring Verfahren die Mikrodialyse untersucht. Bei diesem postoperativen Monitoring handelt es sich um ein minimalinvasives Verfahren, bei dem mit Hilfe eines in das Transplantat inserierten Katheters die Parameter des Zellmetabolismus Glukose, Laktat und Pyruvat zur Detektion einer Ischämie herangezogen werden. Beim Überschreiten definierter Grenzwerte wird auf Grundlage eines bereits veröffentlichten Algorithmus vorgegangen und hiernach das weitere Handeln ausgerichtet. Bei einer repräsentativen Gruppe von 49 Patienten wurden die Ergebnisse des Mikrodialyse Monitorings mit einer Kontrollgruppe von 49 Patienten verglichen, bei denen die rein klinische Beurteilung zur postoperativen Kontrolle der Transplantate zum Einsatz kam. Außerdem wurde getestet, ob es einen signifikanten Einfluss von patienten- und operationsbezogenen Daten auf die Häufigkeit von Revisionsoperationen gibt.

Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass durch das postoperative Mikrodialyse Monitoring - mit Anwendung des definierten Interventionsalgorithmus - ischämische Ereignisse diagnostiziert werden können. Es handelt sich hierbei um ein

minimalinvasives und zuverlässiges Monitoring-Verfahren, das bei insuffizienter Perfusion nach sekundär plastischer Deckung mittels mikrochirurgisch anastomosierter Transplantate die Möglichkeit einer chirurgischen Intervention bietet. Die Notwendigkeit ergibt sich auf Grundlage rezidivierender Transplantatverluste in Folge ischämischer Ereignisse in der postoperativen Phase. Entscheidungen zur Revision auf Grundlage der Mikrodialysewerte lag immer ein ischämisch relevantes Ereignis zu Grunde, sodass in keinem Fall eine unnötige Reoperation durchgeführt wurde. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei allen Fällen, in denen eine Revisionsoperation durchgeführt wurde, eine unterlassene Revision mit größter Wahrscheinlichkeit zum Auftreten klinisch sichtbarer Zeichen einer Ischämie und/oder dem Verlust des Transplantats geführt hätten.

Ein statistisch signifikanter Einfluss von patienten- und operationsbezogenen Daten auf die Revisionshäufigkeit konnte nicht nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung

Das Mikrodialyse Monitoring ist ein geeignetes Monitoring Verfahren zur Detektion ischämischer Ereignisse in der postoperativen Kontrolle von mikrochirurgisch anastomosierten freien Transplantaten. Auf Grundlage der Beobachtungen in unserer Testgruppe und dem Vergleich mit der Kontrollgruppe ist anzunehmen, dass eine Ischämie frühzeitig diagnostiziert werden kann. Somit entsprechen die Ergebnisse unserer Untersuchungen den Ergebnissen vergleichbarer Studien mit ähnlichem Studiendesign.

Bei dem Einfluss von patienten- und operationsbezogenen Daten auf die Häufigkeit von postoperativen Komplikationen gibt es teilweise Übereinstimmungen mit vergleichbaren Studien. Da sowohl unsere Ergebnisse als auch die Ergebnisse anderer Studien diesbezüglich differieren, bedarf es weiterer Untersuchungen, um die Möglichkeit einer präoperativen Risikostratifizierung zu ermöglichen.

6. Literaturverzeichnis

Abdel-Galil, K. and D. Mitchell (2009). "Postoperative monitoring of microsurgical free tissue transfers for head and neck reconstruction: a systematic review of current techniques--part I. Non-invasive techniques." Br J Oral Maxillofac Surg **47**(5): 351-355.

Abdel-Galil, K. and D. Mitchell (2009). "Postoperative monitoring of microsurgical free-tissue transfers for head and neck reconstruction: a systematic review of current techniques--part II. Invasive techniques." Br J Oral Maxillofac Surg **47**(6): 438-442.

Abu Jamra, F. N., S. R. Akel and A. R. Shamma (1981). "Repair of major defect of the upper extremity with a latissimus dorsi myocutaneous flap: a case report." Br J Plast Surg **34**(2): 121-123.

Al-lami, A., A. Al-Asfoor, A. A. Khoo, N. G. Patel, R. D. Price and A. J. Durrani (2015). "Free tissue transfer in head and neck reconstruction: 100 consecutive cases." B-ENT **11**(1): 51-56.

Baker, S. R. and M. J. Sullivan (1988). "Osteocutaneous free scapular flap for one-stage mandibular reconstruction." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **114**(3): 267-277.

Bannasch, H., N. Iblher, V. Penna, N. Torio, G. Felmerer, G. B. Stark and A. Momeni (2008). "A critical evaluation of the concomitant use of the implantable Doppler probe and the Vacuum Assisted Closure system in free tissue transfer." Microsurgery **28**(6): 412-416.

Bellamy, J. L., G. S. Munding, J. M. Flores, E. G. Wimmers, G. C. Yalanis, E. D. Rodriguez and J. M. Sacks (2015). "Do adjunctive flap-monitoring technologies impact clinical decision making? An analysis of microsurgeon preferences and behavior by body region." Plast Reconstr Surg **135**(3): 883-892.

Bianchi, B., C. Copelli, S. Ferrari, A. Ferri and E. Sesenna (2009). "Free flaps: outcomes and complications in head and neck reconstructions." J Craniomaxillofac Surg **37**(8): 438-442.

Bosc, R., B. Hersant, R. Carloni, J. Niddam, J. Bouhassira, H. De Kermadec, E. Bequignon, T. Wojcik, M. Julieron and J. P. Meningaud (2016). "Mandibular reconstruction after cancer: an in-house approach to manufacturing cutting guides." Int J Oral Maxillofac Surg.

Brown, J. S., J. C. Devine, P. Magennis, P. Sillifant, S. N. Rogers and E. D. Vaughan (2003). "Factors that influence the outcome of salvage in free tissue transfer." Br J Oral Maxillofac Surg **41**(1): 16-20.

Chang, E. I., M. A. Soto-Miranda, H. Zhang, N. Nosrati, M. A. Crosby, G. P. Reece, G. L. Robb and D. W. Chang (2016). "Comprehensive Evaluation of Risk Factors and Management of Impending Flap Loss in 2138 Breast Free Flaps." Ann Plast Surg **77**(1): 67-71.

Chang, S. Y., J. J. Huang, C. K. Tsao, A. Nguyen, K. Mittakanti, C. Y. Lin and M. H. Cheng (2010). "Does ischemia time affect the outcome of free fibula flaps for head and neck reconstruction? A review of 116 cases." Plast Reconstr Surg **126**(6): 1988-1995.

Chen, K. T., S. Mardini, D. C. Chuang, C. H. Lin, M. H. Cheng, Y. T. Lin, W. C. Huang, C. K. Tsao and F. C. Wei (2007). "Timing of presentation of the first signs of vascular compromise dictates the salvage outcome of free flap transfers." Plast Reconstr Surg **120**(1): 187-195.

Chowdhury, C. R., N. R. McLean, K. Harrop-Griffiths and N. M. Breach (1988). "The repair of defects in the head and neck region with the latissimus dorsi myocutaneous flap." J Laryngol Otol **102**(12): 1127-1132.

Connelly, C. A. (1999). "Microdialysis update: optimizing the advantages." J Physiol **514 (Pt 2)**: 303.

Devine, J. C., L. A. Potter, P. Magennis, J. S. Brown and E. D. Vaughan (2001). "Flap monitoring after head and neck reconstruction: evaluating an observation protocol." J Wound Care **10**(1): 525-529.

dos Santos, L. F. (1984). "The vascular anatomy and dissection of the free scapular flap." Plast Reconstr Surg **73**(4): 599-604.

Dunn, R. M., I. B. Kaplan, J. Mancoll, J. K. Terzis and G. Trengove-Jones (1993). "Experimental and clinical use of pH monitoring of free tissue transfers." Ann Plast Surg **31**(6): 539-545.

Durrant, C. A., M. Khatib, F. Macneill, S. James and P. Harris (2011). "Mastectomy and reconstruction in stage IV breast cancer: A survey of UK breast and plastic surgeons." Breast **20**(4): 373-379.

Eckardt, A. and K. Fokas (2003). "Microsurgical reconstruction in the head and neck region: an 18-year experience with 500 consecutive cases." J Craniomaxillofac Surg **31**(4): 197-201.

Ferbeyre-Binelfa, L. (2010). "Lattissimus dorsi myocutaneous flap in head and neck surgery." Cir Cir **78**(6): 485-491.

Few, J. W., C. J. Corral, N. A. Fine and G. A. Dumanian (2001). "Monitoring buried head and neck free flaps with high-resolution color-duplex ultrasound." Plast Reconstr Surg **108**(3): 709-712.

Frost, M. W., V. Niumsawatt, W. M. Rozen, G. E. Eschen, T. E. Damsgaard and B. J. Kiil (2015). "Direct comparison of postoperative monitoring of free flaps with microdialysis, implantable cook-swartz Doppler probe, and clinical monitoring in 20 consecutive patients." Microsurgery **35**(4): 262-271.

Genden, E. M., A. Rinaldo, C. Suarez, W. I. Wei, P. J. Bradley and A. Ferlito (2004). "Complications of free flap transfers for head and neck reconstruction following cancer resection." Oral Oncol **40**(10): 979-984.

Gillison, M. L., W. M. Koch, R. B. Capone, M. Spafford, W. H. Westra, L. Wu, M. L. Zahurak, R. W. Daniel, M. Viglione, D. E. Symer, K. V. Shah and D. Sidransky (2000). "Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers." J Natl Cancer Inst **92**(9): 709-720.

Girod, A., H. Boissonnet, T. Jouffroy and J. Rodriguez (2011). "Latissimus dorsi free flap reconstruction of anterior skull base defects." J Craniomaxillofac Surg.

Gonzalez-Garcia, R., F. J. Rodriguez-Campo, L. Naval-Gias, J. Sastre-Perez, M. F. Munoz-Guerra, J. L. Usandizaga and F. J. Diaz-Gonzalez (2007). "Radial forearm free flap for reconstruction of the oral cavity: clinical experience in 55 cases." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **104**(1): 29-37.

Gordon, L., H. Buncke, D. L. Jewett, B. Muldowney and G. Buncke (1979). "Predegenerated nerve autografts as compared with fresh nerve autografts in freshly cut and pre-cut motor nerve defects in the rat." J Hand Surg Am **4**(1): 42-47.

Grammatica, A., C. Piazza, A. Paderno, V. Taglietti, A. Marengoni and P. Nicolai (2015). "Free flaps in head and neck reconstruction after oncologic surgery: expected outcomes in the elderly." Otolaryngol Head Neck Surg **152**(5): 796-802.

Guillemaud, J. P., H. Seikaly, D. Cote, H. Allen and J. R. Harris (2008). "The implantable Cook-Swartz Doppler probe for postoperative monitoring in head and neck free flap reconstruction." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **134**(7): 729-734.

Gürlek, A., S. S. Kroll and M. A. Schusterman (1997). "Ischemic time and free flap success." Ann Plast Surg **38**(5): 503-505.

Hand, W. R., J. R. McSwain, M. D. McEvoy, B. Wolf, A. A. Algendy, M. D. Parks, J. L. Murray and S. T. Reeves (2015). "Characteristics and intraoperative treatments associated with head and neck free tissue transfer complications and failures." Otolaryngol Head Neck Surg **152**(3): 480-487.

Heath, S., V. Willis, K. Allan, K. Purdie, C. Harwood, P. Shields, R. Simcock, T. Williams and D. C. Gilbert (2011). "Clinically Significant Human Papilloma Virus in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in UK Practice." Clin Oncol (R Coll Radiol).

Heller, L., L. S. Levin and B. Klitzman (2001). "Laser Doppler flowmeter monitoring of free-tissue transfers: blood flow in normal and complicated cases." Plast Reconstr Surg **107**(7): 1739-1745.

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

Hidalgo, D. A., J. J. Disa, P. G. Cordeiro and Q. Y. Hu (1998). "A review of 716 consecutive free flaps for oncologic surgical defects: refinement in donor-site selection and technique." Plast Reconstr Surg **102**(3): 722-732; discussion 733-724.

Holom, G. H., H. Seland, E. Strandenes, P. G. Liavaag, S. Lybak, S. Løes, K. Tornes and H. N. Vintertun (2013). "Head and neck reconstruction using microsurgery: a 9-year retrospective study." Eur Arch Otorhinolaryngol **270**(10): 2737-2743.

Hood, W. B. (1975). "Effect of reperfusion in acute ischemia and infarction." Adv Cardiol **15**: 132-139.

Howard, M. A., P. G. Cordeiro, J. Disa, W. Samson, M. Gonen, R. N. Schoelle and B. Mehrara (2005). "Free tissue transfer in the elderly: incidence of perioperative complications following microsurgical reconstruction of 197 septuagenarians and octogenarians." Plast Reconstr Surg **116**(6): 1659-1668; discussion 1669-1671.

Jeannon, J. P., A. Orabi, M. McGurk, R. Ng, P. Roblin and R. Simo (2008). "Reconstruction of segmental hemi-mandibular defects using soft tissue flaps in patients with severe comorbidity and advanced head and neck cancer." J Egypt Natl Canc Inst **20**(4): 342-347.

Jones, N. F., J. T. Johnson, K. C. Shestak, E. N. Myers and W. M. Swartz (1996). "Microsurgical reconstruction of the head and neck: interdisciplinary collaboration between head and neck surgeons and plastic surgeons in 305 cases." Ann Plast Surg **36**(1): 37-43.

Jyranki, J., S. Suominen, J. Vuola and L. Back (2006). "Microdialysis in clinical practice: monitoring intraoral free flaps." Ann Plast Surg **56**(4): 387-393.

Keskin, M., M. Sutcu, Z. Tosun and N. Savaci (2010). "Reconstruction of total lower lip defects using radial forearm free flap with subsequent tongue flap." J Craniofac Surg **21**(2): 349-351.

Kesting, M. R., F. Holzle, C. Wales, L. Steinstraesser, S. Wagenpfeil, T. Mucke, N. H. Rohleder, K. D. Wolff and R. J. Hasler (2011). "Microsurgical reconstruction of the oral cavity with free flaps from the anterolateral thigh and the radial forearm: a comparison of perioperative data from 161 cases." Ann Surg Oncol **18**(7): 1988-1994.

Khalid, A. N., S. A. Quraishi, W. A. Zang, J. L. Chadwick and B. C. Stack, Jr. (2006). "Color doppler ultrasonography is a reliable predictor of free tissue transfer outcomes in head and neck reconstruction." Otolaryngol Head Neck Surg **134**(4): 635-638.

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

Kim, H., W. J. Jeong and S. H. Ahn (2015). "Results of free flap reconstruction after ablative surgery in the head and neck." Clin Exp Otorhinolaryngol **8**(2): 167-173.

Klaus, S., K. H. Staubach, W. Eichler, J. Gliemroth, M. Heringlake, P. Schmucker and L. Bahlmann (2003). "Clinical biochemical tissue monitoring during ischaemia and reperfusion in major vascular surgery." Ann Clin Biochem **40**(Pt 3): 289-291.

Ko, A. B., P. Lavertu and R. P. Rezaee (2010). "Double bilobed radial forearm free flap for anterior tongue and floor-of-mouth reconstruction." Ear Nose Throat J **89**(4): 177-179.

Kroll, S. S., M. A. Schusterman, G. P. Reece, M. J. Miller, G. R. Evans, G. L. Robb and B. J. Baldwin (1996). "Choice of flap and incidence of free flap success." Plast Reconstr Surg **98**(3): 459-463.

Kroll, S. S., M. A. Schusterman, G. P. Reece, M. J. Miller, G. R. Evans, G. L. Robb and B. J. Baldwin (1996). "Timing of pedicle thrombosis and flap loss after free-tissue transfer." Plast Reconstr Surg **98**(7): 1230-1233.

Laaksonen, J. P., J. Rieger, J. Harris and H. Seikaly (2011). "A longitudinal acoustic study of the effects of the radial forearm free flap reconstruction on sibilants produced by tongue cancer patients." Clin Linguist Phon **25**(4): 253-264.

le Nobel, G. J., K. M. Higgins and D. J. Enepekides (2012). "Predictors of complications of free flap reconstruction in head and neck surgery: Analysis of 304 free flap reconstruction procedures." Laryngoscope **122**(5): 1014-1019.

Lee, J. T., H. Hsu, C. H. Wang, L. F. Cheng, T. B. Sun, C. C. Huang and S. H. Chien (2010). "Reconstruction of extensive composite oromandibular defects with simultaneous free anterolateral thigh fasciocutaneous and fibular osteocutaneous flaps." J Reconstr Microsurg **26**(3): 145-151.

Liederbach, E., A. Kyrillos, C. H. Wang, J. C. Liu, E. M. Sturgis and M. K. Bhayani (2016). "The national landscape of human papillomavirus-associated oropharynx squamous cell carcinoma." Int J Cancer.

Lonnroth, P. and U. Smith (1990). "Microdialysis--a novel technique for clinical investigations." J Intern Med **227**(5): 295-300.

Machens, H. G., P. Mailander, M. Kremer, R. Reimer and A. Berger (1999). "[Techniques for postoperative monitoring of tissue circulation after free microvascular tissue transplantation]." Handchir Mikrochir Plast Chir **31**(2): 107-112.

Maier, H., A. Dietz, U. Gewelke, H. K. Seitz and W. D. Heller (1990). "[Tobacco- and alcohol-associated cancer risk of the upper respiratory and digestive tract]." Laryngorhinootologie **69**(10): 505-511.

May, J. W., Jr., L. A. Chait, B. M. O'Brien and J. V. Hurley (1978). "The no-reflow phenomenon in experimental free flaps." Plast Reconstr Surg **61**(2): 256-267.

McGregor, I. A. (1982). "Local skin flaps in facial reconstruction." Otolaryngol Clin North Am **15**(1): 77-98.

Menger, M. D., S. Pelikan, D. Steiner and K. Messmer (1992). "Microvascular ischemia-reperfusion injury in striated muscle: significance of "reflow paradox"." Am J Physiol **263**(6 Pt 2): H1901-1906.

Mousavizadeh, S. M., S. Motamed, S. N. Hosseini and P. Yavari (2011). "Re-creation of the Inframammary Fold, Breast Mound, and Projection by t

Mühlbauer, W., E. Herndl and W. Stock (1982). "The forearm flap." Plast Reconstr Surg **70**(3): 336-344.

Nielsen, H. T., N. Gutberg and H. Birke-Sorensen (2010). "Monitoring of intraoral free flaps with microdialysis." Br J Oral Maxillofac Surg.

Nielsen, H. T., N. Gutberg and H. Birke-Sorensen (2011). "Monitoring of intraoral free flaps with microdialysis." Br J Oral Maxillofac Surg **49**(7): 521-526.

Ozkan, O., H. E. Ozgentas, K. Islamoglu, N. Boztug, Z. Bigat and M. B. Dikici (2005). "Experiences with microsurgical tissue transfers in elderly patients." Microsurgery **25**(5): 390-395.

Quillen, C. G. (1979). "Latissimus dorsi myocutaneous flaps in head and neck reconstruction." Plast Reconstr Surg **63**(5): 664-670.

Riaz, N. and R. Warraich (2010). "Reconstruction of mandible by free fibular flap." J Coll Physicians Surg Pak **20**(11): 723-727.

Rohde, C., B. W. Howell, G. M. Buncke, G. C. Gurtner, L. S. Levin, L. L. Pu and J. P. Levine (2009). "A recommended protocol for the immediate postoperative care of lower extremity free-flap reconstructions." J Reconstr Microsurg **25**(1): 15-19.

Rojdmark, J., L. Blomqvist, M. Malm, B. Adams-Ray and U. Ungerstedt (1998). "Metabolism in myocutaneous flaps studied by in situ microdialysis." Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg **32**(1): 27-34.

Singh, B., P. G. Cordeiro, E. Santamaria, A. R. Shaha, D. G. Pfister and J. P. Shah (1999). "Factors associated with complications in microvascular reconstruction of head and neck defects." Plast Reconstr Surg **103**(2): 403-411.

Sinna, R., F. De Dominicis, Q. Quassemyar, D. Fuks, D. Perignon, J. M. Regimbeau and P. Berna (2011). "Diaphragmatic reconstruction using combined reversed extended latissimus dorsi and serratus anterior fascia flaps." Ann Thorac Surg **91**(3): 922-924.

Song, R., Y. Gao, Y. Song and Y. Yu (1982). "The forearm flap." Clin Plast Surg **9**(1): 21-26.

Song, X. M., J. H. Ye, Y. Yuan, S. Y. Zhang, H. B. Jiang and Y. N. Wu (2010). "Radial forearm free flap for reconstruction of a large defect after radical ablation of carcinoma of the tongue and floor of the mouth: some new modifications." ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec **72**(2): 106-112.

Soutar, D. S. and I. A. McGregor (1986). "The radial forearm flap in intraoral reconstruction: the experience of 60 consecutive cases." Plast Reconstr Surg **78**(1): 1-8.

Stark, B., A. Nathanson, P. Heden and J. Jernbeck (1998). "Results after resection of intraoral cancer and reconstruction with the free radial forearm flap." ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec **60**(4): 212-217.

Swartz, W. M., J. C. Banis, E. D. Newton, S. S. Ramasastry, N. F. Jones and R. Acland (1986). "The osteocutaneous scapular flap for mandibular and maxillary reconstruction." Plast Reconstr Surg **77**(4): 530-545.

Tarsitano, A., A. Pizzigallo, R. Sgarzani, C. M. Oranges, R. Cipriani and C. Marchetti (2012). "Head and neck cancer in elderly patients: is microsurgical free-tissue transfer a safe procedure?" Acta Otorhinolaryngol Ital **32**(6): 371-375.

Taylor, G. I., G. D. Miller and F. J. Ham (1975). "The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular techniques." Plast Reconstr Surg **55**(5): 533-544.

Urbaniak, J. R., L. A. Koman, R. D. Goldner, N. B. Armstrong and J. A. Nunley (1982). "The vascularized cutaneous scapular flap." Plast Reconstr Surg **69**(5): 772-778.

Whitaker, I. S., V. Gulati, G. L. Ross, A. Menon and T. K. Ong (2007). "Variations in the postoperative management of free tissue transfers to the head and neck in the United Kingdom." Br J Oral Maxillofac Surg **45**(1): 16-18.

Wysokinski, W. E., P. C. Spittell, P. A. Pellikka, W. L. Miller and J. B. Seward (1998). "Dobutamine effect on ankle-brachial pressure index in patients with peripheral arterial occlusive disease. New noninvasive test for evaluation of peripheral circulation?" Int Angiol **17**(3): 201-207.

Yang, G. F., P. J. Chen, Y. Z. Gao, X. Y. Liu, J. Li, S. X. Jiang and S. P. He (1997). "Forearm free skin flap transplantation: a report of 56 cases. 1981." Br J Plast Surg **50**(3): 162-165.

Yang, Q., Z. H. Ren, D. Chiskooree, H. J. Wu, H. Y. Tan, K. Wang, Z. J. He, C. J. Gong, V. Ram and S. Zhang (2014). "The effect of early detection of anterolateral

thigh free flap crisis on the salvage success rate, based on 10 years of experience and 1072 flaps." Int J Oral Maxillofac Surg **43**(9): 1059-1063.

Yu, P., D. W. Chang, M. J. Miller, G. Reece and G. L. Robb (2009). "Analysis of 49 cases of flap compromise in 1310 free flaps for head and neck reconstruction." Head Neck **31**(1): 45-51.

Yuen, J. C. and Z. Feng (2000). "Monitoring free flaps using the laser Doppler flowmeter: five-year experience." Plast Reconstr Surg **105**(1): 55-61.

Zuker, R. M., I. B. Rosen, J. A. Palmer, F. R. Sutton, N. H. McKee and R. T. Manktelow (1980). "Microvascular free flaps in head and neck reconstruction." Can J Surg **23**(2): 157-162.

Danksagung

Zunächst danke ich Herrn Professor Dr. med. Dr. med. dent. J. Wiltfang für die Vergabe dieses interessanten Promotionsthemas und für die fortwährende Unterstützung bei der Fertigstellung der Promotionsarbeit.

Herrn Dr. med. Dr. med. dent. B. Möller danke ich für die zielführende Betreuung und das Engagement während der Datenerhebung und -auswertung, die maßgeblich zum Erfolg der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gehört Herrn David Ellenberger für die kompetente Beratung bei der statistischen Auswertung.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, die mich bei der Datenerhebung mit zahlreichen Hilfestellungen und nützlichen Ratschlägen unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt nicht zuletzt meiner Familie und meinen Freunden. Ich danke euch für die zahlreichen motivierenden Worte und die ungebrochene Überzeugung von der Vollendung meiner Promotionsarbeit.

Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen aus der elektronischen Version der Dissertationsschrift entfernt.