

Aus der Klinik für
Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Norbert R. Kübler

Untersuchungen zum Zusammentreffen von pathologischen Gerinnungs-
oder Entzündungswerten mit hämostaseologischen Komplikationen oder
Wundheilungsstörungen bei Patienten nach gefäßgestieltem, autogenem
Gewebe-transplantat oder autogenem mikrochirurgischem Transplantat zur
Defektdeckung im Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

vorgelegt von

Stefan Burghardt

2018

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen

Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Jörg Handschel

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Andreas Krieg

Den teilnehmenden Patient*Innen und all jenen, die sich zukünftig Lappenoperationen
werden unterziehen müssen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Handschel J., Burghardt S., Naujoks C., Kübler N.R., Giers G., (2013), Parameters predicting complications in flap surgery. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, (115)589-94.

Zusammenfassung

Hintergrund: Freie und gefäßgestielte Weichteiltransplantate auf mund-, kiefer-, gesichtschirurgischem Fachgebiet stellen ausgedehnte Operationen dar. Typischerweise können hämostaseologische Komplikationen und Teilnekrosen eine Revisions-OP erfordern oder zum Lappenverlust führen. Die klinische Früherkennung ist jedoch schwierig. Ausgangspunkt dieser Studie war die Frage, ob mittels laborchemischer Parameter die genannten Komplikationen vorhergesagt oder frühzeitig erkannt werden können. Methode: Wir analysierten 36 mit den genannten Komplikationen in Zusammenhang stehende Parameter bei 57 Patienten mit 61 Transplantaten. Blutentnahmen erfolgten präoperativ sowie an den postoperativen Tagen 1, 3, 5, 7, und 14. Ergebnisse: Bei 45 (77%) der Patienten war der Verlauf komplikationslos. In 23 % der Fälle mussten Transplantate revidiert werden, und zwar in je 9% der Fälle aufgrund venöser Thrombose bzw. Blutung, in 2 % wegen arterieller Insuffizienz und in 3% wegen Teilnekrose. Wieder entfernt werden mussten 3 Transplantate (4,9%). Bei 26 der analysierten Werte ergaben sich statistisch signifikante Ergebnisse. Schlussfolgerung: Unsere Studie zeigt, dass sich zahlreiche Laborparameter zwischen Verläufen mit und ohne Revisionsbedarf statistisch signifikant unterscheiden. Sie gibt Empfehlungen bezüglich Blutparametern, deren Bestimmung im Hinblick auf die untersuchten Revisionsgründe sinnvoll erscheint. Vorteile der Studie sind die Erfassung eines breiten Spektrums relevanter, im klinischen Alltag gut verfügbarer Laborparameter im für etwaige Revisionsoperationen typischen Zeitfenster unter Verwendung praxisnaher Zeitintervalle. Die Nachteile liegen in der kleinen Probandenanzahl verglichen mit fünf Studiengruppen, im großen Anteil beobachteter Verläufe von Radialis-Transplantaten sowie darin, dass einige der untersuchten Parameter nur zu gängigen Laborzeiten verfügbar sind. Ausblick: Zukünftig wären interventionelle Studien mit der Fragestellung, ob eine aggressivere Antikoagulation die Häufigkeit von thrombosebedingten Revisionen bei den o. g. „Risikokonstellationen“ verringern könnte bzw. ob eine reduzierte Antikoagulation die Häufigkeit blutungsbedingter Revisionsoperationen vermindern würde anzustreben. Wünschenswert wäre auch die Detektion von prädiktiven *cut-off*-Werten zur Früherkennung von revisionsbedürftigen Thrombosen und Blutungen. Weitere Studien sind zur Prädiktion von Teilnekrosebedingten Revisionsoperationen erforderlich.

Summary

Background: Free and pedicled flaps in Oral and Maxillofacial surgery are extensive operations. Typically, hemostasis-related complications and partial necrosis may lead to revision surgery or flap loss. However, early clinical detection is difficult. The starting point of this study was whether such complications could be predicted or detected at an early stage using blood lab results. Methods: We analyzed 36 parameters associated with the aforementioned complications in 57 patients with 61 transplants. Blood samples were taken preoperatively and on postoperative days 1, 3, 5, 7, and 14. Results: In 45 (77%) patients, the clinical course was unremarkable. In 23% of the cases transplant revisions had to be performed; in 9% of cases due to venous thrombosis or bleeding, in 2% due to arterial insufficiency and in 3% due to partial necrosis. 3 flaps (4.9%) had to be removed. Conclusion: Our study shows that numerous laboratory parameters differ statistically significantly between courses with and without revision. It gives recommendations for useful blood parameters with regard to the examined reasons for revision. The advantages of the study are the use of a wide range of relevant, well available laboratory parameters, its observation period which is typical for revision operations, and finally the use of clinically realistic time intervals. The disadvantages lie in the small number of test subjects with regard to five study groups, in a large proportion of radial forearm flaps, as well as the fact that some of the investigated parameters are only available during normal laboratory times. Outlook: Future interventional studies should address the question whether a more aggressive anticoagulation could reduce the frequency of thrombosis-induced surgical revisions or whether reduced anticoagulation would lower the frequency of bleeding-related revision operations. It would also be desirable to detect predictive cut-off values for the early detection of thromboses and hemorrhages requiring surgical revision. Further studies are necessary for the prediction of revision operations due to partial necrosis.

Abkürzungen

AG	Antigen		INR	<i>International Normalized Ratio</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>		Insuff.	Insuffizienz
Insuff.	Insuffizienz		KCT	<i>Kaolin Clotting Time</i>
KCT	<i>Kaolin Clotting Time</i>		KHK	Koronare Herzkrankheit
Ak	Antikörper		Kompl.	Komplikation
Art.	Arterielle		KWT	Kruskal-Wallis-Test
CRP	C-reaktives Protein		LDL	<i>Low density</i> Lipoprotein
dl	Deziliter		Lp(a)	Lipoprotein a
DRVVT	<i>Diluted Russel Viper Venom Time</i>		Mio.	Millionen
e.	entfernt		MW	Mittelwert
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>		MWU	Mann-Whitney-U-Test
Faktor VIIa	Aktivierter Gerinnungsfaktor VII		MKG	Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
Faktor VIII:C	Faktor VIII <i>clotting activity</i>		µl	Mikroliter
Fibri	Fibrinogen		n.b.	nicht bestimmt
Hb	Hämoglobin		n.e.	nicht entfernt
Hkt	Hämatokrit		NSE	Neuronenspezifische Enolase
HPA1	<i>Human Platelet Antigen 1</i>		Part.	Partielle

PFA ADP	<i>Platelet Function Analysis,</i> Adenosindiphosphat
PFA Epi	<i>Platelet Function Analysis,</i> Epinephrin Bitartrat
Protein S	Protein SIII [1]
Thromb.	Thrombose
TPZ	Thromboplastinzeit
v. a.	vor allem
vWF	von-Willebrand-Faktor
vWJS	von-Willebrand-Jürgens- Syndrom

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition der mikrochirurgisch anastomosierten Gewebetransplantate und Beispiele.....	1
1.2	Definition der gefäßgestielten, autogenen Gewebetransplantate und Beispiele	4
1.3	Pathophysiologischer Hintergrund des Einsatzes dieser Gewebetransplantate in der MKG-Chirurgie	7
1.4	Bekannte Patientenfaktoren mit Einfluss auf den Transplantaterfolg.....	8
1.5	Typische lokale Komplikationen.....	8
1.5.1	Hämostaseologische Komplikationen.....	8
1.5.2	Entzündliche Komplikationen.....	9
1.6	Häufigkeit, Bedeutung und zeitliches Auftreten von Komplikationen	9
1.7	Aktueller Stand der Erfolgskontrolle	9
1.8	Ausgangspunkt der Studie und Fragestellung.....	12
1.9	Anforderungen an zu untersuchende Blutparameter	12
2	Material und Methode	14
2.1	Ethische und rechtliche Beratung.....	14
2.2	Einschlusskriterien	14
2.3	Ausschlusskriterien	14
2.4	Bestimmte Blutparameter.....	14
2.4.1	Parameter für Allgemeinzustand sowie allgemeine Parameter für Blutgerinnung und Wundheilung.....	14
2.4.2	Arterielle Thrombophilieparameter	21
2.4.3	Venöse Thrombophilie- bzw. Wundheilungsstörungsparameter.....	22
2.5	Untersuchungszeitpunkte	36
2.6	Praktischer Ablauf.....	37
2.7	Statistische Analysen.....	40
3	Ergebnisse	42
3.1	Studienpopulation.....	42
3.2	Transplantate und Klinischer Verlauf	42
3.3	Statistisch signifikante Unterschiede der Blutparameter.....	44
3.3.1	Kruskal-Wallis-Test der Revisionsgruppen	44

3.3.2	Kruskal-Wallis-Test der entfernten und nicht-entfernten Transplantate	46
3.3.3	Mann-Whitney-U-Test der entfernten und nicht-entfernten Transplantate	47
3.3.4	Chi-Quadrat-Test.....	49
3.4	Odds Ratios	50
3.5	Sonstige Ergebnisse.....	56
3.6	Parameter ohne statistisch signifikante Ergebnisse.....	56
4	Diskussion und Schlussfolgerungen.....	58
4.1	Beantwortung der Fragen der Studie.....	58
4.2	Odds Ratios	66
4.2.1	Identische Odds Ratios.....	66
4.2.2	Keine statistisch signifikanten Odds Ratios in der Revisionsgruppe „Arterielle Thrombose“.....	68
4.3	Parameter mit statistisch signifikanten Ergebnissen	68
4.3.1	Parameter für Allgemeinzustand sowie allgemeine Parameter für Blutgerinnung und Wundheilung.....	68
4.3.2	Arterielle Thrombophilieparameter	80
4.3.3	Venöse Thrombophilie- bzw. Wundheilungsstörungsparameter.....	80
4.4	Parameter ohne statistisch signifikante Ergebnisse.....	83
4.4.1	Parameter für Allgemeinzustand sowie allgemeine Parameter für Blutgerinnung und Wundheilung.....	83
4.4.2	Arterielle Thrombophilieparameter	84
4.4.3	Venöse Thrombophilie- bzw. Wundheilungsstörungsparameter.....	85
4.5	Kritische Diskussion der eigenen Ergebnisse	86
4.6	Resultierende Fragen.....	89
	Abbildungsverzeichnis.....	91
	Tabellenverzeichnis	92
	Literatur- und Quellenverzeichnis	93
	Probandeninformationen und –einwilligungen.....	107
	Danksagung	112

1 Einleitung

1.1 Definition der mikrochirurgisch anastomosierten Gewebetransplantate und Beispiele

Mikrochirurgisch anastomosierte Transplantate sind solche, bei denen ver- bzw. entsorgendes Gefäß zusammen mit dem Transplantat bei der Entnahme abgesetzt und an passende Gefäße der Empfängerregion anastomosiert werden [2]. Sie werden in entsprechenden Veröffentlichungen auch als „*flap*“ oder „Lappen“ bezeichnet [3, 4].

Radialis-Transplantat

Das Radialis-Transplantat wurde in den 1970er-Jahren in Shanghai entwickelt. Es setzte sich aber erst in Europa und den USA durch, als es von Mühlbauer eingesetzt wurde [5].

Das arterielle Gefäß dieses Transplantates ist die A. radialis, deren Ausläufer ein dichtes Gefäßnetz zur Versorgung des Unterarmweichgewebes bilden. Der venöse Abfluss erfolgt entweder über tiefe radiale Venen oder über oberflächliche Venen [6]. Es ist auch eine osteokutane Variante möglich, diese wurde jedoch in unserer Studie nicht durchgeführt [6].

Dieses Transplantat wird an Halsgefäßen angeschlossen, z. Bsp. arteriell an Äste der A. carotis externa, venös an Äste der Vena jugularis interna (Abb. 1).

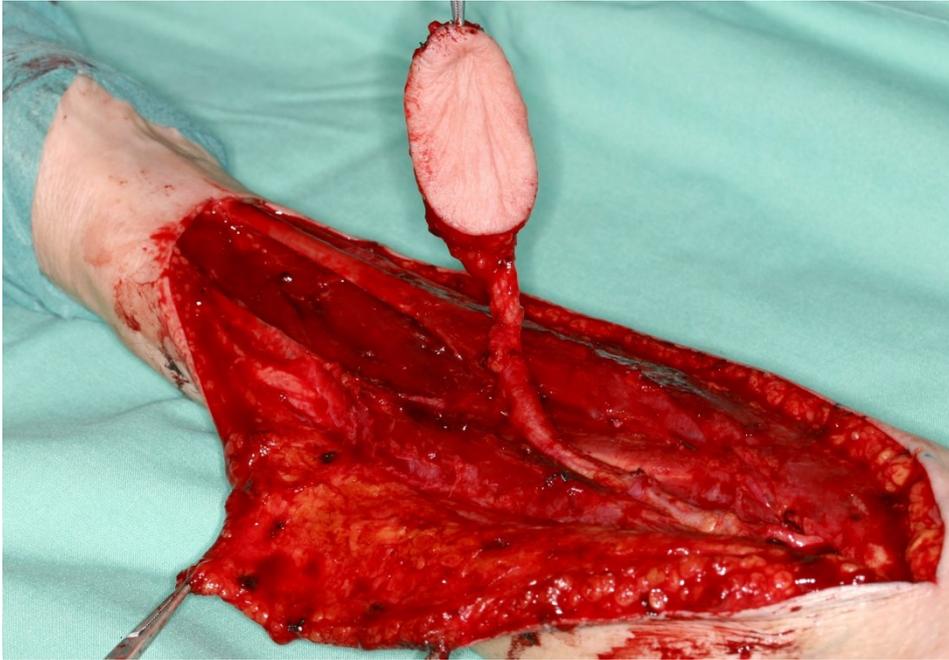


Abb. 1: Radialis-Flap nach Präparation, vor dem Absetzen [7]

Skapula-Transplantat

Dieses Transplantat geht zurück auf Lucinda Fonseca dos Santos (1979) [5].

Die Gefäße dieses Transplantates sind die Arteria circumflexa scapulae und ihre beiden Begleitvenen [6] (Abb. 2).



Abb. 2: Skapula-Transplantat [7]

Latissimus-dorsi-Transplantat

Diese Operation wurde 1896 von Tansini vorgestellt und Anfang des 20. Jahrhunderts für Rekonstruktionen nach Mamma-CA-Operationen häufig durchgeführt [5]. Danach geriet die Operationstechnik in Vergessenheit, bis Watson 1979 die erste mikrovaskuläre Verpflanzung durchführte [6]. Die arterielle Versorgung in den für die Entnahme des Transplantates günstigen proximalen und lateralen zwei Dritteln des M. latissimus dorsi erfolgt durch die A. thoracodorsalis, die venöse Entsorgung durch zwei Begleitvenen [6]. Indikation für ein Latissimus-dorsi-Transplantat sind insbesondere große, perforierende Defekte der Mundhöhle oder Skalp-Defekte, weil dieses Transplantat sehr viel Weichgewebe bietet [6] (Abb. 3).



Abb. 3: Latissimus-dorsi-Transplantat nach Anastomose [7]

Fibulatransplantat

Diese Transplantattechnik wurde in den 70er Jahren von Taylor et al. bzw. Gilberts et al. als Knochentransplantat entwickelt [5]. Chen und Yan erweiterten 1983 das Transplantat zur osteokutanen Variante [6]. Die Versorgung der Fibula erfolgt aus der A. fibularis, auch A. peronea genannt, und (meistens) aus 2 Begleitvenen [6]. Der Gefäßanschluss der A. fibularis kann beispielsweise zu einem Ast der A. carotis externa der betroffenen Seite, und venös zwischen den Vv. comitantes und der V. jugularis interna erfolgen.

Dünndarm-Transplantat

Diese Transplantattechnik wurde von Mitte der 1960er-Jahre bis Mitte der 1970er Jahre von Nakayama et al., Jurkiewicz et al. bzw. Peters et al. entwickelt [5]. Das Dünndarm-Transplantat wird von Ästen der A. bzw. V. mesenterica superior versorgt, welche im Entnahmegebiet disseziert und im Empfängergebiet mit einem arteriellen bzw. venösen Gefäß mit ähnlichem Kaliber mikrochirurgisch anastomosiert werden [5].

In unsere Studie wurden keine Patienten mit Dünndarm-Transplantat eingeschlossen, so dass auf eine nähere Erläuterung dieses Transplantats verzichtet wird.

1.2 Definition der gefäßgestielten, autogenen Gewebetransplantate und Beispiele

Gefäßgestielte, autogene Gewebetransplantate sind solche, bei denen durch Einnaht des Transplantates in die Empfängerregion unter Belassung eines Stiels aus ver- bzw. entsorgenden Gefäßen als Verbindung in die Entnahmeregion das Transplantat zunächst von dort weiterhin versorgt wird. Während der Einheilzeit entwickelt sich eine vaskuläre Verbindung zwischen Transplantat und Empfängerstelle, die schließlich nach Absetzen und Rückverlagerung des Gefäßstiels die Versorgung des Transplantates gewährleistet. Auch bei diesen Transplantaten ist der alternative Begriff „Lappen“ gebräuchlich [4].

Acromiopectoralis-Transplantat

Bei diesem Transplantat kann ein Gefäßstiel von ca. 12 cm erreicht werden [8].

Bei dieser Operation erfolgt medial der Brustwarze im 6. Interkostalraum S-förmig eine Hautinzision in Richtung Akromion. Die Haut im Bereich des Akromions wird

umschnitten, wobei der Schnitt im Bereich der Clavicula bis zum Sternumansatz erfolgt. Anschließend wird der Lappen inkl. Muskelfaszie gehoben, wobei die V. cephalica dargestellt und perforierende Gefäße unterbunden werden müssen. Nach Hebung wird der Akromiopectoral-Lappen in den jeweiligen Weichteildefekt eingenäht, und zum Schluss der Lappenstiel gebildet (Abb. 4).

Der Entnahmedefekt wird bei dieser Operation nicht verschlossen, sondern die umgebende Haut lediglich mobilisiert, die Wundränder approximiert, und dann auf den darunter befindlichen M. pectoralis major gesteppt. Dieser bleibt somit zunächst offen liegen, und wird lediglich steril verbunden. Erst bei der Rückverlagerung des Lappenstils erfolgt der Verschluss des Entnahmedefekts.



Abb. 4: Akromiopektorallappen, hier in der Variante des medial gestielten Deltopektorallappens [7]

Pectoralis-major-Transplantat

Das versorgende Gefäß dieses Transplantates ist die A. thoracoacromialis [9].

Beim Pectoralis-major-Transplantat wird medial bzw. medio-kaudal der Mamille ein zum zu versorgenden Defekt passender Hautlappen eingezeichnet und umschnitten. Im Anschluss wird wie oben beschrieben ein Acromiopectoralis-Transplantat präpariert. Dadurch erhält man sich dieses Transplantat als Reserve für evtl. spätere Rekonstruktionsoperationen. Als nächstes wird der M. pectoralis major dargestellt und sein Ansatz von der zweiten bis zur sechsten Rippe abgetrennt. Dadurch kann der Lappen im Anschluss angehoben werden. Auf der Unterseite des Lappens kann man

dann die Rami pectoralis der A. thoracoacromialis in der Muskelfaszie erkennen und im weiteren Verlauf schonen. Es folgt die weitere Präparation Richtung kranial. Schließlich disseziert man den Ansatz des Muskels an der Crista tuberculi majoris humeri, und trennt den Muskel an der Clavicula ab. Für einen Defekt auf MKG-Gebiet wird das Transplantat subkutan-tunnelierend Richtung Gesicht durchgezogen (Abb. 5).

Zum Verschluss wird nun unterhalb der Brustwarze zunächst ein quer zum Defekt verlaufender Transpositionsflappen gebildet und in den Entnahmedefekt rotiert. Der verbliebene Muskelrest des M. pectoralis major wird resorbierbar genäht oder geklammert, bevor der anfänglich gebildete Akromiopectoral-Lappen zurückverlagert wird [10].



Abb. 5: Bild Pectoralis-major-*Flap* [7]

Temporalis-Transplantat

Beim Temporalis-Transplantat wird der Lappen aus Anteilen des M. temporalis gebildet. Diese werden durch die A. bzw. V. temporalis superficialis versorgt [5]. In unsere Studie wurden keine Patienten mit Temporalis-Transplantat eingeschlossen, so dass auf eine nähere Erläuterung dieses Transplantats verzichtet wird.

Trapezius-Transplantat

Beim Trapezius-Transplantat wird der Lappen aus Anteilen des M. trapezius gebildet. Diese werden durch die A. dorsalis scapulae und meistens 2 Begleitvenen versorgt [5]. In unsere Studie wurden keine Patienten mit Trapezius-Transplantat eingeschlossen, so dass auf eine nähere Erläuterung dieses Transplantats verzichtet wird.

1.3 Pathophysiologischer Hintergrund des Einsatzes dieser Gewebetransplantate in der MKG-Chirurgie

Ausgedehnte Weichteil- und Hartgewebsdefekte auf mund-, kiefer-, gesichtschirurgischem Fachgebiet können mit lokalen Plastiken (im Falle von Weichgewebsdefekten) oder nicht-vaskularisierten Knochendefekten nicht immer funktionell und / oder ästhetisch adäquat versorgt werden. Bei großem benötigtem Transplantat-Volumen ist die Ernährung per diffusionem bzw. Gefäßeinsprossung aus der Umgebung eines Transplantates nicht mehr ausreichend um eine Nekrose des verpflanzten Gewebes zu verhindern. In diesen Fällen wird eine sofortige Blutver- und -entsorgung mit eigener Arterie und Vene benötigt. Im Falle der gefäßgestielten Transplantate geschieht dies wie schon beschrieben durch Einnahm des Transplantates in die Empfängerregion unter Belassung eines Stiels aus ver- bzw. entsorgender Arterie und Vene als Verbindung in die Entnahmeregion, so dass das Transplantat zunächst von dort weiterhin versorgt wird. Das initiale Einwachsen des Transplantates benötigt etwa zwei Wochen. Manche Kliniken schließen eine Phase der intermittierenden Strangulation des Lappenstiels zur Entwöhnung des Transplantats vom Gefäßstiel und zur Stimulation der Angiogenese im Empfängerbett durch lokale Hypoxämie an (sog. „Lappentraining“). Auch unsere Klinik verfährt gewöhnlich so. Im Falle der mikrochirurgisch anastomosierten Transplantate werden ver- bzw. entsorgendes Gefäß

zusammen mit dem Transplantat entnommen und an passende Gefäße der Empfängerregion anastomosiert.

1.4 Bekannte Patientenfaktoren mit Einfluss auf den Transplantaterfolg

Zu diesen gehören beispielsweise ein schlechter Allgemeinzustand, Wundinfektion und eine vorangegangene neck dissection [11]. Das Alter hingegen wird als Risikofaktor verneint [12]. Bei Rauchern ist zwar die Wundheilung gestört, jedoch die absolute Erfolgsrate der Transplantate nicht vermindert [13].

1.5 Typische lokale Komplikationen

Hierzu zählen hämostaseologische Komplikationen, also Blutungen und Thrombosen [14, 15]. Typische Komplikationen sind außerdem Wundheilungsstörungen [16, 17].

1.5.1 Hämostaseologische Komplikationen

Blutungen

Blutungen treten vorwiegend an der Anastomose auf [18]. Ursachen können sein: Anastomosenundichtigkeit und end- und/oder iatrogene Blutungsneigung. Blutungen treten typischerweise innerhalb der ersten postoperativen Tage auf. Sie können klinisch unmerklich verlaufen, z. Bsp. wenn sich die Anastomose in erheblicher Tiefe befindet, und sich als Hämatom des Transplantats äußern. Großflächige Hämatome können das Lappenversagen durch Kompression des Gefäßstiels begünstigen [19]. Letal bedrohlich kann das akute, großflächige Aufreißen einer Anastomosennaht verlaufen. Auf zellulärer Ebene können Blutungen zu einer Zytokinbildung und diese wiederum zur Bildung freier O₂-Radikale führen, mit dem Resultat direkter Zellschädigung der Anastomose [20]. Laborchemisch können sich Blutungen in einem Hb-Abfall zeigen.

Thrombosen

Thrombosen können in der Arterie oder der Vene des Transplantats auftreten. Ätiologisch basieren sie auf einer erhöhten, vorbestehenden oder postoperativen Aktivität des Gerinnungssystems oder nicht bündig genähten Anastomosenenden, welche konsekutiv einen lokalen Gerinnungsstimulus darstellen, und/oder zu einer Intimahyperplasie oder einem Gefäßspasmus führen [18]. Sie können sich klinisch durch eine livide (Anfangsstadium bzw. geringe Kompromittierung des venösen

Systems des Transplantats) oder im fortgeschrittenen Stadium bläulich-zyanotische Verfärbung sowie Schwellung des Transplantats äußern. Bei Vorliegen einer arteriellen Thrombose kann es zur Pulslosigkeit der Arterie des Transplantats kommen.

1.5.2 Entzündliche Komplikationen

Entzündliche Komplikationen sind bakterielle Infektionen des Transplantats bzw. des OP-Gebiets. Klinisch können sie Varianten der klassischen Entzündungssymptome zeigen:

Rubor (Erythematöse Verfärbung der Wundränder), *dolor* (Schmerzen insbesondere in der Tiefe und Umgebung des Transplantates; das Transplantat selbst ist über mehrere Monate nicht neural mit dem ZNS verbunden [21]), *tumor* (Schwellung des Transplantats), *calor* (Überwärmung) und *functio laesa* (Wunddehiszenzen, Entweichen von putridem Sekret).

Systemisch können sie Fieber und einen Anstieg der Entzündungsparameter C-reaktives Protein und Leukozyten bewirken.

Entzündliche Komplikationen können auch noch mehrere Wochen nach der Transplantation auftreten [22, 23].

1.6 Häufigkeit, Bedeutung und zeitliches Auftreten von Komplikationen

Die Erfolgsraten beider Arten von Operationen sind zwar hoch. Nach mikrochirurgischen Lappen werden sie beispielsweise mit 91-99% angegeben [24, 13]. Angesichts der erheblichen Belastung für die Patienten, des Zeitbedarfs der Operationen und des häufig akuten und bedrohlichen Auftretens von Komplikationen ist deren Früherkennung dennoch wichtig. Die meisten Komplikationen nach Lappen-OP treten innerhalb der ersten 14 postoperativen Tage auf, und innerhalb dieses Zeitraums wiederum vor allem innerhalb der ersten 12 h [25] bis 48 h [26] bzw. 72 h [27, 13].

1.7 Aktueller Stand der Erfolgskontrolle

Inspektion des Transplantats

Eine rosige Farbe weist auf gute Oxygenierung hin, bläuliche oder noch dunklere Farbe auf eine venöse Stauung. Ein blasses / nahezu weißes Transplantat kann durch Ischämie

bei unauffälligem venösem Abfluss oder durch ein voluminöses Transplantat bedingt sein [28].

Eine ausgeprägte Schwellung kann entzündlich-ödematös oder durch venöse Stauung bedingt sein. Erstere kann als Reaktion auf die Operation physiologisch erfolgen oder aber eine beginnende infektiöse Entzündung anzeigen.

Vorteil dieses Verfahrens ist die einfache, schnelle, schmerzfreie, beliebig häufige Wiederholbarkeit, Nachteile sind der subjektive Charakter der Beurteilung und der personelle Aufwand bei engmaschiger Kontrolle [29].

Palpation des Pulsschlags der versorgenden Arterie

Die Palpation des Pulsschlags der versorgenden Arterie ist häufig, jedoch in Abhängigkeit von der Transplantatdicke und –lage (zum Beispiel tief intraoral bei intubiertem Patienten) nicht bei jedem Transplantat möglich. Verläuft die Arterie unterhalb eines knöchernen Transplantatanteils, so ist die Palpation häufig dort nicht möglich.

Vorteil dieses Verfahrens ist die einfache, schmerzfreie, beliebig häufige Wiederholbarkeit, ein Nachteil die beschriebene Abhängigkeit vom anatomischen Verlauf der Arterie. Zudem ist die Bewertung des Pulses subjektiv und damit wenig reliabel [30].

Dermographismus

Zur Prüfung des Vorliegens eines Dermographismus wird das Transplantat mittels Holzspatel eingedrückt, bis um den Holzspatel herum Ischämie vorliegt. Dann wird der Holzspatel weggenommen und darauf geachtet, ob das Transplantat wieder dunkler wird. Dieses zeigt eine Wiederfüllung der Kapillaren und damit eine suffiziente arterielle Perfusion im Endstromgebiet an [28, 31].

Punktion

Die Punktion mit einer dünnen Kanüle in das Transplantatgewebe ist für den Patienten im Allgemeinen nicht schmerzhaft, weil die mittransplantierten sensiblen Nerven wie schon erwähnt in der Einheilungsphase noch keinen Anschluss nach zerebral gefunden haben. Kommt es nach Punktion zu einer Blutung, zeigt dies den Blutfluss im Transplantat an [28, 32]. Diese Methode ist besonders dann geeignet, wenn sich das Transplantat verfärbt hat und eine Inspektion nicht mehr zuverlässig ist [33].

O2C

Mit dem „O2C“ (englisch ausgesprochen, „Oxygen to see“)-Gerät der Firma LEA Medizintechnik GmbH, Gießen, kann nicht-invasiv am Krankenbett die Transplantat-Oxygenierung festgestellt werden. Hierzu wird eine ca. fingernagelgroße, flache Sonde am Lappen angelegt. Über die Sonde erfolgen eine Durchblutungsmessung im Gewebe, die Messung der kapillär-venösen Sauerstoffsättigung des Hämoglobins sowie eine Messung der Blutfüllung der Mikrogefäße [34]. Das O2C bietet bei wiederholten Messungen reliable Ergebnisse, solange derselbe Untersucher die Bestimmungen durchführt [35, 36]. Im klinischen Alltag sind jedoch Messungen durch viele verschiedene Ärzt*Innen zu erwarten, weil sich die Lappenperfusion innerhalb von Stunden verschlechtern kann. Untersuchungen über die Inter-Untersucher-Variabilität sind jedoch nicht bekannt.

Doppler-Untersuchung

Der Beurteilung der großen ver- und entsorgenden Gefäße dient eine sonographische Doppler-Untersuchung [28, 27, 13]. Der Vorteil von Ultraschall-Untersuchungen, also Strahlenfreiheit, gute Auflösung und beliebige Wiederholbarkeit ohne relevante Belastung für den Patienten, sprechen auch in unserer Fragestellung für ihren Einsatz. Jedoch kommen auch ihre Nachteile, also das Durchschreiten einer Lernkurve mit der Folge, dass nicht jeder Kollege sie aussagekräftig durchführen kann, eine unvermeidliche Inter-Untersucher-Variabilität auch bei erfahrenen Ärzten und das je nach verwendetem Modell ggf. unhandliche Gerät zum Tragen. Bei intraoralen Untersuchungen am intubierten Patienten ist die Sonographie oftmals mechanisch unmöglich oder deutlich erschwert. Für Mikrothrombosen ist eine Untersuchung mit herkömmlichen Ultraschallmethoden aufgrund der Auflösungsgrenze außerdem nicht geeignet [37].

Bewertung der bisherigen Verfahren der Erfolgskontrolle

Keines der o.g. Verfahren ist klinisch zufriedenstellend [38, 39]. Neben den beschriebenen Nachteilen ist ein gemeinsamer Nachteil aller beschriebenen Untersuchungsmethoden die subjektive Befundung bzw. im Falle der apparativen Untersuchungen der Einfluss unterschiedlicher Untersucher auf das Ergebnis. Es wäre also sehr vorteilhaft, eine objektive, reliable und valide Untersuchungsmethode zu finden.

1.8 Ausgangspunkt der Studie und Fragestellung

Ausgangspunkt unserer Studie war die Frage, ob gängige Blutuntersuchungen einen Beitrag zum Lappenmonitoring leisten könnten. Der Vorteil wäre ihre Objektivität, regelmäßige Wiederholbarkeit und gute Dokumentierbarkeit auch im Verlauf. Besonders interessant waren Blutparameter, welche bereits für andere, vergleichbare Fragestellungen etabliert sind. Wichtig wäre, dass die Anzahl der resultierenden aussagekräftigen Parameter überschaubar bliebe und diese angesichts der häufig dringlichen Entscheidung für Revisionsoperationen vs. Abwarten möglichst auch außerhalb der normalen Laborzeiten verfügbar sind.

Folgende bisher ungelöste Fragen sollten beantwortet werden:

- 1) Unterscheiden sich die laborchemischen Parameter in der Revisionsgruppe bzw. Gruppe der entfernten Transplantate?
- 2) Unterscheiden sich die laborchemischen Parameter in den Revisionsgruppen statistisch signifikant untereinander?
- 3) Treten die Komplikationen bei Patienten mit vorbestehenden a) thrombophilen b) hämorrhagischen c) Wundheilungsstörungen begünstigenden Dispositionen häufiger auf?
- 4) Lassen sich laborchemische / thrombophile Risikoprofile für postoperative Komplikationen bei diesen Patienten formulieren?
- 5) Welche Laborparameter sind in der prä- und postoperativen Diagnostik zur Erkennung von Komplikationen ggf. essenziell, welche verzichtbar?

1.9 Anforderungen an zu untersuchende Blutparameter

Die zu untersuchenden Parameter sollten folgende Eigenschaften haben:

- konstitutiv: Anzeige vorbestehender Entzündung, Gerinnungs- oder Blutungsdisposition der Proband*Innen.
- während der Behandlung: Pathophysiologisch plausible Widerspiegelung von Oxygenierung, Gerinnungssituation und etwaiger Entzündung.

Die ermittelten Werte sollten zwischen den Patienten, bei denen aufgrund einer der genannten Komplikationen eine Revisions-OP erforderlich war („Revisions-Gruppe“) und denen mit unauffälligem postoperativem Verlauf („Kontrollgruppe“), unterscheiden können.

2 Material und Methode

2.1 Ethische und rechtliche Beratung

Es erfolgte zunächst eine ethische und rechtliche Beratung durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität unter der Studiennummer 3531.

2.2 Einschlusskriterien

Es kamen alle Patienten der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf in Frage, bei denen während eines stationären Aufenthaltes eine der folgenden Operationen durchgeführt werden sollte:

-mikrochirurgisches Transplantat: Fibulatransplantat, Latissimus-dorsi-Transplantat, Radialis-Transplantat, Skapulatransplantat, Dünndarmtransplantat

-gestielter Fernlappen: Acromiopectoralappen, Pectoralis-major-Lappen, Temporalis-Lappen, Trapezius-Lappen

2.3 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren:

-Fehlender oder zurückgezogener informierter Konsens

-Keine geplante Transplantation einer der o.g. Transplantate

-Transplantation einer der o.g. Transplantate war zwar geplant, wurde aber nicht durchgeführt

2.4 Bestimmte Blutparameter

2.4.1 Parameter für Allgemeinzustand sowie allgemeine Parameter für Blutgerinnung und Wundheilung

activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)

„Die aPTT erfasst als Funktionstest das endogene Gerinnungssystem in seiner Gesamtheit.“ [40]. Der Normbereich lag in unserer Studie bei 26-37 s.

Die aPTT ist z. Bsp. verlängert bei Hämophilie A oder B, von-Willebrand-Jürgens-Syndrom, subkutaner Heparinprophylaxe und bei Penicillingabe [40].

Eine zu kurze aPTT kann auf ein erhöhtes Risiko für ein thromboembolisches Ereignis hinweisen. Bei Vorliegen eines malignen Tumors kann sie ebenfalls verkürzt sein. Eine fälschlicherweise zu kurze aPTT kann bei zu langer Stauung auftreten [40].

Die aPTT wurde bestimmt, weil eine Verlängerung ein erhöhtes Blutungsrisiko darstellt und eine Verkürzung ein erhöhtes Risiko für ein thromboembolisches Ereignis.

Carbohydrate-deficient Transferrin (CDT)

Bei längerfristigem Alkoholkonsum von täglich 50-80 g kommt es zum relativen Anstieg von Transferrin-Isoformen, welchen Kohlenhydratseitenketten fehlen [41]. Diese Isoformen werden kollektiv als CDT bezeichnet, und gemessen werden sie als prozentualer Anteil aller Transferrin-Formen [41]. Ihre Bestimmung dient der Diagnostik des chronischen Alkoholmissbrauches [41, 42].

Angesichts der möglichen Folgeerkrankungen des Alkoholmissbrauches wie z. Bsp. Gerinnungsstörungen infolge von Leberschädigungen wurde dieser Wert in unserer Studie bestimmt. Der Normbereich lag bei $< 2,5 \%$.

D-Dimere

D-Dimere entstehen als Bestandteil von Degradationsprodukten des quervernetzten Fibrins [40]. Ihre Konzentration ist ein Hinweis, in welchem Ausmaß die Fibrinbildung gesteigert ist [40]. Die Bestimmung dient u. a. der Vorhersage rekurrenter Thrombosen. Hierbei werden Grenzwerte zwischen 0,25 und 0,50 mg/l angegeben [43]. Erhöht sind sie beispielsweise bei tiefer Beinvenenthrombose und arteriellen Thrombosen [40]. Zudem waren sie in einer Studie, die Gerinnungsuntersuchungen bei Patienten nach mikrochirurgischen Operationen der unteren Extremitäten untersuchte, bei den Patienten, die eine Re-Operation wegen einer postoperativen Thrombose benötigten, erhöht [44]. Erniedrigt waren sie in dieser Studie, wenn die Patienten eine ausgeprägte intraoperative Blutung erlitten [44]. Aus diesen Gründen wurden D-Dimere in unserer Studie bestimmt. Der Normbereich lag bei $< 0,50$ mg/l. Einschränkend ist zu sagen, dass die D-Dimer-Bildung auch schon bei Vorliegen eines malignen Tumors gesteigert sein kann, sowie bei Operation in den vorherigen 4 Wochen [40].

Erythrozyten

Erythrozyten wurden wegen ihrer Funktion als Sauerstoff-Träger bestimmt. Der Normbereich der absoluten Erythrozytenzahl lag in unserer Studie bei 4,3 – 5,6 Mio./ μ l. Bei chronischen Anämien kann eine Erythrozytopenie vorliegen [40]. Eine Erythrozytose, auch als Polyzythämie bezeichnet, kann bei Rauchern auftreten [40]. Bezüglich der Rolle von Erythrozyten stellten Glass et al. die Hypothese auf, dass die Lyse von Erythrozyten über die Freisetzung von reaktiven Sauerstoff-Varianten wie Hydroxid-Ionen zum Lappenversagen beitragen könne [20].

Faktor VIII clotting activity (Faktor VIII:C)

Faktor VIII stellt einen Kofaktor der Thrombin-induzierten Gerinnungsaktivierung dar [40]. „:C“ steht für clotting activity [45]. Der aktivierte Faktor VIII verbessert die Aktivierung des Faktor X durch Faktor IXa, wodurch im weiteren Verlauf die Thrombin-Bildung stark gesteigert wird [46]. Die ausgeprägte physiologische Bedeutung des Faktors wird spiegelbildlich bei der Hämophilie A deutlich. Die Bestimmung dieses Faktors kann bei V. a. erworbener Verminderung sinnvoll sein [40]. Erhöhte Konzentrationen bedeuten ein höheres Risiko für venöse Thrombosen [40]. In einer Studie von Koster et al. war das Thrombose-Risiko 6-fach erhöht, wenn die Faktor-VIII-Konzentrationen 1500 IU/l überschritten [47]. Davidson et al. beschrieben in einer *case series* bei zwei von fünf eingeschlossenen Patienten mit Transplantatversagen Faktor-VIII-C:-Werte von 175 und 214 % [48], bei einem oberen Grenzwert von 150%. Erniedrigte Konzentrationen können zur Hämorrhagie führen [40]. Aus diesen beiden Gründen wurde der Faktor VIII in unserer Studie bestimmt. Bei der verwendeten Methode der Aktivität lag der Referenzbereich bei 84-200 %, die Konzentration wie bei der Arbeit von Koster et al. wurde von uns nicht bestimmt.

Faktor XIII

Faktor XIII dient der Stabilisierung des Fibrin*clots* [40]. Ein Faktor-XIII-Mangel erhöht das Risiko für eine Nachblutung, typischerweise auch nach Operation [40]. Zudem trägt er zur Wundheilung bei [49] und die Faktor-XIII-Bestimmung ist zur Abklärung von Wundheilungsstörungen indiziert [40]. Erhöhte Faktor-XIII-Werte hingegen sind zwar beschrieben [40], die entsprechenden Ätiologien jedoch für unsere Studie ohne Belang. Der Normwert in unserer Studie lag bei 81-172 %.

Fibrinogen

Fibrinogen ist eine Komponente des Fibringerinnsels und verknüpft Thrombozyten untereinander [40, 50]. Ein niedriger Fibrinogen-Wert kann z. Bsp. bei einem erworbenen Mangel vorliegen [40]. Ursachen hierfür wiederum können eine intravasale Gerinnungsaktivierung, Hämodilution oder Lebererkrankungen sein [40]. Hohe Fibrinogen-Werte können auf die Funktion als Akute-Phase-Protein, auf hochdosierte unfractionierte Heparin-Gabe oder Proteinverlust hinweisen [40]. Hohe Fibrinogen-Konzentrationen waren in einer Studie zudem mit einem um den Faktor 4 erhöhtem Thrombose-Risiko assoziiert [51].

Aus diesen Gründen wurde Fibrinogen in unserer Studie bestimmt. Der Normwert lag bei 180-350 mg/dl.

Hämoglobin (Hb)

Hämoglobin ist der wichtigste Parameter zur Erkennung einer Anämie [40]. Diese wiederum vermindert die körperliche Belastbarkeit [40]. Bezüglich der Rolle des Hämoglobinwertes beim Lappenversagen ist die Literatur widersprüchlich: Mlodinow et al. wiesen einerseits einer Anämie keine Rolle beim Lappenversagen zu [52]. Zu dieser Studie ist jedoch einschränkend zu sagen, dass sie bei 1247 in Frage kommenden Patienten von vornherein 26 Fälle ausschloss, in denen bei Lappenversagen keine Reoperation erfolgte, und dann nur noch 33 Fälle von Lappenversagen untersuchte [52].

Andererseits war in einer Studie von Hill et al. zumindest die präoperative Anämie ein signifikanter Prädiktor von Lappenversagen und, interessanterweise, vaskulärer Thrombose [53]. Ähnliches fanden Clark et al. für präoperative Hämoglobin-Werte < 11 g/dl [54]. Erhöhte Werte sprechen für eine Polyzythämie [55]. Bei dieser besteht ein erhöhtes Thromboserisiko [56]. Der Wert wurde in unserer Studie also bestimmt, um Thrombosen abzubilden, weil diese den Transplantationserfolg gefährden konnten. Der Normwert lag in unserer Studie bei 14-18 g/dl.

Hämatokrit (Hkt)

Der Hkt ist das Maß des Verhältnisses des Volumens der roten Blutzellen zum Gesamtvolumen einer Probe Blut [40]. Der Normwert liegt zwischen 42 und 50 %. Clark et al. hatten zwar bei 185 Patienten nach freier Lappen-Rekonstruktion bezüglich des Hämatokritwertes keine statistisch signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Komplikationen gefunden [54]. Bei dieser Studie waren jedoch zum einen „flap

complications“ nur ein Endpunkt unter weiteren chirurgischen und allgemeinmedizinischen, außerdem wurde als „Komplikation“ bereits eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts bewertet. Möglicherweise konnte so der Effekt von Lappenversagen auf den Hämatokritwert nicht abgebildet werden. Vermindert ist der Hkt nach akutem Blutverlust mit 12 bis 36 Stunden Verzögerung. [40]. Erhöht sein kann der Hkt bei Rauchern. Aus diesen Gründen wurde der Wert in unsere Studie eingeschlossen.

Low density Lipoprotein (LDL)

LDL-Partikel transportieren Cholesterin zur Leber und zu peripheren Körperzellen [40]. Ein niedriges LDL ist als Risikofaktor bei intrakraniellen Blutungen bekannt [57]. Umgekehrt besteht eine Prädisposition zur vorzeitigen koronaren Herzerkrankung (KHK), wenn ein erhöhte Zahl von LDL-Partikeln, eine erhöhte Konzentration von Apo B und erhöhtes LDL-C vorliegen [40]. Auf die Bestimmung der LDL-Partikel und Apo B wurde in unserer Studie verzichtet, weil wir den Zusammenhang zwischen vorzeitiger KHK und Lappenthrombose in der Literatur nicht belegen konnten. Der Normwert lag in unserer Studie bei < 160 mg/dl.

Leukozyten

Die Leukozytenzahl wurde als bekannter Ausdruck der Immunabwehr bestimmt. Der Normbereich lag zwischen 4000 und 11 000 Leukozyten/ μ l. Eine Leukozytose tritt bei Infektionen auf, aber auch nach Operationen im Gesicht [58]. Leukozytopenien können medikamenten-induziert sein oder durch Erkrankungen des Knochenmarks, Sepsis oder Immundefekte bedingt sein.

Neuronenspezifische Enolase (NSE)

Die NSE bestimmten wir als Marker des Nikotinabusus. Der Normbereich lag in unserer Studie bei < 16 μ g/l.

Platelet Function Analysis ADP / Epinephrin Bitartrat (PFA ADP/Epi)

Dieser Test prüft quantitativ die Thrombozytenfunktion [59, 60]. Vollblut strömt hierbei über eine Kapillare durch die Öffnung einer kleinen Membran [59]. Diese wiederum ist entweder mit *Epinephrin Bitartrat* („Epi“-Variante,) oder ADP (“ADP“-Variante) beschichtet [59]. Beide Substanzen aktivieren die vorbeifließenden Thrombozyten via Scher-Stress [59, 60]. In der Folge verschließt sich die Öffnung zusehends [59]. Nach

einer gemessenen Zeit ist sie schließlich vollständig verschlossen [59]. Diese Zeit hängt von der hämostatischen Funktion der Thrombozyten ab [59]. In unserer Studie kamen beide Testvarianten zum Einsatz. Die Normbereiche lagen bei 91-171 Sekunden bei der „Epi“-Variante und bei 63-133 Sekunden bei der „ADP“-Variante. Verfahrensbedingt bricht der Test nach 300 Sekunden ab. In diesem Falle wurden als Wert 301 Sekunden notiert. In der praktischen Anwendung kann man das Ergebnis jedoch schon ab 250s als pathologisch verlängert ansehen [61]. Günstig ist bei diesem Test die schnelle Durchführbarkeit und häufige Wiederholbarkeit angesichts des geringen benötigten Blutvolumens [60]. Die PFA-Zeit kann verlängert sein bei vWJS (außer beim Subtyp 2N), und hierfür ist die PFA sehr sensitiv. Außerdem kann die PFA-Zeit verlängert sein bei Thrombozytopenien und -pathien [61]. Verkürzt sein kann sie bei älteren Männern [61]. Iatrogen kann die PFA-Zeit nach Aspirin-Einnahme verlängert sein [60].

Wir führten die PFA in unserer Studie zur Erfassung von vWJS durch.

Thrombinzeit (TZ)

Die Thrombinzeit ist der klassische Test zur Kontrolle der Fibrinpolymerisation [40, 62]. Die TZ ist verlängert bei Gabe unfraktionierten Heparins, bei Gabe niedermolekularen Heparins jedoch unverändert [40]. Eine verkürzte TZ ist diagnostisch irrelevant [40]. Die TZ wurde in unserer Studie bestimmt weil die Gabe unfraktionierten Heparins während der Behandlung auf einer Intensivstation häufig erfolgt, und eine Behandlung in diesem Setting insbesondere nach Tumorradiكالoperationen mit ausgedehnten Rekonstruktionen üblich ist. Der Referenzbereich lag in unserer Studie bei 17-22 Sekunden.

Thromboplastinzeit (TPZ) nach Quick/ International Normalized Ratio INR

Die TPZ wurde als Suchtest zur Erkennung von Störungen des exogenen Aktivierungsweges der Gerinnung [40] und die INR zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Arbeiten in unserer Studie bestimmt. Der Normwert lag bei 70-130 %. Der Referenzbereich des INR liegt bei 0,85-1,15 [40].

Thrombozyten

Thrombozyten sind eine bekannte Komponente der Hämostase und der Blutgerinnung. Wu et al. bestimmten bei revisionsbedürftigen Transplantaten eine präoperative Thrombophilie als Risikofaktor bezüglich der Prognose der Revisions-OP [63]. Eine Arbeit von Hollenbeck et al. fand einen statistisch signifikanten Zusammenhang

zwischen präoperativer Thrombozytenzahl und Transplantatversagen, und dies bei freien Transplantaten zu Fuß und Knöchel, bei denen die Gefäßversorgung sicherlich deutlich schlechter sein dürfte als auf mund-, kiefer- und gesichtschirurgischem Fachgebiet [64]. Thrombozyten wurden in unserer Studie bestimmt, weil bei erniedrigten Thrombozytenwerten ein höheres Blutungsrisiko und bei erhöhten Thrombozytenwerten ein erhöhtes Thrombose-Risiko zu erwarten war. Der Normwert betrug 150 000-400 000 Thrombozyten/ μ l.

Ultrasensitives C-reaktives Protein (u-CRP)

Der Terminus „ultrasensitiv“ bezeichnet eine Bestimmung des CRPs, bei der auch sogenannte Zustände mit „*low-grade inflammation*“ erfasst werden [41]. Ein solcher Zustand kann beispielsweise bei einem malignen Tumor vorliegen [41]. Da bei einem Großteil unserer Patienten ein bösartiger Tumor vorlag, entschlossen wir uns zur Bestimmung dieses Wertes. Der Normbereich lag bei < 3 mg/l.

von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF:AG), vWF-Aktivität, von-Willebrand-Faktor-Ratio

Der von-Willebrand-Faktor begünstigt zum einen die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten am verletzten Subendothel und schützt andererseits Faktor VIII vor dem Abbau [40]. Die Bestimmung dieses Faktors ist indiziert zur Diagnose des von-Willebrand-Syndroms [40]. Eine Überfunktion führt zur thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura [40], welche allerdings in unserer Studie nicht auftrat. Der Terminus „Antigen“ bezieht sich auf die Nachweismethode mittels *ELISA* [40]. Hier lag der Normbereich in unserer Studie bei 46-155 % bei Blutgruppe 0 und bei allen anderen Blutgruppen bei 63-220 %. „von-Willebrand-Faktor-Aktivität“ bezeichnet die Fähigkeit des Patientenplasmas, die Gerinnungszeit eines Faktor-VIII-Mangelplasmas zu korrigieren [40]. Diese wird meistens über die Bestimmung des Ristocetin-Cofaktors gemessen [65], und so auch in unserer Studie. Der Normbereich lag in unserer Studie bei 42-157 % bei Blutgruppe 0 und bei 56-254 % bei allen anderen Blutgruppen. Die von-Willebrand-Faktor-Ratio schließlich bezeichnet den Quotienten aus von-Willebrand-Faktor-Aktivität und –antigen. Der Normbereich lag in unserer Studie bei > 2.1. Pathologische Werte der o.g. Parameter können bei verschiedenen Gerinnungsstörungen auftreten. Eine gleichsinnige Verminderung von Konzentration und Funktion des vWF weist auf ein von-Willebrand-Syndrom Typ 1 hin, ein völliges

Fehlen auf den Typ 3 [40]. Beim von-Willebrand-Syndrom Typ 2 gibt es verschiedene Untertypen. Hier ist entweder die Plättchen-abhängige Funktion im Verhältnis zum vWF:AG dysproportional erniedrigt, die Faktor-VIII-Bindung gestört, oder nur der vWF:AG niedrig [40].

Eine Erhöhung des vWF kann bei malignen Tumoren beobachtet werden [40], was also gerade bei unserem Probandengut in Frage kam.

2.4.2 Arterielle Thrombophilieparameter

Anti-β2-Glykoprotein 1-Antikörper

Die Bestimmung dieser Antikörper stellt ein laborchemisches Kriterium für ein Antiphospholipidsyndrom dar, welches charakteristischerweise mit Thrombosen einhergehen kann. Wegen dieser Assoziation wurde der Wert in unserer Studie bestimmt. Der Referenzbereich lag bei < 10 IU/ml. [66]

Anti-Cardiolipin-Antikörper

Das Vorliegen dieser Antikörper war in Studien mit erhöhtem Auftreten von thromboembolischen Ereignissen assoziiert, wenn sie mit positiven Lupus-Antikörpern und positiven Anti-β2-Glycoprotein-I-Antikörpern auftraten [67, 68]. Dieser Wert wurde also in unserer Studie bestimmt, weil er möglicherweise Patienten mit Risiko für ein thromboembolisches Ereignis anzeigen konnte. Der Referenzbereich lag bei < 15 IU/ml.

Glykoprotein IA 807 C>T Polymorphismus (GPIA-807 C/T)

Es gibt Hinweise, dass dieser Polymorphismus eine Rolle bei arteriellen Thrombosen [69] sowie bei Herzinfarkten bei jüngeren Patienten spielt [70]. Schon bei heterozygoten Individuen ist die Kollagen-Adhäsion von Thrombozyten erhöht [71]. Zu erklären ist dies durch die bei entsprechender Mutation erhöhte Rate an Rezeptoren auf den Thrombozyten [72].

Dieser Polymorphismus wurde in unserer Studie bestimmt, weil arterielle Thrombosen im Transplantat zu den typischen Komplikationen gehören.

Human Platelet Antigen 1 (HPA1)

HPA1 ist die Abkürzung für *Human Platelet Antigen 1*. Hierbei handelt es sich um eine Antigenvariante von Thrombozyten, die bei Kontakt mit entsprechenden Antikörpern

(z. Bsp. durch transfundierte Thrombozytenkonzentrate) zu einer Thrombozytopenie führen können. Der Wildtyp ist HPA-1 aa. Klinisch resultiert beim Vorliegen von Polymorphismen eine erhöhte Blutungsneigung bzw. ein Nicht-Ansprechen auf Gabe von Thrombozytenkonzentraten [73].

Lupusantikoagulanz Diluted Russel Viper Venom Test (DRVVT) und Kaolin Clotting Time (KCT)

Lupusantikoagulanz bezeichnet Antikörper, die gegen Phospholipide bzw. Phospholipid-Proteinkomplexe gerichtet sind, und deren Vorliegen mit einer Thrombose assoziiert sind. Der Name ist historisch zu erklären, weil eine aPTT-Verlängerung 1952 bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses festgestellt wurde [40]. Es sind insgesamt 3 Tests erforderlich, nämlich zwei *Screening*- und ein Bestätigungstest [40]. In unserer Studie wurden als *Screening*-Test die *Kaolin Clotting Time* (KCT) und die *Diluted Russel Viper Venom Time* (DRVVT) bestimmt. Keiner dieser Teste ergab ein positives Ergebnis, so dass ein Bestätigungstest nicht erforderlich war.

2.4.3 Venöse Thrombophilie- bzw. Wundheilungsstörunparameter

Aktiviertes Protein-C-Resistenz (APCR), Aktiviertes Protein-C-Resistenz-Ratio (APCRR) und Faktor-V-Leiden

Aktiviertes Protein C inaktiviert die Gerinnungsfaktoren FVIIIa und FVa [40], so dass eine bessere APC-Funktion das Thrombose-Risiko senkt [74]. Unter der APC-Resistenz wird eine Störung des APC in der antikoagulatorischen Antwort verstanden [40]. Diese kann als hereditärer Defekt oder erworben vorliegen [40]. Die hereditären Fälle sind je nach Ausprägung der Störung zu 80-100% durch einen Faktor-V-Leiden bedingt [40, 75], welcher nur ungenügend von APC inaktiviert werden kann [40]. Er stellt somit einen Risikofaktor für venöse Thrombosen dar [40, 74]. Die APC-Resistenz wiederum stellt umgekehrt einen *Screening*test für den Faktor-V-Leiden dar, außerdem für das gesamte Protein-C- und -S-System [40]. Venöse Thrombosen sind wie schon erwähnt bekannte Komplikationen bei und nach Lappenoperationen, weswegen der Faktor-V-Leiden und die APCR von uns bestimmt wurden.

Erworbene Ursachen der APC-Resistenz sind z. Bsp. orale Kontrazeptiva, Lupusantikoagulanzen, Erhöhung des Faktor VIII oder ein multiples Myelom.

Der Labor-Test beruht auf der Inaktivierung von Faktor-V des Patienten durch aktiviertes Protein-C. Bei Zugabe von APC zum Plasma verdoppelt sich die aPTT in Gegenwart eines Protein-C-Aktivators bei Gesunden, die den Wildtyp 1691 GG tragen [40], bei Heterozygotie für Faktor-V-Leiden hingegen verlängert sich die aPTT um etwa den Faktor 1,5-1,7, und bei Präsenz von Faktor-V-Leiden liegt der Faktor nur bei etwa 0,8 [40].

Zur Bestimmung der APCRR wird das Verhältnis zwischen mit Protein-C-versetztem, zuvor mit Faktor-V-Mangelplasma verdünntem Plasma, und zuvor mit Faktor-V-Mangelplasma verdünntem Probandenplasma ohne Protein-C-Zugabe verglichen [40]. Physiologisch ist die aPTT im ersten Fall auf mindestens die doppelte Zeit verlängert [40] bzw. lag in unserem Labor der Normwert bei $> 2,10$. Bei der APCR hingegen ist das Plasma weniger sensitiv für Protein-C, so dass sich die aPTT entsprechend weniger verlängert [40].

Antithrombin III

Antithrombin III ist der wichtigste Gerinnungsinhibitor [40]. Es hemmt die aktivierten Gerinnungsfaktoren Thrombin und FXa [40] und zudem den *FVIIa-Tissue-factor-Komplex*, FIXa, FXIa und FXIIa [40]. Eine AT-Erhöhung ist klinisch irrelevant [40]. Klinisch bedeutsam ist hingegen der AT-Mangel, der ein Risiko für thromboembolische Erkrankungen darstellt [40]. Hierbei gibt es angeborene und erworbene Formen [40]. Der heterozygote AT-Mangel hat eine Prävalenz von 0,02-0,17 % in der Bevölkerung und von 0,5-4,9 % bei Patienten mit venösen thromboembolischen Erkrankungen [40, 76, 77]. Diese Arbeiten bezogen sich jedoch nicht auf mund-, kiefergesichts-chirurgische Transplantate. Deutlich häufiger ist der erworbene AT3-Mangel [40]. Als häufige und im Rahmen der Studie potenziell relevante Ursachen sind ein fortgeschrittener Leberschaden, Proteinverlustsyndrom, Sepsis, schwere Operationen, und Heparintherapie zu nennen [40]. Der Referenzbereich liegt bei 80-132 %.

Faktor-V-Leiden

siehe oben

Lipoprotein a [Lp(a)]

Lp(a) ist ein *Low Density* Lipoprotein (LDL) [40]. Es hemmt die Aktivierung von Plasminogen sowie dessen Bindung an Fibrinogen und Fibrin [40]. Zumindest bei Kindern und Jugendlichen ist ein erhöhtes Lp(a) mit einem erhöhten Risiko für venöse Thrombosen und Schlaganfall assoziiert [40, 78]. Beeinflusst wird Lp(a) u. a. durch eine Hypo-[verursacht einen Lp(a)-Anstieg] bzw. Hyper-[verursacht einen Lp(a)-Abfall]-thyreose, Cholestase [führt zum Lp(a)-Abfall], diabetische Nephropathie [führt zur Erhöhung des Lp(a)], orale Antidiabetika [bewirken einen Lp(a)-Abfall] und Alkoholismus [Abnahme von Lp(a), nach Entzug Zunahme] [40]. Wir untersuchten Lp(a), weil es Thrombosen begünstigen konnte. Der Referenzbereich lag bei unserer Studie bei < 30 mg/dl.

Protein C

Protein C wird in der Leber synthetisiert und durch Thrombin aktiviert [40].

Aktiviertes Protein C inaktiviert Membran-gebundenen FVIIIa und FVa durch Spaltung an spezifischen Stellen, und hat somit einen antikoagulatorischen Wirkungsmechanismus [40]. Er zeigt sich in einer Verlängerung der aPTT. Die Bestimmung der Protein C-Aktivität beruht auf dieser Wirkung [40, 75]. Die Protein-C-Aktivität wird dann durch Vergleich mit einer Standardkurve als Prozentwert der Norm angegeben [40]. Ayala et al. fanden in einer kleinen Studie mit 10 Patienten mit mikrovaskulärer Lappenoperation im Kopf-Hals-Bereich bei 7 Patienten postoperativ verminderte Protein-C-Werte [79]. Nur einer dieser Patienten entwickelte jedoch ein Lappenversagen und bei den übrigen 6 Patienten war keine Revision erforderlich. Protein C wirkt außerdem anti-entzündlich und fördert die Wundheilung [80]. Synthesedefekte oder funktionelle Defekte von Protein C verringern das antikoagulatorische Potenzial und führen zu einer Thrombophilie [40], was die Relevanz des Wertes für unsere Studie erklärt. Ein erworbener Mangel an Protein-C kann z. Bsp. durch Lebererkrankungen und Entzündung entstehen [40]. Der Referenzbereich lag in unserer Studie bei 76-116 %.

Protein S

Protein S kommt in freier und gebundener Form im Plasma vor [40], wobei etwa 60% gebunden sind und 40 % in freier Form vorliegen [40]. Freies Protein S ist der einzige Kofaktor zu Protein C [40]. Die gebundene Form hat

keine APC-Kofaktoraktivität [40]. Die laborchemische Bestimmung der Aktivität verläuft analog zur APC-Bestimmung [40]. Ein Protein-S-Mangel begünstigt wie ein Protein-C-Mangel das Auftreten von Thrombosen [40]. Aus diesem Grund wurde Protein S in unserer Arbeit gemessen. Der Referenzwert lag in unserer Studie bei 62-145 %.

Prothrombin G20210A-Mutation

Diese Mutation ist eine Veränderung des Promotor-Gens, das die Prothrombin-Bildung steuert [40]. Menschen mit dieser Mutation sind in einem hyperkoagulablen Status und haben ein 2,5-10fach erhöhtes Thromboserisiko [40]. In einer umfangreichen Studie beschränkte sich dieses Risiko auf venöse Thrombosen [81]. Aufgrund des erhöhten Thromboserisikos führten wir Untersuchungen auf die Mutation durch.

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die bestimmten Blutparameter und deren Eigenschaften.

Tabelle 1: Übersicht über die bestimmten Blutparameter

Parameter	Akronym	Beschreibung	Normbereich	Bedeutung erhöhter / positiver Werte	Bedeutung erniedrigter / negativer Werte
Parameter für Allgemeinzustand sowie Allgemeine Parameter für Blutgerinnung und Wundheilung					
aktivierte Partielle Thromboplastinzeit	aPTT	Erfasst als Funktionstest das endogene Gerinnsystem in seiner Gesamtheit	26-37 s	Hämophilie A / B, vWJ-Syndrom, s. c. Heparinprophylaxe, Penicillinalgabe	Zu lange Stauung bei der Blutentnahme

Parameter	Akronym	Beschreibung	Normbereich	Bedeutung erhöhter / positiver Werte	Bedeutung erniedrigter / negativer Werte
<i>Carbohydrate-deficient Transferrin</i>	CDT	Chron. Alkoholmissbrauch	< 2,5 %	Bei längerfristigem Alkoholkonsum von 60-80 g /d	Entfällt
D-Dimere	-	Vorhersage rekurrenter Thrombosen	< 0,50 mg/l	Postoperative Thrombose nach mikrochirurgischer Operation	Intraoperativ höhere Blutungsneigung
Erythrozyten	-	Sauerstoffträger	4,3-5,6 Mio./ μ l	bei Rauchern	Bei chronischen Anämien
Faktor VIII <i>clotting activity</i>	Faktor VIII:C	Kofaktor der Thrombin-induzierten Gerinnungsaktivierung	84-200 %	Erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen	Können zur Hämorrhagie führen

Parameter	Akronym	Beschreibung	Normbereich	Bedeutung erhöhter / positiver Werte	Bedeutung erniedrigter / negativer Werte
Faktor XIII	-	Dient der Stabilisierung des <i>Fibrinclots</i>	81-172 %	Im Rahmen dieser Studie ohne Belang	Erhöht das Risiko für eine Nachblutung, typischerweise auch nach Operation
Fibrinogen	-	Komponente des Fibringerinnsels; verknüpft Thrombozyten untereinander	180-350 mg/dl	Erhöhtes Thromboserisiko, Akute-Phase-Protein, hochdosierte unfraktionierte Heparin-Gabe, Proteinverlust	Intravasale Gerinnungsaktivierung, Hämodilution oder Lebererkrankungen
Hämoglobin	Hb	Zur Erkennung einer Anämie	14-18 g/dl	Erhöhtes Thromboserisiko	Präoperativ Prädiktor von Lappenversagen und vaskulärer Thrombose

Parameter	Akronym	Beschreibung	Normbereich	Bedeutung erhöhter / positiver Werte	Bedeutung erniedrigter / negativer Werte
Hämatokrit	Hkt	Maß des Verhältnisses des Volumens der roten Blutzellen zum Gesamtvolumen	42 - 50 %	Bei Rauchern	Nach akutem Blutverlust
Leukozyten	-	Ausdruck der Immunabwehr	4000-11000/ μ l	bei Infektionen / nach Operationen im Gesicht	Medikamenteninduziert oder durch Erkrankungen des Knochenmarks, Sepsis oder Immundefekte

Parameter	Akronym	Beschreibung	Normbereich	Bedeutung erhöhter / positiver Werte	Bedeutung erniedrigter / negativer Werte
<i>Low Density Lipoprotein</i>	LDL	Risikofaktor für eine KHK	< 160 mg/dl	Vorzeitige KHK, wenn eine erhöhte Zahl von LDL-Partikeln, eine erhöhte Konzentration von Apo B und erhöhtes LDL-Cholesterin vorliegen	Im Rahmen dieser Studie ohne Belang
Neuronenspezifische Enolase	NSE	Erhöhung im Rahmen von Lungenerkrankungen	< 16 µg/l	Zigarettenrauchen	Diagnostisch irrelevant
<i>Platelet Function Analysis ADP</i>	PFA ADP	Prüft die Thrombozytenfunktion	63-133 Sekunden	vWJ-Syndrom; Thrombozytopenien und -pathien	Ältere Männer

Parameter	Akronym	Beschreibung	Normbereich	Bedeutung erhöhter / positiver Werte	Bedeutung erniedrigter / negativer Werte
<i>Platelet Function Analysis Epinephrin Bitartrat</i>	PFA Epi	Prüft die Thrombozytenfunktion	91-171 s	vWJ-Syndrom; Thrombozytopenien und -pathien	Ältere Männer
Thrombinzeit	TZ	Klassischer Test zur Kontrolle der Fibrinpolymerisation	17-22 s	Gabe unfraktionierten Heparins	Diagnostisch irrelevant
Thromboplastinzeit nach Quick	Quick / TPZ	Suchtest zur Erkennung von Störungen des exogenen Aktivierungsweges der Gerinnung	91-125 %	Bei Entzündungen	
<i>International Normalized Ratio</i>	INR	Suchtest zur Erkennung von Störungen des exogenen Aktivierungsweges der Gerinnung; bessere Vergleichbarkeit	keine Angaben bzw. indikationsabhängig [40]	Erhöhtes Blutungsrisiko	Bei Entzündungen

Parameter	Akronym	Beschreibung	Normbereich	Bedeutung erhöhter / positiver Werte	Bedeutung erniedrigter / negativer Werte
Thrombozyten	-	Komponente der Hämostase und der Blutgerinnung	150 000 - 400 000/ μ l	Erhöhtes Thromboserisiko	Erhöhtes Blutungsrisiko
Ultrasensitives C-reaktives Protein	u-CRP	erfasst auch „low grade inflammation“	< 3 mg/l	low grade inflammation, maligner Tumor	Entfällt
von-Willebrand-Faktor-Antigen	vWF:AG	Begünstigt die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten am verletzten Subendothel; schützt Faktor VIII vor dem Abbau	46-155 % bei Blutgruppe 0; 63-220 % bei anderer Blutgruppe	Bei malignen Tumoren	Gleichsinnige Verminderung von Konzentration und Funktion des VWF: von-Willebrand-Syndrom Typ 1; isolierte Erniedrigung: Typ 2; völliges Fehlen: Typ 3

Parameter	Akronym	Beschreibung	Normbereich	Bedeutung erhöhter / positiver Werte	Bedeutung erniedrigter / negativer Werte
von-Willebrand-Faktor-Aktivität	vWF-Aktivität	Fähigkeit des Patientenplasmas, die Gerinnungszeit eines Faktor-VIII-Mangelplasmas zu korrigieren	42-157 % bei Blutgruppe 0; 56-254 % bei allen anderen Blutgruppen	Bei malignen Tumoren	Gleichsinnige Verminderung von Konzentration und Funktion des VWF: von-Willebrand-Syndrom Typ 1; Plättchen-abhängige Funktion im Verhältnis zum VWF:AG dysproportional erniedrigt: Typ 2; völliges Fehlen: Typ 3

Parameter	Akronym	Beschreibung	Normbereich	Bedeutung erhöhter / positiver Werte	Bedeutung erniedrigter / negativer Werte
von-Willebrand-Faktor-Ratio	vWF-Ratio	Quotient aus von-Willebrand-Faktor-Aktivität und – Antigen	> 2,1	Entfällt	Verminderte Funktionsfähigkeit des von-Willebrand-Faktors
Arterielle Thrombophilie bzw. Wundheilungsstörunparameter					
Anti-β2-Glykoprotein 1-Antikörper	-	Assoziation mit Antiphospholipidsyndrom (erhöhte Gerinnungsbereitschaft)	< 10,0 IU/ml	Erhöhte Thromboseneigung	Nicht möglich
Anti-Cardiolipin-Antikörper	-	Mit erhöhtem Auftreten von thromboembolischen Ereignissen assoziiert	< 15 IU/ml	Siehe "Beschreibung"	Nicht möglich

Parameter	Akronym	Beschreibung	Normbereich	Bedeutung erhöhter / positiver Werte	Bedeutung erniedrigter / negativer Werte
Glykoprotein IA 807 C>T Polymorphismus	GP1A-807 C/T	Polymorphismus im für Thrombozyten-Rezeptoren verschlüsselnden Erbgut	Wildtyp 807 CC	Assoziation mit dem frühen Auftreten von arteriellen Thrombosen	Physiologisch
Human Platelet Antigen 1	HPA1	Antigenvariante auf menschlichen Thrombozyten	Wildtyp HPA1 aa	Heterozygot HPA1 ab, homozygot HPA1 bb: Thrombozytopenie begünstigt	Physiologisch
Lupusantikoagulanz <i>Diluted Russel Viper Venom Test</i>	DRVVT	Mit Thrombose assoziierte Antikörper, Screening-Test	Negativ	Thromboseneigung	Physiologisch
Lupusantikoagulanz <i>Kaolin Clotting Time</i>	KCT	Mit Thrombose assoziierte Antikörper, Screening-Test	Negativ	Thromboseneigung	Physiologisch

Parameter	Akronym	Beschreibung	Normbereich	Bedeutung erhöhter / positiver Werte	Bedeutung erniedrigter / negativer Werte
Venöse Thrombophilie bzw. Wundheilungsstörunparameter					
Aktiviertes-Protein-C-Resistenz	APCR	Angeborene oder erworbene Störung des APC in der antikoagulatorischen Antwort	Negativ	Risikofaktor für venöse Thrombosen	Physiologisch
Aktiviertes-Protein-C-Resistenz-Ratio APCRR	APCRR	Verminderte Inaktivierung von FVa durch APC mit erhöhter Thrombosegefahr	> 2,10	Nicht möglich	Erhöhte Thrombosegefahr
Antithrombin III	-	Mangel stellt ein Risiko für thromboembolische Erkrankungen dar	80-132 %	Klinisch irrelevant	Risiko für thromboembolische Erkrankungen

Parameter	Akronym	Beschreibung	Normbereich	Bedeutung erhöhter / positiver Werte	Bedeutung erniedrigter / negativer Werte	
Faktor V-Leiden	V-	-	Kann nur ungenügend von Protein C inaktiviert werden	Negativ (Wildtyp 1691GG)	Risikofaktor für venöse Thrombosen	Physiologisch
Lipoprotein A	Lp(a)	hemmt die Aktivierung von Plasminogen sowie dessen Bindung an Fibrinogen und Fibrin	< 30 mg/dl	Geringgradig erhöhtes Schlaganfall-Risiko	Nicht möglich	
Protein C		inaktiviert Faktor VIIIa und Faktor Va	76-116 %	Bei Entzündungen	erhöhte Thrombosegefahr	
Protein S		Kofaktor zu Protein C	62-145 %		erhöhte Thrombosegefahr	
Prothrombin G20210A-Mutation		Veränderung des Promotorgens, das die Prothrombin-Bildung steuert	Negativ (Wildtyp 202010G)	2,5-10fach erhöhtes Thromboserisiko	Physiologisch	

2.5 Untersuchungszeitpunkte

Es sollte sowohl eine Baseline-Untersuchung durchgeführt werden als auch die Veränderung der ausgewählten Parameter über die Zeit erfasst werden. Als

Ausgangsuntersuchung planten wir eine präoperative Bestimmung der o.g. Werte 1-2 Tage vor der Operation. Um die zeitliche Entwicklung der ausgewählten Parameter entsprechend zu erfassen, legten wir die weiteren Bestimmungstermine auf den ersten, dritten, fünften, siebten und vierzehnten postoperativen Tag fest.

2.6 Praktischer Ablauf

1-2 Tage vor der ersten Blutentnahme wurden die Patienten ausführlich aufgeklärt. In diesem Aufklärungsgespräch wurden ihnen Ziel und Ablauf der Studie erklärt, eine Probandeninformation durchgesprochen und ihre Einwilligung eingeholt (siehe Anhang). Es erfolgte außerdem eine separate Aufklärung und Zustimmung zu den im Rahmen der Studie durchzuführenden molekulargenetischen Untersuchungen entsprechend den Anforderungen des Gendiagnostikgesetzes. Hierbei wurde der „Auftrag zur Molekularen Hämostaseologie und Hämotherapie“ des Instituts für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Düsseldorf verwendet (siehe Anhang). Auf Seite 1 bestätigten die Probanden dabei separat durch Unterschrift, dass sie wussten, welche Eigenschaften bestimmt werden sollten (siehe dort). Auf Seite 2 wurden die Kästchen angekreuzt, die die Probanden wünschten. Es wurden etwaige Fragen der Probanden beantwortet und schließlich ihr informierter Konsens schriftlich dokumentiert.

Bei allen Teilnehmern erfolgten Blutentnahmen an insgesamt 6 Terminen: 1-2 Tage vor der Lappen-OP als Baseline-Untersuchung, sowie 1, 3, 5, 7, und 14 Tage postoperativ.

Analysen, bei denen eine postoperative Veränderung nicht zu erwarten war, wurden nur präoperativ durchgeführt (Tabelle 2), die übrigen Analysen erfolgten zu allen 6 Terminen (Tabelle 3) (Abb. 6). Um das benötigte Volumen gering zu halten wurden, wo möglich, mehrere Analysen aus einer Probe bestimmt, und es wurde jedes Röhrchen nur soweit gefüllt, wie dies für die beabsichtigte Analyse notwendig war (siehe jeweils unter „Blutvolumen“). Insgesamt wurden planmäßig 151 ml Blut pro Proband während der Studie benötigt.

Tabelle 2: Nur präoperativ durchgeführte Analysen

Parameter	Probenmaterial
Parameter für Allgemeinzustand sowie Allgemeine Parameter für Blutgerinnung und Wundheilung	
-	-
Arterielle Thrombophilie- bzw. Wundheilungsstörungsparameter	
Anti-Cardiolipin-Antikörper	Serum
β2-Glykoprotein 1-Antikörper	Serum
<i>Glykoprotein Ia C807C>T</i> Polymorphismus	EDTA-Blut
<i>Human Platelet Antigen 1</i>	EDTA-Blut
Lupusantikoagulanz <i>Diluted Russel Viper Venom Test</i>	Citrat-Plasma
Lupusantikoagulanz <i>Kaolin Clotting Time</i>	Citrat-Plasma
Venöse Thrombophilie- bzw. Wundheilungsstörungsparameter	
Aktiviertes-Protein-C-Resistenz-Ratio	Citrat-Plasma
Aktiviertes-Protein-C-Resistenz	Citrat-Plasma
Antithrombin III	Citrat-Plasma
Faktor-V-Leiden	Citrat-Plasma
Protein C	Citrat-Plasma
Protein S	Citrat-Plasma
Prothrombin-G20210A-Mutation	Citrat-Plasma

Tabelle 3: An allen 6 Terminen durchgeführte Analysen

Parameter	Probenmaterial
Parameter für Allgemeinzustand sowie Allgemeine Parameter für Blutgerinnung und Wundheilung	
aPTT	Citrat-Plasma
<i>Carbohydrate-deficient Transferrin</i>	Serum
D-Dimere	Citrat-Plasma
Erythrozyten	EDTA-Blut
Faktor VIII	Citrat-Plasma
Faktor XIII	Citrat-Plasma
Fibrinogen	Citrat-Plasma
Hämatokrit	EDTA-Blut
Hämoglobin	EDTA-Blut
Leukozyten	EDTA-Blut
<i>Low Density Lipoprotein</i> LDL	Serum
Neuronenspezifische Enolase NSE	Serum
<i>Platelet Function Analysis</i> ADP	Citrat-Plasma
<i>Platelet Function Analysis</i> Epi	Citrat-Plasma
Quick / INR	Citrat-Plasma
Thrombinzeit	Citrat-Plasma
Thrombozyten	EDTA-Blut
Ultrasensitives C-reaktives Protein	Nativ
von-Willebrand-Faktor-Aktivität Ristocetin Cofaktor	Citrat-Plasma
von-Willebrand-Faktor-Antigen	Citrat-Plasma
von-Willebrand-Faktor-Ratio	Citrat-Plasma
Arterielle Thrombophilie- bzw. Wundheilungsstörungsparameter	
-	-
Venöse Thrombophilie- bzw. Wundheilungsstörungsparameter	
Lipoprotein a	Serum

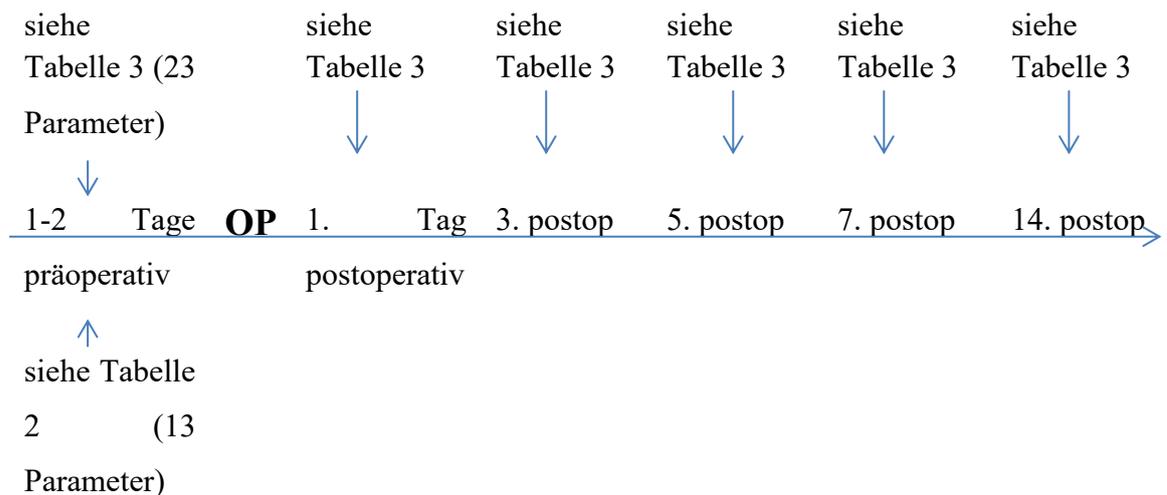


Abb. 6: Zeitstrahl der Untersuchungen

Die Proben wurden durch venöse Punktion oder durch Entnahme aus einem venösen oder arteriellen Verweilkatheter, wenn diese aus medizinischen Gründen vorhanden waren. Sofern aus solchen Kathetern entnommen wurde, wurden zunächst mit einer Einmalspritze 2 ml Blut aspiriert und verworfen, um etwaige Kontaminationen durch Infusionsreste oder kleine Koagel auszuschließen.

Die Analysen wurden auf den Anforderungsscheinen des jeweiligen Labors des Universitätsklinikums Düsseldorf in Auftrag gegeben. Bei den molekulargenetischen Untersuchungen wurde die schriftliche Einwilligung der Probanden im Original mitgegeben. Für gleiche Analysen wurde an allen Terminen bei allen Patienten dasselbe Labor beauftragt, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu sichern.

Die Proben wurden nach Entnahme innerhalb von 2 Stunden in Labore des Universitätsklinikums Düsseldorf zur Analyse gesandt, wodurch die Einhaltung von Höchstzeiten bis zur Bearbeitung gewährleistet war.

Sämtliche Patienten erhielten postoperativ eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin.

2.7 Statistische Analysen

Nach Analyse wurden die Ergebnisse zusammen mit den Referenzwerten vom Labor mit dem Computerprogramm „medico//s-Laborviewer Version: 18.00“ der Fa. SIEMENS an die Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie übermittelt. Aus den übermittelten Daten wurde zunächst ein .xls-Dokument mit der

Software „Microsoft ® Office Excel 2007“ erstellt. Die vollständigen Daten wurden in das Programm „IBM SPSS Statistics“ (Version 23) von SPSS Inc., Chicago, IL, USA überführt und statistisch ausgewertet.

Für die parameterfreien Werte wurde zum Vergleich der Mittelwerte zwischen den Revisionsgruppen bzw. zwischen der Gruppe der entfernten Transplantate mit derjenigen der nicht-entfernten Transplantate ein Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben durchgeführt. Des Weiteren wurde bei diesen beiden Gruppen ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, um eine etwaige nicht-Normalverteilung zu berücksichtigen und jeweils zwei Stichproben gegeneinander testen zu können. Des Weiteren wurde zum Test auf einen Zusammenhang zwischen kategorialen Werten ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Wir berechneten zudem Odds Ratio. Die Odds Ratio gilt als Maß der Effektstärke [82]. Bei den verhältnisskalierten Werten erfolgte hierbei die Berechnung unter Verwendung des 10. und 90. Perzentils als cut-off-Punkte. [83, 84, 85]. Der Vertrauensbereich einer Odds Ratio gilt als statistisch signifikant, wenn er die 1 nicht mit einschließt [86]. Aus der Odds Ratio erfolgte als weitere Effektstärke die Berechnung von Cohen's d. [87].

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

58 Patienten wurden gescreent. Hiervon lehnte ein Patient die Teilnahme ab. Eine Patientin verweigerte vor einer geplanten zweiten Lappen-OP die Teilnahme, weil sie bereits im Rahmen der ersten Lappen-OP teilgenommen hatte und kein zweites Mal in die Studie eingeschlossen werden wolle.

Somit stimmten 57 Patienten der Teilnahme zu, und zwar 34 Männer (60 %) und 23 Frauen (40 %). Diese Patienten wurden alle in die Studie eingeschlossen, und nahmen bis zum Studienende teil. Das Durchschnittsalter der Probanden zum Zeitpunkt der OP betrug 62,7 Jahre; 65,4 Jahre bei den Frauen und 60,8 Jahre bei den Männern (Tabelle 4).

Tabelle 4: Demographie der Studienpopulation

	absolut (Jahre)	Standard- abweichung (Jahre)	relativ %
Anzahl Männer	34	-	59,6
Anzahl Frauen	23	-	40,4
Durchschnittsalter Männer	60,8	14,0	-
Durchschnittsalter Frauen	65,4	10,4	-
Durchschnittsalter gesamt	62,7	12,8	-

3.2 Transplantate und Klinischer Verlauf

Die 57 Patienten wurden mit 61 Transplantaten versorgt. Von den Transplantaten waren 44 Radialis-Lappen, 7 Skapula-Lappen, 6 Pectoralis-major-Lappen, 3 Akromiopectoral-Lappen und 1 Latissimus-dorsi-Lappen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Verwendete Transplantate

	absolut	relativ %
Radialis-Tx	44	72,1
Skapula-Tx	7	11,5
PM-Tx	6	10
ACP-Tx	3	5,3
Latissimus dorsi	1	1,7
gesamt	61	100

14 Transplantate mussten revidiert werden, somit 23 % (Abb. 7). Die Revisionsgründe setzten sich wie folgt zusammen: In 9 % waren venöse Thrombosen die Ursache, in ebenfalls 9 % Blutungen, in 3 % eine Wundheilungsstörungs-bedingte Teilnekrose, und in 2 % arterielle Thrombosen. Es wurden 10 Radialis-Transplantate revidiert (22,7 % der entsprechenden Transplantate), 3 Skapulatransplantate (43 %), und ein Pectoralis-major-Transplantat (16,7%).

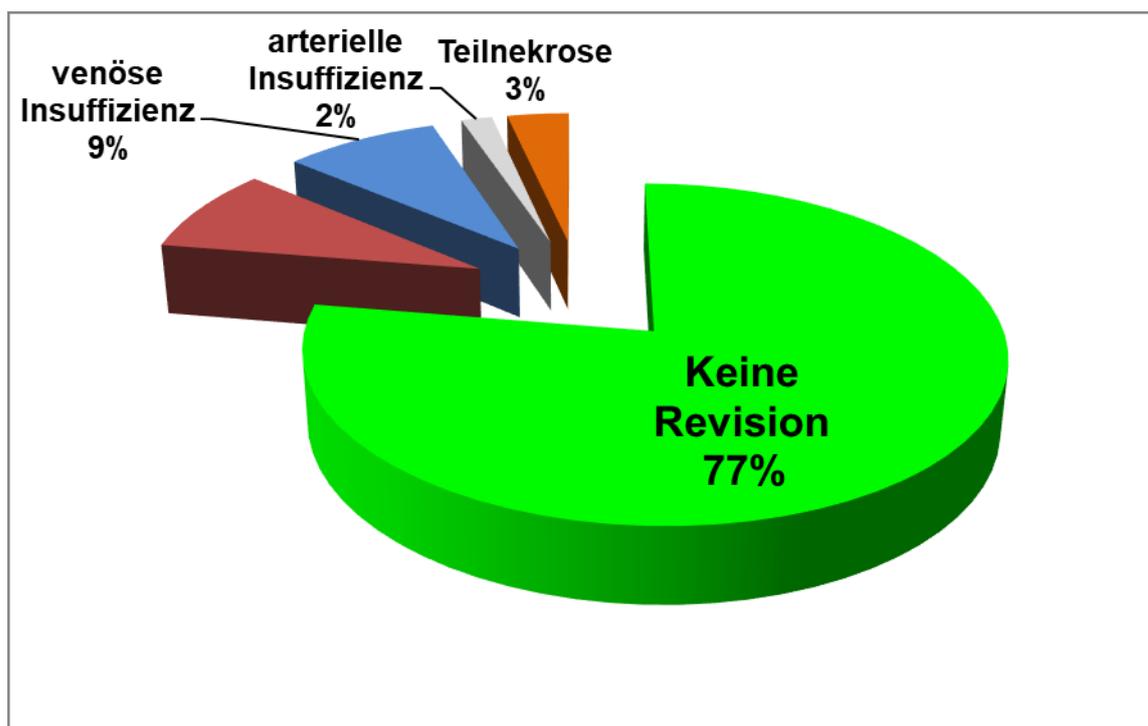


Abb. 7: Klinischer Verlauf der Transplantate [88]

Die Revision war durchschnittlich am 5. postoperativen Tag erforderlich (früheste Revision an post-OP-Tag 1, späteste Revision post-OP-Tag 13). Von den 14 revidierten Transplantaten mussten 3 Transplantate entfernt werden, also 4,9 % aller Transplantate

bzw. 21% der revidierten Transplantate. 9 dieser Revisionen erfolgten in der ersten postoperativen Woche (64%), 36 % in der zweiten postoperativen Woche.

3.3 Statistisch signifikante Unterschiede der Blutparameter

Anmerkung: Angesichts der großen Datenmenge und aus Gründen der Erfassbarkeit und Übersichtlichkeit fokussiert sich die Ergebnisdarstellung hier im Weiteren auf die Angabe statistisch signifikanter Ergebnisse und eine Auflistung derjenigen Parameter ohne statistisch signifikante Ergebnisse.

3.3.1 Kruskal-Wallis-Test der Revisionsgruppen

Für die parameterfreien Werte wurde zum Vergleich der Mittelwerte zwischen den Revisionsgruppen zunächst als Übersichtstest ein Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben durchgeführt. Mit diesem Test können drei oder mehr Gruppen bezüglich einer Variablen verglichen werden, wobei eine Normalverteilung der Variable nicht erforderlich ist [89]. Aus den einzelnen Messwerten werden dabei Ränge gebildet, die den unterschiedlichen Gruppen zugeordnet werden [90]. Der Test berechnet dann, ob in mindestens einer Gruppe eine Variable größer oder kleiner ist als im Durchschnitt der Gruppen [91]. Die Nullhypothese war, dass sich die Verteilung der Werte über die unterschiedlichen Revisionsgruppen nicht unterschied. Abgelehnt wurde die Nullhypothese für die in Tabelle 6 genannten Parameter und Zeitpunkte.

Tabelle 6: Signifikante Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests der Revisionsgruppen

Zeitpunkt	Parameter	MW keine Revi- sion	Blut- ung	venöse Insuffi- zienz	Arter- ielle Throm- bose	Part- ielle Nekro- se	gesamt	Signifi- kanz
prä	APCRR	3,2	3,1	2,3	2,8	3,2	3,0	0,02
prä	Faktor VIII:C	163,7	115,6	271,0	137,0	138,0	169,3	0,009
prä	Fibrinogen	463,2	354,2	623,2	228,0	432,0	462,1	0,05
prä	vWF:AG	171,3	117,4	373,8	131,0	129,5	187,1	0,02
prä	vWF- Aktivität	155,1	126,6	242,6	119,0	121,0	160,0	0,04
Tag 1	LDL	157,5	159,0	159,0	80,0	139,0	156,0	0,000
Tag 1	TZ	16,2	24,7	35,8	15,0	15,0	19,3	0,013
Tag 3	Erythrozyten	3,3	3,3	4,1	4,2	3,1	3,4	0,011
Tag 3	Fibrinogen	649,7	396,8	569,4	684,0	744,0	614,5	0,02
Tag 3	Hb	9,8	9,7	12,0	12,6	9,0	10,1	0,02
Tag 3	Hkt	29,6	29,1	36,9	35,9	27,8	30,5	0,02
Tag 3	LDL	155,5	159,0	159,0	128,0	159,0	155,9	0,02
Tag 3	PFA Epi	167,2	264,3	108,0	107,0	128,5	167,6	0,03
Tag 3	TZ	14,9	44,6	17,2	13,0	15,0	18,8	0,011
Tag 5	INR	1,0	1,1	1,0	1,1	1,0	1,0	0,03
Tag 5	Quick	102,1	85,6	95,0	80,0	103,0	98,7	0,04
Tag 5	Thrombozyten	217,5	113,4	202,0	210,0	365,5	210,0	0,04
Tag 5	vWF-Ratio	1,0	1,0	0,7	0,6	2,0	0,9	0,04

Zeitpunkt	Parameter	MW keine Revi- sion	Blut- ung	venöse Insuffi- zienz	Arter- ielle Throm- bose	Part- ielle Nekro- se	gesamt	Signifi- kanz
Tag 7	Leukozyten	8,3	20,1	9,2	10,1	10,2	10,0	0,04
Tag 7	vWF:AG	289,0	476,0	458,8	239,0	270,0	350,4	0,03
Tag 14	vWF:AG	244,0	358,8	401,3	197,0	225,0	272,0	0,05

3.3.2 Kruskal-Wallis-Test der entfernten und nicht-entfernten Transplantate

Mit dem Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben wurde auch die Gruppe der entfernten Transplantate mit derjenigen der nicht-entfernten Transplantate verglichen. Die Nullhypothese war, dass sich die Verteilung der Werte nicht unterschied. Abgelehnt wurde die Nullhypothese für die in Tabelle 7 genannten Parameter und Zeitpunkte.

Tabelle 7: Signifikante Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests der entfernten und nicht-entfernten Transplantate

Zeitpunkt	Parameter	MW Nicht- entfernt	MW Entfernt	MW Gesamt	Signifikanz
prä	D-Dimere	0,9	5,3	1,2	0,012
prä	Erythrozyten	4,4	3,2	4,2	0,005
prä	Hb	13,1	10,0	12,8	0,010
prä	Hkt	39,3	31,1	38,4	0,010
prä	vWF-Ratio	1,9	0,6	0,9	0,039
Tag 1	NSE	12,6	14,2	14,0	0,03
Tag 3	vWF:AG	284,8	463,3	297,8	0,02
Tag 3	vWF-Ratio	1,0	0,7	1,0	0,02

Zeitpunkt	Parameter	MW Nicht-entfernt	MW Entfernt	MW Gesamt	Signifikanz
Tag 7	aPTT	32,7	23,3	32,0	0,02
Tag 7	vWF-Ratio	0,9	0,6	0,9	0,03
Tag 14	aPTT	32,5	21,5	32,4	0,03

3.3.3 Mann-Whitney-U-Test der entfernten und nicht-entfernten Transplantate

Des Weiteren wurde bei diesen beiden Gruppen ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, um eine etwaige Nicht-Normalverteilung zu berücksichtigen und jeweils zwei Stichproben gegeneinander testen zu können [91]. Die erforderliche Unabhängigkeit der Stichproben war dadurch gegeben, dass jeder Proband nur einer Gruppe zugeordnet werden konnte und die untersuchten Parameter zumindest ordinalskaliert waren [92]. Die Nullhypothese war, dass sich die Verteilung der Werte bei den Patienten, bei denen eine Transplantatentfernung erforderlich war, nicht unterschied von den übrigen Patienten. Abgelehnt wurde die Nullhypothese für die in Tabelle 8 genannten Parameter und Zeitpunkte.

Tabelle 8: Statistisch signifikante Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests der entfernten und nicht-entfernten Transplantate

Zeitpunkt	Parameter	MW nicht-entfernt	MW entfernt	MW gesamt	Signifikanz
prä	D-Dimere	1,0	5,3	1,2	0,02
prä	Protein C	129,0	70,7	125,9	0,04
prä	vWF:AG	183,5	423,3	196,3	0,03
prä	vWF-Ratio	0,9	0,6	0,9	0,06
Tag 1	Anti-Cardiolipin-Antikörper	5,4	3,4	5,3	0,04
Tag 1	D-Dimere	2,3	34,2	3,4	0,003

Zeitpunkt	Parameter	MW nicht-entfernt	MW entfernt	MW gesamt	Signifikanz
Tag 1	vWF:AG	237,3	537,0	248,2	0,001
Tag 3	Antithrombin III	102,8	66,7	100,9	0,02
Tag 3	aPTT	35,9	29,0	35,6	0,05
Tag 3	D-Dimere	2,2	9,3	2,5	0,001
Tag 3	Erythrozyten	3,4	4,0	3,4	0,02
Tag 3	Faktor VIII:C	245,0	337,7	250,0	0,011
Tag 3	Hämoglobin	10,0	12,3	10,2	0,02
Tag 3	Hämatokrit	30,3	37,6	30,7	0,010
Tag 3	vWF:AG	287,5	486,3	297,8	0,003
Tag 3	vWF-Aktivität	276,2	356,7	249,8	0,04
Tag 5	vWF:AG	306,4	507,3	317,0	0,010
Tag 7	D-Dimere	3,5	8,4	3,7	0,04
Tag 7	NSE	17,1	29,8	17,6	0,03
Tag 7	Lp(a)	30,7	2,4	29,6	0,03
Tag 7	vWF:AG	309,3	537,5	317,5	0,012
Tag 7	vWF-Ratio	0,9	0,6	0,9	0,005
Tag 14	aPTT	32,3	28,0	32,0	0,03
Tag 14	Faktor VIII:C	231,9	341,5	235,8	0,03
Tag 14	Lp(a)	30,6	2,6	29,6	0,04
Tag 14	vWF:AG	263,7	498,0	272,0	0,03
Tag 14	vWF-Ratio	0,9	0,5	0,9	0,001

3.3.4 Chi-Quadrat-Test

Zum Test auf einen Zusammenhang zwischen kategorialen Werten wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt [93]. Testvoraussetzungen sind eine Stichprobengröße von etwa 60 sowie eine erwartete Häufigkeit pro Zelle von mindestens 5 [92]. Andere Autoren beschreiben eine erwartete Häufigkeit von 1-2 in ebenso vielen Zellen akzeptabel, wenn die Stichprobe größer als 20 ist [94]. Die folgenden Variable-Ereignis-Kombinationen ergaben dabei einen starken Hinweis auf einen Zusammenhang (Tabelle 9):

Tabelle 9: Variable-Ereignis-Kombinationen mit starkem Hinweis auf einen Zusammenhang im Chi-Quadrat-Test

Variable	Ereignis	Chi-Quadrat nach Pearson	Asymptotische Signifikanz 2-seitig	Likelihood-Quotient	Asymptotische Signifikanz 2-seitig
Faktor-V-Leiden	Revisionsgruppe	44,808	0,001	9,798	0,002
Faktor-V-Leiden	Lappenentfernung	12,391	0,000	9,798 *	0,002 *
APCR	Revisionsgruppe	33,750	0,000	17,288	0,027
APCR	Lappenentfernung	24,398	0,000	9,835	0,007
				* nach Kontinuitätskorrektur	

3.4 Odds Ratios

Es wären theoretisch 2255 Odds Ratios möglich gewesen. Diese Anzahl ergibt sich aus den jeweiligen Produkten aus

- Anzahl der Termine, an denen ein Parameter bestimmt wurde (nur präoperativ vs. an allen 6 Terminen),
- den 5 Revisionsgruppen (keine Revision, Blutung, venöse Thrombose, arterielle Thrombose, Teilnekrose),
- den aus den 2 cut-off-Punkten folgenden 3 Klassen der Werte der Parameter, und
- bei den nominalskalierten Werten der Anzahl der tatsächlich aufgetretenen Ausprägungen [teils 2 Ausprägungen, z. Bsp. Prothrombin G20210A-Mutation: heterozygot vs. negativ (Wildtyp 202010GG)¹; teils 3 Ausprägungen, z. Bsp. HPA1: homozygot, heterozygot, Wildtyp] (Berechnung nicht gezeigt).

Von den 2255 theoretisch möglichen Odds Ratios waren 1003 definiert und wiesen definierte Konfidenzintervalle auf (44,5%). Auf 95%-Konfidenzintervall wiesen davon 152 eine statistisch signifikante Odds Ratio auf (15,2 %; nicht gezeigt). Diese waren alle effektstark, also mit Cohen's von $d \geq |0,2|$. 30 Odds Ratios waren auch auf 99%-Signifikanzniveau statistisch signifikant (3,0 %). Zwangsläufig waren diese sämtlich effektstark² (Tabelle 10). Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden nur die Odds Ratios angegeben, deren Konfidenzintervall auf 99%-Niveau nicht die 1 einschloss und die ein Cohen's von $d \geq |0,2|$ (entsprechend einem zumindest kleinen Effekt [95] aufwiesen.

Eine Auflistung aller auf 99%-Konfidenzintervall statistisch signifikanten Odds Ratios zeigt Tabelle 11.

¹ Eine homozygote Mutation lag bei keinem Probanden vor.

² Nur wenn eine Odds Ratio bereits auf 95%-Konfidenzniveau statistisch signifikant war, konnte sie dies auch auf 99%-Konfidenzniveau sein. Da bereits alle auf 95%-Konfidenzniveau statistisch signifikanten Odds Ratios effektstark waren und das Konfidenzniveau nicht den Wert der Odds Ratio verändert, mussten auch alle Odds Ratios mit statistischer Signifikanz auf 99%-Konfidenzniveau effektstark sein.

Tabelle 10: Übersicht Odds Ratios

	Anzahl / Prozent
Theoretisch mögliche ORs	2255
Definierte ORs	1003
In Prozent der theoretisch möglichen ORs	44,5
Statistisch signifikante ORs	152
In % der definierten ORs	15,2
Statistisch signifikant (95%) und effektstark	152
In % der definierten ORs	15,2
Statistisch signifikant (99 %) und effektstark	30
In % der definierten ORs	3,0

¹Cohen's von $d \geq |0,2|$

Tabelle 11: Auf 99%-Konfidenzniveau statistisch signifikante Odds Ratios

Para- meter	Gruppe	Be- reich	Cut- off/Be- reich ³	Norm- bereich	OR	Unt. Grenze	Ob. Grenze	dCohen
präop- erativ								
Parameter für Allgemeinzustand sowie Allgemeine Parameter für Blutgerinnung und Wundheilung								
-								
Arterielle Thrombophilie- bzw. Wundheilungsstörungsparameter								
-								
Venöse Thrombophilie- bzw. Wundheilungsstörungsparameter								
APCRR	Venöse Throm- bose	< 10%	< 2,79	> 2,10	36,0 0	1,80	720,55	1,976

³ Der cut-off ist bei „<10%“ der niedrigste Wert, der noch im Intervall zwischen 10-90% der Werte lag; bei „>90%“ ist er der entsprechend höchste Wert.

Parameter	Gruppe	Be- reich	Cut- off/Be- reich ³	Norm- bereich	OR	Unt. Grenze	Ob. Grenze	dCohen
Protein S	Venöse Throm- bose	10 %- 90 %	94-153 %	62-145 %	0,04	0,00	0,89	-1,741
Tag 1								
Parameter für Allgemeinzustand sowie Allgemeine Parameter für Blutgerinnung und Wundheilung								
aPTT	Venöse Throm- bose	< 10%	< 30 s	26-37 s	26,5 0	1,61	437,41	1,807
aPTT	Venöse Throm- bose	10 %- 90 %	30-49 s	26-37 s	0,04	0,00	0,87	-1,752
Faktor VIII:C	Teil- nekrose	> 90 %	> 310 %	84-200 %	37,5 0	1,88	749,88	1,998
INR	Venöse Throm- bose	< 10 %	< 1	n. a.	108, 00	3,52	3315,9 9	2,581
Arterielle Thrombophilie- bzw. Wundheilungsstörungsparameter								
-								
Venöse Thrombophilie- bzw. Wundheilungsstörungsparameter								
-								
Tag 3								
Parameter für Allgemeinzustand sowie Allgemeine Parameter für Blutgerinnung und Wundheilung								

Parameter	Gruppe	Be- reich	Cut- off/Be- reich ³	Norm- bereich	OR	Unt. Grenze	Ob. Grenze	dCohen
aPTT	Blutung	10 %- 90 %	28-47 s	26-37 s	0,04	0,00	0,87	-1,752
aPTT	Blutung	> 90 %	> 47 s	26-37 s	26,5 0	1,61	437,41	1,807
Erythro- zyten	Keine	10 %- 90 %	2,86- 4,02 Mio./ μ l	4,3-5,6 Mio./ μ l	8,40	1,34	52,79	1,173
Erythro- zyten	Keine	> 90 %	\geq 4,02 Mio./ μ l	4,3-5,6 Mio./ μ l	0,04	0,00	0,76	-1,787
Erythro- zyten	Venöse Throm- bose	> 90 %	\geq 4,02 Mio./ μ l	4,3-5,6 Mio./ μ l	26,5 0	1,61	437,41	1,807
Fibri- nogen	Blutung	< 10 %	< 448 mg/dl	180- 350 mg/dl	26,5 0	1,61	437,41	1,807
Hämato- krit	Blutung	> 90 %	> 36,2 %	42-50 %	26,5 0	1,61	437,41	1,807
Leuko- zyten	Blutung	> 90 %	> 13,3/ μ l	4000- 11000/ μ l	26,5 0	1,61	437,41	1,807
Arterielle Thrombophilie- bzw. Wundheilungsstörungsparameter								
-								
Venöse Thrombophilie- bzw. Wundheilungsstörungsparameter								
-								
Tag 5								
Parameter für Allgemeinzustand sowie Allgemeine Parameter für Blutgerinnung und Wundheilung								

Parameter	Gruppe	Be- reich	Cut- off/Be- reich ³	Norm- bereich	OR	Unt. Grenze	Ob. Grenze	dCohen
Thrombozyten	Keine	< 10 %	< 128/ μ l	150000 - 400000 / μ l	0,04	0,00	0,78	-1,775
u-CRP	Teil- nekrose	> 90 %	> 139 mg/l	< 3 mg/l	35,3 3	1,06	1175,3 1	1,965
Arterielle Thrombophilie- bzw. Wundheilungsstörungsparameter								
-								
Venöse Thrombophilie- bzw. Wundheilungsstörungsparameter								
Lp(a)	Venöse Throm- bose	< 10 %	< 2,2 mg/dl	< 30 mg/dl	39,0 0	1,95	779,21	2,020
Lp(a)	Venöse Throm- bose	10 %- 90 %	2,2- 35,5 mg/dl	< 30 mg/dl	0,03	0,00	0,68	-1,911
Tag 7								
Parameter für Allgemeinzustand sowie Allgemeine Parameter für Blutgerinnung und Wundheilung								
D- Dimere	Blutung	10 %- 90 %	1,46- 6,86 mg/l	< 0,5 mg/l	0,04	0,00	0,89	-1,741
D- Dimere	Blutung	> 90%	> 6,86 mg/l	< 0,5 mg/l	26	3,08	219,76	1,796
Leuko- zyten	Blutung	> 90%	> 13,1/ μ l	4000- 11000/ μ l	26,5 0	1,61	437,41	1,807

Parameter	Gruppe	Be- reich	Cut- off/Be- reich ³	Norm- bereich	OR	Unt. Grenze	Ob. Grenze	dCohen
INR	Keine	< 10%	< 0,9	n. a.	0,03	0,00	0,69	-1,852
Throm- bozyten	Blutung	< 10%	< 181/ μ l	150000 - 400000 / μ l	26,5 0	1,61	437,41	1,807
u-CRP	Keine	10 %- 90 %	10,5- 143 mg/l	< 3 mg/l	9,00	1,26	64,32	1,211
u-CRP	Blutung	10 %- 90 %	10,5- 143 mg/l	< 3 mg/l	0,03	0,00	0,68	-1,911
u-CRP	Blutung	> 90%	> 143 mg/l	< 3mg/l	39,0 0	1,95	779,21	2,020
Arterielle Thrombophilie- bzw. Wundheilungsstörungsparameter								
-								
Venöse Thrombophilie- bzw. Wundheilungsstörungsparameter								
-								
-								
Tag 14								
-								
Parameter für Allgemeinzustand sowie Allgemeine Parameter für Blutgerinnung und Wundheilung								
aPTT	Venöse Throm- bose	< 10%	< 28 s	26-37 s	26,5 0	1,61	437,41	1,807
aPTT	Venöse Throm- bose	10 %- 90 %	< 28 s	26-37 s	0,04	0,00	0,87	-1,752

Parameter	Gruppe	Be- reich	Cut- off/Be- reich ³	Norm- bereich	OR	Unt. Grenze	Ob. Grenze	dCohen
Leuko- zyten	Blutung	> 90 %	> 4,7/ μ l	4000- 11000/ μ l	26,5 0	1,61	437,41	1,807
NSE	Venöse Throm- bose	10 %- 90 %	11,5- 31,4 μ g/l	<16 μ g/l	0,03	0,00	0,70	-1,899
Arterielle Thrombophilie- bzw. Wundheilungsstörungsparameter								
-								
Venöse Thrombophilie- bzw. Wundheilungsstörungsparameter								
-								

3.5 Sonstige Ergebnisse

- Aktiviertes-Protein-C-Resistenz: Alle 3 Patienten mit grenzwertiger Aktiviertes-Protein-C-Resistenz erlitten eine venöse Thrombose.
- Faktor-V-Leiden: Alle 3 Probanden mit Heterozygotie für Faktor-V-Leiden erlitten eine revisionsbedürftige venöse Thrombose, und nur 2 der 54 (3,8 %) Transplantate mit Wildtyp-Faktor-V.
- Thrombozyten: 1 der 5 (20 %) Transplantate an Patienten mit präoperativ bestehender Thrombozytämie erlitt eine revisionsbedürftige Thrombose, 4 der 56 (7,1 %) Transplantate ohne präoperative Thrombozytämie.
- aPTT: 1 von 5 Transplantaten (20 %) der Blutungsgruppe wies eine verlängerte präoperative aPTT auf gegenüber 5 von 56 (9 %) der übrigen Transplantaten (p=0,43, Chi-Quadrat-Test)

3.6 Parameter ohne statistisch signifikante Ergebnisse

Bei folgenden Parametern zeigte sich in keinem Test ein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 12):

Tabelle 12: Parameter ohne statistisch signifikantes Testergebnis

Parameter für Allgemeinzustand sowie allgemeine Parameter für Blutgerinnung und Wundheilung		
	Mittelwert / Anzahl über alle Patienten prä-/post-OP	Normbereich
CDT	2,2 / 2,1 %	< 2,5 %
Faktor XIII	124,8 / 84,5	81-172 %
PFA ADP	93,4 / 108,0	63-133 s
u-CRP	19,2 / 67,4 mg/dl	< 3 mg/l
Arterielle Thrombophilie- bzw. Wundheilungsstörungsparameter		
Anti-β2-Glykoprotein1-Antikörper	4,2 / n.b.	< 10,0 IU/ml
GPIA-807 C/T	Wildtyp 25, heterozygot 23, homozygot 10 Patienten / n.b.	Wildtyp
HPA1	Wildtyp 46, heterozygot 10, homozygot 1	Wildtyp
DRVVT	1 grenzwertig, 56 negativ/ n.b.	negativ
KCT	57 negativ / n.b.	negativ
Venöse Thrombophilie- bzw. Wundheilungsstörungsparameter		
Protein S	129,2 % / n. a.	62-145 %
Prothrombin Mutation G20210A-	4 heterozygot, 53 Wildtyp	Wildtyp

4 Diskussion und Schlussfolgerungen

4.1 Beantwortung der Fragen der Studie

1) Unterscheiden sich die laborchemischen Parameter in der Revisionsgruppe bzw. Gruppe der entfernten Transplantate?

Ja, und zwar bei den in Tabelle 13 (Revisionsgruppen) bzw. Tabelle 14 (Gruppe der entfernten Transplantate) genannten Werten.

Tabelle 13: Statistisch signifikante Unterschiede der Blutparameter in der Revisionsgruppe

Parameter	Zeitpunkt	Test
APCR	prä	Chi-Quadrat Revisionsgruppe
APCRR	prä	KWT Revisionsgruppen
Faktor VIII:C	prä	KWT Revisionsgruppen
Faktor-V-Leiden	prä	Chi-Quadrat Revisionsgruppe
Fibrinogen	prä	KWT Revisionsgruppen
vWF:AG	prä	KWT Revisionsgruppen
vWF-Aktivität	prä	KWT Revisionsgruppen
LDL	Tag 1	KWT Revisionsgruppen
TZ	Tag 1	KWT Revisionsgruppen
Erythrozyten	Tag 3	KWT Revisionsgruppen
Fibrinogen	Tag 3	KWT Revisionsgruppen
Hämoglobin	Tag 3	KWT Revisionsgruppen
Hämatokrit	Tag 3	KWT Revisionsgruppen

Parameter	Zeitpunkt	Test
LDL	Tag 3	KWT Revisionsgruppen
PFA Epi	Tag 3	KWT Revisionsgruppen
TZ	Tag 3	KWT Revisionsgruppen
INR	Tag 5	KWT Revisionsgruppen
Quick	Tag 5	KWT Revisionsgruppen
Thrombozyten	Tag 5	KWT Revisionsgruppen
vWF-Ratio	Tag 5	KWT Revisionsgruppen
vWF:AG	Tag 14	KWT Revisionsgruppen

Tabelle 14: Statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich der Gruppe der entfernten Transplantate

Parameter	Zeitpunkt	Test
APCR	Prä	Chi-Quadrat Lappenentfernung.
D-Dimere	Prä	KWT e. / n.e., MWU e. / n. e.
Erythrozyten	Prä	KWT entfernt / nicht entfernt
Faktor-V-Leiden	Prä	Chi-Quadrat Lappenentfernung
Hämoglobin	Prä	KWT entfernt / nicht entfernt
Hämatokrit	Prä	KWT entfernt / nicht entfernt
Protein C	Prä	MWU entfernt / nicht entfernt
vWF:AG	Prä	KWT e. / n.e., MWU e. / n. e.
Anti-Cardiolipin-Antikörper	Tag 1	MWU entfernt / nicht entfernt
D-Dimere	Tag 1	MWU entfernt / nicht entfernt
NSE	Tag 1	KWT entfernt / nicht entfernt
vWF-Ratio	Tag 1	MWU entfernt / nicht entfernt
Antithrombin III	Tag 3	MWU entfernt / nicht entfernt
aPTT	Tag 3	MWU entfernt / nicht entfernt
D-Dimere	Tag 3	MWU entfernt / nicht entfernt
Erythrozyten	Tag 3	MWU entfernt / nicht entfernt
Faktor VIII:C	Tag 3	MWU entfernt / nicht entfernt
Hämoglobin	Tag 3	MWU entfernt / nicht entfernt

Parameter	Zeitpunkt	Test
Hämatokrit	Tag 3	MWU entfernt / nicht entfernt
vWF:AG	Tag 3	KWT e. / n.e., MWU e. / n. e.
von-Willebrand-Faktor-Aktivität	Tag 3	MWU entfernt / nicht entfernt
vWF-Ratio	Tag 3	KWT e. / n.e.
vWF:AG	Tag 5	MWU entfernt / nicht entfernt
aPTT	Tag 7	KWT entfernt / nicht entfernt
D-Dimere	Tag 7	MWU entfernt / nicht entfernt
Lp(a)	Tag 7	MWU entfernt / nicht entfernt
NSE	Tag 7	MWU entfernt / nicht entfernt
vWF:AG	Tag 7	MWU e./n. e.
vWF-Ratio	Tag 7	KWT e./n.e., MWU e./n. e.
aPTT	Tag 14	KWT e./n.e., MWU e./n. e.
Faktor VIII:C	Tag 14	MWU entfernt / nicht entfernt
Lp(a)	Tag 14	MWU entfernt / nicht entfernt
vWF:AG	Tag 14	MWU e./n. e.
vWF-Ratio	Tag 14	MWU e./n. e.

2) Unterscheiden sich die laborchemischen Parameter in den Revisionsgruppen statistisch signifikant untereinander?

Ja, siehe hierzu Tabelle 6.

3) Treten die Komplikationen bei Patienten mit vorbestehenden a) thrombophilen b) hämorrhagischen c) Wundheilungsstörungen begünstigenden Dispositionen häufiger auf?

a) Ja, und zwar bei der Aktiviertes-Protein-C-Resistenz, dem Faktor-V-Leiden und der Thrombozytämie.

b) Ja, und zwar bei erhöhter aPTT.

c) Nein.

4) Lassen sich laborchemische / thrombophile Risikoprofile für postoperative Komplikationen bei diesen Patienten formulieren?

Nein, weil bei den Revisionsgruppen gegenüber der nicht-revidierten Gruppe 18 Werte zu 21 Zeitpunkten statistisch signifikante Unterschiede aufwiesen (siehe Tabelle 13), was im klinischen Alltag nicht praktikabel bestimmbar wäre. Bezüglich der Lappenentfernung waren es 16 Parameter bei 34 erforderlichen Zeitpunkten (siehe Tabelle 14).

5) Welche Laborparameter sind in der prä- und postoperativen Diagnostik zur Erkennung von Komplikationen ggf. essenziell, welche verzichtbar?

Aus den unter 4) genannten Gründen schlagen wir vor, nur die sich in den Untergruppen der Revisionsgruppen präoperativ statistisch signifikant unterscheidenden Parameter APC-Resistenz, APC-Resistenz-Ratio, Faktor-V-Leiden-Mutation, Faktor VIII:C, Fibrinogen, sowie von-Willebrand-Faktor-Aktivität und -Antigen zu bestimmen [(s.o. unter 1)], und diese zu ergänzen durch die beiden Werte und Abnahmezeitpunkte mit statistisch sehr signifikanten Ergebnissen, nämlich Erythrozyten präoperativ (Tabelle 7) und LDL am ersten postoperativen Tag (Tabelle 6).

Bezüglich der Ergebnisse der Odds Ratios wäre es im klinischen Alltag impraktikabel, alle Parameter mit statistisch signifikanten Ergebnissen bestimmen zu lassen, weil trotz der Bestimmung auf 99%-Konfidenzniveau noch 30 Kombinationen aus Parameter, Abnahmezeitpunkt und Revisionsgruppe verblieben (Tabelle 11). Somit sollten weitere entsprechende Kombinationen ausgeschlossen werden.

Klinisch besonders geeignet sind die Kombinationen, in denen der nach dem Cut-off verbleibende Bereich sich nicht mit dem Normbereichs des betreffenden Parameters

überschneidet.

Nach entsprechender „Filterung“ bleiben noch 7 Parameter bzw. 9 Kombinationen aus Parameter und Abnahmezeitpunkt übrig (Tabelle 15).

Tabelle 15: Odds Ratios: Cut-Offs außerhalb der Normbereichs

Parameter	Gruppe	Cut-off / Bereich	Norm- bereich	Odds Ratio	Untere Grenze	Obere Grenze	dCohen
Tag 1							
Parameter für Allgemeinzustand sowie Allgemeine Parameter für Blutgerinnung und Wundheilung							
Faktor VIII:C	Teil- nekrose	> 310 %	84-200 %	37,50	1,88	749,88	1,998
Tag 3							
Parameter für Allgemeinzustand sowie Allgemeine Parameter für Blutgerinnung und Wundheilung							
aPTT	Blutung	> 47 s	26-37 s	26,50	1,61	437,41	1,807
Erythrozyten	Keine	2,9-4,0 Mio./ μ l	4,3-5,6 Mio./ μ l	8,40	1,34	52,79	1,173
Leukozyten	Blutung	> $13,3 \cdot 10^3$ / μ l	4- $11 \cdot 10^3$ / μ l	26,50	1,61	437,41	1,807
Tag 5							
Parameter für Allgemeinzustand sowie Allgemeine Parameter für Blutgerinnung und Wundheilung							
Parameter	Gruppe	Cut-off / Bereich	Norm- bereich	Odds Ratio	Untere Grenze	Obere Grenze	dCohen

Thrombozyten	Keine	< 128 000/ μ l	150000 - 400000 / μ l	0,04	0,00	0,78	-1,775
u-CRP	Teilnekrose	> 139 mg/l	< 3 mg/l	35,33	1,06	1175,3 1	1,965
Tag 7							
Parameter für Allgemeinzustand sowie Allgemeine Parameter für Blutgerinnung und Wundheilung							
D-Dimere	Blutung	1,46- 6,86 mg/l	< 0,5 mg/l	0,04	0,00	0,89	-1,741
D-Dimere	Blutung	> 6,86 mg/l	< 0,5 mg/l	26,00	3,08	219,76	1,796
Leukozyten	Blutung	> 13100/ μ l	4000- 11000/ μ l	26,50	1,61	437,41	1,807
u-CRP	Keine	10,5-143 mg/l	< 3 mg/l	9,00	1,26	64,32	1,211
u-CRP	Blutung	10,5-143 mg/l	< 3 mg/l	0,03	0,00	0,68	-1,911
u-CRP	Blutung	> 143 mg/l	< 3mg/l	39,00	1,95	779,21	2,020

Mit der Ausnahme von Faktor VIII:C und u-CRP gehören all diese Parameter zum üblichen Routine-Labor, also kleine Gerinnung und kleines Blutbild. Da bisher üblicherweise CRP bestimmt wird, könnte man diese Bestimmung unkompliziert durch u-CRP ersetzen.

Somit müsste man sich nur letztlich postoperativ nur noch die Bestimmung von Faktor VIII:C am ersten postoperativen Tag merken. Selbst wenn sich diese Analyse nicht durchsetzen sollte wäre es hinzunehmen, weil der Parameter an Tag 1 nur die Revisionsbedürftigkeit wegen Teilnekrose anzeigt, die aber nur 3% alle Patienten betraf.

Präoperativ wären zwar 6 Parameter außerhalb von gängigen Routinen zu bestimmen, nämlich APCR/APCRR, vWF:AG/-Aktivität, Faktor-V-Leiden und Faktor VIII:C. Zu diesem Zeitpunkt sind jedoch ohnehin größere Blutentnahmen üblich, z. Bsp. zur Auswahl von Blutprodukten, so dass häufig bereits eine Liste an zu bestimmenden Parametern existieren dürfte. Zu dieser müssten die 6 Parameter dann einmalig addiert werden im Sinne eines feststehenden Diagnosestandards. Vorteilhaft wäre auch, dass alle vorgeschlagenen präoperativen Parameter mit einem Citrat-Röhrchen bestimmt werden könnten, wodurch sich die zusätzliche Menge abzunehmenden Bluts nur um 2,7 ml erhöhen würde.

Synoptisch ergibt sich somit folgender Vorschlag für das Blutentnahmeschema (Tabelle 16).

Tabelle 16: Vorschlag Blutentnahmeschema

Wert	Zeitpunkt
APCR	prä
APCRR	prä
Erythrozyten	prä
Faktor-V-Leiden	prä
Faktor VIII:C	prä
Fibrinogen	prä
vWF:AG	prä
vWF-Aktivität	prä
LDL	Tag 1
Faktor VIII:C	Tag 1
kleines Blutbild, kleine Gerinnung, u-CRP	Tage 3, 5, 7

Zur Interpretation sollten dann die erhaltenen Werte für kleines Blutbild, kleine Gerinnung, u-CRP sowie Faktor VIII:C am Tag 1 jeweils mit Tabelle 15 abgeglichen werden.⁴

⁴ Realistischer Weise würden im klinischen Alltag zusätzliche Analysen durchgeführt werden wie z. Bsp. präoperative Ausgangswerte.

4.2 Odds Ratios

Hier fallen 2 Aspekte auf:

1) Einige Odds Ratios sind identisch, beispielsweise die Kombinationen „aPTT-venöse Thrombose-< 10%“ am Tag 1 und mehrere Kombinationen am postoperativen Tag 3 (jeweils 26,5) oder „Protein S-venöse Thrombose-10-90 %“ präoperativ und „D-Dimere-Blutung-10-90%“ am postoperativen Tag 7 (beide 0,04).

2) Die Revisionsgruppe „arterielle Thrombose“ wies keine statistisch signifikanten Odds Ratios auf.

4.2.1 Identische Odds Ratios

Dieses Phänomen konnte in unserer Studie auftreten, weil die der Berechnung der Odds Ratio der intervall- und verhältnisskalierten Werten dienende Tafel mehr als 4, nämlich 15 Felder (5 Revisionsgruppen und 3 Perzentilen-Intervalle) aufwies. Bei einer solchen Konstellation können aufgrund der zur dann zunächst erforderlichen Summenbildung aus mehreren Feldern identische Summen in die Berechnung der Odds Ratios einfließen, obwohl die der Summenbildung korrespondierenden Zellen unterschiedliche Werte aufweisen.

Als erklärende Beispiele mögen die Kombinationen „Protein S-venöse Thrombose-10-90 %“ präoperativ und „D-Dimere-Blutung-10-90%“ am postoperativen Tag 7 (beide 0,04) dienen:

Wir betrachten zunächst die Verteilungen in den 15-Feldertafeln (Tabelle 17):

Tabelle 17: Beispiele 15-Feldertafel

Protein präoperativ	S,	< 10 %	10-90%	> 90 %
keine		3	39	4
Blutung		1	4	0
Venöse Thrombose		2	1	2
Arterielle Thrombose		0	1	0
Teilnekrose		0	3	0

D-Dimere, Tag 7		< 10 %	10-90%	> 90 %
keine		4	41	2
Blutung		1	1	3
Venöse Thrombose		1	3	1
Arterielle Thrombose		0	1	0
Teilnekrose		0	2	0

Anmerkung: Beide Male nur 60 Werte, da jeweils 1 Wert fehlte.

Zwar sind die interessierenden Zellen (fett und vergrößert gedruckt) identisch besetzt und die Zeilensummen identisch. Die übrigen Zellen sind jedoch teilweise unterschiedlich besetzt. In die Berechnung der Odds Ratio fließen 4 Werte ein, so dass bei zwei übereinstimmenden Werten das Ergebnis letztlich dennoch unterschiedlich sein kann. Die Berechnung der beiden interessierenden Odds Ratios kann direkt aus obigen Tabellen erfolgen. Zur Übersichtlichkeit sind beide Tabellen nachfolgend zu den jeweils passenden 4-Feldertafeln zusammengefasst (Tabelle 18):

Tabelle 18: Zusammenlegung zur 4-Feldertafel

Protein S, präoperativ	10-90%	nicht 10- 90%
Venöse Thrombose	1	4
Keine venöse Thrombose	47	8
Odds Ratio	0,04	

D-Dimere, Tag 7	10-90%	nicht 10- 90%
Blutung	1	4
Keine Blutung	47	8
Odds Ratio	0,04	

Jetzt sind die ursprünglich unterschiedlichen Verteilungen in den 15-Felder-Tafeln nicht mehr zu erkennen, und die Odds Ratios stimmen überein. Wären in den jeweils unteren Zeilen beider 4-Felder-Tafeln die Zellen anders besetzt gewesen bei identischer Zeilensumme, hätten hingegen unterschiedliche Odds Ratios resultiert.

4.2.2 Keine statistisch signifikanten Odds Ratios in der Revisionsgruppe „Arterielle Thrombose“

Bei den Berechnungen der Odds Ratios war für die Revisionsgruppe „Arterielle Thrombose“ die Odds Ratio entweder „nicht definiert“ oder gleich Null (Daten nicht abgebildet). Der Grund ist, dass in diese Gruppe nur ein Fall fiel, so dass in der Formel zur Berechnung der Odds Ratio folglich entweder das Produkt im Zähler oder im Nenner Null war.

4.3 Parameter mit statistisch signifikanten Ergebnissen

4.3.1 Parameter für Allgemeinzustand sowie allgemeine Parameter für Blutgerinnung und Wundheilung

aPTT

Die aPTT unterschied sich statistisch signifikant beim Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Patienten mit entfernten Transplantaten und jene ohne Transplantatentfernung (7. und 14. postoperativer Tag) und beim Mann-Whitney-U-

Test dieser Gruppen (3. und 14. postoperativer Tag). Prinzipiell könnten diese Ergebnisse dafür sprechen, dass sich in der pTT ein unterschiedliches Blutungsrisiko widerspiegelt. Sie müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, weil die aPTT wie schon erwähnt bei Vorliegen eines malignen Tumors verkürzt sein kann. Ob dies der Fall war oder nicht, wurde zwar für die Studie nicht dokumentiert, liegt aber angesichts der entsprechenden Indikationen der durchgeführten Operationen bei allen Patienten nahe [96, 19].

Bei den Odds Ratios ergaben sich die aus Tabelle 11 extrahierten Ergebnisse (Tabelle 19):

Tabelle 19: aPTT: Auf 99%-Konfidenzniveau statistisch signifikante Odds Ratios

Tag	Gruppe	Unter- gruppe	Cut-off / Bereich	Norm- bereich	Odds Ratio	Untere Grenze	Obere Grenze	dCohen
1	Venöse Throm- bose	< 10%	< 30 s	26-37 s	26,50	1,61	437,41	1,807
1	Venöse Throm- bose	10 %- 90 %	30-49 s	26-37 s	0,04	0,00	0,87	-1,752
3	Blutung	10 %- 90 %	28-47 s	26-37 s	0,04	0,00	0,87	-1,752
3	Blutung	> 90 %	> 47 s	26-37 s	26,50	1,61	437,41	1,807
14	Venöse Throm- bose	< 10%	< 28 s	26-37 s	26,50	1,61	437,41	1,807
14	Venöse Throm- bose	10 %- 90 %	< 28 s	26-37 s	0,04	0,00	0,87	-1,752

Man erkennt, dass Werte im niedrigen aPTT-Bereich zu erhöhten Odds Ratios bezüglich einer Venöse Thrombose führen, und erhöhte Werte spiegelbildlich zu erhöhten Odds Ratios bezüglich einer Blutung. Die Richtung der Ergebnisse ist somit

pathophysiologisch absolut plausibel. In ihrer Eindeutigkeit hingegen nicht erklärbar sind die sehr geringen Odds Ratios von 0,04 bei Werten, die den Normbereich erheblich überdecken (Venöse Thrombose-10-90%-Tag 1; Blutung-1-90%-Tag 3). Man könnte allenfalls spekulieren, dass Veränderungen der Gerinnung in pathologische Bereiche das entsprechende Risiko nicht proportional, sondern exponentiell erhöhen. Passend hierzu fanden Tribodi et al. in einer retrospektiven Arbeit eine OR von 2,4 für eine Venöse Thrombose, wenn die aPTT unterhalb der 5. Perzentile der gesunden Kontrollgruppe lag [97]. Bezüglich Blutung ließ sich in der Literatur hingegen keine entsprechende Aussage finden; im Gegenteil werden verlängerte aPTT-Zeiten bei Gesunden in bis zu 16% der Patienten beschrieben [98].

D-Dimere

Bei diesem Wert ergab sich ein statistisch signifikantes Ergebnis im Mann-Whitney-U-Test zwischen der Gruppe der entfernten und der Gruppe der nicht-entfernten Transplantate (präoperativ und Tage 1, 3 und 7) sowie präoperativ beim entsprechenden Kruskal-Wallis-Test. Bezüglich arterieller Thrombosen passen diese Ergebnisse zur Arbeit von Olsson et al. [44], und bezüglich venöser Thrombosen entsprechen sie der Rolle der D-Dimere bei Beinvenenthrombosen [40]. Der Nachteil der D-Dimere ist jedoch die fehlende Spezifität: Sie können in der Folge von Operationen immer erhöht sein [40]. Hier wäre also ein Ziel weiterer Studien, einen cut-off-Wert zwischen postoperativer D-Dimer-Erhöhung ohne und mit transplantatrelevanten Thrombosen zu finden.

Die Berechnung der Odds Ratios ergab am 7. postoperativen Tag zwei statistisch signifikante Werte, nämlich einmal 0,04 für eine Blutung für Werte zwischen der 10. und 90. Perzentile, und 26 für eine Blutung für Werte bei Werten oberhalb der 90. Perzentile.

Prinzipiell ist es plausibel, dass im Hinblick auf eine Gruppe, die nur einen Anteil von 9% aller Patienten ausmacht, bei Werten in jenem Bereich, in dem der Großteil der Werte aller Patienten lagen, die Chance auf die entsprechende Komplikation gering ist; und umgekehrt bei höheren Werten das Revisionsrisiko zunimmt. Es ist aber erstens unklar, wieso dies ausgerechnet und nur an diesem Tag der Fall war. Zweitens hätte man erwartet, dass das Risiko für eine Blutung bei hohen D-Dimeren niedriger sein müsste. Dies hätte zur beschriebenen Literaturlage gepasst, nach der hohe D-Dimere ein

Risiko für Thrombosen darstellen [44]. Auch der alternativ naheliegende Gedanke, dass die ausgeprägte Erhöhung reaktiv zu erklären ist, wird von der Literatur nicht belegt. Eine pathophysiologisch zufriedenstellende Erklärung für die Ergebnisse der Odds Ratios konnten wir also nicht finden.

Erythrozyten

Dieser Wert unterschied sich statistisch signifikant beim Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Mittelwerte zwischen den Revisionsgruppen (postoperativer Tag 3), präoperativ beim Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Patienten mit entfernten Transplantaten und jenen ohne Transplantatentfernung sowie beim Mann-Whitney-U-Test der Gruppe der entfernten vs. derjenigen der nicht-entfernten Transplantate (3. postoperativer Tag). Zur eingangs erwähnten Hypothese von Glass et al. bezüglich der Rolle von Erythrozyten [20] ist zu sagen, dass sich die statistisch signifikanten Ergebnisse unserer Studie nicht auf die Veränderung der Erythrozytenzahl im Laufe der Studienteilnahme bezogen, sondern auf den Vergleich der Gruppen zu einem einzelnen Zeitpunkt. Sonstige Studienergebnisse zum Zusammenhang der Erythrozytenkonzentration und Lappenversagen fanden sich in der Literatur nicht. Die Hypothese von Glass et al. bleibt somit plausibel, konnte mit unserem Versuchsaufbau aber nicht detailliert überprüft werden.

Bei den Odds Ratios fanden sich alle statistisch signifikanten Ergebnisse am 3. postoperativen Tag, und zwar eine Odds Ratio von 8,4 bezüglich keiner Revisionsbedürftigkeit, wenn sich die Erythrozytenzahl zwischen der 10. und der 90. Perzentile befand vs. einer diesbezüglichen Odds Ratio von 0,04, wenn die 90. Perzentile überschritten wurde. Bezüglich einer venösen Thrombose lag die Odds Ratio bei 26,5, wenn der Wert die 90. Perzentile überstieg.

Es ist pathophysiologisch stimmig, dass bei einer Erythrozytose das Risiko für eine venöse Thrombose aus rheologischen Gründen erhöht sein kann. Selbstverständlich können umgekehrt Werte eines Parameters im Normbereich immer dafür sprechen, dass keine Komplikation eintreten wird.

Nicht erklären lässt sich jedoch, wieso alle statistisch signifikanten Odds Ratios am selben bzw. dritten Tag auftraten. Dies könnte Zufall sein oder für die in Kapitel 1.6 beschriebene bekannte Konzentration der Revisionen in den ersten postoperativen Tagen sprechen.

Faktor VIII:C

Dieser Wert unterschied sich statistisch signifikant beim Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Mittelwerte zwischen den Revisionsgruppen (präoperativ) und beim Mann-Whitney-U-Test der Gruppe der entfernten vs. derjenigen der nicht-entfernten Transplantate (Tage 3 und 14). Das in der Studie von Koster et al. gefundene häufigere Auftreten von Thrombosen bei Werten von > 1500 IU/l [47] ist für unsere Studie auf Grund einer anderer Einheit (bei uns prozentuale Angabe) nicht unmittelbar übertragbar. Möglicherweise reichen jedoch in den kleineren Gefäßen, welche Transplantate, wie sie bei den Studienpatienten durchgeführt wurden, versorgen, unabhängig von der Messeinheit bereits niedrigere Konzentrationen aus, um zu Thrombosen zu führen. Bisher finden sich in der Literatur praktisch jedoch keine entsprechenden Untersuchungen. Davidson et al. beschrieben jedenfalls in einer *case series* bei zwei von fünf eingeschlossenen Patienten mit Transplantatversagen Faktor-VIII-C:-Werte von 175 und 214 %, bei einem oberen Grenzwert von 150% [48]. Diese Ergebnisse passen zu unseren Werten.

Werte, die über der 90. Perzentile lagen, wiesen am ersten postoperativen Tag eine Odds Ratio von 37,5 für das Auftreten einer revisionsbedürftigen Teilnekrose auf. Die entsprechende Werte lagen zwischen 313 und 375 % (Normbereich: bis 200%). Pathophysiologisch kann dieses Ergebnis nicht unmittelbar erklärt werden, weil der Faktor VIII:C wie beschrieben eine Rolle bei der Gerinnungsaktivierung spielt. Es könnte allenfalls sein, dass er sekundär beim Auftreten einer Teilnekrose erhöht war, weil diese mit einer Gerinnungsaktivierung einhergeht. In der Literatur konnten wir jedoch keine entsprechenden Belege finden.

Fibrinogen

Der Fibrinogen-Wert unterschied sich präoperativ und an Tag 3 statistisch signifikant beim Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Mittelwerte zwischen den Revisionsgruppen. Diese Ergebnisse könnten durch einen Fibrinogen-Mangel nach postoperativer Erschöpfung des Gerinnungssystems bedingt sein oder, bei erhöhtem Wert, seine Rolle als Akute-Phase-Protein oder den Einfluss einer hochdosierten Heparintherapie wieder geben.

Bei den Odds Ratios ergab sich am 3. postoperativen Tag ein statistisch signifikantes Ergebnis, nämlich von 26,5 für das Auftreten einer Blutung, wenn der Wert unter der

10. Perzentile lag. Das Ergebnis passt zur pathophysiologischen Rolle des Parameters. Interessanterweise lag der Cut-Off der 10. Perzentile jedoch nicht unterhalb des physiologischen Normbereichs (180-350 mg/dl), sondern mit 448 mg/dl deutlich darüber. Dieses Ergebnis drückt am ehesten die maximale Aktivierung des Gerinnungssystems infolge der großen Operation aus. Dass es ansonsten keine statistisch signifikanten Ergebnisse bei den Odds Ratios gab könnte daran liegen, dass der Parameter relativ unspezifisch ist.

Hämatokrit

Dieser Wert unterschied sich statistisch signifikant beim Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Patienten mit entfernten Transplantaten und jener ohne Transplantatentfernung (präoperativ), beim Mann-Whitney-U-Test dieser Gruppen (3. postoperativer Tag) sowie beim Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Mittelwerte zwischen den Revisionsgruppen (postoperativer Tag 3). Zunächst entsprechen die Ergebnisse der Tests zu den jeweiligen Abnahmezeitpunkten denen des Hämoglobins. Dies ist pathophysiologisch aufgrund der Beziehung von Hämoglobin- und Hämatokritwert plausibel und spricht somit für einen echten Effekt.

Der Hämatokrit bildet - mit 12 bis 36 Stunden Verzögerung - einen Blutverlust ab [40]. Unsere Ergebnisse könnten also bedeuten, dass der postoperative Blutverlust Lappenversagen begünstigt. Dies würde dafür sprechen, postoperativ die Transfusionsindikation großzügiger zu stellen als die von der Bundesärztekammer empfohlene Obergrenze von Hkt 18% [99], und mit Infusionstherapien wegen des „Verdünnungseffektes“ zurückhaltend zu sein. Unsere Ergebnisse widersprechen der retrospektiven Studie von Clark et al., welche bei 185 Patienten den Hämatokritwert untersuchte und keinen statistisch signifikanten Unterschiede fand [54]. Bei dieser Studie waren jedoch „flap complications“ nur ein Endpunkt unter weiteren chirurgischen und allgemeinmedizinischen, so dass der Effekt von Lappenversagen auf den Hämatokritwert möglicherweise nicht abgebildet werden konnte.

Die Odds Ratio lag hier im Hinblick auf eine Blutung am 3. postoperativen Tag bei 26,50 für Werte oberhalb der 90. Perzentile; entsprechend einem Cut-Off von 36,2 %. Im Hinblick auf die Kombination aus Perzentile und Revisionsgrund erscheint das Ergebnis für diesen Parameter nicht nachvollziehbar, sondern es wäre im Gegenteil plausibel gewesen, wenn Werte oberhalb der 90. Perzentile eine niedrigere Odds Ratio

für eine Blutung gehabt hätten. Dieser Widerspruch lässt sich bezogen auf die Studienpopulation insoweit abschwächen, als dass auch der höchste Einzelwert mit 41,1 % immer noch unterhalb des Normbereichs von 42-50% lag. Am wahrscheinlichsten ist es daher, dass sich der Hämatokrit bei den Probanden pathophysiologisch nicht spürbar auf eine Blutung auswirkte. Dies würde – anders als die Ergebnisse der o.g. statistischen Tests - im Einklang mit den Schlussfolgerungen von Clark stehen [54]

Hämoglobin

Dieser Wert unterschied sich statistisch signifikant Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Mittelwerte zwischen den Revisionsgruppen (postoperativer Tag 3), beim Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Patienten mit entfernten Transplantaten und jener ohne Transplantatentfernung (präoperativ) und beim Mann-Whitney-U-Test dieser Gruppen (3. postoperativer Tag).

Unsere Ergebnisse bestätigen die schon genannte Studien von Hill im Hinblick auf Lappenversagen [53] und Clark [54], und das erhöhte Thromboserisiko bei Polzythämia vera rubra [56]. Zu der letzten Veröffentlichung ist jedoch einschränkend zu sagen, dass die Polzythämia vera rubra nicht nur einen pathologischen Laborwert, sondern ein eigenständiges Krankheitsbild darstellt und in unserer Studie nicht auftrat. Unsere Ergebnisse widersprechen der genannten Studie von Mlodinow et al. [52]. Es wären also weitere Studien sinnvoll um die eine oder andere Hypothese zu bestätigen.

INR/Quick

Bei diesen Werten ergab sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis beim Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Mittelwerte zwischen den Revisionsgruppen am postoperativen Tag 5. Angesichts der zentralen Rolle dieses Wertes bei der Widerspiegelung des Gerinnungssystems kann dieses Ergebnis als Ausdruck der Störung des Gerinnungssystems im Sinne eines ätiologischen Co-Faktors für das Lappenversagen verstanden werden.

Nur bezüglich des INR wiesen Werte unterhalb der 10. Perzentile am ersten postoperativen Tag eine Odds Ratio von 108 im Hinblick auf eine revisionsbedürftige venöse Thrombose auf. Am postoperativen Tag 7 wiesen Werte unterhalb der 10. Perzentile eine Odds Ratio von 0,03 für das Vorliegen keiner Revisionsbedürftigkeit auf.

Diese Ergebnisse deuten also zunächst in dieselbe Richtung – ein niedriger INR erhöht die Odds Ratio für eine Revisionsbedürftigkeit bzw. reduziert spiegelbildlich die Odds Ratio für das Ausbleiben einer Revisionsbedürftigkeit. Die Art der Revisionsbedürftigkeit passt zudem zu einem Parameter, der die Gerinnung widerspiegelt.

Es ist weiterhin bezüglich des postoperativen Tages 1 durchaus plausibel, dass sich eine physiologische Gerinnung nach einer belastenden Operation, deren Ergebnis eine höchst artifizielle Situation wie einen großvolumigen Gewebetransfer mit Anastomose großer Gefäße darstellt, ungünstig auf eine Toleranz der Situation und damit ausbleibender Revisionsbedürftigkeit auswirkt. Dies war in unserer Studie der Fall. Stark einschränkend muss jedoch angemerkt werden, dass zum einen die Bandbreite der Werte aller Patienten an beiden postoperativen Tagen sehr schmal war, nämlich 1-1,3 am postoperativen Tag 1 und 0,9-1,1 am postoperativen Tag 7. Die niedrigsten INR-Werte an beiden Tagen lagen bei 1 (postoperativer Tag 1) bzw. 0,9 (Tag 7), weil die untersten 10% jeweils identische Werte aufwiesen. Somit lagen die „niedrigen“ Werte in Wirklichkeit praktisch auf demselben Niveau wie die übrigen, so dass sie die dramatisch abweichende Odds Ratio nicht pathophysiologisch erklären können.

Vor allem aber ist zu berücksichtigen, dass der INR bei den Studienteilnehmern keine verlässliche Aussage über die Gerinnungssituation erlaubte, weil diese vermutlich alle mit Heparin antikoaguliert gewesen sein dürften, was sich lediglich in der INR nicht zuverlässig widerspiegeln konnte.

Im Ergebnis ist es also am wahrscheinlichsten, dass sich die Ergebnisse lediglich aus den sehr eng zusammen liegenden Werten aller Patienten für den INR ergeben haben.

Leukozyten

Dieser Wert unterschied sich statistisch signifikant beim Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Mittelwerte zwischen den Revisionsgruppen am postoperativen Tag 7. Die Interpretation dieses Ergebnisses als Ausdruck einer stattfindenden erregerbasierten Infektion ist unwahrscheinlich, weil in unserer Studie keine Revision eindeutig im Zusammenhang mit einer entsprechenden Infektion stand. Wahrscheinlicher handelt es sich hierbei um Leukozyten-Erhöhungen im Sinne unspezifischer Begleitentzündungen bei ablaufendem Transplantatversagen und / oder um die schon beschriebenen Veränderungen im Rahmen ausgedehnter Operationen im Kopf-Hals-Bereich.

Werte oberhalb der 90. Perzentile wiesen am 3., 7. und 14. postoperativen Tag jeweils eine Odds Ratio von 26,5 für den Revisionsgrund „Blutung“ auf.

Wie eingangs erwähnt, ist eine Leukozytose allgemein nach ausgedehnten Operationen im Kopf-Hals-Gebiet beschrieben. Es erscheint daher am ehesten plausibel, dass die erhöhten Werte aus einer unspezifischen pathophysiologischen Reaktion auf die Kombination aus großer Operation und Blutung folgen.

Low density Lipoprotein (LDL)

Dieser Wert unterschied sich statistisch signifikant beim Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Mittelwerte zwischen den Revisionsgruppen an den Tagen 1 und 3, davon am postoperativen Tag 1 hochsignifikant. Wie schon erwähnt, ist ein niedriges LDL ein Risikofaktor bei intrakraniellen Blutungen [57]. Der thrombogene Einfluss des LDLs ist ebenso belegt [100] wie, dass eine Senkung des LDLs die Wirkung dieses Einflusses reduziert [101].

Umgekehrt ist sowohl die Arteriosklerose im allgemeinen [102] als auch im speziellen jene bei venösen Grafts auf anderen Fachgebieten als thrombogener Risikofaktor bekannt.

Die Studienergebnisse könnten also den Einfluss des LDLs auf die Ereignisse Blutung wie Thrombose widerspiegeln.

Neuronenspezifische Enolase NSE

Dieser Wert unterschied sich statistisch signifikant beim Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Patienten mit entfernten Transplantaten und jener ohne Transplantatentfernung (1. postoperativer Tag), und beim Mann-Whitney-U-Test dieser Gruppen (7. postoperativer Tag). Die NSE ist bekannt als prognostischer Faktor beim Neuroblastom und beim malignen Melanom sowie nach traumatischem diffusem Axonschaden [103]. Über die Gründe für die statistisch signifikanten Ergebnisse muss somit spekuliert werden. In Frage kommt eine Widerspiegelung unterschiedlich erfolgreicher Wundheilungsvorgänge.

Die Berechnung der Odds Ratios ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis von 0,03 für den Revisionsgrund „Venöse Thrombose“ am 14. postoperativen Tag bei Werten zwischen der 10. und 90. Perzentile. Wie schon bei der Diskussion der Odds Ratios der D-Dimere beschrieben, war ein Zusammenhang zwischen Werten zwischen 10.-90.

Perzentile und einem verringerten Risiko für eine Revisionsbedürftigkeit statistisch grundsätzlich plausibel. Dies bedeutet im Umkehrschluss aber auch, dass eine Interpretation im Sinne eines angezeigten Zusammenhanges zwischen Nikotinabusus in einem für die Studienpopulation gängigen Ausmaß – entsprechend Werten zwischen 10. und 90. Perzentile - und ausbleibender revisionsbedürftiger venöser Thrombose nicht belastbar wäre. Die postoperativen NSE-Werte konnten den langfristig stattgehabten Nikotinabusus auch kaum anzeigen, weil eine so große Operation, wie sie eine Lappentransplantation darstellt, bei den allermeisten Patienten zumindest für einige Tage zu einer Unterbrechung der Nikotinzufuhr führen musste, so dass auch die NSE-Werte hätten abfallen können. In Hinblick auf ein etwaig erhöhtes Risiko für eine Revisionsbedürftigkeit hingegen wäre diese kurzfristige Veränderung vermutlich belanglos.

PFA Epi

Dieser Wert unterschied sich statistisch signifikant beim Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Mittelwerte zwischen den Revisionsgruppen (Tag 3). Dieses Ergebnis könnte entsprechend der beschriebenen Charakteristika des Tests auf das Vorliegen eines von-Willebrand-Jürgens-Syndroms der betreffenden Patienten hinweisen oder auf eine postoperative Thrombozytopenie. Es wäre im Rahmen der Studie jedoch zu aufwändig gewesen, eine von-Willebrand-Jürgens-Syndrom-Diagnostik durchzuführen.

Quick

siehe bei „INR / Quick“.

Thrombinzeit TZ

Die Thrombinzeit unterschied sich statistisch signifikant beim Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Mittelwerte zwischen den Revisionsgruppen (Tage 1+3). Die Thrombinzeit kann wie erwähnt verlängert sein bei der Gabe von unfraktioniertem Heparin. Die Gabe niedermolekularen Heparins hingegen beeinflusst sie nicht in relevantem Ausmaß. Bei einem Signifikanz-Niveau von 5 % ist jedoch durchschnittlich bei jedem 20. Test ein Fehler zu erwarten [104]. Es könnte sich hierbei also um einen Fehler 1. Art handeln, so dass sich die Werte der Thrombinzeit in Wirklichkeit zwischen den Revisionsgruppen nicht unterscheiden.

Thrombozyten

Die Thrombozyten unterschieden sich statistisch signifikant beim Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Mittelwerte zwischen den Revisionsgruppen (Tag 5). Zunächst einmal waren hier statistisch signifikante Ergebnisse angesichts der zentralen Bedeutung dieser Zellen für die Blutgerinnung und die Rolle bei hämostaseologischen Lappenkomplikationen sehr wahrscheinlich. Mirzabeigi et al. bestimmten bei revisionsbedürftigen Transplantaten eine präoperative Thrombophilie als Risikofaktor bezüglich der Prognose der Revisions-OP [63]. Zu dieser Arbeit muss allerdings einschränkend gesagt werden, dass sie als „Erfolg“ jedes revidierte Transplantat ansah, welches nicht vollständig entfernt werden musste. Zudem wurde die „Thrombophilie“ laborchemisch nicht näher definiert. Eine Arbeit von Cho et al. war diesbezüglich aussagekräftiger, sie fand ebenfalls einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen präoperativer Thrombozytenzahl und Transplantatversagen, und dies bei freien Transplantaten zu Fuß und Knöchel, bei denen die Gefäßversorgung sicherlich deutlich schlechter sein dürfte als auf mund-, kiefer- und gesichtschirurgischem Fachgebiet [64]. Unser Ergebnis bestätigt also die in den genannten Vorarbeiten gefundenen Erkenntnisse.

Es ergaben sich hier außerdem statistisch signifikante Odds Ratios am postoperativen Tag 5, nämlich von 0,04 für das Ausbleiben eines Revisionsgrundes für Werte unterhalb der 10. Perzentile, sowie am postoperativen Tag 7 mit 26,50 für eine revisionsbedürftige Blutung, ebenfalls bei Werten unterhalb der 10. Perzentile. Das erste Ergebnis könnte die Schlüsselstellung der Gerinnung in den ersten Tagen nach einer sehr großen Operation widerspiegeln – bei niedrigen Thrombozytenzahlen ist die Chance, dass eine Revisionsbedürftigkeit ausbleibt, deutlich geringer. Passend hierzu lag der Cut-Off der 10. Perzentile der Thrombozyten bei 128 000/ μ l und damit deutlich unter dem Mittelwert aller Patienten (172 000/ μ l; 95% Konfidenzintervall: 155 000-189 000/ μ l). Es passt auch zum Ergebnis des Kruskal-Wallis-Tests desselben Zeitpunkts.

Bezüglich des Ergebnisses am 7. postoperativen Tages ist es plausibel, dass niedrige Thrombozytenzahlen das Blutungsrisiko erhöhen können. Hier war der Unterschied zwischen Cut-Off (181 000/ μ l) und Mittelwert aller Probanden (249 000/ μ l; 95%-Konfidenzintervall 273 000/ μ l-296 000/ μ l) noch ausgeprägter, wobei der Cut-Off hier allerdings ebenfalls im Normbereich lag.

Ultrasensitives C-reaktives Protein (u-CRP)

Statistisch signifikante Odds Ratios fanden sich bei diesem Parameter am postoperativen Tag 5 (35,33 für eine Teilnekrose bei Werten oberhalb der 90. Perzentile) und am postoperativen Tag 7 (9 für keinen Revisionsbedarf bei Werten zwischen der 10. und der 90. Perzentile; 0,03 für eine revisionsbedürftige Blutung bei Werten zwischen der 10. und der 90. Perzentile; 39 für eine revisionsbedürftige Blutung bei Werten oberhalb der 90. Perzentile).

Der Wert am postoperativen Tag 5 ist gut erklärlich, weil das u-CRP eine Entzündung anzeigt, welche bei einer Teilnekrose besonders ausgeprägt ist.

Am 7. postoperativen Tag ist es zwar nachvollziehbar, dass Patienten ohne Revisionsbedarf niedrige u-CRP-Werte aufweisen. Der Zusammenhang zwischen dem u-CRP und Blutungen ist hingegen nicht offensichtlich. Belege für die Existenz eines solchen Zusammenhanges konnten wir in der Literatur nicht finden, so dass die Ursache nicht gefunden werden konnte.

vWF:AG, vWF-Aktivität, vWF-Ratio

Das vWF:AG unterschied sich statistisch signifikant beim Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Mittelwerte zwischen den Revisionsgruppen (präoperativ sowie postoperative Tage 7 und 14), beim Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Patienten mit entfernten Transplantaten und jener ohne Transplantatentfernung (3. postoperativer Tag) sowie beim Mann-Whitney-U-Test dieser Gruppen (an allen Messpunkten).

Die vWF-Aktivität unterschied sich statistisch signifikant beim Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Mittelwerte zwischen den Revisionsgruppen (präoperativ) und beim Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Patienten mit entfernten Transplantaten und jener ohne Transplantatentfernung (3. postoperativer Tag).

Die vWF-Ratio unterschied sich statistisch signifikant beim Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Mittelwerte zwischen den Revisionsgruppen (5. postoperativer Tag), beim Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Patienten mit entfernten Transplantaten und jener ohne Transplantatentfernung (präoperativ, 3. und 7. postoperativer Tag) sowie beim Mann-Whitney-U-Test dieser Gruppen (präoperativ und am 7. und 14. postoperativen Tag).

Diese Ergebnisse könnten auf das Vorliegen unterschiedlicher Subtypen des von-Willebrand-Jürgen-Syndroms hinweisen. Eine entsprechende hämostaseologische Abklärung war im Rahmen der Studie jedoch nicht möglich. Einschränkend muss auch gesagt werden, dass eine Erhöhung des vWF bei malignen Tumoren vorkommen kann, welche wiederum bei fast allen Studienpatienten vorlagen.

4.3.2 Arterielle Thrombophilieparameter

Anti-Cardiolipin-Antikörper

Bei diesem Wert ergab sich ein statistisch signifikantes Ergebnis im Mann-Whitney-U-Test zwischen der Gruppe der entfernten und der Gruppe der nicht-entfernten Transplantate (postoperativer Tag 1). Dies spricht für die erwähnte Risikokonstellation für thrombogene Ereignisse bei Vorliegen von Anti-Cardiolipin-Antikörpern.

4.3.3 Venöse Thrombophilie- bzw. Wundheilungsstörungsparameter

Aktiviertes Protein-C-Resistenz (APCR), Aktiviertes Protein-C-Resistenz-Ratio (APCRR) und Faktor-V-Leiden

Diese Werte unterschieden sich statistisch signifikant beim Chi-Quadrat-Test der Revisionsgründe und Lappenentfernung und beim Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Mittelwerte zwischen den Revisionsgruppen (APCRR). Wie schon beschrieben, kamen angesichts unseres Patientengutes nur hereditäre Formen der APCR in Frage, und hier ist vor allem der Faktor-V-Leiden ursächlich [40]. Dieser Zusammenhang erklärt das korrespondierende Auftreten der statistisch signifikanten Ergebnisse. Handschin et al. beschrieben andererseits einen Fall eines Patienten mit bereits bekannter APCR, der nach einem mikrochirurgischen Gewebstransplantat wiederholte Thrombosen sowohl in der versorgenden Arterie als auch in der entsorgenden Vene erlitt [105]. Davison et al. beschrieben ebenfalls in einem case report bei zwei Patientinnen eine arterielle Thrombose bei heterozygotem Faktor-V-Leiden-Status während und nach Anlage eines mikrochirurgischen Weichgewebstransplantates [48].

Die Ergebnisse der APCRR könnten unter Berücksichtigung seiner Eigenschaften somit stattgehabte thrombogene Komplikationen als Ursache der Lappenverluste anzeigen.

Der Faktor-V-Leiden ist wie beschrieben die häufigste hereditäre Ursache für eine APC-Resistenz und stellt einen Risikofaktor für venöse Thrombosen dar. Es ist plausibel, dass diese auch während und nach freien oder gestielten Lappentransplantationen auftreten können. In der Literatur finden sich jedoch nur entsprechende case reports. Wang et al. schlossen in eine Untersuchung von 58 verpflanzten freien Lappen 2 Patienten mit Faktor-V-Leiden-Mutation ein; in beiden Fällen kam es zu keiner Lappenthrombose [77]. Verwiesen sei auch auf jene von Handschin und Davison (siehe oben). Unsere Ergebnisse bestätigen also die mäßig aussagestarke Literaturlage.

Lipoprotein a [Lp(a)]

Dieser Wert unterschied sich statistisch signifikant beim Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Patienten mit entfernten Transplantaten und jener ohne Transplantatentfernung (7. und 14. postoperativer Tag). Zumindest bei Kindern und Jugendlichen ist ein erhöhtes Lp(a) mit einem erhöhten Risiko für venöse Thrombosen und Schlaganfall assoziiert [40]. Die Ergebnisse sind dennoch allenfalls als Abbildung eines durch Lipoprotein (a) generell erhöhten thrombogenen Potenzial zu erklären. Der genaue Pathomechanismus müsste in weiteren Studien geklärt werden.

Die Odds Ratios waren am 5. postoperativen Tag statistisch signifikant, und zwar 39 für eine Venöse Thrombose bei Werten unterhalb der 10. Perzentile und 0,03 ebenfalls für eine Venöse Thrombose bei Werten zwischen der 10. und 90. Perzentile. Diese Ergebnisse sind zwar untereinander nicht widersprüchlich. Bezüglich der Werte unterhalb der 10. Perzentile steht die gefundene Odds Ratio aber im Gegensatz zu der beschriebenen Eigenschaft des Parameters, allgemein ein erhöhtes thrombogenes Potenzial anzuzeigen. Passend wäre eine erniedrigte Odds Ratio unterhalb der 10. Perzentile gewesen. Dies zumal, der Cut-Off bei sehr niedrigen 2,2 mg/dl lag, wohingegen der Normbereich bei <30 mg/dl liegt. Die Kausalität konnte in dieser Studie nicht untersucht werden. Am wahrscheinlichsten ist, dass die beschriebene thrombogene Eigenschaft des Lipoprotein a, welche vor allem bei Kindern und Jugendlichen relevant zu sein scheint [40], in der künstlichen Situation einer ausgeprägten Operation mit konsekutiv ohnehin stark aktiviertem Gerinnungssystem bei ausschließlich älteren Erwachsenen keine Rolle spielt, und die gefundenen Ergebnisse statistische Artefakte sind.

Antithrombin III

Dieser Wert unterschied sich statistisch signifikant beim Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Patienten mit entfernten Transplantaten und jener ohne Transplantatentfernung (3. postoperativer Tag).

Wie schon erwähnt, ist der Antithrombin-III-Mangel ein Risikofaktor für thromboembolische Erkrankungen und tritt u.a. nach schweren Operationen auf [40]. Unsere Ergebnisse bestätigen diesen Zusammenhang für freie Transplantate im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich. Interessanterweise ließen sich in der Literatur keine Studien finden, welche ebenfalls einen entsprechenden Zusammenhang gefunden hätten, auch nicht in den erwähnten Studien von Davis [76] und Wang [77].

Protein C

Dieser Wert unterschied sich präoperativ statistisch signifikant beim Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Patienten mit entfernten Transplantaten und jener ohne Transplantatentfernung. Dieses Ergebnis könnte die erhöhte Thrombophilie-Neigung bei Protein-C-Defekten widerspiegeln [40], weil diese Lappenthrombosen und damit – versagen begünstigt.

Protein S

Bei den Odds Ratio ergab sich ein statistisch signifikantes Ergebnis im Hinblick auf eine venöse Thrombose für Werte zwischen 94 und 153 %. Dieser Bereich überlappt sich großenteils mit dem Normbereich (62-145 %). Zur Interpretation sollte man sich zunächst vor Augen führen, dass der Protein-S-Mangel in der Studie nicht auftrat (der niedrigste Wert lag bei 76 %) und allgemein eine Rarität darstellt [106]. Außerdem kam es beim Großteil der Transplantate (91%) zu keiner Revisionsbedürftigkeit. Die gefundene statistische Signifikanz der Odds Ratio drückt also am ehesten die schlichte Tatsache aus, dass ein Wert in einer Studie, in der der Großteil der Transplantate keine Revisionsbedürftigkeit erleidet, am wahrscheinlichsten im oder nahe am Normbereich liegt.

4.4 Parameter ohne statistisch signifikante Ergebnisse

4.4.1 Parameter für Allgemeinzustand sowie allgemeine Parameter für Blutgerinnung und Wundheilung

CDT

Ein etwaiger Alkoholabusus wurde in der Studie nicht dokumentiert. Der Durchschnittswert dieses Parameters lag sowohl prä- als auch postoperativ im Normbereich. Es ist bekannt, dass bei Patienten mit Alkoholabusus und erhöhtem CDT dieser Parameter eine Halbwertszeit von 16 Tagen nach Beendigung der Alkoholzufuhr aufweist [107]. Der Grund für die fehlenden statistischen Unterschiede dürfte somit am ehesten in einer zu geringen Anzahl von Patienten mit aktuellem Alkoholabusus zu suchen sein.

Faktor XIII

Hier lag der Mittelwert prä- und postoperativ im Normbereich. Grund für die fehlende statistische Signifikanz dürfte also der fehlende oder zu geringe Anteil an Patienten mit Faktor-XIII-Mangel sein. Für den präoperativen Wert, der den angeborenen Faktor-XIII-Mangel ausdrücken würde, ist dies nicht verwunderlich, weil die Inzidenz des schweren Mangels auf nur 1:3-5 Mio. geschätzt wird [108, 109]. Vermutlich ist kein Patient mit angeborenem Faktor-XIII-Mangel in die Studie eingeschlossen worden, und falls doch, hätten seine Werte die Mittelwerte nicht merklich beeinflussen können. Der postoperative Mittelwert dürfte im Normbereich gewesen sein, weil die intra- und postoperativen Blutungen entweder nicht ausgeprägt genug waren oder adäquat transfusionsmedizinisch ausgeglichen wurden. Unsere Klinik bereitet routinemäßig für etwaige Blutverluste 6 Erythrozytenkonzentrate vor, und ein Blutverlust bzw. Transfusionsbedarf im Bereich von ca. 1,5-3,3 Erythrozytenkonzentrat wird von der Literatur bestätigt [110, 111, 112].

PFA ADP

Dieser Parameter lag sowohl prä- wie postoperativ im Normbereich. Dies war bei der Epi-Variante des Testes ebenfalls so. Bei dieser ergab sich jedoch ein statistisch signifikantes Testergebnis (Kruskal-Wallis-Test der Revisionsgruppen). Wie schon erwähnt, unterscheiden sich beide Tests nur in der für die Beschichtung der Membran

verwendeten Substanz. Verfahrensbedingt ist das unterschiedliche Ergebnis dieses Testes also nicht zu erklären. Ein Testfehler, ähnlich wie bereits für die Thrombinzeit beschrieben, ist also auch hier am wahrscheinlichsten, entweder als Fehler 1. Art bezüglich der Epi-Variante, oder als Fehler 2. Art bezüglich der ADP-Variante. Im ersten Fall wäre nach hypothetischer Erkennung des Fehlers im Anschluss zu fragen, wieso statistisch signifikante Ergebnisse ausgeblieben sind, obwohl es klinisch revisionsbedürftige Komplikationen gab. Wie schon beschrieben, können die PFA-Tests Thrombozytopathien und -penien anzeigen. Angesichts der bekannten Seltenheit von Thrombozytopathien ist es viel wahrscheinlicher, dass etwaige Thrombozytopenien nicht ausgeprägt genug waren, um zu einem statistisch signifikanten Unterschied zu führen. Dies würde auch gut dazu passen, dass sich bei den Thrombozyten nur ein statistisch signifikantes Ergebnis ergab.

4.4.2 Arterielle Thrombophilieparameter

Anti- β 2-Glykoprotein 1-Antikörper

Der Durchschnittswert dieses, nur präoperativ bestimmten, Wertes lag im Normbereich. Nur ein Patient wies einen erhöhten Wert auf, also 1,7 % der Studienpopulation. Somit erklären sich die sämtlich statistisch nicht-signifikanten Ergebnisse durch den zu geringen Anteil an Patienten mit erhöhten diesbezüglichen Antikörpern, entsprechend einer niedrigen Prävalenz des Antiphospholipidsyndroms in der Gesamtbevölkerung.

Glykoprotein IA 807 C>T Polymorphismus

17 % aller Patienten wiesen einen homozygoten Polymorphismus auf, 40 % aller Patienten einen heterozygoten Status. Zusammen wiesen also mehr als die Hälfte aller Patienten genetische Veränderungen auf, die eine Thrombose begünstigen. Es hätte also nicht überrascht, wenn sich statistisch signifikante Testergebnisse gezeigt hätten. Es ist jedoch so, dass die Anwesenheit eines T-Allels nur bei Patienten jünger als 62 Jahre ein Risikofaktor für Herzinfarkt darstellt, und somit unter der Voraussetzung eines pathophysiologischen Korrelats nur für diese Patienten ein erhöhtes Transplantatthrombose-Risiko zu erwarten gewesen wäre [70]. Das Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug jedoch 62,5 Jahre. Außerdem ist bekannt, dass der heterozygote Status bei Patienten mit abgelaufenem Herzinfarkt nicht statistisch signifikant häufiger auftritt als bei Kontrollpatienten [113]. Zusammen mit dem

43%igen-Anteil an Patienten mit Wildtyp könnte somit das Ausbleiben statistisch signifikanter Testergebnissen erklärt werden.

HPA1

Hier zeigte sich in 18% der Fälle eine heterozygote Mutation und in 2 % ein Homozygoten-Status; die übrigen Patienten wiesen den Wildtyp auf. In einer türkischen Studie wurde die Verteilung bei gesunden Probanden mit 76 % Wildtyp, 23 % heterozygoter Mutation und 2 % homozygoter Mutation angegeben [114]. Die Ergebnisse beider Studien stimmen mithin gut überein. Die statistisch nicht-signifikanten Testergebnisse sind also durch die zu geringe Mutationshäufigkeit in den Studienpatienten zu erklären.

Lupusantikoagulanzen DRVVT und KCT

Angesichts eines „grenzwertigen“ Befundes bei der DRVVT, ansonsten in beiden Tests durchgehend negativen Befunden waren statistisch signifikante Testergebnisse nicht möglich. Die Prävalenz entsprechend positiver Lupus-Antikörper lag in verschiedenen Studien bei Probanden ohne vorbekannte thrombotische Erkrankungen zwischen 1,7 [115] und 5 % [116], also ebenfalls niedrig. Für ältere Menschen wird sie zwar mit bis zu 52% angegeben, wobei die Befunde jedoch meist transient, schwach positiv und klinisch bedeutungslos seien [117].

Die KCT ist dabei häufig bei jungen Frauen verlängert [118], und diese Gruppe spielte in unserer Studie keine Rolle. Das Ausbleiben positiver Befund bei diesen beiden Tests ist also dadurch zu erklären, dass unsere Patientenzahl angesichts der Seltenheit von Lupusantikörpern bei Patienten, bei denen keine thrombotische Vorerkrankungen bekannt waren, zu klein war und die Studie keine jungen Frauen enthielt.

4.4.3 Venöse Thrombophilie- bzw. Wundheilungsstörungsparameter

Prothrombin G20210A-Mutation

Die Erklärung für das Ausbleiben statistisch signifikanter Testergebnisse ist im Fehlen homozygoter und geringen Anteil (7%) heterozygoter Mutationsträger unter den Studienteilnehmern zu suchen. Die Häufigkeit in der gesunden Bevölkerung wird mit 2 %, und bei Patienten mit tiefer Bein-Venen-Thrombose mit etwa 16 % angegeben [119]. Der heterozygote Status liegt bei etwa 1,6 % [120] bis 2,5 % der gesunden

Bevölkerung und bei etwa 5-7 % bei Patienten mit tiefer Beinvenen-Thrombose vor [121]. Die Häufigkeit der homozygoten Mutation wurde bei Gesunden in einer Studie mit 0,06 % angegeben [81]. Der Wert in unserer Studie ist mithin gut vereinbar mit jenem in früheren Studien.

4.5 Kritische Diskussion der eigenen Ergebnisse

Die Transplantatverlustrate betrug 4,9 Prozent. In anderen Studien lag sie zwischen 4,5 und 8,7 % [14, 122, 11]. Somit passt unser Ergebnis gut zu diesen älteren Arbeiten.

Es wurde ein breites Spektrum an Laborparametern bestimmt, welche die Aktivität des Gerinnungssystems oder eine Wundheilungsstörung anzeigen können. Zudem sind diese Parameter in der klinischen Routine zumindest in Universitätskliniken und größeren Kliniken unproblematisch verfügbar (wo aber ein beträchtlicher Teil der entsprechenden Transplantationen durchgeführt wird). Der Untersuchungszeitraum der ersten zwei postoperativen Wochen deckt wie erwähnt sowohl nach klinischer Erfahrung als auch Literaturangaben den wahrscheinlichen Zeitraum von notwendigen Revisions-OP ab [123, 38, 124, 125, 33]. In unserer Studie lagen 64 % der Revisionsoperationen sogar in der ersten postoperativen Woche. Das gewählte Intervall von Blutentnahmen (einmal präoperativ; alle 2 Tage postoperativ) ist in der klinischen Routine unproblematisch umsetzbar und für die Patienten nicht sonderlich belastend, zumal in den ersten postoperativen Tagen oft noch zentrale venöse Zugänge vorhanden sind, über die ohne schmerzhafte Punktion Blut entnommen werden kann.

Die von uns postulierte präoperative Bestimmung von APCR, APCRR, Erythrozyten, Faktor-V-Leiden-Mutation, Faktor VIII:C, Fibrinogen, sowie vWF-Aktivität und Antigen ist im klinischen Alltag leicht umzusetzen, genauso wie die postoperative LDL-Bestimmung.

Ein *bias* zwischen den Werten Parametern und der Entscheidung zur Revisions-OP kann aufgrund der Vielzahl und damit Unübersichtlichkeit der bestimmten Parameter praktisch ausgeschlossen werden. Zudem lagen Studiendurchführung (erfolgte durch mich) und Entscheidung über Revision (erfolgte durch Chefarzt oder Oberärzte) in unterschiedlichen Händen.

Der Vorteil der Berechnung der Odds Ratio liegt darin, dass sie jeweils eine konkrete Revisionsgruppe mit konkretem Cut-off-Wert lieferten und somit direkte klinische Relevanz aufwiesen.

Die Revisionsrate unserer Studie lag bei 23 %, und damit etwas höher als in anderen Untersuchungen, wo sie zwischen 12,1 und 16,9 % lag [122, 126].

Die eingeschlossene Zahl von 57 Probanden, 14 Revisionen und 3 Lappenentfernungen ist zu gering, um alle möglicherweise klinisch relevanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen zu detektieren. Hätten wir jedoch beispielsweise jeweils 30 Probanden in jede Gruppe (Kontrolle, Blutungskomplikationen, thromboembolische Komplikationen, Wundheilungsstörungen) einschließen wollen, wären hierzu bei einer Re-OP-Rate von 23 %, welche vergleichbar mit anderen Studien ist [126], ca. 130 Probanden erforderlich gewesen, und angesichts der Seltenheit revisionsbedürftiger Wundheilungsstörungen (bei uns 3%) wären ca. 1900 Probanden erforderlich gewesen, was mit einer Studie an einer Klinik nicht möglich gewesen wäre.

Es wurden weit überwiegend Patienten mit Radialis-Transplantaten beobachtet. Es ist zumindest nicht auszuschließen, dass die Fragen der Studie anders beantwortet worden wären, wenn eine größere Anzahl der übrigen Transplantate hätte eingeschlossen werden können.

Es handelt es sich um eine monozentrische Studie, so dass nicht sicher ist, dass andere Kliniken mit anderer Zusammensetzung des Patientengutes und anderen Operateuren ähnlich Ergebnisse erhalten hätten.

Zahlreiche Werte mit signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen sind nur zu normalen Laborarbeitszeiten verfügbar. An unserer Klinik waren dies: Anti-Cardiolipin-Antikörper, APCRR, PFA Epi/ADP, Faktor VIII:C, Faktor XIII, vWF:AG/-Aktivität/-Ratio, NSE, Lp(a), APCR, Faktor-V-Leiden. Entscheidungen über Lappenrevisionen können jedoch zu jeder Zeit erforderlich sein, auch als Notfall.

Die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests bezüglich Faktor-V-Leiden und APCR sind mit Vorsicht zu bewerten. Wie sich aus Tabelle 20 ergibt, waren bei beiden Parametern in den Revisionsgruppen zu viele Erwartungswerte zu niedrig, um den Test korrekt anwenden zu können. Bezüglich der Lappenentfernung ist der Chi-Quadrat-Test nach

einer der schon beschriebenen Ansichten ebenfalls für beide Parameter nicht aussagekräftig [93], der anderen Ansicht zu Folge ist das Ergebnis verlässlich [94].

Tabelle 20: Erwartungswerte der Parameter mit statistisch signifikanten Ergebnissen im Chi-Quadrat-Test

Faktor-V-

Leiden

	Keine Kompl.	Blutung	Venöse Insuff.	Art. Thromb.	Part. Nekrose	Summe
heterozygot	2,31	0,25	0,25	0,05	0,15	3
negativ	44,69	4,75	4,75	0,95	2,85	58
Summe	47	5	5	1	3	61

	Lappen e.	Lappen n.e.	Summe
heterozygot	0,15	2,85	3
negativ	2,85	55,15	58
Summe	3	58	61

APCR

	Keine Kompl.	Blutung	Venöse Insuff.	Art. Thromb.	Part. Nekrose	Summe
grenzwertig	2,30	0,25	0,25	0,05	0,15	3
negativ	43,70	4,75	4,75	0,95	2,85	57
Summe	46	5	5	1	3	60 ¹

	Lappen e.	Lappen n.e.	Summe
grenzwertig	0,15	2,85	3
negativ	2,85	54,15	57
Summe	3	57	60 ¹

¹Nur 60 Werte, weil bei einem Patienten der Wert nicht bestimmt wurde.

Auf den ersten Blick wirkt der niedrige Anteil von definierten Odds Ratios bzw. deren Konfidenzintervall (44,5 % aller theoretisch möglichen ORs) unbefriedigend. Dies

spricht jedoch nicht gegen die entsprechende Testung, sondern spiegelt nur die Tatsache wider, dass zwei der Revisionsgruppen, nämlich „Arterielle Thrombose“ und „Teilnekrose“, zusammen nur 5% der Probanden ausmachten. Bei einem so niedrigen Anteil mussten folglich in der oben erläuterten 15-Felder-Tafel (Tabelle 17) häufig Felder leer bleiben, und die theoretisch mögliche Anzahl von Odds Ratios konnte nicht erreicht werden.

Außerdem waren angesichts von mehr als 2200 theoretisch möglichen Odds Ratios a priori nur die statistisch sehr signifikanten Ergebnisse überschaubar; und diese finden sich selten bei sehr kleinen Gruppen.

Die postoperative Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin wird von den gewählten Parametern nicht zuverlässig wiedergegeben: Die aPTT ist diesbezüglich unzuverlässig [127], und eine Anti-Faktor-Xa-Bestimmung [128] unterblieb.

Günstig wäre es gewesen einen statistischen Zusammenhang zwischen einer etwaigen postoperativen Thrombozytopenie, einem pathologischen PFA-Epi- bzw. – ADP-Wert und den Komplikationen zu untersuchen.

Es handelt sich nicht um eine interventionelle Studie, so dass sich aus den Ergebnissen unmittelbar keine Therapieänderungen ergeben.

4.6 Resultierende Fragen

Ein nächster Schritt wäre Patienten, deren laborchemisches Profil ein thrombogenes Risiko entsprechend unserer Studienergebnisse aufweist, im Rahmen einer beobachteten klinischen Studie aggressiver zu antikoagulieren, bzw. bei Patienten mit blutungsbedingten Risiken die Antikoagulation zu reduzieren.

Zukünftige Studien sollten auch eine Anti-Faktor-Xa-Bestimmung durchführen, sofern niedermolekulares Heparin gegeben wird.

Im Hinblick auf die Rolle und den Pathomechanismus von Hämoglobin bei Lappenversagen sollten weitere Studien erfolgen um herauszufinden, ob entsprechend des Ergebnisses von Mlodinow et al. eine Anämie keine Rolle beim Lappenversagen spielt oder ob die entgegenstehenden Ergebnisse von Hill et al., Clark et al. und uns zutreffen, bzw. welche noch unbekanntem zusätzlichen Faktoren die unterschiedlichen Ergebnisse erklären.

Ebenso sollte untersucht werden, ob Lipoprotein (a) tatsächlich im speziellen eine Lappenthrombose anzeigen kann und mit welchem Pathomechanismus, oder ob es lediglich ein generell erhöhtes thrombogenes Potenzial widerspiegelt.

In einer weiteren Studie könnte der Unterschied zwischen einem pathologischen PFA-Wert aufgrund von isolierter postoperativer Thrombozytopenie vs. Thrombozytenfunktionsstörung untersucht werden.

Ideal wären Ergebnisse im Sinne eines *cut-offs* gewesen, d. h., Werte von Parameter, deren Vorliegen / Abwesenheit oder Über- bzw. Unterschreiten eine Revisionsbedürftigkeit prognostizieren oder ausschließen könnten. Die betrifft wie beschrieben beispielsweise die postoperative D-Dimer-Erhöhung in Fällen ohne vs. mit transplantatrelevanten Thrombosen.

Es ist jedoch unklar, ob angesichts der Vielzahl an Faktoren, die auf den Transplantaterfolg einwirken können, solche Werte unter den bis heute bekannten und üblichen Parametern überhaupt gefunden werden könnten.

Studien zur isolierten Beantwortung, wieso konkrete Werte an einzelnen Tagen statistisch signifikante Testergebnisse im Hinblick auf bestimmte Revisionsgründe zeigten, an anderen jedoch nicht, sind unserer Meinung nach erst sinnvoll, wenn sich die jeweiligen Konstellationen in weiteren Studien bestätigt haben. So wäre auszuschließen, dass unsere Ergebnisse zufällig oder unseren konkreten Studienbedingungen geschuldet waren, ohne dass sie verallgemeinert werden können.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Radialis- <i>Flap</i> nach Präparation, vor dem Absetzen	2
Abb. 2: Skapula-Transplantat	2
Abb. 3: Latissimus-dorsi-Transplantat nach Anastomose	3
Abb. 4: Akromiopektorallappen, hier in der Variante des medial gestielten Deltapektorallappens	5
Abb. 5: Bild Pectoralis-major- <i>Flap</i>	7
Abb. 6: Zeitstrahl der Untersuchungen	40
Abb. 7: Klinischer Verlauf der Transplantate	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die bestimmten Blutparameter	25
Tabelle 2: Nur präoperativ durchgeführte Analysen	38
Tabelle 3: An allen 6 Terminen durchgeführte Analysen.....	39
Tabelle 4: Demographie der Studienpopulation	42
Tabelle 5: Verwendete Transplantate	43
Tabelle 6: Signifikante Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests der Revisionsgruppen....	45
Tabelle 7: Signifikante Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests der entfernten und nicht-entfernten Transplantate	46
Tabelle 8: Statistisch signifikante Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests der entfernten und nicht-entfernten Transplantate	47
Tabelle 9: Variable-Ereignis-Kombinationen mit starkem Hinweis auf einen Zusammenhang im Chi-Quadrat-Test	49
Tabelle 10: Übersicht Odds Ratios	51
Tabelle 11: Auf 99%-Konfidenzniveau statistisch signifikante Odds Ratios.....	51
Tabelle 12: Parameter ohne statistisch signifikantes Testergebnis.....	57
Tabelle 13: Statistisch signifikante Unterschiede der Blutparameter in der Revisionsgruppe.....	58
Tabelle 14: Statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich der Gruppe der entfernten Transplantate.....	60
Tabelle 15: Odds Ratios: Cut-Offs außerhalb der Normbereichs.....	63
Tabelle 16: Vorschlag Blutentnahmeschema	65
Tabelle 17: Beispiele 15-Feldertafel.....	67
Tabelle 18: Zusammenlegung zur 4-Feldertafel.....	68
Tabelle 19: aPTT: Auf 99%-Konfidenzniveau statistisch signifikante Odds Ratios.....	69
Tabelle 20: Erwartungswerte der Parameter mit statistisch signifikanten Ergebnissen im Chi-Quadrat-Test	88

Literatur- und Quellenverzeichnis

- [1] Podack ER, Kolb WP, Müller-Eberhard HJ (1977). The SC5b-7 complex: formation, isolation, properties, and subunit composition. *J Immunol* 119(6):2024-9.
- [2] Nakamizo M, Yokoshima K, Toshiaki Y (2004). Use of free flaps for reconstruction in head and neck surgery: a retrospective study of 182 cases. *Auris Nasus Larynx* 31:269-73.
- [3] Smit JM, Zeebregts CJ, Acosta R, Werker PM (2010). Advancements in free flap monitoring in the last decade: a critical review. *Plast Reconstr Surg*. 125(1):177-85.
- [4] Boots F, Keiner S (2005). Gestielte und freie Lappen zur Rekonstruktion des Kopf-Hals-Bereiches. *HNO* 53(4):316-24.
- [5] Geishauser M, Schwarz M (1995). Freie mikrovaskuläre und axiale gestielte Lappen. Bern-Göttingen-Toronto-Seattle: Huber.
- [6] Wolff KD, Hölzle F (2011). Raising of Microvascular Flaps. Second Edition. Heidelberg-Dordrecht-London-New York: Springer.
- [7] Universitätsklinikum Düsseldorf Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie. CUMULUS(R)-/IMS(R)-Datenbank.
- [8] Barron JN, Emmett AJ (1965). Subcutaneous pedicle flaps. *Br J Plast Surg* 18:51-78.
- [9] Howaldt HP, Schmelzeisen R (2002). Einführung in die MKG-Chirurgie. München-Jena: Urban & Fischer Verlag, 2002.
- [10] Romano A, Sbordone C, Iaconetta G, Friscia M, Califano L (2003). The pectoralis major myocutaneous pedicled flap: a refined surgical technique. *J Craniofac Surg* 24(4):e330-4.

- [11] Mücke T, Rau A, Weitz J, Ljubic A, Rohleder N, Wolff KD, Mitchell DA, Kesting MR (2012). Influence of irradiation and oncologic surgery on head and neck microsurgical reconstructions. *Oral Onc* 48(4):367-71.
- [12] Kim HK, Park B, Bae TH, Kim WS (2011). Comparative study of the postoperative complications of microvascular surgery in elderly and young patients. *J Reconstr Microsurg* 27:219-24.
- [13] Gardiner MD, Nanchahal J (2010). Strategies to ensure success of microvascular free tissue transfer. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 63(9):e665-73.
- [14] Kruse AL, Bredell MG, Lübbers HT, Jacobsen C, Grätz KW, Obwegeser JA (2011). Clinical reliability of radial forearm free-flap procedure in reconstructive head and neck surgery. *J Craniofac Surg* 22(3):822-5.
- [15] Selber J, Angel Soto-Miranda M, Liu J, Robb G (2012). The survival curve: factors impacting the outcome of free flap take-backs. *Plast Reconstr Surg* 130(1):105-13.
- [16] Frederick JW, Sweeny L, Carroll WR, Peters GE, Rosenthal EL (2013). Outcomes in head and neck reconstruction by surgical site and donor site. *The Laryngoscope* 123:1612-7.
- [17] Fujiki M, Miyamoto S, Sakuraba M, Nagamatsu S, Hayashi R (2013). A comparison of perioperative complications following transfer of fibular and scapular flaps for immediate mandibular reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 66:372-5.
- [18] Lidman D, Rollin KD (1981). Evaluation of clinical microvascular anastomoses--reasons for failure. *Ann Plast Surg* 6(3):615-23.
- [19] Gerressen M, Pastaschek CI, Riediger D, Hilgers RD, Hölzle F, Noroozi N, Ghassemi A (2013). Microsurgical Free Flap Reconstructions of Head and Neck Region in 406 Cases: A 13-Year Experience. *J Oral Maxillofac Surg* 71(3):628-35.

- [20] Glass GG, Jagdeep N (2012). Why haematomas cause flap failure: An evidence-based paradigm. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 65(7):903-10.
- [21] Baumann I, Greschniok A, Bootz F, Kaiserling E (1996). [Free transplanted, microvascular reanastomosed forearm flap for reconstruction of the mouth cavity and oropharynx. Clinical and morphologic findings with special reference to reinnervation]. *HNO* 44(11):616-23.
- [22] Chaine A, Pitak-Arnop P, Hivelin M, Dhanuthai K, Bertrand JC, Bertolus C (2009). Postoperative complications of fibular free flaps in mandibular reconstruction: an analysis of 25 consecutive cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 108(4):488-95.
- [23] Lutz B, Wei FC, Chang SC, Yang KH, Chen IH (1999). Donor site morbidity after suprafascial elevation of the radial forearm flap: a prospective study in 95 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg* 103(1):132-7.
- [24] Genden EM, Rinaldo A, Suárez C, Wie WI, Bradley PJ, Ferlito A (2004). Complications of free flap transfers for head and neck reconstruction following cancer resection. *Oral onc* 40(10):979-84.
- [25] Grant CA, Dempsey GA, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED, Rogers SN (2007). APACHE II scoring for the prediction of immediate surgical complications in head and neck cancer patients. *Plast Reconstr Surg* 119(6):1751-8.
- [26] Lindau RH, Detwiller K, Wax MK (2013). Buried free flaps in head and neck surgery: outcome analysis. *Head & neck* 35(10):1468-70.
- [27] Chen KT, Mardini S, Chuang DC, Lin CH, Cheng MH, Lin YT, Huang WC, Tsao CK, Wei FC (2007). Timing of presentation of the first signs of vascular compromise dictates the salvage outcome of free flap transfers. *Plast Reconstr Surg* 120(1):187-95.
- [28] Garg S, Deschler D (2013). Saving a free flap with close clinical postoperative monitoring. *JAAPA* 26(1):47-9.

- [29] Hwang JH, Mun GH (2012). An evolution of communication in postoperative free flap monitoring: using a smartphone and mobile messenger application. *Plast Reconstr Surg* 130(1):125-9.
- [30] Reynoso R, Espinosa A, Mendoza M, Clifton J (1997). The arterialized antebrachial skin flap for hand reconstruction. *J Reconstr Microsurg* 13(04):267-75.
- [31] Schumacher H (2011). Dermographism improves clinical monitoring of free flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 64(1):141.
- [32] Giunta R, Geisweid A, Feller AM (2001). Clinical classification of free-flap perfusion complications. *J Reconstr Microsurg* 17(05):341-6.
- [33] Khouri RK, Shaw WW (1992). Monitoring of Free Flaps with Surface-Temperature Recordings: Is It Reliable? *Plast Reconstr Surg* 89(3):495-9.
- [34] LEA Medizintechnik GmbH, LEA, <http://www.lea.de/deu/indexd.html>, Zugriff am 22.01.2016.
- [35] Kraemer R, Lorenzen J, Knobloch K, Papst S, Kabbani M, Koennecker S, Vogt PM (2011). Free flap microcirculatory monitoring correlates to free flap temperature assessment. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 64(10):1353-8.
- [36] Knobloch K, Tomaszek S, Lichtenberg A, Karc M, Haverich A (2006). Long-term palmar microcirculation after radial artery harvesting: an observational study. *Ann Thorac Surg* 81(5):1700-7.
- [37] Amarteifio E, Weber MA, Wormsbecher S, Demirel S, Krakowski-Roosen H, Jöres A, Braun S, Delorme S, Böckler D, Kauczor HU, Krix M (2011). Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound for Assessment of Skeletal Muscle Microcirculation in Peripheral Arterial Disease. *Investigative radiology* 46(8):504-8.
- [38] Chao AH, Meyerson J, Povoski SP, Kocak E (2013). A review of devices used in the monitoring of microvascular free tissue transfers. *Expert Rev Med Devices*

10(5):649-60.

- [39] Tenorio X, Mahajan AL, Wettstein R, Harder Y, Pawlovski M, Pittet B (2009). Early detection of flap failure using a new thermographic device. *J Surg Res* 151(1):15-21.
- [40] Thomas L (Hrsg) (2012). Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. Bd. 1. Frankfurt/Main: TH-Books-Verlags-Gesellschaft.
- [41] Thomas L (Hrsg.) (2012). Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. Bd. 2. Frankfurt/Main: TH-Books-Verlagsgesellschaft.
- [42] McKinzie BP, Worrall CL, Simpson KN, Couillard DJ, Leon SM (2010). Impact of elevated per cent carbohydrate-deficient transferrin at hospital admission on outcomes in trauma patients. *Am Surg* 5:492-6.
- [43] Lukas PS, Neugebauer A, Schnyder S, Biasiutti FD, Krummenacher R, Ferrari ML, von Känel R (2012). Depressive symptoms, perceived social support, and prothrombotic measures in patients with venous thromboembolism. *Thromb Res* 139(3):374-80.
- [44] Olsson EH, Svartling N, Asko-Seljavaara S, Lassila R (2011). Activation of coagulation and fibrinolysis in microsurgical reconstructions in the lower extremities. *Br J Plast Surg* 54(7):597-603.
- [45] Abdel Gader AG, Al Momen AK, Alhaider A, Brooks MB, Catalfamo JL, Al Haidary AA, Hussain MF (2013). Clotting factor VIII (FVIII) and thrombin generation in camel plasma: A comparative study with humans. *Can J Vet Res* 77(2):150-7.
- [46] Dimitrov JD, Christophe OD, Kang J, Repessé Y, Delignat S, Kaveri SV, Lacroix-Desmazes S (2012). Thermodynamic analysis of the interaction of factor VIII with von Willebrand factor. *Biochemistry* 51(20):4108-16.

- [47] Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR (1995). Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 345(8943):152-5.
- [48] Davison SP, Kessler CM, Attar AA (2009). Microvascular free flap failure caused by unrecognized hypercoagulability. *Plast Reconstr Surg* 124(2):490-5.
- [49] Muszbek L, Berczky Z, Bagoly Z, Komáromi I, Katona E (2011). Factor XIII: A coagulation factor with multiple plasmatic and cellular functions. *Physiol Rev* 91(3):931-72.
- [50] Sørensen B, Larsen OH, Rea CJ, Tang M, Foley JH, Fenger-Eriksen C (2012). Fibrinogen as a Hemostatic Agent. *Hemost* 38(3):268-73.
- [51] Koster T (1994). Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms--the Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 71(6):719-22.
- [52] Mlodinow A, Ver Halen JP, Rambachan A, Gaido J, Kim JY (2013). Anemia is not a predictor of free flap failure: A review of NSQIP data. *Microsurgery* 33(6):432-438.
- [53] Hill JB, Patel A, Del Corral GA, Sexton KW, Ehrenfeld JM, Guillamondegui OD, Shack RB (2012). Preoperative anemia predicts thrombosis and free flap failure in microvascular reconstruction. *Ann Plast Surg* 69(4):364-7.
- [54] Clark JR, McCluskey SA, Hall F, Lipa J, Neligan P, Brown D, Irish J, Gullane P, Gilbert R (2007). Predictors of morbidity following free flap reconstruction for cancer of the head and neck. *Head & neck* 29(12):1090-101.
- [55] Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A (2014). Rethinking the diagnostic criteria of polycythemia vera. *Leukemia* 28(6):1191-5.
- [56] Ghazali N, Collyer JC, Tighe JV (2013). Hemimandibulectomy and vascularized fibula flap in bisphosphonate-induced mandibular osteonecrosis with polycythaemia rubra vera. *Int J Oral Maxillofac Surg* 42(1):120-3.

- [57] Valappil AV, Chaudhary NV, Praveenkumar R, Gopalakrishnan B, Girija AS (2012). Low cholesterol as a risk factor for primary intracerebral hemorrhage: A case-control study. *Ann Indian Acad Neurol* 15(1):19.
- [58] Milani TAP, Rodrigues L, Chiatton C, Luz JG (2012). Changes in complete blood count in patients with surgically treated facial fractures. *J Craniofac Surg Bd.* 23(6):e587-91.
- [59] Borzini P, Lazzaro A, Mazzucco L (1999). Evaluation of the hemostatic function of stored platelet concentrates using the platelet function analyzer (PFA-100). *Haematologica* 84(12):1104-9.
- [60] Rand ML, Leung R, Packham MA (2003). Platelet function assays. *Transfus Apher Sci* 28:207-17.
- [61] Favalaro EJ (2001). Utility of the PFA-100® for assessing bleeding disorders and monitoring therapy: a review of analytical variables, benefits and limitations. *Haemophilia* 7(2):170-9.
- [62] Flanders MM, Crist R, Rodgers GM (2003). Comparison of five thrombin time reagents. *Clin Chem* 49(1):169-72.
- [63] Mirzabeigi MN, Wang T, Kovach SJ, Taylor JA, Serletti JM, Wu LC (2012). Free Flap Take-Back following Postoperative Microvascular Compromise: Predicting Salvage versus Failure. *Plast Reconstr Surg* 130(3):579-89.
- [64] Cho EH, Garcia RM, Pien I, Kuchibhatla M, Levinson H, Erdmann D, Levin LS, Hollenbeck ST (2015). Vascular considerations in foot and ankle free tissue transfer: Analysis of 231 free flaps. *Microsurgery* 36(4):276-83.
- [65] Lasne D, Dex C, Dautzenberg MD, Cherqaoui Z, Monge F, Aouba A (2012). Screening for von Willebrand disease: contribution of an automated assay for von Willebrand factor activity. *Haemophilia* 18(3):e158-63.
- [66] Müller C, Schlichtiger A, Balling G, Steigerwald U, Lupp PB, Thaler M (2010). Standardized antigen preparation to achieve comparability of anti-β₂-glycoprotein

I assays. *Thrombosis Research* 126(2):e102-9.

- [67] Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, Testa S, Marongiu F, Bison E, Denas G, Banzato A, Padayattil Jose S, Iliceto S (2010). Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 8(2):237-42.
- [68] Sallai KK, Nagy E, Bodó I, Mohl A, Gergely P (2007). Thrombosis risk in systemic lupus erythematosus: the role of thrombophilic risk factors. *Scand J Rheumatol* 36(3):198-205.
- [69] Ostojic L, Zelenika D, Zotz RB, Sucker C, Ostojic Z, Loncar R (2007). Platelet Receptor HPA-1 Polymorphism of α IIb β 3 and 807 C/T Polymorphism of α 2 β 1 and Buerger's Disease. *Angiology* 58(2):169-74.
- [70] Santoso S, Kunicki TJ, Kroll H, Haberbosch W, Gardemann A (1999). Association of the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism with nonfatal myocardial infarction in younger patients. *Blood* 93(8):2449-53.
- [71] Roest M, Sixma JJ, Wu YP, Ijsseldijk MJ, Tempelman M, Slootweg PJ, de Groot PG, van Zanten GH (2000). Platelet adhesion to collagen in healthy volunteers is influenced by variation of both α 2 β 1 density and von Willebrand factor. *Blood* 96(4):1433-7.
- [72] Kunicki TJ (2001). The role of platelet collagen receptor (glycoprotein Ia/IIa; integrin α 2 β 1) polymorphisms in thrombotic disease. *Curr Opin Hematol* 8(5):277-85.
- [73] Curtis BR (2008). Genotyping for human platelet alloantigen polymorphisms: applications in the diagnosis of alloimmune platelet disorders. *Semin Thromb Hemost* 34(6):539-48.
- [74] Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briët E, Vandenbroucke JP, Bertina RM (1993). Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 342(8886):1503-6.

- [75] Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H et al. (1994). Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369:64-7.
- [76] Davis MR, Shell DH 4th, Marques M, Long JN (2009). Free flap failure secondary to dual thrombophilia. *Microsurgery* 29(1):62-5.
- [77] Wang TY, Serletti JM, Cuker A, McGrath J, Low DW, Kovach SJ, Wu LC (2012). Free tissue transfer in the hypercoagulable patient: a review of 58 flaps. *Plast Reconstr Surg* 129(2):443-53.
- [78] Kenet G, Lütkehoff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L (2010). Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates. *Circulation* 121(16):1838-47.
- [79] Ayala C, Blackwell KE (1999). Protein C deficiency in microvascular head and neck reconstruction. *The Laryngoscope* 109(2):259-65.
- [80] Julovi SM, Xue M, Dervish S, Sambrook PM, March L, Jackson CJ (2011). Protease activated receptor-2 mediates activated protein C-induced cutaneous wound healing via inhibition of p38. *Am J Pathol* 179(5):2233-42.
- [81] Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP (1999). G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation* 99(8):999-1004.
- [82] Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 382(9896):951-62.
- [83] Lee SY, Park HS, Kim DJ, Han JH, Kim SM, Cho GJ, Kim DY, Kwon HS, Kim SR, Lee CB, Oh SJ, Park CY, Yoo HJ (2007). Appropriate waist circumference cutoff points for central obesity in Korean adults. *Diabetes Research and Clinical Practice* 75:72-80.

- [84] Flegal KM, Shepherd JA, Looker AC, Graubard BI, Borrud LG, Ogden CL, Harris TB, Everhar JE, Schenker N (2009). Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. *Am J Clin Nutr* 89:500-8.
- [85] Eggers KM, Jaffe AS, Lind L, Venge P, Lindahl B (2009). Value of Cardiac Troponin I Cutoff Concentrations below the 99th Percentile for Clinical Decision-Making. *Clinical Chemistry* 55(1):85-92.
- [86] Ressing M, Blettner M, Klug SJ (2010). Auswertung epidemiologischer Studien Teil 11 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl Int* 107(11):187-92.
- [87] Lenhard W, Lenhard LA, Berechnung von Effektstärken. <https://www.psychometrica.de/effektstaerke.html>, Zugriff am 04.12.2016.
- [88] Handschel J, Burghardt S, Naujoks C, Kübler NR, Giers G (2013). Parameters predicting complications in flap surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 115(5):589-94.
- [89] McKight PE, Najab J (2010). Kruskal-Wallis Test. *Corsini Encyclopedia of Psychology*.
- [90] Rédei GP (2008). Kruskal-Wallis Test. *Encyclopedia of Genetics, Genomics, Proteomics and Informatics* 1067-8.
- [91] Vargha A, Delaney HD (1998). The Kruskal-Wallis test and stochastic homogeneity. *Journal of Educational and Behavioral Statistics* 23(2):170-92.
- [92] d Prel JB, Röhrig B, Hommel G, M. Blettner M (2010). Auswahl statistischer Testverfahren - Teil 12 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl Int* 107(19):343-8.
- [93] Sauerbrei W, Blettner M (2009). Interpretation der Ergebnisse von 2×2-Tafeln. *Dtsch Arztebl Int* 2009 106(48):795-800.
- [94] Camilli G, Hopkins KD (1978). Applicability of chi-square to 2× 2 contingency

tables with small expected cell frequencies. *Psychological Bulletin* 85(1):163.

- [95] Chen H, Cohen P, Chen S (2010). How Big is a Big Odds Ratio? Interpreting the Magnitudes of Odds Ratios in Epidemiological Studies. *Communications in statistics. Simulation and computation*. 39(4):860-4.
- [96] Hölzle F, Wolff KD, Mohr C (2008). Reconstructive Oral and Maxillofacial Surgery. *Dtsch Arztebl Int* 105(47):815-22.
- [97] Tripodi A, Chantarangkul V, Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM (2004). A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism. *Blood* 104(12):3631-4.
- [98] Chee YL, Greaves M (2003). Role of coagulation testing in predicting bleeding risk. *Hematol J*. 4(6):373-8.
- [99] Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats, (Hrsg.) (2014). Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014. Köln:Deutscher Ärzte-Verlag.
- [100] Brook JG, Aviram M (1988). Platelet lipoprotein interactions. *Semin Thromb Hemost* 3:258-65.
- [101] Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators (1997). The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 3:153-62.
- [102] Rauch U, Osende JI, Fuster V, Badimon JJ, Fayad Z, Chesebro JH (2001). Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med* 3:224-38.
- [103] Chabok SY, Moghadam AD, Saneei Z, Amlashi FG, Leili DK, Amiri ZM (2012). Neuron-specific enolase and S100BB as outcome predictors in severe diffuse axonal injury. *J Trauma Acute Care Surg* 6:1654-7.

- [104] Victor A, Elsässer A, Hommel G, Blettner M (2010). Wie bewertet man die p-Wert-Flut? Hinweise zum Umgang mit dem multiplen Testen – Teil 10 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl Int* 107(4):50-6.
- [105] Handschin AE, Guggenheim M, Calcagni M, Künzi W, Giovanoli P (2010). Factor V Leiden mutation and thrombotic occlusion of microsurgical anastomosis after free TRAM flap. *Clin Appl Thromb Hemost* 2:199-203.
- [106] Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, Islam SI, Tait RC (2001). A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *Br J Haematol* 113(3):636-41.
- [107] Behrens U, Worner TM, Lieber CS (1988). Changes in Carbohydrate-Deficient Transferrin Levels after Alcohol Withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 12(4):539-44.
- [108] Hsieh L, Nugent D (1998). Factor XIII deficiency. *Haemophilia* 14(6):1190-1200.
- [109] Gootenberg JE (1998). Factor concentrates for the treatment of factor XIII deficiency. *Curr Opin Hematol* 5(6):372-5.
- [110] Girod DA, McCulloch TM, Tsue TT, Weymuller EJ (1995). Risk factors for complications in clean-contaminated head and neck surgical procedures. *Head Neck* 17(1):7-13.
- [111] Hidalgo DA, Rekow A (1995). A review of 60 consecutive fibula free flap mandible reconstructions. *Plast Reconstr Surg* 3:585-96.
- [112] Karakida K, Aoki T, Ota Y, Otsuru M, Takahashi M, Sakamoto H, Miyasaka M (2010). Analysis of risk factors for surgical-site infections in 276 oral cancer surgeries with microvascular free-flap reconstructions at a single university hospital. *J Infect Chemother* 5:334-9.
- [113] Moshfegh K, Wuillemin WA, Redondo M, Lämmle B, Beer JH, Liechti-Gallati S, Meyer BJ (1999). Association of two silent polymorphisms of platelet glycoprotein Ia/Ia receptor with risk of myocardial infarction: a case-control

- study. *The Lancet* 353(9150):351-4.
- [114] Erten et al. (2015). Prevalence of Thrombophilic Mutations in Ischemic Stroke Patients in Isparta, Turkey. *TJN* 21(2).
- [115] Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, Sciarra A, Perrotti A, Olivieri M, Zaccari G, Gandolfo GM, Galli M, et al. (1994). Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 84(12):4203-8.
- [116] Muñoz-Rodríguez FJ, Reverter JC, Font J, Tàssies D, Cervera R, Espinosa G, Carmona F, Balasch J, Ordinas A, Ingelmo M (2000). Prevalence and clinical significance of antiprothrombin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus or with primary antiphospholipid syndrome. *Haematologica* 85(6):632-7.
- [117] Finazzi G (2001). The epidemiology of the antiphospholipid syndrome: who is at risk? *Curr Rheumatol Rep* 3(4):271-6.
- [118] Shi W, Krilis SA, Chong BH, Gordon S, Chesterman CN (1990). Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. *Aust N Z J Med* 20(3):231-6.
- [119] Cattaneo M, Chantarangkul V, Taioli E, Santos JH, Tagliabue L (1999). The G20210A mutation of the prothrombin gene in patients with previous first episodes of deep-vein thrombosis: prevalence and association with factor V G1691A, methylenetetrahydrofolate reductase C677T and plasma prothrombin levels. *Thromb Res* 93(1):1-8.
- [120] Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Psaty BM, Raghunathan TE, Vos HL (1997). A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 90(5):1747-50.
- [121] De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Casorelli I, Rossi E, Molinari M, Servidei S, Tonali PA, Leone G (1998). Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood* 91(10):3562-

5.

- [122] Pohlenz P, Klatt J, Schön G, Blessmann M, Li L, Schmelzle R (2012). Microvascular free flaps in head and neck surgery: complications and outcome of 1000 flaps. *Int J Oral Maxillofac Surg* Bd. 41(6), pp. 739-43, 2012.
- [123] Salgado CJ, Smith A, Kim S, Higgins J, Behnam A, Herrera HR, Serletti JM (2002). Effects of late loss of arterial inflow on free flap survival. *J Reconstr Microsurg* 18(07):579-84.
- [124] Ashjian P, Chen CM, Pusic A, Disa JJ, Cordeiro PG, Mehrara BJ (2007). The effect of postoperative anticoagulation on microvascular thrombosis. *Ann Plast Surg* 59(7):36-40.
- [125] Kroll SS, Schusterman MA, Reece GP, Miller MJ, Evans GR, Robb GL, Baldwin BJ (1996). Timing of pedicle thrombosis and flap loss after free-tissue transfer. *Plastic and reconstructive surgery* 98(7):1230-3.
- [126] Kucur C, Durmus K, Uysal IO, Old M, Agrawal A, Arshad H, Teknos TN, Ozer E (2016). Management of complications and compromised free flaps following major head and neck surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 273(1):209-13.
- [127] Bounameaux H, De Moerloose P (2004). Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? No. *J Thromb Haemost* 2(4):551-4.
- [128] Hirsh J, Raschke R (2004). Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* Bd. 3_suppl:188S-203S.

Probandeninformationen und –einwilligungen

Probandeninformation und –einwilligung zur Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie mit dem Titel:

Untersuchungen zum Zusammentreffen von thrombophilen Dispositionen und pathologischen Veränderungen von laborchemischen Gerinnungswerten mit thrombembolischen Komplikationen und Wundheilungsstörungen bei Patienten nach gefäßgestieltem, autogenem Gewebetransplantat oder autogenem mikrochirurgischem Transplantat zur Defektdeckung im Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich

Daten des Probanden / der Probandin:

Name

Vorname

Geburtsdatum

Geburtsort

Klinik für Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. Dr. Norbert R. Kübler
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Studienleitung: PD Dr. med. Dr. med. dent. J. Handschel

Tel.: 0211-81-16721

Fax: 0211-81-19172

handschel@med.uni-duesseldorf.de

in Zusammenarbeit mit dem

Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. med. Rüdiger E. Scharf, F.A.H.A.
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Studienleitung: PD Dr. rer. nat. Dr. med. Günther Giers

Tel.: +49 (0) 211- 8 11 85 56

Fax: +49 (0) 211- 8 11 62 21

guenther.giers@med.uni-duesseldorf.de

Sehr geehrte(r) Herr/Frau ,

die Kliniken und Institute der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf führen neben der Patientenbehandlung und Lehre auch wissenschaftliche Untersuchungen durch.

Wir möchten Sie heute fragen, ob Sie an einer Studie teilnehmen würden.

Hintergrund

Bei Ihnen ist eine Operation geplant, bei der zunächst krankes Gewebe entfernt werden soll. Der dabei entstandene Defekt soll durch an anderer Stelle entnommenes, zusammenhängendes Körpergewebe verschlossen werden und das ursprüngliche Gewebe ersetzt werden.

Mögliche Komplikationen eines solchen Eingriffes sind zum Beispiel, dass in der Zeit nach der Operation das verpflanzte Gewebe nicht einheilt oder es zu einem Blutgerinnsel kommt.

Wir untersuchen, ob sich Anzeichen für diese Komplikationen in Blutproben des Patienten finden lassen.

Mit den Ergebnissen dieser Studie und weiterer Forschung könnten zukünftig evtl. solche Komplikationen früher als heute erkannt und mit besserem Ergebnis behandelt werden.

Ablauf

An einer Studie teilnehmende Menschen bezeichnet man wissenschaftlich als „Probanden“.

In unserer Studie wird bei den Probanden in einem Zeitraum von 2 Wochen an insgesamt 6 Terminen vor und nach der Operation Blut entnommen. Diese Blutentnahmen erfolgen im Rahmen Ihrer routinemäßigen Behandlung. Die Proben werden entweder aus einem Venenverweilkatheter entnommen oder durch neue Punktion eines Blutgefäßes gewonnen. Die Blutentnahme dauert jeweils wenige Minuten.

Insgesamt werden im Verlauf der Studie 151 ml Blut zusätzlich entnommen.

Diese Menge wird vom Körper innerhalb kurzer Zeit ersetzt.

Die Proben werden dann in Laboren der Universität analysiert und mit möglichen Komplikationen verglichen.

Datenschutz

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

1) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, erhoben, in Papierform oder auf elektronischen Datenträgern in der Klinik für Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie sowie dem Institut für

Hämostaseologie und Transfusionsmedizin, beide Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf aufgezeichnet und gespeichert werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) an wissenschaftliche Zeitschriften weitergegeben und für wissenschaftliche Veröffentlichungen und Vorträge verwendet werden.

2) Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung in die Aufzeichnung, Speicherung und Verwendung meiner Daten jederzeit widerrufen kann. Bei einem Widerruf werden meine Daten unverzüglich gelöscht.

3) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie 10 Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit dem nicht gesetzliche, satzungsgemäße oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Freiwilligkeit der Teilnahme

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig.

Patienten, die nicht an der Studie teilnehmen möchten, werden in unserer Klinik genauso gut behandelt wie Studienteilnehmer.

Sie können ohne Angabe von Gründen die Teilnahme ablehnen oder zwischendurch abbrechen oder nach der letzten Blutentnahme der Verarbeitung oder Veröffentlichung Ihrer Ergebnisse widersprechen.

Vor, während, und nach der Studie stehen Ihnen die Studienleitung und von ihr beauftragte Personen für Fragen jederzeit zur Verfügung.

Einwilligung des Probanden / der Probandin zur oben beschriebenen Studie

Zur Teilnahme an dieser Studie ist Ihre schriftliche Einwilligung nötig.

Hiermit bestätige ich durch Herrn / Frau

im Auftrag der Studienleitung über meine geplante Teilnahme an der beschriebenen wissenschaftliche Studie aufgeklärt worden zu sein und meiner Teilnahme sowie der im Rahmen dieser Studie notwendigen Erhebung, Verarbeitung und Speicherung meiner persönlichen Daten zuzustimmen. Ich wurde über meine Datenschutzrechte informiert.

Mir ist bekannt

- wie die Studie ablaufen soll

- dass meine Teilnahme freiwillig ist und jederzeit ohne Angabe von Gründen von mir abgebrochen werden kann

- dass meine medizinische Behandlung genauso sorgfältig und gewissenhaft erfolgen wird, wenn ich an der Studie nicht teilnehmen möchte oder die Teilnahme abbreche.

- dass ich mich bei Fragen jederzeit an die Studienleitung und von ihr beauftragte Personen wenden kann.

- Ich verzichte auf die Übermittlung der Ergebnisse der Studie an mich.

Folgende Fragen wurden mir außerdem beantwortet:

Ein Exemplar dieser Probandenaufklärung- und –einwilligung habe ich zum Verbleib erhalten.

Düsseldorf, Datum Unterschrift des Probanden

Düsseldorf, Datum Unterschrift der aufklärenden Person

Redaktion: Stefan Burghardt, Arzt und Zahnarzt
Stefan.Burghardt@med.uni-duesseldorf.de

Lektorat durch die Studienleitung

Diese Probandenaufklärung und –einwilligung umfasst 4 Seiten.

Probandenaufklärung und – einwilligung über molekulargenetische Untersuchungen: siehe Anhang

Anmerkung hierzu: Auf Seite 1 werden folgende Kästchen angekreuzt: „Faktor V G1691 A“, „Faktor II G2021 0A“, „GPIa C807T“, „HPA1 Pla“.

Auf Seite 2 werden die Kästchen angekreuzt, die der Patient wünscht.

Auftrag zur molekularen Hämostaseologie und Hämotherapie



Auftrag zur Molekularen Hämostaseologie und Hämotherapie Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin Universitätsklinikum Düsseldorf	
Patientendaten (ggf. Aufkleber)	Bitte einsenden an:
Name, Vorname _____ geb. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Strasse _____ m <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/> PLZ _____ Ort _____ Datum der Blutabnahme: _____ (5 ml EDTA Blut)	
<input type="checkbox"/> GKV Patient <input type="checkbox"/> Selbstzahler <input type="checkbox"/> GOÄ Rechnung an Einsender <input type="checkbox"/> Forschung nach Rücksprache	
Fragestellung <input type="checkbox"/> Thrombophilie <input type="checkbox"/> Hämochromatose <input type="checkbox"/> Arzneimittelstoffwechsel	<input type="checkbox"/> Hämophilie <input type="checkbox"/> myeloproliferatives Syndrom <input type="checkbox"/> Blutgruppen _____ (sonstiges)
Klinische Informationen _____ _____ _____	
Untersuchungsauftrag (bitte ankreuzen) Bitte klinische Information / Laborwerte beifügen	
<input type="checkbox"/> Faktor V G1691 A <input type="checkbox"/> Faktor II G20210A <input type="checkbox"/> MTHFR C677T <input type="checkbox"/> PAI-1 4G/5G <input type="checkbox"/> PAI-844 <input type="checkbox"/> GPIa C807T <input type="checkbox"/> GPIb VNTR <input type="checkbox"/> GPIb-IX-V Kozak <input type="checkbox"/> GP VI <input type="checkbox"/> HPA 1 (PL ^A) <input type="checkbox"/> HPA 2 (Ko, Sib) <input type="checkbox"/> HPA 3 (Bak, Lek) <input type="checkbox"/> HPA 4 (Yuk, Pen) <input type="checkbox"/> HPA 5 (Br) <input type="checkbox"/> HPA 6 (Ca, Tu) <input type="checkbox"/> HPA 7 (Mo) <input type="checkbox"/> HPA 8 (Sr) <input type="checkbox"/> HPA 15 (Gov) <input type="checkbox"/> Jak2-Mutation <input type="checkbox"/> HFE C282Y <input type="checkbox"/> HFE H63D <input type="checkbox"/> HFE S65C	<input type="checkbox"/> Fibrinogen-gamma 10034T <input type="checkbox"/> Faktor XIII 34Val <input type="checkbox"/> Thrombospondin <input type="checkbox"/> von-Willebrand-Faktor Y256I <input type="checkbox"/> tPA <input type="checkbox"/> TAFI (C1542G) <input type="checkbox"/> TAFI (Alu147Thr) <input type="checkbox"/> G-Protein <input type="checkbox"/> Östrogen-Rezeptor <input type="checkbox"/> CYP2C9*2 <input type="checkbox"/> CYP2C9*3 <input type="checkbox"/> VKORC1 _____ (sonstiges) <input type="checkbox"/> Blutgruppen AB0 <input type="checkbox"/> Rhesus D,C,E <input type="checkbox"/> Rhesus partial D <input type="checkbox"/> Rhesus weak D <input type="checkbox"/> Rhesus D zygoty _____ (sonstiges) <input type="checkbox"/> ApoE <input type="checkbox"/> APO-B100 (C9774T) <input type="checkbox"/> APO-B100 (G9775A)
Aufklärung und Einverständnis gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG) erforderlich (s. Rückseite)	
Name des anfordernden Arztes (bitte in Druckbuchstaben) _____	
Ort, Datum _____	Unterschrift des Arztes _____
Stempel	

V20100305

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst allen teilnehmenden Patient*Innen.

Den Betreuern Prof. Dr. Dr. Giers und Prof. Dr. Dr. Handschel möchte ich für das Angebot zur Durchführung der Arbeit sowie die Unterstützung bei der Präsentation der Ergebnisse auf dem Doktorandenkongress danken.

Ich danke außerdem Prof. Dr. Dr. Handschel für die Betreuung mit SPSS und Prof. Dr. Dr. Giers für die sehr schnelle und gute Korrektur der Dissertation.

Abschließend danke ich meinem Kollegen und Freund Dr. med. Lutz Alswede für die wissenschaftliche Diskussion und viele gute Anregungen.

