

Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität  
eingereicht von Prof. Dr. med. Dr. med. dent. J. Rustemeyer

Vor- und Nachteile der Heparinapplikation nach  
mikrovaskulär-anastomosierten Transplantaten in der  
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Dr. med. Christian Helmut Peter Kühn

aus

Bergisch Gladbach

Göttingen 2016

Die vorliegende Dissertation wurde in Bremen im Zeitraum von April 2012 bis Mai 2015 unter Betreuung von Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Jan Rustemeyer angefertigt.

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. Jan Rustemeyer
2. Berichterstatterin:	PD Dr. Frauke Czepluch
3. Berichterstatter:	PD Dr. Gunther Felmerer

Datum der mündlichen Prüfung: 07.11.2016

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel

"Vor- und Nachteile der Heparinapplikation nach  
mikrovaskulär-anastomosierten Transplantaten in der  
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie"

eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir  
angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 18.10.2016

.....

(Unterschrift)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Problematik.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Transplantate.....</b>	<b>2</b>
1.2.1 Freies Radialis-Transplantat .....	2
1.2.2 ALT-Lappen.....	3
1.2.3 Latissimus-Transplantat .....	4
1.2.4 Freier lateraler Oberarmlappen .....	5
1.2.5 Gracilislappen.....	5
1.2.6 Pectoralis-Major-Transplantat .....	5
<b>1.3 Mikrovaskuläre Knochentransplantate .....</b>	<b>6</b>
1.3.1 Fibula-Transplantat .....	7
1.3.2 Beckenkammtransplantat.....	8
<b>1.4 Hämostase und Hämostasehemmung .....</b>	<b>9</b>
1.4.1 Thrombozytenaggregationshemmer .....	9
1.4.2 Antikoagulantien .....	10
<b>1.5 Fibrinolytika .....</b>	<b>13</b>
<b>1.6 Kolloidale Plasmaersatzmittel .....</b>	<b>13</b>
<b>1.7 Zielsetzung der Arbeit.....</b>	<b>14</b>
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 Datengrundlage .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2 Untersuchungszeitraum.....</b>	<b>15</b>
<b>2.3 Präoperatives Management .....</b>	<b>16</b>
<b>2.4 Operation .....</b>	<b>16</b>
<b>2.5 Postoperatives Management .....</b>	<b>18</b>
<b>2.6 Untersuchungskriterien der Studie .....</b>	<b>19</b>
2.6.1 ASA-Klassifikation .....	19
2.6.2 Alter, Geschlecht, Operationsindikation .....	20
2.6.3 Relevante Nebenerkrankung (Komorbidität) und Risikofaktoren.....	20
2.6.4 Transplantate .....	21
2.6.5 Postoperative Heparingabe.....	21
2.6.6 Postoperative aPTT- Werte.....	23
2.6.7 Nachblutung .....	23
2.6.8 Lappenbeurteilung.....	24
<b>2.7 Statistische Methoden.....</b>	<b>24</b>

---

<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>25</b>
<b>3.1 Deskriptive Ergebnisse</b> .....	<b>25</b>
3.1.1 Epidemiologische Faktoren: Alter und Geschlecht .....	25
3.1.2 Operationsindikation .....	25
3.1.3 TNM- Klassifikation .....	26
3.1.4 Relevante Nebenerkrankung (Komorbidität) und Risikofaktoren .....	27
3.1.5 Weitere Risikofaktoren (Tumorthherapie) .....	27
3.1.6 ASA-Klassifikation .....	28
3.1.7 Transplantate .....	29
3.1.8 Überleben des Patienten / der Transplantate .....	30
3.1.9 Postoperative Heparinabgabe .....	31
<b>3.2 Analyse von Zusammenhängen</b> .....	<b>32</b>
3.2.1 Zusammenhang zwischen Lappenart und dem Ergebnis .....	33
3.2.2 Zusammenhang zwischen OP Indikation und dem Ergebnis .....	33
3.2.3 Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und dem Ergebnis .....	34
3.2.4 Der Zusammenhang zwischen der ASA-Klassifikation und dem Ergebnis .....	35
3.2.5 Zusammenhang von vorausgegangener Tumorthherapie und dem Ergebnis .....	36
3.2.6 Zusammenhang von allgemeinen Risikofaktoren / Komorbiditäten und dem Ergebnis .....	38
3.2.7 Zusammenhang zwischen aPTT- Klassen und dem Ergebnis .....	39
3.2.8 Zusammenhang zwischen Nachblutung und der aPTT Verteilung .....	40
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>42</b>
4.1 Vorteile von Heparin .....	42
4.2 Nachteile von Heparin .....	43
4.3 Folgerung für die Anwendung von Heparin .....	43
4.4 Einflussfaktoren auf das Transplantatüberleben .....	46
<b>5 Zusammenfassung</b> .....	<b>50</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>51</b>

## Abkürzungsverzeichnis

3 D	=	dreidimensional
A.	=	<i>Arteria</i>
aPTT	=	<i>activated partial thromboplastin time</i>
ASA	=	American Society of Anesthesiologists
ASS	=	Acetylsalicylsäure
AWMF	=	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CAD	=	<i>computer-aided design</i>
CAM	=	<i>computer-aided manufacturing</i>
COPD	=	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
EDV	=	Elektronische Daten- Verarbeitung
et al.	=	<i>et alii</i>
HIT	=	Heparin- induzierte Thrombozytopenie
I.E.	=	Internationale Einheiten
M.	=	<i>Musculus</i>
pAVK	=	periphere arterielle Verschluss-Krankheit
RPM	=	<i>rapid prototype modelling</i>

# 1 Einleitung

Ein wichtiges, etabliertes Verfahren zur Defektdeckung von größeren Arealen in der Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie ist die mikrovaskulär-anastomosierte Transplantatchirurgie (Cannady et al. 2014, Kessler et al. 2013). Die entstandenen Defekte können durch unterschiedliche Art und Weise entstanden sein, die häufig durch Resektionen von Tumoren, durch Osteonekrosen des Kiefers oder durch Unfälle entstehen (Cannady et al. 2014). Das Ziel der mikrovaskulär-anastomosierten Transplantatchirurgie ist eine adäquate funktionelle und ästhetische Rekonstruktion, damit verbunden ist eine Verbesserung der Lebensqualität des Patienten (Mueller et al. 2014, Schliephake und Jamil 2002).

## 1.1 Problematik

Das Einwachsen beziehungsweise Einheilen von mikrovaskulär-anastomosierten Transplantaten stellt insofern eine Problematik dar, dass auf der einen Seite das Transplantat ausreichend durchblutet wird und nicht thrombosiert und auf der anderen Seite, dass es nicht zu einer Einblutung in das Transplantat kommt. In beiden Fällen kann es zum Verlust des Transplantates kommen (Eley et al. 2013).

Zur Vermeidung einer Thrombose in den Transplantatgefäßen kommen Heparine zum Einsatz, die die Hämostase hemmen. Durch die Hemmung der Hämostase besteht eine erhöhte Blutungsgefahr (Pan et al. 2014).

## 1.2 Transplantate

Die Transplantate werden auch Lappen genannt. Es handelt sich hierbei um einen mobilisierten Gewebeverband, der von einem gesunden Körperteil entnommen und zur Deckung des Defektes benutzt wird.

Ein Transplantat kann sowohl aus Haut, Muskel als auch Knochen bestehen. Eine Kombination der verschiedenen Gewebearten ist auch möglich. Kleinere Defekte können mittels regional verschieblichen Lappen gedeckt werden. Bei Defekten, die größer als 6 cm sind, kommen freie Transplantate zum Einsatz (Nocini et al. 2000).

Es besteht auch die Möglichkeit, mehrere Transplantate bei einem operativen Eingriff oder in mehreren Eingriffen bei einem Patienten vorzunehmen (Hanasono et al. 2014). Bei komplexen Defekten kann eine Vorgehensweise in mehreren Eingriffen notwendig sein, um ein optimales Ergebnis zu erreichen (Schliephake 2000).

Es gibt viele Möglichkeiten zur Entnahme von freien Transplantaten.

Die hier vorgestellten freien mikrochirurgisch-anastomosierten Transplantate finden in unserem Kollektiv Verwendung.

### 1.2.1 Freies Radialis-Transplantat

Das freie Radialis-Transplantat ist ein fasziokutanes Transplantat vom volaren Unterarm. Der erste beschriebene Gewebettransfer fand 1978 statt (Yang et al. 1981).

Der Radialislappen, bestehend aus Haut und Faszie, zeichnet sich durch seine Modellierbarkeit, geringe Schichtdicke, eine technisch einfache Entnahme aus dem Unterarm und seinen kaliberstarken Gefäßstiel von 2-3 mm und eine Gefäßstiellänge von bis zu 20 cm aus. Das Indikationsspektrum ist gegeben bei flachen, intraoralen Schleimhautdefekten, wie z. B. Mundboden, Zunge, weicher Gaumen, Wange, Gebiete, in denen mobiles Gewebe wichtig ist, Gaumendefekte, bei denen eine Knochenunterstützung nicht wichtig ist, Lippen



oder Lippenteilrekonstruktionen, wobei die Sehne des M. palmaris longus für Lippenunterstützung verwendet werden kann. Es besteht die Möglichkeit, den Lappen gleichzeitig zu Eingriffen im Kopf- Hals- Bereich zu heben. Er ist der am häufigsten genutzte mikrovaskuläre Lappen in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Hölzle et al. 2008 und Kruse Gujer et al. 2013).

Präoperativ wird ein Allen-Test durchgeführt, der die weitere Versorgung der Hand durch die A. ulnaris evaluiert.

Die Komplikationsrate für das Einheilen des Radialislappens im Kopf- Hals- Bereich liegt bei 8,1 % (Afridi 2009).

Der entstandene Defekt im Bereich des Unterarms wird meistens mit Spalthaut oder Vollhaut gedeckt. Kleinere Gewebeentnahmen lassen sich primär verschließen. Durch die Defektdeckung mittels Hauttransplantation am Unterarm kann es zu funktionellen Einschränkungen durch Narbenbildung kommen. Wundheilungsstörungen treten am Unterarm bei Hauttransplantation mit einer Häufigkeit von 30 bis 50 % auf. Die Wundheilungsstörungen sind durch das für ein Spalthauttransplantat ungünstige Wundbett verursacht. Auch ästhetische Einschränkungen sind zu beachten (Bardsley et al. 1990, Elliot et al. 1988, Hölzle et al. 2008).

### 1.2.2 ALT-Lappen

Der ALT-Lappen - auch freier anterolaterale Oberschenkel-Lappen - ist ein fasziokutanes Transplantat. Das Gewebe befindet sich zwischen dem medialen Rand des M. rectus femoris und dem lateralen Rand des M. vastus lateralis (Wei et al. 2002 und Kruse Gujer et al. 2013). Die arterielle Versorgung des ALT-Lappens erfolgt meistens durch den Ramus descendens der Arteria circumflexa femoris laterales. Hieraus gehen die für den Gefäßstil erforderlichen Perforansgefäße ab. Eine anatomische Normvariante besteht darin, dass die Perforatoren aus dem Ramus transversus der Arteria circumflexa femoris laterales abgehen. Der ALT-Lappen ist wegen seiner dünnen und gut modellierbaren Struktur ein umfangreich einsetzbares

Transplantat mit geringer Entnahmemorbidität und guten Erfolgsraten. Größere Defekte können mit dem ALT-Lappen gedeckt werden. Den ALT-Lappen sehen einige Autoren als Alternative zum Radialislappen (Wei et al. 2002, Hölzle et al. 2008, Kühn et al. 2015).

### 1.2.3 Latissimus-Transplantat

Den ersten Latissimuslappen beschrieb Tansini im Jahr 1896 und ist somit wahrscheinlich das älteste myocutane Transplantat (Tansini 1896). Die A. thoracodorsalis speist hauptsächlich den M. latissimus dorsi. Die Durchblutung des mediodistalen Muskelanteils erfolgt über die segmentalen Interkostalarterien. Die venöse Drainage erfolgt über zwei begleitende Venen der A. thoracodorsalis, die sich fast immer zu einer größeren V. thoracodorsalis verbinden. Die A. thoracodorsalis splittet sich intramuskulär in zwei bis drei Äste auf. Dies ist für die Lappengestaltung insofern von Relevanz, als jeder dieser Abgänge in der Lage ist, ein autonomes Transplantat mit Blut zu versorgen, so dass die Möglichkeit besteht, ein mehrteiliges Transplantat an einem Gefäßstiel zu gewinnen (Baudet et al. 1976).

Als myokutaner Lappen kommt er hauptsächlich zur Rekonstruktion bei großflächigen und voluminösen Weichteildefekten im Kopf-Hals-Bereich zum Einsatz (Fisher 1986).

Nervenschädigungen im Bereich des Plexus brachialis und Muskelatrophie nach erfolgter Latissimus-dorsi-Transplantation werden beschrieben (Zhou et al. 2002).

Das Latissimus-Transplantat ist ein robustes Transplantat. Der Zugang über die Achselhöhle vermindert das Risiko einer Läsion im Bereich des Plexus brachialis (Leckenby et al. 2015).

#### 1.2.4 Freier lateraler Oberarmlappen

Song et al. schrieben 1982 als erste Autoren über mikrochirurgische Transplantate vom lateralen Oberarm. Die intraorale Anwendung zur Rekonstruktion fand erstmals 1989 statt. Dieser septokutane, eher dünne Lappen kommt an der lateralen Seite des Oberarmes zur Hebung und ist an den Endästen der A. profunda brachii gestielt (Song et al. 1982 und Matloub et al. 1989). Einsatzgebiete sind insbesondere die partielle oder totale Zungenrekonstruktion oder Defektdeckungen, aber auch andere Regionen der Mundhöhle, wenn tiefgreifende, ausgedehnte Resektionen vorgenommen werden müssen. Die Anastomosierung gestaltet sich anspruchsvoll (Hölzle et al. 2008).

#### 1.2.5 Gracilislappen

Harii et al. beschrieben im Jahr 1976 die Wiederherstellung eines Gesichtes mit einem Transplantat aus dem M.gracilis. Die Indikation für ein Gracilislappen wird in der Rekonstruktion von langjährigen Gesichtslähmungen gesehen. Auch zur Rekonstruktion der Orbita nach Exenteratio orbitae wird der Gracilislappen nach neusten Erkenntnissen eingesetzt (Nicoli et al. 2015).

#### 1.2.6 Pectoralis-Major-Transplantat

Die erste Pectoralis-Major-Transplantation als myokutaner Lappen in der Kopf-Hals-Chirurgie beschrieb im Jahr 1979 Ariyan (Ariyan 1979).

Der Pectoralis-Major-Lappen, der früher als „Arbeitspferd“ bei der Rekonstruktion galt, wurde häufig modifiziert und kommt nach ausgedehnten Resektionen von Malignomen im Kopf-Hals-Bereich mit Neck Dissection zur Verwendung. Das Transplantat gestaltet sich vielseitig als Ersatz der Cutis nach großen Defekten im Bereich des Halses, des Gesichtes und des Schädels. Auch für große Schleimhautdefekte oder Rekonstruktionen im

Bereich des zervikalen Ösophagus, des Hypo- und Oropharynx und intraoral und sogar zum partiellen Unterkieferersatz durch eine Rippe kann der Pectoralis-Major Lappen zur kombinierter Versorgung von Haut- und Schleimhautdefekten zum Einsatz kommen. Das Transplantat wird sowohl als reiner Muskel-, als auch als myokutaner und osteomyokutaner Lappen verwendet. Die Versorgung mit Blut des Lappenareals wird vorwiegend über die Arteria thoracoacromialis und über deren gleichnamige Vene gespeist. (Piekos 2007, Kruse Gujer et al. 2013 und Tang et al. 2012).

Heutzutage wird dieser Lappen nur noch verwendet bei Patienten, die nicht für einen freien Gewebetransfer geeignet sind, oder der Defekt sich im Bereich des Larynx befindet. Der Pectoralis-Major-Lappen wird als freier oder auch als gestielter Lappen gehoben (Kruse Gujer et al. 2013).

Ein Vorteil ist bei der gestielten Version des Pectoralis-Major-Lappens, dass keine Mikrogefäßanastomose notwendig ist. Dadurch bedingt ist eine geringere Anzahl an Nekrosen im Vergleich zu freien Transplantaten und eine Protektion der großen Halsgefäße. Nachteilig sind seine schlechte Modellierbarkeit und seine Neigung zu Stenosen und Fisteln bei Hypopharynxrekonstruktionen (Piekos 2007).

### **1.3 Mikrovaskuläre Knochentransplantate**

Bei größeren Defekten mit Knochenbeteiligung besteht auch die Möglichkeit neben Weichgewebe Knochen zu transplantieren.

Die Auswahlkriterien nach Reuther und Kübler (1999) für mikrovaskuläre Knochentransplantate sind:

- Qualität des Knochengewebes
- Quantität des Knochengewebes
- Form des Knochengewebes
- Länge des Gefäßstiels
- Morbidität der Spenderregion

Falls eine simultane Weichteilrekonstruktion erforderlich ist:

- Variabilität des oder der mitverpflanzten Weichteillappen(s)
- Volumen des oder der mitverpflanzten Weichteillappen(s)

Bei Knochentransplantaten besteht zusätzlich die Möglichkeit, dentale ossäre Implantate zu inserieren, die eine zuverlässige Basis für die Zahnersatzherstellung darstellen (Schliephake et al. 1999).

### 1.3.1 Fibula-Transplantat

Der erste Unterkieferersatz durch eine autologe Fibula wurde erstmal im Jahr 1989 transplantiert (Hidalgo 1989).

Das Fibulatransplantat hat eine Reihe von Vorteilen in der Rekonstruktion im Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich. Die Fibula kommt anatomisch im Querschnitt gesehen einem atrophischen Unterkiefer gleich und kommt daher zur Rekonstruktion im Unterkiefer zum Einsatz. Wegen der geringen Höhe des Wadenbeins besteht die Möglichkeit, den Knochen doppelt (*double barrel fibula flap*) übereinander im Unterkiefer einzusetzen (Horiuchi et al. 1995, Shen et al. 2013, Thome 2008 und Wang et al. 2015), auch zur Rekonstruktion des Oberkiefers findet die Fibula Verwendung (Lemon et al. 1996 und Rustemeyer et al. 2014b).

Bei einem erwachsenen Menschen besteht die Möglichkeit das Transplantat bis zu einer Länge von 20 bis 25 Zentimetern dem Wadenbein zu entnehmen. Diese Länge kann notwendig sein, um langstreckige Rekonstruktionen vorzunehmen (Reuther und Kübler 1999).

Als reines Knochentransplantat und auch in Kombination mit einer oder zwei Hautinseln findet die Fibula Verwendung zur Rekonstruktion. Daher ist es möglich, Defekte des Unterkiefers, die die gesamte Länge betreffen und zusätzlich größere Weichgewebsdefekte aufweisen, mit einem mikrovaskulären Fibulatransplantat zu rekonstruieren (Wolff und Hölzle 2005).

Zur operativen Vorbereitung ist es sinnvoll, eine bildgebende Diagnostik der arteriellen Blutgefäße im Bereich des Unterschenkels durchzuführen, da bei mehr als einem Prozent der Bevölkerung die A. peronea beziehungsweise die A. fibularis das einzige versorgende Gefäß für den gesamten Unterschenkel darstellt. Ist dies der Fall besteht keine Möglichkeit für den mikrochirurgischen Fibulatransfer (Reuther und Kübler 1999).

Präoperativ kann auf der Basis der radiologischen dreidimensionalen (3D) Diagnostik, mittels computergestützter Software, eine virtuelle Planung der Rekonstruktion des Kiefers vorgenommen werden. CAD (computer-aided design) ist die Bezeichnung/ Abkürzung für das Konstruieren mittels EDV. Auf der Basis der virtuellen Planung besteht die Möglichkeit, mittels „rapid prototype modelling“ (RPM) individuelle Schablonen herzustellen. Diese Schablonen dienen zur modellierenden Osteotomie des Transplantates.

Die CAD/ CAM (computer-aided manufacturing) - Technik ermöglicht eine genaue Rekonstruktion der anatomischen Form und Reposition der angrenzenden Strukturen (Loberg et al. 2014, Rustemeyer et al. 2014a). Durch diese Technik wird sowohl die Operationszeit, als auch die Ischämiezeit des Transplantates verkürzt (Sieira Gil et al. 2015).

### 1.3.2 Beckenkammtransplantat

Das Beckenkammtransplantat wird ebenso wie das Fibulatransplantat sowohl als rein ossäres, osseo-muskuläres als auch osteomyokutanes Transplantat verwendet. Der Gefäßstiel kann sowohl aus der Arteria und Vena circumflexa ilium superficialis als auch aus der Arteria und Vena circumflexa ilium profunda bestehen. Häufiger werden die Gefäße aus der Tiefe verwendet (Taylor et al. 1979). Geeignete Bereiche für eine mikrochirurgisch- anastomosierte Transplantation sind etwa 14 - 16 cm des anterioren Anteils der Crista iliaca und etwa 4 cm des kranialen Anteils des Os ilium. Von den Muskelansätzen der Crista iliaca aus lassen sich Muskelanteile für die Transplantation gewinnen (Schmelzle et al. 1986).

Ein Vorteil gegenüber anderen mikrovaskulären, össären Transplantaten ist beim Beckenkamm sein großzügiges Knochenangebot und seine individuelle Modellierbarkeit. Verwendung findet das Beckenkammtransplantat zur Wiederherstellung von Mandibula und Maxilla sowie Os zygomaticum und Orbita. Die Spina iliaca anterior superior wird als Kieferwinkel verwendet.

Nach der Operation sind die häufigsten Komplikationen Schmerzen an der Entnahmestelle, Hernienbildung und Sensibilitätsstörungen am lateralen Oberschenkel (Hölzle et al. 2008 und Kruse Gujer et al. 2013).

Auch bei der Transplantation von Beckenkamm ist eine CAD- unterstützte Operation möglich. Nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft ist das Fibulatransplantat im Gegensatz zum Beckenkammtransplantat in der Rekonstruktion genauer (Modabber et al. 2014).

## **1.4 Hämostase und Hämostasehemmung**

Die Hämostase bezeichnet den essentiellen Prozess, der bei Verletzungen der Blutgefäße die entstehenden Blutungen zum Sistieren bringt. Um die Hämostase zu hemmen damit keine Thrombosen entstehen, kommen zwei Wirkstoffgruppen zum Einsatz. Es handelt sich um Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien.

### **1.4.1 Thrombozytenaggregationshemmer**

Die Hemmung der Thrombozytenaggregation ist durch ASS (Acetylsalicylsäure), ADP (Adenosindiphosphat)- Hemmer (Clopidogrel und Ticlopidin) und Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban) möglich (Perzborn et al. 2007, Luxembourg et al. 2007).

Die Gabe von ASS zur gerinnungsprophylaktischen Therapie bei Lappentransplantation ist mit einer höheren Komplikationsrate assoziiert (Lighthall et al. 2013).

Clopidogrel zeigt eine Senkung der Thromboserate im Tierversuch bei mikrochirurgischen Eingriffen. Die Thromboseraten betragen 7, 9% bzw. 19% in den beiden Studien (Nayak und Deschler 2005, Moore und Deschler 2007).

Unter dem Suchbegriff „Free-tissue transfer“ unter [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com) liegen zu den Wirkstoffen Abciximab und Eptifibatid noch keine Studien vor (Stand 26.05.2015).

Tirofiban in Kombination mit Aspirin und Heparin zeigte im Tierversuchmodell nach mikrochirurgischer Anastomosierung eine Durchgängigkeit von 100% nach 120 Minuten. Eine Hämatomrate von 10 % ließ sich feststellen (Chung et al. 2007).

#### 1.4.2 Antikoagulantien

Als Antikoagulantien stehen Heparine und Heparinoide, Vitamin-K Antagonisten und direkte Thrombininhibitoren zur Verfügung.

##### 1.4.2.1 Heparine

Im Jahr 1916 gelang es einen körpereigenen Stoff aus Hundeleber zu isolieren. Dieser erwies sich als gerinnungshemmende Substanz und wurde Heparin (Leber = Hepar [griech.]) genannt (Enke 2007).

Heparin ist eines der ältesten Medikamente zur antikoagulativen Behandlung. Nach Wallmichrath et al. ist die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin bewährt und hat eine breite klinische Anwendung zur Prophylaxe und Therapie von venösen Thrombosen in der Mikrochirurgie (Wallmichrath et al. 2014). Pan et al. (2014) sehen die Effektivität von Heparinen und den Nutzen im Hinblick auf die Überlebensrate der Transplantate in der Mikrochirurgie trotzdem als ungewiss.



Neuste Forschungen streben die Synthetisierung von Heparin an.

Bei Heparin wird zwischen hochmolekularem (unfraktioniertem) Heparin und niedermolekularem (fraktioniertem) Heparin unterschieden. Das zur medikamentösen Anwendung hergestellte Heparin wird zur Zeit aus Schweinedarmmukosa oder Rinderlunge gewonnen und auch als unfraktioniertes Heparin bezeichnet. Durch alkalische Depolymerisation lässt sich aus hochmolekularem Heparin niedermolekulares Heparin gewinnen (Hirsh 1998, Lord und Whitelock 2014).

### Hochmolekulares Heparin

Hochmolekulares Heparin ist chemisch ein Glykosaminoglykan. Die antikoagulative Wirkung entsteht dadurch, dass Heparin sich an das im Blut zirkulierende Antithrombin III bindet, welches die aktivierten Gerinnungsfaktoren Thrombin und Faktor Xa hemmt.

Heparin kann nicht im Magen- Darm- Trakt resorbiert werden und ist nur bei Parenteralgabe wirksam. Die Dosis von Heparin wird in Internationalen Einheiten (IE) angegeben. Eine Einheit ist definiert als die Verhinderung der Gerinnung von 1 ml citrathaltigem Plasma nach Zugabe von  $\text{CaCl}_2$  bei  $37^\circ\text{C}$  über 60 Minuten. (Hirsh et al.1998, Aktories et al. 2010)

Die antikoagulative Wirkung von hochmolekularem Heparin wird anhand der Gerinnungszeit des Blutes erfasst. Laborparametrisch wird die Wirkung von hochmolekularem Heparin durch die „activated partial thromboplastin time“ (aPTT) gemessen (Hirsh et al.1998).

Hochmolekulares Heparin kann durch Protaminsulfat antagonisiert werden.

Häufigste Nebenwirkung der hochdosierten Antikoagulation mit hochmolekularem Heparin sind Blutungen aus der Operationswunde. Blutungen können auch an anderen Körperregionen auftreten.

Seltene Nebenwirkungen, wie großflächigen Haarausfall, krampfartige abdominelle Beschwerden, lokaler Juckreiz oder lokale allergische Reaktionen, können auftreten. Eine weitere seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkung ist

die heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT). Unterschieden wird zwischen der heparininduzierten Thrombozytopenie Typ I und Typ II. Der Typ I beinhaltet einen Abfall der Thrombozyten ohne thromboembolische Komplikation. Obwohl Heparin zur Thromboembolieprophylaxe und Therapie verwendet wird kommt es beim HIT Typ II paradoxer Weise zu einer venöser oder arterieller Thrombose oder Verbrauchskoagulopathie. Die Thrombose kann dann auch im Gefäßstiel des Transplantates auftreten was zur Nekrose des Lappens führt (Harenberg et al. 1997).

### Niedermolekulares Heparin

Durch die kurzkettige Struktur besitzt niedermolekulares Heparin eine längere Wirkdauer (ca. 2 - 4 Stunden nach intravenöser Injektion, 4 - 6 Stunden nach subkutaner Injektion) im Gegensatz zum hochmolekularen Heparin, wo die Wirkungsdauer 5 -15 Minuten dauert.

Die niedermolekularen Heparine zeigen eine überwiegende Anti- Xa-Wirkung und verlängern die aPTT - wenn überhaupt - nur im geringen Maße. Die Thrombozytenfunktion wird im Gegensatz zu hochmolekularem Heparin nur unwesentlich beeinflusst, ein fibrinolytischer Effekt, über t-Pa (tissue plasminogen activator), soll beim niedermolekularen Heparin existieren. Die Nebenwirkungen von niedermolekularem Heparin weisen fast das gleiche Spektrum wie bei hochmolekularem Heparin auf (Harenberg et al. 1997).

Lokale Applikation von niedermolekularem Heparin in die Transplantatregion kommt in der Mikrochirurgie auch schon mit Erfolg zum Einsatz (Pérez et al. 2014).

#### 1.4.2.2 Cumarine

Cumarine und deren Derivate kommen bei der mikrovaskulär-anastomosierten Transplantatchirurgie aufgrund Ihrer langen Reaktionszeit nicht zum Einsatz. Unter dem Begriff „phenprocoumon“ zusammen mit dem Suchbegriff „Free-

tissue transfer“ ließen sich auch unter [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com) keine Studien finden (Stand 26.05.2015).

#### 1.4.2.3 Apixaban, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban

Für “neue orale antikoagulative Substanzen“ (NOAK) sind die Wirkstoffe Apixaban, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban zu verstehen. Rivaroxaban mit dem Handelsnamen Xarelto® ist ein direkter Faktor Xa-Inhibitor und wird zur Therapie von thromboembolischen Ereignissen bei Erwachsenen eingesetzt. Desweiteren nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen zur Thromboembolieprophylaxe (Eriksson et al. 2008, Lassen et al. 2008 und Perzborn et al. 2007).

Unter dem Suchbegriff „Free-tissue transfer“ unter [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com) liegen zu den Wirkstoffen Rivaroxaban, Apixaban und Dabigatranetexilat noch keine Studien vor (Stand 26.05.2015).

## 1.5 Fibrinolytika

Um einen entstandenen Thrombus wieder aufzulösen werden Fibrinolytika eingesetzt. Diese Substanzen aktivieren Plasminogen. Im Bereich der Lappenchirurgie löst nach einer Thrombose der Transplantatfeeder eine Injektion von Fibrinolytika die Thrombose auf. Die Durchblutung des Lappen erfolgt wieder (D'Arpa et al. 2005).

## 1.6 Kolloidale Plasmaersatzmittel

Über längere Zeit kamen kolloidale Plasmaersatzmittel in der Mikrochirurgie als postoperatives antithrombotisches Mittel zum Einsatz.

Nach den neusten Empfehlungen sollte die Anwendung von kolloidalen Plasmaersatzmitteln vermieden werden („level of evidence 1b“) (Jayaprasad et al. 2013 und Motakef et al. 2015).

## 1.7 Zielsetzung der Arbeit

In dieser Studie wird evaluiert, welchen Einfluss eine postoperative systemische Heparinisierung von Patienten auf das Überleben von mikrovaskulären Transplantat hat.

Insbesondere soll der Zusammenhang zwischen dem postoperative Ergebnis und

- der Lappenart
- der Operationsindikation
- des Alters des Patienten
- der präoperativen ASA-Klassifikation (*American Society of Anesthesiologists*)
- der vorausgegangenen Tumortherapie
- der allgemeinen Risikofaktoren / Komorbiditäten
- der aPTT- Einstellung

geklärt werden.

Darüber hinaus soll festgestellt werden, wie hoch die Rate einer interventionsbedürftigen postoperativen Nachblutung bei Patienten mit einer postoperativen Heparinisierung bei einer signifikanten Erhöhung der Nachblutungsart ist.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Datengrundlage**

Die erhobenen Daten, die der Statistik zu Grunde liegen, stammen aus den Operationsprotokollen, den ambulanten und stationären Krankenakten. Bei den stationären Akten handelt es sich um digitalisierte Akten, die in den Programmen SAP C 21 und C 22 und Peagasos<sup>®</sup> 6 in der Version 6.3.10 dokumentiert und einsehbar sind. Die Laborwerte sind ebenfalls digitalisiert gespeichert und stehen im Programm IXserv Version 4.19 zur Verfügung.

### **2.2 Untersuchungszeitraum**

In der Zeit vom Anfang Februar 2012 bis Ende Februar 2015 erfolgten in Abteilung für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie und Plastische Operationen im Klinikum Bremen Mitte 100 mikrovaskulär-anastomosierte Transplantationen. Die Nachbeobachtungszeit erstreckte sich vom Operationszeitpunkt bis zum Ende des stationären Aufenthaltes in der Klinik. Dieser lag bei 31,6 Tagen im Mittelwert und 29 Tagen im Median.

Gestielte Fernlappenplastiken, wie das Pectoralis- Major- Transplantat und der gestielte Latissimuslappen, kamen in diesen Zeitraum auch 10 mal zur Anwendung, wurden aber von der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt, da keine mikrovaskuläre Anastomosierung durchgeführt wurde.

## 2.3 Präoperatives Management

Vor einer Operation wurden alle Patienten in der Abteilung für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie und Plastische Operationen im Klinikum Bremen Mitte computertomographisch (CT) untersucht. Tumorpatienten erhielten außerdem noch eine Staging- Untersuchung. Bei intraoralen Tumoren wird bei diesen Patienten meistens noch neben den bildgebenden Verfahren auch eine Panendoskopie durchgeführt. Die Pandendoskopie ist ein endoskopisches Kombinationsuntersuchungsverfahren und stellt nahezu alle Oberflächen der oberen Atem- und Speisewege dar. Zur Erhebung des präoperativen Status der Gefäße bei Patienten mit Fibulatransplantaten erfolgt zusätzlich eine CTA (computertomographische Angiographie) der unteren Extremitäten.

Bei computergestützten Operationen (CAD/CAM) (vom englischen: *computer-aided design* / vom englischen: *computer-aided manufacturing*) werden die gewonnenen Daten aus den Computertomographien verwendet zur virtuellen Planung und Herstellung von individuellen Schablonen (*cutting guides*) und Modellen (Abbildung 1-4).

## 2.4 Operation

Die Operationen führen in der Regel zwei Teams im so genannten „two team approach“ durch. Ein Team operiert die Defektstelle und das andere Team hebt den Lappen. Zu Beginn der Operation wird die arterielle Gefäßstruktur in der Lappenregion dopplersonographisch gesucht und mit einem speziellen Signierstift markiert.

Nach erfolgter Präparation des Defektes und des Lappens erfolgt unter Anwendung eines Operationsmikroskopes die Gefäßanastomose. Im Anschluss daran kommt der Wundverschluss in beiden Operationsgebieten, bei großen Defekten der Entnahmestelle noch eine Spalthauttransplantation.



Abbildung 1 : Virtuelle Planung einer Schnittschablone „cutting guide“

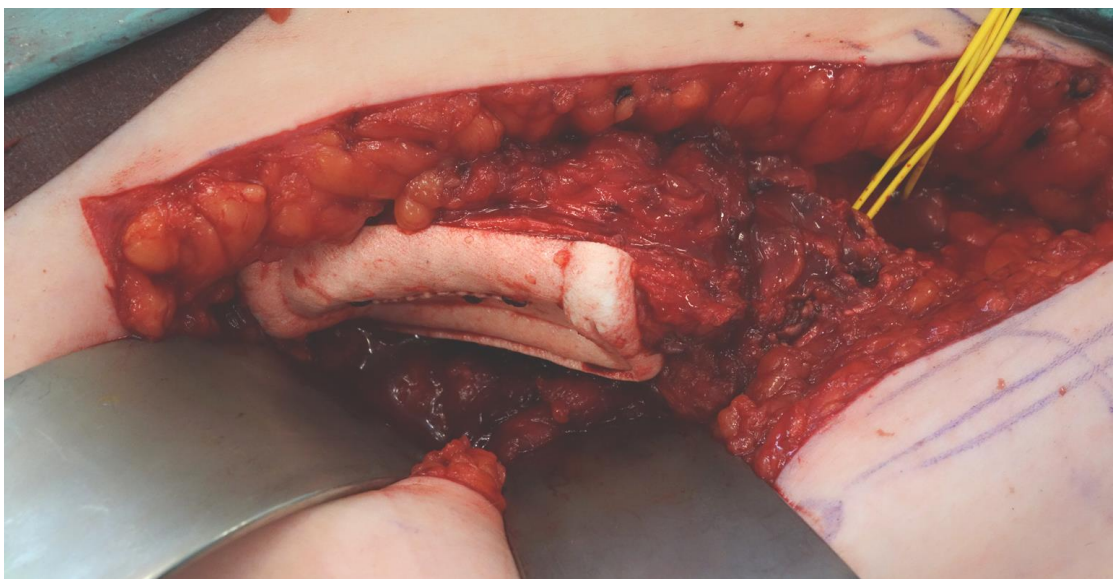


Abbildung 2: Intraoperativer OP - Situs vor der Hebung eines CAD/CAM assistierten Beckenkammtransplantates mit Schablone

## 2.5 Postoperatives Management

Nach Operationsende unterliegen alle Patienten intensivmedizinischer Überwachung. Die Patienten erhalten für mehrere Tage eine Analgosedierung. Bei der Lagerung der Patienten wird darauf geachtet, dass die Anastomose nicht abknickt. Die Vitalität des Lappens wird mehrmals am Tag kontrolliert. Bei den Laborkontrollen des Blutes muss der Hämoglobin- Wert über 10 mg/dl liegen. Bei Werten unterhalb von 10 mg/dl erfolgt eine Fremdbluttransfusion.

Mit der Heparinsierung wird nach dem ersten postoperativen Tag angefangen. Die Fälle ohne Einsatz von Heparin sind in der vorliegenden Studie ebenfalls dokumentiert und statistisch ausgewertet.

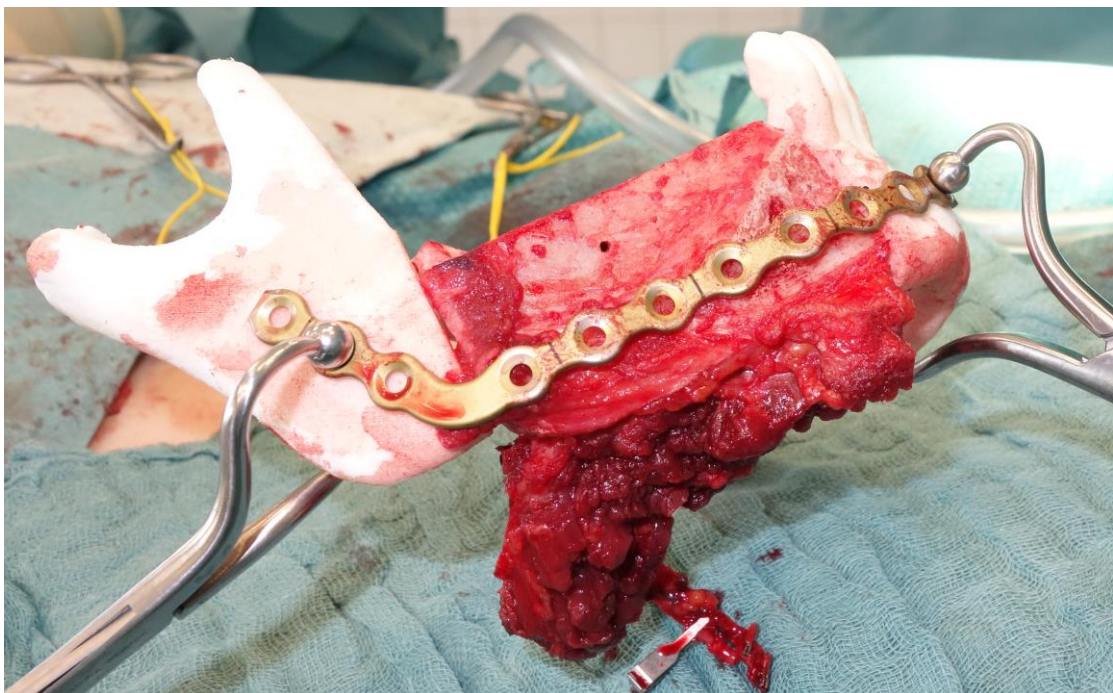


Abbildung 3: Überprüfung des Knochentransplantates im CAD/ CAM Modell mit angepasster Rekonstruktionsplatte



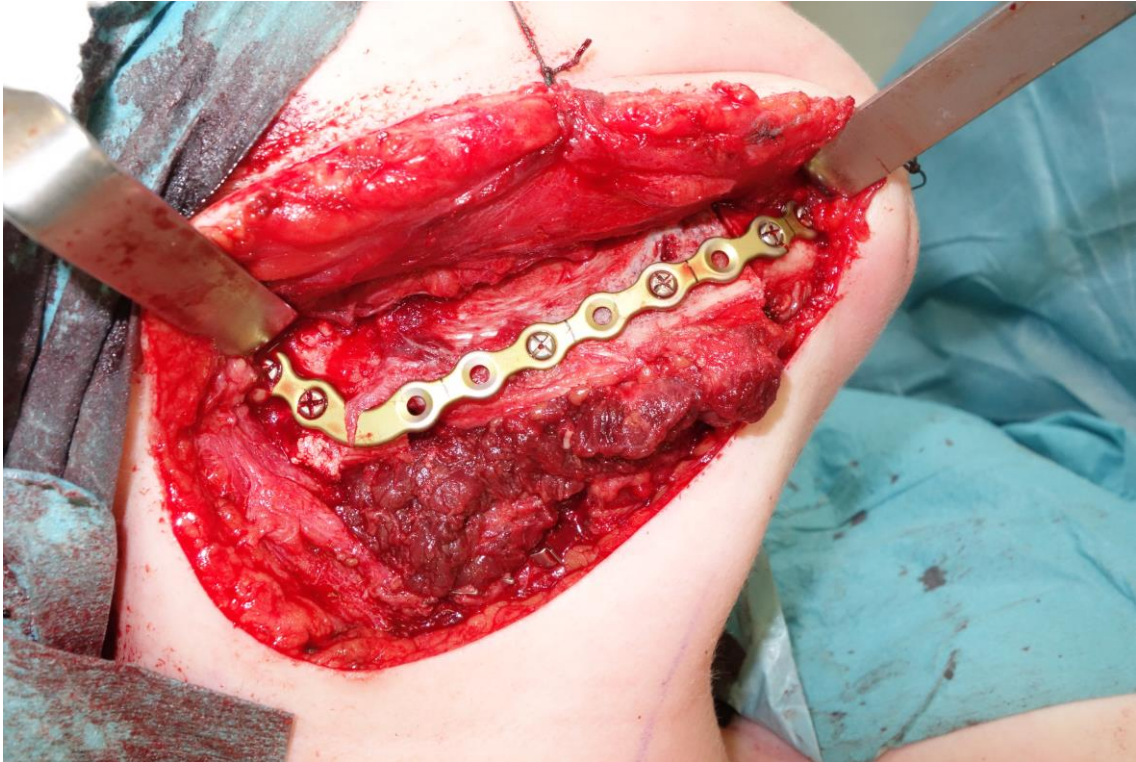


Abbildung 4: Mikrovaskulär anastomosiertes Beckenkammtransplantat im Situs

## 2.6 Untersuchungskriterien der Studie

### 2.6.1 ASA-Klassifikation

Die Einteilung des Patienten nach ASA-Klassifikation besteht seit 1941 (Saklad 1941). Die ASA-Klassifikation ist eine weit verbreitete standardisierte Vorgehensweise zur Einteilung von Patienten in verschiedene Gruppen bezüglich des körperlichen Zustandes. Sie wird bei jeder Prämedikation erhoben und dient zur präoperativen Risikoeinschätzung des Patienten wie auch als Prädiktor für peri- und postoperative Komplikationen.

Nach Überarbeitung 1963 durch die American Society of Anaesthesiologists wird die Einteilung der Patienten in verschiedene Risikogruppen weltweit erfolgreich angewandt. Sie gilt als Goldstandard der anästhesiologischen

Risiko-Indizes. Seitdem gilt diese einfache und rasch erfassbare Klassifikation. In vielen retrospektiven Studien zeigt sich eine Korrelation zwischen ASA-Klassifikation und perioperativer Mortalität und Morbidität. Die ASA-Klassifikation unterliegt einer ständigen Aktualisierung (Owens et al. 1978 und ASA 1963).

- ASA 1: normaler, gesunder Patient
- ASA 2: Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
- ASA 3: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung
- ASA 4: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt.
- ASA 5: moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird.
- ASA 6: hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden.

### 2.6.2 Alter, Geschlecht, Operationsindikation

Eine Selektion bei den Kriterien Alter, Geschlecht und Operationsindikation gibt es im vorliegenden Kollektiv nicht.

### 2.6.3 Relevante Nebenerkrankung (Komorbidität) und Risikofaktoren

In der Studie zählen die relevanten Risikofaktoren:

- Allgemeine Erkrankungen:
  - art. Hypertonie
  - Diabetes mellitus
  - Herzerkrankungen
  - Schilddrüsenfunktionsstörungen
  - COPD (engl: *chronic obstructive pulmonary disease*)
  - Zweittumor

- Potentiell schädliche Noxen:
  - Alkohol
  - Rauchen
  - Drogen
- Vorausgegangene Radio- und/oder Chemotherapie

#### 2.6.4 Transplantate

Die Auswahl der Lappen hängt, wie in der Einleitung beschrieben, von der Größe und Lokalisation des Defektes und der Konstitution des Patienten ab. Die in dieser Studie eingeschlossen Transplantate sind der Radialislappen, das Fibulatransplantat, der ALT-Lappen, der Latissimuslappen. Für die Lappen freies Oberarmtransplantat und Beckenkamm besteht nur selten eine Indikation und kommen daher wenig zum Einsatz. Einmalig wurde auch ein Gracilis-Transplantat verwendet.

#### 2.6.5 Postoperative Heparin-gabe

In der vorliegenden Studie bekommen die Patienten sowohl unfraktioniertes als auch fraktioniertes Heparin.

Die Patienten, die fraktioniertes bzw. niedermolekulares Heparin (Enoxaparin-Natrium (Clexane®)) erhalten, zeigen überwiegend eine Anti- Xa- Wirkung und beeinflussen die aPTT damit weniger. Die Injektion von niedermolekularem Heparin erfolgt subkutan.

Die postoperative Gabe von unfraktioniertem Heparin wird mittels Perfusion appliziert. Die Heparindosierung erfolgt individuell und dem gemessenen aPTT Wert angepasst. Grundsätzlich steht dem Kollegium im Klinikum Bremen Mitte eine Dosierungshilfe zur Antikoagulation mittels Heparin zur Verfügung. (siehe Abbildung 5)

Interne Leitlinie für die  
Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
und Plastische Operationen



## **Dosierungshilfe zur Antikoagulation (Heparin) bei mikrovaskulären Transplantaten**

**Dosisempfehlungen müssen individuell überprüft werden**

### **Heparinperfusor Initialisierung**

200 I.E. kg/KG für 24h – Diese Dosis wird für 6-8 h Stunden perfundiert.

### **Heparinperfusor - Zubereitung**

2,5 ml Heparin (<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Ampulle Heparin 25.000 I.E.) + 47,5 ml NaCl 0,9%

50 ml = 12.500 I.E.

1ml = 250 I.E.

### **Normogramm für die Heparin- Titration bei Benutzung für Perfusoren (bei einer Heparinkonzentration von 250 I.E. pro ml)**

aPTT – Normalwert: ca. 30 Sek. ; gewünschtes aPTT Fenster: 50-70 Sek.

aPTT (Sekunden)	Bolus Dosis (Einheiten)	Stop des Perfusor (min)	Änderung der Perfusionsrate (ml / h)
<45	30 I.E. / kg KG	0	+ 0,6
45-49	0	0	+ 0,4
<b>50-70</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>Keine Änderung</b>
71-85	0	0	-0,2
86-110	0	30	-0,4
>110	0	60	-0,6

erstellt von Christian Kühn Stand 26.11.2012

Abbildung 5: Schema zur Dosierungshilfe für Heparin

### 2.6.6 Postoperative aPTT- Werte

Die Messungen der aPTT- Werte, die dieser Arbeit zu Grunde liegen, werden ab dem 2. bis 5. postoperativen Tag ausgewertet.

Die aPTT Messungen fanden zu unterschiedlichen Zeitpunkten und mit unterschiedlicher Häufigkeit statt. Zur Vereinfachung gibt es fünf Kategorien für die aPTT Werte. Die optimale Einstellung des Heparins wird durch die aPTT gemessen. Dies sollte im besten Fall immer zwischen 50 und 70 sec. liegen.

Liegt ein Wert bei einem Patienten einmal nicht zwischen den Werten 50-70, wird er in eine der anderen Kategorien eingeteilt, weil ein vermutetes Risiko besteht, dass der Patient den Lappen verliert bzw. eine Blutung auftritt.

Kategorien:

- „aPTT von 50- 70“ alle aPTT-Werte zwischen 50 bis 70 sec.
- „aPTT bis 40“ kein aPTT- Wert über 40 sec.
- „aPTT bis 70“ normale Werte und aPTT- Werte bis 70 sec.
- „aPTT bis 100“ – erhöhte Werte
- „aPTT über 100“ – maximal erhöhte Werte

In den Kategorien „aPTT bis 100“ und „aPTT über 100“ können die aPTT Werte im „normalen“ (bis 40 sec.) und auch im „optimalen“ (50-70 sec.) Bereich zeitweilig liegen.

### 2.6.7 Nachblutung

Postoperative Nachblutungen, die Maßnahmen zur Blutstillung erfordern, sind in der Statistik registriert und ausgewertet.

### 2.6.8 Lappenbeurteilung

Hatte der Lappen die ersten 5 Tage überlebt, galt dieser als erfolgreich, d.h. „im Situs“. Starb ein Teil des Lappens ab und der verbleibende Restlappen übernahm teilweise die Funktion, so bestand ein „Teilverlust“. Musste eine komplette Entfernung des Lappens aufgrund einer Nekrotisierung stattfinden, dann bekam der Lappen den Status „Nekrose“.

## 2.7 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS<sup>®</sup> für Microsoft Windows<sup>®</sup> in der Version 22 (2015).

Für die statistische Auswertung fanden deskriptive Methoden Anwendung. Zur Analyse kamen die Möglichkeiten vom Mann–Withney–U-Test und dem Kruskal–Wallis–Test. Das Signifikanzniveau wurde bei 5 % festgelegt.

Bei der ordinal verteilten Variabel des Ergebnisses erfolgte die Rangvergabe in der Reihenfolge „im Situs“ gefolgt von „Teilverlust“ dann „Nekrose“ und zuletzt „Patient verstorben“.

Die grafische Darstellung der Ergebnisse der Diagramme und Tabellen erfolgte mit dem Programm Microsoft<sup>®</sup> Excel<sup>®</sup> 2008 für Mac in der Version 12.2.0.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Ergebnisse

#### 3.1.1 Epidemiologische Faktoren: Alter und Geschlecht

Das mediane Alter der 100 Patienten lag bei 58,5 Jahren. Der Mittelwert lag bei  $59,01 \pm 13,8$  Jahren.

Bei den 100 behandelten Patienten bestand kein signifikanter Unterschied in der Geschlechtsverteilung (weiblich / männlich 45/55).

#### 3.1.2 Operationsindikation

Das Plattenepithelkarzinom (PECA) der Mundhöhle und seine Rezidive machten mit 70 Prozent den größten Anteil der Operationsindikation aus.

Der Anteil der Patienten mit der Operationsindikation Osteonekrose oder Osteomyelitis beträgt 15 %. Die Osteonekrose oder Osteomyelitis war meistens eine Folge von einer vorausgegangen Bestrahlung oder Bisphosphonattherapie.

Die sonstigen malignen Tumoren (12%) setzten sich wie folgt zusammen: Adenoidzystischeskarzinom, Basalzellkarzinom, Metastasen, malignes Melanom, Merkezellkarzinom, Mukoepidermoidkarzinom und mikrozystisches Adnexkarzinom.

Bei den gutartigen Tumoren, die einen Anteil von 2 % ausmachten, sind die beiden Tumorentitäten Lymphangiom und pleomorphes Adenom vorhanden.

Ein Patient (1%) erhielt eine Rekonstruktion mit einem Fibulatransplantat wegen einem schweren Berufsunfall (Z.n.Trauma).

Die Verteilung der Operationsindikation ist im Diagramm 1 zur Veranschaulichung darstellt.

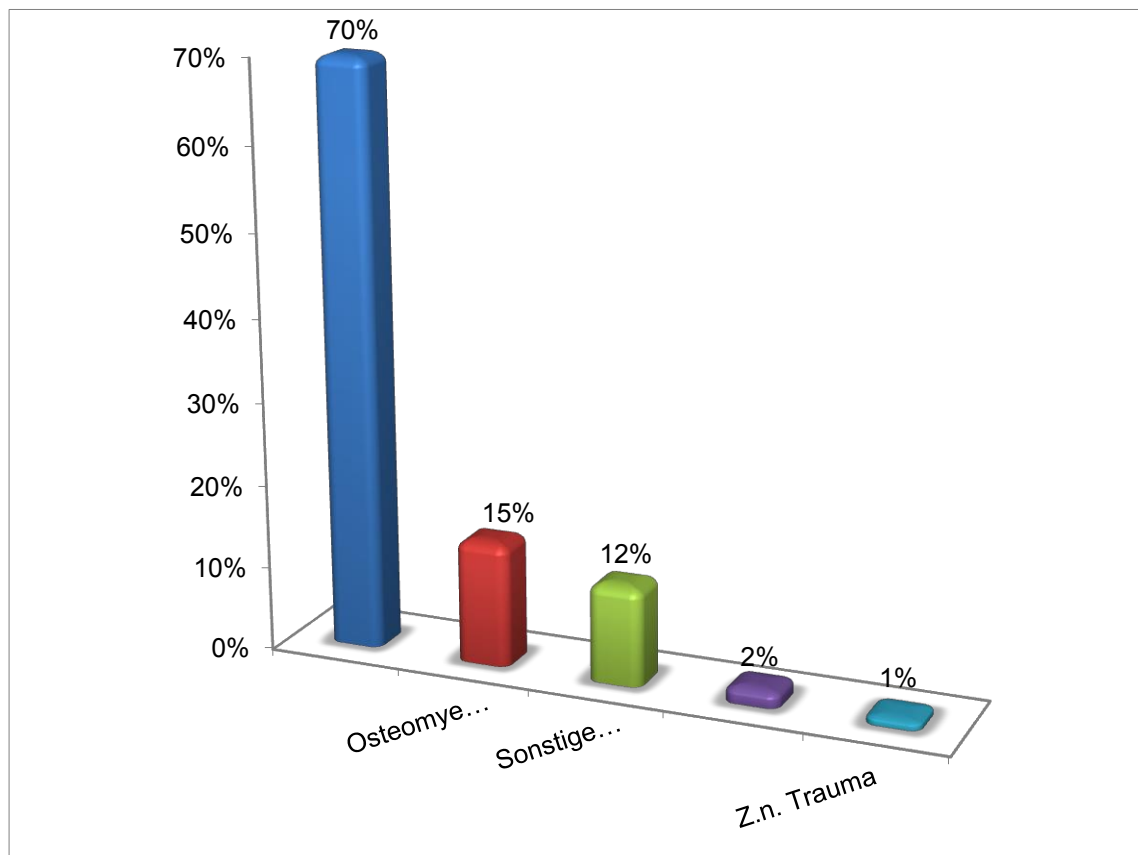


Diagramm 1: Verteilung der Diagnosen der Operationsindikation

### 3.1.3 TNM- Klassifikation

Bei 59 von den 100 Fällen erfolgte eine TNM- Klassifikation. Die anderen 41 Fälle verteilten sich auf Tumoren, die nicht nach der TMN klassifizierbar sind oder bei denen als Arbeitsdiagnose kein Tumor zu Grunde lag.

Pathologisches T Stadium	Anzahl der Patienten	Angaben in %
pT 1	12	20,3
pT 2	30	50,8
pT 3	5	8,5
pT 4	12	20,3

Tabelle 1: Klassifikation nach dem TMN Stadium (Die Prozentangaben beziehen sich auf die 59 Patientenfälle)



### 3.1.4 Relevante Nebenerkrankung (Komorbidität) und Risikofaktoren

Die relevanten Nebenerkrankungen (Komorbidität) sind in Diagramm 2 dargestellt.

Bei den meisten Patienten liegt eine arterielle Hypertonie vor mit 41% der Fälle, gefolgt von Rauchen mit 37 % und 22 % leiden an der Alkoholkrankheit. Bei 18% der Patienten liegt ein Zweitumor vor. Die Ergebnisse sind im Diagramm 2 dargestellt.

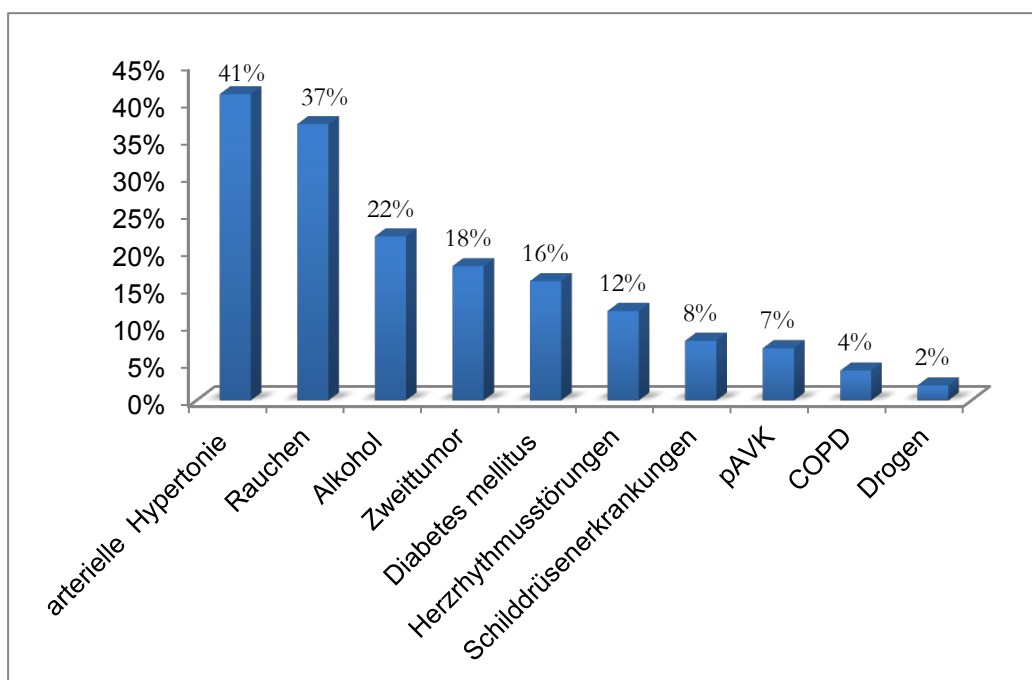


Diagramm 2 : Verteilung der Nebenerkrankungen

### 3.1.5 Weitere Risikofaktoren (Tumorthherapie)

Bei 75 % der Fälle erfolgte keine Tumorthherapie vor der Operation. Bei 12% fand eine alleinige Bestrahlungstherapie, bei 3% eine alleinige

Chemotherapie und bei 10 % der Fälle eine Kombinationsbehandlung mit Bestrahlungs- und Chemotherapie statt. Die Ergebnisse sind im Diagramm 3 ersichtlich.

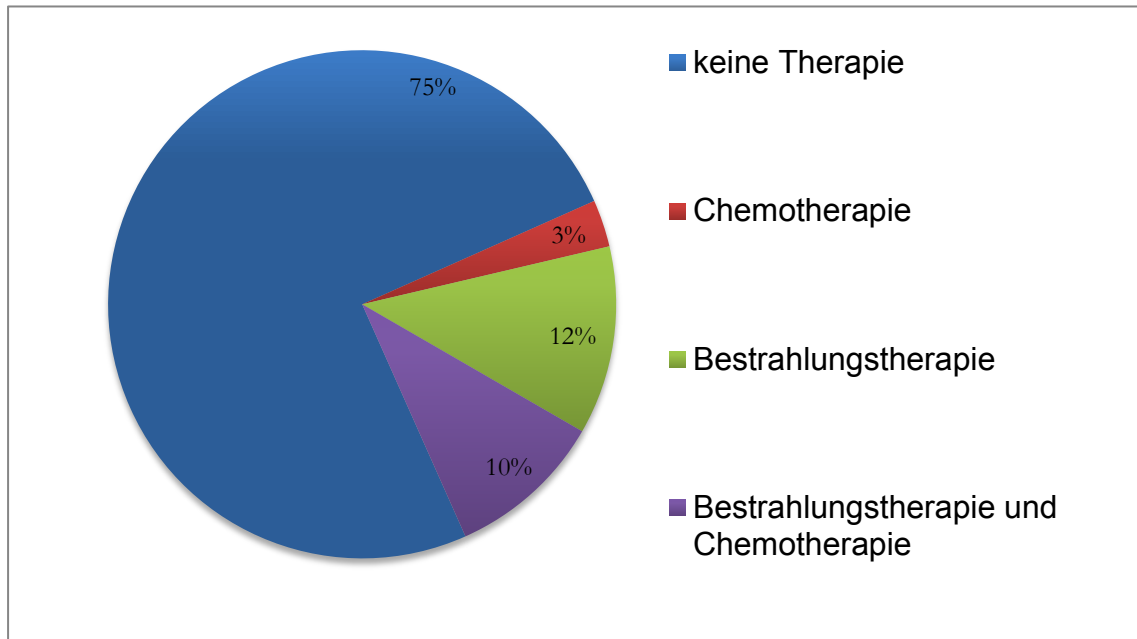


Diagramm 3: Verteilung von Tumortherapien vor der Operation

### 3.1.6 ASA-Klassifikation

Die Klassifizierung nach der ASA-Klassifikation konnte bei allen 100 Patienten erhoben werden. Die Daten stammen aus den Anästhesieprotokollen.

Patienten mit der ASA-Klasse 1 machten 4 % des Kollektives aus, Patienten mit ASA-Klasse 2 machten 42%, und Patienten mit ASA-Klasse 3 machten 54% aus. Patienten mit einer ASA-Klasse 4 und höher erhalten keine Operation.

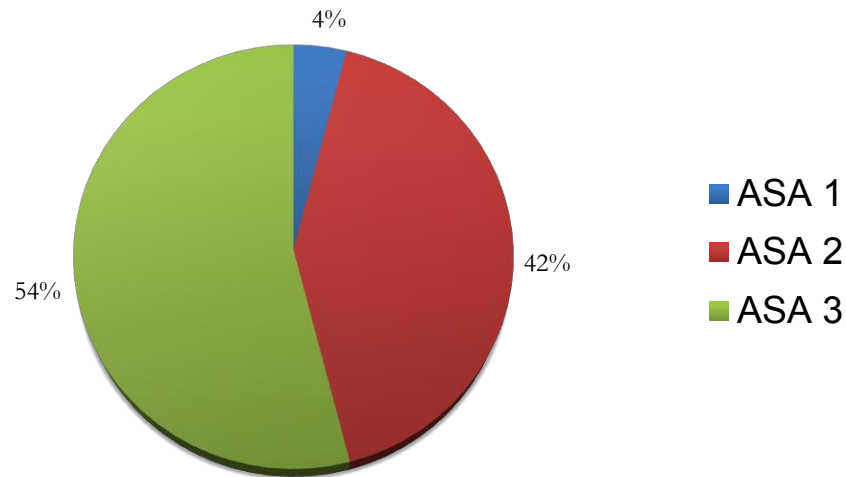


Diagramm 4: Verteilung der Patienten nach der ASA-Klassifikation

### 3.1.7 Transplantate

Der meist verwendete Lappen war der Radialislappen mit 53 %, danach kam das Fibula- Transplantat mit 23 %. Die Indikationsstellung für einen ALT-Lappen lag bei 13 Fällen (13%) vor und die Indikation für einen Latissimuslappen in 6 Fällen (6%).

Die Indikation für ein Beckenkammtransplantat wurde 2 mal (2%) gestellt, ebenfalls für den Oberarm lappen 2 mal (2%) und einmal für einen Gracillislappen (1%).

Die Verteilung der Transplantate ist im Diagramm 5 dargestellt.

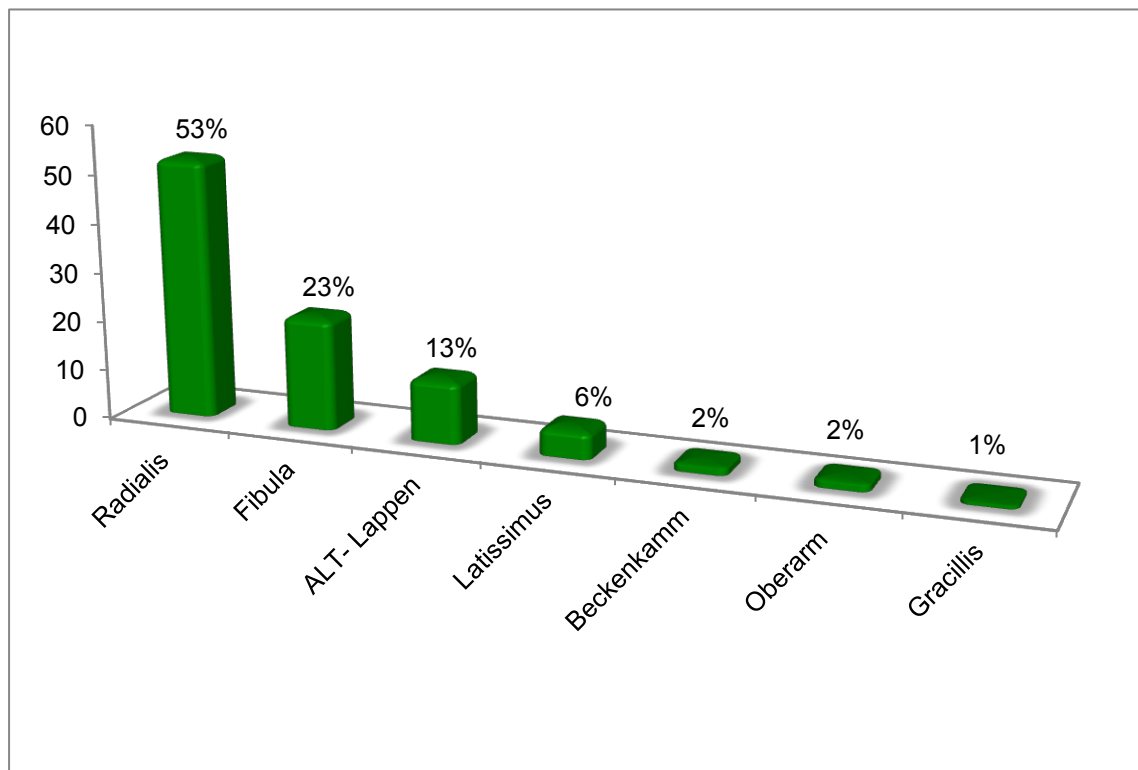


Diagramm 5: Verteilung der Transplantate

### 3.1.8 Überleben des Patienten / der Transplantate

Die Überlebensrate der Patienten sowie der Einheilungserfolg der Transplantate ist im Diagramm 6 dargestellt. 79% der Fälle haben einen „vollen Erfolg“ der Transplantation. Einen Teilverlust ist in 7 % der Fälle zu verzeichnen. Bei 12 % kommt es zur Nekrose und somit zu einem kompletten Verlust des Lappens. Zwei Patienten (2%) sind während des stationären Aufenthaltes an einer postoperativen Sepsis mit Multiorganversagen verstorben. Beide Patienten hatten in der Anamnese eine COPD .

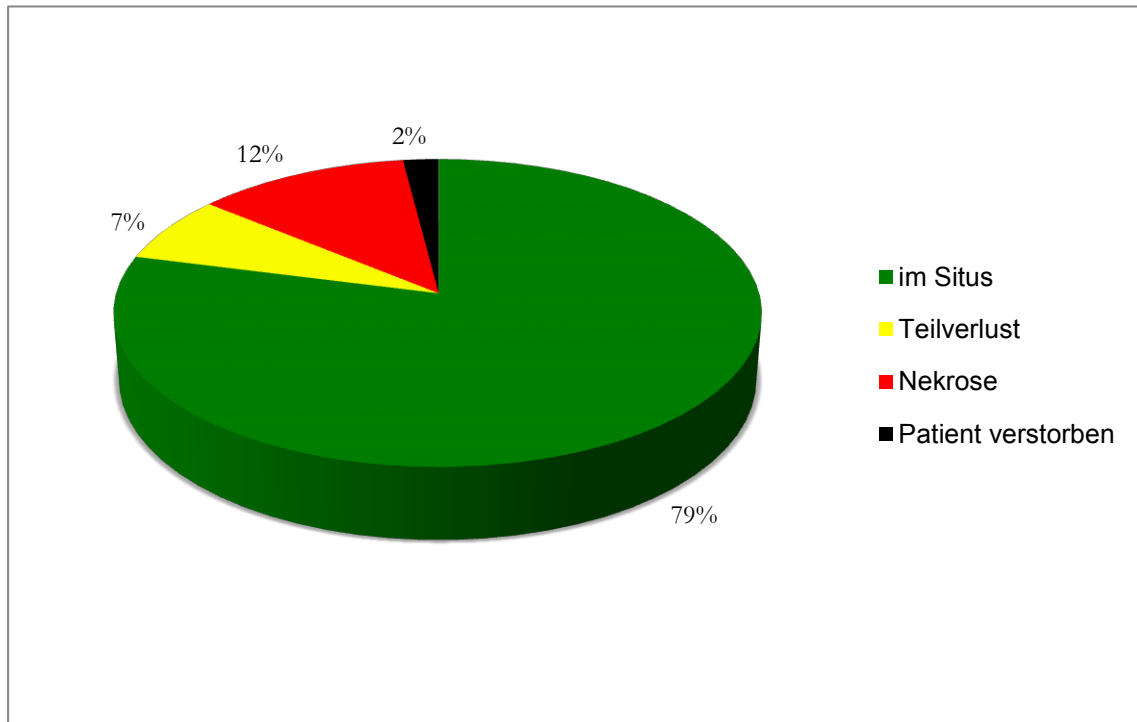


Diagramm 6: Überleben der Lappen / Überleben der Patienten

Trotz kontinuierlicher Heparinabgabe erlitt ein Patient einen Herzinfarkt, der durch eine sofortige PTCA (**P**erkutane **T**ransluminale **C**oronare **A**ngioplastie) erfolgreich behandelt wurde.

Behandlungsbedürftige Nachblutungen traten 7 Mal (7%) auf. Trotz der Nachblutungen überleben alle Transplantate.

### 3.1.9 Postoperative Heparinabgabe

Die postoperative Heparinmessung ist, wie in Material und Methoden beschrieben, in fünf Kategorien eingeteilt:

„aPTT von 50- 70“ alle aPTT-Werte zwischen 50 bis 70 sec.

„aPTT bis 40“ kein aPTT- Wert über 40 sec.

„aPTT bis 70“ normale Werte und aPTT- Werte bis 70 sec.

„aPTT bis 100“ – erhöhte Werte

„aPTT über 100“ – maximal erhöhte Werte

Die gewünschte Einstellung von aPTT- Werten von 50 bis 70 sec. über die komplette Dauer vom 2. bis zum 5. postoperativen Tag konnte bei keinem Patienten erreicht werden.

Bei der Auswertung der Fälle in der Kategorie „aPTT bis 70“ (51%) lag mindestens ein aPTT Wert unter 50 sec. vor (Diagramm 7).

Ein Patient entwickelte postoperativ eine heparin induzierte Thrombozytopenie vom Typ 2. Die antikoagulative Therapie wurde dann auf Argatroban umgestellt.

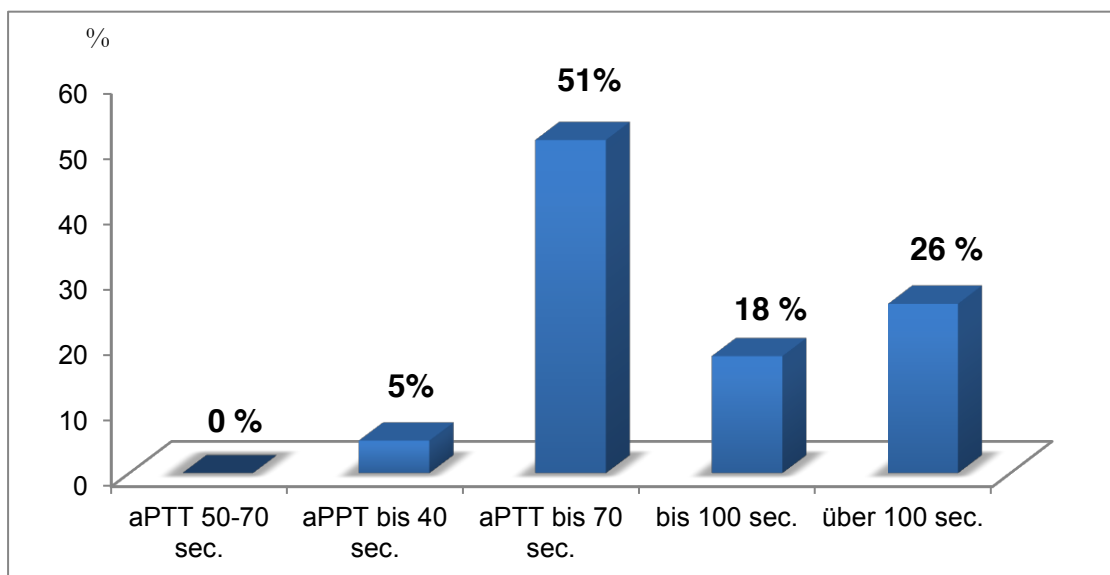


Diagramm 7: Verteilung der aPTT Werte in Klassen

### 3.2 Analyse von Zusammenhängen

Bei der statistischen Analyse sind verschiedene Parameter in Bezug auf das Ergebnis ausgewertet. Unter dem Begriff „Ergebnis“ ist das Überleben des Patienten und das Überleben des Lappens definiert.

Als weitere Untersuchung kam die Nachblutungsrate in Bezug auf die gemessenen aPTT- Werte zur Auswertung.

### 3.2.1 Zusammenhang zwischen Lappenart und dem Ergebnis

Aufgrund der geringen Anzahl sind die Transplantate Beckenkamm, Oberarm-lappen und Gracillislappen in der Kategorie sonstige zusammengefasst.

In allen Kategorien kommen Teilverluste und komplette Verluste (Nekrose) vor.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

		Ergebnis				Gesamtsumme
		im Situs	Teilverlust	Nekrose	Patient verstorben	
Lappen in Kategorien	Radialis	46	2	3	2	53
	Fibula	17	2	4	0	23
	ALT-Lappen	10	1	2	0	13
	Latissimus	3	1	2	0	6
	Sonstige	3	1	1	0	5
Gesamtsumme		79	7	12	2	100

Tabelle 2: Kreuztabelle der Transplantate

### 3.2.2 Zusammenhang zwischen OP Indikation und dem Ergebnis

In der Kategorie mit der Indikation Pattenepithelkarzinom (PECA) befinden sich die meisten „im Situs“ Lappen (n=54). Hier wurde auch die Indikation für einen mikrovaskulären Gewebettransfer mit insgesamt 70 Fällen gestellt. Auch bei den anderen Operationsindikationen für einen Lappen waren die Transplantate auch häufig „im Situs“ geblieben. Bei den sonstigen malignen Tumoren oder Metastasen waren es 10 von 12. Bei den 2 Fällen mit einem gutartigen Tumor war einer „im Situs“ und einer nekrotisiert. Mit der Operationsindikation Osteonekrose ware 13 der Lappen von 15 eingeheilt. Bei einem rekonstruktiven

traumatischen Fall ist der Gewebetransfer ebenso erfolgreich gewesen. Die Ergebnisse sind im Diagramm 8 dargestellt.

Bei Osteomyelitis ist ein Lappenverlust und ein Teilverlust zu verzeichnen. Der Patient, mit dem Teilverlust leidete an einer schweren Drogensucht und der Patient, der eine Lappennekrose entwickelt hat, ist zuvor bestrahlt worden.

Eine Signifikanz liegt nicht im Kruskal-Wallis-Test für die Variablen Operationsindikation und Ergebnis vor ( $p=0,669$ ).

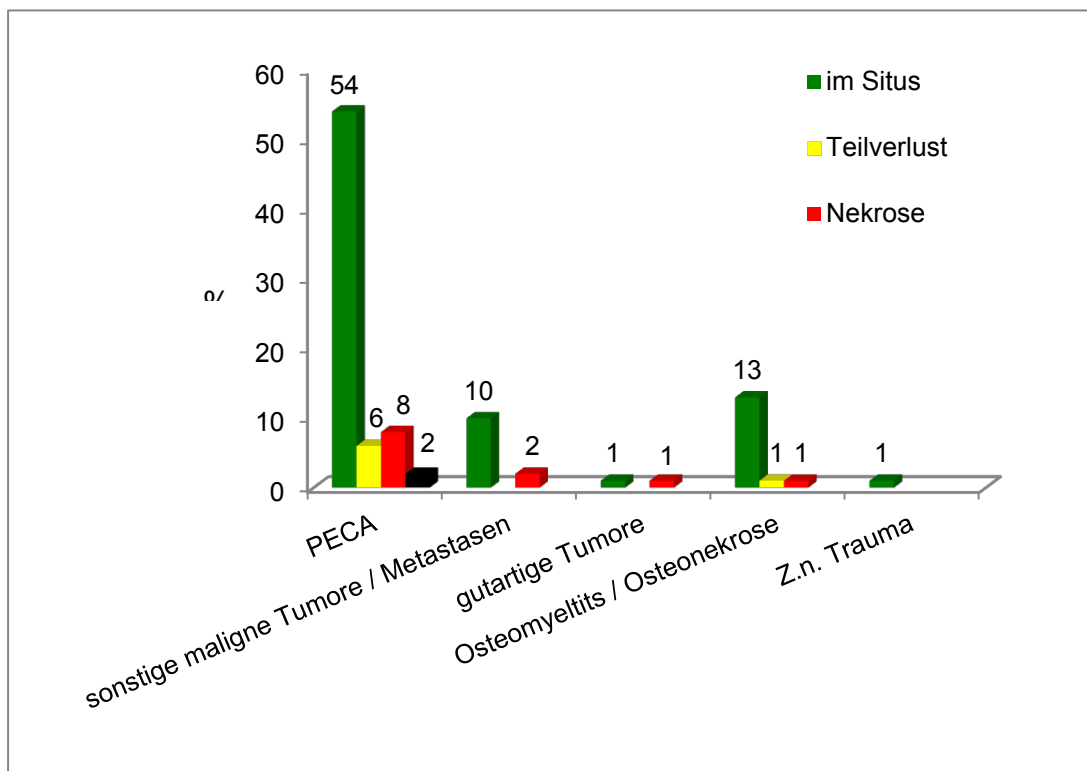


Diagramm 8: Verteilung der Ergebnisse bezogen auf die OP Indikation

### 3.2.3 Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und dem Ergebnis

Die Einteilung des Alters der Patienten erfolgt in 5 Klassen. In allen Altersklassen kommen Nekrosen vor. Die beiden verstorbenen Patienten sind in der Alterklasse 60-70 Jahre. Die Ergebnisse sind im Diagramm 9 dargestellt.



Das Alter der Patienten hat keinen signifikanten Einfluss im Kruskal-Wallis-Test auf das Lappenüberleben. ( $p=0,776$ )

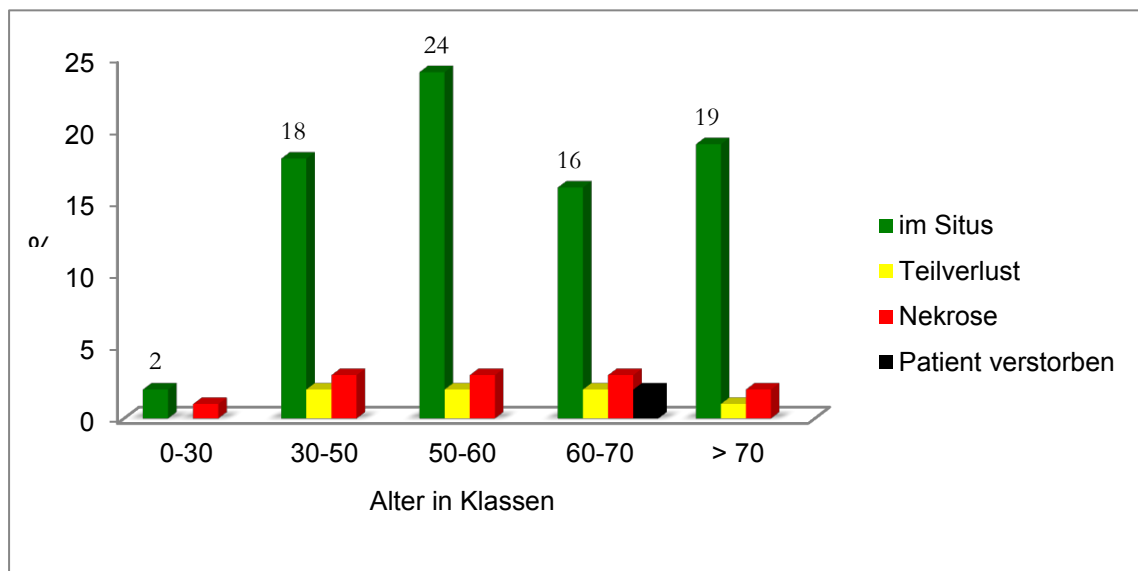


Diagramm 9: Das Ergebnis im Hinblick auf das Alter in Klassen

### 3.2.4 Der Zusammenhang zwischen der ASA-Klassifikation und dem Ergebnis

Von der ASA-Klassifikation lagen in der Auswertung nur die Klassen 1-3 zugrunde. Patienten mit anderen ASA-Klassen kamen nicht in der Studie vor. Bei Patienten mit der ASA-Klasse 1 sind alle Transplantate im Situs geblieben. Hier beträgt die Anzahl der Patienten 4 (4%).

Bei 35 (35%) der Fälle in der ASA-Klasse 2 kam es zu einer Einheilung (im Situs). Bei einem Patienten gab es in der ASA-Klasse 2 einen Teilverlust und bei 5 Patienten ist der Lappen nekrotisiert. Ein Patient in dieser Klasse ist verstorben.

In der ASA-Klasse 3 verteilten sich die Fälle auf 40, bei denen das Transplantat im Situs geblieben ist. Bei 6 Fällen kam es zu einem Teilverlust und in 7 Fällen zur Nekrose. In dieser Klasse ist auch ein Patient verstorben. Die Gesamtzahl der Komplikationen in dieser Klasse beträgt 14 Fälle (14%).

In der statistischen Analyse der Parameter ASA-Klassifikation und Ergebnis mit dem Kruskal-Wallis-Test ist keine Signifikanz zu verzeichnen ( $p=0,332$ ).

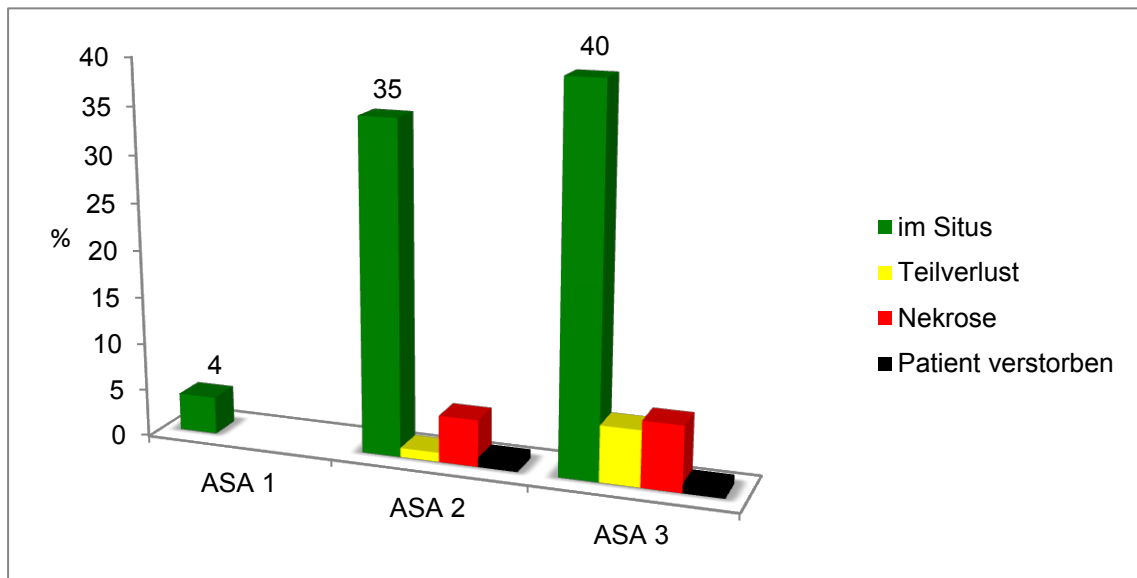


Diagramm 10: Verteilung der ASA-Klassifikation

### 3.2.5 Zusammenhang von vorausgegangener Tumorthherapie und dem Ergebnis

Die Mehrzahl (75%) der Patienten hatten vor der Operation noch keine Tumorthherapie bekommen. In dieser Fallgruppe waren 5 Fälle, bei denen ein Teilverlust aufgetreten ist. In weiteren 5 Fällen zeigte sich ein kompletter Verlust des Transplantates. Auch sind in dieser Kategorie zwei Patienten verstorben.

Bei 12 Patienten fand vorher eine Bestrahlung statt. Bei einem Patienten kam es zu einem Teilverlust und ein anderer Patient zeigte eine Nekrose.

Lediglich 3 Patienten erhielten vor der Operation eine alleinige Chemotherapie. Ein Lappen musste entfernt werden.

In der Kategorie mit der Kombinationsbehandlung Radiatio + Chemo (Strahlenbehandlung und Chemotherapie) waren mehr Lappenverluste (6 Patientenfälle) zu verzeichnen als „im Situs“ gebliebene Lappen (4 Fälle). Die 6 Patientenfälle teilten sich in 5 komplette Verluste und einen Teilverlust auf.

Bei der statistischen Betrachtung im Kruskal-Wallis-Test gab es eine Signifikanz ( $p=0,013$ ). Das heißt, dass eine vorausgegangene Kombinationsbehandlung mit Radiatio + Chemo einen statistische höhere Verlustrate für einen Lappens aufweist. (Diagramm 11)

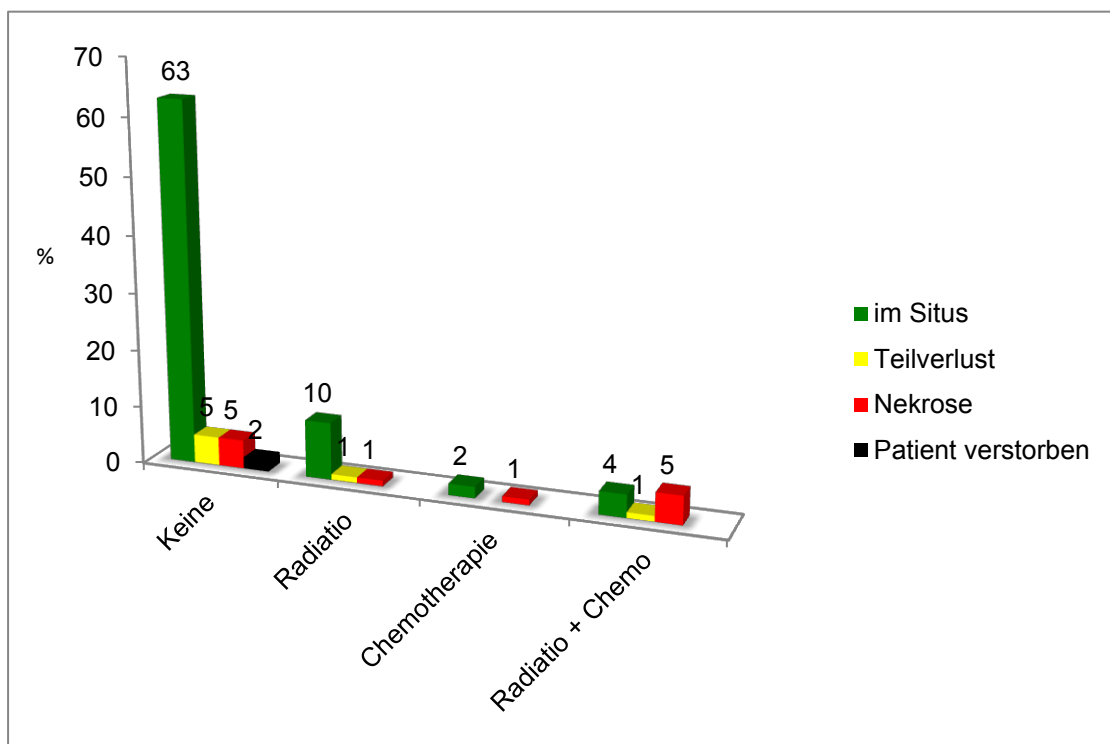


Diagramm 11: Verteilung des Ergebnisses in Bezug auf vorausgegangene Tumorbehandlungen

### 3.2.6 Zusammenhang von allgemeinen Risikofaktoren / Komorbiditäten und dem Ergebnis

Die Ergebnisse der einzeln prädisponierenden Risikofaktoren im Zusammenhang mit Ergebnis sind in der Tabelle 3 aufgeführt. Zur statistischen Analyse kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung.

Bei der art. Hypertonie mit ( $p=0,018$ ) und bei der COPD ( $p=0,032$ ) ist eine Signifikanz zu verzeichnen. Die restlichen untersuchten prädisponierenden Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus Herzerkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen, Zweittumore, Rauchen, Alkohol oder Drogen haben statistisch gesehen weder einen Einfluss auf das Überleben der Patienten noch auf das Überleben des Lappens.

Die zwei verstorbenen Patienten sind an einer Sepsis mit Multiorganversagen gestorben (Tabelle 3).

	im Situs	Teil-Verlust	Nekrose	Patient verstorben	Gesamt	p- Wert
arterielle Hypertonie	37	2	2	0	41	0,018
Diabetes	13	0	3	0	16	0,890
Herzerkrankungen	9	1	1	1	12	0,665
Schilddrüsenerkrankungen	6	0	2	0	8	0,707
COPD	1	1	0	2	4	0,032
Zweittumor	15	1	2	0	18	0,605
Rauchen	28	3	6	0	37	0,577
Alkohol	18	2	2	0	22	0,640
Drogen	1	1	0	0	2	0,615

Tabelle 3: Zusammenhang von prädisponierenden Risikofaktoren und dem Ergebnis

### 3.2.7 Zusammenhang zwischen aPTT- Klassen und dem Ergebnis

Die Verteilung, der aPTT- Klassen in Bezug auf das Ergebnis, ist im Diagramm 12 graphisch und in der Tabelle 4 dargestellt.

	Im Situs	Teilverlust	Nekrose	Patient verstorben	Summe:
aPTT 50-70 sec.	0	0	0	0	0
aPPT bis 40 sec.	3	1	1	0	5
aPTT bis 70 sec.	44	2	5	0	51
bis 100 sec.	11	4	2	1	18
über 100 sec.	21	0	4	1	26
Summe:	79	7	12	2	100

Tabelle 4: Verteilung der aPTT Werte im Hinblick auf das Ergebnis

Ein Patient erhielt jeweils einen Lappen mit und ohne Heparin, beide Lappen nekrotisierten.

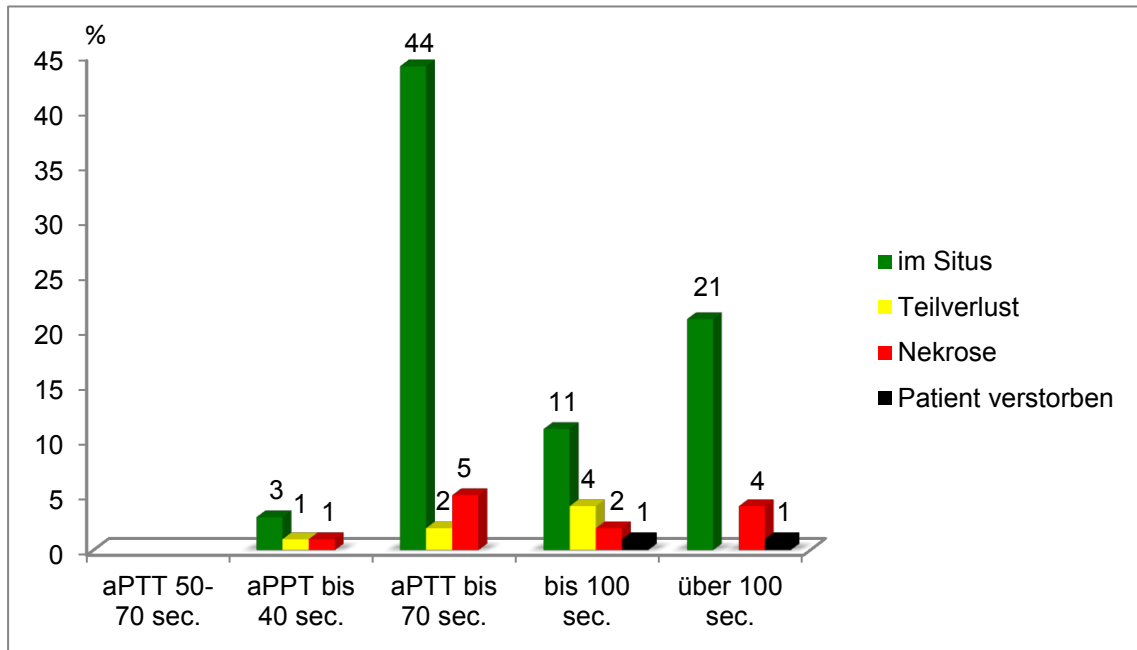


Diagramm 12: Verteilung der aPTT Werte im Hinblick auf das Ergebnis

Bei der statistischen Auswertung im Kruskal-Wallis-Test liegt keine Signifikanz vor. ( $p=0,549$ ).

### 3.2.8 Zusammenhang zwischen Nachblutung und der aPTT Verteilung

Die gesamte Anzahl der postoperativen interventionsbedürftigen Nachblutungen beträgt 7 (7%).

Keine Nachblutung ist bei den 5 Fällen zu finden, bei denen die aPTT im ganzen Untersuchungszeitraum nicht verlängert war.

In den Kategorien „aPTT bis 70“ mit 51 Fällen und in der Kategorie „aPTT über 100“ mit 26 Fällen sind jeweils 3 Fälle mit behandlungsbedürftigen Nachblutungen registriert. Bei der Kategorie „aPTT bis 100“ mit 18 Fällen ist es ein Fall mit einer postoperativen interventionsbedürftigen Blutung.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind im Diagramm 13 veranschaulicht.

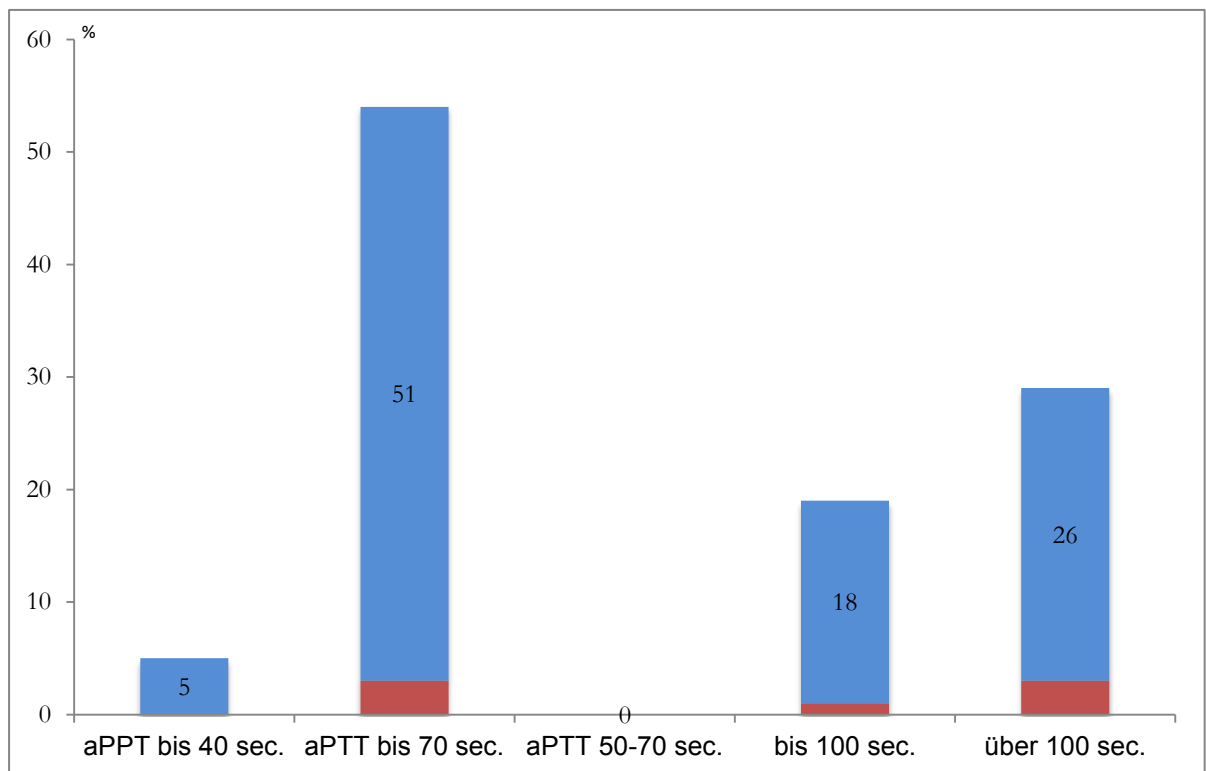


Diagramm 13: Nachblutung in Bezug auf die aPTT-Verteilung (Der rote Anteil des Balkens sind die Nachblutungen in dieser Gruppe in Prozent)

## 4 Diskussion

Der Verlust des mikrovaskulären Transplantates ist ein signifikantes Problem in der Mikrochirurgie. In den meisten Fällen lässt es sich auf eine Thrombose zurückzuführen. Die Entstehung einer Thrombose beschreibt Rudolf Ludwig Karl Virchow (\* 13.10.1821, † 05.09.1902) genannt „Virchow Trias“, die sich zusammensetzt aus:

- der Veränderungen der Blutbeschaffenheit (Viskosität des Blutes),
- der Veränderungen der Strömungseigenschaften des Blutes („Rheologie“),
- der Veränderungen der Gefäßwand (Endothelalteration).

Pharmakologische Therapiekonzepte greifen in die Beschaffenheit des Blutes zur Vermeidung einer Thrombose durch die Gabe von Antikoagulation ein.

Ob die antikoagulative Therapie bei mikrovaskulären Transplantaten zur Vermeidung einer venösen Thrombose des Gefäßstieles das Mittel der Wahl ist, muss nach den neusten Untersuchungen überdacht werden (Pan et al. 2014).

### 4.1 Vorteile von Heparin

Durch die antikoagulative Wirkung von Heparin werden Thrombosen wirksam prophylaktisch verhindert (Wallmichrath et al. 2014).

Der Erfolg der Applikation von hochmolekularem Heparin kann mittels Laborparameter, der Messung der aPTT, einfach erfasst und somit kontrolliert werden. Hinzu kommt die Möglichkeit, Heparin durch die Gabe von Protamin zu antagonisieren. Heparin zeigt durch seine kurze Halbwertszeit eine gute Steuerbarkeit. Die systemische Gabe von Heparin beugt aber nicht nur die Thrombose in der Anastomose des Lappen vor, sondern auch die einer postoperativen tiefen Beinvenenthrombose.

Andere antithrombotische Substanzen haben hier deutliche Nachteile (Aktories et al. 2010, Hirsh et al. 1998).



Cumarinderivate werden enteral ausreichend resorbiert. Ihre Wirkung tritt aber erst nach einer mehrtägigen Verabreichung ein. Eine Therapie scheint auch nicht sinnvoll, da unmittelbar nach der Operation mit der antikoagulativen Therapie begonnen werden muss. Thrombozytenaggregationhemmer haben eine längere Halbwertszeit als Heparin und sind somit in der Steuerbarkeit eingeschränkt (Lighthall et al. 2013).

## **4.2 Nachteile von Heparin**

Die Hauptwirkung des Heparins ist die Hemmung der Hämostase und damit auch der Gefahr der Blutung (Chung et al. 2007). In der eigenen Studie kam es auch in 7% zu Nachblutungen. In der Gruppe, bei der die aPTT- Werte normal waren, kam es zu keiner Nachblutung. In dieser Gruppe befanden sich 5 Patienten.

Die Heparin- induzierte Thrombozytopenie ist eine mögliche Nebenwirkung des Heparins (Harenberg et al. 1997). Diese Komplikation ist selten und war in der eigenen Untersuchung einmal aufgetreten. Es besteht hier die Gefahr der Thrombose.

## **4.3 Folgerung für die Anwendung von Heparin**

Aufgrund der guten Kontrollierbarkeit und Steuerbarkeit von hochmolekularem Heparin ist es zur Zeit als Mittel der Wahl anzusehen in der postoperativen antikoagulativen Therapie bei der mikrovaskulären Lappenchirurgie (Wallmichrath et al. 2014). Andere hämostasehemmende Therapiekonzepte sind hier dem Heparin unterlegen (Aktories et al. 2010, Hirsh et al. 1998). Heparin ist durch Protaminsulfat antagonisierbar. Im Hinblick auf neue Antikoagulationen in der mikrovaskulären Transplantatchirurgie gibt es noch keine Untersuchungen.

In der eigenen Studie lies sich feststellen, dass von den 100 untersuchten Fällen 79 erfolgreich verlaufen sind. Von den 100 Fällen erhielten 95 Fälle eine prophylaktische hochmolekulare Heparin-gabe, so dass ein erfolgreiches Ergebnis unter Heparinisierung mit 78,95 % verzeichnet werden konnte.

Auf der anderen Seite muss auch die Rate der nicht erfolgreich verlaufenen Operationen beachtet werden. Außerdem erfordert die Heparin-gabe eine erhöhte Aufmerksamkeit und intensive Betreuung. Eine regelmäßige Bestimmung

- des Hämoglobin-Wertes wegen der Nachblutung,
- der Thrombozytenzahl wegen der möglichen HIT,
- der Gerinnung zur Hämostasekontrolle wegen einer möglichen Verbrauchskoagulopathie

ist zwingend erforderlich.

Bei der kontinuierlichen Gabe von Heparin können - wie in der eigenen Studie beschrieben - Schwankungen im Bereich der aPTT Messungen entstehen.

Das gewählte Interwall der aPTT- Werte von 50-70 Sekunden zur optimalen Einstellung war schwer über die komplette Dauer zu erreichen, denn in der eigenen Studie ist diese perfekte Einstellung in keinem Fall gelungen. Viele Einflussfaktoren könnten hier die Ursache sein, dass der gewünschte aPTT Wert nicht erzielt werden konnte. Präanalytische Probleme haben sicherlich Einfluss auf dieses Ergebnis. Auch muss bedacht werden, dass die hepatische Metabolisierung und die renale Elimierung des Heparins Schwankungen unterliegt. In der statistischen Analyse schlägt sich ein Einfluss der gemessenen aPTT- Werte in der eigenen Studie nicht auf das Ergebnis nieder. ( $p = 0,549$ )

In der eigenen Studie traten in 7 % der Patientenfälle behandlungsbedürftige Blutungen auf.

Woher diese Blutungen kamen, ist nicht immer klar nachzuvollziehen, insbesondere nicht, ob diese auf die antikoagulative Prophylaxe zurückzuführen waren. Weitere Möglichkeiten von Blutungsquellen in der Lappenchirurgie können zum Beispiel Anastomoseninsuffizienzen sein. Auch ein erhöhter Blutdruck mit Blutdruckspitzen kann zu Blutungen führen. Wenn der arterielle Druck hoch ist, kann Blut zwischen den suffizienten Nähten austreten. Blutungen, die durch Bluthochdruck entstehen, lassen sich durch Senkung des Blutdruckes beheben.

Inwieweit eine generelle hämostasehemmende Therapie bei mikrovaskuär-anastomisierten Transplantaten sinnvoll ist, ist fraglich. Die postoperative Gabe erhöht die Komplikationsrate von Blutungen und bei der Gabe von Heparin besteht die Möglichkeit, eine Thrombozytopenie zu induzieren (Chung et al. 2007 und Harenberg et al. 1997). Bei einem Patienten trat in der eigenen Recherche eine durch Heparin induzierte Thrombozytopenie vom Typ II auf.

Zu den neuen Antikoagulantien wie Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatranetexilat gibt es zur Zeit noch keine Studien, die die postoperative Applikation bei mikrovaskuär-anastomisierten Transplantaten untersuchen. Da diese Medikamente ebenfalls in die Hämostase eingreifen, ist es wahrscheinlich, dass auch bei der Gabe dieser Substanzen auch das Risiko von Blutungen erhöht wird.

Lee und Mun (2015) schreiben in ihrer Metaanalyse, dass Heparin in Studien das Risiko des Lappensverlustes um 35 % reduzieren soll. Aber der Unterschied zur Kontrollgruppe ohne Heparinisierung weist keinen signifikanten Unterschied auf.

So fordern die Autoren noch weitere prospektive randomisierte Studien, denn die Frage, warum es zum Lappenverlust kommt, ist nach wie vor offen. Unter diesem Aspekt sollten noch die beiden anderen Faktoren der Virchow-Trias in Betracht gezogen werden, welche Gründe für einen Lappenverlust sein können.

#### 4.4 Einflussfaktoren auf das Transplantatüberleben

Die Überlegungen und der Einfluss auf das Überleben von Lappen sind facettenreich. So werden in der Literatur seit kurzem der Einfluss auf eine intraoperative Hypothermie (Motakef et al. 2015) in Erwägung gezogen. Auch der Einfluss des Hämoglobinwertes und die damit verbundene Oxygenierung des Lappengewebes hat sicherlich auch einen Einfluss auf das Überleben des Lappens und das des Patienten (Schaal 2009).

Eine weitere Überlegung ist die Ischämiezeit des Lappens in Betracht zu ziehen und der daraus resultierende veränderte Stoffwechsel.

Die operative Technik und die Erfahrung des Operateurs könnte auch einen entscheidenden Einfluss auf das operative Ergebnis haben. So wird in der Literatur beschrieben, dass nach 70 Lappen für einen Operateur die Grenze der Lernkurve erreicht ist. Eine suffiziente Anastomose und die Lage der Vene spielt eine entscheidende Rolle, da wie in der Trias von Virchow die Strömungseigenschaften verändert werden (Yu et al. 2009).

Die Indikationsstellung zur Operation der Patienten ist ein wichtiger prädiktiver Faktor für das perioperative Überleben der Patienten und damit auch auf das Überleben der Transplantate. In der eigenen Studie sind zwei Patienten verstorben. Beide Patienten litten anamnestisch an einer COPD. Ein weiterer Fall von insgesamt 4 Fällen mit COPD erlitt einen Teilverlust. Der Einfluss einer COPD auf das Überleben des Patienten beziehungsweise auf das Lappenüberleben ist signifikant in der eigenen Studie ( $p=0,032$ ), muss aber aufgrund der niedrigen Fallzahl sehr kritisch betrachtet werden. Andere Autoren sehen auch ein erhöhtes perioperatives Risiko für Patienten bei Lappenoperationen (Beausang et al. 2003). Ob es zum Lappenverlust durch die Erkrankung selber kommt oder an der systemischen Kortikoid- Dauertherapie und deren Folgen liegt, könnte diskutiert werden.

Die arterielle Hypertonie hat in der eigenen Studie ( $p= 0,018$ ), ebenso wie in der Literatur (Howard et al. 2005) beschrieben, eine erhöhte Rate an

postoperativen Komplikationen. Auch dieses Ergebnis aus der eigenen Untersuchung sollte kritisch betrachtet werden. Andere Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Herzerkrankungen oder Schilddrüsenerkrankungen, die in der Literatur als potentielle Risikofaktoren beschrieben sind, haben in der eigenen Studie keinen signifikanten Einfluss genauso wie Zweittumore.

Weitere vermutete Ursachen für den Lappenverlust könnten toxische Noxen wie Rauchen und chronischer Alkoholgenuss sein (Afridi 2009, Thome 2008). Den Einfluss auf Drogen in Bezug auf mikrovaskuläre Lappentransplantate ist nur in wenigen Studien untersucht (Rustemeyer et al. 2014b).

Einen signifikanten Einfluss konnte in der eigenen Studie nicht nachgewiesen werden. Die Fallzahl war in der eigenen Untersuchung gering und somit kann keine signifikante Aussage getroffen werden.

Über die Eigenschaften von bestrahlten Geweben mit ihren bradytrophen Eigenschaften gibt es hinreichend Forschungen und Diskussionen. Wenn ein Patient vorher eine Radio- und/oder Chemotherapie erhalten hat, stellt dies keine Kontraindikation für einen mikrochirurgischen Lappentransfer dar (Hidalgo et al. 1998, Reece et al. 1994, Schmelzle et al. 1986). Diese Meinung sollte überdacht werden, besonders im Hinblick auf die Kombinationsbehandlung von Radio- und Chemotherapie. Patienten, bei denen eine vorausgegangene Kombinationsbehandlung bestehend aus einer Chemo- und Strahlentherapie stattfindet, haben in der vorliegenden Studie ein deutlich höheres Risiko für eine Komplikation. Von den 10 behandelten Patienten mit einer vorausgegangenen Kombinationsbehandlung haben 60 % (50% Nekrose 10 % Teilverlust) nicht zum gewünschten Erfolg geführt.

Das numerische Alter des erwachsenen Patienten hatte, wie in der Literatur beschrieben, keinen Einfluss auf das operative Ergebnis der mikrovaskulär anastomosierten Transplantate (Afridi 2009, Chick et al. 1992).

Auch in der eigenen Studie hatte das numerische Alter keinen signifikanten Einfluss ( $p = 0,776$ ) auf das Überleben des Lappens.

Die ASA-Klassifikation dient zur Einschätzung des operativen Risikos der Patienten. Mit steigender ASA-Klassifikation steigt auch das Risiko der Verluste des Lappens in der aktuellen Literatur. In der eigenen Untersuchung zeigten Patienten, die in der ASA 1 Klasse einkategorisiert waren, keinen Verlust des Transplantates. In dieser Gruppe befanden sich 4 (4%) Patienten. In den Kategorien 2 und 3 war die Verteilung der Lappenverluste und Teilverluste, ebenso wie das Versterben des Patienten, ähnlich.

Im Gegensatz zur aktuellen Literatur ist das Ergebnis der eigenen Studie nicht signifikant ( $p=0,332$ ) (Ferrari et al. 2013 und Preidl 2015).

Patienten, mit einer ASA-Klasse die höher als 3 ist, kamen für eine Operation gar nicht Frage, weil die Wahrscheinlichkeit, das der Patient in oder nach der Operation verstirbt, zu hoch ist (Owens et al. 1978 und ASA 1963).

Studien haben gezeigt, dass eine postoperative antithrombotische Prophylaxe zur Vermeidung von Thrombosen oder Embolien sinnvoll ist zur Senkung der Morbität und Mortalität. Für Eingriffe im Kopf- und Halsbereich liegt hierzu keine Evidenz aus hochwertigen randomisierten Studien vor. Eine Empfehlung der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) besagt, dass nach Eingriffen an Gesichtsschädel und Hals auf eine medikamentöse Prophylaxe der venösen Thromboembolie im Regelfall verzichtet werden kann. Bei zusätzlichen Risiken (z.B. ausgedehnte und/oder onkologische Eingriffe), wie beim mikrochirurgischen Gewebettransfer sollte eine medikamentöse Prophylaxe der venösen Thromboembolie erfolgen. (Leitlinie der AWMF Version vom 18. März 2009 mit Addendum vom 08. Mai 2010 Stand 06.10.2015)

Die medikamentöse therapeutische Entscheidung für eine antithrombotische Prophylaxe sollte vorher gut überlegt sein. Das anamnestische Risiko für einen möglichen Endothelschaden sollte mit in die Entscheidung zur antikoagulativen Prophylaxe einfließen. Bei Patienten mit einer präoperativen Kombinationsbehandlung mit Chemotherapie und Strahlentherapie, die wahrscheinlich eine

massive Endothelalteration haben, sollte die Indikation zur Lappenchirurgie überdacht werden. Auch Patienten mit einer arteriellen Hypertonie, bei denen eine Schädigung der Gefäßwände wahrscheinlich ist, weisen in der eigenen Studie eine signifikant höhere Verlustrate eines Lappens ( $p = 0,018$ ) auf. Auch ein vorheriger bereits stattgefundenener Lappenverlust sollte unbedingt mit in die Überlegung der antithrombotischen Medikamentengabe einbezogen werden.

Bei Patienten mit einer verstärkten Koagulation sollte hochmolekulares Heparin gegeben werden. (Pannucci et al. 2015)

Aufgrund der genannten Tatsachen sollte in Zukunft individuell vor jeder Operation entschieden werden, ob eine hochmolekulare Heparin-gabe und damit eine hämostasehemmende Therapie erforderlich und sinnvoll ist, da die Heparin-gabe, wie vorher beschrieben, auch Nebenwirkungen aufweisen kann.

## 5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie liegt darin, die Vor- und Nachteile der Heparinapplikation nach mikrovaskulär-anastomosierten Transplantaten in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie zu verifizieren und damit einen Nutzen für den klinischen Alltag abzuleiten.

In der Zeit von Anfang Februar 2012 bis Ende Februar 2015 erfolgten in der Abteilung für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie und Plastische Operationen im Klinikum Bremen Mitte 100 mikrovaskulär-anastomosierte Transplantationen. Bei 95 % der Fälle wurde die aPTT durch Heparin im Sinne einer Antikoagulation verlängert. Bei 79 % der 100 Fälle konnte ein Verbleiben des Lappens verzeichnet werden.

Eine antikoagulative Therapie galt bei mikrovaskulären Transplantaten bisher als ein etabliertes Verfahren zur Vermeidung einer venösen Thrombose des Gefäßstieles.

Aufgrund der Kontrollierbarkeit und Steuerbarkeit von hochmolekularem Heparin ist Heparin zur Zeit als das Mittel der Wahl anzusehen in der postoperativen antikoagulativen Therapie bei der mikrovaskulären Lappenchirurgie.

Eine antikoagulative Therapie mit Heparin erfordert Aufmerksamkeit und eine intensive Betreuung. Durch die Applikation von Heparin wird das Risiko von Komplikationen erhöht, z.B. eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie oder die Gefahr von Blutungen.

Inwieweit eine hämostasehemmende / antikoagulative Therapie sinnvoll ist, ist fraglich. Ein signifikanter Unterschied wurde in der eigenen Untersuchung und auch in der neusten Literatur nicht verzeichnet.

Die Einflussfaktoren auf das Lappenüberleben scheinen multifaktoriell zu sein. Die Indikationsstellung zur Operation muss gut überlegt sein, um den Erfolg der Operation und das Überleben der Patienten nicht zu gefährden. Patienten, bei denen eine Endothelalteration zu vermuten ist, die zum Beispiel eine vorausgegangene Kombinationsbehandlung mit Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten haben, zeigen ein deutlich höheres Risiko für den Erfolg der Operation im Hinblick auf das Lappenüberleben.

Weitere prospektive randomisierte Studien sind erforderlich, um zu beweisen, dass und inwieweit eine hämostasehemmende Therapie einen Einfluss auf das Überleben der Transplantate hat.



## 6 Literaturverzeichnis

Afridi I: Retrospektive Untersuchung der Antikoagulantienpraktiken bei mikrochirurgisch anastomosierten Transplantaten. Med. Diss. Hamburg 2009

Aktories K, Forth W, Allgaier C, Aktories-Förstermann-Hofmann-Starke (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10., überarb. Auflage; Elsevier, Urban & Fischer, München 2010

American Society of Anesthesiologists (ASA) (1963): New classification of physical status. *Anesthesiology* 24, 111

Ariyan S (1979): The pectoralis major myocutaneous flap. A versatile flap for reconstruction in the head and neck. *Plast Reconstr Surg* 63, 73–81

Bardsley AF, Soutar DS, Elliot D, Batchelor AG (1990): Reducing morbidity in the radial forearm flap donor site. *Plast Reconstr Surg* 86, 287–292

Baudet J, Guimberteau JC, Nascimento E (1976): Successful clinical transfer of two free thoraco-dorsal axillary flaps. *Plast Reconstr Surg* 58, 680–688

Beausang ES, Ang EE, Lipa JE, Irish JC, Brown DH, Gullane PJ, Neligan PC (2003): Microvascular free tissue transfer in elderly patients: the Toronto experience. *Head Neck* 25, 549–553

Cannady SB, Rosenthal EL, Knott PD, Fritz M, Wax MK (2014): Free tissue transfer for head and neck reconstruction: a contemporary review. *JAMA Facial Plast Surg* 16, 367–373

Chick LR, Walton RL, Reus W, Colen L, Sasmor M (1992): Free flaps in the elderly. *Plast Reconstr Surg* 90, 87–94

Chung TL, Pumplun DW, Holton LH, Taylor JA, Rodriguez ED, Silverman RP (2007): Prevention of microsurgical anastomotic thrombosis using aspirin, heparin, and the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *Plast Reconstr Surg* 120, 1281–1288

D'Arpa S, Cordova A, Moschella F (2005): Pharmacological thrombolysis: one more weapon for free-flap salvage. *Microsurgery* 25, 477–480

Eley KA, Parker RJ, Watt-Smith SR (2013): Low molecular weight heparin in patients undergoing free tissue transfer following head and neck ablative surgery: review of efficacy and associated complications. *Br J Oral Maxillofac Surg* 51, 610–614

Elliot D, Bardsley AF, Batchelor AG, Soutar DS (1988): Direct closure of the radial forearm flap donor defect. *Br J Plast Surg* 41, 358–360

Enke U (2007): Georg Haas: Pionier der Hämodialyse. *Dtsch Arztebl* 104, A-2252–2254

Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F et al. (2008): Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 358, 2765–2775

- Ferrari S, Copelli C, Bianchi B, Ferri A, Poli T, Ferri T, Sesenna E (2013): Free flaps in elderly patients: outcomes and complications in head and neck reconstruction after oncological resection. *J Craniomaxillofac Surg* 41, 167–171
- Fisher J (1986): Microvascular reconstruction in the head and neck. *Mayo Clin Proc* 61, 451–458
- Hanasono MM, Corbitt CA, Yu P, Skoracki RJ (2014): Success of sequential free flaps in head and neck reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 67, 1186–1193
- Harenberg J, Huhle G, Piazzolo L, Malsch R (1997): [Low-molecular-weight heparins. The prevention and therapy of thromboembolic diseases]. *Hautarzt* 48, 852–864
- Harii K, Ohmori K, Torii S (1976): Free gracilis muscle transplantation, with microvascular anastomoses for the treatment of facial paralysis. A preliminary report. *Plast Reconstr Surg* 57, 133–143
- Hidalgo DA (1989): Fibula free flap: a new method of mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 84, 71–79
- Hidalgo DA, Disa JJ, Cordeiro PG, Hu QY (1998): A review of 716 consecutive free flaps for oncologic surgical defects: refinement in donor-site selection and technique. *Plast Reconstr Surg* 102, 722–732; discussion 733–734
- Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE (2001): Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 119, 64S–94S
- Hölzle F, Wolff K-D, Mohr C (2008): Reconstructive oral and maxillofacial surgery. *Dtsch Arztebl Int* 105, 815–822
- Horiuchi K, Hattori A, Inada I, Kamibayashi T, Sugimura M, Yajima H, Tamai S (1995): Mandibular reconstruction using the double barrel fibular graft. *Microsurgery* 16, 450–454
- Howard MA, Cordeiro PG, Disa J, Samson W, Gonen M, Schoelle RN, Mehrara B (2005): Free tissue transfer in the elderly: incidence of perioperative complications following microsurgical reconstruction of 197 septuagenarians and octogenarians. *Plast Reconstr Surg* 116, 1659–1668
- Jayaprasad K, Mathew J, Thankappan K, Sharma M, Duraisamy S, Rajan S, Paul J, Iyer S (2013): Safety and efficacy of low molecular weight dextran (dextran 40) in head and neck free flap reconstruction. *J Reconstr Microsurg* 29, 443–448
- Kessler P, Poort L, Böckmann R, Lethaus B (2013): Definition of quality indicators in microsurgery in head and neck reconstruction based on a 5-year follow-up without a loss. *J Craniomaxillofac Surg* 41, 2–6
- Kühn C, Schnabl C, Rustemeyer J (2015): Longtime undetected microcystic adnexal carcinoma of the scalp: considerations and implications. *Oral Maxillofac Surg* Published online DOI: 10.1007/s10006-015-0534-1
- Kruse Gujer A, Jacobsen C, Grätz KW (Hrsg.): *Facharztwissen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*. Springer Medizin, Berlin 2013

- Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AGG, RECORD3 Investigators (2008): Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 358, 2776–2786
- Leckenby J, Butler D, Grobbelaar A (2015): The axillary approach to raising the latissimus dorsi free flap for facial re-animation: a descriptive surgical technique. *Arch Plast Surg* 42, 73–77
- Lee K-T, Mun G-H (2015): The efficacy of postoperative antithrombotics in free flap surgery: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg* 135, 1124–1139
- Lemon JC, Chambers MS, Wesley PJ, Reece GP, Martin JW (1996): Rehabilitation of a midface defect with reconstructive surgery and facial prosthetics: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 11, 101–105
- Lighthall JG, Cain R, Ghanem TA, Wax MK (2013): Effect of postoperative aspirin on outcomes in microvascular free tissue transfer surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 148, 40–46
- Lord MS, Whitelock JM (2014): Bioengineered heparin: is there a future for this form of the successful therapeutic? *Bioengineered* 5, 222–226
- Luxembourg B, Krause M, Lindhoff-Last E (2007): Disorders of Blood Clotting. *Dtsch Arztebl* 104, A–1489–1498
- Matloub HS, Larson DL, Kuhn JC, Yousif NJ, Sanger JR (1989): Lateral arm free flap in oral cavity reconstruction: a functional evaluation. *Head Neck* 11, 205–211
- Modabber A, Ayoub N, Möhlhenrich SC, Goloborodko E, Sönmez TT, Ghassemi M, Loberg C, Lethaus B, Ghassemi A, Hölzle F (2014): The accuracy of computer-assisted primary mandibular reconstruction with vascularized bone flaps: iliac crest bone flap versus osteomyocutaneous fibula flap. *Med Devices (Auckl)* 7, 211–217
- Moore MG, Deschler DG (2007): Clopidogrel (Plavix) reduces the rate of thrombosis in the rat tuck model for microvenous anastomosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 136, 573–576
- Motakef S, Mountziaris PM, Ismail IK, Agag RL, Patel A (2015): Emerging paradigms in perioperative management for microsurgical free tissue transfer: review of the literature and evidence-based guidelines. *Plast Reconstr Surg* 135, 290–299
- Mueller S, Hohlweg-Majert B, Buergers R, Steiner T, Reichert TE, Wolff K-D, Gosau M (2015): The functional and aesthetic reconstruction of midfacial and orbital defects by combining free flap transfer and craniofacial prosthesis. *Clin Oral Investig* 19, 413–419
- Nayak VK, Deschler DG (2005): Clopidogrel use for reducing the rate of thrombosis in a rat model of microarterial anastomosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 131, 800–803
- Nicoli F, Chilgar RM, Sapountzis S, Yeo MS-W, Lazzeri D, Ciudad P, Kiranantawat K, Sönmez TT, Maruccia M, Lim SY, et al. (2015): Reconstruction after orbital exenteration using gracilis muscle free flap. *Microsurgery* 35, 169–176

Nocini PF, Wangerin K, Albanese M, Kretschmer W, Cortelazzi R (2000): Vertical distraction of a free vascularized fibula flap in a reconstructed hemimandible: case report. *J Craniomaxillofac Surg* 28, 20–24

Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL (1978): ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 49, 239–243

Pan X-L, Chen G-X, Shao H-W, Han C-M, Zhang L-P, Zhi L-Z (2014): Effect of heparin on prevention of flap loss in microsurgical free flap transfer: a meta-analysis. *PLoS ONE* 9, e95111

Pannucci CJ, Kovach SJ, Cuker A (2015): Microsurgery and the Hypercoagulable State: A Hematologist's Perspective. *Plast Reconstr Surg* 136, 545e–52e

Pérez M, Sancho J, Ferrer C, García O, Barret JP (2014): Management of flap venous congestion: the role of heparin local subcutaneous injection. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 67, 48–55

Perzborn E, Kubitzka D, Misselwitz F (2007): Rivaroxaban. A novel, oral, direct factor Xa inhibitor in clinical development for the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Hamostaseologie* 27, 282–289

Piekos I: Indikationen und klinische Ergebnisse für gefäßgestielte Lappen im Kopf-Hals-Bereich am Beispiel von Pectoralis-Major-Lappen und Deltopectoralappen. *Med. Diss. Würzburg* 2007

Preidl RHM, Wehrhan F, Schlittenbauer T, Neukam FW, Stockmann P (2015): Perioperative factors that influence the outcome of microsurgical reconstructions in craniomaxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 53, 533–537

Reece GP, Schusterman MA, Miller MJ, Kroll SS, Baldwin BJ, Wang B (1994): Morbidity associated with free-tissue transfer after radiotherapy and chemotherapy in elderly cancer patients. *J Reconstr Microsurg* 10, 375–382

Reuther J, Kübler N (1999): Die Wiederherstellung des Unterkiefers: Therapeutisches Vorgehen nach Kontinuitätsverlust durch Entzündung, Trauma oder Tumor. *Dtsch Arztebl A*–1051–1061

Rustemeyer J, Busch A, Sari-Rieger A (2014a): Application of computer-aided designed/computer-aided manufactured techniques in reconstructing maxillofacial bony structures. *Oral Maxillofac Surg* 18, 471–476

Rustemeyer J, Melenberg A, Junker K, Sari-Rieger A (2014b): Osteonecrosis of the maxilla related to long-standing methamphetamine abuse: a possible new aspect in the etiology of osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg* 18, 237–241

Saklad M (1941): Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology* 2, 281–284

Schaal T: Der polarografisch gemessene Sauerstoffpartialdruckverlauf unterschiedlicher mikrochirurgisch reanastomosierter Transplantate. *Med. Diss. Tübingen* 2009

Schliephake H (2000): Revascularized tissue transfer for the repair of complex midfacial defects in oncologic patients. *J Oral Maxillofac Surg* 58, 1212–1218

- Schliephake H, Jamil MU (2002): Impact of intraoral soft-tissue reconstruction on the development of quality of life after ablative surgery in patients with oral cancer. *Plast Reconstr Surg* 109, 421–430
- Schliephake H, Schmelzeisen R, Husstedt H, Schmidt-Wondera LU (1999): Comparison of the late results of mandibular reconstruction using nonvascularized or vascularized grafts and dental implants. *J Oral Maxillofac Surg* 57, 944–950; discussion 950–951
- Schmelzle R, Brosche T, Ahlemann C (1986): Mikrovaskularchirurgie im bestrahlten Gebiet. Tierexperimentelle Ergebnisse und klinische Relevanz. *Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir* 10, 166–169
- Shen Y, Guo X, Sun J, Li J, Shi J, Huang W, Ow A (2013): Double-barrel vascularised fibula graft in mandibular reconstruction: a 10-year experience with an algorithm. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 66, 364–371
- Sieira Gil R, Roig AM, Obispo CA, Morla A, Pagès CM, Perez JL (2015): Surgical planning and microvascular reconstruction of the mandible with a fibular flap using computer-aided design, rapid prototype modelling, and precontoured titanium reconstruction plates: a prospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 53, 49–53
- Song R, Song Y, Yu Y, Song Y (1982): The upper arm free flap. *Clin Plast Surg* 27–31
- Tang C-L, Wu Y-C, Lai C-H, Lai C-S, Lin C-L, Lin S-D, Chang K-P (2012): Salvage for pectoralis major myocutaneous flap failure in head and neck reconstruction by microvascular flap. *J Plast Surg Hand Surg* 46, 335–338
- Tansini I (1896): Nuovo processo per l'amputazione della mammaella per cancro. *Riforma Med* 12, 3–5
- Taylor GI, Townsend P, Corlett R (1979): Superiority of the deep circumflex iliac vessels as the supply for free groin flaps. *Plast Reconstr Surg* 64, 595–604
- Thome JCM: Das mikrovaskuläre Fibulatransplantat in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie - eine Literaturübersicht -. Med. Diss. Köln 2008
- Wallmichrath J, Knab R, Baumeister RGH, Volkmer E, Giunta RE, Frick A (2014): Protective effects of antithrombin on free groin flaps after secondary venous stasis in the rat model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 67, 707–711
- Wallmichrath J, Birk C, Baumeister RGH, Engelhardt TO, Giunta RE, Frick A (2015): Examination of the protective effects of heparin and recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) in compromised adipocutaneous free flaps in the rat model using intravital video microscopy. *Clin Hemorheol Microcirc* 59, 185–195
- Wang F, Huang W, Zhang C, Sun J, Kaigler D, Wu Y (2015): Comparative analysis of dental implant treatment outcomes following mandibular reconstruction with double-barrel fibula bone grafting or vertical distraction osteogenesis fibula: a retrospective study. *Clin Oral Implants Res* 26, 157–165
- Wei F, Jain V, Celik N, Chen H, Chuang DC-C, Lin C (2002): Have we found an ideal soft-tissue flap? An experience with 672 anterolateral thigh flaps. *Plast Reconstr Surg* 109, 2219–2226
- Wolff K-D, Hölzle F: Raising of microvascular flaps: a systematic approach. Springer, Berlin 2005

Yang G, Chen B, Gao Y, Liu J, Jiang S, He S (1981): Forearm free skin flap transplantation. *Nat Med J China* 61, 139–141

Yu P, Chang DW, Miller MJ, Reece G, Robb GL (2009): Analysis of 49 cases of flap compromise in 1310 free flaps for head and neck reconstruction. *Head Neck* 31, 45–51

Zhou Y, Chen L, Hu S, Gu Y (2002): Brachial plexus injury after transfer of free latissimus dorsi musculocutaneous flap. *Chin J Traumatol* 5, 254–256

## Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung gilt mein Dank meinen Chef Prof. Dr. Dr. Jan Rustemeyer.

Dem gesamten Team der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie und Plastische Operationen im Klinikum Bremen-Mitte möchte ich danken für die optimale Zusammenarbeit. Außerdem möchte ich mich auch noch einmal ausdrücklich bei der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin und den Intensivstationen bedanken.

Für die statistische Beratung gilt mein Dank Herrn PD Dr. Klaus Jung und der wissenschaftlichen Mitarbeiterin Frau Xenia Schulz (Master of Science) aus dem Institut für Medizinische Statistik der Universität Göttingen unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Tim Friede.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Martin Oppermann für das Einstellen meiner Arbeit bei iThenticate/Turnitin.

## Lebenslauf

Mein Name ist Christian Helmut Peter Kühn, und ich bin am 24. April 1979 in Bergisch Gladbach als zweites Kind meiner Eltern Helmut Kühn und Barbara Kühn, geb. Klausnitzer geboren. Ich habe einen älteren Bruder Dr. med. dent. Peter Kühn.

Von 1985 - 1989 besuchte ich die Gemeinschaftsgrundschule Herkenrath. Im Anschluss daran von 1989 - 1998 das Gymnasium Herkenrath. Ich verließ die Schule mit dem Abitur. Daraufhin folgte der Zivildienst als Rettungssanitäter. Im Jahr 1999 absolvierte die verkürzte Ausbildung zum Rettungsassistenten an der Deutschen Angestellten Akademie in Köln.

Von 2000 - 2006 studierte ich Humanmedizin an der Universität zu Köln. Von 2007 bis Ende 2011 folgte das Studium der Zahnmedizin, ebenfalls an der Universität zu Köln.

Im Jahr 2009 promovierte ich als Humanmediziner im Zentrum für Neurochirurgie der Universität zu Köln in der Klinik für Stereotaxie und Funktionelle Neurochirurgie mit dem Titel „Radiochirurgie zur Behandlung cerebraler arteriovenöser Malformationen unter Anwendung des computer-gesteuerten Mikro-Multileaf-Kollimators“

Seit 2012 arbeite ich als Assistenzarzt im Klinikum Bremen-Mitte in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie und Plastische Operationen. Das Promotionsstudium an der Universität Göttingen habe ich im Wintersemester 2012 begonnen.