

Aus der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund-, Kiefer- und
Gesichtschirurgie
(Nordwestdeutsche Kieferklinik)
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. R. Schmelzle)
Kopf- und Neurozentrum
Universitätsklinikum- Hamburg - Eppendorf

*Retrospektive Untersuchung der Antikoagulantienpraktiken
bei mikrochirurgisch anastomosierten Transplantaten*

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

dem Fachbereich der Universität Hamburg

vorgelegt von

Idres Afridi

geboren in Kabul

Hamburg, 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 26.11.2009

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Dr. R. Schmelzle

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. R. Schneppenheim

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. W. Lehmann

Datum der Promotion:

Meiner Familie und vor allem meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

<u>1. Einleitung</u>	1
<i>1.1. Mikrochirurgisch anastomosierte Transplantate in der Nordwest- deutschen Kieferklinik</i>	3
<i>1.2. Problemschilderung</i>	3
<u>2. Grundlagen der Lappenplastik</u>	5
<i>2.1. Geschichte der Lappenchirurgie</i>	5
<i>2.2. Lappendefinition und Lappenklassifikation</i>	8
<i>2.2.1. Haut- und fasziokutane Lappen</i>	8
<i>2.2.2. Myokutane Lappen</i>	11
<i>2.2.3. Freie Lappen und mikrochirurgisch anastomosierte Lappen</i>	11
<i>2.2.4. Einteilung nach Lokalisation</i>	13
<i>2.2.4.1. Nahlappenplastik</i>	13
<i>2.2.4.2. Fernlappenplastik</i>	13
<i>2.3. Häufig angewandte Lappenarten</i>	14
<i>2.3.1. Muskulus- latissimus- dorsi- Lappen</i>	14
<i>2.3.2. Muskulus- Radialislappen</i>	17
<i>2.3.3. Transversus Rectus- Abdominis- Muskellappen</i>	19
<i>2.3.4. Das Fibulatransplantat</i>	20
<i>2.3.5. Das Beckenkammtransplantat</i>	23
<i>2.3.6. Das Scapulatransplantat</i>	25

2.4. <i>Komplikationen bei mikrochirurgisch anastomosierten Transplantaten</i>	27
2.4.1. Die postoperative Thrombose, das Hämatom und die Infektion	27
2.4.2. Verhinderung von Komplikationen	31
2.4.3. Qualitätssicherung in der Mikrochirurgie	32
2.4.4. Die postoperative Nachbehandlung	32
<u>3. Grundlagen der Hämostase und Antikoagulation</u>	35
3.1. <i>Grundlagen der Hämostase</i>	35
3.2. <i>Grundlagen der Antikoagulation</i>	38
3.2.1. Thrombozytenaggregationshemmer	40
3.2.1.1. Acetylsalicylsäure (ASS)	40
3.2.1.2. ADP- Hemmstoffe (Clopidogrel und Ticlopedin)	43
3.2.1.3. Glykoprotein- IIb/IIIa- Antagonisten	44
3.2.1.4. Dipyridamol	46
3.2.2. Hemmstoffe der plasmatischen Gerinnung (Antikoagulantien)	46
3.2.2.1. Calziumbindende Substanzen	46
3.2.2.2. Heparin	47
3.2.2.3. Hirudin	51
3.2.3. Indirekte Antikoagulantien	53
3.2.3.1. Cumarinderivate	54
3.2.3.2. Fibrinolytika (Thrombolytika)	56
3.2.4. Kolloidale Plasmaersatzmittel (Dextran)	56

<u>4. Material und Methodik</u>	59
<i>4.1. Vorgehen und Untersuchung</i>	59
<i>4.2. Stichprobe</i>	60
<i>4.3. Indikation des rekonstruktiven Eingriffs</i>	61
<i>4.4. Zur Rekonstruktion verwendete Transplantate</i>	63
<i>4.5. Angewandte Antikoagulantien</i>	64
<i>4.6. Risikofaktoren</i>	66
<u>5. Ergebnisse</u>	70
<i>5.1. Art und Häufigkeit von Komplikationen</i>	70
<i>5.2. Komplikationshäufigkeit und Antikoagulantienpraktik</i>	74
<i>5.3. Zusammenhang zwischen Komplikation und Lappenart</i>	76
<i>5.4. Zusammenhang zwischen Komplikation und prädisponierenden Risikofaktoren</i>	77
<u>6. Diskussion</u>	80
<i>6.1. Allgemein: Vergleich der Transplantatüberlebensrate mit der herrschenden Literaturmeinung</i>	80
<i>6.2. Vergleich der Antikoagulantienpraktik mit den Erfahrungen der herrschenden Literatur, unter spezieller Berücksichtigung der Heparinprophylaxe</i>	82
<i>6.3. Vergleich der Antikoagulantienpraktik mit den Erfahrungen der herrschenden Literatur, unter spezieller Berücksichtigung der Prophylaxe mit Dextran</i>	87

6.4. Vergleich der Literaturergebnisse hinsichtlich des zeitlichen Auftretens der Komplikationen.....	90
6.5. Vergleich von Erfahrungen der herrschenden Literatur hinsichtlich präoperativer Risikofaktoren.....	92
<u>7. Zusammenfassung</u>	98
<u>8. Literaturverzeichnis</u>	100
<u>8. Anhang</u>	117
8.1. Abkürzungsverzeichnis.....	118
8.2. Danksagung.....	119
8.3. Eidesstattliche Versicherung.....	120

1. Einleitung

Das Verschließen von großen Weichteil- und Knochendefekten im Kopf- und Halsbereich ist ein grundlegender Bereich der plastischen und rekonstruktiven Chirurgie. Die Defekte können nach Entfernung von Tumoren, nach Unfällen, Infektionen, Osteoradionekrosen oder auch chronischen Wunden, entstehen. Unabhängig von der Ätiologie des Defektes, haben sie eine Gemeinsamkeit: Eine adäquat funktionelle und ästhetische Beeinträchtigung. Verstärkt wird dieser Punkt durch die Lokalisation des Defektes im sichtbaren Bereich, was mit einer erhöhten psychischen Belastung für die Patienten, einem Verlust des Selbstwertgefühls und einer zunehmenden Desintegration in der Gesellschaft verbunden sein kann. Es kann dadurch zu einer hohen Einschränkung der Lebensqualität kommen. Die Behandlung solcher Defekte ist seit den 70-er Jahren ein besonderes Anliegen der rekonstruktiven Chirurgie. Abhängig von Ausmaß, Tiefe und Lokalisation des Defektes erfolgt eine Rekonstruktion entweder nur durch Weichgewebe oder zusätzlich durch Knochen. Der Verschluss des Defektes wird nach der vorliegenden Indikation durch die Nahlappenplastik oder der Fernlappenplastik durchgeführt. Beim letzteren unterscheidet man unter dem gestielten Lappen und dem freien mikrochirurgisch anastomosierten Transplantat. Die erste freie Lappentransplantation gelang SEIDENBERG et al (1959) durch die Rekonstruktion des Hypopharynx und des zervikalen Ösophagus mittels eines Jejunumtransplantates. Nach den Pioniersarbeiten von JACOBSEN und SUAREZ (1960), die die erste grundlegende Technik für die Anastomosierung kleinerer Gefäße, mit Hilfe des Operationsmikroskops präsentierten, kam es zum Durchbruch der Mikrogefäßchirurgie. 1976 berichteten BAUDET et al über den ersten Transfer eines freien Muskulus- latissimus- dorsi- Transplantates, gefolgt 1978 aus China durch YANG et al (1981) mit dem ersten radialen Unterarm-lappen zur Rekonstruktion des Halsbereiches. Die mikrochirurgische Rekonstruktion des Kopf- und Halsbereiches ist seither eines der wichtigsten etablierten Verfahren der rekonstruktiven Chirurgie.

Während die Transplantatüberlebensrate binnen dieses Zeitraumes bei 75% (*HARASHINA 1988*) bis 85% (*IRON 1987*) lag, liegt sie heute dank zunehmender Erfahrungen auf dem Gebiet der Mikroanatomie und der stetig ausreifenden technischen Entwicklungen weit aus höher. In der Literatur wird eine Revisionsrate von 6 - 25% angegeben. Die Transplantatüberlebensrate, nach Abschluss der Behandlung, soll zwischen 90% und 99% liegen (*LUEG 2004, BLACKWELL 1999, JONES et al 1996, SIMPSON et al 1996, POHLENZ et al 2007, LI 2005, SCHUSTERMANN et al 1996, URKEN et al 1994, MATTHEW et al 2001, KHOURI 1992*). Aufgrund der zunehmenden Erfolge ist die mikrochirurgisch anastomosierte Rekonstruktion ein potentiell hochwertiges und derzeit nicht mehr wegzudenkendes Verfahren in der rekonstruktiven Chirurgie.

Jedoch ist jedes noch so gute Verfahren auch mit einer Komplikation verbunden. Die häufigsten Komplikationen in der Mikrochirurgie sind die postoperative Thrombose, das Hämatom und die Infektion des Transplantates mit einer dadurch bedingten Mikroembolisation. Die postoperative Thrombose stellt mit einer in der Literatur angegebenen Rate von 10 – 35% die häufigste Komplikation bei mikrochirurgisch anastomosierten Transplantaten dar (*HARASHINA 1988, OLSSON et al 2001, VERAVUTHIPAKORN 2001*). Die Folge ist eine Ischämie des freien Transplantates mit notwendigen Folgeeingriffen sowie eventuell nachfolgender Teil- oder Totalnekrose. Um eine Verminderung dieser Komplikationen, die durch multiple Faktoren bedingt sein können, zu erreichen, soll eine Kombination von erfahrenen Mikrochirurgen, spezieller mikrochirurgischer Techniken, einer guten Planung sowie einer effektiven Thromboseprophylaxe, unvermeidlich sein (*KROLL et al 1996, KHOURI et al 1998, ASKARI et al 2006*). Laut der Literatur wenden 96% der rekonstruktiven Chirurgen Antikoagulantien bei Lappentransplantationen an (*CHIEN et al 2005, AHMAD et al 1997, GLICKSMAN et al 1997*). Jedoch gehen die Meinungen aufgrund der resultierenden Nebenwirkungen hinsichtlich der Nutzung von Antikoagulantien auseinander (*HARASHINA 1988, VERAVUTHIPAKORN 2004, KROLL et al 1996, HEMCER et al 1996*).

1.1. Mikrochirurgisch anastomosierte Transplantate in der Nordwestdeutschen Kieferklinik

Der Schwerpunkt der Nordwestdeutschen Kieferklinik war und liegt immer noch in der Wiederherstellung ästhetischer und funktioneller Defekte im Bereich des gesamten Körpers; vor allem des Kopf- und Halsbereiches. Schuchardt setzte durch den Einsatz des Rundstiellappens den Grundbaustein der rekonstruktiven Chirurgie in Hamburg. Seit dieser Zeit hat sich diese Technik mit kontinuierlich hinzukommenden Entwicklungen weiter ausgebildet und die Nordwestdeutsche Kieferklinik Hamburg zu einer der wichtigsten Zentren für mikrochirurgisch anastomosierte Gewebetransplantationen bekannt gemacht. In den letzten 20 Jahren wurden mehr als 1500 gestielte und mikrochirurgisch anastomosierte Transplantationen durchgeführt.

1.2. Problemschilderung

Gemeinsam haben die Patienten, dass zur Prophylaxe und vor allem zur Nachsorge eine Antikoagulantientherapie vollzogen wird, die eine Gerinnung des Blutes verhindern soll. Der grundlegende Unterschied liegt jedoch darin, dass sowohl unterschiedliche Antikoagulantien als auch Applikationsverfahren angewendet werden. Man unterscheidet die intravasale Gabe von der subkutanen Gewebeinjektion sowie einer oralen Applikation. Des Weiteren ist unter präoperativ-, intraoperativ- und postoperativer Applikation zu unterscheiden. Aufgrund der hohen Anzahl der Medikamente sowie der stetig positiven Publikationen durch die Hersteller und den landeseigenen Universitäten, scheint es keine standardisierten Richtlinien zu geben, an denen man international festhalten könnte. Die Medikation scheint dadurch abhängig vom Ort und vom Behandler zu sein. Auch die Meinungen hinsichtlich der Nutzung von Antikoagulantien in der Mikrochirurgie sind sehr unterschiedlich (*KHOURI 1992, ASKARI et al 2006, KROLL et al 1995, VERAUTHIPAKORN 2004, CHIEN et al 2005*).

Die ersten 72 Stunden nach der Operation werden als gefährlichste Periode angesehen, da man in dieser Phase die meisten Komplikationen beobachtet (*MC GREGOR 1992, ISCHINOSE et al 2003, KROLL et al 1996, LI 2005*). Das Thromboserisiko soll an den ersten beiden postoperativen Tagen mit 80% am größten sein und nimmt ab dem dritten postoperativen Tag auf 10% ab (*KROLL et al 1996, HIDALGO et al 1998*).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Antikoagulantienpraktiken während der Transplantation von mikrochirurgisch anastomosierten Transplantaten, hinsichtlich postoperativer gefäßbedingter Komplikationen, zu vergleichen. Daraus sollen eventuelle Vor- und Nachteile dargelegt sowie mögliche Auswirkungen auf die oben genannten Komplikationen untersucht werden.

2. Grundlagen der Lappenplastik

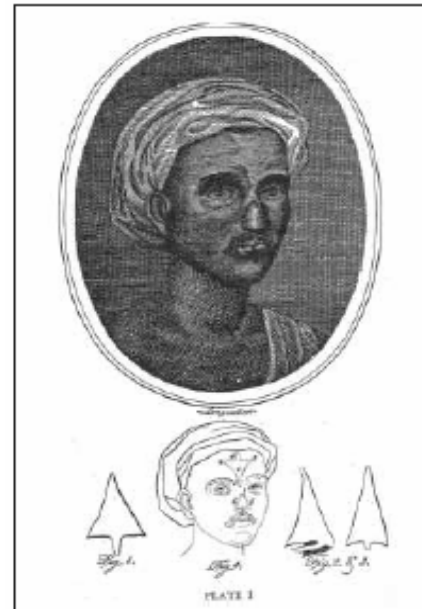
2.1. Geschichte der Lappenchirurgie

Zu den ersten plastischen Techniken gehörte im 16. Jahrhundert durch Gaspar Tagliacozzi die Rekonstruktion der Nase mit Hilfe eines gestielten Fernlappens aus dem Oberarm. Er war einer der ersten, die ein plastisch- rekonstruktives Verfahren zur Wiederherstellung der Nase, samt Abbildungen, niederschrieb. Im Jahre 1597 formulierte er sein Anliegen in seinem in Venedig veröffentlichten Buch „De curtorum chirurgia per insitionem“ wie folgt: „wir stellen diejenigen Körperteile wieder her, welche die Natur dem Menschen verliehen und das Schicksal ihm wieder geraubt hat, weniger um die Augen zu entzücken, sondern um dem Geist der bedrückten Auftrieb zu geben und ihnen seelisch zu helfen“ (HORCH et al 2008). Die unten aufgeführte Abbildung zeigt die Rekonstruktion der Nase durch einen gestielten Lappen aus dem Oberarm.



Abb. 1: Biemer E. ; Duspiva W. (1980): Rekonstruktive Mikrogefäßchirurgie. Italienische Methoden der Nasenrekonstruktion nach Tagliacozzi. Springer, Berlin Heidelberg .

Eine weitere Technik zur Rekonstruktion der Nase, durch einen so genannten Schwenklappen aus der Stirn, wurde vor etwa 2000 Jahren überliefert. Anfangs übermittelt in indischer Schrift unter dem Titel "Susruta Samhita", erschien es offiziell 1794 im Londoner „Gentleman Magazin“. Aufgrund der damals schon bekannten axialen Gefäßversorgung erlaubte diese Methode ein Lappenverhältnis von 4:1, was 1984 erst von Ponten empirisch nachgewiesen wurde (*BIEMER 1980*).



Wedler V. ; Jung F. ; Künzi W.: Prinzip der Indischen Nasenplastik aus dem Gentlemens Magazin, London, 1794: Journal für Urologie und Urogynäkologie. 2005; 12 (3), 16 - 23.

In den folgenden 2000 Jahren beschränkte sich die Lappenchirurgie wahrscheinlich aufgrund des mangelnden Wissens der Mikroanatomie lediglich auf regionale Hauttransplantate oder gestielte Lappen, ohne Ausrichtung nach Gefäßverläufen. Die Entscheidung über die Lappenart erfolgte je nach Defekt in mehr oder weniger zufälliger Form (Random- Pattern- Flaps), sodass das Längen- Breiten- Verhältnis von 2:1 bzw. 3:1 im Gesicht, zwecks Sicherung von Blutzufuhr und- abfuhr des Transplantates, nicht überschritten werden durfte. Bis zum 19. Jahrhundert war der Gewebettransfer auf Hauttransplantationen, Nahlappen und Rundstiellappen beschränkt. Erst 1838 wurde der Begriff der plastischen Chirurgie durch Eduard Zeis in den deutschsprachigen Raum eingeführt (*ZEIS 1838*).

Die Erkenntnisse über die Mikrozirkulation des kutanen und subkutanen Gewebes und ihrer Versorgung untereinander, wurde erstmals von Carl Manchot 1889 und Michel Salmon in seinem Werk, „Les Artère de la Peau“ 1936, detailliert beschrieben, was zur Weiterentwicklung von Gewebekombinationen wie fasziokutane, myokutane und osteokutane Transplantate zum Gewebettransfer führte (*WEDLER et al 2005*).

Der erste gestielte M. latissimus- dorsi- Lappen wurde im Jahre 1892 von Tansani, zur Deckung von Brustwanddefekten, beschrieben (*TANSANI 1896*). 1976 wurde dieser dann von Olivari, zur Deckung von großen Defekten über freiliegendem Knochen und als funktioneller Ersatz für Hohlorgane, wieder entdeckt (*OLIVARI 1976*).

Der Durchbruch der plastischen und rekonstruktiven Chirurgie begann in etwa nach dem ersten und vor allem nach dem zweiten Weltkrieg, bei denen ein großer Anspruch an die Wiederherstellung von Funktion und Ästhetik gestellt wurde. Die Entwicklung der Mikrogefäßchirurgie nahm ebenfalls gegen Ende des zweiten Weltkrieges seine größten Erfolge ein. Gegen Ende der 50-er Jahre ließen experimentelle Arbeiten an amputierten Extremitäten, Gefäßanastomosen bei einem Durchmesser von 1 mm zu. Buncke war der Erste, der eine erfolgreiche Replantation von Kaninchenohren publizierte. 1966 führte er den ersten erfolgreichen Zehentransfer am Rhesusaffen durch (*BUNCKE et al 1966*). Die erste freie Lappentransplantation am Menschen gelang *SEIDENBERG et al (1959)* durch die Rekonstruktion des Hypopharynx und des zervikalen Ösophagus mittels eines Jejunumtransplantates. Nach den Pioniersarbeiten von *JACOBSEN und SUAREZ (1960)*, die die erste grundlegende Technik für die Anastomosierung kleinerer Gefäße, mittels des Operationsmikroskops präsentierten, kam es zum Durchbruch der Mikrogefäßchirurgie. 1976 berichteten *BUADET et al* über den ersten Transfer eines freien M. latissimus- dorsi- Transplantates, gefolgt von dem Chinesen Yang, im Jahre 1978, mit dem ersten radialen Unterarmhlappen zur Rekonstruktion des Halsbereiches (*YANG et al 1981*).

Durch zahlreiche internationale klinische Studien und im Zusammenhang mit immer weiterentwickelten mikrochirurgischen Instrumenten, wie Lupenbrillen, Operationsmikroskopen sowie des Einsatzes von Antikoagulantien in der Mikrochirurgie, ist es heutzutage fast komplikationslos möglich, in nahezu allen Körperregionen, ein Gewebeareal zum Gewebettransfer zu beschreiben. Die Anwendung der Antikoagulantien in der Lappenchirurgie wurde von zahlreichen Autoren schon in den 80-er Jahren (*SALIBA et al 1976, WRIGHT et al 1988*) wie auch heute sehr kontrovers diskutiert (*ASKARI et al 2006, CHIEN et al 2005, CONRAD & ADAMS 2001, JOHNSON &*

BARKER 1992, CHEN et al 2006). Während die einen eine antikoagulative Therapie zur Thromboseprophylaxe befürworten, halten es die anderen für unnötig (*CHEN et al 2006*). Laut der Literatur sollen jedoch 96% der rekonstruktiven Chirurgen eine Antikoagulantientherapie bei freien Lappentransplantationen verwenden (*CHIEN et al 2005, AHMAD et al 1997*).

2.2. Lappendefinition und Lappenklassifikation

Definition des Begriffs "Lappen":

Definitionsgemäß bezeichnet man jeden mobilisierbaren Gewebeverband der von einer Region entnommen und zur Deckung einer anderen Region genutzt werden kann, als einen Lappen. Dieser kann isoliert oder auch in Kombination aus Haut, Muskel oder Knochen bestehen. Man unterscheidet zwischen dem regional verschieblichen Lappen, der überwiegend zur Deckung kleinerer Defekte angewendet wird und dem freien Lappen (*MC GREGOR 1992*).

2.2.1. Haut- und fasziokutane Lappen

Man unterscheidet mehrere Arten der Transplantation von Gewebe. Die Haut ist durch einen mehrschichtigen Aufbau charakterisiert, wodurch eine isolierte oder gemeinsame Verlagerung der Anteile ermöglicht wird. In Abbildung 3 erkennt man die einzelnen Schichten der Haut. So unterscheidet man bei der Transplantation unter der reinen Haut-, der Spalthaut- und der Vollhauttransplantation. Die Spalthauttransplantate sind relativ dünn und bestehen nur aus der Epidermis; je nach Dicke nur aus der Dermis. Sie kommen bei oberflächlichen Defekten, wie z.B. Verbrennungen, zur Anwendung. Die Heilung der Entnahmeregion erfolgt durch Aussprossung der Hautanhangsgebilde und ist tendenziell recht gut. Dadurch ergeben sich keine Sekundärdefekte und entsprechend ist keine sekundäre Bedeckung nötig.

Bei jeder weiteren Alternative der Deckung von Defekten, sei es durch einen kutanen Vollhautlappen (Epidermis und gesamte Dermis), durch einen fasziokutanen Lappen (Vollhaut einschließlich Subkutis) oder einen fasziomyokutanen Lappen (zusätzlich mit einem Muskelanteil), verbleibt bei der Hebung ein Sekundärdefekt, der entweder durch lokale Verschiebeplastiken oder durch die Bedeckung mit Spalthaut, verschlossen werden muss (BIEMER 1980, MC Gregor 1992).

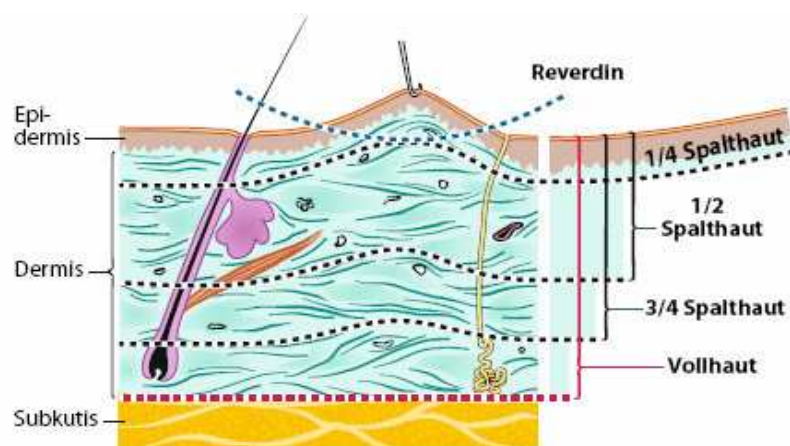


Abb. 3: E. Biemer: Plastische Chirurgie. Kapitel 9, Seite 894

Die Transplantatarten sind durch einen horizontalen Verlauf ihrer Gefäße, in der oberflächlichen Faszie, charakterisiert. Man unterscheidet unter dem Axial- Pattern- Flap und dem Random- Pattern- Flap.

Beim Axial- Pattern- Flap kann der Transplantatentwurf vorher geplant und entworfen werden. Dies ist aufgrund einer anatomisch definierten Gefäßstruktur in der oberflächlichen Faszie möglich. Der Entwurf des Transplantates richtet sich nach dem Versorgungsgebiet der versorgenden Arterie.

Diese Eigenschaften haben die Vorteile, dass eine überaus große Sorgfalt hinsichtlich der Planung des Transplantates wegfällt, dass keine Einschränkung durch die

Größe des Transplantates besteht und dass das Transplantat durch die bessere vaskuläre Reserve widerstandsfähiger gegen Komplikationen ist (MC GREGOR 1992).

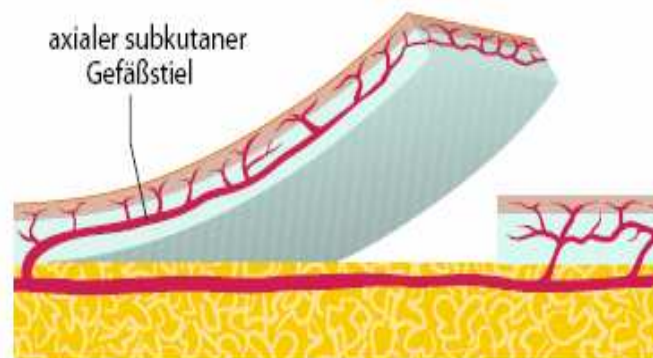


Abb. 4: E. Biemer: Plastische Chirurgie. Kapitel 9, Seite 896.

Der Random- Pattern- Flap besitzt eine ungerichtete und zufällige Gefäßarchitektur, welche nicht die Grundlage des Transplantatentwurfs darstellen kann. Aus demselben Grund ist der Random- Pattern- Flap hinsichtlich seiner Größe begrenzt. Das Längen- Breiten- Verhältnis beträgt in etwa 2:1 bzw. 3:1 im Gesichtsbereich und stellt häufig den limitierenden Faktor dar, vor allem wenn die darunter liegende Faszie nicht mit abgehoben wird. Ein fasziokutaner Lappen würde sich nämlich hinsichtlich der Vaskularität und Sicherheit wesentlich besser eignen (MC GREGOR 1992).

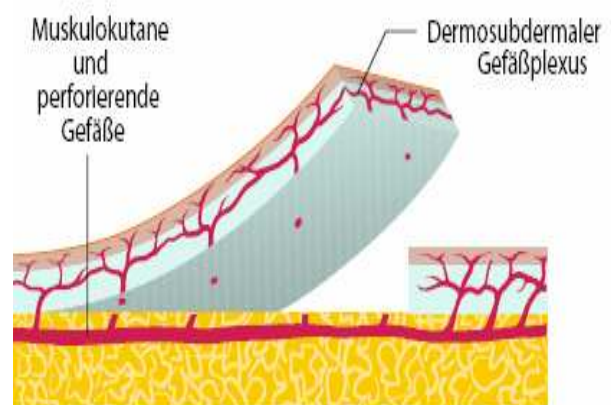


Abb. 5: E. Biemer: Plastische Chirurgie. Kapitel 9, Seite 896.

2.2.2. Myokutane Lappen

Als myokutane Lappen werden kombinierte Haut- Muskel- Gruppen bezeichnet, bei denen die Haut die Aufgabe der Defektdeckung besitzt und der Muskel als gefäßversorgender Lappenstiel dient. Des Weiteren sorgt der gut durchblutete Muskel für eine schnellere Abheilung schlecht heilender Wunden, vor allem knöcherner Bereiche und, durch eine unter Umständen wieder aufnehmende muskuläre Aktivität, für eine funktionelle Besserung. Die mit dem Muskel verlagerte Haut wird sowohl von seiner eigenen Blutversorgung als auch von der darunter liegenden Muskulatur gesichert. Allerdings ist die Verbindung zwischen Muskel und Haut nicht sehr widerstandsfähig, wodurch eine besondere Sorgfalt beim Heben erforderlich wird (*MC GREGOR 1992*).

2.2.3. Freie Lappen und Mikrochirurgisch anastomosierte Lappen

Unter dem Begriff des freien Transplantates bzw. Lappens ist die freie Transplantation eines Gewebes zu verstehen, welches aus einer Region des Körpers entnommen und an einer anderen fern lokalisierten wieder eingepflanzt wird. Die freie Transplantation wird oft auch mit der mikrochirurgisch anastomosierten Transplantation in Verbindung gebracht. Der grundlegende Unterschied liegt jedoch darin, dass beim freien Transplantat die Einpflanzung in die Empfängerregion ohne ernährenden Stiel von statten geht. Das mikrochirurgisch anastomosierte Transplantat stellt eine Abwandlung des freien Transplantates dar, mit der Überlegenheit der Einpflanzung samt ernährendem Gefäßstiel. Medizinische wie auch technische Fortschritte bauten das Grundgerüst für diese Art der Lappentransplantation. Die Transplantate werden komplett samt ihren ernährenden Gefäßen aus ihrem Herd gelöst und unter dem Operationsmikroskop, an Gefäßen der Empfängerstelle, anastomosiert (*SCHWENZER & GRIMM 1990, SCHMELZLE 1993*). Anfangs bediente man sich auch hier den Axial- Pattern- Flaps, bis bald klar wurde, dass sie aufgrund ihrer zu kurzen und zu kleinen Gefäße nicht geeignet waren (*MC GREGOR 1992*). Die Vorteile eines gut durchbluteten Transplantates liegen in einer guten Ernährung, geringeren Infektions-

gefahr und somit Sicherung der Vitalität des Transplantates. Um diese Vorteile nutzen zu können, ist die Qualität des Transplantatlagers ebenfalls von Bedeutung. Chronische Wunden oder bestrahltes Gewebe beispielsweise sind mit einem höheren Risiko des Transplantatverlustes gekennzeichnet, da das Einsprossen von Gefäßen und die Transplantateinheilung verlangsamt ist. Bei mikrochirurgisch anastomosierten Transplantaten ist durch die sofortige Durchblutung eine bessere Einheilung, auch im bestrahlten Gewebe, gewährleistet (SCHMELZLE 1986).

Gestielter Lappen:

Abbildung 6 zeigt beispielhaft die Anwendung eines gestielten myokutanen latissimus- dorsi- Lappens zur Rekonstruktion der Brust. In der linken Abbildung wird der Lappen, der vom thorako- dorsalen Gefäß- und Nervenstiel versorgt wird, umschnitten. In der rechten Abbildung erfolgt die gefäßgestielte Verlagerung in den Thoraxbereich.

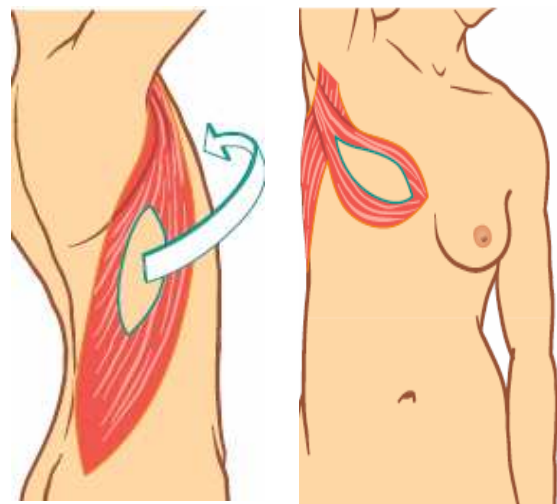


Abb. 6: E. Biemer: Plastische Chirurgie. Kapitel 9, Seite 897.

Mikrochirurgisch Anastomosiertes (Freies) Transplantat:

Als Beispiel eines mikrochirurgisch anastomosierten Transplantates, ist auf den folgenden Abbildungen der M. latissimus- dorsi- Lappen aufgeführt. Auf der linken Abbildung erkennt man die im Rahmen der Planung eingezeichnete Lappengröße, die zur Rekonstruktion des Defektes benötigt wird. Die mittlere und rechte Abbildung zeigen den isolierten myokutanen latissimus- dorsi- Lappen samt dem ernährenden Gefäßstiel.



Abb. 7: Universitätsklinikum- Hamburg- Eppendorf, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Operateur: Dr. Dr. F. Blake.

2.2.4. Einteilung nach Lokalisation

2.2.4.1. Nahlappenplastik

Die Nahlappenplastik kommt in Fällen bei denen die Defekte klein sind und zudem in unmittelbarer Umgebung liegen zur Anwendung. Hierbei wird der benachbarte Defekt mit Gewebepartien der unmittelbaren Umgebung beispielsweise durch Verschiebung oder Rotation gedeckt. Der Vorteil liegt in einer großen optischen und strukturellen Ähnlichkeit zur Defektregion (*MC GREGOR 1992*). Die Nachteile liegen in einer geringeren Mobilisation und Transplantatgröße sowie der Notwendigkeit einer genauen Planung (Random- und Axial- Pattern- Flaps).

2.2.4.2. Fernlappenplastik

Die Fernlappenplastik ist indiziert wenn der Defekt zu groß ist als das er durch eine benachbarte, lokalisierte Hautmobilisierung gedeckt werden könnte. Hier kommt das so genannte mikrochirurgisch anastomosierte Transplantat oder alternativ der gestielte Lappen zum Einsatz. Bei diesen ist die Durchblutung des Transplantates durch einen einzelnen Gefäßstiel (zuführende Arterie und abführende Vene) gewährleistet (*MC GREGOR 1992*).

2.3. Häufig angewandte Lappenarten

2.3.1. Muskulus- latissimus- dorsi- Lappen

Der M. latissimus- dorsi- Lappen wurde erstmals von Tansani im Jahre 1892, zur Rekonstruktion von Sternumdefekten, beschrieben (*TANSANI 1896*). Die erneute Entdeckung des myokutanen Transplantates erfolgte etwa drei Jahrzehnte später, im Jahre 1976, durch Olivari. Er nutzte das Transplantat zur plastischen Deckung größerer, freiliegender knöcherner Bereiche und zur funktionellen Rekonstruktion von Hohlorganen (*OLIVARI 1976*). Seither wird er als axialer und als freier Lappen in vielen Bereichen der rekonstruktiven Chirurgie angewendet.

Anatomie und Funktion:

Der M. latissimus- dorsi stellt den größten flächigen Muskel am menschlichen Körper dar. Zur Blutversorgung dienen als axiale Gefäße die Arteria und Vena thorakodorsalis sowie neural der Nervus thoracodorsalis. Seinen Ursprung hat der Muskel mittels einer dünnen platten Sehne, der Faszia thoracolumbalis, von den Dornfortsätzen der unteren 6 Brustwirbel, sämtlichen Lendenwirbeln, der Faszia dorsalis des Kreuzbeins und dem Labium externum der Crista iliaca. Zusätzlich entspringen einige Anteile von den 3 – 4 unteren Rippen und dem unteren Winkel des Schulterblattes. Durch eine nach lateral und nach vorn verlaufende Richtung, setzen die Fasern mit einer platten Sehne an der Crista tuberculi minoris humeri an. Die darüber liegende Haut wird neben den eigenen Blutgefäßen, von Perforansgefäßen, die den Muskel durchsetzen, versorgt. Dadurch kann die zu wählende Hautinsel in unterschiedlichster Ausrichtung bestimmt werden (*FELLER 2007*).

Der Muskel ist für eine Adduktion des Armes im Schultergelenk verantwortlich. Er senkt den erhobenen Arm, zieht ihn dorsalwärts und rollt ihn nach innen. Funktionell ist die Entnahme des myokutanen Transplantates mit keiner großen Einbuße verbunden. Lediglich bei Sportlern und bei Rollstuhlfahrern sollte man alternative Transplantate in Betracht ziehen, da- wenn auch nur gering- ein Kraftverlust entstehen soll. Die maximale Größe dieses myokutanen Transplantates beträgt 20 x 40 cm. Damit

ist der M. latissimus- dorsi- Lappen einer der größten mikrovaskulär transplantierbaren Lappen (*BARTIN & VASCONEZ 1998, MEYER & SCHÜTZ 1997*).

Er soll vor allem zum Brustwiederaufbau, zur Rekonstruktion der Thoraxwand, des Kopf-, Hals- und Extremitätenbereiches sowie als frei funktionierender Muskel Verwendung finden. Offene Frakturen, Infektionen und ausgedehnte Quetschverletzungen, sind aufgrund der Größe und der guten Vaskularisierung des Muskels besonders gut mit diesem zu behandeln (*MATHES & NAHAI 1997*). Darüber hinaus wird ihm auch für die Behandlung chronischer Infekte wie Osteotitiden, eine besondere Eignung zugeschrieben (*GEISHAUER & SCHWARZ 1995*).

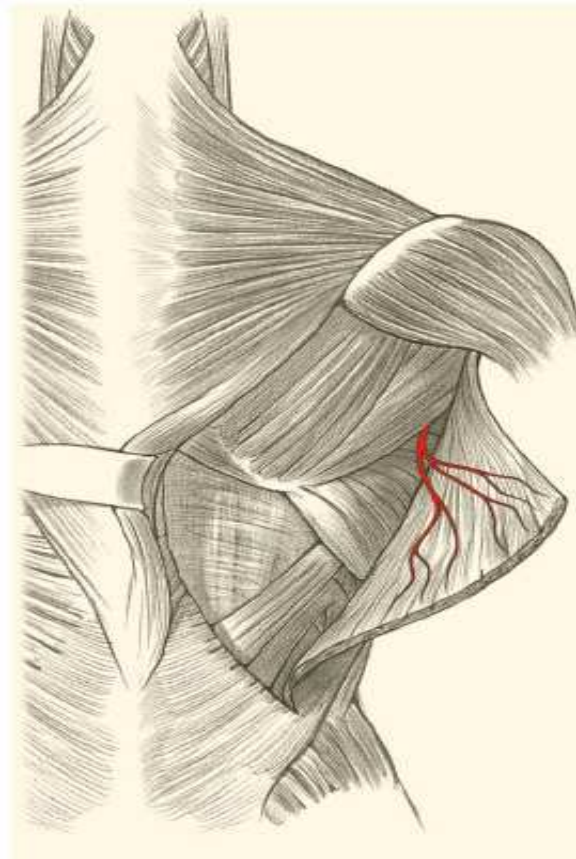


Abb. 8: R.G.H. Baumeister ; H. Bohmert: Brustrekonstruktion nach Mastektomie. Kapitel 5, Seite 187.

Für die plastische und rekonstruktive Chirurgie ist der M. latissimus- dorsi- Lappen insofern wichtig, als das er in vielen Körperregionen, sowohl gestielt als auch frei transplantiert werden kann (*OLIVARI 1976, LI & SCHMELZLE 2002*). Eine gute Durchblutung weist zudem eine höhere Effizienz im Sauerstofftransport, in der Phagozytose, im Abtransport von Immunglobulinen und von Faktoren des Komplementsystems auf, was zu einer signifikant geringeren bakteriellen Keimbeseidlung führt (*MAY & SAVAGE 1998*). Auch in unserer Klinik wird diesem Muskel aufgrund seiner guten Durchblutung, seinem reichlichen Volumen und seiner variabel planbaren Größe ein hoher potentieller Wert hinsichtlich der Rekonstruktion tiefer und ausge-

dehnter Defekte im Gesichts- und Schädelbereich, zugeschrieben (LI & SCHMELZLE 2002).

Abbildung 9 zeigt ein 7 jähriges Mädchen nach langjähriger Noma- Erkrankung, die uns über die Organisation Friedensdorf zugeschickt wurde. Es erfolgte eine erfolgreiche chirurgische Lösung des Unterkiefers von der Schädelbasis. Die Rekonstruktion des intra- und extraoralen Gewebes erfolgte mit einem mikrochirurgisch anastomosierte M. latissimus- dorsi- Transplantat, der an die Fazialgefäße angeschlossen wurde. Nach Einheilung des Transplantates bestehen Möglichkeiten weiterer plastischer Korrekturen.



Abb. 9: Universitätsklinikum- Hamburg- Eppendorf, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Operateur: Dr. Dr. L. Li.

2.3.2. *Muskulus- Radialislappen*

Der Radialislappen, auch chinesischer Unterarmklappen genannt, wurde im Jahre 1978 von Yang Kuofan eingeführt. Yang orientierte sich bei der Hebung von Hautlappen erstmals an eine septokutane Gefäßversorgung. Durch Mühlbauer, der anlässlich der Aneignung dieser Technik nach China reiste, wurde sie auch im europäischen und amerikanischen Raum eingeführt (MÜHLBAUER *et al* 1982).

Das Transplantat kann sowohl frei als auch gestielt zur Rekonstruktion im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich angewendet werden. Biemer und Stock benutzten den Radialislappen sogar als osteokutanen gestielten Lappen zum einseitigen Daumen- aufbau (BIEMER & STOCK 1983). Die Anwendung des radialen Unterarmklappens für intraorale Rekonstruktionen brachte eine deutliche Erweiterung in der Wiederherstellungschirurgie (SOUTAR *et al* 1983, SOUTAR & MC GREGOR 1986). Der Lappen kann in unterschiedlichen Gewebezusammensetzungen, ohne Faszie (LISTER *et al* 1992), nur als Faszie (MARTIN & BROWN 1994, YOUSIF *et al* 1994), fasziokutan, osteofasziokutan (MANKTELOW 1988, KHADAROO & GRIGENAS 1999) und gemeinsam mit Sehnen (STRAUCH & YU 1993) gehoben werden. Aufgrund der vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten des Transplantates, seines langen großkalibrigen Gefäßstiels und der einfachen sowie schnellen Hebung, ist es eines der besten und weltweit am meisten zur Anwendung kommenden Transplantate (BIEMER & STOCK 1983, SOUTAR & MC GREGOR 1986, MÜHLBAUER *et al* 1982, YANG *et al* 1982). Des Weiteren kann der Lappen resensibilisiert und dadurch auch in

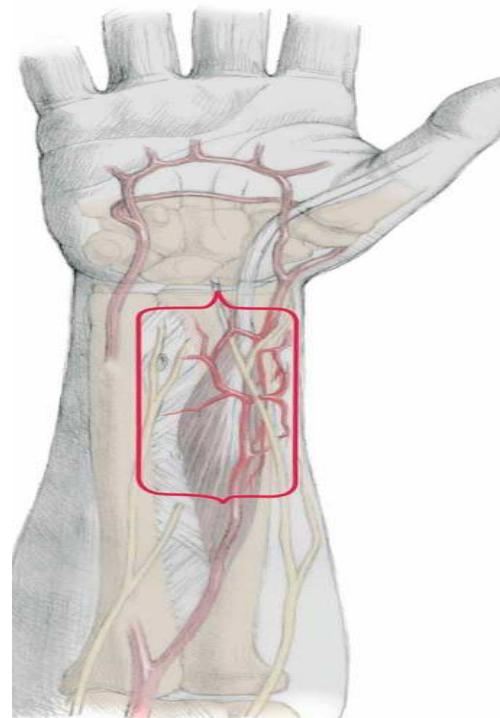


Abb. 10: Berger *et al* (2005): Plastische Chirurgie: Kop und Hals. Springer, Kapitel 13, Seite 369.

Regionen verpflanzt werden, in denen nicht nur ästhetische, sondern auch funktionelle Ansprüche erfüllt werden sollen. Nicht umsonst wurde er von NIAZI et al (1994) als „rekonstruktives Chamäleon“ der Mikrochirurgie bezeichnet. Aufgrund dieser Wandelbarkeit eignet er sich besonders zur funktionellen Wiederherstellung verschiedener Regionen der Mundhöhle (*JACOBSON et al 1995, SOUTAR et al 1983*).

Anatomie:

Das von der A. radialis versorgte Hautareal umfasst die gesamte volare Unterarmhaut und reicht dorsal an der Radialseite bis zur Sehne des M. extensor pollicis longus und an der Ulnarseite bis zur Sehne des M. extensor carpi ulnaris. Die distale Begrenzung des Lappens wird durch die Handgelenksfurche gebildet und nimmt proximal etwas oberhalb der Ellenbeuge ihr Ende (*STRAUCH & YU 1993*). Die Blutversorgung erfolgt durch die A. radialis, aus der viele kleinere Arterien entspringen. Der venöse Rückfluss erfolgt durch Venae comitantes und durch das oberflächliche venöse Netzwerk. Die sensible Innervation des Lappens erfolgt durch den N. cutaneus antebrachii lateralis (*MASQUELET & GILBERT 1988*).

In Abbildung 11 erfolgte nach Resektion eines PEC des Oberkiefers die Defektdeckung mittels eines mikrochirurgisch anastomosierten Radialislappens.



Abb. 11: Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Operateur: Dr. Dr. P. Pohlentz.

2.3.3. *Transversus- Rektus- Abdominis- Muskellappen (TRAM- Lappen)*

Der TRAM- Lappen, auch als transverse- rectus- abdominis- myocutaneous- flap bekannt, wurde erstmals von HARTRAMPF et al (1982) in gestielter Form und von FRIEDMANN (1994) als freies Transplantat beschrieben. Er wird hauptsächlich zur Rekonstruktion der Brust nach radikaler Mastektomie oder für kleinere Defekte an der Brustwand verwendet. Der TRAM- Lappen ist besonders für Patienten mit großer Brust das Mittel der Wahl, da der gesamte transversale Lappen zum Erreichen der erwünschten Brustgröße verwendet werden kann. An Extremitäten wird der Lappen eher selten eingesetzt.

Anatomie und Funktion:

Der M. rektus- abdominis ist ein langer flacher Muskel, der an der Crista pubica entspringt und an der Vorderfläche der fünften bis siebten Rippe und des Processus xyphoideus inseriert. Auf der Vorderseite ist er in seiner gesamten Länge von der vorderen Rektusscheide bedeckt. Die hintere Rektusscheide endet an der Linea alba. Der Muskel liegt in einer dünnen Schicht der Faszia transversalis auf. Die Blutversorgung des M. rektus- abdominis wird durch die oberen und unteren epigastrischen Gefäße gesichert, wobei die A. epigastica superior eher bei dem konventionell gestielten Lappen Anwendung findet und die A. epigastica inferior bei dem freien mikrochirurgisch anastomosierten Transplantat (*SCHUSTERMANN et al 1992*).

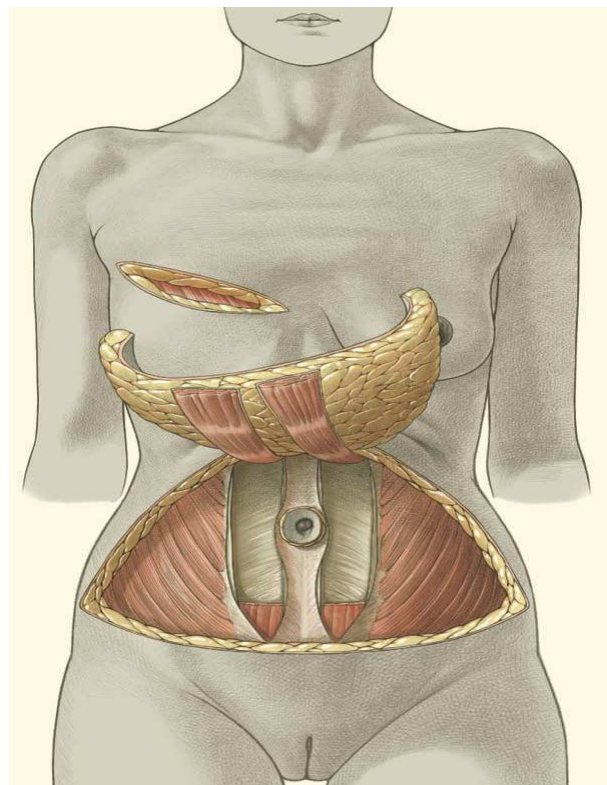


Abb. 12: R.G.H. Baumeister ; H. Bohmert: Brustrekonstruktion nach Mastektomie. Kapitel 5, Seite195.

Die Kontraktion des M. rectus abdominis führt zur Beugung der Wirbelsäule. Bei fixiertem Becken bewegt sich der Thorax auf das Becken zu und umgekehrt das Becken auf den Thorax. Als zentraler Muskel ist er an allen statischen- und funktionellen Aufgaben der Bauchwand beteiligt. Um eventuelle funktionelle Beeinträchtigungen so gering wie möglich zu halten, wird eine muskelsparende Entnahmetechnik angestrebt, bei der im lateralen Drittel des Muskels genügend motorische Endplatten belassen werden, so dass dieser Anteil als funktionelle Einheit erhalten bleibt (*FELLER et al 1990, LIANG & NARAYANAN 1990*).

2.3.4. Das Fibulatransplantat

Das freie Fibulatransplantat wurde erstmals von TAYLOR et al (1979) zur Rekonstruktion von Tibiadefekten beschrieben. Es ist eines der günstigsten Transplantate zur Rekonstruktion der Mandibula. Diese Indikation, die im Jahre 1989 von Hidalgo eingeführt wurde und anfangs aufgrund des Zweifels einer sicheren Durchblutung noch sehr misstrauisch betrachtet wurde, eignet sich heute sehr wohl als osteoseptokutanes Transplantat (*HIDALGO & REKOW 1995*). Das Fibulatransplantat ist mit dem Beckenkammtransplantat eines der meist verwendeten revaskularisierten Knochentransplantate für die Rekonstruktion des Unterkiefers (*CORDEIRO & HIDALGO 1995, URKEN et al 1998, TAYLOR et al 1979, SCHMELZLE 1986*). Auch nach LI et al (2004) scheint das Fibulatransplantat, aufgrund seiner unlimitierten Länge, der Möglichkeit multipler Osteotomien zur Formung des zu rekonstruierenden Unterkiefers und der relativ geringen Hebedefektmorbidität, das knöcherne Transplantat der Wahl zu sein.

Anatomie:

Die durchschnittliche Länge der Fibula beträgt 33 cm beim Erwachsenen und ihre Dicke 1,5 – 2 cm. Sie bietet Ursprung für die Mm. peroneus longus-, brevis- und tertius, die Mm. extensor digitorum longus- und extensor hallucis longus, der M. tibialis posterior und die Mm. soleus und flexor hallucis longus. An ihr inserieren vier

Muskelsepten und Faszien: Das Septum intermusculare anterius, die Membrana interossea, die Faszia cruris profunda und das Septum intermusculare posterius.

Die Blutversorgung der Fibula erfolgt über Äste der A. peronaea, vor allem der A. nutricia fibulae und ihrer Begleitvenen (BERGER *et al* 2005). Die A. nutricia fibulae tritt medialseitig, knapp oberhalb der Fibulamitte, in den Knochen ein. Selten tritt die Arterie weiter proximal oder distal in die Fibula ein (MANKTELOW 1986). Der Weg der A. peronaea beginnt 2 - 4 cm unterhalb des Ursprungs der A. tibialis posterior. Anschließend verläuft sie schräg nach unten, lateral entlang der posterioren Seite des M. tibialis posterior in der Faszie zwischen M. tibialis posterior und Flexor hallucis longus direkt medial von der Fibula bis zum Sprunggelenk. In einigen Fällen verläuft die Arterie jedoch im Flexor hallucis longus. Extrem selten hat die A. peronaea ihren Ursprung aus der Tibialis anterior. Dies kommt vor, wenn die Aufteilung der A. poplitea zu hoch ist (Wolff 1996). Die Innervation der Hautinsel des osteoseptokutanen Fibulatransplantat wird vom N. cutaneus surae lateralis übernommen (BERGER *et al* 2005, WEI *et al* 1994).

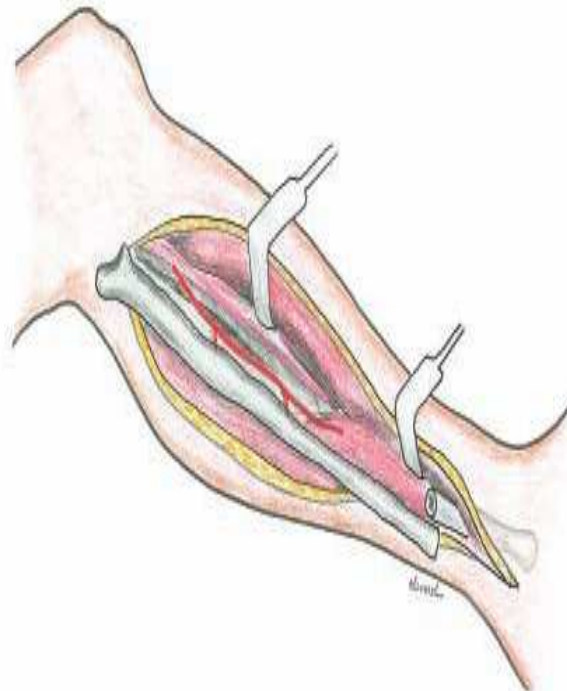
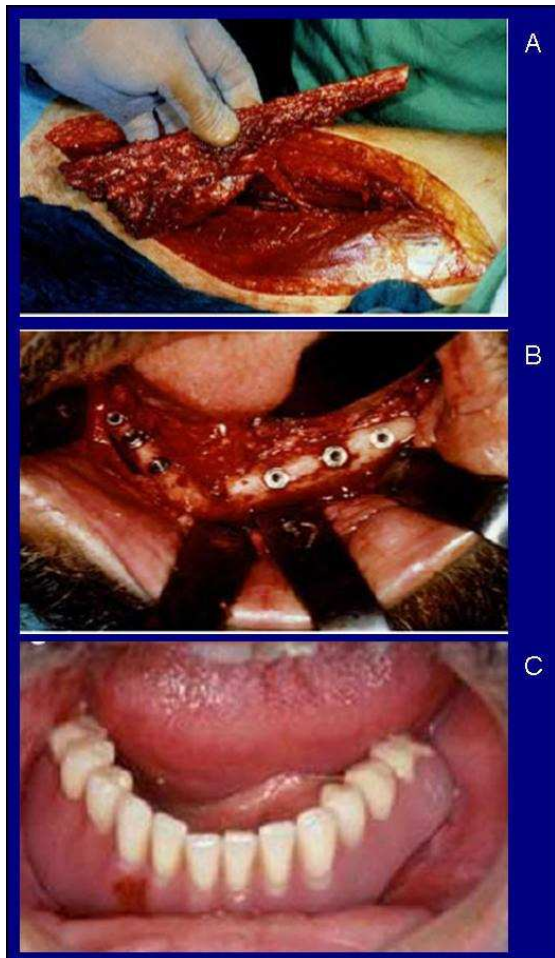


Abb. 13: Ian T. Jackson ; N. Olivari (2004): Praktische Plastische Chirurgie. Operationsatlas. Kaden Verlag, Heidelberg, Seite 943.

Die Hebedefektmorbidität wird allgemein als gering eingestuft. Sie beruht auf Ablösung der Muskulatur von ihrem Ursprung, Einblutungen in die Muskulatur, Spateldruck auf den N. peroneus und Wundheilungsstörungen der Spalthauttransplantate. Klinisch auffällig sind vorübergehende partielle Läsionen des N. peroneus und eine

Sprunggelenkssteifheit und Instabilität. Allerdings können die meisten Patienten in der Regel tägliche Aktivitäten beschwerdefrei ausführen (ANTHONY *et al* 1995, BABOVIC *et al* 2000, NEHRER-TAYRICH *et al* 1999, LI 2005).



In den Abbildungen 14 und 15 ist beispielhaft ein Fall dargestellt, in dem ein PEC des Mundbodens mit einer Osteo-radionekrose des Unterkiefers vorlag. Die Aufnahmen 1 und 2 in der Abbildung 14 zeigen den Defekt aus der Seitenaufnahme und einer axialen Aufnahme des Kinn- und Halsbereiches. In der Abbildung 15 zeigt Bild A die Entnahme eines Fibulatransplantates mit ernährendem Gefäßstiel. Im Bild B ist das Transplantat in den Defekt integriert und mit Hilfe von Platten und Schrauben fixiert worden. Simultan wurden intraoperativ 6 Implantate gesetzt. Das Bild C zeigt die fertige intra-orale Situation.

Abb. 14 und 15: Universitätsklinikum- Hamburg-Eppendorf, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Operateur: Prof. Dr. Dr. R. Schmelzle, Dr. Dr. P. Pohlentz.

2.3.5. Das Beckenkammtransplantat

Eine Alternative zum Fibulatransplantat stellt das Beckenkammtransplantat dar. Es kann sowohl als rein ossäres, myoossäres oder osteomyokutanes Transplantat gehoben werden (*SHENAG & KLEBUC 1994, TAYLOR 1982, SCHMELZLE 1986*). Auch dieses Transplantat wird zur Rekonstruktion von ossären Defekten verwendet. Allerdings soll es aufgrund der hohen ästhetischen und funktionellen Anforderungen der Unterkieferrekonstruktion dem Fibulatransplantat etwas nachstehen. Denn trotz seiner ähnlichen Form zur seitlichen Mandibula, sollen seine Formgebung und das Implantieren seiner Hautinsel sehr mühsam, sowie seine Hebung mit einer höheren Morbidität verbunden sein. (*BABOVIC et al 2000, BERGER et al 1984, BOYD et al 1990*). Die experimentellen Arbeiten von TAYLOR (1982) wurden den schwierigen Anforderungen des Empfängerbetts gerecht und waren somit einer der Ausgangspunkte für die Unterkieferrekonstruktion mit dem Beckenkammtransplantat.

Anatomie:

Geeignete Bereiche für eine mikrochirurgische Transplantation sind etwa 14 - 16 cm des vorderen Anteils der Crista iliaca und etwa 4 cm des kranialen Anteils des Os ilium. Mehrere Muskeln, u.a. die Bauchmuskeln, entspringen bzw. setzen an der Crista iliaca an.

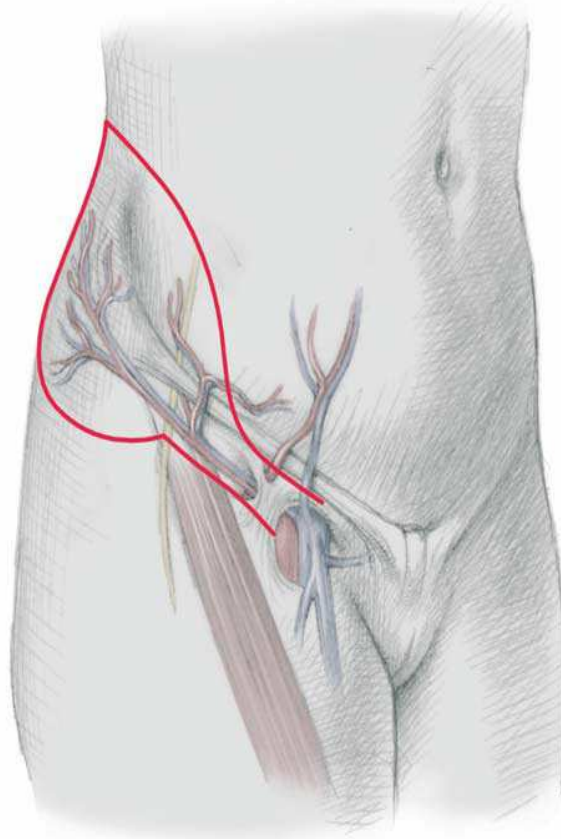


Abb. 16: Berger et al (2005): Plastische Chirurgie: Kop und Hals. Springer, Kapitel 13, Seite 377.

Die arterielle Versorgung des mikrochirurgischen Beckenkamms übernimmt die A. circumflexa ilium profunda, welche aus der A. iliaca externa entspringt. Zwei Vv. commitantes begleiten die A. circumflexa ilium profunda, führen anschließend zusammen und münden in die V. iliaca. Die Möglichkeiten weiterer Gefäßvariationen der A. circumflexa ileum profunda bei osteomyokutanen Transplantaten wurden von SCHMELZLE (1986) beschrieben.

Mehrere Nerven überkreuzen die A. circumflexa im Operationsgebiet, u.a. der N. cutaneus femoralis lateralis, der N. ilioingiunialis und der Ramus femoralis nervi genito-femoralis. Der N. subcostalis kann zur Reinnervation einer transferierten Hautinsel herangezogen werden (*TAYLOR et al 1979, RHEE et al 1997*)

Die Hebedefektmorbidität bei Beckenkammtransplantaten wird von vielen Autoren als nicht grad unerheblich angesehen. Die Hebung des mikrochirurgischen Beckenkamms soll nicht nur eine Morbidität im Operationsgebiet selbst verursachen, sondern auch negative Auswirkungen auf das Gangbild der gesamten betroffenen unteren Extremität sowie Sensibilitätsstörungen (27%) und Hernien (10%) zur Folge haben (*CZEMBIREK et al 1988*). So waren die Nebenwirkungen bei osteomuskulären Beckenkammtransplantaten größer als die bei osteomyokutaten Transplantaten. Allerdings zeigten nach T. Rath (in *BERGER et al 2005*), unabhängig von der Gewebeszusammensetzung des Transplantats, kinetische und kinematische Ganganalysen, praktisch bei allen Patienten, Gehstörungen im Hüft-, Knie- und Sprunggelenk.

Entnahme eines osteomyokutanen Beckenkammtransplantates: A: Freilegung und Darstellung des N. cutaneus femoralis lateralis. B und C: Osteotomiertes Transplantat neben dem N. cutaneus femoralis lateralis. D: Gehobener Beckenkamm.

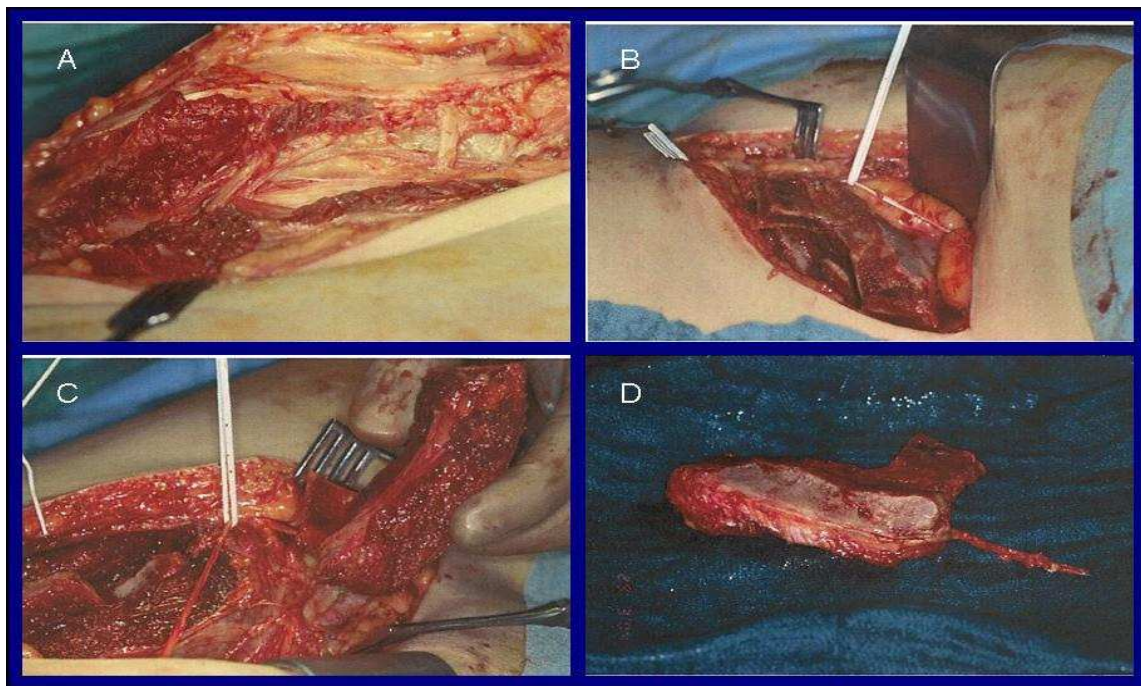


Abb. 17: Universitätsklinikum- Hamburg- Eppendorf, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Operateur: Dr. Dr. L. Li, Dr. Dr. F. Blake.

2.3.6. Das Scapulatransplantat

Das Scapulatransplantat hat aufgrund seiner diversen Anwendungsalternativen ein entsprechend vielfältiges Anwendungsspektrum. Es kann sowohl als fasziokutanes Transplantat wie auch als osteokutanes Transplantat, mit oder ohne Muskel, zur Rekonstruktion von Defekten herangezogen werden.

Die ersten erfolgreichen Erfahrungen mit freien mikrochirurgischen Scapulatransplantaten erfolgten im Jahre 1979 durch die brasilianische Ärztin Dos Santos

in Paris. Durch zahlreiche Studien erkannte sie die Eigenschaft einer konstanten vaskulären Anatomie, einer unproblematischen Transplantathebung sowie der Möglichkeit des direkten Wundverschlusses (*DOS SANTOS 1984*).

Heutzutage werden Scapulatransplantate, sowohl als fasziokutane Transplantate zur Deckung größerer Weichteildefekte (maximal 24x12cm) wie auch als osteokutane bzw. osteomyokutane Transplantate, zur Rekonstruktion von Knochendefekten (maximal 14 cm) benutzt (*BARWICK et al 1982, KOSHIMA & SOEDA 1985, BUNCKE 2002*).

Anatomie:

Das Stammgefäß ist die A. subscapularis. Im Bereich der Axilla geht aus ihr die A. circumflexa scapularis hervor, welche die Gefäßbasis des Scapulalappens darstellt. Sie wird in der Regel von einer bzw. von zwei Venen begleitet. Nachdem sie in das intermuskuläre Dreieck eintritt, teilt sich die Arterie in die entsprechenden Haut- und Muskeläste auf. Das Dreieck wird von oben durch den Unterrand des M. subscapularis und des M. teres minor und von unten durch den Oberrand des M. teres major gebildet. Seitlich wird es vom M. triceps begrenzt. Der Hautast zieht durch den M. teres major und den M. teres minor hindurch und teilt sich in seine beiden Endäste auf, von denen der eine horizontal zur Mittellinie verläuft (A. scapularis), der andere parallel zur seitlichen Begrenzung der Scapula, schräg nach kaudal (A. parascapularis). Die Anatomie der Gefäße stellt somit die Grundlage für zwei Lappenentwürfe dar: Eine horizontale Ellipse zwischen der Spina scapulae und dem Angulus inferior, und eine schräg nach kaudal verlaufende Ellipse, parallel zur seitlichen Begrenzung der Scapula (*MC GREGOR 1992*).

Die Abbildungen zeigen einen 37-jährigen Patient mit einer osteoradionekrose und submentaler Fistelung. Es erfolgte eine Rekonstruktion mittels eines osteomyokutanen Scapulatransplantates.



Abb. 18: Universitätsklinikum- Hamburg- Eppendorf. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Operateur: Dr. Dr. L. Li, Dr. Dr. M. Heiland.

2.4. Komplikationen bei mikrochirurgisch anastomosierten Transplantaten

2.4.1. Die postoperative Thrombose, das Hämatom und die Infektion

Komplikationen haben meistens diverse Ursachen, die zum einen alleine, zum anderen auch durch das Zusammenspiel von vielen Faktoren entstehen können. So kann zum Beispiel eine Ursache zur Aktivierung der nächsten führen und somit eine Art Kettenreaktion verursachen, deren Ergebnis die so genannte Transplantatnekrose wäre.

Die häufigsten Komplikationen in der Mikrochirurgie sind die postoperative Thrombose des venösen oder arteriellen Schenkels im Bereich der Anastomose, die Hämatomentwicklung mit Kompression der Gefäße und die Infektion des Transplantates mit dadurch bedingten Mikroembolisationen. Die Ursachen können, wie schon erwähnt, multifaktoriell bedingt und in den meisten Fällen mit einer Durchblutungsstörung, einer so genannten vaskulären Insuffizienz, verbunden sein (*MC GREGOR 1992*). Auch nach *LI (2005)* bedürfen das Auftreten einer venösen oder arteriellen Insuffizienz, einer sofortigen operativen Intervention. Die venöse Insuffizienz kann durch diffuse Blutungen aus dem Transplantatrand zu einer auffälligen Stauung und dunklen Verfärbung des Transplantates führen. Die arteriellen Gefäße haben zu den Venen einen vergleichsweise höheren Blutdruck, eine höhere mechanische Widerstandsfähigkeit und eine geringere Lageabhängigkeit, weshalb sie seltener zu Komplikationen führen sollen (*LI 2005*). Allerdings sollen arterielle Komplikationen andererseits sehr viel schwieriger zu erkennen und zu behandeln sein, als die venösen Komplikationen (*LI 2005*). Zu hohe Spannungen, Abknickungen der Gefäße sowie allgemeine den Druck erhöhende Faktoren, wie Entzündungen und Ödeme, führen oft zu solchen Durchblutungsstörungen. Ödeme bewirken beispielsweise eine Erhöhung des Gewebedrucks, was zu einer zusätzlichen Verstärkung eventuell vorhandener Spannungen und Abknickungen führen würde. Entzündungen erfordern ihrerseits eine erhöhte Durchblutung, um den metabolischen Bedürfnissen einer entzündlichen Reaktion gerecht zu werden. Die vaskuläre Reserve eines freien Transplantates kann diesen Anforderungen jedoch nicht nachkommen, wodurch ein einfacher Infekt, der sonst keine Probleme bereiten würde, unter Umständen zu einer Transplantatnekrose führen könnte (*MC GREGOR 1992*).

Zu diesen natürlichen Faktoren, die die genannten Komplikationen begünstigen, kommen folgende Faktoren hinzu, die ebenfalls von hoher Bedeutung sind:

- Behandler und angewandte Technik scheinen Hauptfaktor des Erfolges zu sein (*VERAVUTHIPAKORN 2004*).

- Die Art des Lappens. So scheinen beispielsweise TRAM- Lappen ein geringeres postoperatives Thromboserisiko zu haben (*KROLL et al 1996*).
- Die Empfängerregion. So sollen chronische Wunden das Risiko um fast 3-Fach erhöhen (*KROLL et al 1996, KHOURI et al 1998*).
- Intraoperative Blutungen oder präoperative Anzeichen für eine erhöhte Koagulation sollen ebenfalls das Thromboserisiko erhöhen (*OLSSON et al 2001*).
- Art und Anwendung von Antikoagulantien (*ASKARI et al 2006, KROLL et al 1996, VERAVUTHIPAKORN 2001*).

Die postoperative Thrombose stellt, mit einer in der Literatur angegebenen Rate von 10 – 35%, die häufigste Komplikation bei mikrochirurgisch anastomosierten Lappen- bzw. Transplantaten dar (*HARASHINA 1988, OLSSON et al 2001, VERAVUTHIPAKORN 2001*).

Die Pathogenese der venösen und arteriellen Thrombose unterscheidet sich nach LI und COOLEY (1995) voneinander. Die arterielle Thrombose entsteht für gewöhnlich in Bereichen hohen oder gestörten Blutflusses oder in geschädigten und/oder mit Plaque behafteten Gefäßen. Hauptfaktor der arteriellen Thrombose ist die Thrombozytenaggregation, die über Fibrinbrücken zusammengehalten wird. So sind für die arterielle Thrombose sowohl die Thrombozytenaggregation (primäre Hämostase) als auch die Gerinnungskaskade (sekundäre Hämostase) von Bedeutung. Im Gegensatz dazu ist die venöse Thrombose vermehrt in Bereichen der venösen Stase zu finden und primär durch die Aktivität roter Blutkörperchen und Fibrin gekennzeichnet (*LI & COOLEY 1995*). Aus diesem Grund spielt in der Ätiologie der venösen Thrombosen, eher die Gerinnungskaskade (sekundäre Hämostase) als die Thrombozytenaggregation eine Rolle. Da die Thromboserate der venösen Gefäße größer ist als die der Arterien, liegt der Schwerpunkt der Untersuchungen auf Seiten der Fibrintherapie (*KHOURI et al 1998, HUI et al 1991, COOLEY et al 1987*).

Die ersten 72 Stunden nach der Operation werden als gefährlichste Periode angesehen, da man in dieser Phase die meisten Komplikationen beobachtet. Aus diesem

Grund ist es wichtig, dass während dieser Phase engmaschige Kontrollen des Transplantates stattfinden. Komplikationen, die später als 3 Tage auftreten, sollen in der Regel eine schlechtere Prognose haben, da sie durch chirurgische Maßnahmen nur wenig beeinflussbar zu sein scheinen (*MC GREGOR 1992, YU et al 2009*). Laut Literatur ist das Thromboserisiko an den ersten beiden postoperativen Tagen mit 80% am größten und nimmt ab dem dritten postoperativen Tag auf 10% ab (*KROLL et al 1996, HIDALGO et al 1998*).

Das postoperative Hämatom gehört ebenfalls zu den häufigen Komplikationen der Mikrochirurgie. Auch dieses kann durch unterschiedliche Faktoren verursacht werden. Zum einen sind die natürlichen Gründe zu nennen, wie beispielsweise eine verstärkte intraoperative Blutung, eine große Wundfläche und eine uneffiziente Blutstillung. Zum anderen können genetisch bedingte bzw. krankheitsbedingte Gründe vorliegen, die mit einer veränderten Blutgerinnung einhergehen. So gehören z.B. Patienten mit künstlichen Herzklappen, die einer dauerhaften Antikoagulantientherapie unterliegen, in diese Gruppe. Des Weiteren können durch den gezielten Einsatz von Antikoagulantien, zum Zwecke der Thromboseprophylaxe, ebenfalls erhöhte Blutungen entstehen. So sind einige Autoren der Meinung, dass das Hauptrisiko der Heparin-Antikoagulation in einer verstärkten Blutung und Hämatomformation liegt, was zu einer externen Kompression der Gefäße und dadurch zu einem Transplantatverlust führen kann (*DAVIES 1982*). Abgesehen von der erhöhten Kompression der Gefäße sowie einer eventuellen Verstärkung schon vorhandener Abknickungen, verhindert das Hämatom die Gefäßeinsprossung zwischen Transplantat und Transplantatbett. Dieser Punkt sollte sowohl hinsichtlich der Reduzierung der Gefahr einer Infektion als auch der Entstehung einer guten vaskulären Verbindung nicht unterschätzt werden (*MC GREGOR 1992*).

Trotz der hohen Revisionsrate, die aufgrund der genannten Komplikationen zustande kommt, liegen die Erfolgsquoten mikrochirurgisch anastomosierter Transplantate, aufgrund der stetigen Entwicklung auf diesem Gebiet, bei etwa 90 –99 % (*LUEG*

2004, BLACKWELL 1999, JONES et al 1996, SIMPSON et al 1996, SCHUSTER-MANN et al 1996, URKEN et al 1994, MATTHEW et al 2001, KHOURI 1992).

Abbildung 19 zeigt einen Fall, bei dem eine Defektdeckung des Mundbodens mit einem Radialis- Transplantat stattgefunden hat. Es kam zu einer thrombosebedingten Komplikation mit Transplantatnekrose. Abb. A zeigt die Transplantatnekrose trotz zweimaliger Revision der Thrombose. Abb. B stellt die venöse Thrombosierung im Bereich der Anastomose dar: Eine Gefäß- Abknickung zwischen der Anschlußvene und der V. jugularis interna war als Ursache vermutet worden.

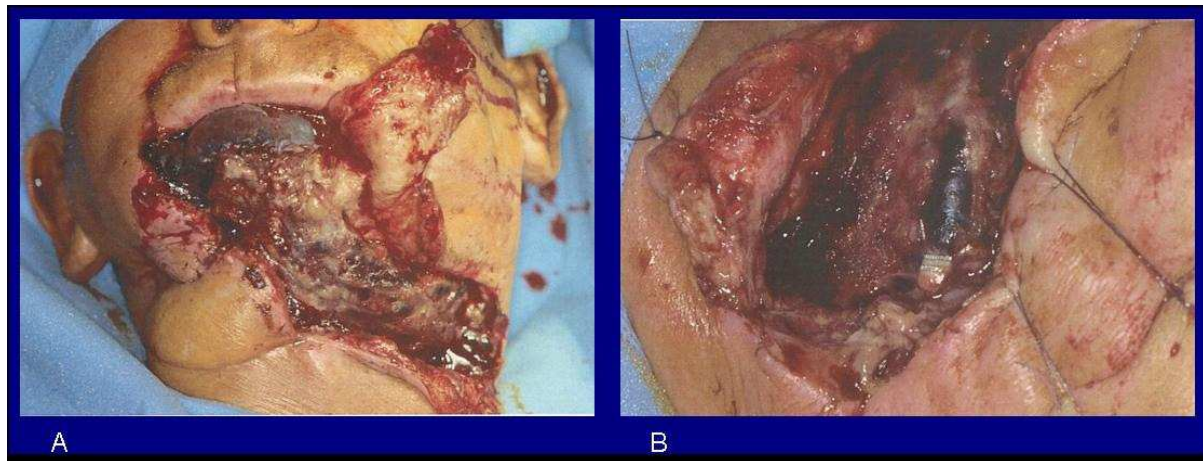


Abb. 19: Universitätsklinikum- Hamburg- Eppendorf. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Operateur: Dr. Dr. L. Li.

2.4.2. Verhinderung von Komplikationen

Die Verhinderung von Komplikationen ist, wie auch deren Entstehung, durch mehrere Faktoren beeinflussbar: Die Erfahrung des Chirurgen, die anzuwendende Technik, die Qualität von Transplantat und Empfängerregion, eine gute antibiotische Absicherung sowie geeignete Antikoagulantienpraktiken (VERAVUTHIPAKORN 2004, KROLL et al 1996, KHOURI et al 1998, ASKARI et al 2006).

So kann die postoperative Thrombose durch hochwertige Operationstechniken, einer guten Anastomose sowie entsprechender Antikoagulation reduziert werden. Das Verhindern eines postoperativen Hämatoms erfordert eine sorgfältige intraoperative

Blutstillung, unter Umständen die Anwendung von Saugdrainagen sowie eine geeignete Anpassung der Antikoagulantientherapie. Eine Reduzierung der postoperativen Infektion erfordert neben einer geeigneten antibiotischen Abschirmung, eine Verhütung von Hämatomen sowie das Vermeiden nicht gedeckter Areale (*MC GREGOR 1992*).

2.4.3. Qualitätssicherung in der Mikrochirurgie

Die Entwicklung der mikrochirurgischen Transplantation von Gewebe hat in den letzten Jahren einen außerordentlichen Fortschritt gemacht. Die Erzielung einer Transplantatüberlebensrate von 90 bis 99% ist nicht nur durch die zahlreichen technischen Fortschritte und operativen Fähigkeiten der Chirurgen, sondern auch durch eine Verbesserung des gesamten Therapiespektrums sowie medikamentöser Entwicklungen bedingt. Um eine Minimierung der Komplikationen und eine Maximierung der Erfolgsrate zu erlangen, sollen folgende Punkte von besonderer Bedeutung sein: Ausführliche präoperative Patientenaufklärung, genaue präoperative OP- Planung einschließlich der Gefäßbewertung, großzügige Empfangsgebietpräparation und schonende saubere Gefäßanschlussdarstellung, atraumatische Transplantatentnahme, sicheres Positionieren des Transplantates und exakte mikrochirurgische Gefäßanastomosierung sowie intensive postoperative Transplantatüberwachung (*LI 2005*).

2.4.4. Die postoperative Nachbehandlung

Innerhalb der ersten 72 Stunden nach dem chirurgischen Eingriff sind strenge Kontrollen notwendig, denn 80% der Komplikationen treten während dieser Zeit auf (*ISCHINOSE et al 2003, KROLL et al 1996*).

Der postoperative Verlauf hat gewissermaßen Ähnlichkeit mit dem eines gestielten Lappens. In den ersten 24 - 48 Stunden tritt gewöhnlich ein Ödem auf, welches sich tendenziell nach 72 Stunden zurückbildet. Ein komplikationsloser freier Lappen ist

durch eine rosa Färbung gekennzeichnet und blasst bei Druck ab, fast ähnlich einem gesunden Random- Pattern- Lappen. Eine Veränderung in diesem Muster sollte Anlass zum Verdacht geben, dass eine Anastomose nicht funktionieren könnte. Bei einem eingefallenen, leer erscheinenden Transplantat, der auf Druck nicht abblasst und sich kalt anfühlt, liegt höchstwahrscheinlich eine arterielle Insuffizienz, entweder aufgrund eines Spasmus oder einer Thrombose vor. In beiden Fällen kommt es bei einer geringen Transplantatschlitzung zu einer geringen oder gar keiner Blutung. Die Unterscheidung des Spasmus und der Thrombose ist eher akademisch, da der Spasmus nahezu gesetzmäßig eine Thrombose der Anastomose nach sich zieht.

Eine verstärkte Schwellung, Zyanose und Abkühlung sowie venöse Stase, deuten mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine venöse Insuffizienz bzw. venöse Thrombosierung hin. Die Probleme des venösen Anteils sind wesentlich häufiger als die der arteriellen Seite. Der Durchblutungszustand des Transplantates kann durch Zuhilfenahme weiterer Methoden, wie z.B. die Plethysmographie, die Doppler- Sonographie sowie Temperatur- und perkutane Sauerstoffmessungen, ermittelt werden. Allerdings erfolgt die Entscheidung zur Revision in den meisten Fällen anhand von klinischen Kriterien, da sie nach MC GREGOR (1992) am verlässlichsten sind.

Die Methode einer subkutanen intermuskulären Sauerstoffsonde mit automatischer Messverarbeitung scheint sich bewehrt zu haben. Das Verfahren beruht auf den Arbeiten von WEISS und SCHMELZLE (1991), WEISS und HELLNER (1995). Mittels dieser Methode werden Zirkulationsstörungen und folgend eine Gefährdung der Lappenvitalität früh und sicher erkannt.

Bezüglich des Nutzens von Medikamenten, zur Verhinderung einer Thrombose und der Aufrechterhaltung einer guten Zirkulation im Transplantat, gehen die Meinungen auseinander. Drei verschiedene Medikamentengruppen stehen zur Verfügung: Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmer und Spasmolytika. Die Thrombose der arteriellen Seite ist hauptsächlich plättchenbedingt und durch eine sekundäre Aktivierung der Gerinnungskaskade gekennzeichnet. Die venöse Thrombose ist ein Prozess der plasmatischen Gerinnung. Diese Tatsachen bestätigen eigentlich, dass

die prophylaktische Anwendung von Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern logisch zu sein scheint. Orale Antikoagulantien finden keine Anwendung, da sie nicht sofort wirksam und schwierig zu dosieren sind und darüber hinaus ohnehin nur eine Kurzzeittherapie erforderlich ist. Die in der Mikrochirurgie am häufigsten verwendeten Antikoagulantien, sind das Heparin, die Acetylsalicylsäure (Aspirin) und das Dextran (*MC GREGOR 1992, KROLL et al 1996, LI & COOLEY 1995, HUI et al 1991, COOLEY et al 1987*).

3. Grundlagen der Hämostase und Antikoagulation

3.1. Grundlagen der Hämostase

Eine Verletzung der Gewebe ist immer verbunden mit einer Eröffnung von kleinen Blutgefäßen. Jeder dieser Verletzungen führt physiologischerweise zur Aktivierung der so genannten Blutgerinnung. Man unterscheidet hierbei die physiologische Blutstillung von der physiologischen Blutgerinnung. Ersteres ist durch eine Gefäßkontraktion und Thrombozytenaggregation gekennzeichnet und stellt die so genannte primäre Hämostase dar. Infolge der anschließenden Fibrinbildung kommt es zur physiologischen Blutgerinnung, auch als so genannte sekundäre Hämostase bekannt. Eine besondere klinische Bedeutung erhält die Hämostase dadurch, dass bei vielen Erkrankungen (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall) pathologisch veränderte Gerinnungsprozesse eine zentrale Rolle spielen. Es bilden sich Thrombozytenaggregate, die wichtige Gefäße verschließen können. Die daraus resultierende Minderdurchblutung der betroffenen Gewebe führt zum Zelluntergang und damit zu Funktionsstörungen in den minderversorgten Organen. Andererseits wird die Möglichkeit die Gerinnungsfähigkeit des Blutes zu verändern, durch die Medizin dazu verwendet, eben genau diesen Problemen prophylaktisch entgegenzuwirken.

Mechanismus der physiologischen Blutstillung und Blutgerinnung:

Es werden zwei Wege beschrieben, die zur Aktivierung der Gerinnungskaskade verantwortlich sind. Einen Weg stellt das extrinsische System dar. Hier erfolgt durch Kontakt des Blutes mit Substanzen aus der verletzten Gefäßwand (Gewebethromboplastin) eine Aktivierung der Gewebsthrombokinasen, des Plasmafaktors VII und des Ca^{++} . Der zweite Weg ist der intrinsische Weg, welcher über einen Kontakt von Blut mit Oberflächen unphysiologischer Gefäßwände, wie z.B. mit einfachem Glas, aktiviert wird. Das intrinsische System ist langsamer als das extrinsische System und

braucht mehrere Minuten bis zur vollständigen Aktivierung. Beide Systeme aktivieren alternativ oder gemeinsam die weiteren Gerinnungsfaktoren.

Gefäßkontraktion:

Zu allererst kommt es bei einer Endothelläsion, durch die Fähigkeit kleinerer Gefäße sich nach Verletzungen zu kontrahieren, zum Erliegen des Blutflusses. Die Freisetzung von weiteren Mediatoren, wie Serotonin und Thromboxan- A₂ aus Thrombozyten, wirkt ebenfalls vasokonstriktorisch. Dieser Mechanismus tritt bei kleinen Verletzungen auf und trägt seinen Teil als so genannte physiologische Blutstillung bei.

Thrombozytenaggregation:

Thrombozyten haben die Eigenschaft, an den zerstörten Endothelien verletzter Gefäßwände hängen zu bleiben: Thrombozytenadhäsion. Die Adhäsion wird über zwei Mechanismen vermittelt:

- Das durch die Verletzung freigelegte Kollagen bindet direkt an einen Rezeptorkomplex auf der Thrombozytenoberfläche und aktiviert die Thrombozyten.
- Der von- Willebrand- Faktor, der subendothelial in den Blutplättchen selbst und im Blutplasma an Faktor- VII gebunden vorkommt, bildet eine Brücke zwischen den durch die Verletzung freigelegten Kollagenfasern und dem Rezeptorkomplex auf der Thrombozytenoberfläche.

Durch die Anlagerung der Thrombozyten an das Kollagen, werden in ihnen Stoffwechselforgänge stimuliert und die so genannte Thrombozytenaktivierung in Gang gesetzt. Diese fördert über viele Teilwirkungen die primäre Hämostase. Gleichzeitig wird ein weiterer Rezeptor auf der Thrombozytenmembran aktiviert (Glykoprotein IIb/IIIa), der Fibrinmoleküle binden kann. Seine Aufgabe ist es, als Brücke zwischen den Thrombozyten, den Zusammenhalt des neu gebildeten Thrombus zu sichern. In der primären Hämostase bildet sich also ein Thrombozytenthrombus (weißer Thrombus). Sie dauert etwa 1 - 3 Minuten, entsprechend der so genannten Blutungszeit nach W. Duke.

Blutgerinnung und Fibrinbildung:

Zur Erlangung eines endgültigen und dauerhaften Blutstillstands, muss es neben der Gefäßkontraktion und der Thrombozytenaggregation, zusätzlich zu einer Gerinnung des Blutes kommen: Sekundäre Hämostase. Der hierbei entstehende Thrombus bestehend aus einem Netzwerk von Fibrinfäden und zusätzlich Erythrozyten- wird als roter Thrombus bezeichnet. Das mechanisch stabile Fibrinnetzwerk entsteht durch die Bildung von festem Fibrin aus seinem flüssigen Vorläufer, dem Fibrinogen. Diese Umwandlung führt zu einer Überführung des Blutes aus einem flüssigen in einen gallertartigen Zustand. Die Fibrinbildung steht am Ende einer Kaskade von Reaktionen (Gerinnungskaskade), an denen die Gerinnungsfaktoren beteiligt sind. Diese Gerinnungsfaktoren sind im Allgemeinen proteolytische Enzyme, die im Plasma in inaktiver Form vorliegen und bei Bedarf aktiviert werden. Mit Ausnahme des Ca^{++} werden die Gerinnungsfaktoren in der Leber gebildet.

Um zu verhindern, dass es über die lokale Reaktion hinaus zu einer ausgedehnten Blutgerinnung im Gefäßsystem kommt (Thrombose), gibt es wiederum Faktoren, die mit den Faktoren der Blutgerinnung im Gleichgewicht stehen. Wichtige Funktionen haben dabei das Antithrombin-III und das Plasmin. Antithrombin-III hemmt mehrere Gerinnungsproteasen in der Aktivierungs- und Koagulationsphase, und Plasmin sorgt über eine Auflösung von kovalenten Bindungen im Fibrin (Fibrinolyse) für den Zerfall des gebildeten Thrombus (*SCHWENZER & EHRENFELD 1999, KLINKE et al 2005, DEETJEN et al 2006*).

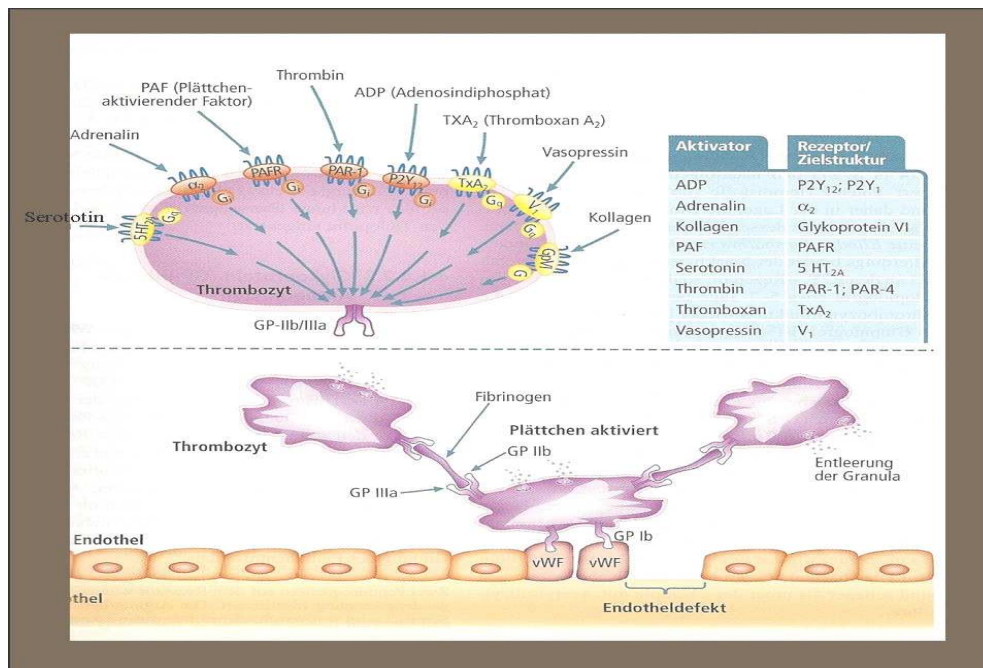


Abb. 20: Mutschler et al (2005): Mechanismus der Plättchenaktivierung (oben) und- aggregation über GP-IIb/IIIa- Antagonisten. vWF von Willebrandt- Faktor.

3.2. Grundlagen der Antikoagulation

Definition des Begriffs Antikoagulation:

Als Antikoagulation bezeichnet man eine Hemmung der Blutgerinnung, durch den Einsatz von so genannten Antikoagulantien, Gerinnungshemmern oder auch umgangssprachlich Blutverdünnern. Diese Medikamente bewirken durch einen Eingriff in den Blutgerinnungsprozess eine Verlängerung der Gerinnungszeit des Blutes und vermeiden damit die Entstehung einer Thrombose bzw. einer Embolie, während bei Verletzungen gleichzeitig eine Blutgerinnung erfolgen kann. Man unterscheidet bei diesen Stoffen unter direkten Antikoagulantien, die unmittelbar mit den Blutgerinnungshemmern reagieren und den indirekten Antikoagulantien, welche die Synthese der Gerinnungshemmer beeinflussen.

Indikation einer Antikoagulantientherapie:

Prophylaktische Indikation:

Vor, während und nach den Operationen sowie bei Bettlägerigkeit aus anderer Ursache, werden häufig Antikoagulantien, zur Vermeidung von Thrombosen und Lungenembolien eingesetzt. Auch bei Herzkathetereingriffen und der Blutentnahme zur Stammzellapharese sowie (außerhalb des menschlichen Körpers) in Schlauchsystemen (Dialyse-, Herz- und Lungenmaschine) oder Bluttransportröhrchen ist oft eine Hemmung der Blutgerinnung erforderlich.

Therapeutische Indikation:

- Prophylaxe von Venenthrombosen.
- Prophylaxe von Lungenembolien.
- Verhinderung der Thrombose bei Vorhofflimmern und bei Patienten mit eingeschränkter Herzklappenfunktion.
- Vermeidung der Blutgerinnung bei extrakorporalen Zirkulationen (z.B. Hämodialyse; Bypass-Operationen).
- Akuter Herzinfarkt.
- Instabile Angina pectoris .

Methoden für die Behandlung von Thrombosen bzw. Embolien:

- Operative Entfernung des Gerinnsels.
- Entfernung mit einem Katheter unter Kontrolle bildgebender Verfahren (z.B. die perkutane transluminale Thrombektomie/Aspiration, PTTA).
- Auflösung des Gerinnsels mit Medikamenten (thrombolytische Therapie)
- Behandlung mit blutgerinnungshemmenden Medikamenten (Antikoagulantien). Diese Methode wird in der vorliegenden Arbeit beschrieben.

Für die Auswahl und Dosierung eines Medikaments sind folgende Punkte bedeutend:

- Ist eine akute oder längerfristige Behandlung vorgesehen?
- Sind Arterien oder Venen betroffen?
- Die genaue Lokalisation der Einengung bzw. des Verschlusses.
- Spezielle- und medikamentöse Anamnese.

Blutgerinnungshemmer:

Da sich die Gerinnungshemmer in ihrer Wirkungsweise voneinander unterscheiden, wählt der Arzt den Gerinnungshemmertyp entsprechend der vorliegenden Indikation aus. Die heute wichtigsten klinisch verwendeten Klassen von Antikoagulantien sind:

- Thrombozytenaggregationshemmer
- Hemmstoffe der plasmatischen Gerinnung (Antikoagulantien)
- Fibrinolytika
- Kolloidale Plasmaersatzmittel (Dextran)

3.2.1. Thrombozytenaggregationshemmer

3.2.1.1. Acetylsalicylsäure (ASS)

Die Acetylsalicylsäure ist Hauptvertreter der Gruppe der Nicht- Opoiden- Analgetika und der am häufigste in der Mikrochirurgie zur Anwendung kommende Thrombozytenaggregationshemmer. Sie wurde als erstes in der Antike, als Bestandteil von Blättern und Rinde der Silberweide (*Salix alba*), entdeckt. ASS war seit 1897 durch die Forschungsarbeiten des Chemikers, Felix Hoffmann der Firma Bayer, nur für seine analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung bekannt. Hoffmann war

der erste, der ASS chemisch rein und in Tablettenform konserviert unter dem Handelsnamen, Aspirin, herausbrachte. Bis dahin war die blutgerinnungshemmende Eigenschaft der ASS nicht bekannt. Diese wurde erst im Jahre 1950 durch den amerikanischen Hals- Nasen- Ohren Arzt, Lawrence Craven, entdeckt. Craven verordnete seit dieser Entdeckung seinen Patienten die tägliche Einnahme gering dosierter ASS, zur Prophylaxe von Blutgerinnseln, was sich als sehr erfolgreich herausstellte. Die euphorische Einschätzung als Vorbeugemedikament gegen Herzinfarkt und Schlaganfall setzte sich allerdings nach neueren wissenschaftlichen Studien nicht durch. Denn auch dieses Medikament hatte Nebenwirkungen mit gesundheitlichen Risiken, wodurch eine strenge Indikation resultierte.

Indikation:

Bestimmte Erkrankungen oder Situationen, welche die Arterien betreffen, machen eine langfristige bzw. lebenslange Einnahme von acetylsalicylsäurehaltigen Medikamenten, zur Vermeidung einer Blutgerinnselbildung, notwendig. Beispiele sind:

- Ein überstandener Herzinfarkt.
- Vorübergehende Durchblutungsstörungen des Gehirns.
- Die periphere arterielle Verschlusskrankheit.
- Therapie und Prophylaxe thromboembolischer Prozesse.

Wirkungsmechanismus:

Durch die Behandlung mit ASS findet ein Eingriff in die zelluläre (primäre) Hämostase statt, welche mit einer Hemmung der Thrombozytenaggregation einhergeht. ASS führt durch eine irreversible Acetylierung eines Serinrestes zu einer Hemmung der Cyclooxygenasen (COX). Man unterscheidet unter der COX-1 und der COX-2, welche beide unterschiedliche Funktionen im Organismus besitzen. Die COX-1 wird unter anderem im Magen, in den Thrombozyten oder in der Niere konstitutiv syntheti-

sirt. Durch eine Hemmung der COX-1 kommt es zu einer entsprechenden Nebenwirkung in den COX-1- exprimierenden Organen. Die COX-2 wird dagegen in Endothelien nach Entzündungen, Schmerzreaktionen und anderen Gewebeschädigungen, also durch Induktion, verstärkt gebildet. Die Hemmung der Cyclooxygenasen bewirkt eine Reduzierung des Arachidonsäure- Metabolismus und beeinflusst, als besonders bedeutsam für die Gerinnungsfunktion, die Prostaglandinbiosynthese. Sie greift folgend in die Synthese des Vasokonstriktors und Thrombozytenaggregators Thromboxan- A₂ ein (COX-1), sowie in den des Prostacyclins, einem potentiellen Vasodilator und Gegenspieler der Thrombozytenaggregation (COX-2). Prostaglandine sind bei der Entstehung von Schmerz und Fieber sowie an entzündlichen Reaktionen beteiligt. Von daher führt eine Hemmung der Prostaglandinsynthese zu einer analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Wirkung.

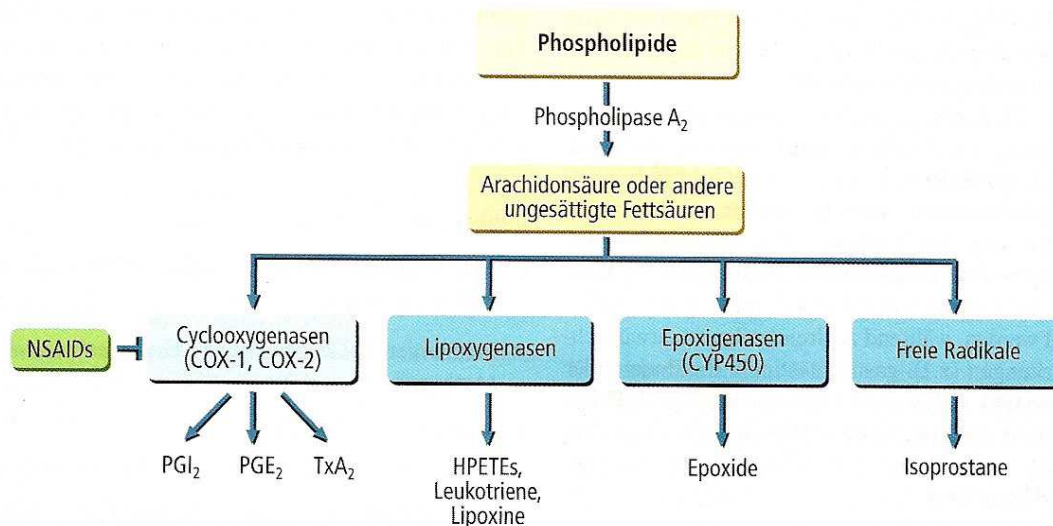


Abb.21: Mutschler et al (2005): Mögliche Metabolisierungswege der Arachidonsäure und Hemmung der Prostaglandinbiosynthese durch NSAID

Nebenwirkungen:

Häufige Nebenwirkungen sind Sodbrennen, Magenbeschwerden und Mikroblutungen (bei geringer Dosierung) bzw. stärkere gastrointestinale Blutungen (bei höherer Dosierung über einen längeren Zeitraum).

Gegenanzeigen:

Bei einer Unverträglichkeit gegenüber ASS oder der Therapie mit cumarinhaltigen Gerinnungshemmern, z.B. Marcumar®, dürfen acetylsalicylsäurehaltige Medikamente, z.B. Aspirin®, unter keinen Umständen eingenommen werden. (*KUSCHINSKY et al 2002, MUTSCHLER et al 2008, Internet "1"*)

Abgesehen von der Acetylsalicylsäure, welche der am häufigsten angewendete Thrombozytenaggregationshemmer ist, gibt es noch weitere Substanzen, die im Folgenden kurz erläutert werden.

3.2.1.2. ADP- Hemmstoffe (Clopidogrel und Ticlopidin)

Clopidogrel und Ticlopidin gehören zu den Thiophenderivaten. Sie bewirken durch eine selektive Blockierung der Bindung von Adenosindiphosphat, an Rezeptoren der Thrombozyten, eine Hemmung der ADP- vermittelten Aktivierung des Glykoprotein-IIb/IIIa- Rezeptors. Dieser ist für die Verbindung der Thrombozyten untereinander verantwortlich.

Das Clopidogrel (Iscover ®, Plavix ®) wird als so genanntes Prodrug verabreicht. Bei einer Eliminationshalbwertszeit von 8 Stunden, führt der bioaktive Metabolit allerdings zu einer Thrombozytenaggregationshemmung von etwa 5 - 7 Tagen. Die Indikation des Clopidogrels ist zur Prävention artherothrombotischer Ereignisse nach einem Myokardinfarkt oder einem ischämischen Schlaganfall sowie bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit gegeben. Die häufigsten Nebenwirkungen, begründet durch den Wirkungsmechanismus des Clopidogrels, sind vermehrte Blutun

gen, weshalb eine gleichzeitige Verabreichung anderer Blutgerinnungshemmer (z.B. ASS, Heparin) nur unter strenger Vorsicht und nach Absprache mit dem Arzt erlaubt ist (*KUSCHINSKY et al 2002, MUTSCHLER et al 2008*).

Das Ticlopidin (Ticlopidin HEXAL ®, Ticlopidin- ratiopharm ®, Ticlopidin STADA ®) ist strukturell dem Clopidogrel sehr ähnlich und wirkt über einen entsprechend ähnlichen Mechanismus. Auch dieses Präparat wird als Prodrug verabreicht. Indiziert ist das Ticlopidin bei Hämodialysepatienten mit Shuntkomplikationen sowie zur Apoplex- Prophylaxe, und zwar in Fällen in denen eine Kontraindikation für ASS besteht. Aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen des Ticlopidin (Thrombo- und Leukopenien, evtl. auch Aggranulozytosen, Magen- Darm- Störungen, Urtikaria, Leberschädigungen und der gefährlichsten von allen, der thrombotisch- thrombozytopenischen Purpura) wird alternativ heute überwiegend Clopidogrel eingesetzt (*KUSCHINSKY et al 2002, MUTSCHLER et al 2008*).

3.2.1.3. Glykoprotein- IIb/IIIa- Antagonisten

Diese Substanzen hemmen die gemeinsame Endstrecke der Thrombozytenaggregation, unabhängig davon, welche Faktoren zur Aktivierung der Thrombozytenaggregation und Adhäsion geführt haben. Der Wirkungsmechanismus basiert darauf, dass Thrombozyten auf ihrer Oberfläche zahlreiche Rezeptoren besitzen, die das aktivierte Fibrinogen mit Hilfe des Glykoproteins- IIb/IIIa (GP-IIb/IIIa) binden. Dieses Protein ermöglicht die Vernetzung der Thrombozyten untereinander. Werden die Rezeptoren auf den Thrombozyten durch GP-IIb/IIIa- Antagonisten blockiert, so kann das aktivierte Fibrinogen nicht ansetzen, was mit einer folgenden Behinderung des letzten Schrittes der Thrombozytenaggregation einhergeht.

In Deutschland sind zurzeit drei GP-IIb/IIIa- Antagonisten zugelassen:

- Abciximab (ReoPro ®): Die Substanz wird parenteral in Form eines Bolus mit folgender Dauerinfusion appliziert. Sie wird in die Thrombozyten aufgenommen, wodurch nach Ende der Infusion eine eingeschränkte Plättchenfunktion,

für etwa 48 Stunden, verbleibt. Die besten Ergebnisse wurden bei Diabetikern erreicht.

- Eptifibatid (Integrillin ®): Die Verabreichungsart entspricht der des Abciximabs.
- Tirofiban (AGGRASTAT ®): Hier erfolgt ebenfalls eine parenterale Infusion.

Alle drei Substanzen werden bei koronaren Revaskularisationen und zur Prophylaxe eines überstandenen Herzinfarktes, vorwiegend in Kombination mit ASS oder Heparin, eingesetzt. Sowohl bei Eptifibatid als auch Tirofiban normalisiert sich die Thrombozytenfunktion bereits 6 - 12 Stunden nach Absetzen der Infusion. Für beide Substanzen besteht als Nebenwirkung das Risiko von Blutungen (KUSCHINSKY et al 2002, MUTSCHLER et al 2008).

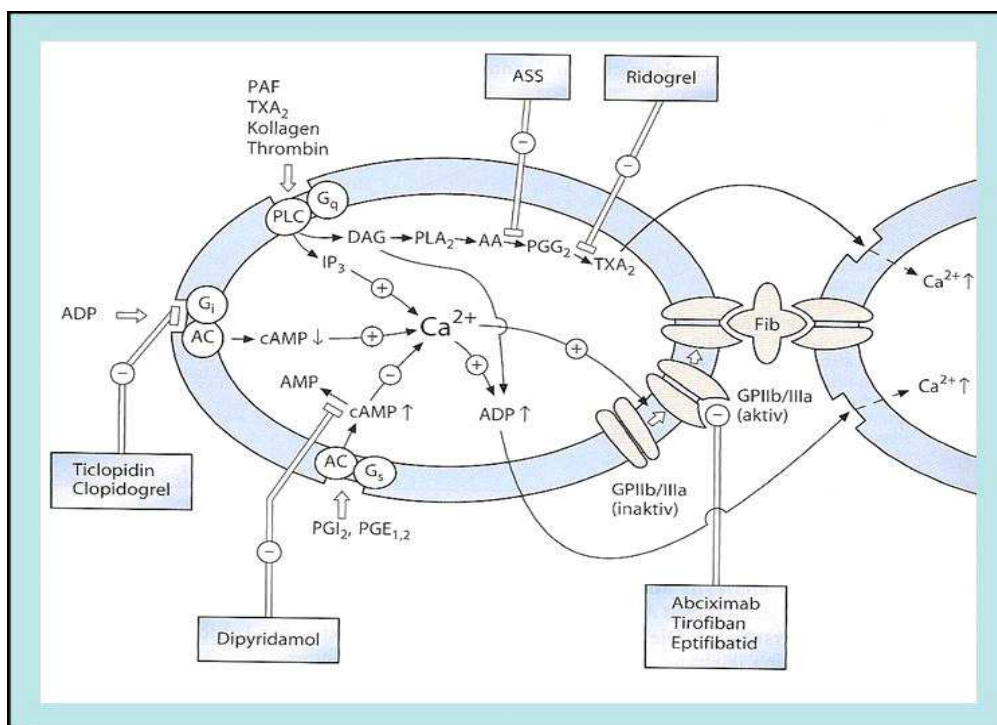


Abb. 22: Kuschinsky et al (2002): Schematische Darstellung der Thrombozytenaggregation und deren pharmakologische Beeinflussung. (AA: Arachidonsäure, AC: Adenylatcyclase, DAG: Diacylglycerin, FIB: Fibrinogen, GP: Glykoprotein, PAF: Plättchenfaktor, PG: Prostaglandin, PL: Phospholipase, TX: Thromboxan).

3.2.1.4. Dipyridamol

Diese Substanz, ursprünglich als Koronardilatator entwickelt, weist ebenfalls eine antiaggregatorische Wirkung auf, die auf eine Hemmung der Phosphodiesterasen in Thrombozyten zurückzuführen ist. Es wird meist in Kombination mit ASS eingesetzt (Handelspräparat Aggrenox[®] Retardkapseln). Nach der ESPS-2-Studie ist Dipyridamol nur in Kombination mit ASS für die Prävention eines Schlaganfalls wirksam (*KUSCHINSKY et al 2002, MUTSCHLER et al 2008*).

3.2.2. Hemmstoffe der plasmatischen Gerinnung (Antikoagulantien)

Es gibt drei Wege zur Beeinflussung der plasmatischen Gerinnung:

1. Indem eine Bindung der Calciumionen, die an den meisten Instanzen der Gerinnungskaskade beteiligt sind, vorgenommen wird.
2. Indem durch direkte Interaktion mit Gerinnungsfaktoren eine Hemmung herbeigeführt wird (direkte Antikoagulantien).
3. Durch eine Synthesehemmung von Gerinnungsfaktoren (indirekte Antikoagulantien).

Die Antikoagulantien dienen, wie auch die Thrombozytenaggregationshemmer, der Vorbeugung thromboembolischer Blutgerinnungsprozesse.

3.2.2.1. Calziumbindende Substanzen

Die Gerinnungsprozesse erfordern das Vorhandensein von Calciumionen. Durch einen Entzug von Calciumionen wird die Gerinnung des Blutes deshalb stillgelegt. Jedoch kann eine solche Calziumentionisierung nicht in vivo angewendet werden, da

bereits ein Absinken der Calciumionenkonzentration unter 2 mmol/l zur Tetanie führen kann. Deshalb werden Calciumbindende Substanzen wie z.B. Natriumcitrat, Natriumoxalat oder Natriumfluorid, außerhalb des Körpers beispielsweise für Blutkonserven und Laboruntersuchungen verwendet.

3.2.2.1. Heparin

Heparin gehört zur Klasse der körpereigenen Substanzen und liegt in den Mastzellen der Leber, Lunge und Darmmukosa, in Form von Granula an Histamin gebunden, vor. Das polyanionische Polysaccharid besitzt eine Molekularmasse von 6.000 - 30.000 Dalton (Da) und gehört aufgrund des starken Reichtums an Carboxylgruppen und Sulfatresten zu eines der stärksten Säuren des menschlichen Körpers.

Durch die Forschungsarbeiten des amerikanischen Medizinstudenten, Jay McLean im Jahre 1915, fand man die Wirkungen von Extrakten verschiedener Organe auf das Blut heraus. Durch die Anwendung dieser Extrakte entdeckte er eine Abnahme der Blutgerinnungszeit. Durch weitere Untersuchungen seines Mentors, William Henry Howel, konnte die gerinnungshemmende Substanz, im Jahre 1918 aus der Leber von Hunden, isoliert werden. Er nannte die Substanz, nach dem griechischen Wort für Leber, Heparin. In einer dreijährigen Forschungsarbeit gelang es dem kanadischen Physiologen, Charles H. Best (1933 bis 1936), große Mengen reines für den Menschen zugänglichen Heparin, aus der Rinderleber, zu isolieren. Im Jahre 1935 setzte der kanadische Chirurg, Godon Murray, Heparin zum ersten Mal zur Thromboseprophylaxe, nach Herz- und Gefäßoperationen, ein. Heute wird Heparin zu labormedizinischen und therapeutischen Zwecken aus Rinderlungen und hauptsächlich aus Schweinedarm gewonnen. Wegen des schwankenden Molekulargewichts, wird Heparin in standardisierten internationalen Einheiten (IE nach WHO-Standard) angegeben. 1 mg so genanntes unfraktioniertes Heparin (UFH) mit einem mittleren Molekulargewicht von 15.000 Da entspricht etwa 100 - 150 IE.

Unfraktioniertes Heparin (UFH):

Das konventionelle unfraktionierte Heparin, auch Standardheparin genannt, wird parenteral, über die Vene, verabreicht. Durch die intravenöse Applikation und dem Wirkungsmechanismus des Heparins, dient es als schnell wirkendes Antikoagulanzen der Vorbeugung und Therapie von thromboembolischen Prozessen. Die Molekularmasse des UFH ist sehr heterogen (5.000 - 30.000 Da mit einem Mittelwert von 15.000 Da, was etwa 50 Monomeren entspricht). Um die Gerinnungsfaktoren Xa und IIa (Thrombin) zu hemmen, muss eine Kettenlänge von mindestens 18 Monomeren vorliegen. Aus diesem Grund kann das UFH sowohl den Faktor- Xa als auch Thrombin hemmen. Andererseits ist jedoch eine langkettige Struktur mit einer schnelleren Elimination verbunden. Ihre Wirkungsdauer beträgt je nach Dosis 1 - 3 Stunden. Das UFH wird seit etwa 1950 routinemäßig in der Herzchirurgie eingesetzt, um eine Bildung von Blutgerinnseln in der Herz-Lungen-Maschine während einer Herzoperation zu vermeiden. Es dient der Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen und wird in der Labormedizin eingesetzt, um Blutproben ungerinnbar zu machen. In der Mikrochirurgie gehört es mit der Acetylsalicylsäure und dem Dextran zu den gängigsten Blutgerinnungshemmern.

Handelspräparate: Liquemin[®], Heparin- Natrium, Roche ; Claciparin[®], Heparin- Natrium, Braun ; Heparin- Natrium- ratiopharm[®], Heparin- Natrium, Ratiopharm GmbH.

Niedermolekulares Heparin (Low- Molecular- Weight- Heparin, LMWH):

Niedermolekulare Heparine besitzen eine Molekularmasse von 4.000 - 6.000 Da. Sie unterscheiden sich vom UFH vor allem durch ihre kurzkettige Struktur, wodurch sie vorwiegend den Faktor- Xa hemmen. Durch die kurzkettige Struktur besitzen sie eine längere Wirkdauer (ca. 2 - 4 Stunden nach intravenöser Gabe, 4 - 6 Stunden nach subkutaner Gabe). Die Thrombozytenfunktion wird im Gegensatz zu UFH kaum beeinflusst, während ein fibrinolytischer Effekt, über t-Pa (tissue plasminogen activator),

vorhanden sein soll. Es resultiert somit eine verstärkte inhibitorische Wirkung auf die Thrombinfreisetzung und eine, dem UFH ähnliche, antikoagulatorische Wirkung mit jedoch geringerer Blutungsneigung. Bei der Anwendung von Heparin in niedriger Dosierung spielt vor allem die Hemmung der Thrombozytenaggregation eine Rolle. Aus diesen Gründen wird es in der Langzeittherapie, z.B. bei einer genetisch bedingten Neigung zu Venenthrombosen und bei der arteriellen Verschlusskrankheit, in niedriger Dosierung subkutan, das heißt unter die Haut gespritzt, oder als Salbenbestandteil zur Behandlung von Blutergüssen (Hämatomen) angewendet. Durch den Vorteil einer längeren Wirkung reicht statt einer 3-mal täglichen subkutanen Gabe, in der Regel eine Injektion pro Tag aus (ca. 3.000 bis 7.000 Da). Außerdem sollen sie seltener Thrombozytopenien, Blutungen oder eine Erhöhung der freien Fettsäurekonzentration verursachen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für LMWH eine dem UFH vergleichbare antikoagulative Wirksamkeit, mit längerer Wirkungsdauer und geringeren Nebenwirkungen zugeschrieben werden kann. Heparin ist mehr der Behandlung akuter Fälle vorbehalten. Eine Langzeitanwendung in niedriger Dosierung ist ebenfalls möglich. Sie wird von den Patienten wegen des Zwangs zur parenteralen Anwendung weniger leicht angenommen.

Niedermolekulare Heparine:

Wirkstoff:	Handelspräparat:	Hersteller:
Enoxaparin- Natrium	Clexane ®	Aventis Pharma Deutschland GmbH
Certoparin- Natrium	Mono- Embolex ®	Novartis Pharma
Dalteparin- Natirum	Fragmin ®	Pharmacia
Reviparin- Natrium	Clivarin ®	Abbott GmbH & Co. KG
Tinzaparin- Natrium	Innohep ®	LEO Pharma GmbH
Nadroparin- Calcium	FRAXODI ®	Sanofi-Synthelabo GmbH

Wirkungsmechanismus:

Heparin hat durch seine polyanionische Struktur die Fähigkeit, mit verschiedenen körpereigenen Substanzen Komplexe zu bilden. Innerhalb der Gerinnungskaskade greift Heparin in verschiedene Phasen ein. Eines der wichtigsten antikoagulatorischen Effekte des Heparins resultiert durch seine Bindung an das Antithrombin-III (AT-III). Bereits bei niedriger Konzentration verbindet sich das Heparin mit dem im Blut zirkulierenden AT-III und führt dessen Konformationsänderung herbei. Diese Veränderung erhöht die Hemmwirkung des AT-III-Moleküls gegenüber den aktivierten Gerinnungsfaktoren auf ein vielfaches. Der Heparin-AT-III-Komplex inaktiviert selektiv die Gerinnungsfaktoren XIIa, XIa, Xa, IXa und IIa (Thrombin). Die AT-III-Reaktionen laufen normalerweise recht langsam ab. Auch wenn nur ein Drittel des UFH gerinnungsaktiv ist, reicht dieser Teil aus, um eine etwa 2000-fache Beschleunigung der AT-III-Reaktion zu bewirken. Durch die Hemmung des Thrombins und daraus folgend einer Inaktivierung der Thrombin-induzierten Faktoren V und VIII, entsteht die antikoagulative Wirkung. Dies führt zu einer Hemmung der Thrombozytenfunktion auf mehrere Weise. Ein weiterer Effekt des Heparins liegt in einer verminderten Fibrinbildung aus Fibrinogen. Gleichzeitig kann dosisabhängig eine erhöhte fibrinolytische Aktivität (niedrige Heparindosen) oder eine erniedrigte fibrinolytische Aktivität (hohe Heparindosen) erfolgen. Die antikoagulative Wirkung kann anhand der Gerinnungszeit des Blutes gemessen werden und wird als aktiviertes partielle Thromboplastinzeit (aPTT) bezeichnet. Eine zweifache Erhöhung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) kennzeichnet das therapeutische Level des Heparins (*KUSCHINSKY et al 2002, MUTSCHLER et al 2008, HIRSCH et al 2001, WOLF 1994, Internet "1"*).

Nebenwirkungen:

Als Nebenwirkungen können Blutungen (z.B. Haut- und Schleimhautblutungen), selten allergische Reaktionen (u.a. Bronchospasmus, Urtikaria, Fieber oder

anaphylaktischer Schock) oder die so genannte Heparin- induzierte Thrombozytopenie (HIT) auftreten. Typ- I- HIT ist ein frühzeitig nach Therapiebeginn eintretender, nicht immunvermittelter, komplikationslos verlaufender Zustand, bei dem sich die Thrombozytenzahl trotz kontinuierlicher Weiterbehandlung mit Heparin rasch normalisiert. Bei Typ- II- Hit handelt es sich um einen immunvermittelten Zustand, der durch eine Komplexbildung des Heparin mit dem Immunglobulin G- Plättchenfaktor- 4 zustande kommt. Die HIT- II entsteht 5 - 10 Tage nach dem Beginn der Heparintherapie und ist trotz einer signifikanten Abnahme der Thrombozytenzahl mit erhöhten thromboembolischen Komplikationen verbunden (*Mutschler et al 2008*). Ohne frühzeitige Diagnose und konsequenter Therapie mit völligem Absetzen jeder Heparinzufuhr, besteht eine Morbiditätsrate von bis zu 20% (HARENBERG 2002). Die Häufigkeit der HIT- II liegt für UFH bei 3% und für niedermolekulare Heparine bei 0,3% (*Kuschinsky et al 2002, Mutschler et al 2008*).

Gegenanzeigen:

Heparin darf nicht zur Hemmung der Blutgerinnung eingesetzt werden, wenn eine Unverträglichkeit gegen diese Substanz besteht, bei bestehender Blutungsneigung, Magen- Darm- Ulzera, Abortus imminens sowie schweren Leber-, Nieren- und Pankreaserkrankungen. Alternativ wird in einigen Fällen dann Hirudin gegeben.

3.2.2.3.. Hirudin

Hirudin ist eine hochpotente gerinnungshemmende Substanz, welche aus 65 Aminosäuren besteht. Es gehört ebenfalls zur Gruppe der direkten Antikoagulantien. In der Mitte des 20. Jahrhunderts wurden Blutegel (*Hirudo medicinalis*) zum Blutschöpfen verwendet, um "schlechte Körpersäfte" zu entziehen. Erst 1884 entdeckte der britische Physiologe, John Berry Haycraft, in den Speicheldrüsen des Blutegels eine gerinnungshemmende Substanz, welche er Hirudin nannte. Seine Aufmerksamkeit hinsichtlich der antikoagulativen Eigenschaften des Hirudins entstand im Laufe seiner

Behandlungen, in denen ein verlängertes Nachbluten aus den Bissstellen zu beobachten war. Der erste publizierte Bericht, über den medizinischen Einsatz des Blutegels bei venöser Stase nach Lappenplastik, erfolgte durch DERGANČ und ZDRAVIC (1960).

Während in der alternativen Medizin das Blutschröpfen mit gezüchteten medizinischen Blutegeln nach wie vor ein bewährtes Behandlungsverfahren gegen viele Beschwerden ist, wird in der Schulmedizin gentechnisch hergestelltes Hirudin, das sogenannte Lepirudin, seit Anfang der 90-er Jahre zur therapeutischen Blutgerinnungshemmung erfolgreich eingesetzt. Auf diese Weise wird eine Übertragung von Krankheitserregern durch den Blutegel vermieden.

Anwendung und Indikation:

Hirudin kommt vor allem bei einer Unverträglichkeit gegen Heparin zur Anwendung. Es wird als Salbenbestandteil zur Behandlung von oberflächlichen Venenthrombosen und großen Blutergüssen (Hämatomen) verwendet.

Lepirudin ist seit 1998 als therapeutisches Antikoagulanz zugelassen, wird aber bis jetzt nur in der Klinik verabreicht.



Abb 23: Les Sangsues (Blutegel). Lithografie eines Arztes des 19. Jahrhunderts beim Aufbringen eines Blutegels auf den Hals eines Jungen. Von Louis Boilly, 1827 (Yale Medical Library)

Es wird entweder in die Vene oder unter die Haut gespritzt. Für eine dauerhafte Therapie sind Lepirudin- Injektionen aufgrund fehlender Langzeitstudien noch nicht in der Apotheke erhältlich.

Wirkungsmechanismus:

Das gerinnungshemmende, rasch wirkende Hirudin gelangt entweder beim Biss des medizinischen Blutegels über den Speichel des Tieres oder als Hirudinderivat in die Blutbahn. Dort macht es den "Blutgerinnungsstarter" Thrombin unwirksam, indem jeweils ein Hirudinmolekül mit einem Thrombinmolekül einen Thrombin- Hirudin-Komplex bildet. Durch eine komplette Inaktivierung des Thrombins bewirkt es die Hemmung der Faktoren V, VIII und XIII. In der Folge kann Fibrinogen nicht mehr in unlösliches Fibrin umgewandelt werden. Hirudin kommt vor allem bei einer Unverträglichkeit gegen Heparin zur Anwendung. Während in anderen Ländern Hirudin selbst therapeutisch eingesetzt wird, werden in Deutschland drei Hirudin- Derivate verwendet: Lepirudin, Desirudin und Bivalirudin. Es kann je nach Präparat intravenös, subkutan oder als Salbe eingesetzt werden (*Kuschinsky et al 2002, Mutschler et al 2008*).

3.2.3. Indirekte Antikoagulantien

Diese Bezeichnung ist dadurch zu erklären, dass die Substanzen dieser Gruppe die Synthese der Gerinnungsfaktoren hemmen. Der Unterschied zu den direkten Antikoagulantien liegt also darin, dass sie nicht mit den Gerinnungsfaktoren interagieren. Der Wirkungseintritt dieser Substanzgruppe findet erst statt, wenn die im Blut vorhandenen Gerinnungsfaktoren verbraucht wurden (ca. 1 - 3 Tage). Analog dazu hält die Wirkungsdauer nach dem Absetzen der Medikation solange an, bis neue Gerinnungsfaktoren gebildet werden. Dieser Unterschied ist bei der Therapie zu beachten (*KUSCHINSKY et al 2002*).

3.2.3.1. Cumarinderivate

Cumarinderivate oder auch Vitamin- K- Antagonisten gehören zur Gruppe der indirekten Antikoagulantien. Zwei Hauptvertreter der Coumarinderivate sind das Phenprocoumon (Handelsnamen: Marcumar ®, Falithrom ®) und das Warfarin (Coumadin ®). Sie entstehen aus einer Gruppe von sekundären Pflanzenstoffen, den Cumarinen. Die blutgerinnungshemmende Wirkung der Cumarinderivate wurde zufällig, durch Blutungen bei Rindern nach dem Genuß von verdorbenem Süßklee, entdeckt. 1944 ist es Link gelungen aus verdorbenem Süßklee 3,3-Methylen-bis-4-hydroxy-cumarin (Dicoumarol) zu isolieren. Strukturell wies Dicoumarol eine hohe Ähnlichkeit zu Vitamin- K auf. Als Vitamin- K- Antagonisten hemmen sie die Synthese von funktionstüchtigem Prothrombin sowie der Faktoren VII, IX und X in der Leber. Seit dem es möglich ist Cumarinderivate auch synthetisch herzustellen, kommen sie in der heutigen Medizin weltweit zur Anwendung. Sie sind hochwirksame orale, das heißt zu schluckende Blutgerinnungshemmer, die meist zur Langzeitbehandlung und unter Umständen zur lebenslangen Therapie eingesetzt werden, um einer Blutgerinnselbildung vorzubeugen.

Indikation:

Cumarinderivate werden sowohl vorübergehend als auch zur Langzeitbehandlung als orale Gerinnungshemmer eingesetzt. Unter Umständen ist es sogar notwendig, dass die blutgerinnungshemmende Therapie ein Leben lang erfolgen muss. Beispiele, die eine Gerinnungshemmung mit Cumarinderivaten notwendig machen sind:

- Nach einem Herzinfarkt
- Mechanischer Herzklappenersatz
- Ständiges Vorhofflimmern
- Bestimmte erworbene Herzklappenfehler
- Nachbehandlung einer Thrombose der Beinvenen oder einer Lungenembolie

- Bei peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten
- Thromboseneigung (Thrombophilie) infolge verschiedener Ursachen

Wirkungsmechanismus:

Das Vitamin- K (Phyllochinon) dient bei der Synthese zahlreicher Gerinnungsfaktoren als Coenzym. Dieses wirkt bei der γ -Carboxylierung von Glutaminsäure in Vorstufen der Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X) mit und wird dabei selbst oxidiert. Die Vitamin- K- Antagonisten hemmen kompetitiv die Vitamin- K- Reduktase und verhindern so diesen Mechanismus. Dadurch können sich die noch „unreifen“ Gerinnungsfaktoren nicht weiter entwickeln und besitzen eine wesentlich geringere Aktivität. Das Resultat ist, dass nach Integration in das Blut eine verminderte Blutgerinnung zustande kommt. Wie schon erwähnt, kann die Auswirkung dieses Mechanismus auf die Blutgerinnung erst einsetzen, wenn die noch im Blut vorhandenen Gerinnungsfaktoren aufgebraucht sind. Eine volle Gerinnungshemmende Wirkung ist daher erst nach 2 bis 4 Tagen zu erwarten. Gleichermäßen dauert es nach Gabe des Antagonisten Vitamin- K längere Zeit bis, durch Neusynthese von Gerinnungsfaktoren in der Leber, die normale Konzentration wieder erreicht wird.

Die Cumarinderivate werden enteral ausreichend resorbiert. Ihre Wirkung tritt erst nach einer mehrtätigen Verabreichung ein. In akuten Fällen muss daher die wirkungslose Anfangszeit durch Gabe von Heparin überbrückt werden.

Gegenanzeigen:

Es gibt verschiedene Erkrankungen und Situationen, die gegen eine blutgerinnungshemmende Therapie mit Cumarinderivaten sprechen bzw. dies nicht erlauben. Dazu gehören unter anderem:

- Blutungsneigung aufgrund bestimmter chronischer Leber- und Nierenerkrankungen oder Blutgerinnungsstörungen mit einer krankhaft erniedrigten Blutplättchenmenge.
- Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre.
- Bluthochdruck der nicht bzw. schlecht behandelt ist.
- Schwangerschaft aufgrund der fruchtschädigenden Wirkung.
- Stillzeit, da Cumarinderivate in die Muttermilch gelangen.

3.2.3.2. Fibrinolytika (Thrombolytika)

Diese Gruppe von Substanzen wird zu den indirekten Antikoagulantien gezählt. Sie setzen im Vergleich zu den oben genannten Gruppen erst ein, wenn es zu einer Thrombenbildung in den Gefäßen gekommen ist. Eine Auflösung manifester Thromben ist durch die genannten Antikoagulantien nicht mehr möglich. Fibrinolytika bzw. Thrombolytika sind allerdings befähigt, in frischen Thromben mit Hilfe von Plasminogenaktivatoren (indirekte Fibrinolytika), die Aktivierung der Fibrinolyse einzuleiten und damit eine proteolytische Spaltung des Fibringerinnsels zu bewirken. Als körpereigene Substanzen verwendet man Urokinase und Plasmin oder rekombinierte Plasminogenaktivatoren (Rt-PA) und als körperfremde Stoffe Streptokinase. Bei allen drei Substanzen handelt es sich um Polypeptide, die nur intravenös angewendet werden können.

3.2.4. Kolloidale Plasmaersatzmittel (Dextran)

Für die Aufrechterhaltung einer problemlosen Kreislauffunktion ist vor allem eine ausreichende Füllung des Gefäßsystems nötig. Kommt es zur Abnahme der zirkulierenden Blutmenge, beispielsweise durch einen unfallbedingten Blutverlust, so kann eine Reduzierung des Herzzeitvolumens und in schweren Fällen ein Schock eintreten.

Plasmaersatzmittel sind körperfremde, dem menschlichen Blutplasma ähnliche Substanzen, die den genannten Volumenmangel, möglichst ohne weitere Nebenwirkungen, ausgleichen sollen. Zu diesen Plasmaersatzmitteln gehört auch das Dextran, welchem durch nachfolgende Erfahrungen auch ein antikoagulatives Wirkungsmuster nachgesagt wird (*MUTSCHLER et al 2008*).

Dextrane sind heterogene Polysaccharide, welche durch das Bakterium *Leuconostoc mesenteroides streptococcus*, aus Rohrzucker, synthetisiert werden. Eine hohe Zahl an Mikrochirurgen benutzt das Dextran, um das Risiko vaskulärer Thrombosen zu reduzieren (*ROTHKOPF et al 1993*). Dextrane haben unterschiedliche Größen (10 – 150 kd). Das Dextran- 40 (molekulargewicht 40) ist das bekannteste und unter ihnen das in der Antikoagulantientherapie meist verwendete Mittel. Nahezu 70% des Dextran- 40 werden innerhalb der ersten 24 Stunden, nach intravenöser Infusion, über den Urin ausgeschieden. Die restlichen 30% verbleiben mehrere Tage und führen ihre Wirkung aus. Der antikoagulativen Wirkung des Dextrans werden mehrere Mechanismen zugeschrieben:

1. Bindung an Erythrozyten, Thrombozyten und Gefäßendothelien was zu einer Erhöhung ihrer Elektronegativität und einer daraus resultierenden Reduzierung der Thrombozytenaggregation führen soll.
2. Modifizierung der Fibrinstruktur und dadurch bedingt eine Reduzierung seiner Wirkung.
3. Hemmung des Alpha-2-Antiplasmin- Faktors und dadurch Aktivierung des Plasminogens (*JOHNSON 1990*).
4. Reduzierung des Faktor- VIII- Ag (von Willebrand Faktor) und dadurch der Thrombozytenfunktion.
5. Wirkung als Volumenexpander (*ATIK 1967, CONRAD et al 2001, MUTSCHLER et al 2008*).

Die Meinungen über die Anwendung des Dextrans in der Mikrochirurgie gehen trotz der positiven Eigenschaften auseinander. Denn im Kontrast zu den oben genannten Eigenschaften stehen ernstzunehmende systemische Nebenwirkungen, wie anaphy

laktische Reaktionen, Volumenüberlast, Lungen- und Hirnödeme sowie Thrombozytenfunktionsstörungen. (*ATIK 1967, HARDIN et al 1992, DISA et al 2003, TAYLOR et al 1994*). Eine seltene, aber wichtige Komplikation aufgrund des osmotischen Effektes von Dextranen, ist ein akutes Nierenversagen (*VOS et al 2002, BROOKES et al 2001*).

4. Material und Methodik

4.1. Vorgehen und Untersuchung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, deren Gegenstand Patientenakten aus dem Jahre 2003 bis 2008 sind. Die Patienten stellen eine Gruppe dar, die als Teil der Gesamttherapie, ferner eine Therapie durch mikrochirurgisch anastomosierte Transplantate, erhalten haben. Alle Patienten wurden von Ärzten der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, im Universitätsklinikum- Hamburg- Eppendorf, operiert und behandelt. Innerhalb des besagten Zeitraums wurden unterschiedliche Antikoagulantienpraktiken durchgeführt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Antikoagulantienpraktiken während der Transplantation von mikrochirurgisch anastomosierten Transplantaten, hinsichtlich postoperativer gefäßbedingter Komplikationen, zu vergleichen. Daraus sollen eventuelle Vor- und Nachteile dargelegt, sowie mögliche Auswirkungen auf Komplikationen untersucht werden.

Die Eruiierung der benötigten Patientendaten erfolgte mit Hilfe einer entsprechenden Hard- bzw. Software und der stationären Akten. Anhand der Anamnesebögen, der Operationsberichte, der Anästhesieprotokolle, der Medikamentenpläne und der Entlassungsberichte, wurden die für diese Arbeit relevanten Daten herausgesucht und in Form einer Tabelle zusammengefügt. Die Daten wurden in Microsoft Excel 2007 eingegeben und mit dem Statistik-Programmpaket SPSS in der Version 11.0 ausgewertet. Als Mittelwertsvergleiche wurden t-Tests und für nonparametrische Vergleiche Chiquadrattests gerechnet. Für Zusammenhänge wurden Rangkorrelationen (Spearman's Rho) berichtet. Alle durchgeführten Prozeduren folgen, soweit im Text nicht anders angegeben, der SPSS- Voreinstellung.

4.2. Stichprobe

Insgesamt wurden in der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, im Universitätsklinikum- Hamburg- Eppendorf, vom Jahre 2003 bis Ende 2008, 196 Patienten mit mikrochirurgisch anastomosierten Transplantaten versorgt. 24 dieser Patienten haben 2 Transplantate erhalten, so dass insgesamt 220 Fälle zustande kamen.

Die Stichprobe besteht aus 120 männlichen (rund 55%) und 100 weiblichen Personen (45%). Das Alter variiert zwischen 6 Jahren, bei einer Patientin mit einem Dermatofibrosarkom am rechten Unterschenkel, und 87 Jahren, bei einer Patientin mit einem Spinalion im Bereich der Wange und der Schläfe. Das Durchschnittsalter liegt bei 57 Jahren ($M= 56.94$, $SD= 6.17$).

Abbildung 24 zeigt die Altersverteilung der Stichprobe zum Zeitpunkt der Operation.

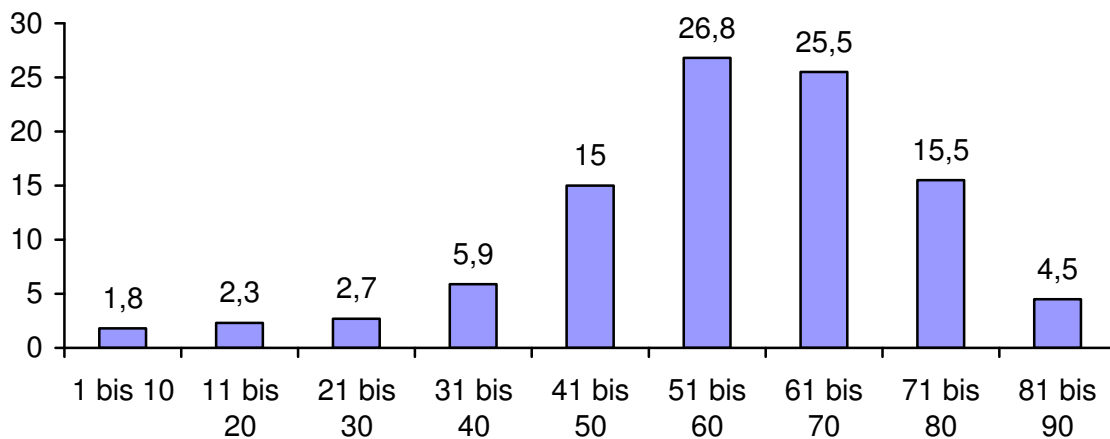


Abb. 24: Altersverteilung der Gesamtstichprobe (n= 220, in %)

In der Abbildung 25 ist das Alter zum Zeitpunkt der Operation nach Geschlecht aufgeteilt.

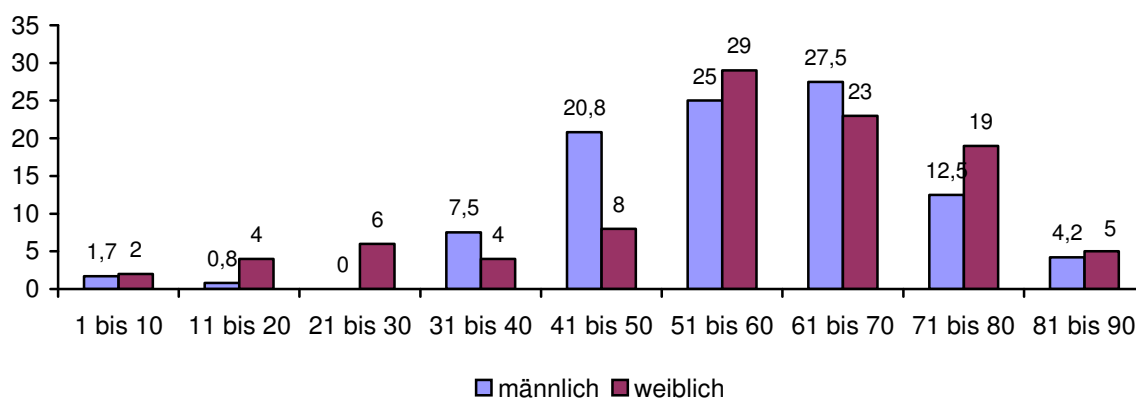


Abb. 25: Altersverteilung der Gesamtstichprobe nach Geschlecht (in %)

Obwohl die weiblichen Patienten zum Operationszeitpunkt in den Altersgruppen unter 31 stärker vertreten sind, unterscheiden sich die männlichen ($M= 57.00$, $SD= 14.52$) und weiblichen ($M= 56.86$, $SD= 18.45$) Personen der Stichprobe im Alter zum Operationszeitpunkt nicht ($t= 0.06$, $df=218$, $p(t)= 0,950$).

4.3. Indikation des rekonstruktiven Eingriffs

In 80- bis 90% der Fälle liegt die Indikation für die Wiederherstellung der Defekte in einer tumorbedingten Resektion. ECKARDT et al (2007) geben in 81%, SUH et al (2004) in 95%, BLACKWELL (1999) in 96%, JONES et al (1996) in 83% und SIMPSON et al (1996) in 85% der Fälle eine tumorbedingte Indikation an. In der gegenwärtigen Studie liegt die Hauptursache mit 87,7% ebenfalls in einer tumorbedingten Defektresektion, wodurch die Ergebnisse anderer Studien bestätigt werden.

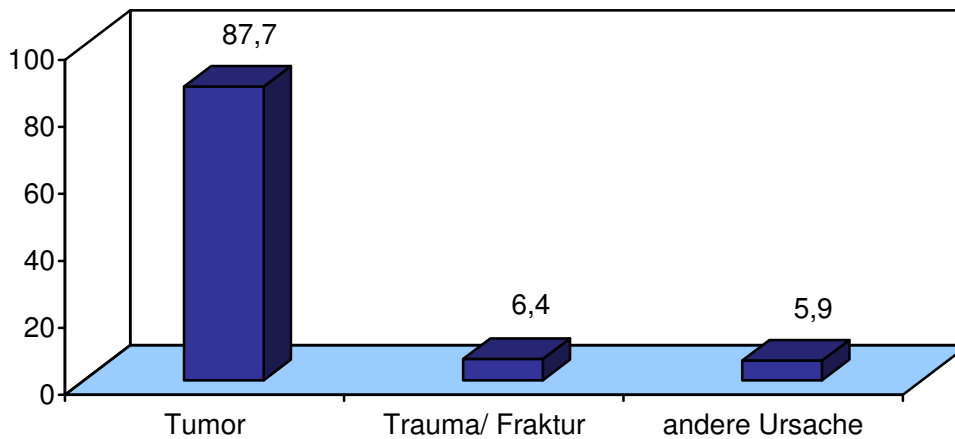


Abb. 26: Verteilung der Diagnosen in der Gesamtstichprobe (n= 220, in %)

Wie in dem Diagramm zu erkennen ist, ist fast 90% der Stichprobe auf einen Tumor zurückzuführen. Darauf folgen dann Frakturen und Traumata (6,4%). Die Spalte unter der Bezeichnung "andere Ursache" stellt korrekturbedürftige Weichteildefekte dar, die unter anderem durch Infektionen, Mykosen, Knochenatrophien und durch Syndrome bedingt sind.

Die Diagnosen verteilen sich etwa gleich auf weibliche und männliche Patienten ($\chi^2 = 2.01$, $p= 0.366$) - mit Ausnahme der 14 Personen mit der Diagnose Trauma/ Fraktur, die zu etwa 3/4 männlich sind.

Die häufigste Operation bestand in der intraoralen Rekonstruktion (63,2%), gefolgt von der Rekonstruktion im Kopf- und Halsbereich (21,4%), was für die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie nicht ungewöhnlich ist. Zu erwähnen ist, dass aufgrund der Differenzierungsgrade der Tumoren auch Übergänge in den Regionen des Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereiches möglich sind. Frauen und Männer waren bezüglich der Defektlokalisierung gleich verteilt ($\chi^2 = 3.61$, $p= 0.462$). In der folgenden Abbildung ist die Verteilung der Defektlokalisierung aufgezeigt.

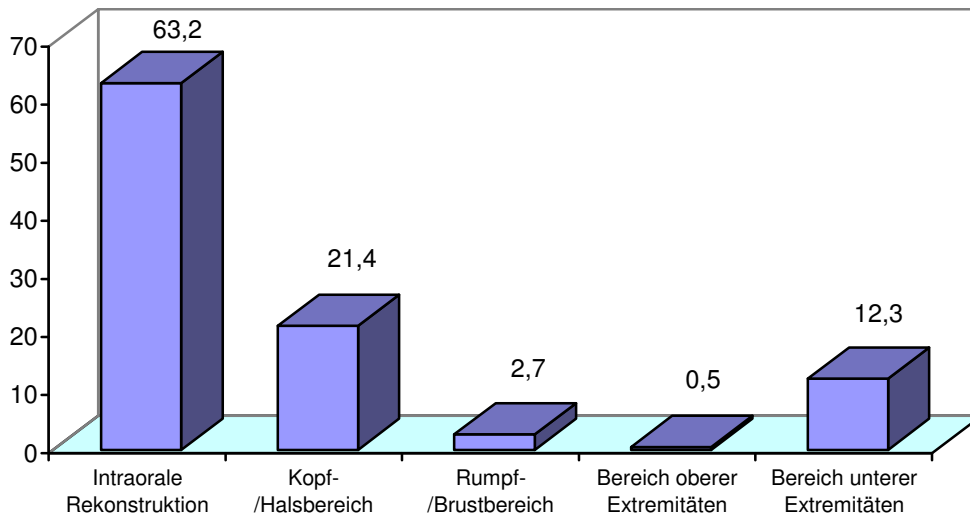


Abb. 27: Verteilung der Defektlokalisation in der Gesamtstichprobe (n= 220, in %)

4.4. Zur Rekonstruktion verwendete Transplantate

Eine Besonderheit der Defektrekonstruktion in unserer Klinik ist die zeitversetzte sekundäre Rekonstruktion nach der histologischen Begutachtung. Wir bevorzugen dieses Verfahren, um eventuelle Sekundäreingriffe nach der Rekonstruktion, aufgrund verbliebener Tumorareale, zu vermeiden. Die Rekonstruktion der Defekte ist nicht nur aus funktioneller Sicht, sondern auch aus psychisch- ästhetischer Sicht ein wichtiges Kriterium der Tumorbehandlung in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.

Je nach Ausmaß, Tiefe und Lokalisation des Resektionsdefektes sowie individuellen Gesichtspunkten, wird der Transplantattyp zur Rekonstruktion ausgewählt.

Bei den myokutanen Transplantaten waren, wie dem folgenden Diagramm zu entnehmen ist, der M. latissimus- dorsi- Lappen mit einer Anzahl von 96 Transplantaten (43,2%) und der M. radialis- Lappen mit 74 Transplantaten (33,6%) am häufigsten vertreten. Von den ossären bzw. osteomuskulären Transplantaten wurde von uns das Fibulatransplantat, mit einer Häufigkeit von 15%, gefolgt durch das Scapulatransplantat (4,1%) und das Beckenkammtransplantat (2,7%) favorisiert.

In zwei Fällen kam ein TRAM- Lappen und in einem Fall ein Jejunumlappen zum Einsatz.

Abbildung 28 präsentiert die prozentuale Häufigkeit der genutzten Transplantate in der Gesamtstichprobe (n= 220). Auch bezüglich der eingesetzten Transplantate bestehen keine Geschlechtsunterschiede ($\chi^2 = 6.06$, p= 0.417).

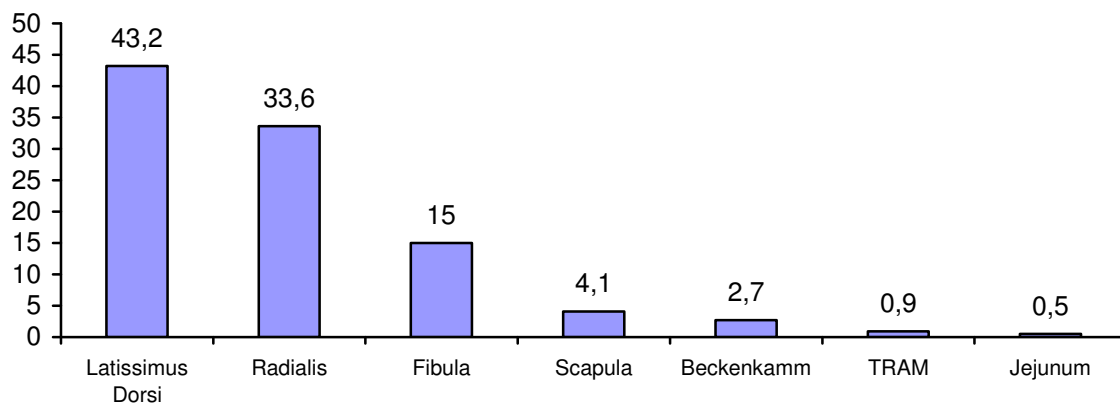


Abb. 28: Verteilung der verwendeten Transplantate in der Gesamtstichprobe (n=220, in %)

4.5. Angewandte Antikoagulantien

Prinzipiell konzentrierten sich die Behandlungen mit antikoagulativ wirksamen Substanzen auf drei Medikamente:

1. Unfraktioniertes Heparin (UFH, Liquemin ®)
2. Fraktioniertes bzw. niedermolekulares Heparin (Clexan ®/ Mono- Embolex ®)
3. Dextran (Rheomakrodex ®)

Durch die hohe Anzahl an praktischen Chirurgen in unserer Klinik herrschten, über den besagten Zeitraum, unterschiedliche Arten der Antikoagulantienpraktik. Diagramm 29 zeigt die bei uns am häufigsten angewandten Antikoagulantienpraktiken.

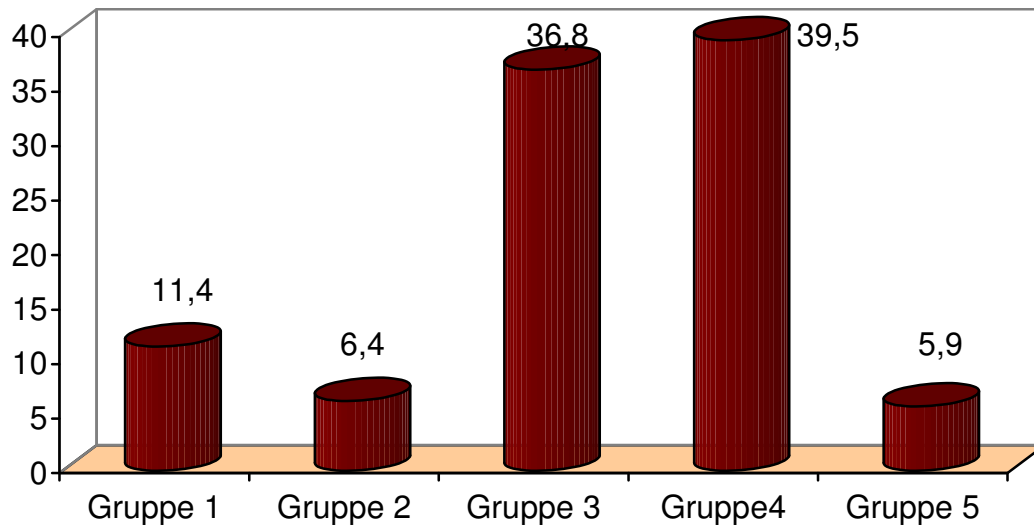


Abb. 29: Verteilung der Antikoagulationspraktik in der Gesamtstichprobe (n= 220, in %)

Anmerkung zu den Antikoagulantienpraktiken der Gruppen:

Gruppen	Antikoagulantienpraktik	Anzahl der Fälle
1	Intraoperativ Rheomakrodex und prä- und/oder postoperativ Clexane	25 (11,4%)
2	Intraoperativ Rheomakrodex und UFH sowie prä- und/oder postoperativ Clexane	14 (6,4%)
3	Intraoperativ UFH und postoperativ Clexane	81 (36,8%)
4	Intraoperativ UFH und prä- sowie postoperativ Clexane	87 (39,5%)
5	Intraoperativ nur UFH	13 (5,9%)

Tabelle zur Abbildung 29.

Zur Verteilung der Antikoagulantienpraktik ist anzumerken, dass zwei weitere Behandlungsgruppen in die Untersuchung nicht einbezogen worden sind. Da jeweils weniger als 5 Personen (Einschlusskriterium: n=5) untersucht worden waren, war deren Einbeziehung in die Gruppenvergleiche aus statistischen Gründen nicht sinnvoll. Vier Personen (Gruppe 6) wurden prä-, intra- und postoperativ mit

niedermolekularen Heparinen (Clexane oder Monoembolox) behandelt. Zwei Personen (Gruppe 7) wurden präoperativ ASS, intraoperativ UFH und postoperativ Clexane verabreicht. Obwohl wegen der geringen Fallzahl ohne höhere Aussagekraft, sei hier angemerkt, dass die Behandlungen der Gruppe 6 komplikationsfrei verliefen, während im Behandlungsverlauf für beide Patienten der Gruppe 7 Nachblutungen festgestellt wurden.

Die beiden größten Gruppen der Antikoagulantienpraktik (Gruppe 3 und 4), die zusammen mehr als 3/4 der Stichprobe ergeben, wurden intraoperativ mit UFH und postoperativ mit Clexane behandelt (vgl. Tabelle zu Abbildung 28). Sie unterscheiden sich darin, dass die Patienten der Gruppe 4 zusätzlich auch präoperativ Clexane erhielten. Die Zusammensetzung der Gruppen ist bezüglich des Geschlechts nicht unterschiedlich ($\chi^2 = 5.00$, $p = 0.287$).

4.6. Risikofaktoren

Jeder Patient kann Risikofaktoren aufweisen. Diese können bei jeden Patienten einzeln, oder auch mehrere kollektiv vorkommen und die Entstehung von Komplikationen begünstigen. So sind beispielsweise der Diabetes Mellitus, ein erhöhter Cholesterinwert, das Rauchen und der Bluthochdruck die wichtigsten Risikofaktoren für die Arteriosklerose. Die Patienten weisen aufgrund einer Veränderung der arteriellen Wand, die unter anderem durch eine Ablagerung von Lipiden, Blutbestandteilen, Fibrozyten, Nikotin und Calcium, zustande kommt, eine erhöhte Prädisposition für Thrombosen auf (*CHEN et al 2006*).

Menschen mit regelmäßigem Nikotinkonsum erhöhen zusätzlich das Risiko eines Transplantatmisserfolges. Die Wirkung des Nikotins als Karzinogen ist heutzutage weit bekannt. Jedoch hat Nikotin zusätzlich auch schädigende Wirkungen auf die Mikrozirkulation, und als Droge auf das Gehirn. Die Mikrozirkulation wird insofern beeinflusst, als dass Nikotin eines der Hauptfaktoren für die Arteriosklerose ist und zusätzlich die Produktion des Endothelial- gebildeten- Relaxing- Faktors (EDRF) ver

hindert. EDRF ist ein vom Endothel gebildeter Faktor, der für die Aufrechterhaltung der konstriktorischen und dilatativen Funktionen der Gefäße von Bedeutung ist. Wenn der EDRF nicht mehr gebildet wird, können Thrombozyten an das Endothel ansetzen und eine verstärkte Thrombotonin- und Thromboxanfreisetzung bewirken. Dies wiederum kann zu einer vaskulären Konstriktion, einem Spasmus und einer erhöhten Thrombozytenaggregation führen (GU et al 1993).

Abbildung 30 präsentiert den regelmäßigen Konsum von Alkohol und/ oder Nikotin in der Stichprobe. Geschlechtsunterschiede bestehen nicht ($\chi^2 = 3.32$, $p = 0.344$).

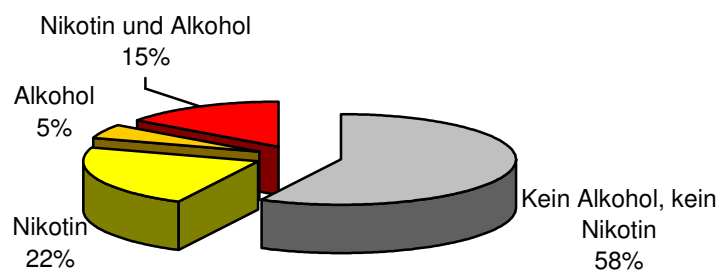


Abb. 30: Nikotin- und Alkoholkonsum in der Gesamtstichprobe (n= 220, in %).

30% der Stichprobe erhielt eine Radio- und/ oder Chemotherapie, vgl. Abbildung 31. Geschlechtsunterschiede bestehen nicht ($\chi^2 = 4.56$, $p = 0.207$). 9 Personen (4.1%) zeigten eine Osteoradionekrose: Sieben Männer und nur zwei Frauen.

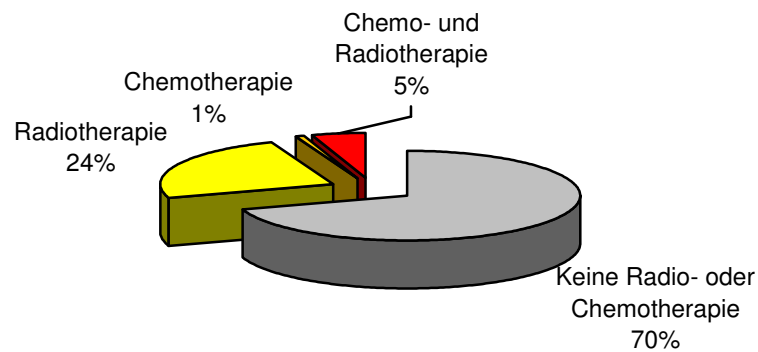


Abb. 31: Radio- und/oder Chemotherapie in der Gesamtstichprobe (n=220, in %)

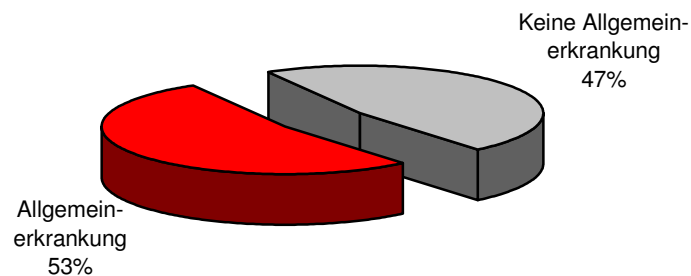


Abb. 32: Prävalenz von Allgemeinerkrankungen in der Gesamtstichprobe (n=220, in %)

Knapp mehr als die Hälfte der Patienten wies zusätzlich eine Allgemeinerkrankung auf (Abbildung 32). Die Anzahl der Patienten mit Allgemeinerkrankungen war bei beiden Geschlechtern - Männer (52.6%), Frauen (47.4%)- etwa gleich groß ($\chi^2 = 3.80$, $p = 0.538$). Geschlechtsunterschiede bestehen mit Ausnahme der Hyperthyreose nicht. Die fünf Patienten mit einer Hyperthyreose waren weiblich.

Eine Übersicht über die Prävalenzen der einzelnen Erkrankungen gibt Abbildung 33.

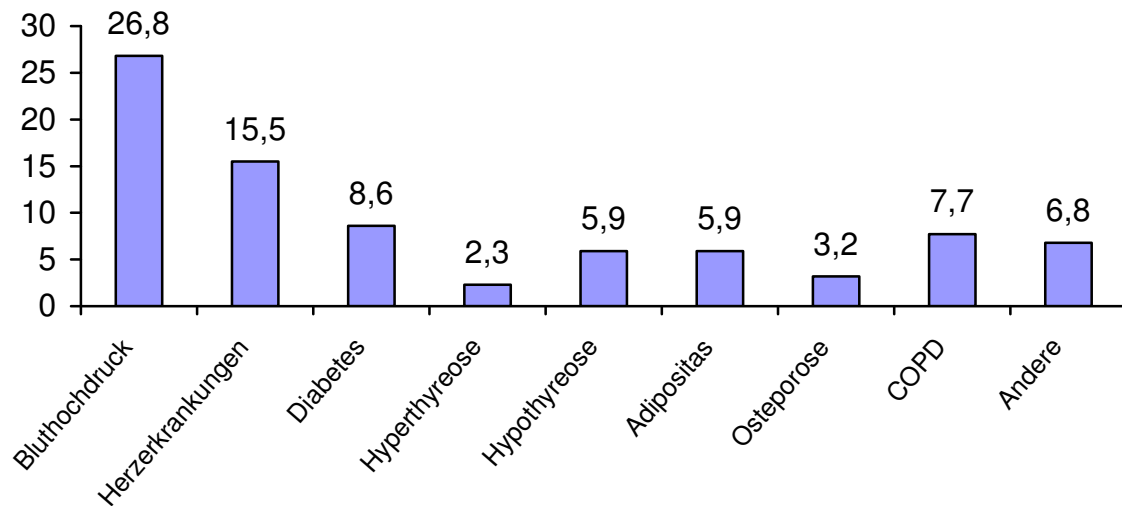


Abb. 33: Prävalenzen einzelner Allgemeinerkrankungen in der Gesamtstichprobe (n=220, in %, Mehrfachantworten möglich)

5. Ergebnisse

5.1. Art und Häufigkeit von Komplikationen

Durch die lange Periode und einer hohen Anzahl an unterschiedlichen Mikrochirurgen sind entsprechend mehrere Formen der Antikoagulantienpraktik hervorgegangen. So favorisierte beispielsweise ein Chirurg zur Thromboseprophylaxe, intravenös appliziertes Rheomakrodex in Kombination mit einer postoperativen Prophylaxe mit Clexanen. Andere wiederum bevorzugten die Therapie mit unfraktioniertem und niedermolekularem Heparin. Durch diese individuellen Unterschiede sind die schon genannten 5 Hauptgruppen der Antikoagulantienpraktik hervorgegangen.

Bei den 196 Patienten, die im UKE behandelt wurden, sind insgesamt 220 mikrochirurgisch anastomosierte Transplantate, zur Rekonstruktion der Weichteil- und Knochendefekte, angewendet worden. Von diesen 220 Fällen sind in 21 Fällen postoperative gefäßbedingte Komplikationen mit operativer Revision eingetreten. Dies entspricht einer Komplikationsrate von etwa 9,5%. Die Ursachen für die postoperativen Komplikationen waren in 9 Fällen Thrombosen (4,1%), in 5 Fällen Nachblutungen (2,3%), in 4 Fällen Hämatome (1,8%), in 2 Fällen Stauungszeichen (0,9%) sowie in einem Fall eine Perfusionsstörung (0,4%).

In 18 Fällen hat die Revision zu einer Genesung der Transplantate geführt. Die Überlebensrate nach Revision beträgt demnach etwa 85%. In 3 Fällen ist es zu einem totalen- und in einem Fall zu einem partiellen Transplantatverlust gekommen, die bedingt waren durch:

- a) Einer Perfusionsstörung
- b) In zwei Fällen durch venöse Thrombosen
- c) In einem Fall ist es durch eine arterielle Thrombose zu einem partiellen Verlust des Transplantates gekommen. Hier wurde die Haut entfernt und der vitale Muskel belassen.

Es resultierte eine Transplantatverlustrate von 1,8%. Die Transplantatüberlebensrate beträgt demnach 98,2%.

Abbildung 34 zeigt die Prävalenzen einzelner postoperativer Komplikationen. Die Transplantatkomplikationsrate beträgt 9,5%. Von den Personen mit Komplikationen waren 9 männlich und 12 weiblich ($\chi^2 = 1.28$, $p = 0.258$).

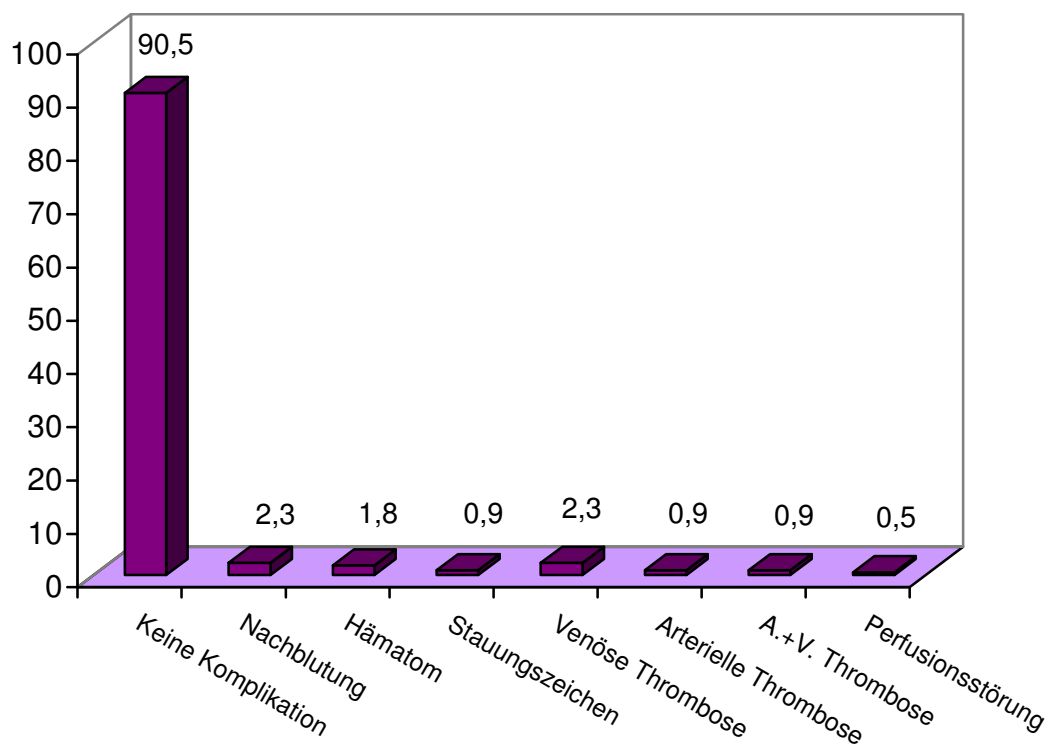


Abb 34: Postoperative Komplikationen in der Gesamtstichprobe (n=220, in %)

Von den 21 Komplikationen innerhalb der Stichprobe traten sechs am Operationstag auf. Die weiteren wurden am ersten Tag nach der Operation (n=8), am Zweiten (n=2), am Dritten (n=4) bzw. am vierten Tag (n=1) nach der Operation festgestellt.

Die Komplikationen mit Teil- oder Totalverlust des Transplantates traten am ersten Tag nach der Operation (venöse Thrombose), am zweiten Tag (Perfusionsstörung) sowie am dritten Tag (venöse Thrombose, arterielle Thrombose) auf. Abbildung 35 gibt eine Übersicht über die Komplikationen und ihr zeitliches Auftreten in Beziehung zur Operation.

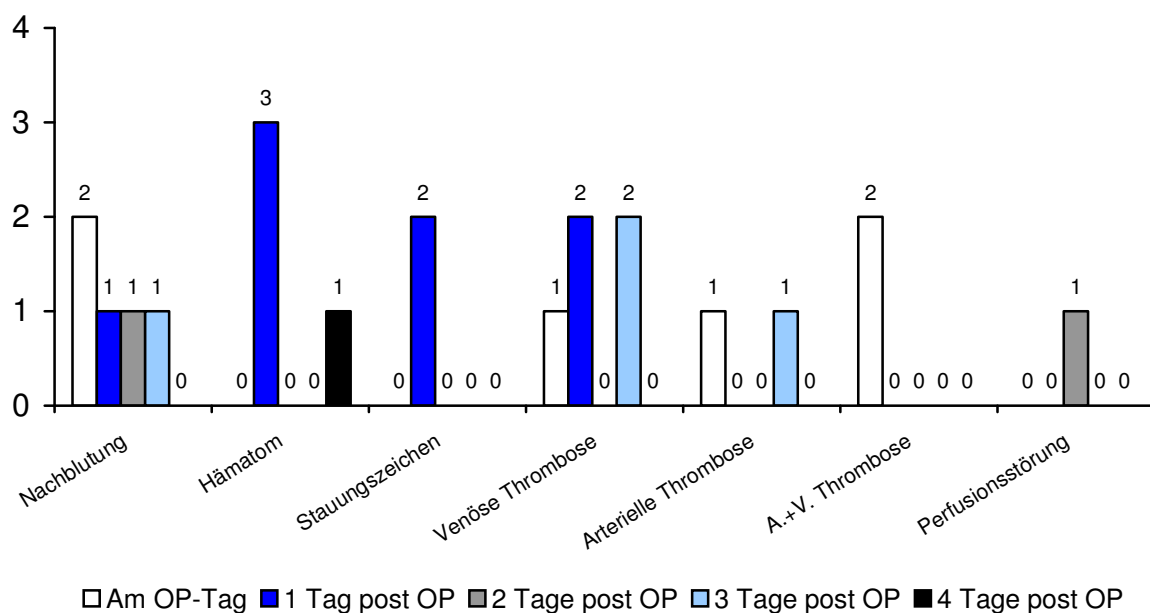


Abb. 35: Postoperative Komplikationen und ihr zeitliches Auftreten (absolute Fallzahlen)

	0. postop. Tag	1. postop. Tag	2. postop. Tag	3 postop. Tag	4. postop. Tag
Gesamtkomplikation (21)	5	9	2	4	1
Nachblutung	2	1	1	1	0
Hämatom	0	3	0	0	1
Stauungszeichen	0	2	0	0	0
Venöse Thrombose	1	2	0	2	0
Arterielle Thrombose	1	0	0	1	0
Art. -/ ven. Thrombose	2	0	0	0	0
Perfusionsstörung	0	0	1	0	0
Anteil in %	23,8	42,8	9,5	19,1	4,7

Tabelle zur Abbildung 35.

In dieser Tabelle wird deutlich, dass der größte Teil der postoperativen Komplikationen in den ersten postoperativen 48 Stunden entstanden ist (etwa 67%).

Auch hinsichtlich der Dauer der Operation sind keine Zusammenhänge mit dem Auftreten von Komplikationen zu erkennen (vgl. Abb. 36): Operationen ohne spätere Komplikationen ($M= 428.30$ Min., $SD= 109.32$) dauerten im Mittel gleich lang wie Operationen mit späteren Komplikationen ($M= 434.35$ Min., $SD= 88.47$) ($t= -0.24$, $df= 212$, $p(t)= 0.811$). Je älter die Patienten waren, desto kürzer war die Operationsdauer ($Rho= -0.18$).

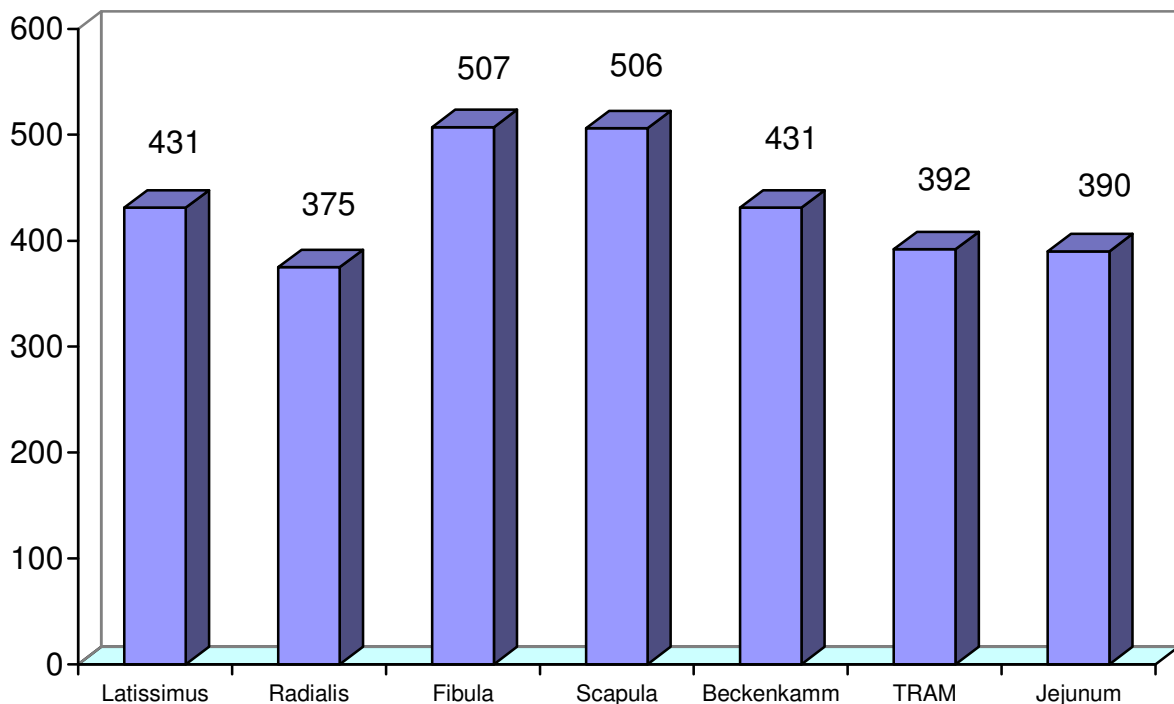


Abb. 36: Durchschnittliche Dauer des Chirurgischen Eingriffs pro Transplantat (in Min)

5.2. Komplikationshäufigkeit und Antikoagulantienpraktik

Die Antikoagulantienpraktik der Gruppe 2 wies die höchste Komplikationsrate (vgl. Abbildung 37) auf. Da allerdings die Zahl der Komplikationen insgesamt niedrig und die Gruppen ungleich groß waren, weist der statistische Test nicht auf eine Ungleichverteilung hin ($\chi^2 = 4.20$, $p = 0.379$). Unter den Patienten mit der Antikoagulantienpraktik der Gruppe 3 entstanden zwei Totalverluste der Transplantate und ein Teilverlust. Der verbliebene Totalverlust ist Gruppe 4 zuzuordnen.

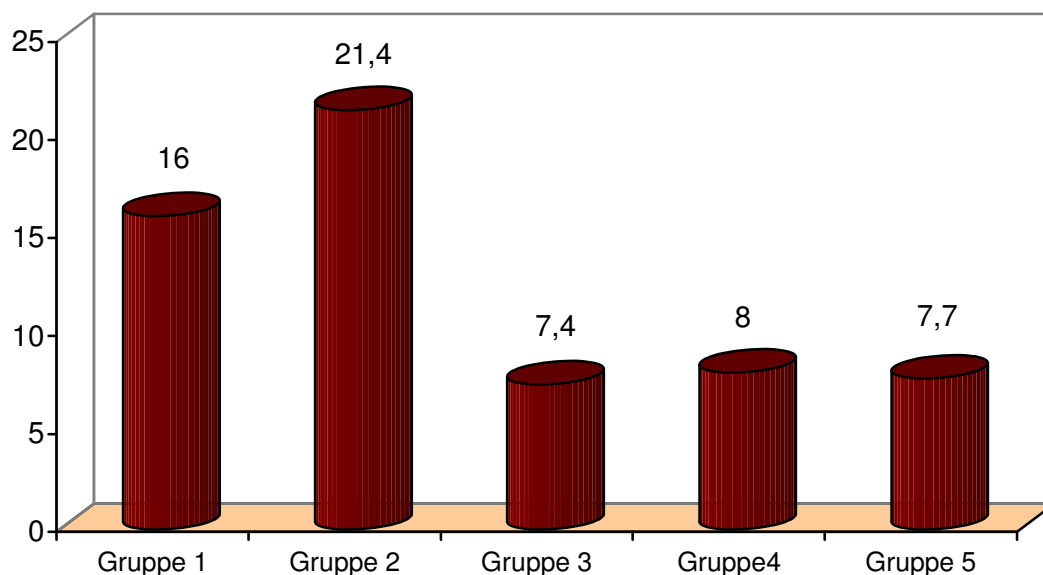


Abb. 37: Komplikationsrate nach Antikoagulantienpraktik **Anmerkungen:** Gruppe 1 Intraoperativ Rheomakrodex und prä- und/oder postoperativ Clexane; Gruppe 2 Intraoperativ Rheomakrodex und unfraktioniertes Heparin (UFH) und prä- und/oder postoperativ Clexane; Gruppe 3 Intraoperativ UFH und postoperativ Clexane; Gruppe 4 Intraoperativ UFH und prä- sowie postoperativ Clexane; Gruppe 5 Intraoperativ nur UFH.

Abbildung 38 bietet eine Übersicht der einzelnen Komplikationen nach Gruppen der Antikoagulantienpraktik (in Prozent der jeweiligen Gruppe).

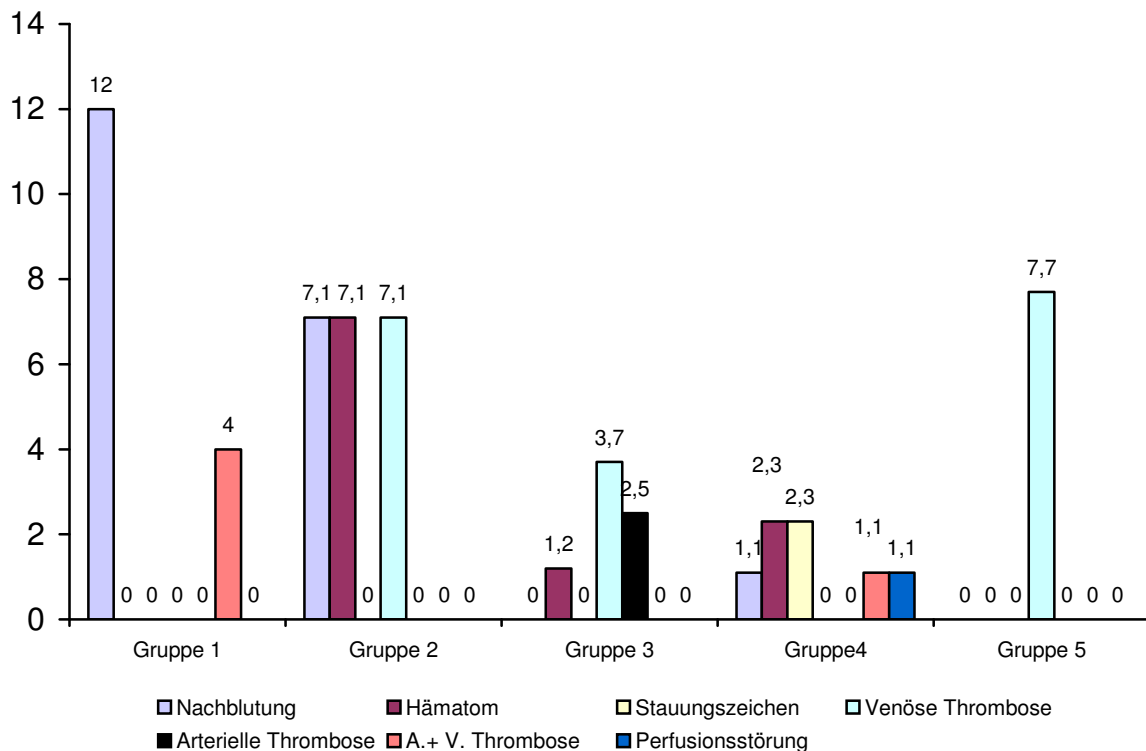


Abb. 38: Einzelne Komplikationen nach Antikoagulantienpraktik (in % der Teilstichprobe)

Dem Diagramm ist zu entnehmen, dass in den Gruppen 1 und 2 die postoperative Nachblutung bzw. das Hämatom (12% bzw 7,1%) eine der Hauptursachen für Komplikationen waren.

In der Gruppe 3 sind insgesamt 6 Komplikationen aufgetreten. 5 dieser Komplikationen sind durch eine postoperative Thrombose verursacht worden. Dies entspricht einer Thromboserate von etwa 6,2%. In nur einem Fall verursachte ein Hämatom die Komplikation.

Die 7 Komplikationen der Gruppe 4 waren bedingt durch jeweils eine Nachblutung, einer Perfusionsstörung und einer kombiniert arteriellen und venösen Thrombose. In

2 Fällen waren Stauungszeichen und in weiteren 2 Fällen Hämatome Verursacher der operativen Revision.

In der Gruppe 5, die nur UFH zur Thromboseprophylaxe erhalten hat, kam es aufgrund einer thrombosierten Vene zu einer Komplikation.

5.3. Zusammenhang von Komplikation und Lappenart

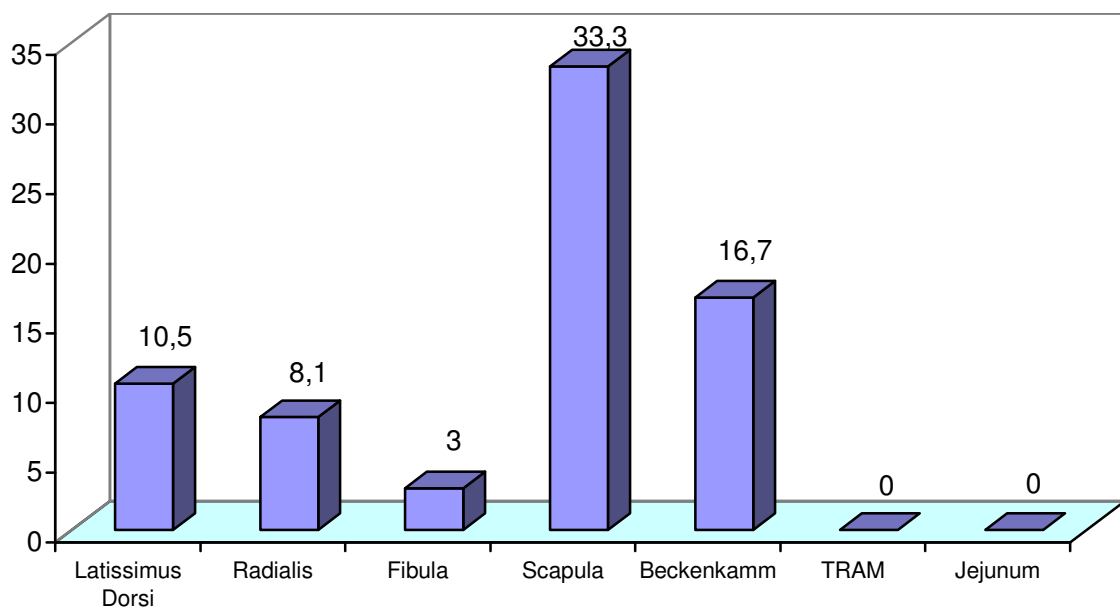


Abb. 39: Komplikationsrate nach verwendeten Transplantaten

Dem Diagramm zufolge hat unter den myokutaten Transplantaten der M. latissimus-dorsi- Lappen die häufigste Komplikationsrate. Bei den knöchernen Transplantaten und auch insgesamt hat das Scapulatransplantat die höchste Komplikationsrate.

Die Unterschiede der Komplikationsraten nach verwendeten Transplantaten (Abbildung 39) sind jedoch nicht signifikant, da einzelne Gruppen zu geringe Fallzahlen aufweisen ($\chi^2 = 8.47$, $p = 0.205$). Der gleiche Befund ist für die Defektlokalisation zu berichten, vgl. Abbildung 40 ($\chi^2 = 3.46$, $p = 0.484$)

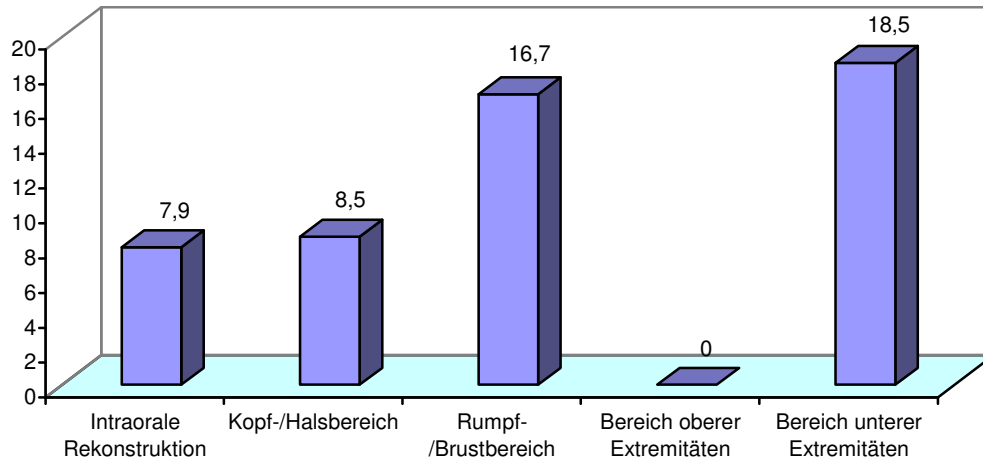


Abb. 40: Komplikationsraten nach Defektlokalisationen

5.4. Zusammenhang zwischen Komplikation und prädisponierenden Risikofaktoren

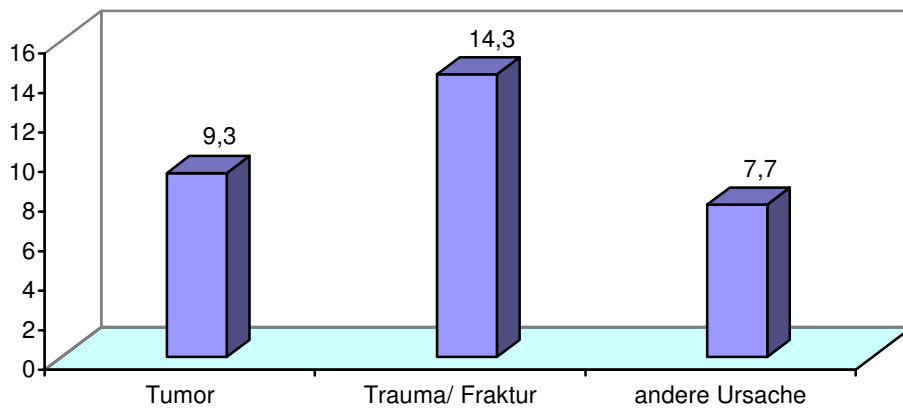


Abb. 41: Komplikationsraten nach Diagnosen

Die Unterschiede der Komplikationsraten hinsichtlich der Diagnosen sind ebenfalls nicht signifikant, da auch hier einzelne Gruppen zu geringe Fallzahlen aufweisen ($\chi^2 = 0.43$, $p = 0.808$).

Tabelle 1: Zusammenhänge der erhobenen Risikofaktoren mit dem Auftreten von Komplikationen.

Risiko	Beobachtete Komplikationsrate	Odds Ratio	χ^2	p
Alter bis 14	40.0%	6.88	5.50	0.019
Alter ab 65	11.3%	1.33	0.36	0.548
Nikotinkonsum	9.8%	1.04	0.01	0.935
Alkoholkonsum	9.1%	0.94	0.01	0.909
Nikotin + Alkohol	12.1%	1.38	0.30	0.585
Radiotherapie	6.3%	0.55	1.14	0.287
Chemotherapie	7.7%	0.78	0.06	0.815
Radio-/Chemotherapie	9.1%	0.95	0.00	0.948
Allgemeinerkrankungen	9.5%	0.99	0.00	0.973
Bluthochdruck	6.8%	0.62	0.71	0.398
Herzerkrankungen	5.9%	0.55	0.63	0.429
Diabetes	10.5%	1.13	0.02	0.879
Hyperthyrie	0%	*	0.54	0.463
Hypothyrie	7.7%	0.78	0.06	0.815
Adipositas	7.7%	0.78	0.06	0.815
Osteoporose	14.3%	1.61	0.19	0.664
COPD	11.8%	1.29	0.11	0.746

Anmerkungen: * nicht berechenbar

Tabelle 1 bietet die Ergebnisse der Untersuchung von Zusammenhängen der erhobenen Risikofaktoren mit dem Auftreten von Komplikationen. Unter den untersuchten Risikofaktoren zeigten nur die Kinder (Alter bis 14) ein signifikant erhöhtes Risiko für Komplikationen.

Der Vergleich der Komplikationshäufigkeit mit der Anzahl der Fälle in denen prädisponierende Faktoren, wie beispielsweise Allgemeinerkrankungen, regelmäßiger Nikotinkonsum oder präoperative Radiotherapie, vorlagen, zeigt bei unseren Patienten keine signifikante Erhöhung der Komplikationsrate. Damit soll nicht widerlegt werden, dass bestimmte Faktoren erhöhte Risiken für Lappentransplantationen haben, sondern betont werden, dass auch bei diesen prädisponierenden Faktoren, im Falle einer guten Planung, effizienter chirurgischer Arbeit sowie passender Antikoagulationenpraktiken, eine mikrochirurgische Lappentransplantation mit hohem Erfolg möglich ist.

6. Diskussion

6.1. Allgemein: Vergleich der Transplantatüberlebensrate mit der herrschenden Literaturmeinung

Die mikrochirurgisch anastomosierte Rekonstruktion von Körperbereichen mittels körpereigenen Gewebes, die zum größten Teil durch Tumoren, aber unter anderem auch durch Frakturen, Traumata, Verbrennungen und chronisch-degenerativen Erkrankungen entstanden sind, gehört zu einer der wertvollsten und heutzutage unverzichtbarsten Therapiemaßnahmen der rekonstruktiven Chirurgie. Die Transplantatmisserfolgsrate wird mit einer Häufigkeit von bis zu 10% angegeben. Die postoperative Thrombose stellt, mit einer Rate von 10 – 35%, die häufigste Komplikation bei mikrochirurgisch anastomosierten Transplantaten dar (*HARASHINA 1988, OLSSON et al 2001, VERAVUTHIPAKORN 2004, GENDENA et al 2004, POHLENZ et al 2007*). Bei einer Revisionsrate von 6 - 25% ist die Erfolgsquote einer erneuten Operation allerdings hoch. Die in der Literatur angegebenen Transplantatüberlebensraten, nach Abschluss der Behandlung, liegen zwischen 90% und 99% (*LUEG 2004, BLACKWELL 1999, JONES et al 1996, SIMPSON et al 1996, SCHUSTERMANN et al 1996, URKEN et al 1994, MATTHEW et al 2001, KHOURI 1992, FARIA et al 2008, DASSONVILLE et al 2008, POHLENZ et al 2007, Li 2006*).

Wie beschrieben, hängt die Transplantatüberlebensrate von diversen Faktoren ab, von denen die Fähigkeit des Behandlers und die Operationstechnik die wichtigsten sind (*ASKARI et al 2006, VERAVUTHIPAKORN 2004, KROLL et al 1996, KHOURI et al 1998*). In unserer Studie lag der Schwerpunkt auf dem Faktor Antikoagulantienpraktik. Denn eine Kombination von potentiellen Behandlern und guten Techniken im Zusammenspiel mit einer passenden Antikoagulantienpraktik kann, trotz vorhandener prädisponierender Faktoren seitens des Patienten, nicht nur eine Lappen transplantation ermöglichen, sondern auch zu einem durchaus guten Ergebnis führen (*VERAVUTHIPAKORN 2004, CHEN et al 2006, GU et al 1993*).

Laut der Literatur verwenden 96% der rekonstruktiven Chirurgen Antikoagulantien bei Lappentransplantationen (*CHIEN et al 2005, AHMAD et al 1997, GLICKSMAN et al 1997, ASHJIAN et al 2007*).

Unsere Ergebnisse im Bezug auf die Transplantatüberlebensrate stimmen mit den Angaben in der Literatur überein. So sind in unserer Klinik, bei insgesamt 220 Fällen mikrochirurgischer Transplantationen, 21 Komplikationen mit operativer Revision aufgetreten. Dies ergibt eine Revisionsrate von etwa 9,5%. Die Ursachen für die postoperativen Komplikationen waren in 9 Fällen Thrombosen (4,1%), in 2 Fällen Stauungszeichen (0,9%), in 5 Fällen Nachblutungen (2,3%), in 4 Fällen Hämatome (1,8%) sowie in einem Fall eine Perfusionsstörung (0,4%).

In 18 Fällen hat die Revision zu einer Genesung der Transplantate geführt. Die Überlebensrate nach Revision hat demnach etwa 85% betragen. In 3 Fällen ist es zu einem totalen Transplantatverlust gekommen, die bedingt waren durch a) einer Perfusionsstörung und b) in zwei Fällen durch venöse Thrombosen. In einem Fall ist es zu einem partiellen Verlust des Transplantates durch eine arterielle Thrombose gekommen. Hier wurde die Haut entfernt und der vitale Muskel belassen. Es resultierte eine Transplantatüberlebensrate von 98,2%.

Die folgende Tabelle gibt die Transplantatüberlebensraten vergleichbar großer Studien wieder.

Studie	Anzahl der Fälle (n)	Lappenüberlebensrate (%)
Vorliegende Studie	220	98,2
Schustermann et al. 1994	308	94,5
Urken et al. 1994	200	93,5
Simpson et al. 1996	150	95
Jones et al. 1996	305	91,2
Makitie et al. 1997	317	91,5
Blackwell 1999	119	99,2
Chalian et al. 2001	156	99,4
Disa et al. 2001	728	98,6

Suh et al. 2004	400	99,3
BUI et al 2007	1193	98,8
Eckardt et al 2007	534	94,9
Pohlenz et al 2007	540	92,3
Faria et al 2008	210	95,2
Dassonville et al 2008	213	93,4
Yu et al 2009	1310	98

Tabelle 2: Vergleich der Lappenüberlebensrate mit der Literatur.

6.2. Vergleich der Antikoagulantienpraktik mit den Erfahrungen der herrschenden Literatur, unter spezieller Berücksichtigung der Heparinprophylaxe

BUI et al (2007) berichten in einer Studie über 1193 Fälle, die mit mikrochirurgisch anastomosierten Transplantaten versorgt wurden. Die Untersuchung bezieht sich auf den Zeitraum von 1991 bis 2002. Aufgrund der langen Zeitspanne sind verschiedene Antikoagulantien zur Anwendung gekommen. So ist in den Anfangsjahren Dextran postoperativ für 5 Tage eingesetzt worden. Ab 1997 folgte eine postoperative Gabe von Aspirin für 5 Tage. In den meisten Fällen ist eine Thromboseprophylaxe mit intraoperativ- appliziertem Heparin durchgeführt worden. In 71 Fällen kam es zu Komplikationen. 53% dieser Komplikationen waren auf Gefäßthrombosen und 30% auf Hämatome zurückzuführen. Bei einer Revisionsrate von 6% und einer Lappenüberlebensrate von 63% nach Revision, lag die totale Transplantatüberlebensrate bei 98,8%.

STOCKMANS et al (1997) zeigten, dass der Einsatz von Heparin in einem systemisch- therapeutischen Level die primäre Thromboserate um 60% verringere, während noch höhere Dosen fast die 100% Grenze erreichen würden. Allerdings sollen höhere Plasma- Heparin- Spiegel auch zu einer erhöhten Blutungsgefahr führen. In vielen Studien an Tieren, in denen eine Single- Dosis intravenöses Heparin verab-

reicht wurde, zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Transplantatüberlebensrate (HIDALGO et al 1998, COOLEY & GOULD 1987, GREENBERG et al 1988).

Auf der anderen Seite hört man allerdings oft, dass die Heparinprophylaxe, aufgrund eines erhöhten Risikos von Blutungen, limitiert sein soll (HEMCER et al 1996). So sind einige Autoren der Meinung, dass die Heparintherapie mit einer höheren Häufigkeit an Hämatomen assoziiert ist, als die Therapie mit Aspirin oder Dextran.

PUGH et al (1996) fanden in einer Studie, in der es um die Rekonstruktion unterer Extremitäten mit freien Transplantaten ging, unabhängig davon ob das Heparin allein oder in Kombination mit anderen Agenzien angewendet wurde, eine Hämatomrate von 66% heraus. In einigen bereits beschriebenen Studien sind ebenfalls erhöhte Heparin- assoziierte Nachblutungen beobachtet worden. Diese sollen allerdings oft nur bei einem Einsatz mit hoch dosiertem Heparin eingetreten sein (KROLL et al 1995, STOCKMANS et al 1997, CHIEN et al 2005)

Eine verstärkte Blutung bei der Antikoagulation mit Heparin, unabhängig davon ob es unfraktioniert oder fraktioniert, allein oder in Kombination appliziert wurde, kann durch die Untersuchungen der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Die Antikoagulantienpraktik der Gruppe 2, die im Vergleich zur Gruppe 1 intraoperativ zusätzlich UFH erhalten hat, wies zwar eine höhere Hämatomrate auf, allerdings war diese nicht signifikant. Das gleiche gilt auch für den Vergleich der Gruppe 3 und 4. Die Gruppen 3 und 4, welche beide durch eine kombinierte Behandlung mit unfraktioniertem Heparin und subkutan- niedermolekularem Heparin gekennzeichnet waren, wiesen eine vergleichbar geringe Hämatomrate auf. In der Gruppe 3, welche intraoperativ unfraktioniertes Heparin und postoperativ subkutan- niedermolekulares Heparin verabreicht bekommen hat, lag eine Hämatomrate von 1,2% vor. Es kam zu keinen Nachblutungen in der Gruppe 3. Die Antikoagulantienpraktik der Gruppe 4 unterschied sich nur dadurch, dass zusätzlich auch präoperativ subkutan- niedermolekulares Heparin appliziert wurde. In dieser Gruppe resultierte eine Hämatomrate von 2,3% und eine Nachblutungsrate von 1,1%. Die Hämatomrate war zwar etwas höher als die der Gruppe 3, allerdings wie bei den Gruppen 1 und 2 nicht signifikant. Be-

zöglich der Thromboserate verhielt es sich in beiden Gruppen umgekehrt. So resultierte in der Gruppe 3 eine Thromboserate von 6,17% und in der Gruppe 4 von 1,1%. Da in der Literatur die Thrombose als häufigste postoperative Komplikation beschrieben wird (HARASHINA 1988, OLSSON et al 2001, VERAVUTHIPAKORN 2004, KROLL et al 1996, GENDENA et al 2004, POHLENZ et al 2007), scheint der Schwerpunkt in der Reduzierung der Thromboserate zu liegen. Auch in der vorliegenden Studie war die Mehrzahl der Transplantatverluste auf eine postoperative Thrombose zurückzuführen. Hinsichtlich der Hämatomraten sind, sowohl in Gruppe 3 als auch in Gruppe 4, im Vergleich mit anderen Studien, keine erhöhten Blutungen verzeichnet worden (CHIEN et al 2005, SCHUSTERMAN et al 1994, KROLL et al 1995, DASSONVILLE et al 2008).

Ein weiterer und häufig in der Literatur beschriebener Nebeneffekt der Heparintherapie ist die Heparin- Induzierte- Thrombozytopenie (HIT), welche im Kapitel 3 (3.2.2.2. Heparin) bereits beschrieben wurde. Die HIT- II weist im Vergleich zu HIT- I eine stärkere Komplikations- und vor allem Morbiditätsrate von bis zu 20% auf (HARENBERG 2002). Die Häufigkeit der HIT- II liegt für UFH bei 3% und für niedermolekulare Heparine bei 0,3% (KUSCHINSKY et al 2002, MUTSCHLER et al 2008).

Um die Nebenwirkungen des konventionellen, unfraktionierten Heparins zu minimieren, haben sich zahlreiche Studien auf niedermolekulare Heparine (LMWH) konzentriert. Sie sind dadurch gekennzeichnet, dass sie dieselben inhibitorischen Effekte auf den aktiven Faktor- X, aber eine schwächere Wirkung gegen Antithrombin-III (Faktor- II), besitzen. Das Resultat von LMWH ist eine effektivere Prävention gegen venöse Thrombosen mit geringeren Nebenwirkungen (BIJSTERVELD et al 1999, NADER et al 1999).

MALM et al (2003) beobachteten, dass LMWH (Dalteparin) eine ausreichende Wirkung zur Thrombininhibition aufweisen, um Thrombosen zu vermeiden und dabei keine signifikante Erhöhung der Blutung herbeizuführen. An einem Ratenmodell mit tiefen arteriellen Einschnitten wurde 180 U/Kg LMWH oder konventionelles Heparin appliziert. Beide hatten denselben antithrombotischen Effekt (3- mal höhere Werte

nach 30 Minuten), aber nur die Gruppe mit unfraktionierter Heparinprophylaxe hatte signifikant höhere Blutungsraten.

Die gleiche Erfahrung machten RITTER et al (1998). In ihrer Studie zeigten sie, dass eine Single- Injektion unfraktionierten oder niedermolekularen Heparins in einer gleichmäßigen Durchgängigkeit der Anastomosen und Transplantatüberlebensraten resultierten. Beide erhöhten die aktivierte- partielle- Thromboplastinzeit (aPTT) und den anti- Faktor- Xa- Level. Beim LMWH war allerdings eine stärkere Erhöhung des anti- Faktor- Xa, als der aPTT zu beobachten. Dies schien auch der Grund dafür zu sein, dass keine Blutungskomplikationen, verglichen zu unfraktioniertem Heparin, entstanden sind.

KHOURI et al (1998) führten eine multi- institutionale Studie durch, in der 23 Zentren über einen Zeitraum von 6 Monaten untersucht wurden. Insgesamt kam es dabei zu 493 Fällen mit mikrochirurgisch anastomosierten Transplantaten. Es resultierte eine Transplantatverlustrate von 4,1%, bei einer intraoperativen Thromboserate von 8,3% und einer postoperativen Thromboserate von 9,9%. Sie folgerten, dass nur postoperativ subkutan- appliziertes Heparin eine statistisch signifikante Verringerung der Thrombosehäufigkeit hätte. Intraluminale Heparinspülung, intraoperativ- systemisches Heparin (Bolus oder Infusion), Aspirin oder Dextran hätten hingegen keine Einwirkung auf die Thromboseentstehung gehabt. Ein negativer Aspekt dieser Studie ist, dass aufgrund der zahlreichen Zentren und der entsprechend unterschiedlichen Art der Antikoagulantienpraktiken keine genauen Aussagen gemacht werden konnten.

Diese Beobachtung können wird durch die Ergebnisse in unserer Studie nicht bestätigen. Denn in den Gruppen 3 und 4 resultierten sowohl hinsichtlich der Thromboserate als auch der Transplantatüberlebensrate durchaus positive Ergebnisse, auch wenn diese statistisch keine Signifikanz aufwiesen. So hatte die Gruppe 3 (intraoperativ UFH, postoperativ Clexane), eine postoperative Thromboserate von 6,2% und eine Transplantatverlustrate von 3,7%. Die Gruppe 4 (intraoperativ UFH, prä- und postoperativ Clexane) wies eine postoperative Thromboserate von 1,1% und eine

Transplantatverlustrate von 1,2% auf. Die Ergebnisse zeigen, dass eine kombinierte Anwendung von niedermolekularen- und unfraktionierten Heparin sowohl hinsichtlich der Thromboseprophylaxe als auch der Transplantatverlustrate eine gute Antikoagulantienpraktik darstellt.

Auch DASSONVILLE et al (2008) haben in 213 Fällen, bei denen eine postoperative Thromboseprophylaxe mit systemisch- appliziertem LMWH durchgeführt wurde, eine Transplantatüberlebensrate von 93,4% verzeichnet. In 32 Fällen (15%) kam es zu einer operativen Revision. Auffällig war dabei, dass die arteriellen Thrombosen (14 Fälle) häufiger auftraten, als die venösen Thrombosen (10 Fälle). Dies könnte dadurch begründet sein, dass bei der Anwendung von LMWH keine Hemmung des Thrombins, sondern vielmehr der Blutgerinnungsfaktoren (vor allem des Faktors- Xa) im Vordergrund steht. Dies führt dazu, dass Thrombin in seiner Wirkung als Thrombozytenaggregator ungestört fortfahren kann. Die Thrombozytenaggregation ist der Hauptgrund der arteriellen Thrombose. Dies könnte die Erklärung für die höhere Rate arterieller Thrombosen sein.

In der vorliegenden Studie wird kein Vergleich zwischen der Wirkung des niedermolekularen und des unfraktionierten Heparins angestrebt. Denn es wurde nur in 3 Fällen eine reine Therapie mit niedermolekularem Heparin durchgeführt. Es kamen keine Komplikationen vor. Allerdings ist dieses Ergebnis aufgrund der geringen Anzahl an Fällen nicht repräsentativ und wurde entsprechend nicht dem Patientenkollektiv hinzugezählt. Was jedoch Beachtung finden sollte sind die Unterschiede der Gruppen 3 und 4. Denn wie im oberen Teil schon erwähnt, wies die Gruppe 4 eine geringere Thromboserate (1,1%) als die der Gruppe 3 (6,2%) und Gruppe 5 (7,7%) auf. Die Hämatomrate war ebenfalls auf 2,3% angestiegen. Die Werte für die Thrombose- als auch für die Hämatomrate waren nicht signifikant.

6.3. Vergleich der Antikoagulantienpraktik mit den Erfahrungen der herrschenden Literatur, unter spezieller Berücksichtigung der Prophylaxe mit Dextran

Anders waren die Ergebnisse in den Gruppen 1 und 2. Die Gruppe 1 erhielt anstatt eines intraoperativen Heparinperfusors einen Rheomakrodexperfusor und die Gruppe 2 eine Kombination beider Antikoagulantien. Eine zusätzliche Thromboseprophylaxe fand in beiden Gruppen, wie in den Gruppen 3 und 4, mit niedermolekularem Heparin statt. In der Gruppe 1 resultierte eine Nachblutungsrate von 12% und in der Gruppe 2 eine Nachblutungs- und Hämatomrate von jeweils 7,1%. Die Antikoagulantienpraktik der Gruppen 1 und 2 wiesen die höchste Komplikationsrate (vgl. Abbildung 37) auf. Da allerdings die Zahl der Komplikationen insgesamt niedrig war und die Gruppen ungleich groß waren, wies der statistische Test nicht auf eine Ungleichverteilung hin ($\chi^2 = 4.20$, $p = 0.379$).

In einigen Studien wird dem Dextran in der frühen postoperativen Periode, bei präoperativer Applikation in Form eines Bolus, eine Verbesserung der Durchgängigkeit zugeschrieben (SALEMARK et al 1991). Diese Beobachtung wird durch eine in vivo-Studie an Kaninchen durch ROTHKOPF et al (1993) bestätigt.

In einer kombinierten Anwendung von Dextran und Aspirin, welche nach der Anastomosierung appliziert und bis zu 3 Tage postoperativ angewendet wurde, verzeichneten auch POMERANCE et al (1997) positive Erfahrungen.

JOHNSON & BARKER (1992) beschrieben in ihrer Studie das Dextran ebenfalls als ideales prophylaktisches Agens hinsichtlich der Thrombose. Denn das Dextran entfaltet seine Wirkung nicht nur als Volumenexpander, sondern vor allen auch durch seine Reaktion mit Fibrin und Thrombozyten. Sie verabreichten Dextran intraoperativ vor dem Lösen der Klammern in einer Dosis von etwa 40 ml und anschließend postoperativ für 5 Tage in einer Dosis von 25 ml/h. Falls während der Prozedur Zeichen einer Thrombose erkannt wurden, applizierten sie zusätzlich Aspirin. Auch in weiteren Studien wird das Dextran, aufgrund seiner antikoagulativen Wirkung, als poten-

tielles prophylaktisches Agens gegen Thrombosen bezeichnet (JONES et al 1996, PUGH et al 1996, CHEN et al 2006, ECKARDT et al 2007).

KROLL et al (1995) untersuchten in ihrer Studie alle Patienten die eine freie Lappentransplantation erhalten haben. Das Ziel der Studie bestand darin die Transplantatüberlebensrate sowie die Thrombose- und Blutungsrate im Zusammenhang mit einer systemischen Heparin-Gabe zu untersuchen. Insgesamt wurden 517 Fälle mikrochirurgisch anastomosierter Transplantate untersucht. Entsprechend der vorliegenden Studie, wurde ebenfalls eine Gruppierung der Antikoagulantienpraktiken vorgenommen, die wie folgt aussah:

- Gruppe 1: Keine Antikoagulantien (227 Transplantate: 10 Transplantatverluste (4,4%), 12 Hämatome (5,3%), 14 Thrombosen (6,1%).)
- Gruppe 2: Intraoperative Gabe niedrig dosierten Heparins als Bolus (2000 – 3000 IE) und eine postoperative Infusion von 100 - 400 IE/h für 5 -7 Tage (192 Transplantate: 2 Transplantatverluste (1,1%), 13 Hämatome (6,8%), 4 Thrombosen (2,1%).)
- Gruppe 3: Intraoperative Gabe von Heparin als Bolus (5000 IE) ohne postoperative Antikoagulation (46 Transplantate: Keine Transplantatverluste, 3 Hämatome (6,5%), 1 Thrombose (2,2%).)
- Gruppe 4: Intraoperativ hochdosiertes Heparin als Bolus (5000 – 10000 IE) und eine postoperative Infusion von 500 – 1200 IE/h (30 Transplantate: 3 Transplantatverluste (10%), 6 Hämatome (20%), 4 Thrombosen (13,3%).)
- Gruppe 5: Intraoperative Dextran- 40- Infusion in einer Dosis von 25ml/h (22 Transplantate: 6 Transplantatverluste (27,2%), 2 Hämatome (9,1%), 7 Thrombosen (31,8%).)

Insgesamt resultierten bei den 517 Fällen 21 Transplantatverluste (4,1%) bei einer Thromboserate von 5,8% und einer Hämatomrate von 7,0%. Den Ergebnissen ist zu entnehmen, dass in der Gruppe 5 die höchste Komplikationsrate resultierte. Sowohl

hinsichtlich der Thrombose- als auch der Hämatom- und Transplantatverlustrate sind im Vergleich zu den anderen Gruppen, mit Ausnahme der Gruppe 4, erhöhte Werte aufgetreten.

In der vorliegenden Studie erfolgte die Thromboseprophylaxe in 39 Fällen mit Dextran (Gruppe 1 und 2). Der Einsatz von Dextran (Rheomakrodex®) führte ebenso zu einer, wenn auch nicht signifikanten, Erhöhung der postoperativen Blutungsrate. In keinem Fall ist es dagegen zu einem Transplantatverlust gekommen. Auch hinsichtlich der Thromboserate können wir keine Übereinstimmung unserer Ergebnisse mit denen von KROLL et al (1995) feststellen. In beiden Gruppen lag die Thromboserate weitaus niedriger (Gruppe 1: 4%, Gruppe 2: 7,1%). Dies ist höchstwahrscheinlich durch die Kombination des Dextrans mit niedermolekularem Heparin zu erklären. Im Vergleich zur Gruppe 1 wies die Gruppe 2 sowohl eine höhere Thrombose- als auch Hämatomrate auf. Dies ist vermutlich auf die zusätzliche intraoperative Applikation von unfraktioniertem Heparin zurückzuführen. Denn eine erhöhte intraoperative Blutung erhöht auch das Risiko einer Thromboseentstehung (MCGREGOR et al 1992).

Im Kontrast zu den genannten positiven Eigenschaften sollen, abgesehen von dem Risiko einer stärkeren Blutung, ernstzunehmende systemische Nebenwirkungen, wie anaphylaktische Reaktionen, Volumenüberlast, Lungen- und Hirnödeme sowie Thrombozytenfunktionsstörungen, stehen (ATIK 1967, HARDIN et al 1992). Eine seltene aber wichtige Komplikation, bedingt durch den osmotischen Effekt von Dextranen, ist ein akutes Nierenversagen (VOS et al 2002, BROOKES et al 2001).

In einer etwas jüngeren Studie von DISA et al (2003) untersuchten sie 100 Patienten, die in ihrer Abteilung mikrochirurgisch anastomosierte Transplantate erhalten haben. In allen Gruppen wurde intraoperativ unfraktioniertes Heparin (Bolus 3000 IE) angewendet. Die postoperative Antikoagulation erfolgte mit Aspirin oder Dextran. Bei der Untersuchung ihrer Antikoagulantienpraktiken, bei der Aspirin und Dextran miteinander verglichen wurden, stellten sich beide als effektive Antikoagulantien zur Vorbeu-

gung von Transplantatverlusten heraus. Allerdings hatten die Patienten der Dextrangruppe ein 3,9 – 7,2-fach höheres Risiko systemischer Komplikationen.

Aufgrund des hohen Risikos, bezüglich der systemischen Komplikationen des Dextrans, ist ein strenges Monitoring mit Überprüfung der Nierenfunktion obligat. Da der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit auf den postoperativen gefäßbedingten Komplikationen gelegen hat, kann keine eigene Stellungnahme hinsichtlich systemisch bedingter Komplikationen genommen werden.

6.4. Vergleich der Literaturergebnisse hinsichtlich des zeitlichen Auftretens der Komplikationen

Wie schon im Kapitel 2.4. (Komplikationen) beschrieben, werden die ersten 72 Stunden nach dem chirurgischen Eingriff als die gefährlichste und risikoreichste Phase angesehen. Die meisten Komplikationen treten nämlich während dieser Phase auf und weisen bei operativer Revision gute Überlebensraten auf. Doch Komplikationen außerhalb dieser Zeit sind meistens, durch operative Eingriffe, nicht mehr beherrschbar (*MC GREGOR 1992, KROLL et al 1996, HIDALGO et al 1998, ISCHINOSE et al 2003, YU et al 2009*). Aus diesem Grund ist es wichtig, dass während dieser Phase engmaschige Kontrollen des Transplantates stattfinden.

Laut Literatur ist das Thromboserisiko an den ersten beiden postoperativen Tagen mit 80% am größten (*KROLL et al 1996, HIDALGO et al 1998, LI 2005*) und nimmt ab dem dritten postoperativen Tag auf 10% ab (*KROLL et al 1996*). 90% der arteriellen Thrombosen sollen nach *KROLL et al (1996)* sogar postoperativ innerhalb der ersten 24 Stunden entstehen. Aufgrund dieser Ergebnisse haben sie ein postoperatives Monitoring von 3 bis 4 Tagen vorgeschlagen. Auch *ISCHINOSE et al (2003)* geben in einer Studie an, dass 90% der arteriellen Thrombosen am ersten postoperativen Tag erscheinen, während 42% der venösen Thrombosen nach dem ersten postoperativen Tag entstehen.

BUI et al (2007) können diese Beobachtung ebenfalls bestätigen. In den meisten Fällen der Brust- und Extremitätenregionen traten die Komplikationen ebenfalls postoperativ innerhalb von 48 Stunden auf. Allerdings konnten sie diese Beobachtung nicht für den Kopf- und Halsbereich wiedergeben, da 76% der Revisionen im Kopf- und Halsbereich erst um den fünften postoperativen Tag erfolgten. Aus diesem Grund schlagen BUI et al (2007) ein postoperatives Monitoring von mindestens 5 Tagen vor. 71 Komplikationen (6%) traten in 1193 Fällen auf. 53% dieser Komplikationen waren auf Gefäßthrombosen und 30% auf Hämatome zurückzuführen. Dabei waren die venösen Thrombosen mit einer Häufigkeit von 74% stärker vertreten als die arteriellen Thrombosen mit 26%. Die Thromboserate betrug insgesamt 6%. Die Überlebensrate nach Revision lag bei 63%. Diese war für venöse Thrombosen höher als für arterielle Thrombosen.

LI (2005) hat bei der Untersuchung der Erfahrungsberichte des Universitätsklinikums- Hamburg- Eppendorf über 1127 Transplantationen- von denen mehr als 500 mikrochirurgisch anastomosierte Transplantationen waren- beobachtet, dass auch hier der größte Teil der Komplikationen innerhalb der ersten 24 Stunden entstanden ist. Dabei sollen Komplikationen des venösen Schenkels häufiger aufgetreten sein, als die des arteriellen Schenkels. Die arteriellen Komplikationen seien sowohl schwieriger zu erkennen als auch zu behandeln. ECKARD et al (2007) bestätigten durch die Erfahrungen ihrer Studie, dass Komplikationen Seiten des arteriellen Schenkels wesentlich schwieriger zu behandeln seien als die des venösen Schenkels. Da nach LI (2005) in mehreren Fällen der Untersuchung postoperative Komplikationen später als 7 Tage aufgetreten sind, wird ein postoperatives Monitoring von 10 Tagen empfohlen.

YU et al (2009) haben in einer Studie an 1310 freien Transplantaten 49 Komplikationen (3,6%) angegeben, die operativ revidiert werden mussten. Von diesen 49 Komplikationen traten 33 (67%) innerhalb der ersten 72 Stunden nach dem chirurgischen Eingriff auf. Arterielle Komplikationen traten in 12 Fällen (24%) und venöse in 31 Fällen (63%) ein. Unter den 12 Fällen arterieller Vorfälle resultierten acht innerhalb der

ersten 24 Stunden von denen nur ein Fäll gerettet werden konnte. Bei den venösen Komplikationen traten 22 innerhalb der ersten 72 Stunden auf. Nach Revision resultierte eine Überlebensrate von 77%.

Das Ergebnis der vorliegenden Studie, hinsichtlich der Häufigkeit und des zeitlichen Auftretens von Komplikationen, bestätigt die genannten Erfahrungen in der Literatur (*KROLL et al 1996, HIDALGO et al 1998, ISCHINOSE et al 2003, LI 2005, YU et al 2009*). So ist auch in unserer Studie die überwiegende Zahl der Komplikationen in den ersten 48 Stunden, nach dem chirurgischen Eingriff, aufgetreten. Insgesamt betrug die Komplikationsrate für den Operationstag und den ersten postoperativen Tag 67%.

Auch hinsichtlich des Anteils arterieller und venöser Thrombosen, stimmen unsere Ergebnisse mit denen anderer Studien überein (*SIMPSON et al 1996, BUI et al 2007, YU et al 2009, LI 2005*). So dominierten venöse Thrombosen mit einem Anteil von 56,4%, gefolgt von den arteriellen und arterio-venösen Thrombosen mit jeweils 22,3%.

6.5. Vergleich von Erfahrungen der herrschenden Literatur hinsichtlich präoperativer Risikofaktoren

Durch zahlreiche Studien wurde bestätigt, dass der Großteil der Defektrekonstruktionen, durch mikrochirurgisch anastomosierte Transplantate, auf tumorbedingte Voroperationen zurückzuführen ist. Die Alterssparte liegt im Durchschnitt zwischen der fünften und sechsten Lebensdekade. Wie bekannt ist, nimmt mit zunehmendem Alter, bedingt durch diverse Faktoren wie beispielsweise einer reduzierten Immunabwehr und Herz-Kreislaufkrankungen, die Häufigkeit des Auftretens von Allgemeinerkrankungen zu. Während in frühen Perioden der freien Lappentransplantation einige Autoren der Ansicht waren, dass ein fortgeschrittenes Alter eine Kontraindikation für freie Lappentransplantationen wäre (*WILDER & Fishbein 1961, MARSHALL & FAHEY 1964, KROHN et al 1973*), wird diese Ansicht heute nicht mehr vertreten. Zahl-

reiche Studien haben gezeigt, dass das Alter allein kein essentieller Risikofaktor zu sein scheint (SHAARI et al 1998, SERLETTI et al 2000, HOWARD et al 2005). Zu beachten ist, dass es keine feste Altersgrenze für das Alter von Patienten gibt.

ÖZKAN et al (2005) berichten nach den Erfahrungen ihrer Studie über eine signifikante Korrelation zwischen zunehmendem Alter und der Häufigkeit postoperativer systemischer Komplikationen ($p= 0.0007$). Diese Beobachtung konnte auch durch andere Autoren bestätigt werden (ECKARDT et al 2007, BLACKWELL et al 2002, BEAUSANG et al 2003, BRIDGER et al 1994, MC GUIRT & DAVIS 1995). Die Häufigkeit postoperativer chirurgischer Komplikationen schien hingegen keine Signifikanz aufzuweisen (ÖZKAN et al 2005, SHAARI et al 1998, SERLETTI et al 2000, HOWARD et al 2005). Schlussfolgernd scheinen mikrochirurgische Transplantationen bei älteren Patienten kein Hindernis zu sein, sofern man mit vorhandenen präoperativ- systemischen Erkrankungen sowie möglicherweise postoperativ auftretender Komplikationen vertraut ist.

CHEN et al (2006) untersuchten mikrochirurgische Transplantationen an Patienten mit Arteriosklerose. Die Arteriosklerose ist eine systemisch bedingte Erkrankung arterieller Blutgefäße, die durch ein höheres Risiko für Thrombosen gekennzeichnet ist. Doch auch CHEN et al (2006) sehen systemische Erkrankungen und auch die Arteriosklerose als keine Kontraindikation für mikrochirurgisch anastomosierte Transplantationen. Eine gute präoperative Diagnostik, raffinierte mikrochirurgische Techniken, eine eventuelle Prophylaxe mit Antikoagulantien sowie ein genaues postoperatives Monitoring, sollen sichere mikrochirurgische Transplantationen ermöglichen.

In der vorliegenden Studie lag das Durchschnittsalter der Stichprobe, bestehend aus 120 männlichen (rund 55%) und 100 weiblichen Personen (45%) im Alter zwischen 6 und 87 Jahren, bei etwa 57 Jahren ($M=56.94$, $SD= 6.17$). Bei einem Vergleich der Patienten, die das 65. Lebensjahr überschritten haben und derer die darunter liegen, konnte eine geringe Erhöhung der Komplikationsrate beobachtet werden. Diese Größe wies allerdings keine statistische Signifikanz auf ($p= 0.548$). Eine statistisch signifikante Erhöhung der Komplikationsrate auf 40% wurde bei den Patienten, die

jünger als 14 Jahre waren, beobachtet ($p= 0.019$). Dies scheint durch die vergleichsweise geringeren anatomischen Größe und der entsprechend schwierigeren operativen Situation begründet zu sein.

VALENTINI et al (2008) untersuchten in ihrer Studie die Komplikations- und Transplantatverlustrate beim Vorhandensein des Risikofaktors Diabetes Mellitus. Sie beobachteten eine statistisch signifikante Beziehung zwischen Patienten mit Diabetes Mellitus und dem Auftreten postoperativer Komplikationen ($p < 0,01$), wie Thrombosen, Fisteln, Infektionen und Transplantatnekrosen.

JEFFCOATE et al (2004) berichten über mögliche Störung der normalen Wundheilung bei Patienten mit Diabetes Mellitus. Diese Erfahrung wird auch durch LUI et al (2007) bestätigt.

Andere Autoren wiederum können die Beobachtungen einer erhöhten Komplikationsrate, bedingt durch den Diabetes Mellitus, nicht bestätigen. COOLEY et al (1992) beobachteten in ihren Studien keine erhöhte Komplikationsrate bei Patienten mit Diabetes Mellitus. Eine Korrelation zwischen einer erhöhten Thromboserate und Diabetes Mellitus konnten sie ebenfalls nicht feststellen. Auch andere Autoren bestätigen diese Beobachtung (STAVRIANOS et al 2003, NAHABEDIAN et al 2004).

In der vorliegenden Studie kann ebenfalls keine Verbindung zwischen dem Auftreten postoperativer chirurgischer Komplikationen und der Komplikationsrate bei Patienten mit Diabetes Mellitus beobachtet werden ($p= 0.879$).

Die Erfahrungen hinsichtlich der qualitativ reduzierten Eigenschaft bestrahlter Gewebe sind ausreichend erforscht und diskutiert worden. Auch wenn ein Gewebeareal aufgrund einer Radio- und/ oder Chemotherapie oder einer Osteoradionekrose eine häufigere Komplikationsrate aufweist, ist es heutzutage aufgrund der technischen und operativen Fortschritte sowie medikamentöser Erfolge, nicht mehr kontraindiziert, an Patienten mit bestrahlten Körperregionen, eine mikrochirurgische Lappenplastik durchzuführen (SCHMELZLE 1986, MULHOLLAND et al 1993, SCHUSTER-

MAN et al 1994, HELLNER & SCHMELZLE 1994, JONES et al 1996, KHOURI et al 1998, SUH et al 2004)

Wie schon in oberen Abschnitten erwähnt, hängt der Erfolg einer mikrochirurgischen Gewebetransplantation von mehreren Faktoren ab. Eines der wichtigsten Faktoren stellen das Transplantat selbst und die Empfängerregion dar. Denn der Erfolg einer mikrochirurgischen Transplantation hängt von dessen Einheilung in die Empfängerregion und vor allem einer suffizienten Perfusion der versorgenden Gefäße ab (FRIEDRICH 1999). Über 90% der Patienten der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie sind Tumorpatienten. Das Gewebe wird durch die Tumorthherapie entsprechend negativ beeinflusst. Die häufigsten Komplikationen stellen die Rupturen der arteriellen Gefäßwände dar, welche bei chirurgischen Eingriffen, hinsichtlich einer erhöhten Blutungs- und Thromboserate, stärker gefährdet sind. Aus diesem Grund ist eine erhöhte Rücksichtnahme, sowohl bei chirurgischen Eingriffen als auch in der Tumornachsorge, geboten. SCHMELZLE et al haben durch klinische Erfolge in ihren Untersuchungen belegen können, dass die Einpflanzung mikrochirurgisch anastomosierter Transplantate in bestrahlte Gebiete heute keine Kontraindikation darstellt. Sie verzeichneten bei mikrochirurgischen Lappentransplantationen, im Mund-, Kiefer- Gesichtsbereich, eine Transplantatüberlebensrate von über 90% (HELLNER & SCHMELZLE 1994, SCHMELZLE 1986).

DASSONVILLE et al (2008) weisen in ihrer Studie darauf hin, dass die Transplantatüberlebensrate bei präoperativer Radiotherapie vermindert sei, auch wenn diese keine statistische Signifikanz habe. Andere Autoren können diese Beobachtung durch ihre Untersuchungen bestätigen, jedoch weisen diese ebenfalls keine statistische Signifikanz auf (MULHOLLAND et al 1993, SCHUSTERMAN et al 1994, JONES et al 1996, KHOURI et al 1998, SUH et al 2004).

Die Erfahrungswerte erhöhter postoperativer Komplikationen, infolge präoperativer Radiotherapie, scheinen nach der Masse der herrschenden Literatur, statistisch nicht signifikant zu sein. Damit wird auch durch diese Autoren bestätigt, dass eine mikrochirurgische Transplantation in bestrahlten Arealen nicht kontraindiziert ist.

Die vorliegende Studie kann ebenfalls bestätigen, dass eine präoperative Radiotherapie keine Kontraindikation für mikrochirurgisch anastomosierte Lappentransplantationen zu sein scheint. So wiesen insgesamt 52 Patienten eine präoperative Radiotherapie, 2 Patienten eine reine Chemotherapie und 11 Patienten eine kombinierte Radio- und Chemotherapie auf. In allen drei Gruppen war keine höhere Komplikationsrate, verglichen zur gesamten Komplikationsrate von 9,5%, zu verzeichnen (vgl. Tab. 1).

Die Wirkung des Nikotins als Karzinogen ist heutzutage weit bekannt. Jedoch hat Nikotin zusätzlich schädigende Wirkungen auf die Mikrozirkulation und als Droge auch auf das Gehirn. Die Mikrozirkulation wird insofern beeinflusst, als dass das Nikotin eines der Hauptfaktoren für die Arteriosklerose ist und zusätzlich die Produktion des Endothelial- gebildeten- Relaxing- Faktors (EDRF) verhindern soll. Dies wiederum führt zu vaskulärer Konstriktion, Spasmus und einer erhöhten Thrombozytenaggregation. Menschen mit regelmäßigem Nikotinkonsum sollen entsprechend ein erhöhtes Risiko für Transplantatmisserfolge besitzen (*GU et al 1993*). ECKARDT et al (2007) berichteten, dass sich die Komplikationsrate bei Nikotinkonsum signifikanter Werte annähert ($p= 0.063$), auch wenn sie in ihrer Studie keine deutliche Korrelation verzeichnen konnten.

Auch KROLL et al (1996) haben in ihrer Studie in 854 Fällen keine Korrelation zwischen Nikotinkonsum und der Komplikationsrate beobachten können. Diese Erfahrung wird auch durch JONES et al (1996) bestätigt.

In der vorliegenden Studie gaben 55 Patienten einen kontinuierlichen Konsum von Nikotin an. 35 Patienten gaben an, dass sie sowohl Nikotin als auch Alkohol regelmäßig konsumieren würden. In der Nikotingruppe war keine Erhöhung der Komplikationsrate zu verzeichnen, während in der Gruppe kombinierten Nikotin- und Alkoholkonsums eine Erhöhung der Komplikationsrate auf 12,1% beobachtet wurde. Dieser Wert wies allerdings keine statistische Signifikanz auf ($p= 0,585$).

Die Ergebnisse zeigen, dass eine kombinierte Anwendung von niedermolekularen- und unfraktionierten Heparin sowohl hinsichtlich der Thromboseprophylaxe als auch der Transplantatverlustrate eine gute Antikoagulantienpraktik darstellt. Durch die Untersuchung der Antikoagulantienpraktik der 5 Gruppen, sind wir zu dem Entschluss gekommen, dass die Gruppe 4 aufgrund seiner geringeren Komplikationsrate, der relativ geringeren Relevanz der Komplikationen (geringere Nachblutungsrate wie auch Thromboserate im Vergleich zu den anderen Gruppen) und einer entsprechend geringeren Transplantatverlustrate, die Antikoagulantienpraktik der Wahl zu sein scheint.

Das Ergebnis hinsichtlich der verwendeten Transplantate, prädisponierender Risikofaktoren, der Antikoagulantienpraktiken sowie einer Transplantatüberlebensrate von 98,2% in unserer Klinik bestätigt ebenfalls die Ansicht der herrschenden Literatur bezüglich des hohen Erfolges der mikrochirurgischen Lappentransplantation.

7. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie lag darin, die Antikoagulantienpraktiken während der Transplantation mikrochirurgisch anastomosierter Transplantate, hinsichtlich postoperativ gefäßbedingter Komplikationen, zu vergleichen und mögliche Auswirkungen bezüglich bestimmter Komplikationen zu untersuchen.

Bei den 196 Patienten, die in der Universitätsklinik- Hamburg- Eppendorf (UKE) behandelt wurden, sind insgesamt 220 mikrochirurgisch anastomosierte Transplantate, zur Rekonstruktion der Weichteil- und Knochendefekte, angewendet worden. Der Hauptgrund der Rekonstruktion lag mit 87,7% in einer tumorbedingten Defektresektion, gefolgt von Frakturen und Traumata mit 6,4% sowie einer kleinen Gruppe mit 5,9%, die durch andere Ursachen gekennzeichnet war. Es sind insgesamt in 21 Fällen postoperative gefäßbedingte Komplikationen mit operativer Revision eingetreten. Dies entspricht einer Komplikationsrate von etwa 9,5%. In 18 Fällen hat die Revision zu einer Genesung der Transplantate geführt. Die Überlebensrate nach Revision betrug demnach etwa 85%. In 3 Fällen ist es zu einem totalen und in einem Fall zu einem partiellen Transplantatverlust gekommen. Es resultierte eine Transplantatüberlebensrate von 98,2%.

Insgesamt herrschten in unserer Klinik 5 unterschiedliche Antikoagulantienpraktiken. Aufgrund der Ergebnisse in den 5 Gruppen, sind wir zu dem Entschluss gekommen, dass eine kombinierte Anwendung von niedermolekularem und unfraktioniertem Heparin sowohl hinsichtlich der Thromboseprophylaxe als auch der Transplantatverlustrate eine gute Antikoagulantienpraktik darstellt. Die Gruppe 4 scheint aufgrund seiner insgesamt niedrigen Komplikationsrate, der relativ schwachen Relevanz der Komplikationen (niedrige Nachblutungs- wie auch Thromboserate) und einer entsprechend geringeren Transplantatverlustrate, die Antikoagulantienpraktik der Wahl zu sein. Da allerdings die Zahl der Komplikationen insgesamt niedrig und die Gruppen ungleich

groß waren, weist der statistische Test nicht auf eine Ungleichverteilung hin ($\chi^2 = 4.20$, $p = 0.379$).

Unter den myokutanen Transplantaten wies der M. Radialis- Lappen und unter den ossären bzw. osteomuskulären Transplantaten das Fibulatransplantat die geringste Komplikationsrate auf. Die Unterschiede der Komplikationsraten nach verwendeten Transplantaten (Abb. 39) sind ebenfalls aufgrund der ungleich verteilten Gruppen nicht signifikant ($\chi^2 = 8.47$, $p = 0.205$).

Der Vergleich der Komplikationshäufigkeit mit der Anzahl der Fälle in denen prädisponierende Faktoren, wie beispielsweise Allgemeinerkrankungen, regelmäßiger Nikotinkonsum oder präoperative Radiotherapie, vorlagen, zeigt bei unseren Patienten keine signifikante Erhöhung der Komplikationsrate. Dies bestätigt, dass trotz vorhandener Risikofaktoren, im Falle einer guten Planung, effizienter chirurgischer Arbeit sowie passender Antikoagulantienpraktiken, eine mikrochirurgische Lappentransplantation mit hohem Erfolg möglich ist.

Das Ergebnis einer Transplantatüberlebensrate von 98,2% bestätigt ebenfalls die Ansicht der herrschenden Literatur bezüglich des hohen Erfolges der mikrochirurgischen Lappentransplantation.

8. Literaturverzeichnis

A

Agnelli G. ; Renga C. ; Weitz J.-I. ; Nenci G.-G. ; Hirsch J. (1992): Sustained antithrombotic activity of hirudin after its plasma clearance: Comparison with heparin. Blood 80:960

Ahmad T.-S. ; Musa G. ; Lee J.-K. (1997): A review of free flap failures in the university hospital, Kuala Lumpur. Ann Acad Med Singapore 26:840.

Antia N.-J. ; Buch V.-I. (1971): Transfer of an abdominal dermo-fat graft by direct anastomosis of blood vessels. Br J Plast Surg 24: 15

Anthony J.-P. ; Rawnsley J.-D. ; Benhaim P. ; Ritter E.-F. ; Sadowsky S.-H. ; Singer M.-D. (1995): Donor leg morbidity and function after fibula free flap mandible reconstruction. Plast Reconstr Surg 96: 146–152

Ashjian P. ; Chen C.-M. ; Pusic A. ; Disa J.-J. ; Cordeiro P.-G. ; and Mehrara B.-J. (2007): The Effect of Postoperative Anticoagulation on Microvascular Thrombosis. Ann Plast Surg 59: 36–40

Askari M. ; Fisher C. ; Weninger F.-G. ; Bidic S. ; Lee W.-P.-A. (2006): Anticoagulation Therapy in Microsurgery: A Review. J Hand Surg 836 – 846.

Atik M. (1967): Dextran 40 and dextran 70: a review. Arch Surg, 94:664.

B

Babovic S. ; Johnson C.-H. ; Finical S.-J. (2000): Free fibula donorsite morbidity: the Mayo experience with 100 consecutive harvests. J Reconstr Surg 16: 107–110

Bannister C.-M. ; Chapman S.-A. (1980): The influence of systemic aspirin on rat small diameter vein grafts: a scanning electron microscopic study. Surg Neurol 13:99.

Bartin R.-M. ; Vasconez ; L.-O. (1998): Mikrovascular Free Transfer of a Latissimus Dorsi Muscle and Musculocutaneous Flap; Grabb's Encyclopedia of Flaps (2nd Edition) Lippincott-Raven, Philadelphia, New York: 1785-1788.

- Barwick W.-J. ; Goodkind D.-J. ; Serafin D. (1982): The Free Scapular Flap. Plast Reconstr Surg 69 (5): 779-787.*
- Baudet J. ; Guimberteau J.-C. ; Naschimento E. (1976): Successful clinical transfer of two free thoraco-dorsal axillary flaps. Plast Reconstr Surg 58:680-688.*
- Berger A. ; Tizian C. ; Hausamen J. ; Schulz-Coulon H. ; Löhlein D. (1984): Free jejunal graft for reconstruction of oral, oropharyngeal, and pharyngoesophageal defects. Microsurgery 1: 83-94*
- Berger A. ; Axmann D. ; Hierner R. (2005): Plastische Chirurgie: Kopf und Hals. Springer.*
- Beausang ES, Ang EE, Lipa J, et al. Microvascular free tissue transfer in elderly patients: the Toronto experience. Head Neck 2003;25:549*
- Biemer E. ; Duspiva W. (1980): Rekonstruktive Mikrogefäßchirurgie. Springer, Berlin Heidelberg New York.*
- Biemer E. ; Stock W. (1983): Total thumb reconstruction: a one-stage reconstruction using an osteo-cutaneous forearm flap. Br J Plast Surg 36: 52-55*
- Bijsterveld N.-R. ; Hettiarachchi R. ; Peters R. ; Prins M.-H. ; Levi M. ; Buller H.-R. (1999): Low-molecular weight heparin in venous and arterial thrombotic disease. Thromb Haemost 82:139.*
- Blackwell K.-E. (1999): Unsurpassed reliability of free flaps for head and neck reconstruction. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 125:295-299.*
- Blackwell K.-E. ; Azizzadeh B. ; Ayala C. ; et al (2002): Octogenarian free flap reconstruction: complications and cost of therapy. Otolaryngol Head Neck Surg 126:301*
- Bochner F. ; Lloyd J. (1986): Is there an optimal dose and formulation of aspirin to prevent arterial thromboembolism in man? Clin. Sci. 71: 625.*
- Boyd J.-B. ; Rosen I. ; Rotstein L. ; Freeman J. ; Gullane P. ; Manktelow R. ; Zuker R. (1990): The iliac crest and the radial forearm flap in vascularized oromandibular reconstruction. Am J Surg 159: 301-308*
- Bridger AG, O'Brien CJ, Lee K. Advanced patient age should not preclude the use of free-flap reconstruction for head and neck cancer. Am J Surg. 1994;168:425- 428.*
- Brookes D. ; Okeefe P. ; Buncke H.-J. (2001): Dextran-induced acute failure after microvascular muscle transplantation. Plast Reconstr Surg 108:2057.*

Buckley R.-C. ; Davidson S.-F. ; Das S.-K. (1994): The role of various antithrombotic agents in microvascular surgery. Br J Plast Surg 47:20

Buncke H.-J. ; Buncke G.-M. ; Schulz W.-P. (1966): Immediate Nicoladoni procedure in the Rhesus Monkey or hallux to hand transplantation utilizing microminiature vascular anastomoses. Br J Plast Surg 19: 332.

Buncke, H. (2002): The Osteocutaneous Scapular Flap, in Microsurgery: Transplantation and Replantation.

C

Chen H.-C. ; Coskunfirat K. ; Özkan Ö. ; Mardini S. Cigna E. ; Salgado C.-S. ; Spanio S. (2006): Guidelines for the optimization of microsurgery in atherosclerotic patients. Microsurgery 26:356-362.

Chepeha D.-B. ; Nussenbaurn B. ; Bradford C.-R. ; Teknos T.-N. (2002): Leech therapy for patients with surgically unsalvageable venous obstruction after revascularized free tissue transfer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 129: 960–965

Chien W. ; Varvares M.-A. ; Hadlock T. ; Cheney M. ; Deschler D.-G. (2005): Effects of Aspirin and low-Dose Heparin in Head and Neck Reconstruction using Microvascular Free Flap. Laryngoscop 115: 973- 976

Ching S. ; Thoma A. ; Monkman S. ; Kelton J.-G. (2003): Inhibition of Microsurgical Thrombosis by the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Antagonist SR121566A. Plast. Reconstr. Surg. 112: 177.

Chung T.-L. ; Pumplun D.-W. ; Holton III L.-H. ; Taylor J.-A. ; Rodriguez E.-D. ; Silverman R.-P. (2007): Prevention of Microsurgical Anastomotic Thrombosis Using Aspirin, Heparin, and the Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Tirofiban. Plast. Reconstr. Surg. 120: 1281.

Clarke R.-J. ; Mayo G. ; Price P. ; Fitzgerald G.-A. (1991): Suppression of thromboxane A2 but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. N. Engl. J. Med. 325: 1137.

Colen L.-B. ; Stevenson A. ; Sidorov V. ; et al. (1997): Experimental diabetes mellitus. Plast Reconstr Surg, 99:156-62.

Comert M. ; Taneri F. ; Tekin E. ; et al. (2000): The effect of pentoxifylline on the healing of intestinal anastomosis in rats with experimental obstructive jaundice. Surg Today, 30:896-902.

Conforti M.-L. ; Connor N.-P. ; Heisey D.-M. ; Hartig G.-K. (2002): Evaluation of performance characteristics of the medicinal leech (*Hirudo medicinalis*) for the treatment of venous congestion. *Plast Reconstr Surg* 109: 228–235

Conrad M.-H. ; Adams W.-P. Jr (2001): Pharmacologic optimization of microsurgery in the new millennium. *Plast Reconstr Surg* 108:2088-2096.

Cooley B.-C. ; Morgan R.-F. ; Dellon A.-L. (1983): Thrombolytic reversal of no-reflow phenomenon in rat free flap model. *Surg Forum*, 34:638.

Cooley B.-C. ; Ruas E.-J. ; Wilgis E.-F. (1987): Scanning electron microscopy crush/avulsion arterial trauma: effect of heparin and aspirin administration. *Microsurgery* 8:11.

Cooley B.-C. ; Gould, J.-S. (1987): Experimental models for evaluating antithrombotic therapies in replantation microsurgery. *Microsurgery* 8:230.

Cooley B.-C. ; Hanel D.-P. ; Anderson R.-B. ; et al (1992): The influence of diabetes on free flap transfer: I. Flap survival and microvascular healing. *Ann Plast Surg* 29:58Y64

Cooley B.-C. ; Hanel D.-P ; Lan M. ; et al (1992): The influence of diabetes on free flap transfer: II. The effect of ischemia on flap survival. *Ann Plast Surg* 29:65Y69

Czembirek H. ; Frühwald F. ; Gritzmann N. (1988): *Kopf-Hals- Sonographie*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio

D

Dassonville O. ; Poissonnet G. ; Chamorey E. ; Demard J.-V.-F. ; Santini J. ; Lecoq M. ; Mahdyoun S.-C.-P. ; Bozec A. (2008): Head and neck reconstruction with free flaps: a report on 213 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 265:85–95

Davies D.-M. (1982): A world survey of anticoagulation practice in clinical microvascular surgery. *Br J Plast Surg*. 35:96 –99.

De Chalain T.-M. (1996): Exploring the use of the medicinal leech: a risk-benefit analysis. *J Reconstr Microsurg* 12: 165–172

Deetjen ; Speckmann ; Hescheler (2006): *Physiologie*. 4. Auflage, München, Urban & Fischer, S. 366

Derganc M. , Zdravic F: Venous congestion of flaps treated by application of leeches. *Br J Plast Surg* 1960; 13: 187

Dettelbach H.-R. ; Aviado D.-M. (1985): Clinical pharmacology of pentoxifylline with special reference to its haemorrheologic effect for the treatment of intermittent claudication. J Clin Pharmacol, 25:8.

Disa J.-J. ; Polvora V.-P. ; Cordeiro P.-G. (2003): Dextran-related complications in head and neck microsurgery: do the benefits outweigh the risks? A prospective randomized analysis. Plast Reconstr Surg, 112:1534.

Dos Santos L.-F. (1984): The Vascular Anatomie and Dissection of the Free Scapular Flap. Plast Reconstr Surg 73 (4):599-603.

Dubois R.-N. ; Abramson S.-B. ; Crofford L. ; Gupta R.-A. ; Simon L.-S. ; Van De Putte L.-B. ; Lipsky P.-E. (1998): Cyclooxygenase in biology and disease. F. A. S. E. B. J. 12:1063.

E

Eckardt A. , Meyer A. ; Laas U. ; Hausamen J.-E. (2007): Reconstruction of defects in the head and neck with free flaps: 20 years experience. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 4. 11–15

FFFF

Fabris F. ; Luzatto G. ; Stefanie P.-M. ; Giromali B. ; Cella G. Girolami A. (2000): Heparin induced thrombocytopenia. Haematologica 85:72.

Feller A.-M. ; Hörl H.-W. ; Biemer E. (1990): The transverse rectus abdominis musculocutaneous free flap: a reliable alternative for delayed autologous tissue breast reconstruction. Ann. Plast. Surg. 25:425 – 434

Feller A.-M. (2007): Myokutane Latissimus-Dorsi-Lappenplastik und Brustimplantat. Springer Vienna S. 207-210

Fitzmaurice D.-A. ; Blann A.-D. ; Lip G.-Y.-A. (2002): ABC of antithrombotic therapy: bleeding risks of antithrombotic therapy. BMJ, 325:828.

Flordal P. (1997): Pharmacological prophylaxis of bleeding in surgical patients treated with aspirin. Eur J Anaesthesiol 14:38.

Foucher G. ; Henderson H.-R. ; Maneau M. ; Merie M. ; Braun F.-M. (1981): Distal digital replantation: one of the best indicators for microsurgery. Int J Microsurg, 3: 265–270

Friedman R.-J. ; Argenta L.-C. ; Anderson R. (1985): *Deep inferior epigastric flap for breast reconstruction after radical mastectomy. Plast. Rec. Surg.* 76:455 – 460

Friedmann R.-J. (1994): *Silicone breast protheses implantation and explantation. Semin. Arthritis. Rheum.* 24:8 – 11

Frodel J.-L. Jr ; Barth P. ; Wagner J. (2004): *Salvage of partial facial soft tissue avulsions with medicinal leeches. Otolaryngol Head Neck Surg;* 131: 934–939

Fu K. ; Izquierdo R. ; Walenga J.-M. ; Fareed J. (1995): *Comparative study on the use of anticoagulations heparin and recombinant hirudin in a rabbit traumatic anastomosis model. Thromb Res* 78:421.

G

Geishauer M. ; Schwarz M. (1995): *Freie mikrovaskuläre und axial gestielte Lappen. Bern :* Hans Huber.

Goldhaber S.-Z. ; Heit J. ; Sharma G.-V.-R.-K. ; et al. (1988): *Randomized controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. Lancet,* 2:293–298.

Greenberg B.-M. ; Masem M. ; and May J.-W. Jr. (1988): *Therapeutic value of intravenous heparin in microvascular surgery: An experimental vascular thrombosis study. Plast. Reconstr. Surg.* 82: 463.

Gross M.-P. ; Apeos J. (1992): *The use of leeches for treatment of venous congestion of the nipple following breast surgery. Aesthetic Plast Surg,* 16: 343–348

Gu Y.-D. ; Zhang G.-M. ; Zhang L.-Y. ; Li G.-F. ; and Jiang J.-F. (1993): *Clinical and Experimental Studies of Cigarette Smoking in Microvascular Tissue Transfers. Microsurgery* 14:91-397.

H

Hanley S.-P. ; Bevan J. ; Cockbill S.-R. ; Heptinstall S. (1981): *Differential inhibition by low-dose aspirin of human venous prostacyclin synthesis and platelet thromboxane synthesis. Lancet* 1:969–71.

Harashina T. (1988): *Analysis of 200 free flaps. Br J Plast Surg* 41:33.

- Hardin C.-K. ; Kirk W.-C. ; Pederson W.-C. (1992): Osmotic complication of low molecular weight dextran therapy in free flap surgery. Microsurgery 13:36.*
- Harenberg J. (2002): Management von HIT-II-Patienten mit Hirudin- Antikörpern nach erster Therapie. Stuttgart, Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, Georg Thieme Verlag, 37 Suppl. 1:8-11*
- Hartrampf C.-R. ; Bennet G.-K. (1987): Autogenous tissue reconstruction in the mastectomy patient. A critical review of 300 Patients. Ann Surg 205:508.*
- Hayden R.-E. ; Phillips J.-G. ; McLearn P.-W. (1988): Leeches. Objective monitoring of altered perfusion in congested flaps. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 114: 1295–1299*
- Hellner D. ; Schmelzle R. (1994): Mikrovaskuläre Anastomosen an bestrahlten Gefäßen im Mund, Kiefer- und Gesichtsbereich. Laryngo- Rhino- Otologie 73:202-205.*
- Hemcer H.-C. ; Beguin S. ; Kakkar V.-V. (1996): Can the haemorrhagic component of heparin be identified? Or an attempt and clean thinking on a dirty drug. Haemostasis 66:232.*
- Hergrueter C.-A. ; Handren J. ; Kersh R. ; May J.-W. Jr. (1998): Human recombinant tissue type plasminogen activator and its effect on microvascular thrombosis in the rabbit. Plast Reconstr Surg, 81:418–424.*
- Hidalgo D.-A. ; Rekow A. (1995): A review of 60 consecutive fibula free flap mandible reconstructions. Plast Reconstr Surg 96: 585–602*
- Hidalgo D.-A. ; Disa J.-J. ; Cordeiro P.-G. ; Hu Q.-Y. (1998): A review of 716 consecutive free flaps for oncologic surgical defects: refinement in donor-site selection and technique. Plast Reconstr Surg 102:722.*
- Hirsch J. ; Warkentin T.-E. ; Shaughnessy S.-G. ; et al. (2001): Heparin and low- molecular-weight heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. Chest, 119(suppl):64S.*
- Holle J. (1994): Plastische Chirurgie. Hippokrates S. 35-47*
- Horch E., Dragu, A. (2008): Prinzipien der Lappenplastik*
- Howard MA, Cordeiro PG, Disa J, et al. Free tissue in the elderly: incidence of perioperative complications following microsurgical reconstruction of 197 septuagenarians and octogenarians. Plast Reconstr Surg 2005;116:1659Y1668*

Hui K. ; Feng L.-J. ; Piccolo N. ; et al. (1991): *The rat femoral vein anastomosis: an assessment of its patency rate. In: Proceedings of the American Society for Reconstructive Microsurgery. San Antonio.*

I

Ichinose A. ; Tahara S. ; Terashi H. ; Nomura T. ; Omori M. (2003): *Short-term postoperative flow changes after free radial forearm flap transfer: possible cause of vascular occlusion. Ann Plast Surg 50:160.*

Insel P.-A. (1996): *Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th edition. New York: Macmillan Press, 625–31.*

Iron G.-B. ; Wood M.-B. ; Schmidt E.-H. (1987): *Experience with one hundred consecutive free flaps. Ann Plast Surg 18:17.*

J

Jacobsen J.-H. ; Suarez E.-L. (1969): *Microsurgery in anastomosis of small vessels. Surg Forum 11:243-245.*

Jacobson M.-C. ; Franssen E. ; Fliss D.-M. ; Birt B.-D. ; Gilbert R.-W. (1995): *Free forearm flap in oral reconstruction. Functional outcome. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 121: 959–964*

Jeffcoate WJ, Price P, Harding KG. *Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcers. Diabetes Metab Res Rev 2004;20:S78YS89*

Johnson P.-C. (1990): *Platelet-mediated thrombosis in microvascular surgery: new knowledge and strategies. Plast Reconstr Surg, 86:359.*

Johnson P.-C. ; Barker J.-H. (1992): *Thrombosis and antithrombotic therapy in microvascular surgery. Clin Plast Surg 19:799-807.*

Jones N.-F. ; Johnson J.-T. ; Shestak K.-C. ; et al (1996): *Microsurgical reconstruction of the head and neck: interdisciplinary collaboration between head and neck surgeons and plastic surgeons in 305 cases. Ann Plast Surg 36:37-43.*

K

Khadaroo R. ; Grigenas O. (1999): Oromandibular reconstruction with the radial forearm osteocutaneous flap: experience with 60 consecutive cases. Plast Reconstr Surg 104: 368–378

Khoury R.-K. (1992): Avoiding free flap failure. Clin Plast Surg 19:773–781.

Khoury R.-K. ; Cooley B.-C. ; Kunselmann A.-R. ; Landis J.-R. ; Yeramian P. ; Ingram D. ; et al. (1998): A prospective study of microvascular free-flap and outcome. Plast Reconstr Surg 102:711.

Klinke R. ; Pape H.-C. ; Silbernagl S. (2005): Physiologie. 5. Auflage, Stuttgart, Verlag Georg Thieme Verlag, S. 247

Koshima I. ; Soeda S. (1985): Repair of a wide defect of the lower leg with the combined scapular and parascapular Flap. Br. J Plast Surg 38: 518-521.

Knobloch K. ; Gohritz A. ; Busch K. ; Spies M ; Vogt P.-M. (2007): Hirudo medicinalis-Anwendungen in der plastischen und rekonstruktiven Mikrochirurgie –eine Literaturübersicht. Stuttgart ; New York, Georg Thieme Verlag KG, Handchir Mikrochir Plast Chir, 39: 103–107

Kroll S.-S. ; Miller M.-J. ; Reece G.-P. ; et al (1995): Anticoagulants and hematomas in free flap surgery. Plast Reconstr Surg 96:643-647.

Kroll S.-S. ; Schustermann M.-A. ; Reece G.-P. ; Miller M.-J. ; Evans G.-R. ; Ribb G.-L. ; Baldwin B.-J. (1996): Timing of pedical thrombosis and flap loss after free tissue transfer. Plast Reconstr Surg 98:1230.

Kohn P, Zekert F, Vormittag E, et al. Risks of an operation in patients over 80. Geriatrics 1973;28:100

Kuschinsky K. ; Oberdisse E. ; E. Hackenthal (2002): Pharmakologie und Toxikologie. 3. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York. Springer, S. 245 - 248 ; 441 - 458.

L

Lantieri L.-A. ; Ozbek M.-R. ; Deune E.-G. ; et al. (1996): Prevention of microvascular thrombosis by topical application of recombinant tissue factor pathway inhibitor. Plast Reconstr Surg, 97:587–594.

Lee C. ; Mehran R.-J. ; Lessard M.-L. ; Kerrigan C.-L. (1992): Leeches: controlled trial in venous compromised rat epigastric flaps. Br J Plast Surg 45:235–238

Li L. ; Schmelzle R. (2002): *Successful tissue coverage featuring the latissimus dorsi flap. Polster: J Craniomaxillofac Surg 30 (Supplement 1): 284*

Li L. (2006): *MIKROCHIRURGISCHE REVASKULARISIERTE TRANSPLANTATE - BEWÄHRTES UND INNOVATIONEN. Med. Habil. 3*

Li X. ; Cooley B.-C. (1995): *Effect of anticoagulation and inhibition of platelet aggregation on arterial versus venous microvascular thrombosis. Ann Plast Surg 35:165.*

Liang I. ; Narayanan K. (1990): *Die Anatomie des M. rectus abdominis in Bezug auf den TRAM Flap. In: „Brustrekonstruktion nach Mammakarzinom“ : Jäger K. Giebel GD. Stark GB (Hrsg.). 1. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, S. 37 - 47*

Lineaweaver W.-C. ; Hill M.-K. ; Buncke G.-M. ; Follansbee S. ; Buncke H.-J. ; Wong R.-K. ; Manders E.-K. ; Grotting J.-C. ; Anthony J. ; Mathes S.-J. (1992): *Aeromonas hydrophila infections following use of medicinal leeches in replantation and flap surgery. Ann Plast Surg 29: 238–244*

Lister G.-D. ; Eaton C.-J. ; Kupfer D.-M. (1992): *The fascia-less radial forearm flap: a better donor site? J Reconstr Microsurg 8: 174*

Loscalzo J.: *Fibrinolytic therapy. In: Beutler E, Marshall LA, Collers BS, Kipps TJ, editors. Williams Hematology, 5th ed. New York: McGraw-Hill, Inc., 1995; p 1585–1591.*

Liu SA, Wong YK, Poon CK, et al. *Risk factors for wound infection after surgery in primary oral cavity cancer patients. Laryngoscope 2007;117:166Y171*

Lueg E.-A. (2004): *Comparing microvascular outcomes at a large integrated health maintenance organization with flagship center in the United State. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 130:779-785.*

M

Malm K. ; Dahlbäck B. ; Arnljots B. (2003): *Low-molecular weight heparin (Dalteparin) effectively prevents thrombosis in a rat model of deep arterial injury. Plast Reconstr Surg 111:1659.*

Manktelow R.-T. (1986): *Fibula in Microvascular Reconstruction- anatomy, applications and surgical Technique. Springer, 62- 67.*

- Manktelow R.-T. (1988:) Mikrovaskuläre Wiederherstellungschirurgie Anatomie, Anwendung und chirurgische Technik. Kap 4: Unterarmlappen. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 27–33*
- Marshall WH, Fahey PJ. Operative complications and mortality in patients over 80 years of age. Arch Surg 1964;88:896*
- Martin I.-C. ; Brown A.-E. (1994): Free vascularized fascial flap in oral cavity reconstruction. Head Neck 16: 45–50*
- Mathes S.-J., Nahai, F. (1997): Principles, Anatomy and Technique. Reconstr. Surg.: 38-50.*
- Masquelet A.-C. ; Gilbert A. (1998): Atlas der Lappenplastiken in der Chirurgie der Extremitäten. Stuttgart, Enke Verlag.*
- Matthew H. ; Conrad M.-D. ; William P.-A. Jr. (2001): Pharmacologic Optimization of Microsurgery in the New Millennium. Plast Reconstr Surg 108: 2088.*
- May J.-W. ; Savage J.-R. ; Savage R.-C. (1998): Free Muscle Flaps with Split-Thickness skin grafts for contoured closure of difficult wounds; Grapp's Encyclopedia of Flaps (2nd Edition), Lippincott- Raven, Philadelphia, New York: 1789-1794.*
- Meyer V.-E. ; Schütz K.-E. (1997): Technik der freien mikrovaskulären Gewebetransplantation. Chirurgische Operationslehre. Band 8, Thieme, Stuttgart: 6-17.*
- McGregor, I.-A. (1992): Plastische Chirurgie: Grundlagen und klinische Anwendung. Berlin. Spinger S. 85-90*
- McGuirt WF, Davis SP. Demographic portrayal and outcome analysis of head and neck cancer surgery in the elderly. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1995; 121:150-154.*
- Murthy P. ; Riesberg M.-V. ; Civantos F.-J. (2003): Efficacy of perioperative thromboprophylactic agents in the maintenance of anastomotic patency and survival of rat microvascular free groin flaps. Otolaryngology, 129:176.*
- Mühlbauer W. ; Herndl E. ; Stock W. (1982): The forearm flap. J Plast Reconstr Surg 70: 336-339.*
- Mutschler E. ; Geisslinger G. ; Kroemer H.-K. ; Ruth P. ; Schäfer-Korting M. (2008): Mutschler Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 9. Auflage. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 245 -246 ; 503 - 523.)*

Nader H.-B. ; Walenga J.-M. ; Berkowitz S.-D. ; Ofosu F. ; Hoppensteadt D.-A. ; Cella G. (1999): *Preclinical differentiation of low-molecular weight heparins. Semin Thromb Haemost* 25:63.

Nahabedian M.-Y. ; Singh N. ; Deune E.-G. ; et al (2004): *Recipient vessel analysis for microvascular reconstruction of the head and neck Ann Plast Surg* 52:148Y157

Nehrer-Tairyck G.-V. ; Schönau K. ; Paternostro T. ; Frey M. ; Rath T. (1999): *Hebedefektmorbidity nach Entnahme von osteofaszikulären und osteofaszikomukösen Fibulalappen zur intraoralen Rekonstruktion. Acta Chir Austriaca* 31 [Suppl 157]: 29

Nelson-Piercy C. (1997): *Hazards of Heparin: allergie, heparin induced thrombocytopenia and osteoporosis. Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 11:489.

Niazi Z. ; McLean N. ; Black M. (1994): *The radial forearm flap: a reconstructive chameleon. J Reconstr Microsurg* 10:299–304

O

Ouderkirk J.-P. ; Bekhor D. ; Turret G.-S. ; Murali R. (2004): *Aeromonas meningitis complicating medicinal leech therapy. Clin Infect Dis*, 38: e36–e37

Olsson E. ; Svartling N. ; Asko-Seljavaara S. ; Lassila R. (2001): *Activation of coagulation and fibrinolysis in microsurgical reconstruction in the lower extremities. Br J Plast Surg* 54:597-603.

Olivari N. (1976): *The latissimus dorsi flap. Br J Plast Surg* 29: 106.

P

Patrono C. (1990): *Acetylsalicylic acid. In: Messerly FH, ed. Cardiovascular drug therapy. Philadelphia, Saunders.*

Patrono C. (1994): *Aspirin as an antiplatelet drug. N. Engl. J. Med.* 330: 1287.

Patrignani P. ; Filabozzi P. ; Patrono C. (1982): *Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. J. Clin. Invest.* 69: 1366.

Pomerance J. ; Truppa K. ; Bilos Z.-J. ; Vender M.-I. ; Ruder J.-R. ; and Sagerman S.-D. (1997): *Replantation and revascularization of the digits in a community microsurgical practice. J. Reconstr. Microsurg.* 13: 163.

Pugh C.-M. ; Dennis R.-H. II ; Massac E.-A. (1996): Evaluation of intraoperative anticoagulation in microvascular free-flap surgery. J Natl Med Assoc, 88:655.

Q

R

Rhee J.-S. ; Weisz D.-J. ; Hirigoyen M.-B. ; Sinha U. ; Alcaraz N. ; Urken M.-L. (1997): Intraoperative mapping of sensate flaps. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 123: 823–829

Ritter E.-F. ; Cronan J.-C. ; Rudner A.-M. Serafin D. ; Klitzman B.: Improved microsurgical anastomotic patency with low molecular weight heparin. J Reconstr Microsurg 1998 ; 14:331.

Rooks M.-D. ; Rodriguez J. Jr. ; Blechner M. ; Zusmanis K. ; Hutton W. (1994): Comparative study of intraarterial and intravenous anticoagulants in microvascular anastomosis. Microsurgery, 15:123.

Rothkopf D.-M. ; Chu B. ; Bern S. ; and May J.-W. Jr. (1993): The effect of dextran on microvascular thrombosis in an experimental rabbit model. Plast. Reconstr. Surg. 92: 511.

S

Salemark L. ; Wieslander J.-B. ; Dougan P. ; Arnljots B. (1991): Effects of low und ultra low oral doses of acetylsalicylic acid in microvascular surgery. An experimental study in rabbit. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 25:203.

Salemark L. ; Wieslander J.-B. ; Dougan P. ; and Arnljots B. (1991): Studies of the antithrombotic effects of dextran 40 following microarterial trauma. Br. J. Plast. Surg. 44: 15.

Saliba M.-J. ; Covell J.-W. ; Bloor C.-M. (1976): Effects of heparin in large doses on the extent of myocardial ischemie after acute coronary occlusion in the dog. Am J Cardiol 37:599-604.

Seidenberg B. ; Rosenak S.-S. ; Hurwitt E.-S. ; Som M.-L. (1959): Immediate reconstruction of the cervical esophagus by means of revascularized isolated Jejunal loop. Ann Surg 149:162-171.

- Serafin D. ; Buncke H.-J. Jr. (1979): Microvascular Composite Tissue Transplantation. St. Louis: Mosby.*
- Shenaq S.-M. ; Klebuc M.-J.-A. (1994): The iliac crest microsurgical free flap in mandibular reconstruction. Clin Plast Surg 21: 37–44*
- Schmelzle R. (1993): Rekonstruktive Eingriffe im Gesichtsbereich. In: Neumann H.-J. Ästhetische und plastisch-rekonstruktive Gesichtschirurgie. Einhorn-Press Verlag. Reinbeck. pp. 125-133*
- Schmelzle R. ; Brosche T. ; Ahlemann C.-M. (1986): Mikrovaskularchirurgie im bestrahlten Gebiet. Tierexperimentelle Ergebnisse und klinische Relevanz. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 10: 166-169*
- Schroer R.-H. (1985): Antithrombotic potential of pentoxifylline. A hemorheologically active drug. Angiology, 36: 387-98.*
- Schustermann M.-A. ; Kroll S.-S. ; Weldon M.-E. (1992): Immediate breast reconstruction: Why the free TRAM over the conventional TRAM flap?. Plast Reconstr Surg S. 225*
- Schustermann M.-A.; Miller M.-J. ; Reece G.-P. ; et al (1994): A single center's experience with 308 free flaps for repair of head and neck cancer defects. Plast Surg 93:472-478.*
- Schwentzer N. ; Ehrenfeld M. (1999): Allgemeine Chirurgie. 3. aktualis. u. erw. Auflage, Thieme /KNO VA*
- Schwenzler N. ; Grimm G. (1990): Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde Band 2: Spezielle Chirurgie. Georg Thieme Verlag Stuttgart. New York*
- Serletti JM, Higgins JP, Moran S, et al. Factors affecting outcome in free-tissue transfer in the elderly. Plast Reconstr Surg 2000;106:66*
- Shalom A. ; Friedman T. ; Westreich M. (2008): Effect of Aspirin and Heparin on Random Skin Flap Survival in Rats. Dermatol Surg 34:785–790*
- Shaari CM, Buchbinder D, Costantino PD, et al. Complication of microvascular head and neck surgery in the elderly. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124:407Y411*
- Simpson K.-H. ; Murphy P.-G. ; Hopkins P.-M. ; Batchelor A.-G. (1996): Prediction of outcomes in 150 patients having microvascular free tissue transfers to the head and neck. Br J Plast Surg 49:267-273.*

Soucacos P.-N. ; Beris A.-E. ; Malizos K.-N. ; Xenakis T.-A. ; Georgoulis A. (1994): Successful treatment of venous congestion in free skin flaps using medicinal leeches. Microsurgery 15: 496–501

Soutar D.-S. ; Scheker L.-R. ; Tanner N.-S.-B. ; McGregor I.-A. (1983): The radial forearm flap: a versatile method for intra-oral reconstruction. Br J Plast Surg 36: 1–8

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

Stassen J.-M. ; Lu¨ G. ; Andre´en O. ; Nyström E. ; Nyström A. (1995): Intraoperative thrombolytic treatment of microarterial occlusion by selective rt-PA infusion. Plast Reconstr Surg, 96:1215–1217.

Stavrianos SD, McLean NR, Fellows S, et al. Microvascular histopathology in head and neck oncology. Br J Plast Surg 2003;56:140Y144

Steer A, ; Daley A.-J. ; Curtis N. (2005): Suppurative sequelae of symbiosis. Lancet 365: 188

Stockmans F. ; Stassen J.-M. ; Vermeylen J. ; Hoylaerts M.-F. ; Nystrom A. (1997): A technique to investigate mural thrombosis formation in arteries and vein: II. Effects of aspirin, heparin, r-hirudin and G-4120. Ann Plast Surg 38:63.

Strauch B. ; Yu H.-L. (1993): Atlas of microvascular surgery, anatomy and operative techniques. Thieme, Stuttgart New York

Suh J.-D. ; Sercarz J.-A. ; Abemayor E. ; Calcaterra T.-C. ; Rawnsley J.-D. ; Alam D. ; Blackwell K.-E. (2004): Analysis of Outcome and Complications in 400 Cases of Microvascular Head and Neck Reconstruction Arch Otolaryngol Head Neck Surg 13

T

Tansini I. (1896): Nuovo processo per l'amputazione della mamella per cancer. Reforma Medica 12:3.

Taylor G.-I. ; Townsend P. ; Corlett R. (1979): Superiority of the deep circumflex iliac vessels as the supply for free groin flaps. Experimental work. Plast Reconstr Surg 64: 595–604

Taylor G.-I. (1982): Reconstruction of the mandible with free composite iliac bone grafts. Ann Plast Surg 9: 361–376

U

Urken M.-L. ; Weinberg H. ; Buchbinder D. ; et al (1994): *Microvascular free flaps in head and neck reconstruction: report of 200 cases and review of complications. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 120:633-640.

V

Veravuthipakorn L. ; Veravuthipakorn A. (2004): *Microsurgical Free Flap and Replantation without Antithrombotic Agent. J Med Assoc Thai* 87(6): 665-9.

Vos S.-C.-B. ; Hage J.-J. ; Woerdeman L.-A.-E. ; Noordanus R.-P. (2002): *Acute renal failure during dextran 40 antithrombotic prophylaxis: report of tow microsurgical cases. Ann Plast Surg* 48:193.

W

Walenga J.-M. ; Pifarre R. ; Hoppensteadt D.-A. ; Fareed J. (1989): *Development of recombinant hirudin as a therapeutic anticoagulant and antithrombotic agent: some objective considerations. Semin Thromb Hemost* 15:316.

Warkentin T.-E. ; Chong B.-H. ; Greincher A. (1998): *Heparin-induced thrombocytopenia: toward consensus. Thromb Haemost* 79:1.

Wedler V. ; Jung F. ; Künzi W. (2005): *Rekonstruktive Chirurgie in der Urogenitalregion aus Sicht des Plastischen Chirurgen, Journal für Urologie und Urogynäkologie* 12 (3): 16-23

Wei F.-C. ; Chung S.-S. ; Yim K.-K. (1994): *The sensate fibula osteoseptocutaneous flap: a preliminary report. Br J Plast Surg* 47: 544–547

Weksler B.-B. ; Pett S.-B. ; Alonso D. ; et al. (1983): *Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. N. Engl. J. Med.* 308: 800.

Whitaker I.-S. ; Izadi D. ; Oliver D.-W. ; Monteath G. ; Butler P.-E. (2004): *Hirudo medicinalis and the plastic surgeon. Br J Plast Surg* 57: 348–353

Wilder RJ, Fishbein RH. *Operative experience with patients over 80 years of age. Surg Gynecol Obstet* 1961;113:205

Wolf H. (1994): *Low- molecular- weight heparin. Med Clin North Am*, 78:733.

Wright J.-G. ; Kerr J.-C. ; Valeri C.-R. ; Hobson II R.-W. (1988): *Heparin decreases ischemia-reperfusion injury in isolated canine gracilis model. Arch Surg* 123:470-472.

X

Y

Yang G. ; Chen B. ; Gao Y. (1981): *Free transfer of forearm flap. Report of 56 cases. Nat Med J China* 61: 139

Yates Y.-J. ; Farias C.-L. ; Kazmier F.-R. ; et al. (2005): *The effect of tirofiban on microvascular thrombosis: Crush model. Plast. Reconstr. Surg.* 116: 205.

Yii N.-W. ; Evans G.-R.-D. ; Miller M.-J. ; Reece G.-P. Langstein H. ; Chang D. ; et al. (2001): *Thrombolytic therapy: what is its role in free flap salvage? Ann Plast Surg*, 46:601.

Yousif N.-N. ; Matloub H.-S. ; Sanger J.-R. ; Campbell B. (1994): *Softtissue reconstruction of the oral cavity. Clin Plast Surg* 21:15–23

Z

Zeis E. (1838): *Handbuch der Plastischen Chirurgie. Berlin.*

Internet-Quellen:

Internet "1": http://herz.qualimed.de/Blutgerinnungshemmer_acetylsalicylsaeure.html

Internet "2": <http://www.klinik.uni-frankfurt.de/zpharm/allg/Haemostas.pdf>

8. Anhang

8.1. Abkürzungsverzeichnis

8.2. Danksagung

8.3. Eidesstattliche Versicherung

Abkürzungsverzeichnis:

A. / Aa.	Arteria / Arteriae
Abb.	Abbildung
aPTT	aktiviert Partiiell Thromboplastin Time
AT-III	Antithrombin- III
COX	Cyclooxygenase
Da	Dalton
EDRF	Endothelial- Derived- Relaxing- Factor
HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie
GP-II/b/IIIa	Glykoprotein-IIb/IIIa
IE	Internationale Einheiten
LMWH	Low- Molecular- Weight- Heparin
LMWD	Low- Molecular- Weight- Dextran
NSAID	Nichtsteroidale Antiphlogistika
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
t-PA	Tissue- Plasminogen- Activator
u.a.	Unter anderem
UFH	Unfraktioniertes Heparin
v.a.	Vor allem
z.n.	Zustand nach

8.2. Danksagung

Ich, Idres Afridi, bedanke mich an dieser Stelle bei dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, des Universitätsklinikums-Hamburg- Eppendorf, Herrn Prof. Dr. Dr. R. Schmelzle für die Überlassung des Themas sowie für die fachliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Oberarzt Dr. Dr. Felix Blake, der mir jederzeit helfend und beratend zur Seite stand. Ich bin ihm sehr für die geduldigen aber schnellen Korrekturen verbunden.

Ich bedanke mich bei Frau Dwinger, Frau Knut und Frau Dinc für ihren Einsatz bei der Patientensuche. Herrn Dr. Dr. Pohlenz, Herrn Dr. Dr. Blessman, Herrn Dr. Riecke, Herrn Dr. Vorwig, Herrn Dr. Gröbe, Herrn Dr. Mistakidis sowie Herrn Atac bin ich ebenfalls, für ihre informativen Vorschläge hinsichtlich der Arbeit, verbunden.

Herrn Dr. Petersen danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Besonderer Dank gilt den Zahnärzten, Herrn Mokaddem und Herrn Abu Davud, Herrn Khakpour, sowie dem Betriebswirtschaftler, Herrn Urak, für die Hilfestellung und moralische Unterstützung.

Meiner Schwester, Asma Afridi, danke ich für die Hilfe bei der Literatur- Recherche, bei der Korrektur der Arbeit und ihrer Anwesenheit.

Bei Frau E. Inan bedanke ich mich für die fortdauernde Unterstützung während der gesamten Promotionszeit.

Explizit möchte ich mich bei meinen Eltern und meinen Brüdern Ferdaus und Tabres Afridi bedanken, die mir privat immer zur Seite stehen.

8.3. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe, Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.