

Objektivierung des Blutungsrisikos in der Dysgnathiechirurgie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Maximilian Mathias Niesar

aus Pirmasens

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Franz-Josef Kramer
2. Gutachterin: PD Dr. Birgit Rath-Deschner

Tag der Mündlichen Prüfung: 10.07.2024

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Franz-Josef Kramer

Für meine Eltern, Gabriele Niesar und Dr. Mathias Niesar

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	8
1.1 Indikation und Zielsetzung.....	9
1.2 Klinische Untersuchung.....	10
1.2.1 Anamnese	10
1.2.2 Extraoraler Befund	12
1.2.3 Intraoraler Befund.....	13
1.2.4 Röntgenbefund.....	15
1.3 Operation	17
1.3.1 Bisagittale Splitosteotomie	20
1.3.2 LeFort-I-Osteotomie	21
1.3.3 Bimaxilläre Umstellungsosteotomie.....	23
1.3.4 Blutentnahme und klinische Chemie	24
1.3.5 Postoperatives Blutbild.....	26
1.4 Fragestellung	27
2. Material und Methoden	28
2.1 Datenakquise	28
2.1.1 Tabellenerstellung.....	28
2.1.2 Digitale Datenextrahierung.....	29

2.1.3	Messmethode der Parameter	30
2.2	Datenanalyse	32
2.2.1	Lage- und Streuungsmaß.....	32
2.2.2	Univariable Regressionsanalyse	33
2.2.3	Imputationsverfahren und multivariables Regressionsmodell	34
3.	Ergebnisse.....	36
4.	Diskussion	44
5.	Zusammenfassung.....	54
6.	Abbildungsverzeichnis	55
7.	Tabellenverzeichnis	56
8.	Literaturverzeichnis	57
9.	Danksagung.....	64

Abkürzungsverzeichnis

aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
BKA	Beckenkammaugmentation
DVT	digitale Volumentomographie
FRS	Fernröntgenseitenaufnahme
Hb-Diff	Differenz der prä- & postoperativen Hämoglobinkonzentration
IMF	intermaxilläre Fixation
INR	International Normalized Ratio
IOB	intraoperativer Blutverlust
IQA	Interquartilsabstand
LASSO	Least Absolute Shrinkage and Selection Operator
LKG	Lippen-Kiefer-Gaumenspalt
TEG	Thrombelastographie
UKB	Universitätsklinikum Bonn
ZKP	zentrische Kondylenposition

1. Einleitung

Kommt es bei der Entwicklung des Gesichtsschädels zu Inkongruenzen in der Wachstumstendenz, können dentale oder skelettale Malokklusionen entstehen. Diese äußern sich darin, dass die Zähne und/oder Zahnbögen von Ober- und Unterkiefer nicht in anatomisch korrekter Beziehung zueinanderstehen. Weltweit sind Kieferfehlstellungen ein häufiges Phänomen (Alhammadi et al., 2018). Sie gehören neben Erkrankungen der Zahnhartsubstanz und des Zahnhalteapparates zu den häufigsten Mundgesundheitsbeeinträchtigungen (Dhar et al., 2007). Malokklusionen können sich durch angeborene oder spontan veränderte Wachstumsmuster, sowie Wachstumsstörungen entwickeln. Letztere können durch Entzündungen verursacht werden, sowie iatrogener oder traumatischer Natur sein. Asymmetrische Erscheinungsbilder in der Frontalansicht, genauso wie funktionelle Beeinträchtigungen des Kauorgans können die Patienten in hohem Maße belasten. Andere ätiologische Faktoren sind Habits wie Daumenlutschen, oder pathologische Bewegungsabläufe, wie ein infantiles Schluckmuster (Grippaudo et al., 2016). Auch die Ernährung und hormonelle Beeinflussung im Kindesalter sind Einflussfaktoren hierfür (Zhang et al., 2020). Weitere Aspekte sind Zungenpressen und frühzeitiger Milchzahnverlust durch Karies oder Trauma (Fadel et al., 2022). Die Zahnbogenform kann durch die genannten Einflüsse negativ verändert werden, wodurch ungünstige skelettale Wachstumsmuster begünstigt werden können. Hereditäre Wachstumsmuster sind bei erblich bedingten Formen der Progenie bekannt (Cruz et al., 2017; Frutos-Valle et al., 2019). Wachstumsrestriktionen können auch durch Narbengewebe begründet sein, wie z. B. bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalt (LKG) Patienten und Frakturen im Kiefer- und Gesichtsreich (Hausamen et al., 2012).

Patienten mit skelettalen Dysgnathien erfordern eine komplexe, zeitintensive und interdisziplinäre Therapie. Das multimodale Therapiekonzept umfasst neben einer kieferchirurgischen Intervention zur Optimierung der Kieferknochenposition eine kieferorthopädische Vor- und Nachbehandlung. Die Indikation zur kombinierten kieferorthopädisch-kieferchirurgischen Therapie ist immer dann zu stellen, wenn die fehlerhafte Beziehung der Kieferbasen zueinander so groß ist, dass sie nicht durch eine alleinige kieferorthopädische Behandlung therapierbar ist.

Die kombinierte Therapie wird durch die Kieferorthopädie begonnen. Dabei werden Zahnbögen und Zahnstellungen zunächst dekompensiert und orthoaxial eingestellt. Es folgt ein chirurgischer Eingriff, in dem die rekompensierten Zahnbögen von Ober- und Unterkiefer in die zuvor bestimmte Zielokklusion gebracht und fixiert werden. Im Anschluss an die Operation erfolgt die kieferorthopädische Nachbehandlung zur Optimierung der Okklusion. Nach den heutigen Standards sind solch elektive Eingriffe komplikationsarm und bieten funktionell und ästhetisch exzellente Ergebnisse. Trotzdem bestehen Risiken für die Patienten, von denen das Risiko einer hämodynamisch relevanten Blutung eines der wichtigsten ist. In der Vergangenheit wurde dieses Risiko bereits von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht (Kim und Park, 2007; Kretschmer et al., 2010; Piñeiro-Aguilar et al., 2011; Yu et al., 2000). Weitere Untersuchungen ergaben, dass schwerwiegende Komplikationen, einschließlich primärer oder sekundärer Blutungen, relativ selten vorkommen (Panula et al., 2001; Suzen et al., 2021). Trotz der seltenen Inzidenz von schwerwiegenden Blutungen macht es der elektive Charakter der Dysgnathiechirurgie zwingend erforderlich, das Blutungsrisiko individuell zu bestimmen. Bisher war dies nicht möglich. Die Zielsetzung dieser Studie war die Erarbeitung eines Screening-Tools für das Blutungsrisiko bei dysgnathiechirurgischen Operationen. Dadurch soll die Sicherheit der Patienten und damit auch die postoperative Zufriedenheit der Patienten verbessert werden.

1.1 Indikation und Zielsetzung

Bei dysgnathiechirurgischen Operationen handelt es sich um elektive Eingriffe und unterliegen daher einer strengen Indikationsstellung. Hauptgrund für die Indikationsstellung ist die permanente Überbelastung des Zahnhalteapparates, der Kiefergelenke und auch der Kaumuskulatur (Posnick, 2014). Aus der disharmonischen Position der Kieferknochen resultiert ein verändertes Aussehen der Patienten und damit geht häufig zusätzlich ein hoher Leidensdruck einher. Ziel der kombinierten kieferorthopädisch-kieferchirurgischen Therapie ist ein ästhetisch ansprechendes und harmonisches Gesichtsprofil mit korrekter Einstellung der Kieferbasen in gesicherter Normokklusion. Vor Therapiebeginn muss zunächst ausgeschlossen werden, dass die bestehende Inkongruenz rein kieferorthopädisch aufgelöst werden kann. Ausschlaggebend sind hier das Ausmaß der Diskrepanz

der skelettalen Basen, das Alter des Patienten und die Befestigungsmöglichkeiten der kieferorthopädischen Apparaturen (Hausamen et al., 2012). Die therapeutischen Grenzen einer Korrektur mittels kieferorthopädischer Apparaturen sind besonders bei stark ausgeprägten skelettalen Dysgnathien schnell erreicht. Falls kieferorthopädische Zahnbewegungen nicht ausreichend sind, um bei einem Patienten eine sichere Okklusion einzustellen, bedarf es einer unterstützenden chirurgischen Intervention. Bei der Indikationsstellung sind neben dentalen Überlegungen vor allen Dingen Funktionsstörungen von Nase und Kaumuskulatur, sowie die Gesichtsästhetik zu beachten. Eine optimale Verzahnung mit gut ausgeformten Zahnbögen und ein gesicherter vertikaler Überbiss stabilisieren und retinieren die Situation langfristig (Hausamen et al., 2012).

1.2 Klinische Untersuchung

Bevor bei einem Patienten mit der Planung einer kombinierten Therapie begonnen werden kann, ist eine strukturierte Anamnese und Untersuchung unerlässlich. Hierbei muss hervorgehen, welche Therapieindikation besteht und welche Therapie für den Patienten in Betracht gezogen werden kann.

1.2.1 Anamnese

Allgemeinanamnestisch müssen bestehende Vorerkrankungen abgefragt werden. Dazu gehören Blutungsneigungen, Kreislauf- und Atemwegserkrankungen. Allergien oder eine bestehende Dauermedikation müssen ebenfalls erfasst werden. Das Hauptanliegen des Patienten stellt eine wichtige Behandlungsindikation dar. Patienten geben Probleme mit der Funktion des Kauorgans an oder haben Schmerzen. Weitere Indikationen sind durch Zahnfehlstellungen, sowie Atem- oder Sprechbeschwerden begründet. Das äußere Erscheinungsbild der Patienten ist ein weiterer Grund die Therapie durchzuführen (Perkovic et al., 2022). Die Patienten belasten beispielsweise ein „vorstehendes Kinn“ oder ein „schiefes Gesicht“. Diese kolloquialen Beispiele werden anhand von Fotos objektiviert.

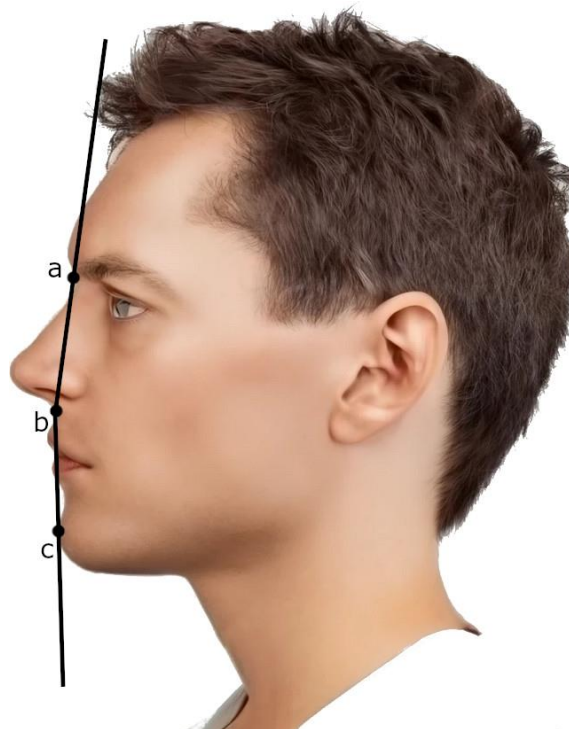


Abb. 1: Seitenansicht für die Beurteilung des Gesichtsprofils **a:** Glabellapunkt, **b:** Subnasalpunkt, **c:** Weichteilpogonion (eigene Grafik nach Kahl-Nieke, 2010).

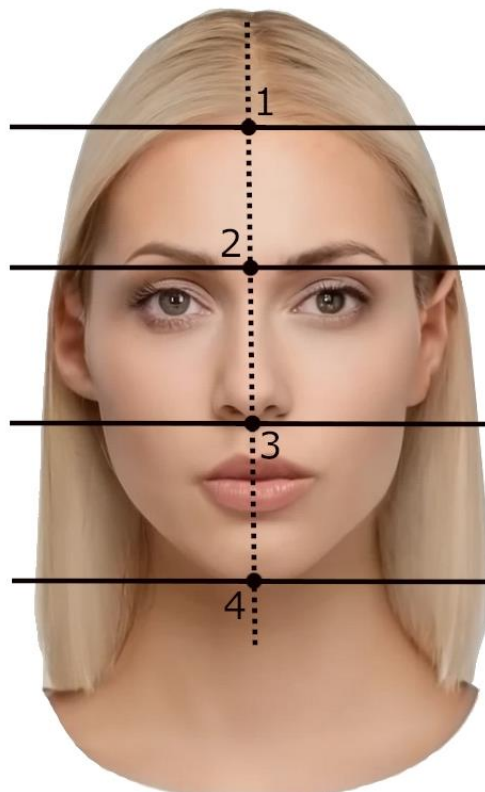


Abb. 2: En-Face-Aufnahme für Vertikal- und Transversalverhältnisse **1:** Trichion, **2:** Glabellapunkt, **3:** Subnasalpunkt, **4:** Weichteilgnathion (eigene Grafik nach Kahl-Nieke, 2010).

1.2.2 Extraoraler Befund

Das Gesichtsprofil wird mittels eines Fotos aus der Seitenansicht beurteilt. Hierbei wird zwischen einem konvexen, geraden und konkaven Gesichtsprofil unterschieden. Ausschlaggebend hierfür ist der Winkel, welcher durch die Verbindungslinien von Weichteilpogonion, Glabella- und Subnasalpunkt gebildet wird (Vgl. Abb. 1). Bei einer Klasse II wird häufig eine Rücklage des Unterkiefers zu beobachten sein. Man spricht hier von einem „fliehenden Kinn“. Neben dem Gesamtprofil, sollte die Konfiguration des Lippenprofils aufgenommen werden. Eine positive Lippentreppe ist häufig mit einem konkaven oder auch geraden Gesichtsprofil vergesellschaftet. Eine stark ausgeprägte negative Lippentreppe ist häufig bei einem konvexem Gesichtsprofil vergesellschaftet. Es wird der Wachstumstyp des Patienten identifiziert. Dolichofaciale Wachstumstypen bezeichnen ein schmales Gesicht und eine hohe Gesichtshöhe (Schmuth und Vardimon, 1994). Sie neigen häufig zu einem skelettal offenen Biss (Mendes et al., 2020). Ein brachyfacialer Wachstumstyp ist durch ein breites Gesicht und eine niedrige Gesichtshöhe gekennzeichnet. Brachyfaciale Gesichtstypen neigen eher zu einer starken Kaumuskulatur und vermehrt zu Craniomandulären Dysfunktionen (Marques et al., 2016). Mesiofaciale Gesichtstypen liegen zwischen dem brachiofacialen und dem dolichofacialen Gesichtstyp. Eine en-face Aufnahme dient zur Analyse von Disproportionen und Asymmetrien des Gesichtes in der transversalen und vertikalen Ebene. Ähnlich wie bei der Fernröntgenseitenaufnahme (FRS) -Analyse, erfolgt die Festlegung von Orientierungspunkten zur Analyse des Gesichtes. Die Punkte Trichion (Haaransatz), Glabella und Subnasalpunkt werden für diese Beurteilung benötigt. Das mittlere und das untere Gesichtsdrittel werden zum oberen verglichen. Kommt es hierbei zu Abweichungen, wird das Gesicht als unharmonisch bezeichnet. Asymmetrien des Gesichtes, wie z. B. eine laterale Abweichung der Nase oder ein Abweichen des Unterkiefers zu einer Seite, werden genauso wie die Lippenschlusskompetenz untersucht. Die Symmetrie wird durch die gedachte Linie beurteilt, die beim Verbinden der drei Bezugspunkte entsteht (Vgl. Abb. 2). Ein kompetenter Lippenschluss ist für die Positionierung der Frontzähne entscheidend und besitzt für die kraniofaziale Entwicklung einer eugnathen Frontzahn- und Kieferstellung eine übergeordnete Rolle (Nishi et al., 2018). Ein inkompetenter Lippenschluss zeigt sich, wenn die Lippen bei entspannter mimischer Muskulatur keinen Kontakt zueinander haben, oder dieser unnatürlich

für das Foto erzwungen ist. Häufig ist ein inkompetenter Lippenschluss mit einem offenen Biss vergesellschaftet. (Akshaya et al., 2022). Die Sensibilität des Nervus trigeminus und des Nervus facialis muss getestet werden. Hierfür werden die drei Endäste des Nervus trigeminus durch Palpation des jeweiligen Innervationsgebietes getestet. Die Funktion des Nervus facialis wird durch Bewegungsübungen überprüft. Der Patient muss hierfür die Stirn runzeln, die Wangen aufblasen und den Mund spitzen, sowie die Augen schließen können. Kiefergelenk betreffende Pathologien müssen ebenfalls untersucht werden. Liegen Knirschen, Reiben oder Knacken vor, so müssen die Ursachen hierfür evaluiert und ggf. vor Beginn einer Therapie behandelt werden. Deviation oder Deflexion, also Abweichungen des Unterkiefers von der Mittellinie im Rahmen der Mundöffnung, sowie eine geringe Mundöffnung sind ebenfalls abzuklären (Liu und Steinkeler, 2013). Eine schmerzhafter Palpation des Musculus masseter und temporalis, sowie deren ggf. vorhandene Hypertrophien können, ebenso wie die zuvor genannten Befunde, Anzeichen für eine craniomandibuläre Dysfunktion sein. Bleiben Para- oder Dysfunktion unbehandelt, wird das Outcome einer dysgnathiechirurgischen Therapie maßgeblich negativ beeinträchtigt (Bruguiere et al., 2019). Bei Verdacht auf pathologische Gelenkfunktion muss eine weiterführende Diagnostik erfolgen. Als Goldstandard sind dafür eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie etabliert (Shen et al., 2022). Um eine möglichst standardisierte Situation von den abzubildenden und zu bewertenden Strukturen zu erhalten, erfolgen alle Registrierungen in zentrischer Kondylenposition (ZKP). Diese beschreibt eine optimale und physiologisch korrekte Position beider Kondylen in zentraler Relation zueinander (Utz und Hugger, 2022). Anschließend wird die Nasenatmung überprüft. Falls eine Obstruktion der oberen Atemwege in Form einer Septumdeviation oder Nasenmuschelhyperplasie vorliegt, muss diese mitbehandelt werden. Das Ziel hierbei liegt, neben einer guten postoperativen Ästhetik, in der Wiederherstellung einer funktionellen Belüftung der oberen Atemwege (Posnick et al., 2007).

1.2.3 Intraoraler Befund

Die Befunderhebung erfasst nicht nur die dentale Situation, sondern auch die Mundhygiene, sowie etwaige Mundschleimhauterkrankungen. Diese müssen erkannt und therapiert

werden. Dental sind die Stützzonen, sowie das Vorhandensein der Weisheitszähne wichtig. Letztere werden häufig für ungünstige „Splits“ im Zuge von Unterkieferosteotomien verantwortlich gemacht (Rice et al., 2016). Bei ungünstiger Lage können Weisheitszähne direkt im Operationsgebiet liegen. Daher fordert dies eine genauere Diagnostik. In der Literatur wird dieses Thema kontrovers diskutiert. Einige Chirurgen berichteten über intraoperative Komplikationen, andere jedoch sahen diesbezüglich kein Problem. Das Risiko für schlechte intraoperative „Splits“ wird durch das Vorhandensein der Weisheitszähne im Zuge einer Unterkieferumstellungsosteotomie signifikant erhöht (Verweij et al., 2014), was sich mit Umfragen deckt (Caillot et al., 2016). Andere Studien hingegen konnten keinen Risikofaktor für diese Komplikation finden (Steenen et al., 2016). Sagittale Störungen der Kieferrelation werden in der Angle-Klassifizierung objektiviert. Hierfür werden Hartgipsmodelle oder 3D-Scans angefertigt, welche in einen Artikulator bzw. 3D-Modell übertragen werden. Es können somit die sagittalen Positionen der Kiefer zueinander bestimmt werden. Diese werden durch die Bisslage des ersten unteren Molars zum ersten oberen Molar, sowie des oberen und unteren Caninus zueinander beschrieben. Hierbei okkludiert der vordere Höcker des ersten bleibenden Molars des Oberkiefers zwischen die beiden Höcker des unteren ersten bleibenden Molars des Unterkiefers, bzw. die Spitze des unteren Caninus mit dem mesialen Interdentalraum des oberen Caninus. Diese Position beschreibt eine Neutralokklusion und ist als Klasse I festgelegt. Okkludiert der Unterkiefer abweichend weiter distal dieser Position, spricht man von einer Distalokklusion oder einer Klasse II. Ferner gibt es eine Unterteilung dieser Klasse. Klasse II/1 wird durch einen Distalbiss mit Labialstand charakterisiert. Klasse II/2 definiert einen Deckbiss oder Steilstand der Oberkieferfront. Wenn der Unterkiefer zu mesial von der o.g. Position zur Schlussbisslage kommt, wird diese als Mesialokklusion bezeichnet und als Klasse III klassifiziert (Posnick, 2014). Der Overjet muss vermessen und festgehalten werden. Abweichungen in der Vertikalen können als offener Biss oder Tiefbiss bestehen. Bilaterale Hyperplasien des Unterkiefers (mandibulärer Excess) oder des Oberkiefers (maxillärer Excess) müssen bei der Befundung ebenfalls festgehalten werden. Bei manchen Patienten beobachtet man ein „okklusales Canting“, welches mit einer unilateral abfallenden Okklusionsebene beschrieben ist. Sollte ein Canting operativ korrigiert werden, ist eine bimaxilläre Umstellungsosteotomie unumgänglich. Der Grund hierfür liegt darin, dass in diesem Fall die Position der Okklusionsebene verändert werden muss (Kim et al., 2010).

Der Overbite wird vermessen und festgehalten. Patienten berichten darüber, dass sie sich unwohl fühlen, wenn sie „zu viel Zahnfleisch beim Lachen zeigen“. Hiermit ist ein sog. Gummy-Smile beschrieben und muss mitbehandelt werden (Tomaz et al., 2020). Um die transversalen Inkongruenzen auszuschießen, müssen die Zahnbogenbreiten im Rahmen der Modellanalyse vermessen werden. Kreuzbisse, sowie Mittellinienabweichungen werden aufgenommen. Letztere werden einerseits vom Oberkiefer zur Gesichtsmedianebene und andererseits vom Unterkiefer zum Oberkiefer gemessen.

1.2.4 Röntgenbefund

Die knöcherne Situation muss vor der Operation präzise erfasst und analysiert werden. Hierfür werden eine Fernröntgenseitenaufnahme (FRS) und eine weitere Röntgenaufnahme in zweiter Ebene angefertigt. Typischerweise wird ein Orthopantomogramm erstellt. Zusätzlich kann auch eine kaudal-exzentrische Schädelübersichtsaufnahme nach Clementschitsch angefertigt werden. Die FRS ermöglicht eine maßstabsgetreue Wiedergabe des Gesichtsschädels ohne nennenswerte Vergrößerung oder Verzerrung. Im Rahmen der standardisierten FRS-Analyse (Abb. 3) können Abweichungen von der Norm erkannt und objektiviert werden. Zunächst werden standardisierte Punkte im FRS markiert und miteinander zu Ebenen verbunden. Der SNA-Winkel, welcher von der Nasion-Sella-Linie und der Verbindungslinie zwischen Nasion und A-Punkt gebildet wird, objektiviert die sagittale Position der Maxilla zur Schädelbasis. Der A-Punkt ist der tiefste Punkt der anterioren Kontur des Oberkiefer-Alveolarfortsatzes (Abb. 3). Die sagittale Position der Mandibula zur Schädelbasis wird mit dem SNB-Winkel bestimmt. Es ist der Winkel zwischen der Nasion-Sella-Linie und der Verbindungslinie zwischen Nasion und B-Punkt. Der B-Punkt ist der tiefste Punkt der anterioren Kontur des Unterkiefer-Alveolarfortsatzes. Die sagittale Beziehung zwischen Maxilla und Mandibula wird mithilfe des ANB-Winkels gemessen. Dieser wird durch die Verbindungslinie vom Nasion zum A-Punkt und B-Punkt gebildet. Da sich dieser Wert nur auf die Sagittale bezieht, muss ebenfalls der aussagekräftigere WITS-Wert erhoben werden. Dieser Wert berücksichtigt ebenfalls die Vertikale bzw. die Okklusionsebene des Patienten. Der WITS-Wert wird als Abstand der Schnittpunkte der Lote des A- und B-Punktes auf der Okklusionsebene gemessen. Ein weiterer

Messwert ist der Basiswinkel, welcher zwischen den Basislinien des Ober- und des Unterkiefers gemessen wird. Bei allen Messwerten handelt es sich um Durchschnittswerte, die bei erwachsenen Europäern mit Normokklusion ermittelt wurden.

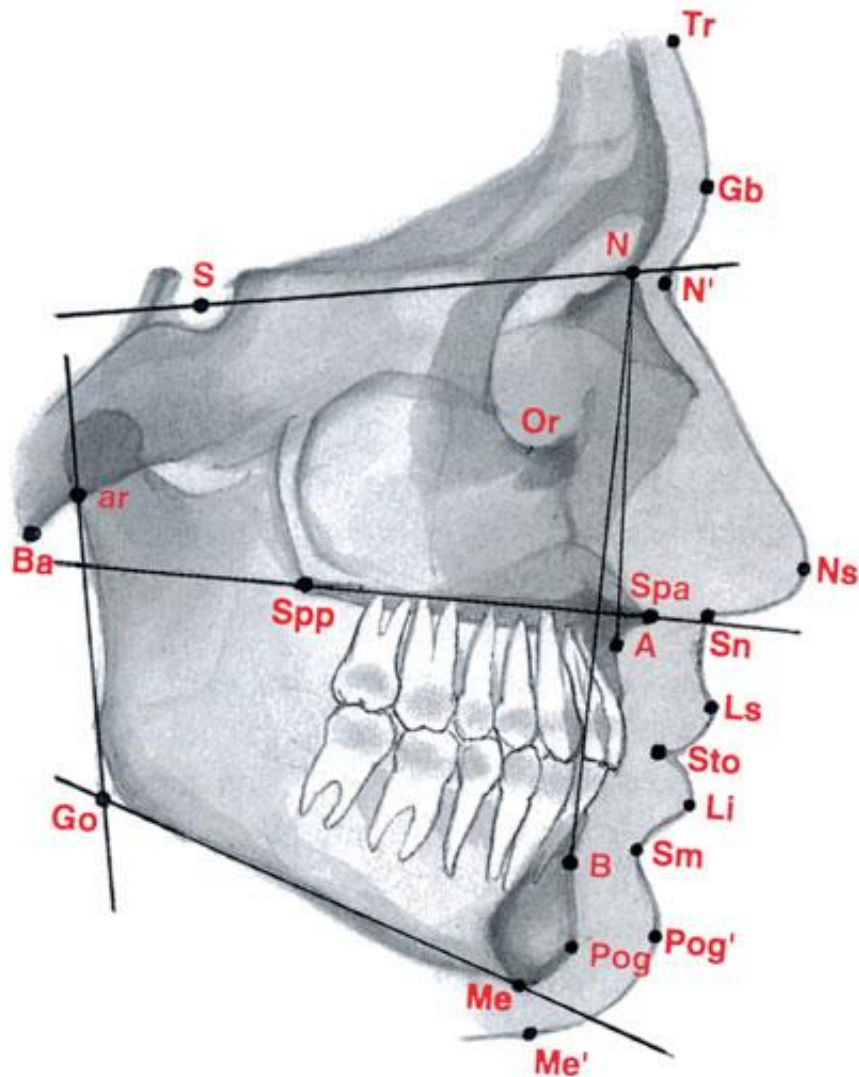


Abb. 3: Kephalemtrische Referenzpunkte für die Operationsplanung **S** = Sella-Punkt, **N** = Nasionpunkt, **N'** = Hautnasion, **Ba** = Basion, **Spa** = Spina nasalis anterior, **Spp** = Spina nasalis posterior, **A** = A-Punkt, Subspinale, **B** = B-Punkt, Supramentale, **Pog** = Pogonion, **Pog'** = Hauptpogonion, **Me** = Menton, **Me'** = Hautmenton, **Go** = Gonion, **Or** = Orbitale, **Tr** = Trichion (Haaransatz), **Gb** = Glabella, **Ns** = Nasenspitze, **Sn** = Subnasale, **Ls** = Labrale superior, **Sto** = Stomion, **Li** = Labrale inferior, **Sm** = Sulcus labialis inferior (Hausamen et al., 2012).

Die konventionelle Aufnahmetechnik mittels FRS zeigt die Strukturen nur in einer zweidimensionalen Ebene und kann daher zu Überlagerungen in der Projektion führen. Um dieser Problematik zu entgehen kann alternativ auf eine digitale Volumentomographie (DVT) zurückgegriffen werden, welche eine dreidimensionale Darstellung ermöglicht. Alle wichtigen operationsrelevanten Strukturen können damit präzise einer räumlichen Position zugeordnet werden. Die Strahlenbelastung eines DVTs gegenüber der Summe der Einzelaufnahmen bei konventionellen Röntgenaufnahmen ist geringfügig höher, übertrifft diese aber hinsichtlich Messgenauigkeit und Reproduktion der dargestellten Strukturen (Meng et al., 2007).

1.3 Operation

Das Operationsvorgehen wird an Modellen im Vorfeld simuliert und geplant. Hierzu werden vor dem chirurgischen Eingriff Hartgipsmodelle des Unter- und des Oberkiefers erstellt. Die Modelle müssen individualisiert im Artikulator nach Abnahme eines zentrischen-Kondylenposition-(ZKP)Registrats und eines Gesichtsbogenregistrats einartikuliert sein (Hausamen et al., 2012). Für horizontale und transversale Bewegungen der Maxilla und Mandibula während der Operationssimulation können so anhand Markierungen in den Modellen die Verlagerungsstrecken metrisch bestimmt werden (Abb. 4). Zur Durchführung der Modelloperation werden anschließend die durch die FRS und Weichgewebsanalyse ermittelten Verlagerungsstrecken auf die vom Sockel gelösten Modelle übertragen. Die simulierten Bewegungen der Kiefer haben physiologische Grenzen, die es zu berücksichtigen gilt. Die Verlagerung eines Kiefers hat Folgen für Nerven und Weichgewebe, die durch das operative Verlagern gestreckt werden. Im Oberkiefer sind Verlagerungen nach anterior von maximal 8 mm möglich. Rückverlagerungen sind mit 1 mm limitiert, da anatomisch das Pterygoid angrenzt. Verlagerungen in der Vertikalen sind 5 mm nach kranial möglich. Kaudale Verlagerungen weisen eine hohe Rezidivgefahr auf (Proffit et al., 1996). Im Unterkiefer sind Verlagerung sagittal nach anterior mit 10 mm limitiert, aufgrund der Dehnung der Nervus alveolaris inferior. Sagittal posteriore Verlagerungen sind ebenfalls mit maximal 10 mm limitiert aufgrund des zu klein werdenden posterior airway-space (Lye, 2008). Falls im Zuge der simulierten Operation eine sagittale Diskrepanz auftritt bzw. die

geplante Verlagerungsstrecke größer als 8 mm sein sollte, muss eine bimaxilläre Umstellungsosteotomie erwogen werden, um die Belastung für die beteiligten Nerven und Weichgewebe geringer zu halten. Allerdings sind alle Maxima der Verlagerungsstrecken am Patienten individuell zu evaluieren. Es gibt weitere Indikationen für die Entscheidung zu einer bignathen Operation: Änderung der Okklusionsebene im Raum, Korrektur eines okklusalen Cantings, sowie die Korrektur einer Mittellinienverschiebung. Seit einigen Jahren kann ebenfalls auf computergestützte Operationsplanungen zurückgegriffen werden. Hierbei werden Ober- und Unterkiefer mittels Computertomographie/DVT aufgenommen und digital in ein Programm eingespeist. Die Genauigkeit des digitalen Registrierens ist hoch und steht der schädelbezüglichen Hartgipsmodellmontage in den Artikulator nichts nach, sondern übertrifft diese zum Teil sogar (Barone et al., 2020). Mit den Scans kann auch eine Simulation der Veränderung der Weichgewebe erstellt werden. Die Vorhersagekraft einer solchen Simulation ist aber noch begrenzt (Wermker et al., 2014).

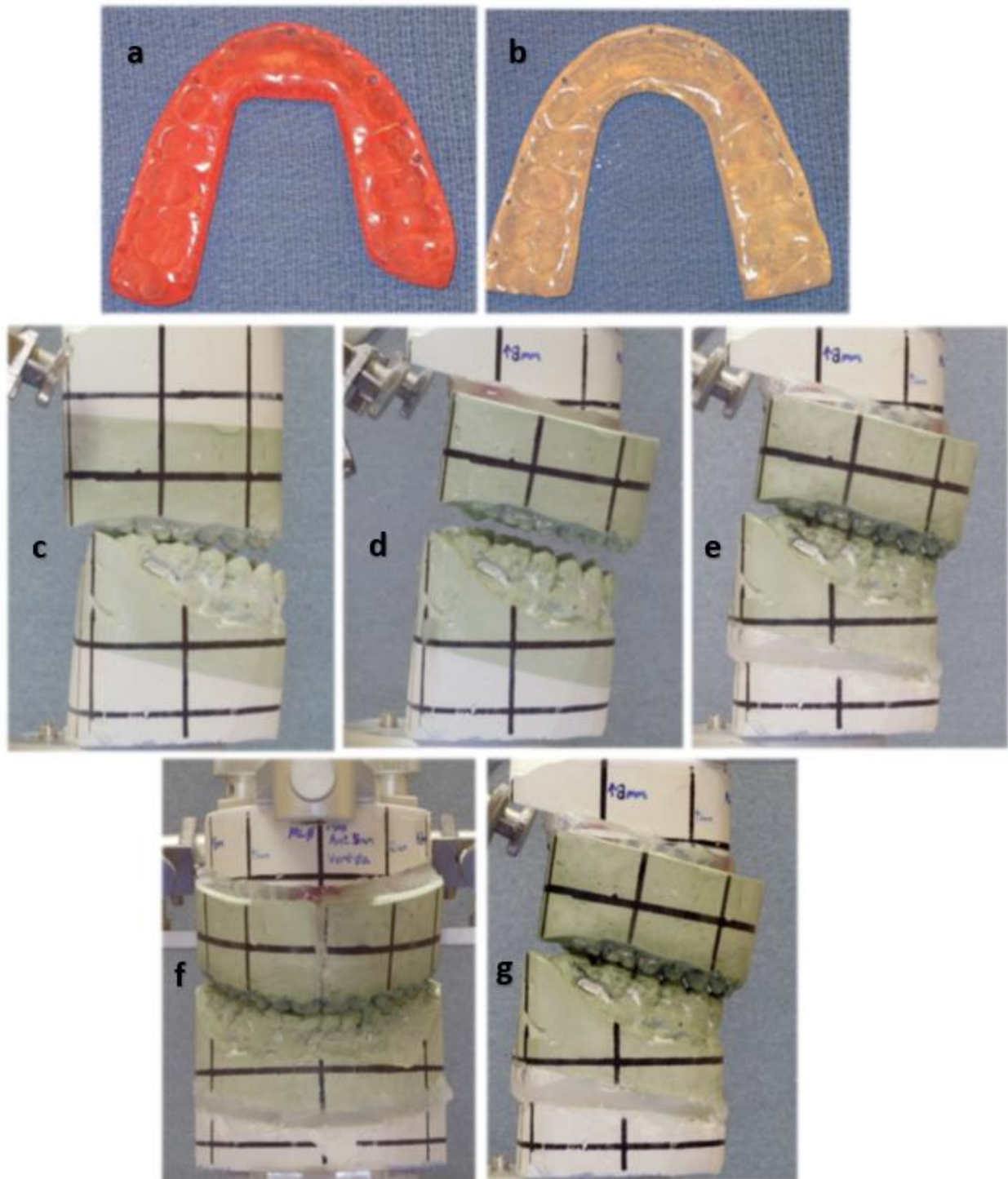


Abb. 4: Abbildung zweier Splints und Gipsmodellen in einem halbjustierbaren Artikulator, die zur Operationsplanung eingesetzt werden **a:** 1. Splint, zum Fixieren des Oberkiefers gegen den Unterkiefer **b:** Finalsplint **c:** Seitenansicht auf einartikulierte Gipsmodelle in ZKP-Stellung **d:** Seitenansicht auf einartikulierte Gipsmodelle mit neu-festgelegter Oberkieferposition **e:** Seitenansicht auf einartikulierte Gipsmodelle mit neu-festgelegter Unterkieferposition **f:** Frontalansicht der neu-positionierten Gipsmodelle **g:** Seitenansicht der neu-positionierten Gipsmodelle (Posnick, 2014).

1.3.1 Bisagittale Splitosteotomie

Falls im Zuge der Operationsplanung eine monognathe Umstellungsosteotomie die Fehlstellungen korrigieren kann, muss zunächst festgelegt werden, ob Unterkiefer- oder Oberkieferposition geändert werden soll. Bei Unterkieferumstellungsosteotomien wird am Universitätsklinikum Bonn (UKB) auf eine bilaterale Splitosteotomie mit modifizierter Technik nach Hunsuck u. Epker (Vgl. Abb. 5) durchgeführt. Die Operationstechnik beginnt, nach Darstellung des Unterkiefers am aufsteigendem Unterkieferast zunächst mit einer inneren Kortikotomie oberhalb des Foramen mandibulare in der anterior-posterioren Achse. Danach wird die Osteotomie am Vorderrand des aufsteigenden Unterkieferastes fortgeführt und endet knapp kranial-dorsal des Foramen mandibulare.



Abb. 5: Technik der bilateralen Split-Osteotomie mit modifizierter Technik nach Hunsuck und Epker (Hausamen et al., 2012).

Anschließend erfolgt eine Osteotomie auf der Vorderkante des aufsteigenden Unterkieferastes bis zur geplanten Position zur äußeren Kortikotomie, welche im Anschluss unter Einbeziehung der Unterkieferbasis auf Höhe des zweiten Molars durchgeführt wird. Der sagittale Split wird durch Dehnung der gebildeten Unterkiefersegmente realisiert. Nach

beidseitiger Osteotomie wird der laborgefertigte Splint eingelegt und über eine intermaxilläre Fixation (IMF) integriert. Das osteotomierte Fragment wird hiermit sicher mit dem Oberkiefer fixiert. Die gelenktragenden Segmente werden anschließend händisch in die ZKP geführt. Der so positionierte Kiefer wird mittels zweier übungsstabiler Miniosteosyntheseplatten im Bereich der neutralen Zone fixiert. Es erfolgt die Öffnung der IMF und eine Okklusionkontrolle.

1.3.2 LeFort-I-Osteotomie

Wenn im Zuge der Operationsplanung eine Oberkieferosteotomie durchgeführt werden soll, wird meist auf eine LeFort-I-Osteotomie zurückgegriffen. Beginnend werden die Crista zygomaticoalveolaris und die anteriore Kieferhöhlenwand durchtrennt (Vgl. Abb. 6a). Anschließend erfolgt die Osteotomie der pterygomaxillären Fissur (Vgl. Abb. 6b).

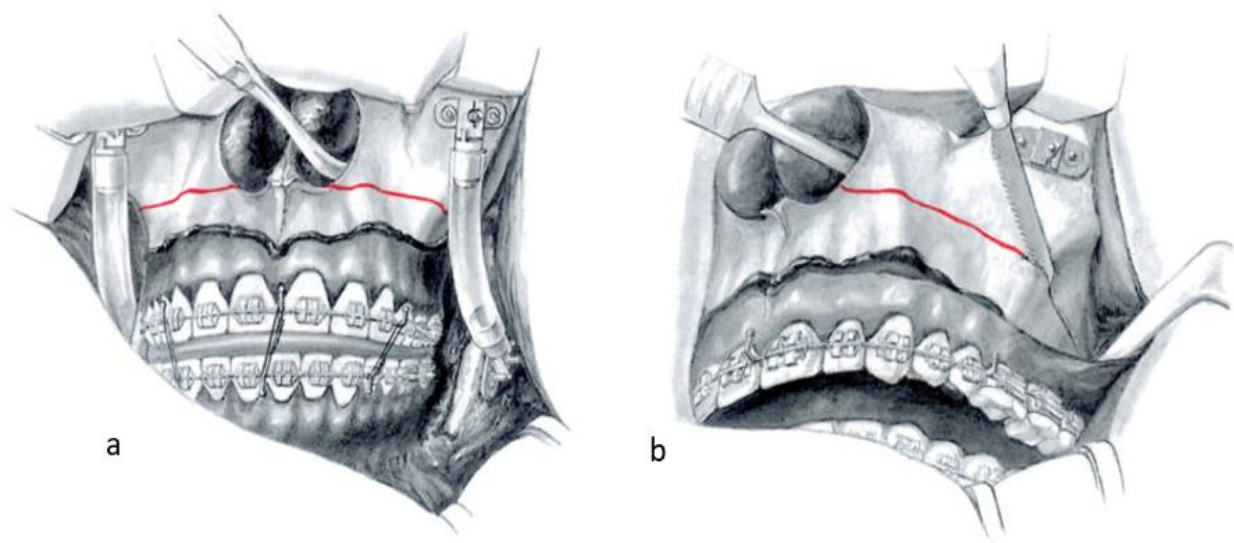


Abb. 6: Osteotomie in LeFort-I-Ebene **a:** Weichgewebspräparation mit Positionshilfen, die den Unterkiefer über einen Splint in der Zentrik fixieren **b:** Osteotomie der fazialen Kieferhöhlenwand mit oszillierender Minisäge (Hausamen et al., 2012).

Im Folgenden wird das knöcherne Nasenseptum, sowie die mediale Kieferhöhlenwand durchtrennt. Damit sind alle knöchernen Verbindungen des Oberkiefers zum Mittelgesicht, bis auf die dorsale Kieferhöhlenwand, durchtrennt (Vgl. Abb. 7a). Abschließend erfolgt die vertikale Mobilisation des Oberkiefers mittels Spreizzange, so dass der Oberkiefer vom

restlichen Mittelgesicht vollständig gelöst ist. Dieser Vorgang wird auch als „Down-fracture“ bezeichnet (Hausamen et al., 2012) und ist in Abb. 7c zu sehen.

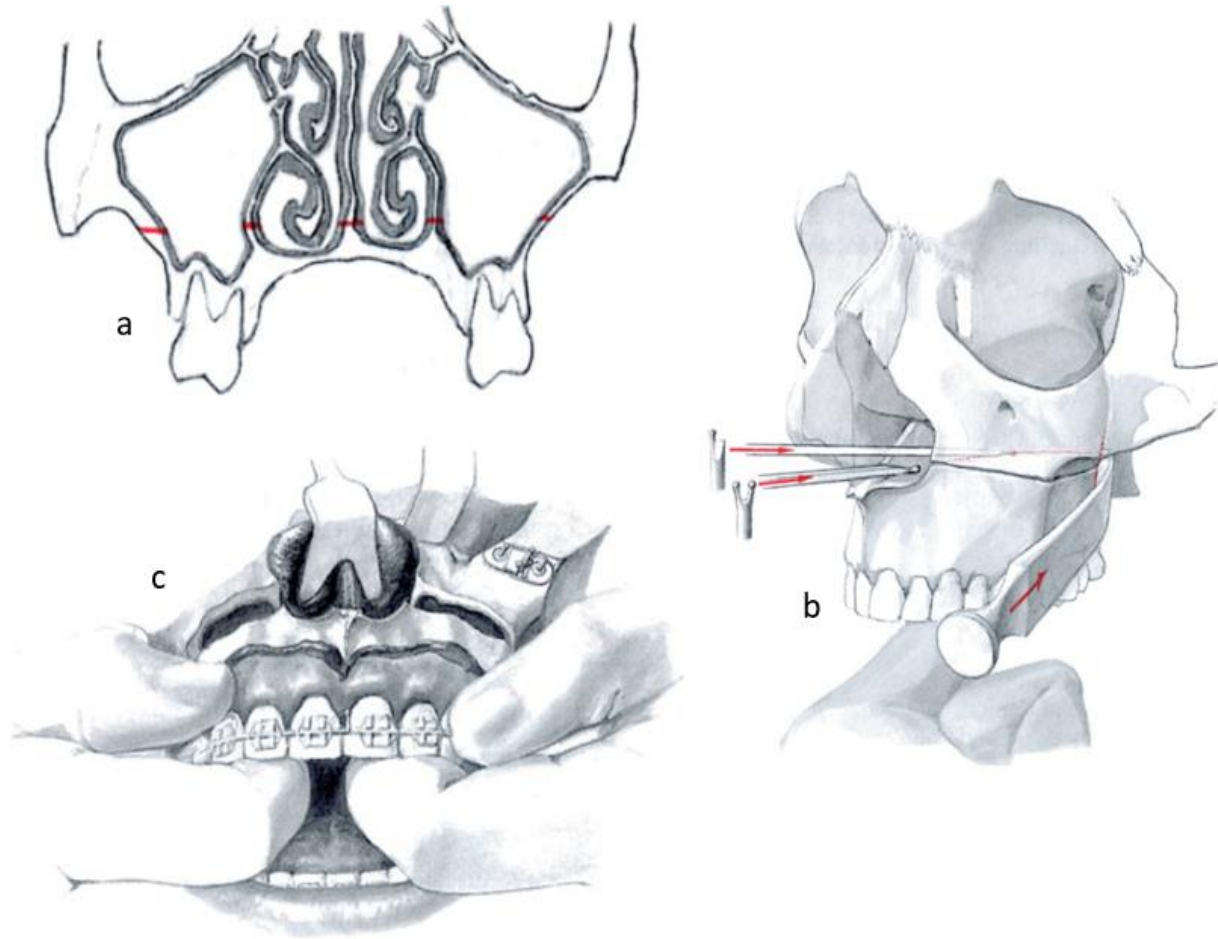


Abb. 7: Osteotomie der Kieferhöhlenwände und Mobilisation der Maxilla **a:** Verlauf der Osteotomielinie in der LeFort-I-Ebene **b:** Vervollständigung der Osteotomie mit Durchtrennung des Nasenseptums, der lateralen Nasenwandung und der pterygomaxillären Verbindung **c:** Mobilisation der Maxilla nach vollständiger Osteotomie (Down-fracture) (Hausamen et al., 2012).

Bei geplanter Anteriorverlagerung muss eine zusätzliche Mobilisierung der Maxilla in anterior-posteriorer Achse erfolgen. Ist der Oberkiefer ausreichend mobilisiert, müssen ggf. knöcherne Interferenzen entfernt werden. Bei Vorverlagerungen von mehr als 7 mm und Kaudalverlagerung sollte Knochen interponiert werden, sofern die knöchernen Segmente zu weit auseinanderliegen. Ist eine Impaktierung der Maxilla notwendig, muss an der geplanten Stelle Knochen entfernt werden. Dieser zusätzliche operative Schritt hat maßgebliche Auswirkungen auf die Operationsdauer und Blutverluste (Kretschmer et al., 2010).

Anschließend wird ein laborgefertigter Splint über eine IMF integriert und der Oberkiefer mittels Mini-Osteosyntheseplatten im Bereich der vertikalen Mittelgesichtspfeiler fixiert (Vgl. Abb. 8). Es erfolgt die Öffnung der IMF und eine Okklusionskontrolle.

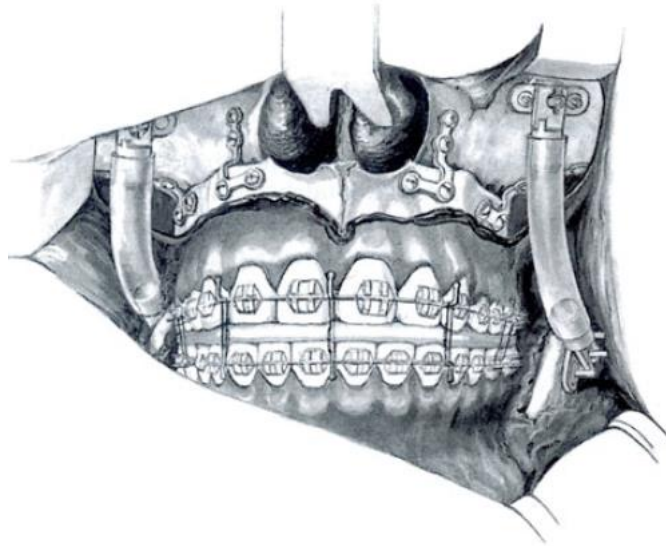


Abb. 8: Funktionsstabile Miniosteosyntheseplatten nach erfolgter LeFort-I-Osteotomie (Hausamen et al., 2012).

1.3.3 Bimaxilläre Umstellungsosteotomie

Falls die simulierten Verlagerungsstrecken gleich oder größer als die oben genannten Maxima liegen oder Veränderungen der Position der Okklusionsebene notwendig sind, reicht es nicht aus, die Operation nur in einem Kiefer durchzuführen. Es folgt dann die Planung einer bimaxillären Umstellungsosteotomie. Diese kombiniert die oben beschriebenen Techniken der Ober- und Unterkieferosteotomie. Es wird im Oberkiefer begonnen und eine Oberkieferumstellungsosteotomie durchgeführt. Im Zuge der Operationsplanung sind für dieses operative Vorgehen zwei laborgefertigte Splints bereitliegend (Vgl. Abb. 4). Der erste Splint, welcher die neue Position des Oberkiefers gegen die alte Position des Unterkiefers verschlüsselt, wird eingelegt und gegen den noch nicht operierten Unterkiefer fixiert. Nun erfolgt die Unterkieferumstellungsosteotomie. Nach vollständiger Mobilisation wird anschließend der zweite Splint eingesetzt, welcher die neue Position des Unterkiefers gegen die neue Position des Oberkiefers verschlüsselt. Dieser Splint ist zu-

gleich der Finalsplint. Der Patient muss diesen über zwei bis sechs Wochen tragen, abhängig vom Typ der durchgeführten Operation und dem postoperativen Management der Kieferorthopädie.

1.3.4 Blutentnahme und klinische Chemie

Die meisten Patienten sind jung und die geplanten dysgnathiechirurgischen Eingriffe sind ihre erste Operation. Daher muss im Vorfeld eine Blutentnahme mit Blutbild und Gerinnungsanalyse durchgeführt werden, da klinisch inapparente Gerinnungsprobleme intraoperativ zu Problemen führen können. In der Vergangenheit konnten verbesserte Operationstechniken, intraoperative Medikation, sowie topische Anwendungen mit Tranexamsäure zu einer Verringerung des Blutungsrisikos beitragen (Choi et al., 2009; Olsen et al., 2016b). Trotzdem ist bei dysgnathiechirurgischen Eingriffen immer ein nicht unerheblicher Blutverlust zu erwarten (Piñeiro-Aguilar et al., 2011). Manche Autoren empfehlen daher präoperativ die Evaluation einer autologen Bluttransfusion (Kretschmer et al., 2008). Am Universitätsklinikum Bonn erfolgt die Blutentnahme am Tag vor der Operation, sodass die Beurteilung des Patienten ausreichend präoperativ erfolgen kann.

Der Hämoglobingehalt spielt hierbei eine entscheidende Rolle. Verliert der Körper über einen kurzen Zeitraum zu viel Blut, sinkt der Hämoglobingehalt und die damit einhergehende Sauerstoffversorgung der Organe. Es kann hierdurch zu lebensbedrohlichen Schockzuständen kommen. Zusätzlich lässt ein niedriger Hämoglobingehalt auf eine Anämie oder Krankheiten schließen, die mit einer verlängerten Blutungszeit einhergehen. Der Hämoglobingehalt des Blutes wird in Gramm pro Deziliter gemessen und sollte bei Frauen über 12 g/dl und bei Männern über 14 g/dl liegen (Kohse, 2019). Werte darunter definieren eine Anämie, welche abklärungswürdig ist.

Thrombozyten spielen bei der Blutgerinnung ebenfalls eine wichtige Rolle. Bei Gewebeverletzung haften sie dem umliegenden Gewebe durch Thrombozytenadhäsion an und verschließen den Wundbereich durch Aggregation untereinander. Die normale Thrombozytenzahl liegt bei Erwachsenen zwischen 150 – 450 pro nl Blut. Ab einer Anzahl von

weniger als 150 pro nl Blut liegt eine Thrombozytopenie vor (Kohse, 2019). Je weniger Thrombozyten vorhanden sind, desto höher ist das Blutungsrisiko.

Die International Normalized Ratio (INR) beurteilt die Funktion der sekundären Hämostase und wird mit folgender Formel (Barthels und Depka Prondzinski, 2003) errechnet:

$$\text{INR} = \frac{\text{Gerinnungszeit des Patientenplasmas}}{\text{Gerinnungszeit eines Normalplasmas}}$$

Im Vergleich zum älteren Quick-Wert ist der INR zuverlässiger, sowie besser vergleichbar (Barthels und Depka Prondzinski, 2003). Der INR gibt an, wie lange die Gerinnungsdauer der einzelnen Patienten ist. Je höher der Wert, desto langsamer gerinnt das Blut und desto weniger Blutverlust ist zu erwarten. Ein normaler Wert bewegt sich um 1,0. Ein INR von 2,0 bedeutet, dass das Blut zur Gerinnung doppelt so lange braucht wie physiologischer Weise erforderlich.

Zusätzlich zu den genannten, werden weitere Gerinnungsparameter bestimmt. Dazu gehören die Thrombinzeit, die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und die Thromboplastinzeit. Ebenso werden die Werte von Fibrinogen-, Antithrombin- und D-Dimeren erhoben. Diese Faktoren sind wichtige Messgrößen in Bezug auf die plasmatische Gerinnung.

Die Thrombinzeit beschreibt die Zeit, die zur Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin benötigt wird. Bei Gefäßverletzungen intraoperativ bietet das vernetzte Fibrin eine stabilisierende Matrix und führt zu einem Wundverschluss (Barthels und Depka Prondzinski, 2003). Ist die Thrombinzeit erhöht, dauert es somit länger, bis sich vernetztes Fibrin gebildet hat. Die Gerinnungszeit verlängert sich. Das Fibrinogen hat daher eine zentrale Rolle in der Blutgerinnung. Die Normalwerte hierfür liegen zwischen 150 – 450 mg/dl (Kohse, 2019). Bei erworbenem Fibrinogenmangel, beispielsweise durch einen massiven Blutverlust, kann es bereits ab Werten von 100 mg/dl zu einer klinisch manifesten Blutungsneigung kommen. Intraoperativ sollte dieser Wert demnach nicht unterschritten werden.

Die Thromboplastinzeit ist ein Globaltest der Gerinnung und testet den extrinsischen Anteil der plasmatischen Gerinnung. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit ist ein Suchtest für Defekte des intrinsischen Gerinnungssystems. Es wird die Funktion der Gerinnungsfaktoren V, VIII, IX, X, XI und XII geprüft. Der Normwert beträgt 25 – 35 Sekunden (Kohse, 2019). Eine verlängerte aPTT zeigt eine verminderte Gerinnungsbereitschaft des Blutes und eine verlängerte Blutungszeit. Antithrombin ist ein Protein, welches die Blutgerinnung hemmt. Die Gerinnungshemmung erfolgt durch Inaktivierung einzelner Gerinnungsfaktoren, hauptsächlich Thrombin und Faktor Xa. Der D-Dimer-Wert zeigt unspezifisch eine Gerinnungsaktivität an. D-Dimere sind Spaltprodukte des Fibrins und werden daher zum Ausschluss von Thrombosen herangezogen.

Thrombelastographie-Methoden (roTEG-Analyse) werden zur Analyse der viskoelastischen Vollbluteigenschaften herangezogen und berücksichtigen das Zusammenspiel von Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren, sowie Fibrin, Blutzellen und fibrinolytischen Faktoren. Somit tragen die Thrombelastographie-Parameter einen Beitrag zu einer vollständigen und umfassenden Darstellung der Gerinnungsprozesse im Körper bei. Die Werte aus der Thrombelastographie (TEG) haben eine Vorhersagbarkeit auf intraoperative Blutungsrisiken (Madsen et al., 2012). Diese gliedern sich in drei verschiedene Messwerte. Die roTEG r-Zeit beschreibt die Latenzzeit vom Zeitpunkt der Zugabe eines Aktivators bis zum Eintritt der Gerinnselbildung. Die roTEG k-Zeit gibt die Geschwindigkeit der Gerinnselbildung an. Als letztes wird die maximale Gerinnselfestigkeit mit dem roTEG-ME-Wert gemessen. Hierdurch kann eine schwere von einer leichten Hämophilie unterschieden, sowie eine Thrombopenie oder eine erhöhte Fibrinolyse erkannt werden (Barthels und Depka Prondzinski, 2003).

1.3.5 Postoperatives Blutbild

Um postoperative Nachblutungen und unbemerkte Anämien zu detektieren, wird nach der Operation ein weiteres Blutbild angefertigt. Idealerweise erfolgt dies einen Tag nach der Operation. Ein begrenzter Abfall des Hämoglobin-Wertes sind zu erwarten. Ebenso lässt sich ein Anstieg der Leukozytenzahl durch die großen knöchernen und weichgewebigen Wundflächen und die damit verbundene Aktivierung des Immunsystems begründen.

1.4 Fragestellung

Es erfolgte die Auswertung der Patientenakten des UKBs der Jahre 2010 bis 2022. Dadurch sollte untersucht werden, welche Risikofaktoren für einen verstärkten Blutverlust bestehen und ob das Ausmaß des Hämoglobin-Abfalls der Patienten postoperativ vorhergesagt werden kann. Ziel war die Möglichkeit zu schaffen, Patienten einer Risikostratifizierung zuzuführen, mit der das individuelle Blutungsrisiko präoperativ beurteilt werden kann.

2. Material und Methoden

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten aller Patienten analysiert, die sich zwischen 2010 und 2022 einer bimaxillären dysgnathiechirurgischen Operation am Universitätsklinikum Bonn unterzogen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Bonn (Aktenzeichen: 052/22) genehmigt.

2.1 Datenakquise

Für diese retrospektive Studie wurde eine Liste aller Patienten erstellt, bei denen ein dysgnathiechirurgischer Eingriff durchgeführt wurde. Die Liste enthielt die Fallnummer des Eingriffs. Es wurden alle volljährigen Patienten (mindestens 18 Jahre alt) aufgenommen, bei denen zum Zeitpunkt der Operation eine präoperative Gerinnungsanalyse durchgeführt wurde. Im Krankenhaus-Archivierungssystem des Universitätsklinikums Bonn OR-BIS (Dedalus HealthCare GmbH, Bonn, Deutschland) wurden die digitalen Patientenakten ausgewertet. Es konnte Einsicht in alle relevanten Arztbriefe, Operationsprotokolle, prä- und postoperativen Blutbilder sowie alle Befunde des Gerinnungslabors und das anästhesiologischen Operationsprotokoll genommen werden. Die Extraktion eingescannter Befunde wurde mithilfe von HYDMedia (Dedalus HealthCare GmbH, Bonn, Deutschland) durchgeführt.

2.1.1 Tabellenerstellung

Für die Datenakquise wurde eine Excel-Tabelle (Microsoft®, Albuquerque, New Mexico, Vereinigte Staaten) angelegt. Dort wurden im Vorfeld alle potentiellen Patienten für die Aktenauswertung vorselektiert. Insgesamt wurden 1178 Aktenfälle identifiziert. Folgende Daten wurden für die Patientencharakterisierung festgehalten: Name und Vorname des Patienten, Geschlecht, Geburtsdatum, Alter sowie die Fallnummer. Folgende Daten wurden aus den Akten extrahiert: Angle-Klassifizierung, Art der Operation (chirurgisch-unterstützte Gaumennahterweiterung, isolierte Oberkiefer- oder Unterkieferverlagerung, bimaxilläre Umstellungsosteotomie), ggf. stattgefundene Beckenkammaugmentation (BKA),

Schnitt-Naht-Zeit [min] und die Verlagerungsstrecken [mm]. Vorverlagerungen wurden mit positiven Werten [mm], Rückverlagerungen mit negativen Werten [mm] gespeichert. Mittellinienverschiebungen des Ober- und Unterkiefers nach rechts erhielten positive Werte [mm], nach links bekamen negative Werte [mm]. Verlagerungen in der Vertikalen wurden nach kranial mit positiven Werten [mm] und nach kaudal mit negativen Werten [mm] aufgenommen. Diese Vertikalverlagerungen wurden für Ober- und Unterkiefer weiter differenziert, jeweils für die rechte und linke Seite des Kiefers. Präoperativ und postoperativ wurden jeweils Leukozytenanzahl [$10^9/l$], Thrombozytenanzahl [G/l], Hämoglobin- [g/dl] und Hämatokritkonzentration [%] erfasst. Der Tag der postoperativen Blutentnahme [Tage] wurde ebenfalls festgehalten. Die Daten des Gerinnungslabors umfassten folgende Parameter: Quickwert [%], INR, roTEG r-Zeit [min], roTEG k-Zeit [min], roTEG ME, aPTT [sek], Thrombinzeit [sek], Thromboplastinzeit [sek], Reptilasezeit [sek], Fibrinogen [mg/dl], Antithrombin [%] und D-Dimere [mg/l]. Der intraoperative Blutverlust [ml] wurde ebenfalls in der Tabelle aufgenommen.

2.1.2 Digitale Datenextrahierung

Die Patientenhistorie wurde in ORBIS (Dedalus HealthCare GmbH, Bonn, Deutschland) über den „Stationsbereich“ dargestellt. Mithilfe der Patientensuche konnte die Fallnummer eingegeben und die Krankengeschichte geöffnet werden. Über den Aktenteil „Operationen“ wurden alle Operationen der Patienten übersichtlich dargestellt, sodass dort mit der bereits bekannten Fallnummer die dazugehörige Operation identifiziert werden konnte. Hierüber wurde das Operationsprotokoll geöffnet. Über den Reiter „Team/Zeiten“ konnte die Operationsdauer entnommen werden. Es wurde der Zeitraum zwischen dem ersten Schnitt und der letzten Naht in Minuten errechnet. Eine ggf. stattgefundene Beckenkamm-Knochenaugmentation konnte über den Reiter „Eingriffe“ erfasst werden. In der „Krankengeschichte“ wurden zugehörige Arztbriefe analysiert. Darin konnte die Angle-Klassifizierungen und die Art des dysgnathiechirurgischen Eingriffs erfasst werden. Weitere wichtige Informationen wurden im Bereich „Freitext“ formuliert. Die intraoperativen Verlagerungsstrecken wurden detailliert im Operationsbericht oder im Arztbrief beschrieben und in Millimetern angegeben. Die Ergebnisse der Blutentnahme konnte mit dem Auswählen von

„Gerinnungslabor“ geöffnet werden. Folgende Parameter wurden dargestellt: präoperative Thrombozytenzahl, Leukozytenanzahl, roTEG-r-Zeit, roTEG-k-Zeit, roTEG-ME-Zeit, QuickTest, Thromboplastinzeit, INR, Thrombinzeit, aPTT, Fibrinogen, Antithrombin, Reptilasezeit, D-Dimere, Hämoglobin- und Hämatokritwerte. Um das postoperative Intervall [Tage] zwischen Operationsdatum und Zeitpunkt der Blutentnahme nach der Operation zu berechnen, wurde über „Labor Kumulativbefund“ der Zeitraum dargestellt. Es konnte mithilfe des Operationsdatums das postoperative Intervall und die postoperativen Parameter erfasst werden. Diese waren folgende: Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, Hämoglobin- und Hämatokritwerte. Der intraoperative Blutverlust konnte mittels HYDMedia (Dedalus HealthCare GmbH, Bonn, Deutschland) erfolgen. Nach Öffnen des Programms wurde über den Bereich „Patientensuche“ die Fallnummer eingegeben und der Fall geöffnet. Unter „Zusatzinfos“ konnte nun unter dem vierten Reiter „OP- und Anästhesie“ das digitalisierte Anästhesieprotokoll eingesehen werden. Im Protokoll wurde bei „Maßnahmen/Monitoring“ der intraoperative Blutverlust dokumentiert. Falls im Zuge der Datenakquise einzelne oder mehrere Parameter fehlten, wurden diese Felder in der Tabelle mit einem „X“ gefüllt. Bei nicht ausreichender Dokumentation des Patientenfalles oder fälschlich doppeltem Eintrag in der vorab erstellten Liste des UKBs wurde die Fallnummer nicht in den Datenpool mitaufgenommen. Dieser belief sich am Ende auf 663 Patientenfälle. Nach Ausschluss aller Patientenfälle, die fehlende Messwerte enthielten und Einschränkung der Operationstypen auf bignathe Maßnahmen verblieben 120 vollständige Patientenfälle. 24 weitere Fälle wurden trotz Fehlens einzelner Messwerte zusätzlich in die Analyse mitaufgenommen, sodass der zu untersuchende Datenpool 144 Patientenfälle umfasste.

2.1.3 Messmethode der Parameter

Für das Ermitteln der Gerinnungsparameter sind unterschiedliche Messmethoden zum Einsatz gekommen. Diese wurden durch das Gerinnungslabor des UKBs durchgeführt. Folgende Parameter sind mit Ethylendiamintetraessigsäure-antikoaguliertem Vollblut bestimmt worden: Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl, Hämoglobin und Hämatokrit. Fol-

gende Parameter wurden mit Citrat-antikoaguliertem Vollblut bestimmt: roTEG r-Zeit, roTEG k-Zeit, roTEG ME, Quick-Test, Thromboplastinzeit, INR, aPTT, Thrombinzeit, Reptilasezeit, Fibrinogen, Antithrombin, D-Dimere. Die Thrombozytenzahl wurde mittels elektrischen Widerstands bestimmt. Für die Parameter der Thrombelastographie wurde die Probe in ein Messgefäß überführt, in das nach Zugabe von Calciumchlorid ein beweglicher Messstift getaucht wurde. Das Messgefäß rotierte diskontinuierlich um seine Längsachse. Sofern der Gerinnungsprozess einsetzte, wurde die Rotation des Gefäßes auf den Messstift übertragen und konnte registriert werden. Diese Registrierung erfolgte im Thrombelastogramm elektronisch. Koagulometrische Messungen lieferten Werte für Quick-Test und Thromboplastinzeit. Die aPTT wurde durch Ausbildung eines messbaren Fibringerinnsels gemessen. Hierbei wird durch Inkubation des Testplasmas mit oberflächenaktiven Substanzen eine Aktivierung der Kontaktfaktoren ausgelöst, sodass es nach Zugabe von Calciumchlorid zur Thrombinbildung mit nachfolgender Ausbildung eines Fibringerinnsels kam. Die Thrombinzeit wird gemessen, indem nach Zugabe von gereinigtem Thrombin die Probe zur Fibrinbildung angeregt wird. Nach kurzer Zeit kommt es zur Bildung eines messbaren Fibringerinnsels. Die Reptilasezeit wird ebenfalls durch die messbare Ausbildung eines Fibringerinnsels bestimmt. Hier wird zur Probe ein Reptilasereagenz hinzugefügt. Fibrinogenkonzentrationen wurden auf gleiche Art gemessen, nachdem der Plasmaprobe Thrombin in hoher Konzentration zugesetzt worden war. Der INR wurde berechnet. Antithrombin wurde mit einem Enzyminhibitionstest gemessen. Mithilfe des „latex enhanced immunoassy“-Test wurden die D-Dimere bestimmt. Die Leukozytenzahl wurde optoelektronisch und Hämoglobin photometrisch gemessen. Die Hämatokrit-Werte wurden mittels kumulativer Impulshöhensummierung bestimmt. Der intraoperative Blutverlust wurde nach Beendigung der letzten Naht approximativ durch die behandelnden Anästhesisten ermittelt. Hierzu wurde vom Absaugvolumen des Saugers die Menge der benutzten Spüllösung abgezogen. Der Anästhesist musste zusätzlich die ungefähre Menge Blut in den OP-Tüchern, im OP-Feld und auf dem Boden visuell abschätzen und mit einkalkulieren.

2.2 Datenanalyse

Um einen homogenen Datenpool zu generieren, wurde sich in dieser Datenanalyse auf jene Patientenfälle konzentriert, in denen eine bimaxilläre Umstellungsosteotomie durchgeführt wurde. Diese stellten im Datenpool die größte Gruppe dar. Die meist fehlenden Daten über den intraoperativen Blutverlust führten dazu, dass dieser Parameter aus der Analyse ausgeschlossen wurde. Die Hämatokrit-Werte wurden ausgeschlossen, da diese mit den bereits vorhandenen Hämoglobinwerten keinen Mehrwert für die Analyse darstellten. Vielmehr wurde der Abfall des Hämoglobinwertes perioperativ als zentraler Fokus dieser Untersuchung ausgewählt, da dieser den intraoperativen Blutverlust indirekt widerspiegelt. Die Werte des Quicktests wurden nicht berücksichtigt, da hier im Vergleich die INR-Werte zuverlässiger, sowie besser vergleichbar sind (Barthels und Depka Prondzinski, 2003). Auf eine Miteinbeziehung der Verlagerungsstrecken und Rotationen konnte ebenfalls verzichtet werden. Diese zusätzlichen Daten wurden mit einer geringen Relevanz in Bezug auf den zu erwartenden Blutungsverlust bewertet. Zusätzlich wiesen diese Parameter eine stark lückenhafte Dokumentation auf, welche zu einem inhomogenen Datenpool geführt hätte. Zusammenfassend wurden folgende Daten für die Analyse berücksichtigt: Hämoglobin-Differenz prä- und postoperativ, Alter, Operationsdauer, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, roTEG r-Zeit, roTEG k-Zeit, roTEG ME, Geschlecht, Angle-Klasse, BKA, Thromboplastinzeit, INR, aPTT, Thrombinzeit, Reptilasezeit, Fibrinogen, Antithrombin und D-Dimere.

2.2.1 Lage- und Streuungsmaß

Abbildungen zehn bis einschließlich 14 enthalten Gleichungen, durch die die Maßzahlen berechnet werden konnten. Die deskriptive Statistik und die anschließende Regressionsanalyse wurde mithilfe der Entwicklungsumgebung „RStudio“ (Posit PBC, open-source software) durchgeführt. Für die Mittelwertbestimmung wurden alle Werte der jeweiligen Parameter zusammengerechnet und durch die Gesamtanzahl der Fälle dividiert:

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n}$$

Hierbei steht $\bar{x}$ für das arithmetische Mittel, x_n für die einzelnen Messungen des Parameters und n für die Gesamtanzahl der Messungen (nach Fahrmeir et al., 2016). Das Streuungsmaß zum Mittelwert wurde mit der Standardabweichung definiert und ist mit folgender Gleichung (Fahrmeir et al., 2016) errechnet worden:

$$\tilde{s}^2 = \frac{1}{n} [(x_1 - \bar{x})^2 + \dots + (x_n - \bar{x})^2]$$

Hierbei steht $\tilde{s}$ für die Standardabweichung, $\bar{x}$ für den Mittelwert, x_n für den n -ten Messwert und x für die Gesamtanzahl der Messungen. Der Mittelwert wird durch Extremwerte stark beeinflusst. Wenn einzelne Werte der Stichprobe stark erhöht oder erniedrigt sind, können diese den Mittelwert deutlich verschieben. Daher wurde zusätzlich der Median mit zwei weiteren Gleichungen bestimmt. Im Falle einer ungeraden Stichprobenzahl wurde die folgende Gleichung (Fahrmeir et al., 2016) verwendet:

$$x_{\text{med}} = x_{\left(\frac{n+1}{2}\right)}$$

Bei gerader Stichprobenanzahl musste eine andere Gleichung (Fahrmeir et al., 2016) benutzt werden:

$$x_{\text{med}} = \frac{1}{2} (x_{(n/2)} + x_{(n/2+1)})$$

Für die zwei genannten Gleichungen zur Medianbestimmung steht x_{med} für den Medianwert, x für die Position des Wertes, der den Median angibt und n für die Anzahl der Messungen.

2.2.2 Univariable Regressionsanalyse

Anschließend wurde pro unabhängige Variable ein lineares Regressionsmodell auf die Daten angewendet. Hierbei stand im Vordergrund die Richtung der Korrelation zu bestimmen. Da der intraoperative Blutverlust im Vorfeld ausgeschlossen wurde, musste als ab-

hängige Variable die Differenz zwischen der präoperativen und postoperativen Hämoglobinkonzentration (Hb-Diff) gewählt werden. Diese Differenz präsentierte den relativen Blutverlust. Es wurden alle unabhängigen Variablen auf eine Korrelation zu Hb-Diff geprüft. Eine Regressionsgleichung nach Fahrmeir et al. (2009) wurde zur Berechnung aller Modelle verwendet:

$$y = x\beta + \varepsilon$$

Hierbei steht y für die abhängige Variable Hb-Diff, β für den Koeffizient der unabhängigen Variablen x und ε für den zufälligen Fehlerterm. Potentielle Einflussfaktoren konnten so vorab identifiziert werden. Die anschließende graphische Darstellung erfolgte mit „Prism 10“ (GraphPad Software, Inc., San Diego, Vereinigte Staaten).

2.2.3 Imputationsverfahren und multivariables Regressionsmodell

Da das komplexe Blutgerinnungssystem nicht nur von einzelnen Parametern charakterisiert wird, musste das Regressionsmodell erweitert werden. Hierzu schien nur eine multivariable Regressionsanalyse angemessen. Diese berücksichtigte ebenfalls die Korrelationen zwischen den einzelnen Parametern. In diesem multivariablen Modell wurden alle Patienten mit mindestens einem fehlenden Wert in einem der Parameter ausgeschlossen. Hierdurch wurde die Stichprobenanzahl zu gering für die Schätzung. Daher musste vorab ein Imputationsverfahren angewendet werden. Der nicht ausreichende Datenpool wurde mithilfe multipler Imputation mit dem R-Paket mice (<https://cran.r-project.org/web/packages/mice/index.html>) vervollständigt. Die Berechnung dieser Werte erfolgte 100-mal. Hiernach musste für die Vorhersage die relevanteste Kombination der Parameter gefunden werden. Als letzter Schritt fand daher eine weitere Optimierung statt. Hierfür wurde eine LASSO-Strafe für das Regressionsmodell ausgewählt. Der Name steht für „Least Absolute Shrinkage and Selection Operator“ (LASSO). Diese statistische Methode wurde verwendet, da sie relevante Variablen in einem Modell identifiziert und gleichzeitig überflüssige Variablen eliminiert. Die LASSO-Regression wurde auf alle imputierten Datensätze angewendet und anschließend wurden durch Mehrheitsentscheidung die relevantesten Faktoren für die finale Regressionsanalyse bestimmt. Die multivariable Regressionsanalyse mit

LASSO-Strafe, sowie das Imputationsverfahren wurde aufgrund der Komplexität durch das Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie des UKBs durchgeführt.

3. Ergebnisse

Die Studie umfasste eine Analyse von 288 Patienten, die sich zwischen 2010 und 2022 einer bimaxillären Umstellungsosteotomie am Universitätsklinikum Bonn unterzogen. Hierfür lagen 120 vollständige Datensätze vor. 24 weitere Fälle enthielten fehlende Messungen in den unabhängigen Variablen waren nicht ausreichend dokumentiert, wurden aber in die Analyse mit aufgenommen, um eine größere Fallzahl zu generieren. Folglich bildeten 144 Patientenfälle die Kohorte für diese Untersuchung. Als Ergebnisvariable wurde die Differenz zwischen der präoperativen und postoperativen Hämoglobinkonzentration (Hb-Diff) gewählt. Der intraoperative Blutverlust musste aufgrund des häufigen Fehlens in den Daten aus der Analyse genommen werden. Daher wurde der Blutverlust als Abfall der Hämoglobinkonzentration dargestellt. Alle übrigen Parameter wurden als potenzielle Einflussfaktoren bewertet. Fehlende Werte bei den Einflussfaktoren wurden bei allen Patienten durch mehrfache Imputation statistisch ausgeglichen. Ausgeschlossen wurden hierbei jene Patientenfälle, bei denen die Ergebnisvariable (Hb-Diff) nicht vorhanden war. Demographisch umfasste der Patientenpool 64 Männer und 80 Frauen. Die Verteilung der Angle-Klassifikation war wie folgt: eine Klasse I Verzahnung hatten neun Patienten, eine Klasse II Verzahnung 30 Patienten und eine Klasse III Verzahnung 103 Patienten. Darüber hinaus musste in 40 Fällen eine Beckenkammaugmentation durchgeführt werden (Tab. 1).

Tab. 1: Geschlechterverteilung, Angle-Klassifizierung und Beckenkammaugmentation

Geschlecht	männlich = 64 (44,4 %)	weiblich = 80 (55,6 %)	
Beckenkammaugmentation	ja = 40 (27,8 %)	nein = 104 (72,2 %)	
Angle-Klasse	Klasse I = 9 (6,3 %)	Klasse II = 30 (20,8 %)	Klasse III = 103 (71,5 %)

Die Analyse aller Variablen zeigte einen größtenteils symmetrisch verteilten Datenpool. Die deskriptiven Ergebnisse einzelner Parameter sind graphisch in Boxplots (Abb. 9 - 13) dargestellt. Diese Parameter wiesen alle eine signifikante Korrelation zur Ergebnisvariablen Hb-Diff auf. Abb. 9 zeigt die Verteilung der Werte für Hb-Diff. Hierbei ist im Boxplot-Diagramm eine symmetrische Verteilung sowie eine große Streuung der Daten zu sehen. Das Q-Q-Diagramm zeigt ebenfalls, dass die Verteilung nicht gegen die Normalverteilungsannahme der Regressionsmodelle spricht. In Abb. 10 sind die Parameter der Thrombelastographie abgebildet. Sie weisen eine rechtsschiefe Verteilung sowie eine hohe Varianz auf. Die Mittelwerte wichen von den Medianwerten kaum ab (Tab. 2). Abb. 11 zeigt ein Boxplot-Diagramm für die INR- Werte und die Operationsdauer. Die INR Werte zeigen wenig Varianz. Der Medianwert stimmt mit dem ersten Quartil überein. Daher hatten viele Patienten einen INR von 1,0. Die Werte der Operationsdauer zeigen hohe Standardabweichungen (Tab. 2) und weisen eine rechtsschiefe Verteilung (Abb. 11) auf.

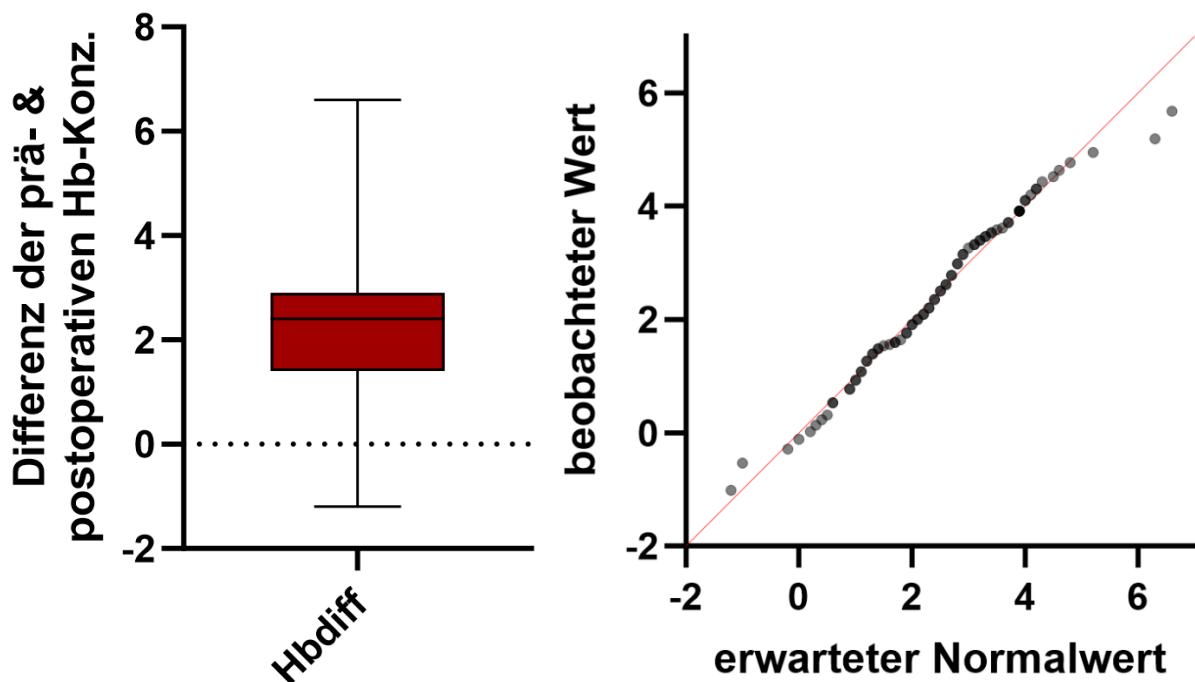


Abb. 9: Boxplot-Diagramm und Q-Q-Diagramm für die Hb-Diff, linkes Diagramm: Medianwerte und Interquartilsabstand (IQA), auf der y-Achse ist Differenz der prä- und postoperativen Hämoglobinkonzentration abgebildet, rechtes Diagramm: Prüfung der Hb-Diff-Werte auf Normalverteilung, der erwartete Normalwert (x-Achse) ist gegen den beobachteten Wert (y-Achse) dargestellt.

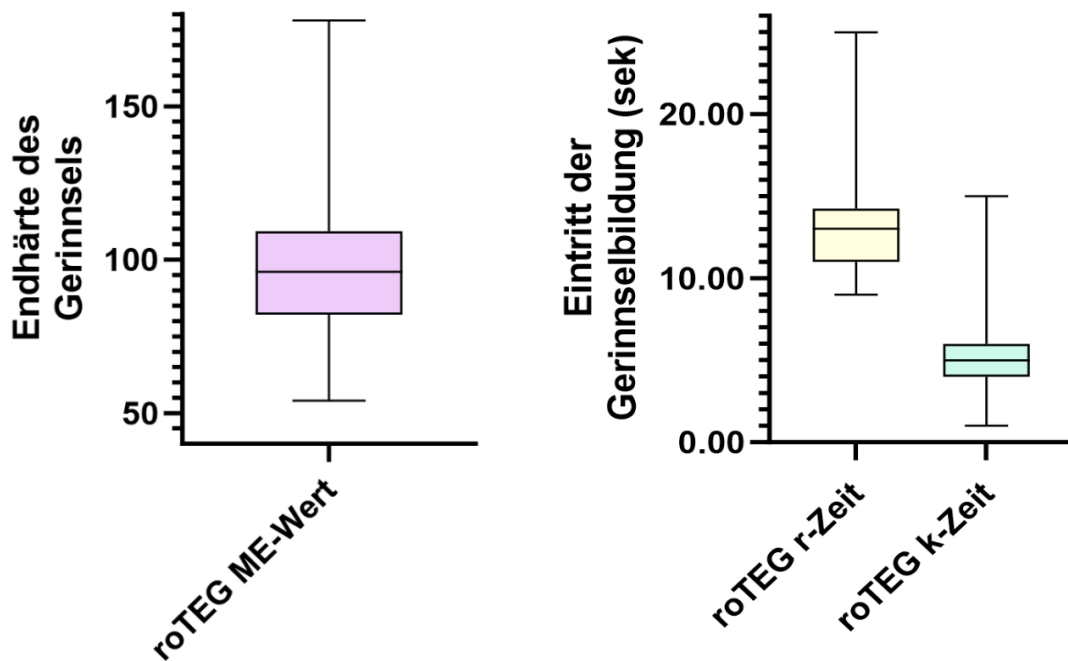


Abb. 10: Boxplot-Diagramm für die roTEG-Parameter über Medianwerte und Interquartilsabstand (IQA), auf den y-Achsen sind die Endhärte des Gerinnsels für den roTEG ME-Wert sowie der Eintritt der Gerinnselbildung in Sekunden für roTEG r- und k-Zeiten abgebildet.

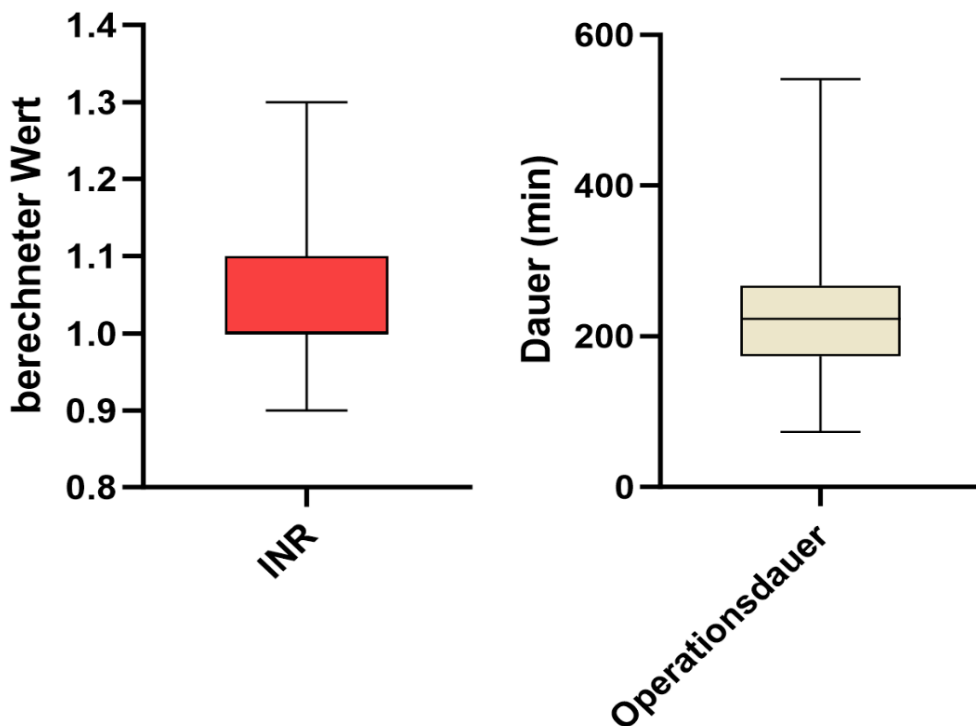


Abb. 11: Boxplot-Diagramm für INR und Operationsdauer über Medianwerte und IQA, auf den y-Achsen ist für den INR der berechnete Wert abgebildet sowie die Dauer für die Operationsdauer.

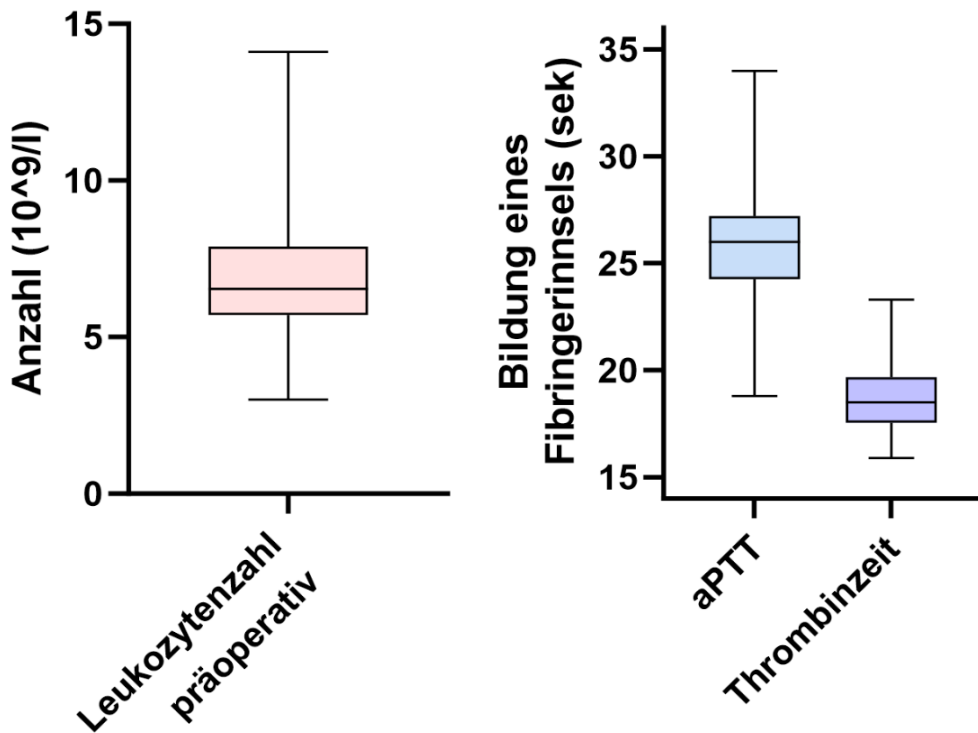


Abb. 12: Boxplot-Diagramm für Leukozytenzahl, aPTT und Thrombinzeit über Medianwerte und IQA, auf den y-Achsen ist die Anzahl der Leukozytenzahl sowie die Bildung eines Fibringerinnsels in Sekunden für die aPTT und Thrombinzeit.

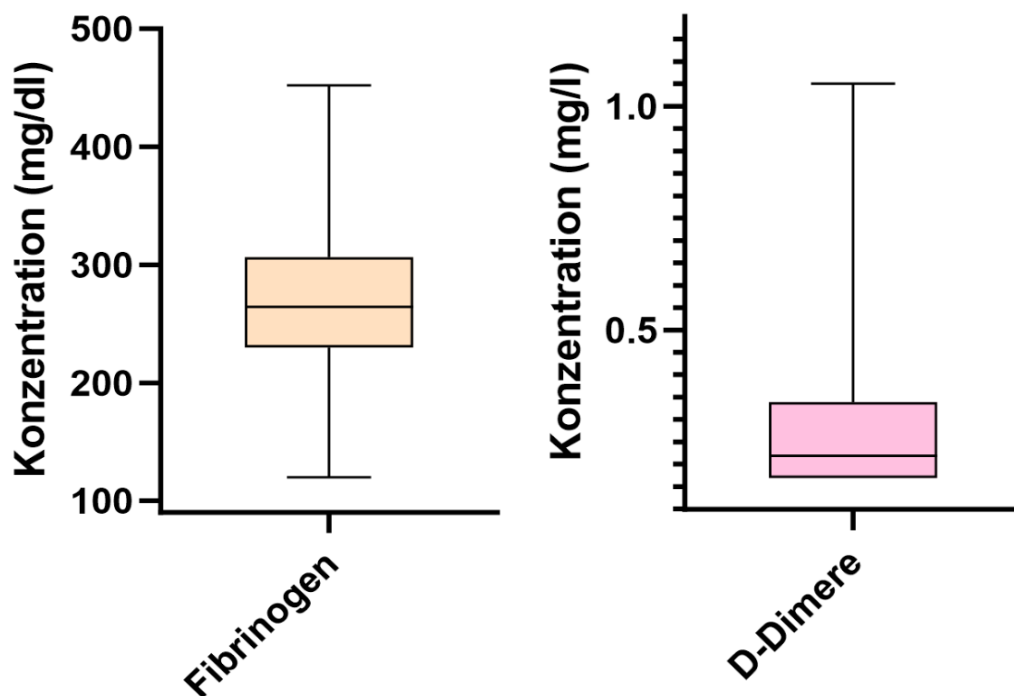


Abb. 13: Boxplot-Diagramm für Fibrinogen- und D-Dimer-Werte über Medianwerte und IQA, auf den y-Achsen ist die Konzentration mit mg/dl für Fibrinogen und die Konzentration mit mg/l für D-Dimere abgebildet.

Tab. 2: Lage- und Streuungsmaße

	Mittelwert (SD)	Median (min – max)	IQA (Q1 – Q3)
HB-Diff	2,33 (1,24)	2,40 [-1,20 – 6,60]	1,50 [1,40 – 2,90]
Alter	24,9 (7,07)	22,5 [16,0 – 55,0]	7,0 [20,0 – 27,0]
Operationsdauer (min)	226 (64,0)	223 [73,0 – 541]	93,0 [174 – 267]
Leukozytenzahl präOP (10⁹/l)	6,87 (1,83)	6,54 [3,01 – 14,1]	2,16 [5,71 – 7,86]
Thrombozytenzahl präOP (G/l)	254 (60,7)	242 [108 – 472]	79,5 [211 – 290]
roTEG r-Zeit (sek)	13,2 (2,70)	13,0 [9,0 – 25,0]	2,75 [11,3 – 14,0]
roTEG k-Zeit (sek)	5,0 (1,94)	5,0 [1,0 – 15,0]	2,0 [4,0 – 6,0]
roTEG ME-Wert	96,8 (22,9)	96,0 [54,0 – 178]	26,0 [82,0 – 108]
Thromboplastinzeit (sek)	9,46 (7,99)	8,70 [7,10 – 98,0]	0,975 [8,23 – 9,20]
International Normalized Ratio	1,02 (0,08)	1,0 [0,90 – 1,30]	0,10 [1,00 – 1,10]
aPTT (sek)	25,9 (2,40)	26,0 [18,8 – 34,0]	2,85 [24,3 – 27,2]
Thrombinzeit (sek)	18,7 (1,48)	18,5 [15,9 – 23,3]	1,98 [17,7 – 19,6]
Reptilasezeit (sek)	16,7 (0,965)	16,6 [13,8 – 19,7]	1,40 [15,9 – 17,3]
Fibrinogen (mg/dl)	271 (61,6)	265 [120 – 452]	75,5 [230 – 306]
Antithrombin (%)	98,9 (13,2)	100 [11,0 – 127]	14,0 [92,0 – 106]
D-Dimere (mg/l)	0,283 (0,166)	0,22 [0,17 – 1,05]	0,168 [0,17 – 0,34]

SD: Standardabweichung des Mittelwertes, IQA: Interquartilsabstand, Q1: erstes Quartil des Medians, Q3: drittes Quartil des Medians, Hb-Diff: Differenz der prä- und post-operativen Hämoglobinkonzentration, präOP: präoperativ, roTEG: Werte der Thrombelastographie, aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit

Abb. 12 beschreibt die Verteilung der Werte von der präoperativen Leukozytenzahl, den aPTT- Werten sowie jenen der Thrombinzeit. Letztere weisen eine rechtsschiefe Verteilung auf. aPTT- und Leukozytenzahl-Werte zeigen eine symmetrische Verteilung. Abb. 13 stellt die Verteilung der Medianwerte von Fibrinogen und D-Dimere dar. Hier sind hohe Standardabweichung festzustellen (Tab. 2). Ebenso ist durch hohe Extremwerte eine große Varianz zu beobachten. Die D-Dimer-Werte weisen zudem eine stark rechtsschiefe Verteilung auf. 75 Prozent der Werte sind zwischen 0,17 und 0,34 mg/l dokumentiert. Die Fibrinogen-Werte zeigen eine symmetrische Verteilung. Weiterhin weisen folgende Parameter eine hohe Varianz auf: präoperative Thrombozytenanzahl, Antithrombin, Thromboplastinzeit sowie Alter. Eine linkschiefe Verteilung weist Antithrombin auf. Hier waren extrem niedrige Werte für eine asymmetrische Verteilung verantwortlich. Rechtsschiefe Verteilungen sind bei den Werten von der Thromboplastinzeit und des Alters zu sehen (Tab. 2).

Bei der univariablen Regressionsanalyse wurden einige signifikante Korrelationen zwischen den unabhängigen Variablen und der abhängigen Variablen (HB-Diff) festgestellt. Die Ergebnisse sind in Tab. 3 zusammengefasst. Eine positive Korrelation wurde einem positiven Effekt auf den Blutungsverlust zugeordnet. Das Blutungsrisiko sinkt. Im Gegensatz dazu wurden negative Korrelationen mit einem ansteigenden Blutungsrisiko gleichgesetzt. Es zeigten sich hohe ($p \leq 0,005$) positive Korrelationen bei Fibrinogenwerten ($p < 0,001$), roTEG ME-Werten ($p = 0,004$), sowie dem Geschlecht ($p=0,002$). Hierbei hatte das weibliche Geschlecht einen positiven Effekt auf das Blutungsrisiko. Frauen weisen daher ein geringeres Blutungsrisiko auf. Umgekehrt zeigten Parameter wie roTEG r-Zeit ($p = 0,002$), INR ($p < 0,001$), aPTT ($p = 0,005$) und Thrombinzeit ($p < 0,001$) hohe negative Korrelationen. Keine Korrelation zeigten folgende Parameter: Alter, Thrombozytenzahl, Antithrombin, alle Angle-Klassen, sowie Thromboplastin- und Reptilasezeit. Aufgrund der vermehrt unvollständigen Dokumentation hatten einige Parameter fehlende Einträge. Häufiges Fehlen (≥ 18) wurde bei folgenden Werten erfasst: roTEG k-Zeit, roTEG r-Zeit, roTEG ME, Fibrinogen, Antithrombin, D-Dimere, sowie Thromboplastin- und Reptilasezeit (Tab. 3). In Tab. 4 sind die geschätzten Regressionskoeffizienten und zugehörigen 95 Prozent Wald-Konfidenzintervalle aufgeführt, nachdem der unvollständige Datensatz durch Imputation vervollständigt wurde.

Tab. 3: Ergebnis der linearen Regressionsanalyse

	fehlende Werte (Anteil an Gesamtmes- sungen des Parameters)	Korrelation & p-Wert (univariabel)
Hb-Diff	0 (0 %)	–
Alter	0 (0 %)	positiv; p = 0,350
Operationsdauer	3 (2,1 %)	negativ; p = 0,021
präoperative Leukozytenzahl	0 (0 %)	positiv; p = 0,009
präoperative Thrombozytenzahl	0 (0 %)	positiv; p = 0,054
roTEG r-Zeit	22 (15,3 %)	negativ; p = 0,002
roTEG k-Zeit	22 (15,3 %)	negativ; p = 0,006
roTEG ME-Werte	22 (15,3 %)	positiv; p = 0,004
Thromboplastinzeit	18 (12,5 %)	negativ; p = 0,062
INR	2 (1,4 %)	negativ; p < 0,001
aPTT	2 (1,4%)	negativ; p = 0,005
Thrombinzeit	16 (11,1 %)	negativ; p < 0,001
Reptilasezeit	19 (13,2 %)	negativ; p = 0,155
Fibrinogen	18 (12,5 %)	positiv; p < 0,001
Antithrombin	19 (13,2 %)	positiv; p = 0,474
D-Dimere	18 (12,5 %)	positiv; p = 0,002
Geschlecht	0 (0 %)	positiv; p = 0,002
BKA	0 (0 %)	negativ; p = 0,037
Angle-Klasse	2 (1,4 %)	Klasse II positiv; p = 0,556 Klasse III positiv; p = 0,867

Hb-Diff: Differenz der prä- und postoperativen Hämoglobinkonzentration, roTEG: Werte der Thrombelastographie, INR: International Normalized Ratio, aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, BKA: Beckenkammaugmentation

Die LASSO-Regression wählte die folgenden Risikofaktoren in mehr als 60 Prozent der unterstellten Datensätze aus: INR, Thrombinzeit und Fibrinogen. Alle anderen Variablen hatten Selektionsraten von weniger als 40 Prozent. Mit den hiermit selektierten Parametern kann der zu erwartende Abfall der Hämoglobinkonzentration geschätzt werden. Steigt beispielsweise der Wert des INRs um 1,0, so steigt die Änderung der Hb-Diff um 2,779 im Mittel (Tab. 4). Bei Patienten mit höheren INR-Werten werden demnach höhere Blutverluste zu erwarten sein. Durch die LASSO-Strafe ist die Kombination der Werte in Tab. 4 ausgewählt worden. Hiermit ist die Richtung der klinischen Effektstärke berücksichtigt und hat daher die beste Vorhersagegüte.

Tab. 4: Regressionskoeffizienten nach multivariabler LASSO-Regression

	Effekt (95 % - Konfidenzintervall)
International Normalized Ratio	2,779 (0,266, 5,291)
Thrombinzeit	0,224 (0,073, 0,376)
Fibrinogen	-0,001 (-0,005, 0,003)

4. Diskussion

Dysgnathiechirurgische Eingriffe haben das Potenzial eines erheblichen intraoperativen Blutverlustes (IOB) und erfordern daher eine sorgfältige präoperative Risikobewertung (Panula et al., 2001). Bei einigen Patienten können die auftretenden Blutungen ausgeprägt und schwer zu kontrollieren sein. Dies ist insgesamt allerdings als seltene Komplikation zu werten (Suzen et al., 2021). Eine präoperative Bewertung der hämostatischen Parameter ist dennoch eine gängige und empfohlene Praxis (Ziegler et al. 2008). So können Beeinträchtigungen der Hämostase der Patienten detektiert werden, welche ansonsten zu einem hohen intra- und postoperativen Blutverlust führen können.

Die vorliegende Studie versuchte zunächst Risikoparameter für erhöhten Blutverlust im Rahmen Dysgnathieoperationen zu eruieren. Nach Abschluss der Datenakquise erfolgte deshalb zunächst eine univariable Analyse der potenziellen Risikofaktoren (Vgl. Univariable Regressionsanalyse). Anschließend wurden diese Ergebnisse mit denen aus der Literatur verglichen. Die Forschung zum IOB bei dysgnathiechirurgischen Eingriffen bietet ein insgesamt heterogenes Bild. Es gibt viele Studien, die mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit übereinstimmen und einige, die von dieser abweichen.

Die vorliegende Analyse konnte eine Korrelation zwischen Operationsdauer und Blutverlust nachweisen ($p = 0,021$). Dies steht im Einklang mit den meisten vorliegenden Studien anderer Arbeitsgruppen. Kretschmer et al. (2010) konnten einen Zusammenhang zwischen Operationsdauer und Blutverlust feststellen. Hierbei war eine lange Operationsdauer mit einem hohen Blutverlust vergesellschaftet. Dort belief sich die Analyse auf multisektionale bimaxilläre Umstellungsosteotomien, sowie zusätzliche chirurgische Eingriffe. Multisektionale Umstellungsosteotomien bergen ein höheres Blutungsrisiko und insgesamt eine längere Operationsdauer (Moenning et al., 1995). In der vorliegenden Studie wurden nur unisektionale Umstellungen im Oberkiefer ausgewertet. Yu et al. (2000) konnten sogar zeigen, dass der IOB bei multisektionalen Umstellungsosteotomien fast doppelt so hoch ist im Vergleich zu nicht-sektionalen Osteotomien. Zwar korrelierten auch hier die Operationsdauer und der IOB, aber der Datenpool gliederte sich im Vergleich zu der vor-

liegenden Studie anders. Zum einen wurden sowohl bignathe, als auch monognathe Umstellungsosteotomien ausgewertet, zum anderen wurde der absolute Blutverlust abgelesen und nicht über den postoperativen Abfall der Hämoglobinkonzentration indirekt bestimmt. Rummasak et al. (2011) konnten eine Korrelation zwischen Operationsdauer und Blutverlust mittels simpler Regressionsanalyse herausstellen. Hier wurde, genauso wie in der vorliegenden Studie, eine positive Korrelation zwischen Operationsdauer und Blutverlust beschrieben. Alle Patienten wurden mittels bimaxillärer Umstellungsosteotomie, ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit, behandelt. Thastum et al. (2016) konnten in ihrer Studie mit großer Stichprobenzahl ($n = 356$) ebenfalls einen Zusammenhang zwischen dem IOB und der Operationszeit herausstellen. Zur Analyse nahmen sie allerdings den relativen Blutverlust. Hierzu wurde der IOB im Verhältnis zum errechneten Blutverlust gesetzt. Dieser wurde aus dem Gewicht des Patienten und dem geschlechterspezifische Referenzwert des durchschnittlichen Blutverlustes berechnet. Piñeiro-Aguilar et al. (2011) nutzten ebenfalls den relativen Blutverlust um eine Patienten-individuellere Einschätzung des Blutverlustes zu erzielen. Da der Hämoglobin-Wert bereits eine Konzentration pro Gramm Blut darstellt, kann davon ausgegangen werden, dass diese Modifikation nicht notwendig ist. Weiterhin wird der IOB immer geschätzt, so dass geschlussfolgert werden darf, dass ein großes Bias entsteht.

Die vorliegende Untersuchung fand keine Korrelation des Hämoglobinabfalls zum Alter. Dieses Ergebnis deckt sich großflächig mit den Ergebnissen in der Literatur (Kretschmer et al., 2010; Moenning et al., 1995; Rummasak et al., 2011; Thastum et al., 2016).

In der Literatur sind häufig Studien zu Verläufen von perioperativen Entzündungsparametern zu finden. Präoperative Werte wurden in der Vergangenheit nicht auf Korrelationen zum IOB untersucht. Die vorliegende Studie konnte eine positive Korrelation ($p = 0,009$) der präoperativen Leukozytenzahl zum IOB herausstellen. Al-Shayyab et al. (2019) hatten in ihrer Studie zwar die präoperative Leukozytenzahl aufgenommen, untersuchten diese aber nur auf einen postoperativen Verlauf. Zusätzlich muss festgehalten werden, dass bei vorliegender Studie eine positive Korrelation zum IOB festgestellt wurde. Eine hohe Leukozytenzahl hatte daher häufig einen niedrigen Blutverlust zur Folge. Dies scheint konträr

zu bereits vorhandenen Studien zu sein. In der Literatur tendieren erhöhte Leukozytenzahlen auf vermehrte Blutungsereignisse hinzudeuten (Alkhalaf et al., 2020; Mantha et al., 2018).

Die Thrombozytenzahl zeigte in dieser Studie keine Korrelation ($p = 0,054$) zum Konzentrationsabfall des Hämoglobins. Physiologisch werden bei Verletzungen oder Operationen Thrombozyten im Zuge der Gerinnungskaskade verbraucht. Folglich brauchen die Patienten präoperativ eine normale Thrombozytenzahl. In der Literatur konnten Madsen et al. (2012) ebenfalls keine Korrelation zum Blutverlust feststellen. Hingegen wurde in der Studie von Olsen et al. (2016a) eine starke Korrelation zum IOB herausgestellt. Durch die geringe Gruppengröße der Studie ($n = 41$) ist es aber nicht auszuschließen, dass die aufgezeigte anwendbare Aussage dem Zufall unterliegt. Ein Beleg hierfür könnte nur durch eine größere Gruppengröße erreicht werden. Die unterschiedlichen Methodiken der Arbeiten machen einen Vergleich zudem schwierig.

Die vorliegende Studie zeigte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen dem perioperativen Konzentrationsabfall des Hämoglobins und den TEG-Parametern. Die k- und r-Zeiten wiesen eine negative Korrelation auf. Waren diese Werte erhöht, stieg auch das Blutungsrisiko. Die roTEG ME-Werte zeigten eine positive Korrelation. Je höher die Gerinnselfestigkeit war, desto geringer wurde das Blutungsrisiko. Madsen et al. (2012) zeigten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen TEG-Parametern und dem intraoperativen Blutverlust. Die negative Korrelation der k-Zeiten, sowie die positive Korrelation der ME-Werte konnte bestätigt werden. Die roTEG r-Werte wiesen hier allerdings keine Signifikanz auf. Die Studie untersuchte ebenfalls den alpha-Winkel im Zuge der TEG. Die starken Korrelationen können mit der vorliegenden Arbeit nicht verglichen oder in Zusammenhang gebracht werden. Trotz der Gemeinsamkeiten müssen die Ergebnisse von Madsen et al. (2012) kritisch betrachtet werden. Der Datenpool zeigte keine Korrelationen zur Operationsdauer, Fibrinogen-, aPTT- oder D-Dimer-Werten. Die Operationstechnik variierte ebenso. Damit gibt es grundlegende Unterschiede zur vorliegenden Untersuchung. Watson und Greaves (2008), sowie Ziegler et al. (2008) berichteten zwar über die Nützlichkeit der TEG-Parameter im Zuge der präoperativen Routine-Untersuchung, doch

konnten sie weder einen Zusammenhang zu fibrinolytischen Prozessen, noch zu hyperkoagulierten Profilen der Patienten finden. Eine andere Studie untersuchte ebenfalls die Bedeutung der TEG in Hinblick auf die Kardiochirurgie und das Detektieren von verschiedenen Beeinträchtigungen in der Blutgerinnung (Hartmann et al., 2006). Jedoch wurde diesen Parametern die Vorhersagekraft in Bezug auf das Blutungsverhalten der Patienten abgesprochen.

Die Werte der Thromboplastinzeit (o.a. Prothrombinzeit) wurden in der Vergangenheit häufig untersucht. Die vorliegende Untersuchung konnte keinen signifikanten Einfluss der Thromboplastinzeit auf den Hämoglobinabfall belegen ($p = 0,062$). So hatten bereits Watson und Greaves (2008) über die Testeffektivität des Parameters berichtet und dessen Abhängigkeit von der Testkombination des chemischen Reagens und Koagulometers dargestellt. Der Einsatz konnte nur in Bezug auf eine Antikoagulationstherapie empfohlen werden. Madsen et al. (2012) konnten ebenfalls keine Korrelation zum IOB feststellen. Ergänzend machten sie die Komplexität des Blutgerinnungssystems dafür verantwortlich, dass präoperative Routineuntersuchungen nur begrenzte Vorhersagegüte auf das zu erwartenden intraoperative Blutungsrisiko besitzen. Olsen et al. (2016a) deckten hingegen einen Einfluss des Prothrombinwertes auf den IOB auf. Hierzu muss allerdings festgehalten werden, dass es sich in diesem Kontext nur um eine schwache Korrelation ($p = 0,052$) handelte. Es ist daher von einem schwachen Merkmal auszugehen. Es besteht wenig Vorhersagegüte in Bezug auf den IOB.

Für die Werte der International Normalized Ratio (INR) konnte die vorliegende Studie ebenfalls einen Einfluss auf den postoperativen Abfall der Hämoglobinkonzentration darstellen ($p < 0,001$). In der präoperativen Gerinnungsdiagnostik gehört der INR zu den Standardwerten. Er gibt die Gerinnungszeit im Vergleich zu der standardisierten Gerinnungszeit des Blutplasmas an und testet damit das extrinsische System der Blutgerinnung. In einer Studie ($n = 127$) wurden Faktoren für IOB in bimaxillären Umstellungsosteotomien untersucht (Kretschmer et al., 2008). Es konnte hierbei eine Korrelation des Quick-Wertes zum postoperativen Hämoglobinwert ($p = 0,0085$) aufgezeigt werden. Damit deckt sich dieses Ergebnis mit jenem der vorliegenden Analyse. Auch hier wurde eine starke Korrelation ($p < 0,001$) nachgewiesen. Die klinische Relevanz dieses Parameters

ist unumstritten. So findet dieser beispielsweise in der Akuttherapie von Schlaganfällen, in präoperativen Operationsscreenings, während einer Herzchirurgie, sowie in der häuslichen Antikoagulationstherapie Verwendung (Dusse et al., 2012).

In der Literatur wurde bisher berichtet, dass die Dauer der aPTT keine Relevanz für den IOB hat (Watson und Greaves, 2008; Ziegler et al., 2008). In dieser Untersuchung hatte der Parameter allerdings eine signifikante negative Korrelation ($p = 0,005$). Hohe Werte dieses Parameters hatten ein höheres Blutungsrisiko zur Folge. Madsen et al. (2012) untersuchten diesen Parameter ebenfalls, konnten allerdings keinen Zusammenhang zum IOB finden. Vielmehr waren Werte der Patientengruppe mit geringerem IOB leicht erhöht im Vergleich zu jener Gruppe, die einen höheren IOB aufwiesen.

Die Thrombinzeit wurde in dieser Untersuchung ebenfalls in den Datenpool mitaufgenommen ($p < 0,001$). Sie testet speziell die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin, welches eine Netzstruktur bildet und folglich eine essentielle Rolle beim Wundverschluss spielt. In der Literatur wurde dem Parameter bisher wenig Beachtung geschenkt, wie das Fehlen vergleichbarer Studien zeigt. In der Vergangenheit wurden diesbezüglich nur Werte des Fibrinogens analysiert. Beide Parameter beziehen sich auf einen der letzten Schritte in der plasmatischen Hämostase. Wahrscheinlich ist der Wert des Fibrinogens der limitierende Parameter in der genannten Umwandlung und hat damit mehr klinische Relevanz als die Thrombinzeit.

Die Konzentration des Fibrinogens korrelierte in dieser Arbeit positiv mit dem intraoperativen Blutverlust ($p < 0,001$). Ziegler et al. (2008) zeigten dies in ihrer Studie ebenfalls. Sie berichteten über den Nutzen dieser Parameter bei der Bewertung des Gerinnungssystems der Patienten vor Prostatektomien. Ziel war es eine Hyperkoagulabilität oder –fibrinolyse vorherzusehen, um damit häufige postoperative Komplikationen zu vermeiden. Die Werte der Thrombelastographie hatten bei Ziegler et al. (2008) keine Korrelation zum postoperativen Verlauf. Die Fibrinogen-Werte korrelierten stark mit den roTEG-ME-Werten. Die Konzentration des Fibrinogens wurde in der Literatur auch in Bezug auf andere Einflussfaktoren untersucht. So stellten Olsen et al. (2016a) eine starke Korrelation des Geschlechts zur Fibrinogen-Konzentration heraus. Hohe Plasmakonzentrationen von Fib-

rinogen sind wichtige Bestimmungsfaktoren für die Struktur des Fibringerinnsels. Die Korrelation des IOB zum Geschlecht verschwand, als andere Cofounding-Faktoren in die Analyse mit aufgenommen wurden. Es handelte sich hierbei um den alpha-Winkel, das Patientenalter und Prothrombin-Werte. Daher kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die höheren Fibrinkonzentrationen bei Frauen für eine stärkere Gerinnselbildung und damit auch für einen geringeren IOB verantwortlich sind. Diese Daten decken sich mit denen dieser Arbeit. Madsen et al. (2012) konnten hierzu allerdings keine signifikanten Einflüsse nachweisen. In ihrer Studie hatte sogar die Gruppe mit dem höheren IOB eine höhere Konzentration an Fibrinogen als jene Gruppe mit niedrigerem Blutverlust. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht repräsentativ, da sich die erstgenannte Gruppe mit 83 Prozent aus männlichen Patienten zusammensetzte. Die Durchschnittswerte können demnach nicht für einen Vergleich herangezogen werden.

Um hyper- oder hypokoaguable Blutprofile zu detektieren, wurden in der Vergangenheit die Parameter der D-Dimere herangezogen. Diese werden im Besonderen als Indikator für intravaskuläre Thrombosen, sowie jede Aktivierung der Gerinnung und Fibrinolyse genutzt (Bates, 2012; Johnson et al., 2019). Zusätzlich spielen die D-Dimer-Parameter eine zentrale Rolle in der Überwachung jener Patienten, die ein besonders hohes Blutungs- oder Thromboserisiko aufweisen. In dieser Untersuchung konnte den D-Dimer-Werten eine positive Korrelation zum postoperativen Konzentrationsabfall des Hämoglobins zugeordnet werden. Damit hatten hohe Werte ein hohes Blutungsrisiko zur Folge. In einer anderen Publikation kam in der Analyse der Ergebnisse kein Zusammenhang zum IOB hervor (Madsen et al., 2012). Olsen et al. (2016a) stellten zwar höhere Konzentrationen der D-Dimer-Werte bei Frauen fest, konnten aber weder einen direkten Einfluss auf den IOB, noch einen Einfluss dieser Werte auf ein hyperkoaguables Profil bestätigen. Die Ergebnisse der D-Dimer-Werte der vorliegenden Arbeit unterscheiden sich von jenen der bereits beschriebenen Literatur. Beide genannten Arbeitsgruppen untersuchten die Parameter mit geringer Stichprobenzahl ($n = 41$), wodurch ein Zufallsfehler nicht auszuschließen ist. Zusätzlich wurde der absolute IOB für die Analyse verwendet und nicht, wie in der vorliegenden Untersuchung, der relative perioperative Blutverlust.

Die Werte des Antithrombin und der Reptilasezeit wiesen keine Korrelationen auf. Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen IOB und der Angle-Klassifikation nachgewiesen werden. Da es in der Literatur keine Studien gibt, die auf eine ähnliche Korrelation untersucht haben, fehlt hier der Vergleich zu anderen Daten.

Die vorliegende Analyse zeigte einen starken positiven Zusammenhang zwischen Geschlecht und IOB. Frauen wiesen einen geringeren perioperativen Konzentrationsabfall des Hämoglobins auf im Vergleich zu Männern ($p = 0.002$). Die Literatur zeigte überwiegend ähnliche Ergebnisse (Madsen et al., 2012; Moenning et al., 1995; Olsen et al., 2016a; Rummasak et al., 2011; Schwaiger et al., 2022). Zwei Studien konnten keine Korrelation zwischen Geschlecht und IOB in ihrer Analyse zeigen (Kretschmer et al., 2010; Thastum et al., 2016). Thastum et al. (2016) benutzten den relativen Blutverlust in ihrer Studie, um einen patienten-individuelleren Vergleich zu generieren. Die absoluten Blutverluste wurden in der Analyse nicht beachtet. Diese lassen sich dennoch gut mit der vorliegenden Arbeit vergleichen. Frauen wiesen durchschnittlich einen geringeren Blutverlust (379 ml) auf, als Männer (600 ml). Der angegebene Wert der Männer muss allerdings kritisch bewertet werden, da der Datenpool dort eine starke Streuung aufwies. Hierdurch muss von einigen Extremwerten ausgegangen werden, die das Gesamtbild verzerrten. Dennoch muss der überwiegende Konsens über den Zusammenhang des IOB zum Geschlecht hervorgehoben werden. Dies deckt sich zudem mit der Beobachtung der Hyperkoaguabilität des weiblichen Geschlechts. In zukünftigen Studien könnte eine hormonelle Beeinflussung des weiblichen Geschlechts durch z. B. kontrazeptive Medikation als Einflussfaktor mituntersucht werden.

Gorton et al. (2000) stellten in ihrer Studie erhebliche geschlechterspezifische Unterschiede bei thromboelastographischen Untersuchungen dar. Sie untersuchten Männer, Frauen, sowie schwangere Frauen mit einer TEG-Analyse. Die Ergebnisse decken sich mit denen dieser Arbeit. Es wurde geschlussfolgert, dass Frauen eine höhere Geschwindigkeit der Gerinnselfestigkeit, einen schnelleren Eintritt der Gerinnselformierung und eine stärkere Gerinnselfestigkeit als Männer aufweisen. Die Gerinnungsfähigkeit war bei Männern am geringsten. Frauen und schwangere Frauen wiesen signifikant höhere Werte auf. Folglich kann konstatiert werden, dass das Blutungsrisiko bei Männern im Vergleich zu

Frauen erhöht ist. Olsen et al. (2016a) stellten in ihrer Studie sogar heraus, dass der intraoperative Blutverlust bei Männern im Vergleich zu Frauen doppelt so hoch ist. Zusätzlich konnte in der Studie von Olsen et al. (2016b) ebenfalls festgestellt werden, dass die Werte aus der thromboelastischen Analyse mit dem Geschlecht korrelierten.

Beckenkammaugmentationen sind in dysgnathiechirurgischen Eingriffen relativ häufig. In dieser Untersuchung wurde in 27,8 Prozent der Fälle eine BKA durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit konnte eine negative Korrelation ($p = 0,037$) zum postoperativen Abfall der Hämoglobinkonzentration festgestellt werden. Dieser Zusammenhang erscheint physiologisch sinnvoll, denn durch eine BKA wird die Operationsdauer verlängert und die Wundflächen werden größer. Kretschmer et al. (2010) untersuchten in ihrer Studie in Subgruppen, um die Patienten mit zusätzlichen Eingriffen zu differenzieren. Hierzu zählten eine BKA, Genioplastik, Jochbeinosteotomie sowie weitere Osteotomien im Unterkiefer. Die Subgruppen wurden wie folgt unterteilt: BKA, zusätzliche Eingriffe ohne BKA, BKA mit weiteren zusätzlichen Eingriffen. Jede Art von weiteren Eingriffen hatte einen höheren IOB zur Folge ($p < 0,001$). Es gab allerdings keine Unterschiede zwischen den drei Subgruppen. Damit unterstützt diese Studie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und erklärt darüber hinaus die physiologischen Verhältnisse.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind vor dem Hintergrund einiger Limitationen zu bewerten. Die Stichprobenzahl ($n = 144$) ist gering und sowohl der retrospektive Charakter der Studie als auch die Einbeziehung von Patienten ausschließlich aus einem Zentrum schränken die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein. Die vorliegende retrospektive Studie hat möglicherweise Fehlerquellen, die mit unbekannten Störfaktoren (Confounding-Faktoren) die Ergebnisse beeinflusst haben könnten. Durch die durchgeführte, aufwendige Statistik dieser Arbeit wurde versucht den Einfluss von Confoundern möglichst gering zu halten. Durch die relativ kleine Kohorte besteht zudem potentiell die Gefahr eines Zufallsfehlers, welcher ebenfalls zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnte. Einerseits wurden nur Patienten aus dem UKB miteinbezogen und andererseits waren vorwiegend junge Patienten in der Kohorte vertreten. Für ältere Patienten oder LKG-Patienten sind die Ergebnisse verzerrt, wodurch sich ein Selektionsbias abzeichnet. In Bezug auf die Datenakquise besteht ein weiteres Bias. Da die Gerinnungsparameter in

den Patientenakten häufig fehlten (Tab. 3) und gewisse Werte durch Blutanalysen des Zentrallabors ergänzt wurden, sind diese Ergebnisse nicht einheitlich erhoben worden. Es liegt ein Detektionsbias vor. Die Techniken der Parameterbestimmung des UKB-Gerinnungslabors differieren zu jenen des UKB-Zentrallabors. Um die Limitationen der vorliegenden Untersuchung durch die genannten Störquellen und Bias zu minimieren, könnten in weiteren Studien diversere Patientendaten und größere Kohorten validere Ergebnisse erzielen. Eine randomisierte kontrollierte Studie mit Teilnahme mehrerer Operationszentren, sowie eine standardisierte Parameterbestimmung und Dokumentation wäre hierfür geeignet.

Die in dieser Studie erzielten Ergebnisse zeigen ein ähnlich inhomogenes und unklares Bild, wie es bereits in der Literatur bekannt war. Der Erklärungsansatz der vorliegenden Arbeit lehnte sich an die Begründungen einiger Vorstudien an: Das Gerinnungssystem ist ausgesprochen komplex, Beeinflussungsmöglichkeiten sind mannigfaltig. Gerade innerhalb der physiologischen Messwerte ist das Zusammenspiel der Parameter in univariablen Analysen nur inadäquat abgebildet, was die Verwendung einer multivariablen Analyse notwendig machte. Um die Aussagekraft der Analyse zu erhöhen, wurden fehlende Werte des Datenpools statistisch imputiert. Diese Ergänzungen wurden zwar durch die vielen Repetitionen des Imputationsverfahrens plausibel dargestellt, ersetzen aber keine realen Messwerte, die durch Blutabnahmen am Patienten im Gerinnungslabor analysiert werden. Da für die Imputation nur Fälle gewählt wurden, bei denen maximal zwei oder drei Werte fehlten und die Imputation als plausibel gewertet wurde, konnte dadurch das statistische Bias möglichst geringgehalten werden. Für die anschließende Analyse sollte außerdem berücksichtigt werden, dass nicht nur ein signifikanter Einfluss, sondern auch die Stärke des Effekts eine entscheidende Rolle bei der Bewertung der Ergebnisse spielt. Letztlich sollte durch den Fokus auf die Effektstärke der Blickwinkel auf die klinische Relevanz der Faktoren verbessert werden. So waren bspw. einige Parameter signifikant, spielten aber in Hinblick auf die Vorhersage des zu erwartenden Blutverlustes eine untergeordnete Rolle. Daher wurde eine LASSO-Regression durchgeführt, welche nur Parameter herausstellt, die eine große Effektstärke aufweisen. Nur die signifikanten Parameter der INR, Thrombinzeit und des Fibrinogens zeigten hierbei eine klinische Relevanz. Es stellte sich

folglich ein wesentlich klareres Bild der Faktoren dar, die den perioperativen Blutverlust beeinflussen.

Diese Arbeit liefert einen ersten Ansatz für die Objektivierung des Blutungsrisikos. Die präoperative Diagnostik kann somit auf wenige wichtige Parameter sensibilisiert werden und eine höhere Patientensicherheit gewährleisten. Die vorliegende Untersuchung ist die erste, die den Fokus der Analyse auf die Effektstärke und damit auch auf die klinische Relevanz der Risikofaktoren legt. Die Reduktion der relevanten Laborparameter auf nur drei Risikoparameter zeigt allein bereits die Wichtigkeit und Richtigkeit des Ansatzes. Gleichzeitig erklärt dieses Ergebnis auch das gemischte Bild der Signifikanzen in der Literatur. Geringe Effektstärken sind potentiell anfällig dafür fehlinterpretiert oder durch statistische Effekte überschattet zu werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sollten insbesondere in Bezug auf monognathe Eingriffe, am Besten im Rahmen randomisierter kontrollierter oder prospektiver Studien, bestätigt werden. Sollte es sich bestätigen, dass der Großteil der routinemäßig durchgeführten Gerinnungsprofile keine relevante Aussagekraft hat, hätte auch dies entsprechende wirtschaftliche Implikationen. Dies ist in Zeiten der Ressourcenknappheit stets zu bedenken.

Auch wenn im Zuge der Analyse die relevanten Risikofaktoren identifiziert wurden, bleibt die Verwendung ihrer Werte im Rahmen des komplexen Gerinnungssystems schwierig. Auf Basis dieser Ergebnisse wäre eine Fortführung des Projektes denkbar, bei der ein Score entwickelt wird, der dem behandelnden Chirurgen in kurzer Zeit und mit wenig Aufwand ermöglicht, das potentielle Blutungsrisiko eines Patienten einzuschätzen. Dadurch könnte die Sicherheit und damit das Ergebnis dysgnathiechirurgischer Eingriffe weiter verbessert werden. Ein weiterer Ausblick wäre die Anwendung der Methodik auf andere Bereiche der Chirurgie oder Interventionellen Medizin, wo sich gegebenenfalls neue Blickwinkel ergeben.

5. Zusammenfassung

Eine Vorhersagbarkeit der individuellen Blutungswahrscheinlichkeit bei dysgnathiechirurgischen Interventionen ist wünschenswert, da immer mit einem gewissen Blutverlust der Patienten zu rechnen ist. Viele präoperative Diagnostiken wurden bereits untersucht, um Prognosen für das zu erwartende Blutungsrisiko vorab zu berechnen. Ziel dieser Arbeit war es, über einen neuen Ansatz die Risikofaktoren der Blutungsneigung bei bignathen Eingriffen zu evaluieren. Hierzu wurde der perioperative Konzentrationsabfall des Hämoglobins analysiert und auf Korrelationen zu einzelnen Gerinnungsparametern geprüft. Zu Anfang wurde eine univariable Regressionsanalyse durchgeführt, in der viele Parameter des Gerinnungssystems untersucht wurden und einige Korrelationen zur Differenz der prä- und postoperativen Hämoglobinkonzentration herausstellte. Allerdings ist das System der Blutgerinnung komplex und daher ist eine Vorhersage des Blutungsrisikos mit einzelnen Parametern nicht adäquat abzubilden. Hinzu kommt, dass im klinischen Bezug einzelne Parameter nur wenig Aussagekraft auf das Blutungsverhalten haben. So können diese durchaus eine starke Korrelation aufweisen, beschreiben aber keine klinische Effektstärke. Daher wurde der Datenpool einer multivariablen Regressionsanalyse unterzogen. Die teils lückenhafte Dokumentation der Patientenfälle machte ein Imputationsverfahren für den Datensatz erforderlich. Fehlende Werte wurden durch plausibel berechnete Werte ergänzt. Anschließend führte eine LASSO-Regression dazu, dass nur Parameter mit großer Effektstärke hervorgehoben und jene mit geringer Effektstärke eliminiert wurden. Die Werte der INR, Thrombinzeit und des Fibrinogens wurden als signifikante Variablen identifiziert, die ebenfalls eine klinische Relevanz in Bezug auf das Blutungsrisiko aufwiesen. Diese Arbeit setzt an dem bereits mehrfach untersuchten Bereich der Dysgnathiechirurgie an und liefert einen ersten Ansatz für die Objektivierung des Blutungsrisikos. Die durchgeführte Analyse bietet neue Sicht auf die Risikofaktoren der Blutung der Dysgnathieoperationen. Sollten sich die Ergebnisse in weiteren Studien validieren, kann dadurch ein Beitrag zur Patientensicherheit, Therapieeffizienz und Wirtschaftlichkeit geleistet werden.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Seitenansicht für die Beurteilung des Gesichtsprofils	11
Abb. 2: En-Face-Aufnahme für Vertikal- und Transversalverhältnisse	11
Abb. 3: Kephalemtrische Referenzpunkte für die Operationsplanung	16
Abb. 4: Abbildung zweier Splints und Gipsmodellen	19
Abb. 5: Technik der bilateralen Split-Osteotomie	20
Abb. 6: Osteotomie in LeFort-I-Ebene.....	21
Abb. 7: Osteotomie der Kieferhöhlenwände und Mobilisation der Maxilla.....	22
Abb. 8: Funktionsstabile Miniosteosyntheseplatten.....	23
Abb. 9: Boxplot-Diagramm und Q-Q-Diagramm für die Hb-Diff.....	37
Abb. 10: Boxplot-Diagramm für die roTEG-Parameter	38
Abb. 11: Boxplot-Diagramm für INR und Operationsdauer	38
Abb. 12: Boxplot-Diagramm für Leukozytenzahl, aPTT und Thrombinzeit	39
Abb. 13: Boxplot-Diagramm für Fibrinogen- und D-Dimer-Werte	39

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Geschlechterverteilung, Angle-Klassifizierung und Beckenkammaugmentation	36
Tab. 2: Lage- und Streuungsmaße	40
Tab. 3: Ergebnis der linearen Regressionsanalyse	42
Tab. 4: Regressionskoeffizienten nach multivariabler LASSO-Regression	43

8. Literaturverzeichnis

Akshaya K, Jain RK, Prasad AS. Assessment of anterior open bite prevalence in children visiting a dental hospital - A retrospective evaluation. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research* 2022; 13: S67-S71

Alhammadi MS, Halboub E, Fayed MS, Labib A, El-Saaidi C. Global distribution of malocclusion traits: A systematic review. *Dental press journal of orthodontics* 2018; 23: 40.e1-40.e10

Alkhalafan F, Nafee T, Yee MK, Chi G, Kalayci A, Plotnikov A, Braunwald E, Gibson CM. Relation of White Blood Cell Count to Bleeding and Ischemic Events in Patients With Acute Coronary Syndrome (from the ATLAS ACS 2-TIMI 51 Trial). *The American journal of cardiology* 2020; 125: 661–669

Al-Shayyab MH, Al-Omiri MK, Ryalat S, Qabbaah K, Baqain ZH. Leukocytosis is common after orthognathic surgery: A retrospective study. *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery* 2019; 120: 443–449

Barone M, Stefani A de, Baciliero U, Bruno G, Gracco A. The Accuracy of Jaws Repositioning in Bimaxillary Orthognathic Surgery with Traditional Surgical Planning Compared to Digital Surgical Planning in Skeletal Class III Patients: A Retrospective Observational Study. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9

Barthels M, Depka Prondzinski M von. *Das Gerinnungskompandium*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2003

Bates SM. D-dimer assays in diagnosis and management of thrombotic and bleeding disorders. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2012; 38: 673–682

Bruguiere F, Sciote JJ, Roland-Billecart T, Raoul G, Machuron F, Ferri J, Nicot R. Pre-operative parafunctional or dysfunctional oral habits are associated with the temporomandibular disorders after orthognathic surgery: An observational cohort study. *Journal of oral rehabilitation* 2019; 46: 321–329

Caillot A, Veyssi re A, Chatellier A, Diep D, Ambroise A, B nateau H. National survey: Avulsion of included wisdom teeth in mandibular orthognathic surgery. *Revue de stomatologie, de chirurgie maxillo-faciale et de chirurgie orale* 2016; 117: 131–135

Choi WS, Irwin MG, Samman N. The effect of tranexamic acid on blood loss during orthognathic surgery: a randomized controlled trial. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2009; 67: 125–133

Cruz CV, Mattos CT, Maia JC, Granjeiro JM, Reis MF, Mucha JN, Vilella B, Ruellas AC, Luiz RR, Costa MC, Vieira AR. Genetic polymorphisms underlying the skeletal Class III phenotype. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics* 2017; 151: 700–707

Dhar V, Jain A, van Dyke TE, Kohli A. Prevalence of gingival diseases, malocclusion and fluorosis in school-going children of rural areas in Udaipur district. *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry* 2007; 25: 103–105

Dusse LMS, Oliveira NC, Rios DRA, Marcolino MS. Point-of-care test (POCT) INR: hope or illusion? *Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular* 2012; 27: 296–301

Fadel MAV, Santos BZ, Antoniazzi RP, Koerich L, Bosco VL, Locks A. Prevalence of malocclusion in public school students in the mixed dentition phase and its association with early loss of deciduous teeth. *Dental press journal of orthodontics* 2022; 27: e2220120

Fahrmeir L, Heumann C, K nstler R, Pigeot I, Tutz G. *Statistik*. Berlin, Heidelberg: Springer Spektrum 2016

Fahrmeir L, Kneib T, Lang S. *Regression*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2009

Frutos-Valle L de, Martin C, Alarcon JA, Palma-Fernandez JC, Iglesias-Linares A. Sub-clustering in Skeletal Class III Phenotypes of Different Ethnic Origins: A Systematic Review. *The journal of evidence-based dental practice* 2019; 19: 34–52

Gorton HJ, Warren ER, Simpson NA, Lyons GR, Columb MO. Thromboelastography identifies sex-related differences in coagulation. *Anesthesia & Analgesia* 2000; 91: 1279–1281

Grippaudo C, Paolantonio EG, Antonini G, Saulle R, La Torre G, Deli R. Association between oral habits, mouth breathing and malocclusion. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2016; 36: 386–394

Hartmann M, Sucker C, Boehm O, Koch A, Loer S, Zacharowski K. Effects of cardiac surgery on hemostasis. *Transfusion medicine reviews* 2006; 20: 230–241

Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Hausamen J-E, Machtens E, Reuther J, Eufinger H, Kübler A, Schliephake H, Reg. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2012

Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *American journal of hematology* 2019; 94: 833–839

Kahl-Nieke B. Einführung in die Kieferorthopädie. Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag 2010

Kim S-G, Park S-S. Incidence of complications and problems related to orthognathic surgery. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2007; 65: 2438–2444

Kim YH, Jeon J, Rhee JT, Hong J. Change of lip cant after bimaxillary orthognathic surgery. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2010; 68: 1106–1111

Kohse KP. Taschenlehrbuch Klinische Chemie und Hämatologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2019

Kretschmer W, Köster U, Dietz K, Zoder W, Wangerin K. Factors for intraoperative blood loss in bimaxillary osteotomies. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2008; 66: 1399–1403

Kretschmer WB, Baciut G, Bacuit M, Zoder W, Wangerin K. Intraoperative blood loss in bimaxillary orthognathic surgery with multisegmental Le Fort I osteotomies and additional procedures. *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 2010; 48: 276–280

Liu F, Steinkeler A. Epidemiology, diagnosis, and treatment of temporomandibular disorders. *Dental clinics of North America* 2013; 57: 465–479

Lye KW. Effect of orthognathic surgery on the posterior airway space (PAS). *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 2008; 37: 677–682

Madsen DE, Ingerslev J, Sidelmann JJ, Thorn JJ, Gram J. Intraoperative Blood Loss During Orthognathic Surgery Is Predicted by Thromboelastography. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2012; 70: e547-e552

Mantha S, Tallman MS, Devlin SM, Soff GA. Predictive factors of fatal bleeding in acute promyelocytic leukemia. *Thrombosis research* 2018; 164 Suppl 1: S98-S102

Marques HB, Richter FF, Heck L, Xavier LL, Campos D de. Biomechanical potential of the temporal muscle in brachyfacial and dolichofacial subjects: a study on dry mandibles. *Orthodontics & craniofacial research* 2016; 19: 162–168

Mendes SdL, Ribeiro ILA, Castro RD de, Filgueiras VM, Ramos TB, Lacerda RHW. Risk factors for anterior open bite: A case-control study. *Dental Research Journal* 2020; 17: 388–394

Meng J, Zhang W, Liu D, Zhao Y, Ma X. Diagnostic evaluation of the temporomandibular joint osteoarthritis using cone beam computed tomography compared with conventional radiographic technology. *Beijing da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Peking University. Health sciences* 2007; 39: 26–29

Moenning JE, Bussard DA, Lapp TH, Garrison BT. Average blood loss and the risk of requiring perioperative blood transfusion in 506 orthognathic surgical procedures. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1995; 53: 880–883

Nishi SE, Basri R, Rahman NA, Husein A, Alam MK. Association between muscle activity and overjet in class II malocclusion with surface electromyography. *Journal of orthodontic science* 2018; 7: 3

Olsen JJ, Ingerslev J, Thorn JJ, Pinholt EM, Gram JB, Sidelmann JJ. Can Preoperative Sex-Related Differences in Hemostatic Parameters Predict Bleeding in Orthognathic Surgery? *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2016a; 74: 1637–1642

Olsen JJ, Skov J, Ingerslev J, Thorn JJ, Pinholt EM. Prevention of Bleeding in Orthognathic Surgery--A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2016b; 74: 139–150

Panula K, Finne K, Oikarinen K. Incidence of complications and problems related to orthognathic surgery: a review of 655 patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2001; 59: 1128-36; discussion 1137

Perkovic V, Pavlic A, Trinajstic Zrinski M, Katic V, Zigante M, Spalj S. Facial aesthetic concern is a powerful predictor of patients' decision to accept orthognathic surgery. *Orthodontics & craniofacial research* 2022; 25: 112–118

Piñeiro-Aguilar A, Somoza-Martín M, Gandara-Rey JM, García-García A. Blood loss in orthognathic surgery: a systematic review. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2011; 69: 885–892

Posnick JC. *Orthognathic surgery*. St. Louis, Missouri: Elsevier 2014

Posnick JC, Fantuzzo JJ, Troost T. Simultaneous intranasal procedures to improve chronic obstructive nasal breathing in patients undergoing maxillary (le fort I) osteotomy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007; 65: 2273–2281

Proffit WR, Turvey TA, Phillips C. Orthognathic surgery: a hierarchy of stability. *The International journal of adult orthodontics and orthognathic surgery* 1996; 11: 191–204

Rice S, Serrant P, Laverick S, McIntyre G. Preoperative removal of lower third molars and bilateral sagittal split osteotomy in the UK. *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 2016; 54: 515–519

Rummasak D, Apipan B, Kaewpradup P. Factors that determine intraoperative blood loss in bimaxillary osteotomies and the need for preoperative blood preparation. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2011; 69: e456-60

Schmuth GPF, Vardimon AD. *Kieferorthopädie*. Stuttgart, New York: Thieme 1994

Schwaiger M, Edmondson S-J, Rabensteiner J, Prüller F, Gary T, Zemmann W, Wallner J. Gender-specific differences in haemostatic parameters and their influence on blood loss in bimaxillary surgery. *Clinical oral investigations* 2022; 26: 3765–3779

Shen S, Ye M, Wu M, Zhou W, Xu S. MRI and DC/TMD Methods Analyze the Diagnostic Accuracy of the Change in Articular Disc of Temporomandibular Joint. *Computational and mathematical methods in medicine* 2022; 2022: 1770810

Steenen SA, van Wijk AJ, Becking AG. Bad splits in bilateral sagittal split osteotomy: systematic review and meta-analysis of reported risk factors. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2016; 45: 971–979

Suzen M, Develi T, Uckan S. Prevalence of postoperative secondary bleeding and its relationship with intraoperative massive bleeding in patients undergoing orthognathic surgery. *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery* 2021; 122: 29–32

Thastum M, Andersen K, Rude K, Nørholt SE, Blomlöf J. Factors influencing intraoperative blood loss in orthognathic surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2016; 45: 1070–1073

Tomaz AFG, Marinho LCN, Aquino Martins ARL de, Lins RDAU, Vasconcelos Gurgel BC de. Impact of orthognathic surgery on the treatment of gummy smile: an integrative review. *Oral and maxillofacial surgery* 2020; 24: 283–288

Utz K-H, Hugger A. 2022. S2k Leitlinie Instrumentelle Funktionsanalyse und KRB. Verfügbar unter <https://www.dgfdt.de/aktuelle-leitlinien>

Verweij JP, Mensink G, Fiocco M, van Merkesteyn JPR. Presence of mandibular third molars during bilateral sagittal split osteotomy increases the possibility of bad split but not the risk of other post-operative complications. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2014; 42: e359-63

Watson HG, Greaves M. Can we predict bleeding? *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2008; 34: 97–103

Wermker K, Kleinheinz J, Jung S, Dirksen D. Soft tissue response and facial symmetry after orthognathic surgery. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2014; 42: e339-45

Yu CN, Chow TK, Kwan AS, Wong SL, Fung SC. Intra-operative blood loss and operating time in orthognathic surgery using induced hypotensive general anaesthesia: prospective study. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* 2000; 6: 307–311

Zhang X, Yi J, Li Y. Effects of nutrition and hormones on functional appliance treatment outcome in patients with skeletal Class II malocclusion. *Journal of the World federation of orthodontists* 2020; 9: 9–12

Ziegler S, Ortu A, Reale C, Proietti R, Mondello E, Tufano R, Di Benedetto P, Fanelli G. Fibrinolysis or hypercoagulation during radical prostatectomy? An evaluation of thrombelastographic parameters and standard laboratory tests. *European journal of anaesthesiology* 2008; 25: 538–543

9. Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei allen Personen bedanken, die mir beim Ermöglichen dieser Arbeit behilflich waren. Besonders danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Franz-Josef Kramer. Er hat mir großen Freiraum für die wissenschaftliche Entfaltung gelassen und mich zugleich mit Rat und Orientierung beim Verfassen dieser Dissertationsschrift unterstützt.

Herrn Dr. med. Felix Benjamin Warwas danke ich herzlich für die freundliche und professionelle Betreuung. Auftretende Probleme im Zuge der inhaltlichen Darstellung konnten durch seine fachliche Expertise einfach und schnell gelöst werden. Danke für die Grundidee dieser Arbeit und den motivierenden Zuspruch. Ohne seine Organisation bei der Datenakquise wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. rer. nat. Moritz Berger, der mir bei der statistischen Auswertung eine große Unterstützung war. Durch seine Erläuterungen hat er mir einen guten ersten Überblick über die verwendeten Methoden der Statistik verschafft.

Weiterhin möchte ich mich bei meinem Arbeitskollegen Joshua Ullner bedanken. Die graphische Darstellung der statistischen Ergebnisse und viele Einzelheiten des Layouts sowie der Formatierung vieler Dokumente konnte ich mit seiner Hilfe adäquat darstellen. Die vielen gemeinsam verbrachten Stunden während des Dissertationsschreibens haben mir ebenfalls viel Freude bereitet und zu neuer Kreativität verholfen.

Danken möchte ich außerdem Herrn Jakob Mischke, der mich in der gemeinsamen Zeit beim Verfassen der Arbeit mit Formulierungsvorschlägen und Tipps bei Bearbeitung der Grafiken stets unterstützt hat.

Mein größter Dank gilt schließlich meiner Familie. Meine Lebensgefährtin Daniela sowie meine Kinder, Charlotte Ananda und Cleo Marie, haben mich seit Beginn des Zahnmedizinstudiums und während der Verfassung dieser Dissertation immer in jeder Situation emotional und motivierend unterstützt. Danke für all den Zuspruch und die aufmunternden Worte in schwierigen Zeiten. Ich liebe euch über alles!