

Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar

Direktor: Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff

**Vergleich von Rekonstruktionen des Unterkiefers nach Unterkieferteilresektion
mit CAD-CAM - generierten Schnittschablonen für Fibulatransplantate**

Marina Maticcevic

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Zahnheilkunde genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.- Doz. Dr. Dr. Jochen Weitz
2. Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff

Die Dissertation wurde am 30.07.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.05.2019 angenommen.

Meiner Familie

Teile der Arbeit wurden vorgetragen bzw. veröffentlicht in:

Weitz, J., Bauer, F. J., Hapfelmeier, A., Rohleder, N. H., Wolff, K. D., & Kesting, M. R. (2016). Accuracy of mandibular reconstruction by three-dimensional guided vascularised fibular free flap after segmental mandibulectomy. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 54(5)

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	6 - 28
1.1.	Einführung	6
1.2.	Ursachen für Unterkiefer-Rekonstruktionen	7
1.2.1.	Neoplasien	7
1.2.1.1.	Plattenepithelkarzinom	7
1.2.1.2.	Odontogene Keratozyste	9
1.2.1.3.	Ameloblastom	11
1.2.2.	Osteoradionekrose	13
1.2.3.	Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose (MRONJ)	15
1.2.4.	Osteomyelitis	18
1.2.5.	Trauma	20
1.3.	Osteokutane/ osteomyokutane Transplantate zur Unterkiefer- Rekonstruktion	21
1.3.1.	Fibulatransplantat	21
1.3.2.	Skapulatransplantat	23
1.3.3.	Beckenkammtransplantat	24
1.4.	Anatomie der Fibula	26
2.	Ziel der Studie	29
3.	Material und Methodik	30 - 34
3.1.	Untersuchungskollektiv	30
3.2.	Untersuchungsmethoden	30
3.3.	Untersuchte Parameter	33
3.4.	Statistische Auswertung	34
4.	Ergebnisse	35 - 45
4.1.	Deskriptive Statistik	35
4.1.1.	Nominale Variablen	36
4.1.1.1.	Geschlecht	36
4.1.1.2.	Begleiterkrankungen	37
4.1.1.3.	Präoperative Bestrahlung	37
4.1.1.4.	Anzahl der Osteotomien	38
4.1.1.5.	Anzahl der Osteotomien weiter differenziert	39
4.1.1.6.	Plattenbruch	40

4.1.1.7.	Dehiszenz	40
4.1.1.8.	Transplantatverlust	40
4.1.1.9.	Konsolidierungsrate	41
4.1.2.	Stetige Variablen	42
4.1.2.1.	Alter	42
4.1.2.2.	Stationärer Aufenthalt	43
4.1.2.3.	Ischämiezeit	44
4.1.2.4.	Kieferwinkeldifferenz	45
5.	Diskussion	46 - 53
6.	Zusammenfassung	54
7.	Literaturverzeichnis	55 - 71
8.	Anhang	72 - 75
8.1.	Abkürzungsverzeichnis	72
8.2.	Abbildungsverzeichnis	74
8.3.	Tabellenverzeichnis	75
9.	Danksagung	76

1 Einleitung

1.1 Einführung

Ein Verlust des Unterkiefers bringt große funktionelle und ästhetische Probleme mit sich. Betroffene Patienten leiden meist unter einer verminderten Lebensqualität durch Beeinträchtigungen beim Atmen, Kauen, Schlucken und Sprechen und oft zusätzlich unter psychischen Problemen aufgrund der häufig damit einhergehenden äußeren Entstellung des Gesichts.

Ursachen für einen kompletten oder teilweisen Verlust des Unterkiefers sind vor allem Neoplasien, strahlungs-, oder medikamentös bedingte Knochennekrosen, Entzündungen sowie Traumata und deren Folgen.

Maßgeblich für den Erfolg der Rekonstruktion der Mandibula ist das Zusammenspiel von funktioneller und ästhetischer Wiederherstellung der Patienten, sodass dieser Eingriff selbst für erfahrene Chirurgen eine große Herausforderung darstellt.

Häufigstes Mittel der Wahl in der rekonstruktiven Chirurgie sind mikrovaskuläre Transplantate, die durch den mikrochirurgischen Anschluss an die Halsgefäße eine gute Transplantatperfusion und die Einheilung auch in kompromittierte Transplantatlager gewährleisten.

Freie vaskularisierte Transplantate ohne knöchernen Anteil, wie beispielsweise der Radialislappen, der ALT-Lappen oder auch teilweise Perforatortransplantate können zwar gut zur Deckung größerer Unterkieferdefekte eingesetzt werden, eignen sich aber nicht zur knöchernen Rekonstruktion, die gerade im Hinblick auf die spätere prothetische Versorgung mit Implantaten anzustreben ist.

Nachfolgend werden die Hauptursachen für Defekte der Mandibula sowie die drei wichtigsten osteo(myo)kutanen Transplantate, die Fibula, der Beckenkamm und die Skapula vorgestellt.

1.2 Ursachen für Unterkiefer-Rekonstruktionen

1.2.1 Neoplasien

Neoplastische Gewebsveränderungen stellen nach wie vor die häufigste Ursache für Kontinuitätsdefekte der Mandibula dar.

Die Vorreiterrolle übernimmt hier das Plattenepithelkarzinom mit über 90% aller oralen Neoplasien (Neville & Day, 2002).

1.2.1.1 Plattenepithelkarzinom

Das orale Plattenepithelkarzinom zählt zu den malignen Tumoren. Mit weltweit über 300 000 Neuerkrankungen jährlich steigt seine Inzidenz stetig, wobei Männer knapp doppelt so häufig davon betroffen sind wie Frauen (Chen et al., 2008; Siegel, Miller, & Jemal, 2015; Torre et al., 2015).

Klinisch äußert es sich anfänglich als schmerzlose Schleimhautveränderung, die sowohl exophytisch wie auch endophytisch wachsend vorkommen kann. Die Initialsymptome sind oft unspezifisch, sodass diese Tumorart häufig erst in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert wird. Symptome treten in Form von Schwellungen, Foetor ex ore, Ulzerationen, Blutungen, Schmerzen, Schluck-, und Sprechbeschwerden oder auch Sensibilitätsausfällen auf. Bei Befall der Kaumuskulatur kann es zu Einschränkungen der Mundöffnung kommen (Mashberg & Feldman, 1988; Mashberg & Samit, 1995; Neville & Day, 2002).

Die meisten Plattenepithelkarzinome entwickeln sich aus Präkanzerosen. Hierbei unterscheidet man fakultative Präkanzerosen wie Leukoplakien, die nur eine geringe Entartungswahrscheinlichkeit aufweisen, von obligaten Präkanzerosen wie Erythroplakien oder proliferativen verrukösen Leukoplakien mit einem Entartungsrisiko von über 30% (Freihofer, 1978; Mashberg & Samit, 1995; Neville & Day, 2002; van der Waal, 2009).

Als Hauptrisikofaktoren gelten chronischer Tabak-, und Alkoholkonsum. Im Vergleich zu Nichtrauchern herrscht ein bis zu 7-fach erhöhtes Krebsrisiko, welches mit der Menge und Dauer des Nikotinkonsums weiter ansteigt.

Da chronischer Alkoholabusus die Permeabilität der Mukosa für die kanzerogenen Noxen des Tabaks erhöht entsteht eine Synergie, die die Gefahr der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms nochmal um das 7-fache erhöht, verglichen mit dem alleinigen Konsum nur eines dieser beiden Genussmittel (Blot et al., 1988; Neville & Day, 2002).

Mangelhafte Mundhygiene, Vitaminmangel und lokale Traumen durch stetigen Prothesendruck können ebenfalls eine Rolle spielen.

Auch humane Papillomaviren, insbesondere HPV-16 und HPV-18 werden zunehmend in Zusammenhang gebracht mit der Entstehung oraler Plattenepithelkarzinome (Ang et al., 2010; Chaturvedi, 2012).

Diese Tumoren metastasieren vor allem lymphogen. Deutlich seltener kommen hämatogene Fernmetastasen in Lunge, Leber oder Knochenmark vor.

Bei Tumorverdacht erfolgt zunächst eine Probeexzision, die bei manifestem Tumorbefund das Staging mit bildgebenden Verfahren und der anschließenden Zuordnung in die TNM-Klassifizierung nach sich zieht (Burke, 2004). Anschließend sollte die Vorstellung des Falls in einer interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgen. Hier werden die therapeutischen Optionen mit den entsprechenden Fachdisziplinen diskutiert. Neben der chirurgischen Therapie stehen die Radio(chemo)therapie, Brachytherapie sowie die alleinige Radio- oder Chemotherapie zur Verfügung.

Wenn sich zur operativen Therapie entschlossen wird, erfolgt die radikale Resektion mit einem Sicherheitsabstand von 1cm im gesunden Gewebe, eine Neck-Dissection der betroffenen Region und gegebenenfalls eine adjuvante Radio-, oder kombinierte Radiochemotherapie (Bernier, 2009; Kansy et al., 2014; Kokemuller, Brachvogel, Eckardt, & Hausamen, 2002; Rasse, 2008).

Das orale Plattenepithelkarzinom weist eine verhältnismäßig hohe Rezidivrate auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate variiert in der Literatur stark und liegt durchschnittlich bei ca. 50-55% (Ang et al., 2010; Casiglia & Woo, 2001; Chen et al., 2008; Neville & Day, 2002; Rasse, 2008) .

1.2.1.2 Odontogene Keratozyste

Die odontogene Keratozyste kann ein-, oder mehrkammrig vorkommen, besitzt eine dünne, mit verhornendem Plattenepithel ausgekleidete fibröse Kapsel und ist gefüllt mit breiigem, aus Fibrinstücken bestehenden Inhalt (Kramer, Pindborg, & Shear, 1992, 1993).

70-80% dieser Zysten treten im Unterkiefer, vor allem im Kieferwinkelbereich auf Höhe der Weisheitszähne und des aufsteigenden Mandibulaastes auf. Mit ca. 12% im Weisheitszahnbereich und 5-11% in der Front kommt sie im Oberkiefer deutlich seltener vor (Brannon, 1977; Myoung et al., 2001).

Am häufigsten betroffen sind Patienten zwischen dem zwanzigsten und vierzigsten Lebensjahr (Myoung et al., 2001).

Klinische Symptome wie Schwellungen, Schmerzen oder Flüssigkeitsaustritt bleiben oft aus. In den meisten Fällen erfolgt ihre Entdeckung als radiologische Zufallsdiagnose (Morgan, Burton, & Qian, 2005; Myoung et al., 2001; Partridge & Towers, 1987).

Als Ursache für ihre Entstehung werden Residuen der undifferenzierten, embryonalen Zahnleiste und Ausläufer der Basalzellschicht, sogenannte Basalzelltropfen, der oralen Schleimhaut angesehen (Browne, 1975; Stoelinga & Peters, 1973).

Sie ist gekennzeichnet durch ein lokal aggressives, verdrängendes Wachstum, was auf das hohe Mitosepotential ihres Epithels und Bindegewebes zurückzuführen ist. Bei entsprechendem Ausmaß kann die odontogene Keratozyste zu pathologischen Unterkieferfrakturen führen. Sie weist mit bis zu 60% eine hohe Rezidivrate auf (Scharffetter, Balz-Herrmann, Lagrange, Koberg, & Mittermayer, 1989; Shear, 2002a, 2002b, 2002c).

Aufgrund ihres häufig unbemerkten Wachstums erreicht sie in vielen Fällen eine stattliche Größe und kann unter Umständen auch bis in die Schädelbasis oder Orbita vordringen (Jackson et al., 1993).

Radiologisch ist sie als ein-, oder mehrkammrige, scharf begrenzte Aufhellung mit teils wolkig erscheinendem Innenleben vom umliegenden Gewebe abzugrenzen (Forssell, 1980; Haring & Van Dis, 1988).

Wenn Zähne in Verbindung mit dem Zystenbalg stehen, kann es zu Zahnlockerungen, Zahnwanderungen oder Wurzelresorptionen kommen (Brannon, 1976, 1977; Browne, 1971, 1975).

Sie tritt zu 80% in der parakeratinisierten Form auf. Deutlich seltener findet man die orthokeratinisierte Form. Da sie klinisch und radiologisch nur schwer von anderen Zysten und Neoplasien zu unterscheiden ist, ist die histopathologische Abklärung nach Biopsieentnahme besonders wichtig (Browne, 1971, 1975; Crowley, Kaugars, & Gunsolley, 1992).

Als Differentialdiagnosen kommen Ameloblastome, andere odontogene Zysten, odontogene Myxome oder die aneurysmatische Knochenzyste in Frage (Haring & Van Dis, 1988; Katz & Underhill, 1994).

75% der Patienten mit dem autosomal-dominant vererbten Gorlin-Goltz-Syndrom weisen odontogene Keratozysten auf. Diese auch als Basalzellnaevus-Syndrom bezeichnete Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine Trias aus multiplen Basalzellkarzinomen, odontogenen Keratozysten und Gabelrippen, welche jedoch in unterschiedlicher Ausprägung auftreten können (Manfredi, Vescovi, Bonanini, & Porter, 2004; Manjima, Naik, Keluskar, & Bagewadi, 2015; Toffanin, Benetti, & Cicognini, 1994; Vescovi, Manfredi, Savi, D'Aleo, & Bonanini, 2001).

Verhältnismäßig hohe Rezidivraten bei alleiniger operativer Entfernung führten zu neuen, kombinierten Therapieansätzen.

Durch die Fixierung des Zystenbalges mit Carnoy'scher Lösung können Gewebereste bestmöglich angefärbt und exkochleiert werden (Stoelinga, 2005, 2011; Voorsmit, 1985). Häufig wird auch die klassische Zystektomie (Partsch II) mit einer anschließenden peripheren Ostektomie angewandt. Durch vorherige Anfärbung des Knochens mit Methylenblau kann die gleichmäßige Knochenabtragung und somit die Entfernung verbliebener Gewebereste und Tochterzellen noch besser visualisiert werden.

Besonders ältere Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand oder mit häufig rezidivierenden zystischen Läsionen wie beim Gorlin-Goltz-Syndrom werden durch einen zweizeitigen Eingriff auch konservativ therapiert. Zunächst erfolgt eine Zystenfensterung (Partsch I) zur Druckentlastung und Regeneration des knöchernen Defektes und anschließend eine Zystektomie (Partsch II) (Bell & Dierks, 2003).

Bei besonders ausgedehnten odontogenen Keratozysten wird der komplette Zystenbalg mit dem umgebenden Knochen und einem Sicherheitsabstand von bis zu 1 cm reseziert. Dies zieht jedoch eine umfangreiche Rekonstruktion mit sich, die in der Regel mit knöchernen Transplantaten durchgeführt wird (Bell & Dierks, 2003; Cardoso, Matta-Neto, El Achkar, & Niccoli-Filho, 2013; Ghali & Connor, 2003; Stoelinga, 2005, 2012).

1.2.1.3 Ameloblastom

Der Begriff Ameloblastom wurde in der Literatur erstmals 1934 von Churchill und Ivy eingeführt (Ivy, 1968; Ivy & Curtis, 1937).

Mit 18% gilt es als der häufigste odontogene Tumor. Insgesamt beträgt sein Anteil an allen oralen Tumoren jedoch nur 1% (Kramer et al., 1992). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 35,9 Jahren, wobei Männer fast gleich häufig betroffen sind wie Frauen (Reichart, Philipsen, & Sonner, 1995).

Die meisten Subtypen entstehen aus Malassez'schen Epithelresten. Das periphere, extraossäre Ameloblastom entsteht aus oberflächlichen Epithelresten oder Resten der Zahnleiste (Ghandhi et al., 2006; Kishino et al., 2007; Kramer et al., 1992)

Es ist gekennzeichnet durch ein langsames, schmerzloses und lokal aggressives Wachstum, metastasiert jedoch nur in äußerst seltenen Fällen. Das häufigste Symptom für seine Entstehung sind harte Knochenaufreibungen. Unbehandelte Tumoren können eine enorme Größe erreichen. Ähnlich wie die odontogene Keratozyste kommen auch Ameloblastome mit 80% deutlich überwiegend im Bereich der 3. Molaren und in der Kieferwinkelregion vor (Barnes I, 2005; Newman, Howells, Coghlan, DiBiase, & Williams, 1995; Reichart et al., 1995).

Im Gegensatz zu Gardner, der nur in drei Subtypen unterteilt, werden laut der WHO-Klassifikation für Kopf-Halstumore von 2005 vier Subtypen beschrieben (Barnes I, 2005; Gardner, 1984, 1996; Gardner & Pecak, 1980):

- Solides oder multizystisches Ameloblastom:

Es imponiert radiologisch als wolkige Struktur, die oft in Verbindung mit retinierten Weisheitszähnen steht. Aufgrund seiner hohen Rezidivrate ist eine besonders ausgedehnte chirurgische Resektion erforderlich (A. M. Bachmann & Linfesty, 2009; Barnes I, 2005; Selvamani, Yamunadevi, Basandi, & Madhushankari, 2014).

- Desmoplastisches Ameloblastom:

Diese recht seltene Form tritt häufiger im anterioren Bereich der Mandibula auf. (Hong et al., 2007; Kishino, Murakami, Fukuda, & Ishida, 2001; Philipsen, Reichart, & Takata, 2001).

- Unizystisches Ameloblastom:

Es weist ein deutlich weniger aggressives Potential auf als die anderen Subtypen. Radiologisch tritt es als unizystische Struktur auf, was die Abgrenzung zu odontogenen Zysten deutlich erschwert (Gardner, 1981; Pizer, Page, & Svirsky, 2002; Reichart et al., 1995).

- Peripheres, extraossäres Ameloblastom:

Diese Form ist ausschließlich im Weichgewebe lokalisiert, rezidiert deutlich seltener und weist ein geringeres aggressives Wachstumsmuster auf. Röntgenologisch können oft keine Veränderungen festgestellt werden. (Gardner, 1977; Kishino et al., 2007; Philipsen, Reichart, Nikai, Takata, & Kudo, 2001).

Die Therapie der Wahl ist auch hier die operative Entfernung mit ausreichendem Sicherheitsabstand, um die Rezidivgefahr so gering wie möglich zu halten. Häufig verbleiben jedoch Tumorreste, die klinisch und röntgenologisch nicht darstellbar sind, was die insgesamt relativ hohe Rezidivrate erklärt (Gardner, 1984; Gardner & Pecak, 1980; Ghandhi et al., 2006). In der Literatur werden Rezidivraten von 30% bis zu

über 50% beschrieben (Junquera, Ascani, Vicente, Garcia-Consuegra, & Roig, 2003; Nakamura, Mitsuyasu, Higuchi, Sandra, & Ohishi, 2001).

1.2.2 Osteoradionekrose

Die Radiatio gilt als etabliertes Therapieverfahren bei der Behandlung maligner Neoplasien und wird zumeist mit chirurgischen und/oder chemotherapeutischen Maßnahmen kombiniert. Knochengewebe absorbiert Strahlenenergie dabei deutlich stärker als Weichgewebe, was zu einer Einschränkung der Knochenvitalität führt. Im Zuge der Bestrahlung von Malignomen im Kopf-Hals-Bereich können somit bereits relativ „harmlose“ Infektionen durch lokale Eintrittspforten beispielsweise bedingt durch Prothesendruckstellen, Parodontitiden oder Extraktionen, auf den Knochen übergreifen, sich dort ungehindert ausbreiten und zu nicht heilenden Wunden führen (Bornstein, Filippi, & Buser, 2001; Grotz et al., 1999).

Das Krankheitsbild der Osteoradionekrose ist definiert als ein radiogen bedingtes, exponiertes Knochengewebe, welches über ein Zeitintervall von drei Monaten ohne das Vorhandensein eines Tumorrezidivs oder Resttumors nicht abheilt. Es tritt meist nach einer Gesamtstrahlendosis von 60 Gy auf (Marx, 1983; Schwartz & Kagan, 2002). Radiologisch imponiert es als mottenfraßähnlicher Osteolysebereich (Thorn, Hansen, Specht, & Bastholt, 2000).

Ursächlich hierfür sind strahlenbedingte Gefäßschädigungen, die über die Stadien der Endarteriitis, Hyalinisierung und Thrombosierung zu Gefäßfibrosen führen. Diese werden hervorgerufen durch abnehmenden Sauerstoffpartialdruck mit anschließender Hypoxie und begünstigen die nicht eintretende Wundheilung bis hin zum Gewebsuntergang (Bornstein et al., 2001; Ludwig, 2008; Marx & Johnson, 1987).

Da der Oberkiefer, verglichen mit dem Unterkiefer, deutlich besser durchblutet ist, ist dieser weit weniger von radiogenen Nekrosen betroffen. Besonders häufig befinden sich die Nekroseareale hingegen in der Molarenregion des Unterkiefers, da diese ausschließlich durch die A. alveolaris inferior versorgt wird und bei der Behandlung

von Oropharynx-Karzinomen meist vollständig mitbestrahlt wird. Hier kann es nach erfolgten chirurgischen Eingriffen auch mehrere Jahre nach der Strahlentherapie zu Nekrosen kommen. Die Unterkiefer-Front liegt weit weniger häufig im zu bestrahlenden Bereich und wird außerdem zusätzlich durch Anastomosen der A. facialis gespeist, was die geringere Anfälligkeit für radiogene Nekrosen erklärt (Grotz et al., 1999; Ludwig, 2008; Perrier & Moeller, 1994).

Da sich die Behandlung einer Osteoradionekrose als sehr schwierig erwiesen hat, kommt der Prophylaxe in Form einer vorherigen zahnärztlichen Sanierung und Entfernung langfristig nicht erhaltbarer Zähne vor Bestrahlungsbeginn eine besondere Bedeutung zu (Schiodt & Hermund, 2002; Thorn et al., 2000).

Mögliche Therapieansätze orientieren sich an der Defektgröße, welche bis hin zu pathologischen Unterkieferfrakturen reichen kann. Diese reichen von systemischen Antibiosen über hyperbare Sauerstofftherapien und Dekortikationen bis hin zu Teilresektionen des Kiefers mit anschließender Rekonstruktion mit mikrovaskulären Transplantaten (Bast, Gross, Hecht, & Schrom, 2013; Gal, Yueh, & Futran, 2003; Maier et al., 2000; Porter & Brian, 1999; Store, Boysen, & Skjelbred, 2002).

1.2.3 Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose (MRONJ)

Die ersten Fallberichte über Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen (MRONJ) wurden vor etwa 15 Jahren publiziert (Marx, 2003).

Es sind v.a. antiresorptive Medikamente wie Bisphosphonate, Denosumab (ein monoklonaler Antikörper gegen RANKL) und Angiogenesehemmer wie Bevacizumab, die mit der Entstehung einer MRONJ in Verbindung gebracht werden. Sie werden in der First-Line-Therapie bei Osteoporose, bei benignen Knochenstoffwechselstörungen wie beispielsweise Hyperkalziämien und im onkologischen Bereich v.a. bei Knochenmetastasen von Mamma- und Prostatakarzinomen oder multiplen Myelomen eingesetzt (Rosella et al., 2016; Svejda et al., 2016).

Die Inzidenz hängt stark von der Dosierung und der Darreichungsform der jeweiligen Medikamente ab. Bei onkologischen Patienten, die über kurze Abstände mit hohen Medikamentendosen intravenös therapiert werden, liegt sie bei 1 -15%. Im Gegensatz dazu wird die Inzidenz bei Osteoporosepatienten und oraler Applikation bei einer Therapiedauer von <4 Jahren auf lediglich 0,001 – 0,01% geschätzt und liegt damit nur minimal höher, als die Inzidenz in der Normalbevölkerung (< 0,001%) (Khan et al., 2015; Khan et al., 2017).

Die häufigste Form der Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose stellt aktuell (noch) die Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BRONJ) dar, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll:

Das humane Skelett ist einem stetigen Knochenumbau unterlegen und wird im Laufe des Lebens ca. drei bis vier Mal komplett erneuert (Frost, 1990; Lüllmann-Rauch, 2003).

Die Osteoblasten sind für die Knochensynthese und die anschließende Steuerung der Mineralisation verantwortlich. Die Funktion der Osteoklasten hingegen ist der aktive Knochenabbau (Boyle, Simonet, & Lacey, 2003; Rodan & Martin, 1982; Titorencu, Pruna, Jinga, & Simionescu, 2014).

Letztere gelten auch als Schlüsselzellen der Bisphosphonat-Wirkung.

Bereits vor über 40 Jahren erkannte man, dass Bisphosphonate eine hohe Knochenaffinität aufweisen und in hohen Konzentrationen von Osteoklasten aufgenommen werden. Sie hemmen deren Differenzierung, Aktivität und Adhäsion und leiten die vorzeitige Apoptose ein (Fleisch, Russell, & Francis, 1969; Francis, Russell, & Fleisch, 1969; Russell, Watts, Ebetino, & Rogers, 2008).

Aufgrund dieser Wirkmechanismen spielen Bisphosphonate heutzutage eine wesentliche Rolle bei der Therapie von Osteoporose, ossären Tumormetastasen, multiplen Myelomen oder Osteogenesis imperfecta (Anam, Rauch, Glorieux, Fassier, & Hamdy, 2015; Bartl, 2007; Fick, Anzeneder, Katalinic, & Waldmann, 2013; Papamerkouriou et al., 2015).

Bei oraler Gabe kommt es nur bei knapp 0,3 - 6% zur enteralen Resorption. Durch die deutlich gesteigerte Wirkpotenz neuerer Bisphosphonate genügt jedoch meist eine resorbierte Menge von <1% therapeutisch, der Rest wird renal wieder ausgeschieden. Insgesamt werden Bisphosphonate verhältnismäßig schnell in die Knochenmatrix aufgenommen und nur dann wieder freigesetzt, wenn sich das betroffene Segment im Umbau befindet. Bei wiederholter Bisphosphonat-Einnahme kommt es zu einer Akkumulation in der Knochenmatrix. Die Knochenhalbwertszeit kann nicht pauschal angegeben werden, da sie von der Umsatzrate abhängig ist. Bei vielen Präparaten wird sie in der Literatur jedoch auf >10 Jahre geschätzt (Bartl, 2008, 2009; Lin, 1996; Sarin, DeRossi, & Akintoye, 2008).

Derzeit werden die drei Gruppen Non-Amino-, Alkylamino-, und heterolytische Amino-Bisphosphonate unterschieden (Nancollas et al., 2006; Russell et al., 2008).

Als mögliche Nebenwirkungen werden Ösophagitis und gastrointestinale Ulzera, welche insbesondere nach oraler Gabe auftreten, Mineralisationsstörungen, nephrotoxische Effekte, Hypakusis, Phlebitiden, entzündliche Veränderungen des Auges, sowie Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen, kurz „BRONJ“ (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw) beschrieben (Modi, Siris, Steve Fan, & Sajjan, 2015; Piscitelli, Auriemma, Neglia, & Migliore, 2014; Polymenidi, Trombetti, & Carballo, 2014; Sarin et al., 2008).

Marx beschrieb 2003 erstmals den Zusammenhang zwischen der intravenösen Bisphosphonat-Therapie und infolgedessen auftretenden Kiefernekrosen (Marx, 2003).

Die ersten Fallberichte zu Kiefernekrosen infolge peroraler Bisphosphonat-Gabe wurden 2004 von Ruggiero veröffentlicht (Ruggiero, Mehrotra, Rosenberg, & Engroff, 2004).

Sofern lokoregionäre Strahlentherapie und Metastasen als Ursachen ausgeschlossen werden können, wird bei einem über einen Zeitraum von 8 Wochen freiliegenden Kieferknochen unter laufender oder abgeschlossener Bisphosphonat-Therapie von einer BRONJ ausgegangen (Marx, 2014; Marx, Sawatari, Fortin, & Broumand, 2005; Otto et al., 2010). Die Nekroseareale kommen vorwiegend im Unterkiefer vor. Die Ursache dafür ist noch nicht ausreichend geklärt. Fest steht jedoch, dass der Kieferknochen die höchste Umbaurate im gesamten menschlichen Skelett aufweist und dass insbesondere der Unterkiefer eine breite Kortikalis besitzt und verhältnismäßig weniger Blutgefäße aufweist, was die hohe Prävalenz erklären könnte (Bartl, 2011; Marx et al., 2005; Sarin et al., 2008).

Die Aussagen zur Inzidenz variieren in der Literatur stark. Die American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR) geht von einer Inzidenz von 1-10% nach intravenöser-, und <1% bei peroraler Gabe aus (Khosla et al., 2007).

Das Geschlecht scheint, ganz im Gegensatz zum steigenden Alter, bei der Entwicklung einer BRONJ keine Rolle zu spielen (Khosla et al., 2007; Ruggiero et al., 2009).

Radiologisch kann die BRONJ als Osteosklerose, Lysezone mit Sequesterbildung oder persistierende Alveole imponieren (Phal, Myall, Assael, & Weissman, 2007). Durch Ansiedlung pathogener Keime, insbesondere Aktinomyzeten, kann auf dem Boden einer BRONJ zusätzlich eine Osteomyelitis entstehen (Curi, Dib, Kowalski, Landman, & Mangini, 2000).

Als potenzielle Risikofaktoren gelten die langjährige intravenöse Therapie, die Verwendung potenter Amino-Bisphosphonate und dentoalveoläre Traumata, wie

beispielsweise durch Extraktionen, operative Zystenentfernungen, Wurzelspitzenresektionen oder auch Prothesendruckstellen (Khosla et al., 2007; Ruggiero et al., 2009; Stumpe, Chandra, Yunus, & Samant, 2009).

Parodontopathien und mangelhafte Mundhygiene scheinen das Risiko ebenfalls zu erhöhen (Marx et al., 2005).

Die Therapie der BRONJ gestaltet sich oft schwierig und reicht von der hyperbaren Sauerstofftherapie, der Abtragung befallener Areale mit dem Er: YAG-Laser bis hin zur chirurgischen Resektion (Al Hadi, Smerdon, & Fox, 2015; Fliefel, Troltsch, Kuhnisch, Ehrenfeld, & Otto, 2015; Spanou, Lyritis, Chronopoulos, & Tournis, 2015).

Aus diesem Grund sollte das Hauptaugenmerk im Vorfeld einer geplanten Bisphosphonat-Therapie auf der zahnärztlichen Sanierung und der Entfernung aller Zähne mit langfristig fraglicher Prognose, sowie auf der vorherigen Therapie von Parodontopathien liegen, um das Risiko einer möglichen BRONJ so gering wie möglich zu halten (Khan et al., 2017; Ruggiero et al., 2014; Tabari & Sikavi, 2014).

1.2.4 Osteomyelitis

Etymologisch versteht man unter dem Begriff Osteomyelitis eigentlich eine reine Entzündung des Knochenmarks. In der medizinischen Literatur wird damit jedoch die Entzündung des gesamten Knochens, einschließlich der Kortikalis und des Periosts beschrieben, weswegen sie zunehmend auch als Osteitis bezeichnet wird. Nach der Zürich-Klassifikation werden 3 Subtypen unterschieden:

- akute Osteomyelitis
- primär-chronische Osteomyelitis
- sekundär-chronische Osteomyelitis

(Baltensperger & Eyrich, 2009).

Die chronische Osteomyelitis wird weiter in eine eitrige und eine nicht-eitrige Form unterteilt (Hudson, 1993). Die sekundär-chronische Osteomyelitis entsteht durch Chronifizierung einer akuten Osteomyelitis, wobei klinisch ein fließender Übergang zwischen diesen beiden Formen herrscht (Schuknecht & Valavanis, 2003).

Aufgrund der hohen Anzahl möglicher pathogener Keime in der Mundhöhle kommt der Osteomyelitis der Kieferknochen eine besondere Bedeutung zu. Ursächlich für die akute und sekundär-chronische Form ist eine pyogene Infektion. Meist liegt eine anaerobe Mischinfektion mit Staphylokokken, Streptokokken, Aktinomyzeten und weiteren pathogenen Erregern vor (Calhoun, Shapiro, Stiernberg, Calhoun, & Mader, 1988; Topizan, Goldberg, & Hupp, 2002). Die häufigsten Eintrittspforten kommen durch dentogene und parodontale Infektionen zustande, aber auch chirurgische Eingriffe und Traumata können als Zugang zum Knochen dienen (Baltensperger & Eyrich, 2009).

Die Immunitätslage des betroffenen Patienten, sowie die lokale Gewebepерfusion spielen dabei eine entscheidende Rolle. Kippt das Gleichgewicht der Mundflora durch steigende Virulenz oder mangelnde Immunabwehr, kommt es zur Manifestation der akuten Knochenentzündung. Systemische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Dysplasien oder Osteoporose, aber auch lokale Faktoren wie chronischer Alkohol- und Nikotinabusus und Osteoradio- und Osteochemonekrosen begünstigen den Krankheitsverlauf erheblich (Baltensperger, 2013; Barbaglio, Cortelazzi, Martignoni, & Nocini, 1998; Exner & von Hochstetter, 1995; Koorbusch, Fotos, & Goll, 1992; Vestergaard, Schwartz, Rejnmark, Mosekilde, & Pinholt, 2012).

Durch die generell schlechtere Durchblutung ist die Mandibula weitaus häufiger betroffen als die Maxilla. Es findet sich eine relative Häufung bei Patienten der 3. bis 6. Lebensdekade, wobei Frauen nur etwa halb so oft betroffen sind wie Männer (Baltensperger & Eyrich, 2009; Calhoun et al., 1988).

Durch maßgebliche Verbesserung der Mundhygiene und Therapie mit Antibiotika finden sich heutzutage in der Praxis vornehmlich sekundär-chronische Verlaufsformen mit schleichendem Beginn (Baltensperger, 2013). In vielen Fällen breitet sich die Infektion entlang des N. alveolaris inferior aus und verursacht

Hypästhesien, die auch als Vincent-Syndrom bekannt sind (Scherrer, Della Chiesa, Polska, & Kutten Berger, 2015).

Die primär-chronische Osteomyelitis tritt sehr selten auf und ist ätiologisch bislang nicht ausreichend geklärt. Sie ist eindeutig von der akuten und sekundär-chronischen Form abzugrenzen, da Pus-, Fistel- und Sequesterbildung ausbleiben (Baltensperger et al., 2004; Diktaban, 1992).

Das röntgenologische Erscheinungsbild tritt in Form von Osteolysezonen mit teils aufgelöster Spongiosa und unterbrochener Kortikalis auf (G. Bachmann & Rossler, 1993; Schuknecht, Carls, Valavanis, & Sailer, 1997).

Entscheidend bei der Therapie der Osteomyelitis ist die Verbesserung des Gleichgewichts zwischen pathogenen Keimen und Immunabwehr des Patienten. Die Schlüsselrolle hierbei spielt das chirurgische Débridement und die dabei erfolgende Abtragung nekrotischer Knochenanteile, die Reduktion der Keimzahl und die Förderung der lokalen Durchblutung. Dabei richtet sich das Ausmaß des chirurgischen Eingriffs nach der Defektausdehnung und reicht von der einfachen Kürettage bis hin zur Teilresektion. Unterstützend erfolgt über einen längeren Zeitraum die Behandlung mit Breitbandantibiotika. Zur Verbesserung des lokalen Sauerstoffangebots kann zusätzlich die hyperbare Sauerstofftherapie zum Einsatz kommen (Hudson, 1993; Koorbusch et al., 1992; Lima, Oliveira, Carvalho, Cimerman, & Savio, 2014).

1.2.5 Trauma

Traumata als mögliche Ursache für den Kontinuitätsverlust der Mandibula werden in der Fachliteratur nur selten beschrieben und spielen daher im Vergleich zu den vorher genannten möglichen Ursachen eine deutlich untergeordnete Rolle (Ekanayake, Thomas, & Brennan, 2013). Sie können durch jedwede Art von Unfall verursacht werden, beispielsweise in Folge einer Schussverletzung, wie bei einem der Patienten des nachfolgend vorgestellten Patientenkollektivs. Aufgrund der vergleichsweise seltenen Inzidenz wird im Zuge dieser Arbeit nicht näher darauf eingegangen.

1.3 Osteokutane/ osteomyokutane Transplantate zur Unterkiefer-Rekonstruktion

1.3.1 Fibulatransplantat

Das mikrovaskuläre Fibulatransplantat wurde 1973 von Ueba und Fujikama und 1975 von Taylor zum ersten Mal klinisch eingesetzt, gewann jedoch mehrere Jahre später erst an Bedeutung als Spenderregion zum Unterkieferersatz (Taylor, Miller, & Ham, 1975; Ueba & Fujikawa, 1983).

Die erste Unterkiefer-Rekonstruktion mit einem Fibulatransplantat erfolgte 1989 durch Hidalgo.

Dieser beschrieb als wichtigsten Vorteil dieses Transplantats die Möglichkeit der Rekonstruktion des gesamten Unterkiefers, da fast die komplette Fibula bis auf wenige Zentimeter (die gelenkbildenden und proximalen Anteile) transplantierbar sei (Hidalgo, 1989).

Weitere Vorteile sind der Querschnitt, der einem atrophierten Unterkiefer ähnelt und der hohe Kortikalisanteil, wodurch dieses Transplantat vergleichsweise gute funktionelle und ästhetische Rekonstruktionsmöglichkeiten und ein gutes Implantatlager für enossale Implantate bietet (Chang et al., 2014; Flemming et al., 1990; Li, Jia, & Yuan, 1998).

Um die ursprüngliche vertikale Höhe der Mandibula zu rekonstruieren, kann ein sogenanntes „double-barrel-Transplantat“ verwendet werden, bei dem durch aufeinandersetzen zweier Fibulaanteile die Transplantathöhe verdoppelt wird (Chang et al., 2014; He, Zhang, Zhu, Wu, & Fu, 2011)

Außerdem verfügt die Fibula über eine spezielle Gefäßversorgung, bestehend aus einem medullären Gefäß und zirkulären periostalen Gefäßen, welche eine optimale Transplantatperfusion ermöglichen (Wei, Chen, Chuang, & Noordhoff, 1986; K.D. Wolff & F. Hölzle, 2005a). Auf die spezielle Gefäßanatomie wird nachfolgend näher eingegangen.

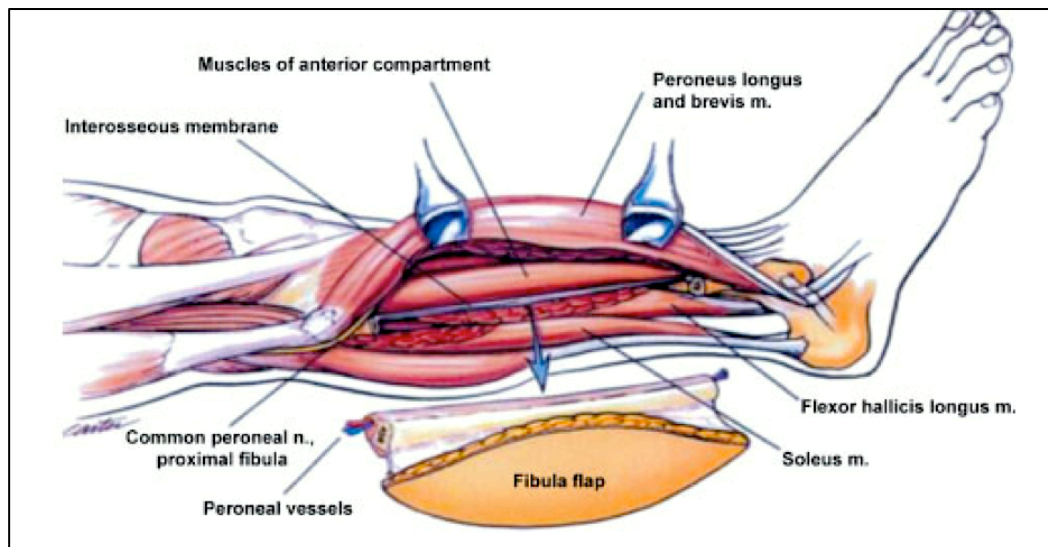


Abb. 1: Schematische Darstellung der Fibulaentnahme

Bei größeren Weichteildefekten können auch zwei Hautinseln entnommen werden. Es bedarf in solchen Fällen mit ausgedehnten Entnahmestellen jedoch einer Defektdeckung im Unterschenkelbereich mit Spalthaut (Badeau & Deleyiannis, 2013; Leclere et al., 2014; Loeffelbein, Holzle, & Wolff, 2006).

Goodacre beschreibt auch einige Nachteile wie Sensibilitätsverluste, Schwäche im Bein oder Ödeme an der Entnahmestelle. Diese sind allerdings als nicht schwerwiegend einzustufen und den vielen Vorteilen dieses Transplantats deutlich unterlegen (Goodacre, Walker, Jawad, Jackson, & Brough, 1990).

Nach wie vor gilt das mikrovaskuläre Fibulatransplantat als beste Versorgungsmöglichkeit für kombinierte Knochen- und Weichteildefekte des Unterkiefers (Flemming et al., 1990; Hidalgo & Pusic, 2002; Kansy et al., 2014; Li et al., 1998; Wolff, Ervens, Herzog, & Hoffmeister, 1996; Yim & Wei, 1994). Allerdings erfordern die Osteotomien und die Osteosynthese in optimaler Position ein gewisses Maß an operativer Expertise.

Die folgende Arbeit geht der Frage nach, ob durch computergestützte Operationsplanung und durch die Zuhilfenahme von Sägeschablonen heutzutage noch bessere funktionelle und ästhetische Ergebnisse erzielt werden können, als bei konventionellen Freihand-Osteotomien und Rekonstruktionen.

1.3.2 Skapulatransplantat

Das Skapulatransplantat wurde 1979 klinisch erstmals von Gilbert zur Weichgewebsrekonstruktion angewandt (Gilbert & Teot, 1982). Swartz verwendete es im Jahr 1986 das erste Mal zur Unterkiefer-Rekonstruktion (Swartz et al., 1986).

Aufgrund seiner Vielseitigkeit bietet es die Möglichkeit, als Spenderregion für kleinere Augmentationen bis hin zur Versorgung großflächiger Defekte mit knöcherner Beteiligung zu dienen. Die Vorteile dieses Transplantats liegen in dem ausreichenden Angebot von fast haarloser Haut, Weichgewebe und Knochen (Bill, 1995).

Folgende Transplantatvariationen sind möglich:

- Das freie Knochentransplantat der Skapulaspitze mit einer maximalen Knochenbreite von 2 cm (freier-ossärer-thorakodorsaler-Skapulalappen)
- Der Fasciokutanlappen, auch als Skapula-/Paraskapulatransplantat bekannt
- Der Osteomyokutanlappen mit Anteilen der Skapula, der Mm. teres major und minor und Skapula-/Paraskapulahautinseln
- Der 4-in-1-Lappen mit zusätzlichen Anteilen des M. latissimus dorsi

(dos Santos, 1984; Nassif, Vidal, Bovet, & Baudet, 1982; K.D. Wolff & F. Hölzle, 2005).

Die einzelnen Transplantatbestandteile können alle an einem gemeinsamen Gefäßstiel abgesetzt werden, welcher über eine ausreichende Länge und einen weiten Durchmesser verfügt, was die Reanastomosierung im Empfängergebiet erleichtert und eine suffiziente Perfusion gewährleistet (Bill, 1995).

Die Komponenten sind außerdem frei voneinander mobilisierbar und somit fast universell zur Rekonstruktion kombinierter Knochen- und Weichteildefekte einsetzbar.

Durch die gute Mobilisierbarkeit der Rückenhaut lassen sich kleinere Defekte der Entnahmestelle bis zu einer Breite von 8-10 cm primär verschließen. Bei größerer Lappenausdehnung sollte die Haut präoperativ jedoch expandiert werden oder es wird zusätzlich Spalthaut zum donor site Verschluss benötigt (K.D. Wolff & F. Hölzle, 2005).

Die größten Nachteile des Skapulatransplantats zur Unterkieferrekonstruktion sind vor allem die Patientenumlagerung während des operativen Eingriffs und der damit verbundene zusätzliche Zeitaufwand, da Empfänger- und Spenderregion nicht gleichzeitig präpariert werden können. Postoperativ kommt es in vielen Fällen auch zu größerer Narbenbildung im Spendergebiet (K.D. Wolff & F. Hölzle, 2005).

1.3.3 Beckenkammtransplantat

Wie 1978 von Taylor und Watson beschrieben wird das Beckenkammtransplantat seit Ende der siebziger Jahre zur Unterkiefer-Rekonstruktion verwendet (Taylor & Watson, 1978).

Es kann sowohl im augmentativen Verfahren zum Aufbau atrophierter Kieferkämme, als auch als Rekonstruktionsmaterial nach Resektionen genutzt werden. Das Transplantat kann rein knöchern oder mit Weichteilkomponente wie Muskel und/oder Haut gehoben und verwendet werden. Hierbei sind vaskularisierte von nicht-vaskularisierten Transplantaten zu unterscheiden (Shenaq & Klebuc, 1994; Taylor, 1982).

Am besten für den Transfer eignen sich die 14-16 cm der vorderen Crista iliaca und die 4 cm des darunter liegenden Os ilium, da der Knochen an dieser Stelle über eine ausreichende Dicke und gute Blutversorgung verfügt (Schmelzle, 1993).

Die Vorteile dieses vielseitig einsetzbaren Transplantats sind konstante anatomische Verhältnisse, das große, voluminöse Knochenangebot, der hohe Spongiosaanteil und die gute Vaskularisation. Dies ermöglicht die Rekonstruktion ausgedehnter Defekte bis zur Größe einer Hemimandibel und gewährleistet ausreichende Stabilität

und ein gutes Implantatlager (Goodman, Shenaq, Thomas, & White, 1987; Urken et al., 1998; Urken et al., 1989; K.D. Wolff & F. Hölzle, 2005b).

Jedoch erschwert der nur ca. 7 cm kurze Gefäßstiel der versorgenden A. circumflexa ilium profunda die Reanastomosierung erheblich. Vasospasmen oder Spannungen am Gefäßstiel können daraus resultieren. Das Transplantat-Remodeling gestaltet sich aufgrund der komplexen anatomischen Form auch deutlich schwieriger als bei anderen Transplantaten. Als weitere Nachteile werden die relativ unsichere Hautinsel und die höhere Morbidität der Spenderregion angesehen. Postoperativ kommt es häufiger zu Schmerzen und Sensibilitätsstörungen in der Spenderregion. Auch ein verändertes Gangbild, Hernienbildung, Impotenz und ästhetische Einschränkungen in der Leistengegend werden in der Literatur beschrieben (Boyd et al., 1990; K.D. Wolff & F. Hölzle, 2005b).

1.4 Anatomie der Fibula

Die Fibula misst im Querschnitt ca. 1,5 - 2 cm bei einer Gesamtlänge von bis zu 40 cm beim Erwachsenen.

Anterior befinden sich der M. extensor digitorum longus, -extensor hallucis longus, und peroneus tertius. Die Membrana interossea grenzt den dahinterliegenden M. tibialis posterior ab. Lateral liegen der M. peroneus longus und – brevis. Posterior befinden sich der M. soleus, - flexor hallucis longus und – peroneus brevis. (K.D. Wolff & F. Hölzle, 2005a).

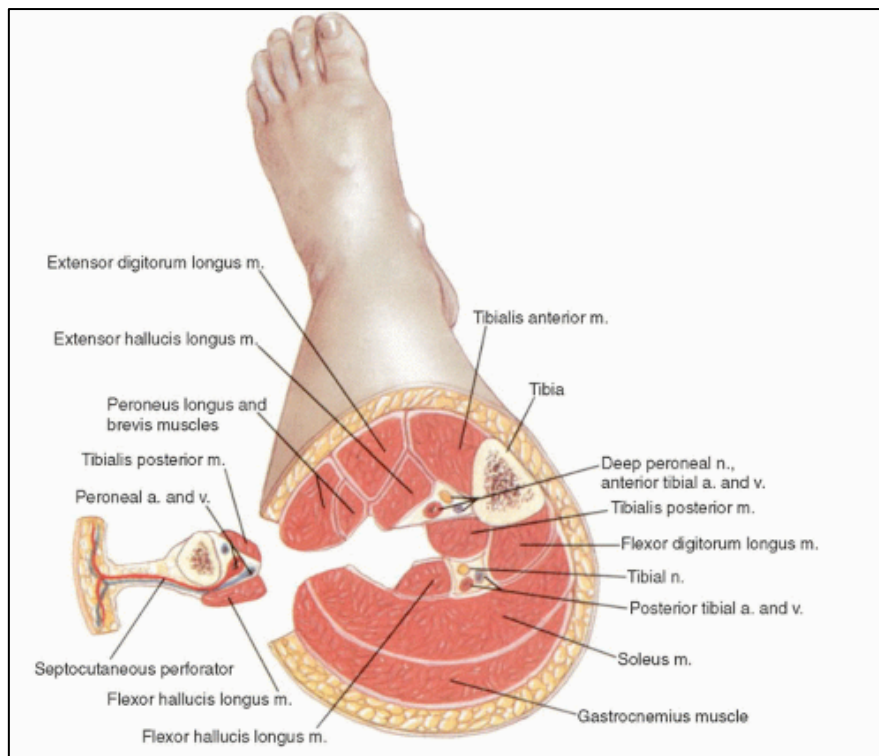


Abb. 2: Anatomischer Querschnitt des Wadenbeins

Die Blutversorgung erfolgt über die Äste der A. peronea, insbesondere der A. nutricia fibulae und ihren Begleitvenen. Diese tritt knapp über der Fibulamitte an der medialen Seite ein.

Die A. peronea entspringt aus dem Truncus tibiofibularis bzw. der A. tibialis posterior. Sie verläuft lateral des M. tibialis posterior in der Faszie zwischen M. tibialis posterior und M. flexor hallucis longus direkt medial des Knochens bis zum Sprunggelenk. Aus ihr gehen periostale, muskuloperiostale und ossäre Äste hervor, die es bei der Entnahme zu erhalten gilt, da diese Teile der mitzutransplantierenden Muskulatur versorgen. Ihre Hautäste durchziehen den M. soleus und M. flexor hallucis longus bzw. das Septum intermusculare posterior zwischen M. soleus und M. peroneus (Carr, Macdonald, & Waterhouse, 1988; Manktelow, 1986; McKee, Haw, & Vettese, 1984).

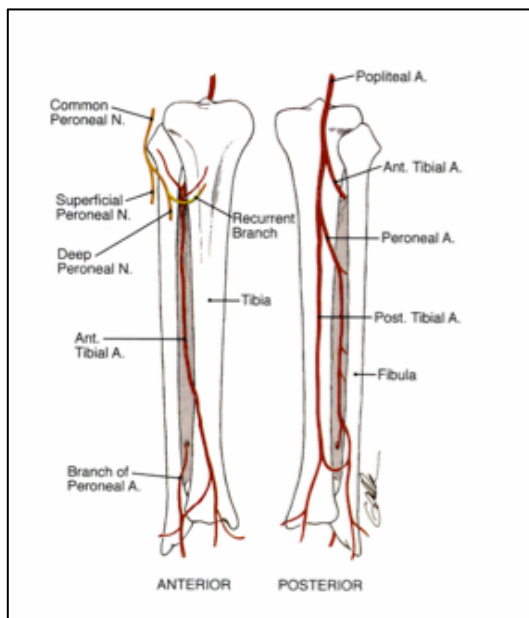


Abb. 3: Vaskularisation von Fibula und Tibia

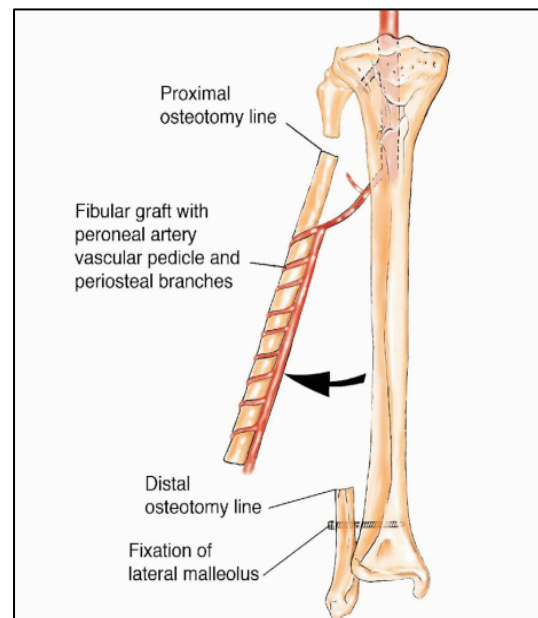


Abb. 4: Fibulatransplantat mit den versorgenden Gefäßen

In 6% der Fälle besteht jedoch eine Nichtanlage der A. tibialis anterior oder A. tibialis posterior. Bei <1% der Bevölkerung ist die A. peronea das einzige Gefäß, welches den Unterschenkel versorgt. In diesen Fällen ist eine Defektversorgung mit diesem Transplantattyp nicht möglich.

Um Gefäßanomalien und arteriosklerotische Veränderungen ausschließen zu können, ist eine Untersuchung mittels Angiographie und Dopplerultraschall im Vorfeld der Transplantation unerlässlich (Holzle, Ristow, Rau, Mucke, Loeffelbein,

Mitchell, Stimmer, et al., 2011; Holzle, Ristow, Rau, Mucke, Loeffelbein, Mitchell, Wolff, et al., 2011).

In direkter Nachbarschaft zum Fibulahals verläuft der N. peroneus. Um diesen zu schonen, wird die Präparation 7 - 9 cm unterhalb des Fibulakopfes angesetzt.

Um die Stabilität des Sprunggelenks nicht zu gefährden, sollte die Osteotomie etwa 7 - 8 cm oberhalb davon erfolgen, so dass ein Transplantat mit einer Gesamtlänge von bis zu 25 cm entnommen werden kann (Wei et al., 1986; K.D. Wolff & F. Hölzle, 2005a).

Der N. cutaneus surae lateralis innerviert die Hautinsel des Fibulatransplantats (Manktelow, 1986; K.D. Wolff & F. Hölzle, 2005a).

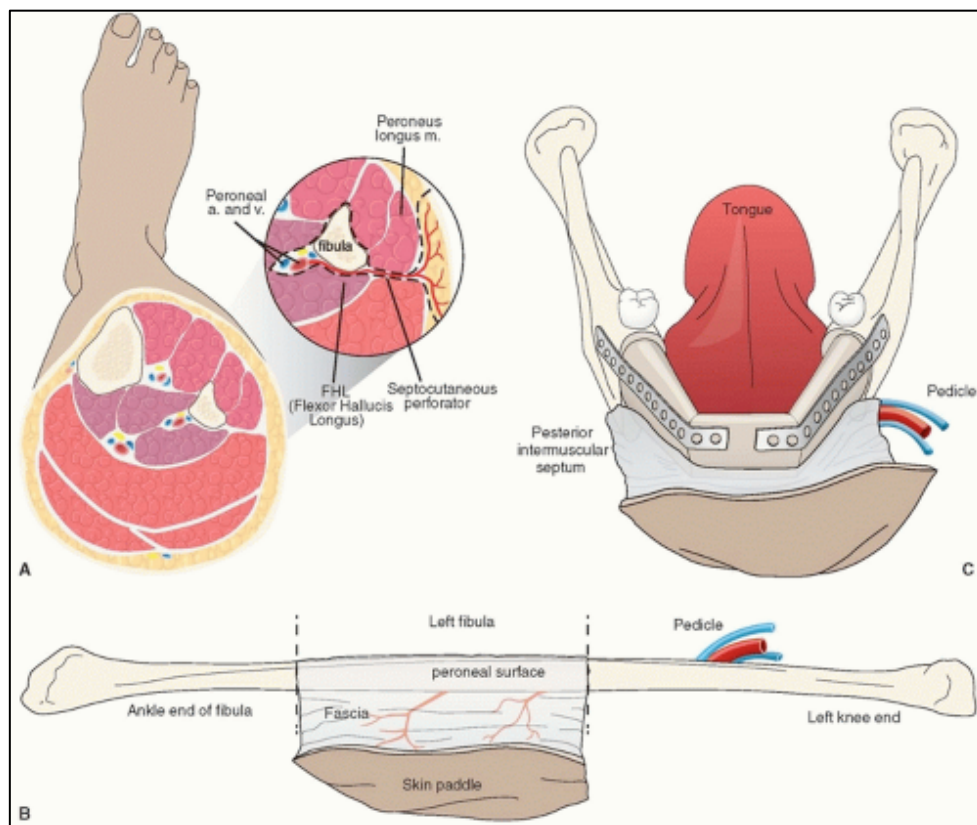


Abb. 5: Schematische Darstellung des freien Fibulatransplantats mit anschließender Versorgung des Unterkiefers

2 Ziel der Studie

Gerade im Hinblick auf die prothetische Rehabilitation mit endossalen Implantaten nach knöcherner Unterkieferrekonstruktion spielt virtuelle Operationsplanung eine immer größer werdende Rolle. Sie dient als Hilfsmittel zur Reproduktion der okklusalen Beziehung von Ober- und Unterkiefer und zur Positionierung von Implantaten.

Bei den meisten Mandibula-Defekten, die mit einem freien Fibulatransplantat versorgt werden, kommen Rekonstruktionsplatten zum Einsatz. Die operative Entfernung dieser häufig sperrigen Platten gestaltet sich oft schwierig. In vielen Fällen wird die Implantatinsertion durch ihre ausgedehnte Größe erschwert bzw. unmöglich gemacht. Diese Schwierigkeiten könnten durch den Einsatz von Miniplatten umgangen werden. Um eine Überlastung dieser deutlich grazileren Platten zu vermeiden, sollten die Kontaktflächen der einzelnen Fragmente so groß wie möglich sein, was wiederum exakte Schnittflächen voraussetzt. Auch hier versucht man durch virtuell geplante Schnittschablonen genauere Ergebnisse zu erzielen, als dies frei Hand möglich ist.

Allerdings mangelt es an Studien, die die Ergebnisse virtueller Operationsplanung mit den Ergebnissen konventioneller Planung vergleichen.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, diese beiden Planungsmethoden bezüglich folgender Faktoren miteinander zu vergleichen: Genauigkeit, knöcherne Konsolidierung, Komplikationsraten, Operationszeiten und Dauer des stationären Aufenthalts.

3 Material und Methodik

3.1 Untersuchungskollektiv

Im Rahmen dieser Dissertation wurde nach Bewilligung durch die Ethikkommission eine retrospektive Studie mit einem Patientenkollektiv von 50 Patienten im Zeitraum von 2007 – 2014 durchgeführt.

Nach einer Unterkieferkontinuitätsresektion aufgrund von Neoplasien, bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen, Osteoradionekrosen, Osteomyelitis oder Trauma erhielten alle Patienten ein freies Fibulatransplantat.

24 Patienten wurden mit einem virtuell geplanten Transplantat versorgt (Gruppe B). Die 26 Patienten der Kontrollgruppe wurden nach konventioneller Methode operiert (Gruppe A).

Die Eingriffe wurden in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München von zwei Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen in zwei parallel arbeitenden Operationsteams durchgeführt. Im Anschluss wurden die Daten anhand der Operationsprotokolle und Patientenakten ausgewertet.

3.2 Untersuchungsmethoden

Bei allen Patienten wurden zuvor eine hochauflösende CT der Kopf-Hals-Region, sowie eine CT-Angiographie des Unterschenkels angefertigt. Es wurde eine 256-Schichten-Aufnahme im Brilliance iCT (Philips Healthcare, Niederlande) mit einer Einstellung von 120 kV und 150 mAs, einer Rotationsgeschwindigkeit von 0,3 s (table pitch 1.2) und 0°-Gantry-Neigung erstellt. Als Röntgenkontrastmittel wurde Iomeron 400 MCT (Bracco, Österreich; Iomeprol, 400mg Jod/ml) verwendet. Die Schichtdicke der einzelnen Schichten betrug 1 mm.

Die Daten der virtuell geplanten Patientenfälle wurden mit Hilfe der ProPlan CMF Software (Materialise, Belgien) bearbeitet und an einen 3-D-Drucker für virtuelle Operationsplanung übermittelt. In einer Planungssitzung wurden die Resektionsgrenzen von einem MKG-Chirurgen und einem Medizintechniker mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 10mm im gesunden Gewebe bei Neoplasien festgelegt.

Um die Fibula in eine prothetisch optimale Position zur Maxilla zu setzen, wurden die im Resektionsbereich liegenden Zähne virtuell auf die transplantierte Fibula projiziert. Bei unbezahnten Resektionsbereichen wurde ein mathematisch errechnetes Kiefermodell mit Zähnen als Referenz herangezogen.

Die kraniale Grenze der Fibula wurde knapp unter den Bereich der Schmelz-Zement-Grenze gelegt, um eine physiologische Kronen-Wurzel-Relation zu erzielen.

Für die Umsetzung der virtuell geplanten in die tatsächliche klinische Situation wurden Schnittschablonen für Mandibula und Fibula erstellt.

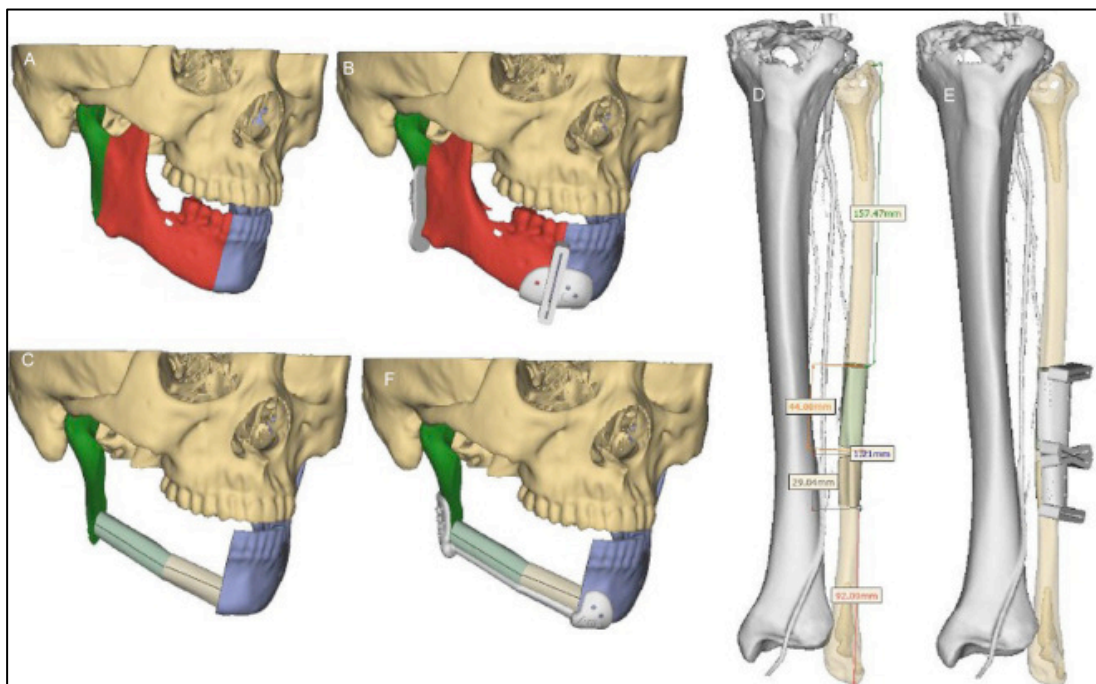


Abb. 6: Darstellung der virtuellen Planung des freien Fibulatransplantats zur Unterkieferrekonstruktion

Die Osteosynthese der Fibula wurde in der Spenderregion mit 4- bzw. 6-Loch-Miniplatten (Medartis, Schweiz) durchgeführt, bevor der Gefäßstiel unterbunden wurde. In vereinzelt Fällen wurden unter Zuhilfenahme von Implantat-Schablonen simultan enossale Implantate mit einem Durchmesser von 4,1mm und einer Länge von 8 oder 10mm (Oktagon, Dental ratio, Deutschland) gesetzt. Nach mikrovaskulärer Anastomosierung wurde die Neomandibel unter Verwendung eines Rekonstruktionsschlüssels ebenfalls mit Miniplatten (Medartis, Schweiz) im Empfängergebiet fixiert.

Bei den herkömmlich operierten Fällen ohne virtuelle Planung wurden die Osteotomien und die Osteosynthese nach Reanastomosierung frei Hand durchgeführt.

Die arterielle Versorgung wurde über End-zu-End-Anastomosen mit der A. thyroidea superior, der A. facialis, der A. lingualis oder der A. carotis externa direkt gewährleistet. Der venöse Abfluss fand über Anastomosen mit Ästen der V. jugularis interna und wenn möglich zusätzlich mit der V. jugularis externa statt.

Postoperativ wurden nach ca. 1 Woche und nach 6 Monaten radiologische Nachkontrollen mittels Orthopantomogramm durchgeführt. Sofern die Fragmente röntgenologisch konsolidiert erschienen und es keine Anzeichen auf Osteolysen oder Frakturen des Osteosynthesematerials gab, wurden die Miniplatten entfernt. Im Zuge dieses Eingriffs wurde die knöcherne Konsolidierung auch in situ überprüft und es wurden, wenn nötig, noch verbliebene Lücken mit Beckenkammpongiosa aufgefüllt.

3.3 Untersuchte Parameter

Es wurden die Operationsdiagnose, die vorab erfolgte Bestrahlung, die Anzahl an Osteotomien, die Ischämiezeit, sowie die Begleiterkrankungen (inklusive Nikotin- und Alkoholabusus), das Geschlecht und das Alter der Patienten analysiert.

Die Auswertung der postoperativen Orthopantomogramme diente dem Vergleich der Kieferwinkel und der Bewertung der knöchernen Konsolidierung. Diese wurde auch klinisch unter direkter Sicht bei der Entfernung des Osteosynthesematerials überprüft.

Zusätzlich wurden postoperative Komplikationen wie Dehiszenzen, Plattenbrüche und Transplantatverluste sowie die Dauer des stationären Aufenthalts erfasst.

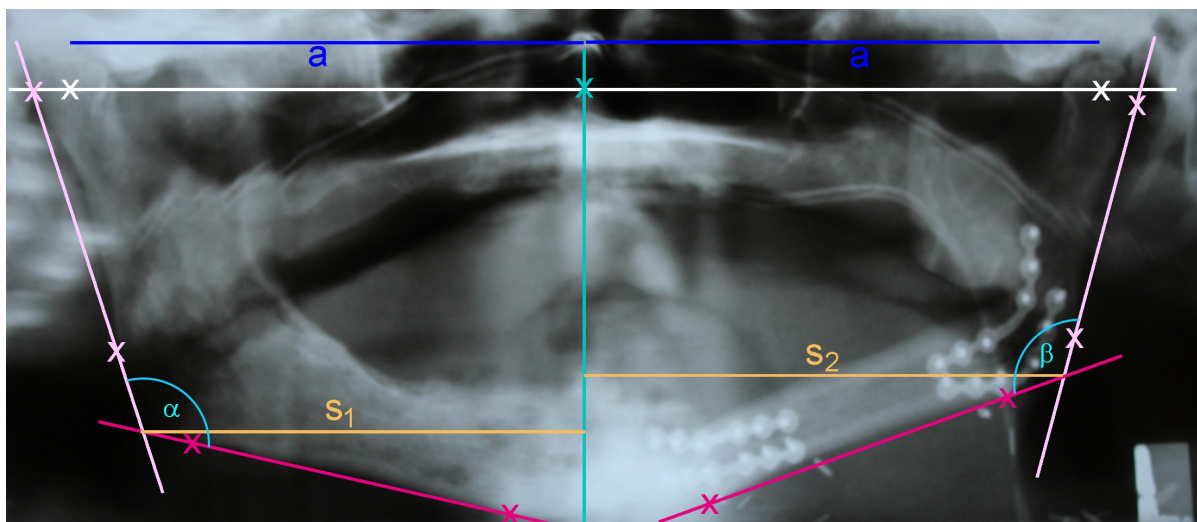


Abb. 7: Orthopantomogramm mit Kephalmetrie nach Segner und Hasund

In Abbildung 7 sind die ausgewerteten Parameter schematisch dargestellt. Es wurde jeweils die prä-, sowie postoperative Situation miteinander verglichen. Die hellblaue Linie stellt die Mittellinie dar. Diese wurde als Lot durch die Spina nasalis anterior auf die Interkondylarlinie (weiße Linie) gefällt. Die rosa Linie gibt die Ramuslinie wieder. Sie ist die Tangente, die durch den dorsalsten Punkt des Capitulum/Collum und durch den dorsalsten Punkt der posterioren Auswölbung des Kieferwinkels verläuft. Die violette Linie ist die Manibularlinie, ebenfalls eine Tangente, die durch den

kaudalsten Punkt des Unterkieferrandes im paramedianen Bereich und durch den kaudalsten Punkt im Bereich des Kieferwinkels verläuft. Der Winkel α bzw. β , der an der Schnittstelle dieser beiden Tangenten entsteht, wird als Kieferwinkel definiert. Die Strecken S1 und S2, die parallel zur Interkondylarlinie verlaufen, wurden entlang der Mittellinie verschoben, bis der Schnittpunkt der beiden Tangenten im Bereich des Kieferwinkels erreicht war. Ihre Länge gab den Kieferwinkelabstand zur Mittellinie an. Die dunkelblaue Linie a zeigt die Symmetrie des Orthopantomogramms. Die Kephalometrie erfolgte nach Segner und Hasund (Segner, 2003).

3.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mithilfe des „Statistical Package for the Social Sciences“ (IBM SPSS Statistics 23, 2015) und Microsoft Office Excel (Microsoft Office for Mac, 2011) ausgewertet.

Die nominalen Variablen wurden mit Kreuztabellen untersucht. Mittels Chi-Quadrat-Test und Fisher-Test wurde geprüft, ob Zusammenhänge zwischen den jeweiligen Variablen bestehen.

Die Gruppenunterschiede der stetigen Variablen wurden mithilfe des t-Tests ermittelt. Die nicht-normalverteilten Werte wurden anhand des Mann-Whitney-U-Test analysiert.

Das Signifikanzniveau aller statistischen Berechnungen wurde auf $p < 0.05$ festgelegt. Als hochsignifikant wurden p-Werte < 0.01 angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

24 (48%) der insgesamt 50 operierten Patienten erhielten ein freies Fibulatransplantat aufgrund einer Osteoradionekrose, 16 (32%) aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms, 3 (6%) aufgrund einer bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose, 3 (6%) aufgrund eines Sarkoms, 2 (4%) aufgrund einer Osteomyelitis und weitere 2 (4%) wegen eines benignen Tumors.

13 Patienten der Gruppe A (50%) und 11 Patienten der Gruppe B (46%) waren Raucher.

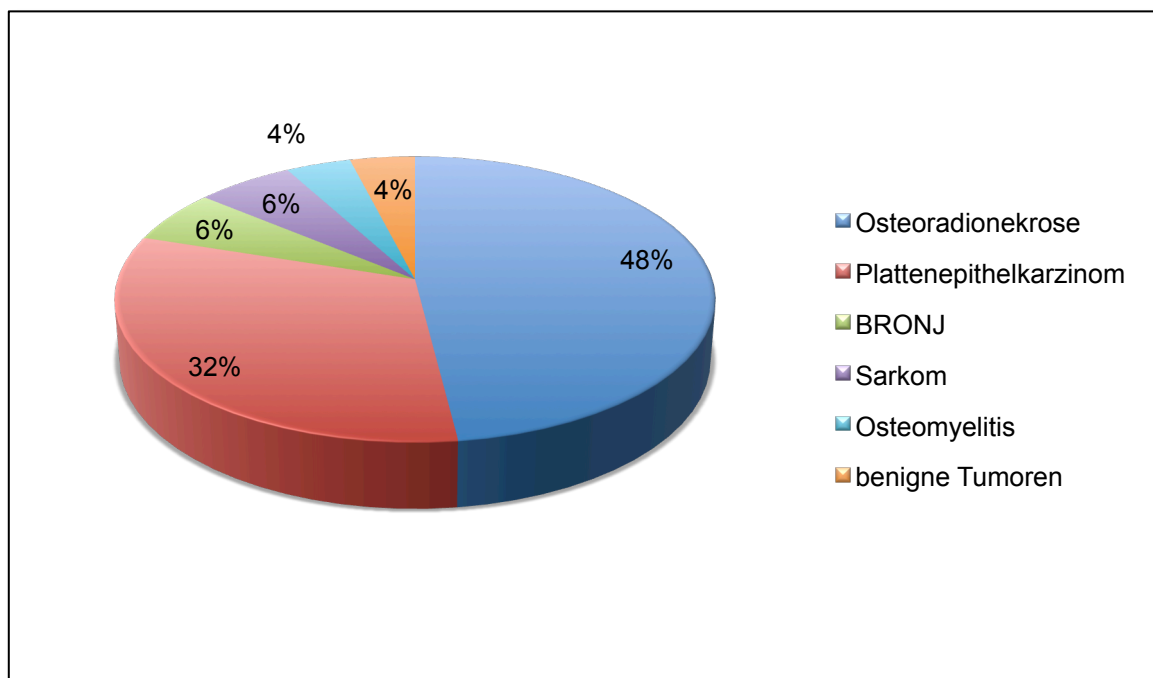


Abb. 8: Verteilung der Diagnosen des gesamten Patientenkollektivs

4.1.1 Nominale Variablen

4.1.1.1 Geschlecht

33 (66%) der untersuchten Patienten waren männlich, davon wurden 16 (32%) ohne Schablone, 17 (34%) mit Schablone operiert.

17 (34%) Patienten insgesamt waren weiblich. 10 (20%) von ihnen wurden ohne Schablone und 7 (14%) mit Schablone operiert.

Der Chi-Quadrat-Test zeigte, dass kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Operationsart besteht. Es liegt demnach kein signifikanter Unterschied vor ($p=0,488$).

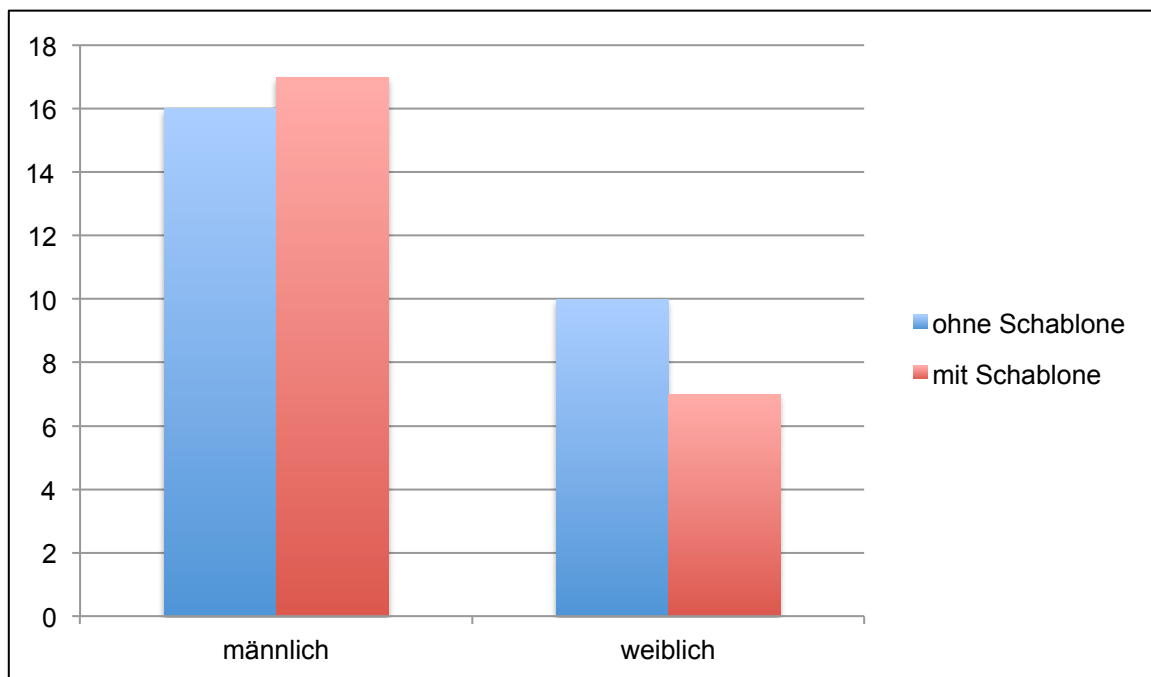


Abb. 9: Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs

4.1.1.2 Begleiterkrankungen

24 (48%) Patienten wiesen Begleiterkrankungen (inklusive Nikotin-, und Alkoholabusus) auf.

13 (26%) dieser Patienten wurden ohne Schablone, 11 (22%) mit Schablone operiert.

Erneut liegt kein Zusammenhang zwischen den überprüften Parametern vor, wie der Chi-Quadrat-Test zeigt ($p=0,768$).

4.1.1.3 Präoperative Bestrahlung

Insgesamt 25 (50%) aller Patienten wiesen anamnestisch eine vorangegangene Strahlentherapie auf.

14 (28%) davon wurden ohne Schablone, 11 (22%) mit Schablone operiert.

Der Fischer-Test belegt, dass auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied besteht ($p=0,778$).

Charakterisierung	insgesamt	ohne Schablone	mit Schablone	p-Wert
männlich/weiblich	33/17	16/10	17/7	0,488
Begleiterkrankungen	24	13	11	0,768
Präop. Bestrahlung	25	14	11	0,778
0 Osteotomien	19	13	6	
1 Osteotomie	16	9	7	
2 Osteotomien	14	4	10	
3 Osteotomien	1	0	1	} 0,073
0 und 1 Osteotomie	35	22	13	
≤2 Osteotomien	15	4	11	} 0,030
Konsolidierung	127	48	79	0,002

Tab. 1: Übersicht über untersuchte nominale Parameter

4.1.1.4 Anzahl der Osteotomien

Bei insgesamt 19 (38%) Patienten wurde keine Osteotomie durchgeführt, davon wurden 6 (12%) mit Schablone, 13 (26%) ohne Schablone operiert.

16 (32%) Patienten insgesamt hatten 1 Osteotomie, wovon 9 (18%) Patienten konventionell und 7 (14%) mit Schablone operiert wurden.

14 (28%) Patienten insgesamt hatten 2 Osteotomien, 4 (8%) Patienten davon wurden ohne Schablone, 10 (20%) mit Schablone operiert.

Nur 1 (2%) Patient des gesamten Kollektivs benötigte 3 Osteotomien. Dieser wurde mit Schablone operiert.

Der Fischer-Test erbrachte keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Osteotomien und der Operationsart ($p=0,073$).

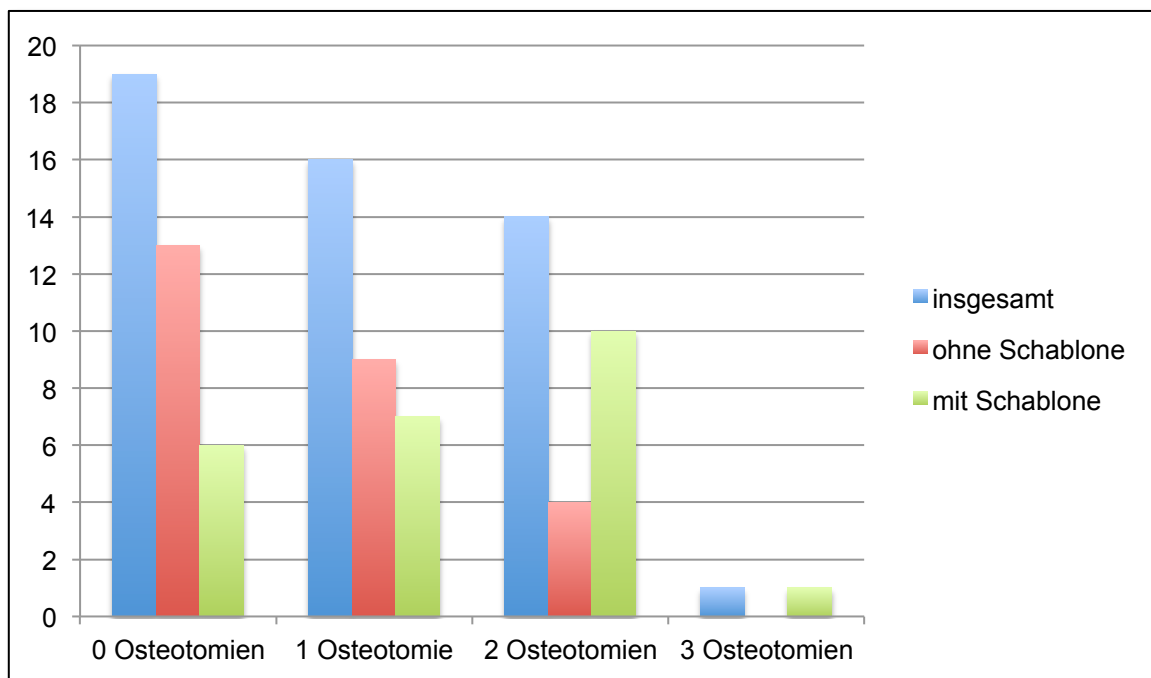


Abb. 10: Anzahl der Osteotomien insgesamt und in den jeweiligen Gruppen

4.1.1.5 Anzahl der Osteotomien weiter differenziert

Des Weiteren wurden noch einmal Patienten verglichen, die keine oder 1 und die 2 oder mehr Osteotomien bekamen.

Ohne Schablone hatten 22 (44%) Patienten 0 oder 1 Osteotomie, 4 (8%) Patienten 2 oder mehr Osteotomien.

Mit Schablone wurden bei 13 (26%) Patienten 0 oder 1 Osteotomie und bei 11 (22%) Patienten 2 oder mehr Osteotomien durchgeführt.

Der Fischer-Test belegt, dass hierbei ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Operationsarten besteht ($p=0,030$).

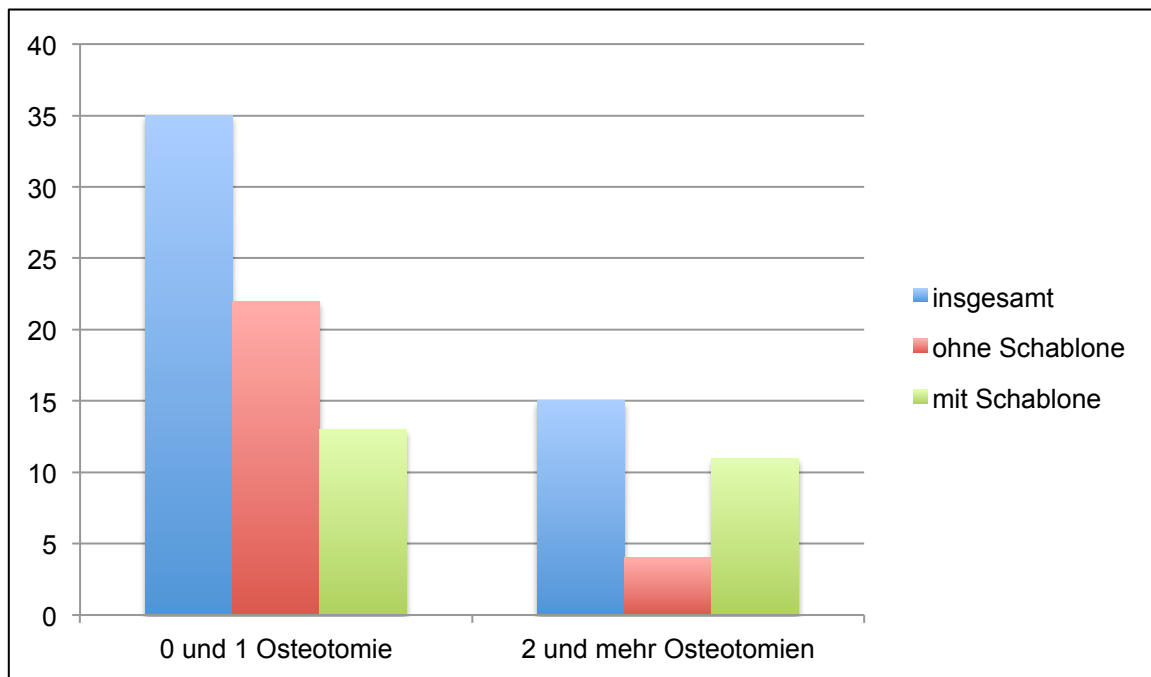


Abb. 11: Anzahl der Osteotomien weiter differenziert insgesamt und in den jeweiligen Gruppen

4.1.1.6 Plattenbruch

Insgesamt kam es zu 7 (14%) Plattenbrüchen. 3 (6%) dieser Patienten wurden ohne Schablone und 4 (8%) mit Schablone operiert.

Wie der Fischer-Test zeigt, besteht hier kein signifikanter Unterschied ($p=0,697$).

4.1.1.7 Dehiszenz

Bei insgesamt 16 (32%) Patienten kam es zu postoperativen Dehiszenzen.

7 (14%) dieser Patienten wurden ohne Schablone, 9 (18%) mit Schablone operiert.

Der Chi-Quadrat-Test ergab auch hier keinen signifikanten Unterschied ($p=0,423$).

4.1.1.8 Transplantatverlust

Postoperativ kam es insgesamt zu 4 (8%) Transplantatverlusten.

2 (4%) davon traten bei Patienten, welche ohne Schablone und weitere 2 (4%) bei Patienten, die mit Schablone operiert wurden, auf.

Der Fischer-Test belegt, dass keine statistische Signifikanz vorliegt ($p=1,000$).

Komplikationen	insgesamt	ohne Schablone	mit Schablone	p-Wert
Plattenbruch	7	3	4	0,697
Dehiszenz	16	7	9	0,423
Transplantatverlust	4	2	2	1,000

Tab. 2: Übersicht über aufgetretene Komplikationen

4.1.1.9 Konsolidierungsrate

Bei insgesamt 10 Patienten (2 ohne und 8 mit Schablone operierte Patienten) des Gesamtkollektivs waren die postoperativen Orthopantomogramme nicht aussagekräftig genug, um die knöcherne Konsolidierung zu bewerten. Aus diesem Grund wurden diese Patienten bei der Bewertung der Konsolidierungsrate exkludiert. Um dennoch einen aussagekräftigen Vergleich zwischen den beiden Operationsmethoden hinsichtlich der Konsolidierungsrate anstellen zu können, wurden 20 weitere Patienten, nur unter Berücksichtigung der Konsolidierung, in das Patientenkollektiv aufgenommen. Schlussendlich lagen somit die Daten von 31 Patienten (davon 7 Neupatienten), die ohne Schablone und 29 Patienten (davon 13 Neupatienten), die mit Schablone operiert wurden für den Vergleich der knöchernen Konsolidierung vor.

Insgesamt wurden 171 Osteotomiestellen in dem erweiterten Patientenkollektiv bewertet. 77 (45%) davon waren in der konventionellen Gruppe (Gruppe A) und 94 (55%) in der virtuellen Gruppe (Gruppe B). 127 (74%) dieser Osteotomiestellen waren konsolidiert.

Die Konsolidierungsrate der virtuellen Gruppe lag bei 84% (79 von 94 konsolidiert), im Gegenzug zu nur 62% (48 von 77 konsolidiert) der konventionellen Gruppe und war somit signifikant höher ($P= 0,002$), wie der Fisher-Test belegen konnte.

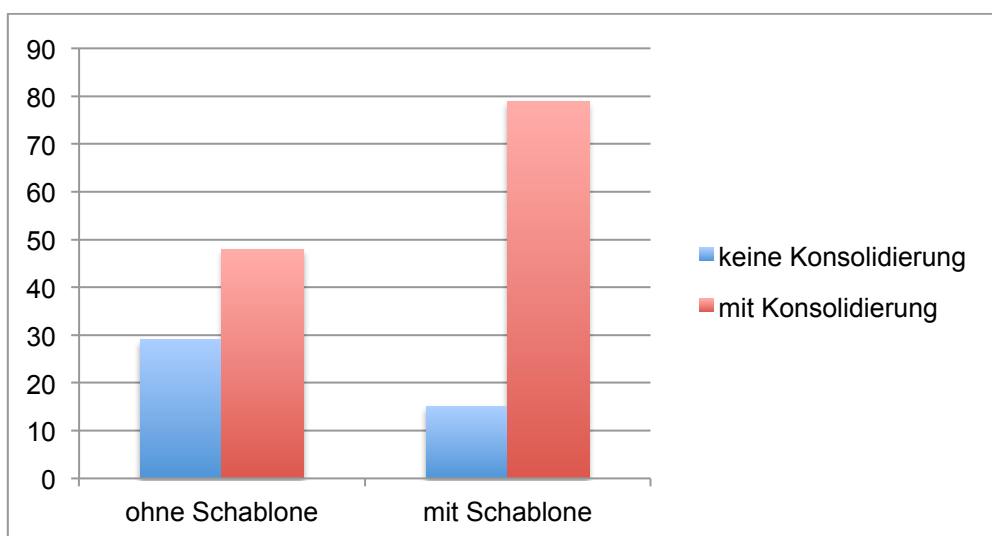


Abb. 12: Verteilung der Konsolidierungsrate

4.1.2 Stetige Variablen

4.1.2.1 Alter

Das durchschnittliche Alter beider Gruppen betrug 55,4 Jahre (17 - 79 Jahre, SD 14,0).

Um zu prüfen, ob ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Alters in beiden Gruppen vorliegt, (Gruppe A: M=56,1 ; SD=12,6) (Gruppe B: M=54,8 ; SD=15,5) wurde vorab ein Levene-Test durchgeführt, um zu ermitteln, ob die Varianzhomogenität in beiden Gruppen gegeben ist. Da der Test nicht signifikant war, ist die Annahme der Varianzhomogenität nicht verletzt und es konnte der t-Test eingesetzt werden.

Dieser zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied der beiden Testgruppen im Hinblick auf das Patientenalter zum Operationszeitpunkt ($p=0,748$; Mittelwertdifferenz=1,29).

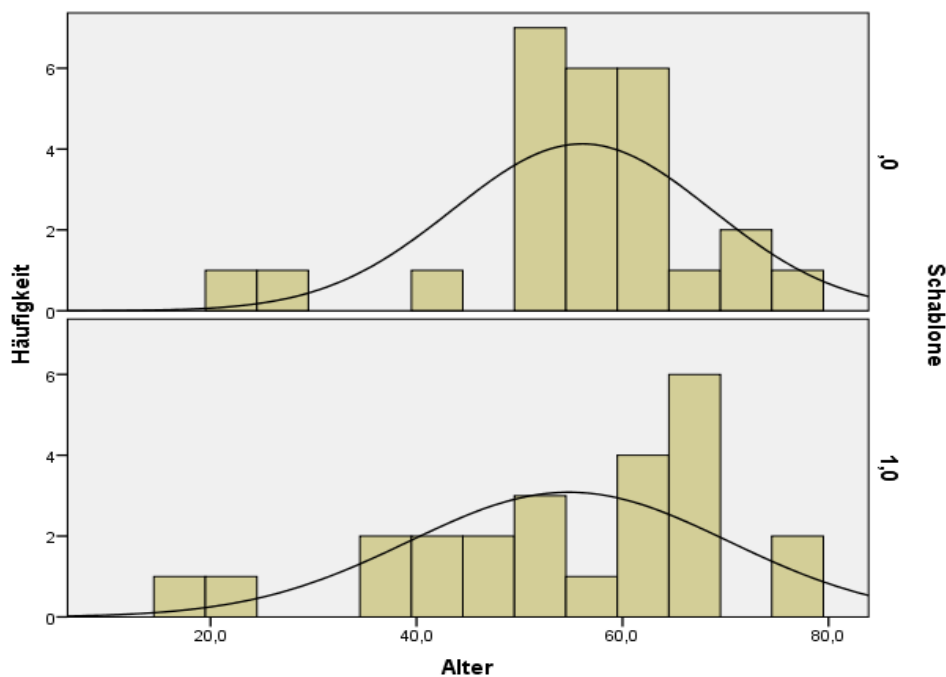


Abb. 13: Schematische Darstellung des Patientenalters zum Operationszeitpunkt

4.1.2.2 Stationärer Aufenthalt

Der durchschnittliche stationäre Aufenthalt des gesamten Patientenkollektivs betrug 17,8 Tage (SD=7,4).

Die Patienten der Gruppe A wurden durchschnittlich für 17,6 Tage (SD=6,3), die der Gruppe B für durchschnittlich 18,1 Tage (SD=8,5) stationär aufgenommen.

Auch hier konnte der t-Test keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen aufzeigen ($p=0,825$; Mittelwertdifferenz= -0,47).

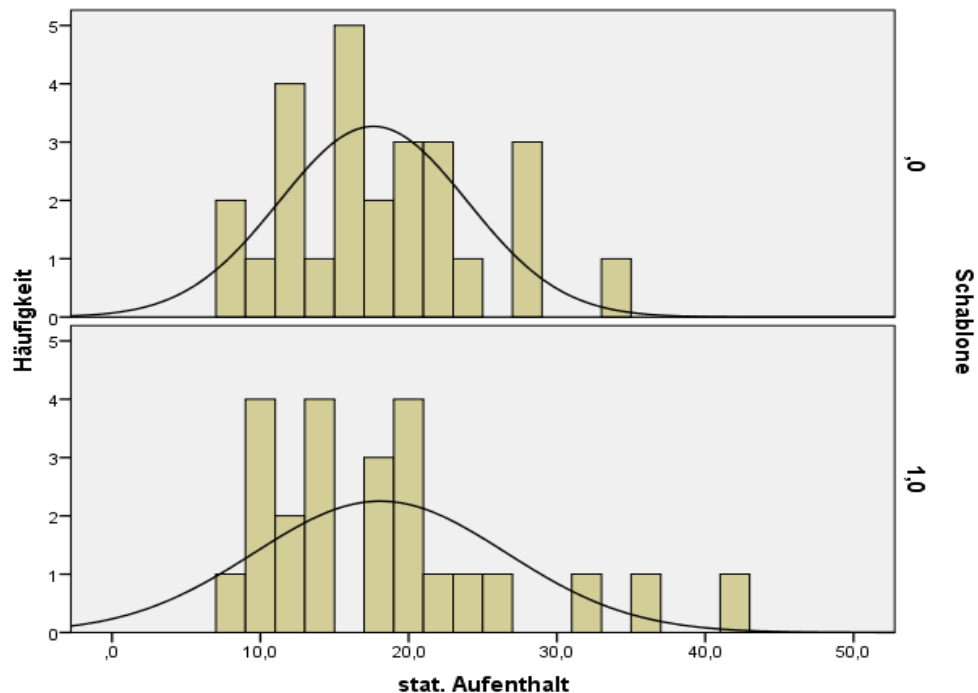


Abb. 14: Übersicht des stationären Aufenthaltes der beiden Untersuchungsgruppen in Tagen

Charakterisierung	insgesamt	ohne Schablone	mit Schablone	p-Wert
Alter in Jahren	55,4 ($\pm 14,0$)	56,1 ($\pm 12,6$)	54,8 ($\pm 15,5$)	0,748
Stat. Aufenthalt in Tagen	17,8 ($\pm 7,4$)	17,6 ($\pm 6,3$)	18,1 ($\pm 8,5$)	0,825
Ischämiezeit in Minuten	157,5 ($\pm 63,8$)	174,3 ($\pm 84,9$)	140,6 ($\pm 42,6$)	0,123
Kieferwinkeldifferenz in Grad	8	11,5	4,5	0,001

Tab. 3: Übersicht über untersuchte stetige Parameter

4.1.2.3 Ischämiezeit

Als Ischämiezeit wurde das Zeitintervall vom Abschluss der Anastomose bis zum Ende der OP dokumentiert.

Diese wurde lediglich bei 20 Patienten der Gruppe A und 20 Patienten der Gruppe B erfasst.

Die durchschnittliche Ischämiezeit beider Gruppen betrug 157,5 min (SD=63,8).

Die mittlere Ischämiezeit der Gruppe A betrug 174,3 min (SD=84,9), die der Gruppe B betrug 140,6 min (SD=42,6).

Der Levene-Test ist in diesem Fall signifikant, weshalb bei der Auswertung des t-Tests eine Welch-Korrektur durchgeführt wurde.

Hierbei zeigte sich, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht ($p=0,123$; Mittelwertdifferenz=33,75).

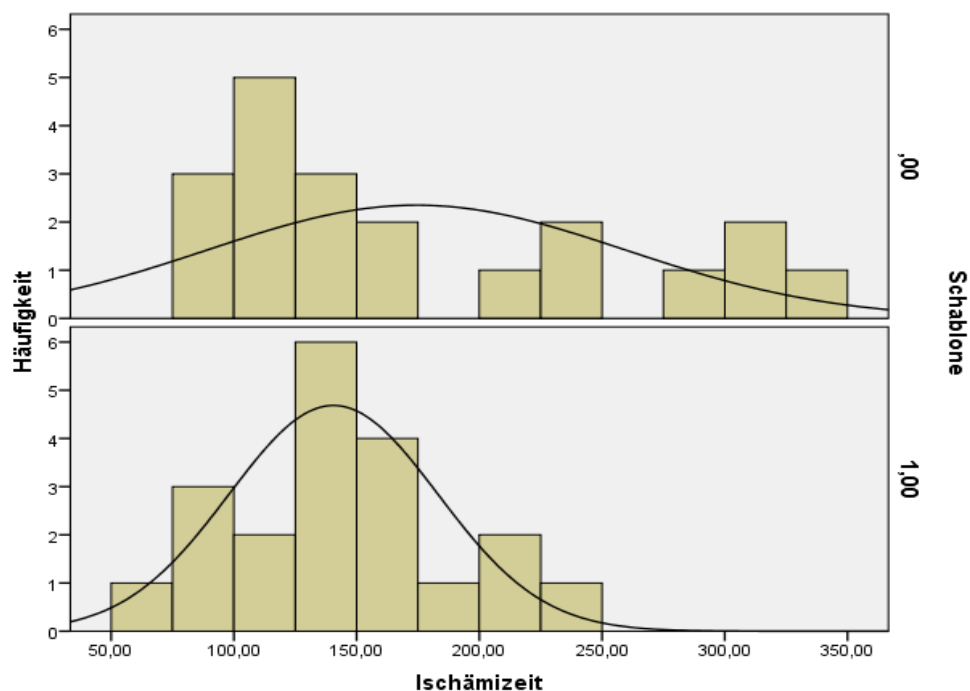


Abb. 15: Übersicht über die Ischämiezeiten in Minuten

4.1.2.4 Kieferwinkeldifferenz

Bei jeweils 22 Patienten aus beiden Gruppen waren die Kieferwinkel bekannt. Verglichen wurden hier die Differenzen vom prä- zum postoperativen Zustand.

Um die Normalverteilung zu prüfen, wurden Boxplots erstellt. Die Boxen selbst enthalten jeweils 50% der Daten. Wiederum 50% aller Daten liegen oberhalb bzw. unterhalb der Medianlinien. Da die Medianlinien der Boxen aber nicht in beiden Boxen mittig liegen und die T-Striche der Boxen ebenfalls unterschiedlich lang sind, ist keine Normalverteilung der Werte gegeben. Deswegen wurde für die Kieferwinkeldifferenzen der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Bei der Kieferwinkeldifferenz wies Gruppe A einen deutlich höheren mittleren Rang (29,18) als Gruppe B (15,82) auf.

Die mittlere Kieferwinkeldifferenz bei Gruppe A betrug $11,5^\circ$ (Minimum 2° - Maximum 75°), bei Gruppe B $4,5^\circ$ (Minimum 0° - Maximum 18°).

Daraus ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied bezüglich der Kieferwinkeldifferenzen zwischen den beiden Operationsarten ($p=0,001$).

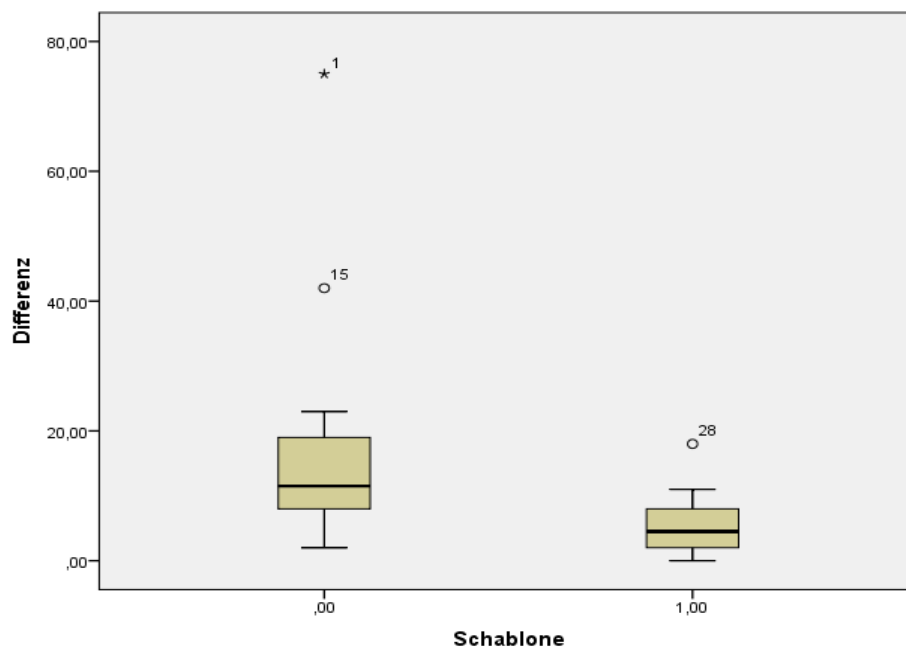


Abb. 16: Boxplot zur Verteilung der Kieferwinkeldifferenzen

5 Diskussion

Mit der Einführung mikrovaskulärer Transplantate gelang der große Durchbruch in der plastisch-rekonstruktiven Gesichtschirurgie. Durch den freien Gewebetransfer erweiterten sich die rekonstruktiven Möglichkeiten erheblich und es konnten höhere Transplantat-Überlebensraten erzielt werden (Cordeiro, Disa, Hidalgo, & Hu, 1999; Disa & Cordeiro, 2000; Snyder, Bateman, Davis, & Warden, 1970).

Die häufigsten Spenderregionen zur Rekonstruktion mandibulärer Defekte sind der Beckenkamm, die Skapula und die Fibula, wobei gerade bei ausgedehnten knöchernen Defekten mit Weichgewebsbeteiligung das Fibulatransplantat aufgrund seiner herausragenden Eigenschaften favorisiert wird (Cordeiro et al., 1999; Hidalgo, 1991).

Die funktionellen und ästhetischen Ergebnisse nach Unterkieferrekonstruktionen hängen maßgeblich von der Positionierung und Formgebung dieses Transplantats ab. Diese komplexen Operationen gehen häufig mit mehreren Osteotomien einher, die selbst erfahrene Chirurgen vor große Herausforderungen stellen und eine sorgfältige präoperative Planung erfordern.

Ein weiterer Meilenstein zur Vereinfachung dieser Eingriffe gelang mit der Einführung computergestützter, dreidimensionaler Operationsplanung (Antony, Chen, Kolokythas, Weimer, & Cohen, 2011; Hirsch et al., 2009).

Selbst dreidimensionale bildgebende Verfahren wie CT und MRT können ohne weitere Verarbeitung der Daten nur zweidimensionale Bilder generieren. Die Möglichkeit, die dritte räumliche Ebene darzustellen, liefert entscheidende Informationen bezüglich der Anatomie, sowie der jeweiligen Proportionen und erleichtert die präoperative Planung enorm (Modabber et al., 2012).

Bereits vor einigen Jahren konnte die Mandibula mit diesem Verfahren virtuell reseziert und rekonstruiert werden. Mittels CAD/CAM oder Laser-Sintertechnik wurden Stereolithographiemodelle des Unterkiefers erstellt, an denen Rekonstruktionsplatten individualisiert wurden. Viele Autoren konnten mit dieser Methode schon erhebliche Erfolge im Bezug auf kürzere Operationszeiten, geringere

Transplantatverlusten und adäquate funktionelle und ästhetische Ergebnisse sowie bessere okklusale Verhältnisse verbuchen (Eckardt & Swennen, 2005; Marchetti, Bianchi, Mazzoni, Cipriani, & Campobassi, 2006; Valentini et al., 2005).

Den entscheidenden Vorteil bei der Durchführung der Osteotomien erbrachten jedoch nicht die Stereolithographiemodelle, sondern die auf den dreidimensional erstellten CTs basierenden Osteotomieschablonen. Erst jetzt gelang es, die präoperative Planung aus allen Blickwinkeln zu betrachten und die zuvor simulierte Rekonstruktion exakt umzusetzen (Bell, 2010).

Dafür wird die Resektion der Mandibula präoperativ von einem Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen und einem Medizintechniker geplant, die Fibula virtuell osteotomiert und in die gewünschte Form gebracht. Anschließend werden Osteotomieschablonen für Mandibula und Fibula erstellt. Diese beinhalten alle wichtigen Informationen gemäß des zuvor simulierten Operationsplans, wie die Resektionsgrenzen und die Aussparungen für die jeweiligen Schnitfführungen mit den zuvor errechneten Winkeln (Hirsch et al., 2009; Roser et al., 2010).

Zusätzlich können Stereolithographiemodelle des Unterkiefers zur Veranschaulichung der Defektausdehnung erstellt werden. Auch die virtuelle Planung von Implantatpositionen ist im Vorfeld möglich.

Viele Autoren beschreiben die Vorteile, wie bessere Transplantatpassung, bessere Okklusionsverhältnisse und insgesamt bessere Ergebnisse bezüglich der Symmetrie, die sie mit diesem weiterentwickelten Verfahren erzielen konnten (Antony et al., 2011; Avraham et al., 2014; Foley, Thayer, Honeybrook, McKenna, & Press, 2013; Mazzoni et al., 2013; Metzler, Geiger, Alcon, Ma, & Steinbacher, 2014; Roser et al., 2010; Tepper, Hirsch, Levine, & Garfein, 2012; Zheng et al., 2012).

Trotz allem gibt es bislang keine ausreichende Quantifizierung der Vorteile virtueller Operationsplanung, vor allem im Hinblick auf die damit verbundenen doch deutlich höheren Kosten (Antony et al., 2011; Zweifel, Simon, Hoarau, Pasche, & Broome, 2015).

Die meisten bisher dazu veröffentlichten Studien vergleichen die Genauigkeit der tatsächlich erfolgten Fibulatransplantation im Bezug auf die zuvor simulierte Operation.

Roser et al. verglichen 2010 11 Patientenfälle auf Osteotomieabstände und prä-, sowie postoperative Volumina der rekonstruierten Neomandibel zur simulierten Neomandibel. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass durch virtuelle Operationsplanung und Verwendung von Schnittschablonen ein angemessen hohes Maß an Genauigkeit bei der operativen Umsetzung im Vergleich zur zuvor simulierten Rekonstruktion erzielt werden kann. Die Studie zeigte allerdings auch, dass das Konturieren und Replizieren von Rekonstruktionsplatten von Hand nur begrenzt möglich ist (Roser et al., 2010).

Metzler erfasste in 10 Patientenfällen Kieferwinkeldifferenzen, Kondylenabstände, sowie Kondylenwinkeldifferenzen. Auch er konnte zeigen, dass virtuelle Planung reproduzierbar präzise Ergebnisse und ein hohes Maß an Genauigkeit ermöglicht. Besonders auffällig waren die Vorteile bei großen Rekonstruktionen mit mehreren Fibulasegmenten (Metzler et al., 2014).

Modabber et al. zeigten 2014 in einer Gegenüberstellung zweier Fälle, dass das virtuell geplante Fibulatransplantat einem virtuell geplanten Beckenkammtransplantat an Genauigkeit bei der operativen Umsetzung leicht überlegen ist (Modabber et al., 2014).

Toto et al. nahmen in einer groß angelegten Studie mit 57 Patienten Stellung zu einer Vielzahl von untersuchten Parametern. Neben patientenspezifischen Parametern wie Geschlecht, Alter, Tumorentität und Bestrahlung untersuchten sie auch Ischämiezeiten, Komplikationsraten und Kosten. Zwei der insgesamt drei Untersuchungskohorten wurden ohne vorherige virtuelle Planung operiert, jedoch wurde auch von diesen Patienten präoperativ ein Stereolithographiemodell erstellt und die Rekonstruktionsplatten im Vorfeld individuell angepasst. Somit blieb auch hier ein direkter Vergleich mit einer Kontrollgruppe, die auf konventionelle Weise operiert wurde, aus (Toto et al., 2015).

Lediglich Modabber bezog im Rahmen einer Pilotstudie von 2012 mit insgesamt 10 Patienten eine Kontrollgruppe von 5 Patienten mit ein, die in Gänze ohne vorherige virtuelle Planung operiert wurde. Einer dieser Patienten bekam jedoch eine Rekonstruktion der Maxilla. Hier wurden die Defektgröße am Bein im Bezug auf den tatsächlich für das Transplantat benötigten Knochen, die für das „Shaping“ der Fibula benötigte Zeit und die Ischämiezeit untersucht. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass durch Verwendung von Schnittschablonen die für das „Transplantat-Shaping“ benötigte Zeit und folglich auch die Ischämiezeit signifikant verkürzt werden konnte. (Modabber et al., 2012).

In der vorliegenden Studie wurden mit Hilfe der ProPlan CMF Software 24 Unterkieferrekonstruktionen mit freiem Fibulatransplantat wie zuvor beschrieben virtuell simuliert und im Anschluss unter Zuhilfenahme von Osteotomieschablonen operativ umgesetzt. Ziel war es, die Ergebnisse nach der Rekonstruktion direkt mit der konventionellen Rekonstruktion, die bei weiteren 26 Patienten durchgeführt wurde, vor allem im Hinblick auf Komplikationen, Ischämiezeiten, Genauigkeit und knöcherne Konsolidierung zu vergleichen.

Die virtuell geplante Gruppe erbrachte hochsignifikant bessere Ergebnisse bezüglich der prä-, und postoperativen Kieferwinkeldifferenzen im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=0,001$). Dies spielt vor allem eine entscheidende Rolle was das ästhetische Erscheinungsbild der Patienten anbelangt. Die Kieferwinkel differierten bei den virtuell geplanten Patientenfällen im Mittel um $4,5^\circ$, im Vergleich zur Kontrollgruppe mit $11,5^\circ$.

Daraus lässt sich folgern, dass mit Hilfe virtueller Operationsplanung harmonischere Ergebnisse erzielt werden können, die dem ursprünglichen Erscheinungsbild der unteren Gesichtspartie sowohl von frontal, als auch von lateral betrachtet, deutlich näherkommen. Nicht zuletzt hat das ästhetische Erscheinungsbild auch einen großen Einfluss auf die psychische Verfassung der Patienten und deren gesellschaftliche Akzeptanz nach einem solchen Eingriff.

Gleichzeitig konnten nach sechs Monaten signifikant bessere knöcherne Konsolidierungen bei der virtuell geplanten Gruppe festgestellt werden ($p=0,002$), mit einer Konsolidierungsrate von 84% und nur 62% in der Kontrollgruppe.

Eine mögliche Erklärung hierfür ist die insgesamt bessere Transplantatpassung. Wie bereits Roser et al. 2010 nachweisen konnten, sind die Abstände zwischen den einzelnen Fragmenten verhältnismäßig kleiner, sodass größere Kontaktflächen zustande kommen und eine schnellere und stabilere Regeneration ermöglicht wird (Roser et al., 2010). Die postoperative Komplikationsrate, gerade im Bezug auf die Entstehung einer möglichen Pseudoarthrose, kann dadurch deutlich minimiert werden, was wiederum einen maßgeblichen Einfluss auf die langfristige Stabilität des Transplantats hat.

Bei der weiteren Differenzierung der Anzahl der Osteotomien zwischen 0 und 1 und 2 und mehr Osteotomien konnte mit $p= 0,030$ ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen der virtuellen Gruppe und der Kontrollgruppe evaluiert werden.

Komplexere Patientenfälle erfordern in der Regel mehr Osteotomien, um die gewünschten Ergebnisse zu erzielen. Virtuelle Planung vereinfacht die Umsetzung dabei enorm und gibt dem Operateur die Möglichkeit die Mandibula im Vorfeld bereits bestmöglich anatomisch zu rekonstruieren.

Um herauszufinden, ob der Zeitfaktor bei der Verwendung von Osteotomieschablonen eine entscheidende Rolle spielt, wurde die Ischämiezeit bzw. die Zeit zwischen dem Ende der Ischämie und dem Ende der Operation gemessen. Es wurde bewusst dieses Zeitintervall gewählt, da hier das „Transplantat-Shaping“ und die Weichteilrekonstruktion stattfinden und je nach Operationstechnik deutliche Unterschiede auftreten können. Anders als Modabber et al. konnten in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Ischämiezeiten der beiden Vergleichsgruppen verzeichnet werden (Modabber et al., 2012).

Dennoch war die Ischämiezeit bei der virtuell operierten Gruppe im Mittel um 34 min kürzer. Dies mag auf den ersten Blick wenig erscheinen, doch in Anbetracht der Tatsache, dass die Anzahl von 2 und mehr Osteotomien in der virtuellen Gruppe signifikant höher war ($p= 0,030$), ist das ein durchaus repräsentatives Ergebnis, da jede Osteotomie für sich die Operationszeit maßgeblich verlängert.

Die kürzeren Ischämiezeiten sind auf die deutlich kürzere Zeit, die für das „Transplantat-Shaping“ benötigt wird, zurückzuführen. Höhere Ischämiezeiten gelten allgemein als Risikofaktor bei Transplantationen wie Picard-Ami belegen konnte und

sollten somit so gering wie möglich gehalten werden (Picard-Ami, Thomson, & Kerrigan, 1990).

Ähnlich wie bei Toto et al. konnten auch in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Geschlecht, Patientenalter zum Operationszeitpunkt, Begleiterkrankungen, präoperative Bestrahlung, Dauer des stationären Aufenthalts, direkt oder verspätet aufgetretene Komplikationen und Transplantatverluste zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden (Toto et al., 2015).

Insgesamt kam es mit 7 Fällen relativ häufig zu Plattenbrüchen. Alle im Rahmen dieser Studie operierten Patienten wurden mit Miniplatten versorgt, deren Belastungsgrenze um einiges niedriger liegt, als die von herkömmlichen Titan-Rekonstruktionsplatten. Mit ca. 13% aller verwendeten Platten spiegeln diese 7 gebrochenen Miniplatten aber in etwa die allgemeine Verlustrate von Miniplatten, die bisher in der Literatur belegt ist, wider (Robey et al., 2008; Zattero, Fasolis, Garzino-Demo, Berrone, & Ramieri, 2014). Miniplatten erleichtern außerdem die Implantatplanung und -insertion erheblich, da ihre Schraubenpositionen aufgrund ihrer reduzierten Größe weit weniger häufig mit den gewünschten Implantatpositionen interferieren. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass Miniplatten nach Fraktur oder Exposition sehr viel einfacher ausgetauscht werden können als sperrige Rekonstruktionsplatten. Sie sind auch als kostengünstige Alternative zu vorgeformten oder individualisierten Rekonstruktionsplatten anzusehen. Im Zuge dieser Studie konnten jedoch nicht alle Aspekte, die für, beziehungsweise wider den Einsatz von Miniplatten sprechen, untersucht werden.

Ein grundsätzlicher Kritikpunkt bei der virtuellen Operationsplanung bleibt nach wie vor die im Vorfeld der Operation unabdingbare genaue Festsetzung der Resektionsgrenzen, da anhand dieser Daten die Osteotomieschablonen gefertigt werden. Dies kann ein erheblicher Nachteil sein, sollte sich intraoperativ herausstellen, dass sich beispielsweise Tumoren bis in zuvor geplante Resektionsgrenzen ausdehnen und führt dann zu Schwierigkeiten bei der Umsetzung des zuvor simulierten Operationsplans.

Allgemein beruht die virtuelle Operationsplanung auf einem starren Konzept, welches dem behandelnden Chirurgen im Falle nicht einhaltbarer zuvor simulierter

Resektionsgrenzen nur wenig Raum für Flexibilität und Improvisationsmöglichkeiten lässt. Andere, nicht vorhersehbare Problematiken wie zum Beispiel das Nichtvorhandensein von Anschlussgefäßen für die Reanastomosierung des Transplantats auf der geplanten Seite können mit entsprechender Erfahrung des Operateurs gelöst werden. Hier können die Osteotomieschablonen beispielsweise in einer anderen Anordnung verwendet werden und die Anastomose mit Gefäßen der gegenüberliegenden Seite hergestellt werden.

Auch die postoperative Auswertung der Ergebnisse dieser Studie ist kritisch zu bewerten, da diese lediglich anhand von zweidimensionalen Orthopantomogrammen erfolgte. Um eine bessere Aussagekraft bezüglich der knöchernen Konsolidierung und eventuell verbliebener Lücken zwischen den einzelnen Segmenten zu erhalten, wäre eine dreidimensionale Bildgebung von Vorteil gewesen.

Obwohl direkte Vergleiche von postoperativen Ergebnissen gerade bei Patienten mit unterschiedlichen Körpergrößen schwierig sind, gilt das Orthopantomogramm nach wie vor als Standardmethode bei der Beurteilung der Symmetrie (Azuma et al., 2014; Van Elslande, Russett, Major, & Flores-Mir, 2008). Weiterhin sollte die standardmäßige Durchführung postoperativer CT-Aufnahmen ebenfalls kritisch abgewogen werden, da die in der Regel bereits mehrmals vorbestrahlten Patienten erneut einer deutlich höheren Strahlendosis ausgesetzt wären.

Weiterhin kritisch anzusehen ist die Tatsache, dass die Rekonstruktionen von verschiedenen Chirurgen durchgeführt wurden, was die Frage aufkommen lässt, ob die postoperativen Resultate möglicherweise auch von der Erfahrung und dem Geschick des jeweiligen Operateurs abhängen.

Zu guter Letzt kann zwar durch Fertigung der Osteotomieschablonen und Modelle im zahntechnischen Labor versucht werden, den nicht unerheblichen Extrakosten entgegenzuwirken, dennoch konnten im Rahmen dieser Studie nicht alle zusätzlich anfallenden Kosten für Modelle, Osteotomieschablonen, Medizintechniker und den extra Zeitaufwand, der für die virtuelle Planung nötig war, mit einbezogen werden.

Toto et al. versuchten dies 2015 zu analysieren und kamen zu dem Ergebnis, dass virtuelle Operationsplanung trotz der erheblichen Mehrkosten wegen der enormen Zeitersparnis am Ende sogar günstiger wäre (Toto et al., 2015).

Im Gegenzug dazu zeigt die Studie von Zweifel et al. aus Lausanne, ebenfalls von 2015, dass mit virtueller Planung zwar eine enorme Zeitersparnis erzielt werden kann, die zusätzlichen Kosten dadurch jedoch keinesfalls komplett gedeckt werden können (Zweifel et al., 2015).

Diese Ergebnisse können allerdings nicht verallgemeinert werden, da die Operationsabläufe der jeweiligen Kliniken und die dafür benötigten Zeitspannen unterschiedlich sind. Außerdem hängen die Gesamtkosten natürlich auch von den allgemeinen Betriebs-, und Personalkosten der einzelnen Kliniken ab. Letztlich stellt sich auch die Frage, was die jeweiligen Krankenkassensysteme von den Gesamtkosten übernehmen.

Dies lässt den Schluss zu, dass vor allem in einfachen Fällen die Extrakosten und der zusätzliche Zeitaufwand für die virtuelle Operationsplanung sorgfältig gegen die damit verbundenen Vorteile abgewogen werden sollten.

Interessant wäre es in diesem Zusammenhang, die Gesamtkosten für den deutschen Raum aufzuschlüsseln, um einen direkten Vergleich zur konventionellen Unterkieferrekonstruktion mit freiem Fibulatransplantat auch bezüglich der Kosten zu ermöglichen.

Auf der anderen Seite lassen sich Rekonstruktionen durch virtuelle Operationsplanung standardisieren, wodurch Kosten langfristig gesenkt werden könnten, was gerade in wirtschaftlich schwächeren Ländern eine entscheidende Rolle spielen würde. Außerdem ermöglicht diese Methode, Operationsergebnisse weitestgehend vorhersagbar zu machen, Operationsabläufe maßgeblich zu vereinfachen und gleichzeitig die Resultate sowohl im funktionellen als auch im ästhetischen Sinne für die betroffenen Patienten deutlich zu verbessern.

6 Zusammenfassung

Aufgrund seiner vielen anatomischen Vorteile bietet das mikrovaskuläre Fibulatransplantat nach wie vor hervorragende Möglichkeiten bei der Rekonstruktion von Unterkieferkontinuitätsdefekten.

Komplexere Patientenfälle erfordern jedoch einen deutlich höheren Planungsaufwand und in der Regel mehrere Osteotomien und stellen selbst erfahrene Chirurgen vor große Herausforderungen. Virtuelle Operationsplanung ist heutzutage ein enormes Hilfsmittel bei der Umsetzung dieser komplexen Operationen.

Ziel dieser Studie ist es, konventionell durchgeführte Fibulatransplantationen zum Unterkieferersatz mit zuvor virtuell geplanten Fibulatransplantationen direkt im Hinblick auf Genauigkeit, knöchernen Konsolidierung, Komplikationsraten und Ischämiezeiten zu vergleichen.

In diesem Rahmen wurden die Daten von insgesamt 50 Patienten (26 konventionell und 24 nach virtueller Planung operierte Patienten) retrospektiv evaluiert.

Die Transplantatverlustrate lag insgesamt bei 8% (4/50). Die Konsolidierungsrate der virtuell geplanten Gruppe erwies sich als signifikant besser ($p=0,002$). Die Kieferwinkeldifferenz vom prä-, zum postoperativen Zustand lag in der virtuellen Gruppe im Durchschnitt bei $4,5^\circ$ (SD $0-18^\circ$). Der Durchschnittswert der konventionellen Gruppe war mit $11,5^\circ$ (SD $2-75^\circ$) hochsignifikant größer ($p=0,001$).

Trotz signifikant mehr Patientenfällen in der virtuellen Gruppe, bei denen 2 oder mehr Osteotomien erforderlich waren ($p=0,030$), konnten in dieser Gruppe im Schnitt um 34 min kürzere Ischämiezeiten verbucht werden ($p=0,123$).

Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Geschlechts, des Patientenalters zum Operationszeitpunkt, der Begleiterkrankungen, der präoperativen Bestrahlung, der Dauer des stationären Aufenthalts und der Komplikationsraten zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden.

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die virtuelle Operationsplanung deutliche Vorteile gerade hinsichtlich der Genauigkeit, der knöchernen Konsolidierung und der verkürzten Operationszeiten mit sich bringt. Außerdem ermöglicht sie dem jeweiligen Operateur eine gewisse Vorhersagbarkeit der späteren Operationsergebnisse. Bei einfacheren Patientenfällen sollten die zusätzlich anfallenden Kosten jedoch gründlich gegen die Vorteile dieser Methode abgewogen werden.

7 Literaturverzeichnis

- Al Hadi, H., Smerdon, G. R., & Fox, S. W. (2015). Hyperbaric oxygen therapy accelerates osteoblast differentiation and promotes bone formation. *J Dent*, 43(3), 382-388.
- Anam, E. A., Rauch, F., Glorieux, F. H., Fassier, F., & Hamdy, R. (2015). Osteotomy Healing in Children With Osteogenesis Imperfecta Receiving Bisphosphonate Treatment. *J Bone Miner Res*.
- Ang, K. K., Harris, J., Wheeler, R., Weber, R., Rosenthal, D. I., Nguyen-Tan, P. F., Westra, W. H., Chung, C. H., Jordan, R. C., Lu, C., Kim, H., Axelrod, R., Silverman, C. C., Redmond, K. P., Gillison, M. L. (2010). Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*, 363(1), 24-35. doi:10.1056/NEJMoa0912217
- Antony, A. K., Chen, W. F., Kolokythas, A., Weimer, K. A., & Cohen, M. N. (2011). Use of virtual surgery and stereolithography-guided osteotomy for mandibular reconstruction with the free fibula. *Plast Reconstr Surg*, 128(5), 1080-1084. doi:10.1097/PRS.0b013e31822b6723
- Avraham, T., Franco, P., Brecht, L. E., Ceradini, D. J., Saadeh, P. B., Hirsch, D. L., & Levine, J. P. (2014). Functional outcomes of virtually planned free fibula flap reconstruction of the mandible. *Plast Reconstr Surg*, 134(4), 628e-634e. doi:10.1097/prs.0000000000000513
- Azuma, M., Yanagawa, T., Ishibashi-Kanno, N., Uchida, F., Ito, T., Yamagata, K., Hasegawa, S., Sasaki, K., Adachi, K., Tabuchi, K., Sekido, M., Bukawa, H. (2014). Mandibular reconstruction using plates prebent to fit rapid prototyping 3-dimensional printing models ameliorates contour deformity. *Head Face Med*, 10, 45. doi:10.1186/1746-160x-10-45
- Bachmann, A. M., & Linfesty, R. L. (2009). Ameloblastoma, solid/multicystic type. *Head Neck Pathol*, 3(4), 307-309.
- Bachmann, G., & Rossler, R. (1993). [MRT in the diagnosis of mandibular osteomyelitis following radiotherapy]. *Rofo*, 159(4), 347-354. doi:10.1055/s-2008-1032777
- Badeau, A. M., & Deleyiannis, F. W. (2013). CASE REPORT Reconstruction and Characterization of Composite Mandibular Defects Requiring Double Skin Paddle Fibular Free Flaps. *Eplasty*, 13, e21.
- Baltensperger, M. (2013). Die akute und sekundär-chronische Osteomyelitis des Kiefers Der MKG-Chirurg (Vol. 2:2013, pp. 80-87). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Baltensperger, M., & Eyrich, G. K. (2009). Osteomyelitis of the jaws (Vol. 1, pp. 5-56). Berlin Heidelberg New York: Springer.

- Baltensperger, M., Gratz, K., Bruder, E., Lebeda, R., Makek, M., & Eyrich, G. (2004). Is primary chronic osteomyelitis a uniform disease? Proposal of a classification based on a retrospective analysis of patients treated in the past 30 years. *J Craniomaxillofac Surg*, 32(1), 43-50.
- Barbaglio, A., Cortelazzi, R., Martignoni, G., & Nocini, P. F. (1998). Osteopetrosis complicated by osteomyelitis of the mandible: a case report including gross and microscopic findings. *J Oral Maxillofac Surg*, 56(3), 393-398.
- Bartl, R. (2007). [Practical guidelines for the management of osteoporosis--evidence-based and cost-effective]. *Dtsch Med Wochenschr*, 132(18), 995-999. doi:10.1055/s-2007-979369
- Bartl, R. (2008). [A query from medical practice: the biological half-life of biphosphonates]. *Dtsch Med Wochenschr*, 133(51-52), 2700-2701. doi:10.1055/s-0028-1105880
- Bartl, R. (2009). [Biologic half-life of bisphosphonates]. *Dtsch Med Wochenschr*, 134(13), 651-652. doi:10.1055/s-0029-1208102
- Bartl, R. (2011). [Inflammation of the jaws during treatment with bisphosphonates]. *Dtsch Med Wochenschr*, 136(41), 2109-2110. doi:10.1055/s-0031-1292022
- Bast, F., Gross, A., Hecht, L., & Schrom, T. (2013). Etiology and treatment of osteonecrosis of the mandible. *Contemp Oncol (Pozn)*, 17(3), 281-285. doi:10.5114/wo.2013.35275
- Bell, R. B. (2010). Computer planning and intraoperative navigation in cranio-maxillofacial surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 22(1), 135-156. doi:10.1016/j.coms.2009.10.010
- Bell, R. B., & Dierks, E. J. (2003). Treatment options for the recurrent odontogenic keratocyst. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 15(3), 429-446. doi:10.1016/s1042-3699(03)00043-8
- Bernier, J. (2009). Current state-of-the-art for concurrent chemoradiation. *Semin Radiat Oncol*, 19(1), 3-10. doi:10.1016/j.semradonc.2008.09.002
- Bill, J. S. (1995). Die Skapularegion als Spenderareal für mikrovaskuläre Transplantate in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie: Verlag für Wiss. Werke Schmitt und Meyer.
- Blot, W. J., McLaughlin, J. K., Winn, D. M., Austin, D. F., Greenberg, R. S., Preston-Martin, S., Bernstein, L., Schoenberg, J. B., Stemhagen, A., Fraumeni, J. F., Jr. (1988). Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*, 48(11), 3282-3287.
- Bornstein, M., Filippi, A., & Buser, D. (2001). [Early and late intraoral sequelae after radiotherapy]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 111(1), 61-73.

- Boyd, J. B., Rosen, I., Rotstein, L., Freeman, J., Gullane, P., Manktelow, R., & Zuker, R. (1990). The iliac crest and the radial forearm flap in vascularized oromandibular reconstruction. *Am J Surg*, 159(3), 301-308.
- Boyle, W. J., Simonet, W. S., & Lacey, D. L. (2003). Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 423(6937), 337-342. doi:10.1038/nature01658
- Brannon, R. B. (1976). The odontogenic keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. Part I. Clinical features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 42(1), 54-72.
- Brannon, R. B. (1977). The odontogenic keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. Part II. Histologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 43(2), 233-255.
- Browne, R. M. (1971). The odontogenic keratocyst. Histological features and their correlation with clinical behaviour. *Br Dent J*, 131(6), 249-259.
- Browne, R. M. (1975). The pathogenesis of odontogenic cysts: a review. *J Oral Pathol*, 4(1), 31-46.
- Burke, H. B. (2004). Outcome prediction and the future of the TNM staging system. *J Natl Cancer Inst*, 96(19), 1408-1409. doi:10.1093/jnci/djh293
- Calhoun, K. H., Shapiro, R. D., Stiernberg, C. M., Calhoun, J. H., & Mader, J. T. (1988). Osteomyelitis of the mandible. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 114(10), 1157-1162.
- Cardoso, G. O., Matta-Neto, E., El Achkar, V. N., & Niccoli-Filho, W. (2013). Aggressive osseous commitment result by keratocyst odontogenic tumour: case report, radiographic and clinical standpoints. *J Surg Case Rep*, 2013(7). doi:10.1093/jscr/rjt044
- Carr, A. J., Macdonald, D. A., & Waterhouse, N. (1988). The blood supply of the osteocutaneous free fibular graft. *J Bone Joint Surg Br*, 70(2), 319-321.
- Casiglia, J., & Woo, S. B. (2001). A comprehensive review of oral cancer. *Gen Dent*, 49(1), 72-82.
- Chang, Y. M., Wallace, C. G., Hsu, Y. M., Shen, Y. F., Tsai, C. Y., & Wei, F. C. (2014). Outcome of osseointegrated dental implants in double-barrel and vertically distracted fibula osteoseptocutaneous free flaps for segmental mandibular defect reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 134(5), 1033-1043. doi:10.1097/prs.0000000000000623
- Chaturvedi, A. K. (2012). Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. *Head Neck Pathol*, 6 Suppl 1, S16-24. doi:10.1007/s12105-012-0377-0
- Chen, Y. J., Chang, J. T., Liao, C. T., Wang, H. M., Yen, T. C., Chiu, C. C., Lu, Y. C., Li, H. F., Cheng, A. J. (2008). Head and neck cancer in the betel quid chewing

area: recent advances in molecular carcinogenesis. *Cancer Sci*, 99(8), 1507-1514. doi:10.1111/j.1349-7006.2008.00863.x

- Cordeiro, P. G., Disa, J. J., Hidalgo, D. A., & Hu, Q. Y. (1999). Reconstruction of the mandible with osseous free flaps: a 10-year experience with 150 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg*, 104(5), 1314-1320.
- Crowley, T. E., Kaugars, G. E., & Gunsolley, J. C. (1992). Odontogenic keratocysts: a clinical and histologic comparison of the parakeratin and orthokeratin variants. *J Oral Maxillofac Surg*, 50(1), 22-26.
- Curi, M. M., Dib, L. L., Kowalski, L. P., Landman, G., & Mangini, C. (2000). Opportunistic actinomycosis in osteoradionecrosis of the jaws in patients affected by head and neck cancer: incidence and clinical significance. *Oral Oncol*, 36(3), 294-299.
- Diktaban, G. (1992). Chronic osteomyelitis of the mandible: case report. *Am J Dent*, 5(6), 335-338.
- Disa, J. J., & Cordeiro, P. G. (2000). Mandible reconstruction with microvascular surgery. *Semin Surg Oncol*, 19(3), 226-234.
- dos Santos, L. F. (1984). The vascular anatomy and dissection of the free scapular flap. *Plast Reconstr Surg*, 73(4), 599-604.
- Eckardt, A., & Swennen, G. R. (2005). Virtual planning of composite mandibular reconstruction with free fibula bone graft. *J Craniofac Surg*, 16(6), 1137-1140.
- Ekanayake, K., Thomas, D. G., & Brennan, P. A. (2013). Reconstruction of a bilateral mandibular defect due to trauma using a single fibula free flap. *J Oral Maxillofac Surg*, 71(10), 1724-1728. doi:10.1016/j.joms.2013.06.195
- Exner, G. U., & von Hochstetter, A. R. (1995). [Fibrous dysplasia and osteofibrous dysplasia]. *Orthopade*, 24(1), 50-56.
- Fick, E. M., Anzeneder, T., Katalinic, A., & Waldmann, A. (2013). Bisphosphonates and their Role in Therapy for Breast Cancer - Results from the PATH Biobank. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 73(5), 412-421. doi:10.1055/s-0032-1328502
- Fleisch, H., Russell, R. G., & Francis, M. D. (1969). Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science*, 165(3899), 1262-1264.
- Flemming, A. F., Brough, M. D., Evans, N. D., Grant, H. R., Harris, M., James, D. R., Lawlor, M., Laws, I. M. (1990). Mandibular reconstruction using vascularised fibula. *Br J Plast Surg*, 43(4), 403-409.
- Fliefel, R., Troltsch, M., Kuhnisch, J., Ehrenfeld, M., & Otto, S. (2015). Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 44(5), 568-585. doi:10.1016/j.ijom.2015.01.026

- Foley, B. D., Thayer, W. P., Honeybrook, A., McKenna, S., & Press, S. (2013). Mandibular reconstruction using computer-aided design and computer-aided manufacturing: an analysis of surgical results. *J Oral Maxillofac Surg*, 71(2), e111-119. doi:10.1016/j.joms.2012.08.022
- Forssell, K. (1980). The primordial cyst. A clinical and radiographic study. *Proc Finn Dent Soc*, 76(3), 129-174.
- Francis, M. D., Russell, R. G., & Fleisch, H. (1969). Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. *Science*, 165(3899), 1264-1266.
- Freihofer, H. P., Jr. (1978). [Clinical symptoms of precancerosis]. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd*, 88(5), 486-496.
- Frost, H. M. (1990). Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 2. Redefining Wolff's law: the remodeling problem. *Anat Rec*, 226(4), 414-422. doi:10.1002/ar.1092260403
- Gal, T. J., Yueh, B., & Futran, N. D. (2003). Influence of prior hyperbaric oxygen therapy in complications following microvascular reconstruction for advanced osteoradionecrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 129(1), 72-76.
- Gardner, D. G. (1977). Peripheral ameloblastoma: a study of 21 cases, including 5 reported as basal cell carcinoma of the gingiva. *Cancer*, 39(4), 1625-1633.
- Gardner, D. G. (1981). Plexiform unicystic ameloblastoma: a diagnostic problem in dentigerous cysts. *Cancer*, 47(6), 1358-1363.
- Gardner, D. G. (1984). A pathologist's approach to the treatment of ameloblastoma. *J Oral Maxillofac Surg*, 42(3), 161-166.
- Gardner, D. G. (1996). Some current concepts on the pathology of ameloblastomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 82(6), 660-669.
- Gardner, D. G., & Pecak, A. M. (1980). The treatment of ameloblastoma based on pathologic and anatomic principles. *Cancer*, 46(11), 2514-2519.
- Ghali, G. E., & Connor, M. S. (2003). Surgical management of the odontogenic keratocyst. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 15(3), 383-392. doi:10.1016/s1042-3699(03)00042-6
- Ghandhi, D., Ayoub, A. F., Pogrel, M. A., MacDonald, G., Brocklebank, L. M., & Moos, K. F. (2006). Ameloblastoma: a surgeon's dilemma. *J Oral Maxillofac Surg*, 64(7), 1010-1014.
- Gilbert, A., & Teot, L. (1982). The free scapular flap. *Plast Reconstr Surg*, 69(4), 601-604.

- Goodacre, T. E., Walker, C. J., Jawad, A. S., Jackson, A. M., & Brough, M. D. (1990). Donor site morbidity following osteocutaneous free fibula transfer. *Br J Plast Surg*, 43(4), 410-412.
- Goodman, T., Shenaq, S., Thomas, C., & White, S. (1987). Mandibular reconstruction using vascularized iliac bone grafts. *Plast Surg Nurs*, 7(4), 128.
- Grotz, K. A., al-Nawas, B., Piepkorn, B., Reichert, T. E., Duschner, H., & Wagner, W. (1999). [Micromorphological findings in jaw bone after radiotherapy. Confocal laser scanning microscopy and fluorescence darkfield microscopy studies]. *Mund Kiefer Gesichtschir*, 3(3), 140-145.
- Haring, J. I., & Van Dis, M. L. (1988). Odontogenic keratocysts: a clinical, radiographic, and histopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 66(1), 145-153.
- He, Y., Zhang, Z. Y., Zhu, H. G., Wu, Y. Q., & Fu, H. H. (2011). Double-barrel fibula vascularized free flap with dental rehabilitation for mandibular reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg*, 69(10), 2663-2669. doi:10.1016/j.joms.2011.02.051
- Hidalgo, D. A. (1989). Fibula free flap: A new method of mandible reconstruction *Plast. Reconstr. Surg.*, 84(1), 71-79.
- Hidalgo, D. A. (1991). Aesthetic improvements in free-flap mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 88(4), 574-585; discussion 586-577.
- Hidalgo, D. A., & Pusic, A. L. (2002). Free-flap mandibular reconstruction: a 10-year follow-up study. *Plast Reconstr Surg*, 110(2), 438-449; discussion 450-431.
- Hirsch, D. L., Garfein, E. S., Christensen, A. M., Weimer, K. A., Saddeh, P. B., & Levine, J. P. (2009). Use of computer-aided design and computer-aided manufacturing to produce orthognathically ideal surgical outcomes: a paradigm shift in head and neck reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg*, 67(10), 2115-2122. doi:10.1016/j.joms.2009.02.007
- Holzle, F., Ristow, O., Rau, A., Mucke, T., Loeffelbein, D. J., Mitchell, D. A., Stimmer, H., Wolff, K. D., Kesting, M. R. (2011). Evaluation of the vessels of the lower leg before microsurgical fibular transfer. Part II: magnetic resonance angiography for standard preoperative assessment. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 49(4), 275-280. doi:10.1016/j.bjoms.2010.05.003
- Holzle, F., Ristow, O., Rau, A., Mucke, T., Loeffelbein, D. J., Mitchell, D. A., Wolff, K. D., Kesting, M. R. (2011). Evaluation of the vessels of the lower leg before microsurgical fibular transfer. Part I: anatomical variations in the arteries of the lower leg. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 49(4), 270-274. doi:10.1016/j.bjoms.2010.05.002
- Hong, J., Yun, P. Y., Chung, I. H., Myoung, H., Suh, J. D., Seo, B. M., Lee, J. H., Choung, P. H. (2007). Long-term follow up on recurrence of 305 ameloblastoma cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 36(4), 283-288.

- Hudson, J. W. (1993). Osteomyelitis of the jaws: a 50-year perspective. *J Oral Maxillofac Surg*, 51(12), 1294-1301.
- Ivy, R. H. (1968). Change in name from adamantinoma to ameloblastoma. *Plast Reconstr Surg*, 42(1), 79.
- Ivy, R. H., & Curtis, L. (1937). ADAMANTINOMA OF THE JAW. *Ann Surg*, 105(1), 125-134.
- Jackson, I. T., Potparic, Z., Fasching, M., Schievink, W. I., Tidstrom, K., & Hussain, K. (1993). Penetration of the skull base by dissecting keratocyst. *J Craniomaxillofac Surg*, 21(8), 319-325.
- Junquera, L., Ascani, G., Vicente, J. C., Garcia-Consuegra, L., & Roig, P. (2003). Ameloblastoma revisited. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 112(12), 1034-1039. doi:10.1177/000348940311201207
- Kansy, K., Mueller, A. A., Mucke, T., Kopp, J. B., Koersgen, F., Wolff, K. D., Zeilhofer, H. F., Holzle, F., Pradel, W., Schneider, M., Kolk, A., Smeets, R., Acero, J., Hoffmann, J. (2014). Microsurgical reconstruction of the head and neck--current concepts of maxillofacial surgery in Europe. *J Craniomaxillofac Surg*, 42(8), 1610-1613. doi:10.1016/j.jcms.2014.04.030
- Katz, J. O., & Underhill, T. E. (1994). Multilocular radiolucencies. *Dent Clin North Am*, 38(1), 63-81.
- Khan, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O'Ryan, F., Reid, I. R., Ruggiero, S. L., Taguchi, A., Tetradis, S., Watts, N. B., Brandi, M. L., Peters, E., Guise, T., Eastell, R., Cheung, A. M., Morin, S. N., Masri, B., Cooper, C., Morgan, S. L., Obermayer-Pietsch, B., Langdahl, B. L., Al Dabagh, R., Davison, K. S., Kendler, D. L., Sandor, G. K., Josse, R. G., Bhandari, M., El Rabbany, M., Pierroz, D. D., Sulimani, R., Saunders, D. P., Brown, J. P., Compston, J. (2015). Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*, 30(1), 3-23. doi:10.1002/jbmr.2405
- Khan, A. A., Morrison, A., Kendler, D. L., Rizzoli, R., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O'Ryan, F., Reid, I. R., Ruggiero, S. L., Taguchi, A., Tetradis, S., Watts, N. B., Brandi, M. L., Peters, E., Guise, T., Eastell, R., Cheung, A. M., Morin, S. N., Masri, B., Cooper, C., Morgan, S. L., Obermayer-Pietsch, B., Langdahl, B. L., Al Dabagh, R., Davison, K. S., Sandor, G. K., Josse, R. G., Bhandari, M., El Rabbany, M., Pierroz, D. D., Sulimani, R., Saunders, D. P., Brown, J. P., Compston, J. (2017). Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom*, 20(1), 8-24. doi:10.1016/j.jocd.2016.09.005
- Khosla, S., Burr, D., Cauley, J., Dempster, D. W., Ebeling, P. R., Felsenberg, D., Gagel, R. F., Gilsanz, V., Guise, T., Koka, S., McCauley, L. K., McGowan, J., McKee, M. D., Mohla, S., Pendrys, D. G., Raisz, L. G., Ruggiero, S. L., Shafer, D. M., Shum, L., Silverman, S. L., Van Poznak, C. H., Watts, N., Woo, S. B.,

- Shane, E. (2007). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*, 22(10), 1479-1491. doi:10.1359/jbmr.0707onj
- Kishino, M., Murakami, S., Fukuda, Y., & Ishida, T. (2001). Pathology of the desmoplastic ameloblastoma. *J Oral Pathol Med*, 30(1), 35-40.
- Kishino, M., Murakami, S., Yuki, M., Iida, S., Ogawa, Y., Kogo, M., & Toyosawa, S. (2007). A immunohistochemical study of the peripheral ameloblastoma. *Oral Dis*, 13(6), 575-580.
- Kokemuller, H., Brachvogel, P., Eckardt, A., & Hausamen, J. E. (2002). [Effectiveness of neck dissection in metastasizing mouth carcinoma. Uni- and multivariate analysis of factors of influence]. *Mund Kiefer Gesichtschir*, 6(2), 91-97.
- Koorbusch, G. F., Fotos, P., & Goll, K. T. (1992). Retrospective assessment of osteomyelitis. Etiology, demographics, risk factors, and management in 35 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 74(2), 149-154.
- Kramer, I. R., Pindborg, J. J., & Shear, M. (1992). The WHO Histological Typing of Odontogenic Tumours. A commentary on the Second Edition. *Cancer*, 70(12), 2988-2994.
- Kramer, I. R., Pindborg, J. J., & Shear, M. (1993). The World Health Organization histological typing of odontogenic tumours. Introducing the second edition. *Eur J Cancer B Oral Oncol*, 29b(3), 169-171.
- Leclere, F. M., Bosc, R., Temam, S., Leymarie, N., Mirghani, H., Sarfati, B., & Kolb, F. (2014). Reconstruction of large mandibulofacial defects with the composed double skin paddle fibula free flap: a review of 32 procedures. *Laryngoscope*, 124(6), 1336-1343. doi:10.1002/lary.24452
- Li, N., Jia, M., & Yuan, R. (1998). [The reconstruction of mandible and soft tissue defects with the osteocutaneous free fibula flap]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 33(6), 332-334.
- Lima, A. L., Oliveira, P. R., Carvalho, V. C., Cimerman, S., & Savio, E. (2014). Recommendations for the treatment of osteomyelitis. *Braz J Infect Dis*, 18(5), 526-534. doi:10.1016/j.bjid.2013.12.005
- Lin, J. H. (1996). Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone*, 18(2), 75-85.
- Loeffelbein, D. J., Holzle, F., & Wolff, K. D. (2006). Double-skin paddle perforator flap from the lateral lower leg for reconstruction of through-and-through cheek defect - a report of two cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 35(11), 1016-1020. doi:10.1016/j.ijom.2006.08.008

- Ludwig, E. (2008). [Dental care in case of head and neck cancer--Part I: Radiotherapy]. *Laryngorhinootologie*, 87(12), 885-897; quiz 898-902. doi:10.1055/s-2008-1077778
- Lüllmann-Rauch, R. (2003). *Histologie, Verstehen - Lernen - Nachschlagen* (pp. 122-140). Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Maier, A., Gaggl, A., Klemen, H., Santler, G., Anegg, U., Fell, B., Karcher, H., Smolle-Juttner, F. M., Friehs, G. B. (2000). Review of severe osteoradionecrosis treated by surgery alone or surgery with postoperative hyperbaric oxygenation. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 38(3), 173-176. doi:10.1054/bjom.1999.0285
- Manfredi, M., Vescovi, P., Bonanini, M., & Porter, S. (2004). Nevroid basal cell carcinoma syndrome: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 33(2), 117-124. doi:10.1054/ijom.2003.0435
- Manjima, S., Naik, Z., Keluskar, V., & Bagewadi, A. (2015). Multiple jaw cysts-unveiling the Gorlin-Goltz syndrome. *Contemp Clin Dent*, 6(Suppl 1), S102-105. doi:10.4103/0976-237x.152959
- Manktelow, R. (1986). *Fibula Mikrovaskular Reconstruction: Anatomy, Applications and Surgical Technique* (pp. 62-67). Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer.
- Marchetti, C., Bianchi, A., Mazzoni, S., Cipriani, R., & Campobassi, A. (2006). Oromandibular reconstruction using a fibula osteocutaneous free flap: four different "preplating" techniques. *Plast Reconstr Surg*, 118(3), 643-651. doi:10.1097/01.prs.0000233211.54505.9a
- Marx, R. E. (1983). Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg*, 41(5), 283-288.
- Marx, R. E. (2003). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*, 61(9), 1115-1117.
- Marx, R. E. (2014). A decade of bisphosphonate bone complications: what it has taught us about bone physiology. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 29(2), e247-258. doi:10.11607/jomi.te61
- Marx, R. E., & Johnson, R. P. (1987). Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 64(4), 379-390.
- Marx, R. E., Sawatari, Y., Fortin, M., & Broumand, V. (2005). Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*, 63(11), 1567-1575. doi:10.1016/j.joms.2005.07.010

- Mashberg, A., & Feldman, L. J. (1988). Clinical criteria for identifying early oral and oropharyngeal carcinoma: erythroplasia revisited. *Am J Surg*, 156(4), 273-275.
- Mashberg, A., & Samit, A. (1995). Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA Cancer J Clin*, 45(6), 328-351.
- Mazzoni, S., Marchetti, C., Sgarzani, R., Cipriani, R., Scotti, R., & Ciocca, L. (2013). Prosthetically guided maxillofacial surgery: evaluation of the accuracy of a surgical guide and custom-made bone plate in oncology patients after mandibular reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 131(6), 1376-1385. doi:10.1097/PRS.0b013e31828bd6b0
- McKee, N. H., Haw, P., & Vettese, T. (1984). Anatomic study of the nutrient foramen in the shaft of the fibula. *Clin Orthop Relat Res*(184), 141-144.
- Metzler, P., Geiger, E. J., Alcon, A., Ma, X., & Steinbacher, D. M. (2014). Three-dimensional virtual surgery accuracy for free fibula mandibular reconstruction: planned versus actual results. *J Oral Maxillofac Surg*, 72(12), 2601-2612. doi:10.1016/j.joms.2014.07.024
- Modabber, A., Ayoub, N., Mohlhenrich, S. C., Goloborodko, E., Sonmez, T. T., Ghassemi, M., Loberg, C., Lethaus, B., Ghassemi, A., Holzle, F. (2014). The accuracy of computer-assisted primary mandibular reconstruction with vascularized bone flaps: iliac crest bone flap versus osteomyocutaneous fibula flap. *Med Devices (Auckl)*, 7, 211-217.
- Modabber, A., Legros, C., Rana, M., Gerressen, M., Riediger, D., & Ghassemi, A. (2012). Evaluation of computer-assisted jaw reconstruction with free vascularized fibular flap compared to conventional surgery: a clinical pilot study. *Int J Med Robot*, 8(2), 215-220. doi:10.1002/rcs.456
- Modi, A., Siris, E. S., Steve Fan, C. P., & Sajjan, S. (2015). Gastrointestinal Events Among Patients Initiating Osteoporosis Therapy: A Retrospective Administrative Claims Database Analysis. *Clin Ther*. doi:10.1016/j.clinthera.2015.03.018
- Morgan, T. A., Burton, C. C., & Qian, F. (2005). A retrospective review of treatment of the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg*, 63(5), 635-639. doi:10.1016/j.joms.2004.07.026
- Myoung, H., Hong, S. P., Hong, S. D., Lee, J. I., Lim, C. Y., Choung, P. H., Lee, J. H., Choi, J. Y., Seo, B. M., Kim, M. J. (2001). Odontogenic keratocyst: Review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 91(3), 328-333. doi:10.1067/moe.2001.113109
- Nakamura, N., Mitsuyasu, T., Higuchi, Y., Sandra, F., & Ohishi, M. (2001). Growth characteristics of ameloblastoma involving the inferior alveolar nerve: a clinical and histopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 91(5), 557-562. doi:10.1067/moe.2001.113110

- Nancollas, G. H., Tang, R., Phipps, R. J., Henneman, Z., Gulde, S., Wu, W., Mangood, A., Russell, R. G., Ebetino, F. H. (2006). Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone*, 38(5), 617-627. doi:10.1016/j.bone.2005.05.003
- Nassif, T. M., Vidal, L., Bovet, J. L., & Baudet, J. (1982). The parascapular flap: a new cutaneous microsurgical free flap. *Plast Reconstr Surg*, 69(4), 591-600.
- Neville, B. W., & Day, T. A. (2002). Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin*, 52(4), 195-215.
- Newman, L., Howells, G. L., Coghlan, K. M., DiBiase, A., & Williams, D. M. (1995). Malignant ameloblastoma revisited. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 33(1), 47-50.
- Otto, S., Pautke, C., Opelz, C., Westphal, I., Drosse, I., Schwager, J., Baus, F., Ehrenfeld, M., Schieker, M. (2010). Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *J Oral Maxillofac Surg*, 68(11), 2837-2845. doi:10.1016/j.joms.2010.07.017
- Papamerkouriou, Y. M., Kenanidis, E., Gamie, Z., Papavasiliou, K., Kostakos, T., Potoupnis, M., Sarris, I., Tsiridis, E., Kyrkos, J. (2015). Treatment of multiple myeloma bone disease: experimental and clinical data. *Expert Opin Biol Ther*, 15(2), 213-230. doi:10.1517/14712598.2015.978853
- Partridge, M., & Towers, J. F. (1987). The primordial cyst (odontogenic keratocyst): its tumour-like characteristics and behaviour. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 25(4), 271-279.
- Perrier, M., & Moeller, P. (1994). [Osteoradionecrosis. A review of the literature]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 104(3), 271-277.
- Phal, P. M., Myall, R. W., Assael, L. A., & Weissman, J. L. (2007). Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28(6), 1139-1145. doi:10.3174/ajnr.A0518
- Philipsen, H. P., Reichart, P. A., Nikai, H., Takata, T., & Kudo, Y. (2001). Peripheral ameloblastoma: biological profile based on 160 cases from the literature. *Oral Oncol*, 37(1), 17-27.
- Philipsen, H. P., Reichart, P. A., & Takata, T. (2001). Desmoplastic ameloblastoma (including "hybrid" lesion of ameloblastoma). Biological profile based on 100 cases from the literature and own files. *Oral Oncol*, 37(5), 455-460.
- Picard-Ami, L. A., Jr., Thomson, J. G., & Kerrigan, C. L. (1990). Critical ischemia times and survival patterns of experimental pig flaps. *Plast Reconstr Surg*, 86(4), 739-743; discussion 744-735.
- Piscitelli, P., Auriemma, R., Neglia, C., & Migliore, A. (2014). Alendronate: new formulations of an old and effective drug to improve adherence avoiding upper gastrointestinal side effects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 18(24), 3788-3796.

- Pizer, M. E., Page, D. G., & Svirsky, J. A. (2002). Thirteen-year follow-up of large recurrent unicystic ameloblastoma of the mandible in a 15-year-old boy. *J Oral Maxillofac Surg*, 60(2), 211-215.
- Polymenidi, I., Trombetti, A., & Carballo, S. (2014). [The risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw]. *Rev Med Suisse*, 10(446), 1930-1934.
- Porter, B. R., & Brian, J. E., Jr. (1999). Hyperbaric oxygen therapy and osteoradionecrosis. *Iowa Dent J*, 85(3), 23-27.
- Rasse, M. (2008). [Surgical treatment options for squamous cell carcinoma of the oral cavity]. *Wien Med Wochenschr*, 158(9-10), 243-248. doi:10.1007/s10354-008-0528-9
- Reichart, P. A., Philipsen, H. P., & Sonner, S. (1995). Ameloblastoma: biological profile of 3677 cases. *Eur J Cancer B Oral Oncol*, 31b(2), 86-99.
- Robey, A. B., Spann, M. L., McAuliff, T. M., Meza, J. L., Hollins, R. R., & Johnson, P. J. (2008). Comparison of miniplates and reconstruction plates in fibular flap reconstruction of the mandible. *Plast Reconstr Surg*, 122(6), 1733-1738. doi:10.1097/PRS.0b013e31818a9ac5
- Rodan, G. A., & Martin, T. J. (1982). Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption - a hypothesis. *Calcif Tissue Int*, 34(3), 311.
- Rosella, D., Papi, P., Giardino, R., Cicalini, E., Piccoli, L., & Pompa, G. (2016). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *J Int Soc Prev Community Dent*, 6(2), 97-104. doi:10.4103/2231-0762.178742
- Roser, S. M., Ramachandra, S., Blair, H., Grist, W., Carlson, G. W., Christensen, A. M., Weimer, K. A., Steed, M. B. (2010). The accuracy of virtual surgical planning in free fibula mandibular reconstruction: comparison of planned and final results. *J Oral Maxillofac Surg*, 68(11), 2824-2832. doi:10.1016/j.joms.2010.06.177
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Assael, L. A., Landesberg, R., Marx, R. E., & Mehrotra, B. (2009). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J*, 35(3), 119-130. doi:10.1111/j.1747-4477.2009.00213.x
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & O'Ryan, F. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*, 72(10), 1938-1956. doi:10.1016/j.joms.2014.04.031
- Ruggiero, S. L., Mehrotra, B., Rosenberg, T. J., & Engroff, S. L. (2004). Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 62(5), 527-534.
- Russell, R. G., Watts, N. B., Ebetino, F. H., & Rogers, M. J. (2008). Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential

- influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int*, 19(6), 733-759. doi:10.1007/s00198-007-0540-8
- Sarin, J., DeRossi, S. S., & Akintoye, S. O. (2008). Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis*, 14(3), 277-285. doi:10.1111/j.1601-0825.2007.01381.x
- Scharffetter, K., Balz-Herrmann, C., Lagrange, W., Koberg, W., & Mittermayer, C. (1989). Proliferation kinetics-study of the growth of keratocysts. Morpho-functional explanation for recurrences. *J Craniomaxillofac Surg*, 17(5), 226-233.
- Scherrer, B., Della Chiesa, A., Polska, E., & Kutten Berger, J. J. (2015). Akut exazerbierende primär chronische Osteomyelitis der Mandibula im Kindesalter. *Swiss Dent J*, 125(1), 31-43.
- Schioldt, M., & Hermund, N. U. (2002). Management of oral disease prior to radiation therapy. *Support Care Cancer*, 10(1), 40-43.
- Schmelzle, R. (1993). Rekonstruktive Eingriffe im Gesichtsbereich. In H. J. Neumann (Ed.), *Ästhetische und plastisch-rekonstruktive Gesichtschirurgie* (pp. 125-133). Reinbeck: Einhorn-Pressse.
- Schuknecht, B. F., Carls, F. R., Valavanis, A., & Sailer, H. F. (1997). Mandibular osteomyelitis: evaluation and staging in 18 patients, using magnetic resonance imaging, computed tomography and conventional radiographs. *J Craniomaxillofac Surg*, 25(1), 24-33.
- Schuknecht, B. F., & Valavanis, A. (2003). Osteomyelitis of the mandible. *Neuroimaging Clin N Am*, 13(3), 605-618.
- Schwartz, H. C., & Kagan, A. R. (2002). Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging. *Am J Clin Oncol*, 25(2), 168-171.
- Segner, D. H., A. (2003). *Individualisierte Kephalometrie* (Vol. 4, pp. 7-66). Hamburg: Dietmar Segner, Verlag und Vertrieb.
- Selvamani, M., Yamunadevi, A., Basandi, P. S., & Madhushankari, G. S. (2014). Analysis of prevalence and clinical features of multicystic ameloblastoma and its histological subtypes in South Indian sample population: A retrospective study over 13 years. *J Pharm Bioallied Sci*, 6(Suppl 1), S131-134.
- Shear, M. (2002a). The aggressive nature of the odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part 1. Clinical and early experimental evidence of aggressive behaviour. *Oral Oncol*, 38(3), 219-226.
- Shear, M. (2002b). The aggressive nature of the odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part 2. Proliferation and genetic studies. *Oral Oncol*, 38(4), 323-331.

- Shear, M. (2002c). The aggressive nature of the odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part 3. Immunocytochemistry of cytokeratin and other epithelial cell markers. *Oral Oncol*, 38(5), 407-415.
- Shenaq, S. M., & Klebuc, M. J. (1994). The iliac crest microsurgical free flap in mandibular reconstruction. *Clin Plast Surg*, 21(1), 37-44.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2015). Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*, 65(1), 5-29. doi:10.3322/caac.21254
- Snyder, C. C., Bateman, J. M., Davis, C. W., & Warden, G. D. (1970). Mandibulo-facial restoration with live osteocutaneous flaps. *Plast Reconstr Surg*, 45(1), 14-19.
- Spanou, A., Lyritis, G. P., Chronopoulos, E., & Tournis, S. (2015). Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. *Oral Dis*. doi:10.1111/odi.12333
- Stoelinga, P. J. (2005). The treatment of odontogenic keratocysts by excision of the overlying, attached mucosa, enucleation, and treatment of the bony defect with carnoy solution. *J Oral Maxillofac Surg*, 63(11), 1662-1666. doi:10.1016/j.joms.2005.08.007
- Stoelinga, P. J. (2011). [Carnoy's fixative fluid]. *Ned Tijdschr Tandheelkd*, 118(12), 596.
- Stoelinga, P. J. (2012). The management of aggressive cysts of the jaws. *J Maxillofac Oral Surg*, 11(1), 2-12. doi:10.1007/s12663-012-0347-9
- Stoelinga, P. J., & Peters, J. H. (1973). A note on the origin of keratocysts of the jaws. *Int J Oral Surg*, 2(2), 37-44.
- Store, G., Boysen, M., & Skjelbred, P. (2002). Mandibular osteoradionecrosis: reconstructive surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 27(3), 197-203.
- Stumpe, M. R., Chandra, R. K., Yunus, F., & Samant, S. (2009). Incidence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Head Neck*, 31(2), 202-206. doi:10.1002/hed.20941
- Svejda, B., Muschitz, C., Gruber, R., Brandtner, C., Svejda, C., Gasser, R. W., Santler, G., Dimai, H. P. (2016). [Position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)]. *Wien Med Wochenschr*, 166(1-2), 68-74. doi:10.1007/s10354-016-0437-2
- Swartz, W. M., Banis, J. C., Newton, E. D., Ramasastry, S. S., Jones, N. F., & Acland, R. (1986). The osteocutaneous scapular flap for mandibular and maxillary reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 77(4), 530-545.
- Tabari, E., & Sikavi, C. (2014). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: what we have learned. *Alpha Omegan*, 107(2), 8-15.

- Taylor, G. I. (1982). Reconstruction of the mandible with free composite iliac bone grafts. *Ann Plast Surg*, 9(5), 361-376.
- Taylor, G. I., Miller, G. D., & Ham, F. J. (1975). The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular techniques. *Plast Reconstr Surg*, 55(5), 533-544.
- Taylor, G. I., & Watson, N. (1978). One-stage repair of compound leg defects with free, revascularized flaps of groin skin and iliac bone. *Plast Reconstr Surg*, 61(4), 494-506.
- Tepper, O., Hirsch, D., Levine, J., & Garfein, E. (2012). The new age of three-dimensional virtual surgical planning in reconstructive plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*, 130(1), 192e-194e; author reply 194e-195e. doi:10.1097/PRS.0b013e318254fbf6
- Thorn, J. J., Hansen, H. S., Specht, L., & Bastholt, L. (2000). Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *J Oral Maxillofac Surg*, 58(10), 1088-1093; discussion 1093-1085. doi:10.1053/joms.2000.9562
- Titorencu, I., Pruna, V., Jinga, V. V., & Simionescu, M. (2014). Osteoblast ontogeny and implications for bone pathology: an overview. *Cell Tissue Res*, 355(1), 23-33. doi:10.1007/s00441-013-1750-3
- Toffanin, A., Benetti, R., & Cicognini, A. (1994). [The Gorlin-Goltz syndrome. A report of 2 cases]. *Minerva Stomatol*, 43(12), 605-610.
- Topizan, R. G., Goldberg, M. H., & Hupp, J. R. (2002). Oral and maxillofacial infections (Vol. 4, pp. 214-242). Philadelphia: Elsevier Health Sciences.
- Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 65(2), 87-108. doi:10.3322/caac.21262
- Toto, J. M., Chang, E. I., Agag, R., Devarajan, K., Patel, S. A., & Topham, N. S. (2015). Improved operative efficiency of free fibula flap mandible reconstruction with patient-specific, computer-guided preoperative planning. *Head Neck*, 37(11), 1660-1664. doi:10.1002/hed.23815
- Ueba, Y., & Fujikawa, S. (1983). Nine year' follow-up of a free vascularized fibular graft in neurofibromatosis: a case report and literature review. *Jpn J Orthop Trauma Surg*, 26, 595-600.
- Urken, M. L., Buchbinder, D., Costantino, P. D., Sinha, U., Okay, D., Lawson, W., & Biller, H. F. (1998). Oromandibular reconstruction using microvascular composite flaps: report of 210 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 124(1), 46-55.
- Urken, M. L., Vickery, C., Weinberg, H., Buchbinder, D., Lawson, W., & Biller, H. F. (1989). The internal oblique-iliac crest osseomyocutaneous free flap in

- oromandibular reconstruction. Report of 20 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 115(3), 339-349.
- Valentini, V., Agrillo, A., Battisti, A., Gennaro, P., Calabrese, L., & Iannetti, G. (2005). Surgical planning in reconstruction of mandibular defect with fibula free flap: 15 patients. *J Craniofac Surg*, 16(4), 601-607.
- van der Waal, I. (2009). Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol*, 45(4-5), 317-323. doi:10.1016/j.oraloncology.2008.05.016
- Van Elslande, D. C., Russett, S. J., Major, P. W., & Flores-Mir, C. (2008). Mandibular asymmetry diagnosis with panoramic imaging. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 134(2), 183-192. doi:10.1016/j.ajodo.2007.07.021
- Vescovi, P., Manfredi, M., Savi, A., D'Aleo, P., & Bonanini, M. (2001). [Gorlin-Goltz syndrome]. *Minerva Stomatol*, 50(11-12), 391-396.
- Vestergaard, P., Schwartz, K., Rejnmark, L., Mosekilde, L., & Pinholt, E. M. (2012). Oral bisphosphonate use increases the risk for inflammatory jaw disease: a cohort study. *J Oral Maxillofac Surg*, 70(4), 821-829.
- Voorsmit, R. A. (1985). The incredible keratocyst: a new approach to treatment. *Dtsch Zahnarztl Z*, 40(6), 641-644.
- Wei, F. C., Chen, H. C., Chuang, C. C., & Noordhoff, M. S. (1986). Fibular osteoseptocutaneous flap: anatomic study and clinical application. *Plast Reconstr Surg*, 78(2), 191-200.
- Wolff, K. D., Ervens, J., Herzog, K., & Hoffmeister, B. (1996). Experience with the osteocutaneous fibula flap: an analysis of 24 consecutive reconstructions of composite mandibular defects. *J Craniomaxillofac Surg*, 24(6), 330-338.
- Wolff, K. D., & Hölzle, F. (2005a). *Raising of Microvascular Flaps : A Systematic Approach* (Vol. 1, pp. 107-134). Berlin Heidelberg: Springer.
- Wolff, K. D., & Hölzle, F. (2005). *Raising of Microvascular Flaps : A Systematic Approach* (Vol. 1, pp. 83-106). Berlin Heidelberg: Springer.
- Wolff, K. D., & Hölzle, F. (2005b). *Raising of Microvascular Flaps : A Systematic Approach* (Vol. 1, pp. 135-158). Berlin Heidelberg: Springer.
- Yim, K. K., & Wei, F. C. (1994). Fibula osteoseptocutaneous flap for mandible reconstruction. *Microsurgery*, 15(4), 245-249.
- Zavattero, E., Fasolis, M., Garzino-Demo, P., Berrone, S., & Ramieri, G. A. (2014). Evaluation of plate-related complications and efficacy in fibula free flap mandibular reconstruction. *J Craniofac Surg*, 25(2), 397-399. doi:10.1097/scs.0000000000000656

- Zheng, G. S., Su, Y. X., Liao, G. Q., Chen, Z. F., Wang, L., Jiao, P. F., Liu, H. C., Zhong, Y. Q., Zhang, T. H., Liang, Y. J. (2012). Mandible reconstruction assisted by preoperative virtual surgical simulation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 113(5), 604-611. doi:10.1016/j.tripleo.2011.05.016
- Zweifel, D. F., Simon, C., Hoarau, R., Pasche, P., & Broome, M. (2015). Are virtual planning and guided surgery for head and neck reconstruction economically viable? *J Oral Maxillofac Surg*, 73(1), 170-175. doi:10.1016/j.joms.2014.07.038

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
α	alpha
β	beta
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ALT-Lappen	anterolateraler Oberschenkelappen
ASBMR	American Society of Bone and Mineral Research
BRONJ	Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAD/CAM	computer aided design/computer aided manufacturing
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
Er:YAG-Laser	Erbium-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
et.al.	und andere
Gy	Gray
HPV	humanes Papillomavirus
IBM	International Business Machines Corporation
kV	Kilovolt
M	Mittelwert
M.	Musculus
mAS	Milliamperesekunde
mg	Milligramm
min	Minute
MKG	Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
ml	Milliliter
mm	Millimeter
Mm.	Musculi
MRONJ	Medication-related osteonecrosis of the jaw

MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
RANKL	Receptor Activator of NF-KB Ligand
s	Sekunde
s.	siehe
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
stat.	stationär
Tab.	Tabelle
TNM-Klassifizierung	Tumor-, Nodes-, Metastasen-Klassifizierung
V.	Vena
v.a.	vor allem
WHO	World Health Organization

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Schematische Darstellung der Fibulaentnahme (http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-77572011000400001) 22
Abb. 2:	Anatomischer Querschnitt des Wadenbeins (https://thoracickey.com/duplex-scanning-prior-to-fibula-free-flap-transfers/) 26
Abb. 3:	Vaskularisation von Fibula und Tibia (https://www.intechopen.com/books/a-textbook-of-advanced-oral-and-maxillofacial-surgery-volume-2/reconstruction-of-the-face-following-cancer-ablation) 27
Abb. 4:	Fibulatransplantat mit den versorgenden Gefäßen (https://oncohemakey.com/the-use-of-free-vascularized-fibular-grafts-for-reconstruction-of-segmental-bone-defects/) 27
Abb. 5:	Schematische Darstellung des freien Fibulatransplantats mit anschließender Versorgung des Unterkiefers (https://plasticsurgerykey.com/madible-reconstruction-with-free-fibula-flap/) 28
Abb. 6:	Darstellung der virtuellen Planung des freien Fibulatransplantats zur Unterkieferrekonstruktion (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0901502716301138) 31
Abb. 7:	Orthopantomogramm mit Kephalometrie nach Segner und Hasund 33
Abb. 8:	Verteilung der Diagnosen des gesamten Patientenkollektivs ... 35
Abb. 9:	Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs 36
Abb. 10:	Anzahl der Osteotomien insgesamt und in den jeweiligen Gruppen 38
Abb. 11:	Anzahl der Osteotomien weiter differenziert insgesamt und in den jeweiligen Gruppen 39
Abb. 12:	Verteilung der Konsolidierungsrate 41
Abb. 13:	Schematische Darstellung des Patientenalters zum Operationszeitpunkt 42
Abb. 14:	Übersicht des stationären Aufenthaltes der beiden Untersuchungsgruppen in Tagen 43

Abb. 15:	Übersicht über die Ischämiezeiten in Minuten	44
Abb. 16:	Boxplot zur Verteilung der Kieferwinkeldifferenzen	45

8.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Übersicht über untersuchte nominale Parameter	37
Tab. 2:	Übersicht über aufgetretene Komplikationen	40
Tab. 3:	Übersicht über untersuchte stetige Parameter	43

9 Danksagung

Ein besonderer Dank gilt Herrn Priv.- Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Jochen Weitz für die Übernahme des Dissertationsthemas und seine tatkräftige Unterstützung und exzellente Betreuung bei der Erstellung dieser Dissertation. Ohne sein Engagement wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Univ.- Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Klaus-Dietrich Wolff für die Möglichkeit bedanken, die Räumlichkeiten der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München im Rahmen dieser Arbeit nutzen zu dürfen.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Dr. rer. nat. Alexander Hapfelmeier vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie für die freundliche und kompetente Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Danke auch an Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Marco Kesting für die ursprüngliche Bereitstellung des Themas und an Herrn Dr. med. Dr. med. dent. Nils Rohleder für die anfängliche und stets engagierte Betreuung.

Zu guter Letzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern und Geschwistern bedanken. Ohne euer Vertrauen in mich, eure stetige Rückendeckung und Unterstützung wäre mein akademischer Werdegang derart nicht möglich gewesen.