

Aus dem
CharitéCentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie
Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Max Heiland

Habilitationsschrift

Die Segmentspaltverknöcherung nach Unterkieferrekonstruktion mit dem Fibulatransplantat unter Berücksichtigung biomechanischer Eigenschaften verschiedener Osteosynthesen

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Dr. med. dent. Claudius Steffen

Eingereicht: Mai 2023

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Spranger

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Andrea Rau

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Christian Linz

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
1. EINLEITUNG	4
2. EIGENE ARBEITEN	11
2.1. Volumetrische Analyse der Segmentspaltverknöcherung zur Evaluation der Relevanz der Biomechanik	11
2.2. Biomechanik I: Vergleich von CAD/CAM Titan-Mini- versus CAD/CAM Titan-Rekonstruktionsplatten mittels Finite-Element-Analyse	23
2.3. Biomechanik II: Vergleichende Untersuchungen verschiedener Osteosynthesen am Unterkieferrekonstruktionsmodell	36
2.3.1. CAD/CAM Titan-Mini- versus CAD/CAM Titan-Rekonstruktionsplatten	37
2.3.2. Konventionelle Titan-Miniplatten versus CAD/CAM Titan- und CAD/CAM PEEK-Rekonstruktionsplatten	46
2.3.3. Titan-Miniplatten versus PLA-Miniplatten	55
3. DISKUSSION	62
4. ZUSAMMENFASSUNG	72
5. LITERATURANGABEN	73
DANKSAGUNG	85
ERKLÄRUNG	86

Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
AO	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen
CAD/CAM	Computer-administered design/computer-administered manufacturing
CT	Computertomographie
DVT	Digitale Volumetomographie
GFRC	Glasfaserverstärkter Kunststoff
IOM	interosteotomy movement, Segmentspaltbewegung
FEA	Finite-Element-Analyse
Mg	Magnesium
mm	Millimeter
N	Newton
OSCC	orales Plattenepithelkarzinom
PEEK	Polyetheretherketon
PLA	Polylaktid
PMMA	Polymethylmethacrylat
PSA	Panoramaschichtaufnahme
Ti-6Al-4V	Titan, 6 % Aluminium, 4 % Vanadium
TOPOS	Topologie-optimierte, patienten-spezifische Osteosyntheseplatte

1. Einleitung

Grundlagen der Unterkieferrekonstruktion

Indikationen für eine Unterkieferrekonstruktion sind neben traumatischen Verletzungen, angeborenen Defekten, Infektionen und vaskulären Malformationen insbesondere Osteo(radio)nekrosen und Resektionen aufgrund von Tumoren [1]. Gerade das orale Plattenepithelkarzinom (OSCC) erfordert bei einer Lokalisation an der Unterkiefer- und/oder Mundbodengingiva häufig eine kontinuieritätsunterbrechende Unterkieferresektion zur Gewährleistung eines ausreichenden Sicherheitsabstands, welcher einen relevanten prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben darstellt [2].

Die Rekonstruktion nach kontinuieritätsunterbrechender Unterkieferresektion zur funktionellen und ästhetischen Rehabilitation ist dabei eine der größten Herausforderungen in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Neben der Verwendung von vaskularisierten Knochentransplantaten stellen nicht-vaskularisierte Knochentransplantate und die ausschließliche Verwendung einer defekt-überbrückenden Rekonstruktionsplatte Versorgungsalternativen dar [3].

Im Vergleich zum Einsatz von Knochentransplantaten ist der ausschließliche Einsatz einer Rekonstruktionsplatte ohne Knochentransplantat lediglich wenigen, ausgewählten Patienten:innen mit allgemeinmedizinischen Limitationen und ohne Aussicht auf eine dentale Rehabilitation zu empfehlen [4]. Auch nicht-vaskularisierte Knochentransplantate zeigen, insbesondere in Hinblick auf die knöcherne Einheilung, Nachteile im Vergleich zu vaskularisierten Transplantaten [5]. Zudem ist der Erfolg nicht-vaskularisierter Transplantate bei größeren Defekten, eingeschränkten Weichgewebsverhältnissen oder notwendiger Radiotherapie deutlich limitiert [6].

Somit hat sich das vaskularisierte, freie Fibulatransplantat als knöcherne Rekonstruktionsmöglichkeit des Unterkiefers zum bevorzugten Knochentransplantat in der rekonstruktiven Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie entwickelt [7,1]. Das vaskularisierte, freie Skapula- [8] oder Beckenkammtransplantat [8], sowie seltener das osteomyokutane Radialistransplantat [9] stellen Alternativen hierzu dar. Allerdings wird das Fibulatransplantat aufgrund der möglichen Segmentierung, der kortikalen Knochenstruktur, des langen Gefäßstiels und der Zeitersparnis durch gleichzeitiges Operieren mit mehreren Teams („two team approach“) meist bevorzugt [10-12].

Osteosynthesysteme und Entwicklung

Die Fixierung der Knochentransplantate erfolgt seit der Einführung von Kompressionsplatten in den 1980er Jahren [13] nahezu ausschließlich mit Osteosyntheseplatten aus Titan [14]. Lediglich Kim et al. beschrieben die Verwendung von resorbierbaren Platten aus Polylaktid bei 21 Patienten [15]. Osteosyntheseplatten werden bis heute in Bezug auf Dimension (Plattendicke und -höhe), Funktion (last-tragend versus last-teilend) und Schraubensysteme (locking versus non-locking, monokortikal versus bikortikal) angepasst [16,17]. Das relevanteste Unterscheidungskriterium ergibt sich durch die Differenzierung von sogenannten load-bearing (last-tragenden) und load-sharing (last-teilenden) Osteosynthesystemen [17,18]. Bei einer load-bearing Osteosynthese wird die Belastung im Defektspalt vollständig durch die Fixationsplatte getragen. Hierzu werden Rekonstruktionsplatten mit einer bikortikalen Verschraubung genutzt. Bei einer load-sharing Osteosynthese erfolgt eine geteilte Lastverteilung auf die Fixationsplatte und auf die dem Spalt angrenzenden Knochensegmente, wobei hier die Kraftverteilung durch eine Miniplattenosteosynthese und monokortikale Verschraubung gewährleistet wird [18]. Im Vergleich zu Miniplatten sind Rekonstruktionsplatten in der Regel höher, länger und dicker (1,0 mm versus mindestens 2,0 mm) [17].

Neben der funktionellen Differenzierung brachte die Digitalisierung ein zusätzliches Unterscheidungskriterium von Osteosyntheseplatten [19]. Nachdem Rose et al. in den frühen 1990er Jahren zuerst die Verwendung von computer-gefertigten Modellen als Hilfestellung bei der Durchführung von Unterkieferrekonstruktionen beschrieben [20], erfolgte die Erstbeschreibung von virtuell-geplanten Osteosyntheseplatten durch Eckhardt et al. im Jahr 2005 [21]. Seitdem wird zwischen konventionellen (handgebogenen) und computergestützt konstruiert und gefertigten (CAD/CAM, patienten-spezifischen) Osteosyntheseplatten unterschieden. Hier ist ein bedeutsamer Vorteil, dass die Osteosyntheseplatten intraoperativ nicht mehr an die anatomischen Verhältnisse angebogen werden müssen [22], wodurch das Risiko von Materialversagen verringert werden soll [23,24]. Insgesamt umfassen die Vorteile von CAD/CAM Platten eine erhöhte Genauigkeit der Rekonstruktion [25], eine einfachere intraoperative Handhabung [22], eine erhöhte mechanische Integrität [17] und eine möglicherweise verringerte Operationsdauer [26,25]. Nachteilig ist zu erwähnen, dass durch die verbreitete Anwendung von CAD/CAM Platten die Ausbildung im Anbiegen von Osteosyntheseplatten eingeschränkter erfolgt.

Klinische Komplikationsraten nach Unterkieferrekonstruktionen

Trotz der Einführung des CAD/CAM-Arbeitsablaufs sowie der Verfügbarkeit moderner Techniken und verschiedener Osteosynthesysteme werden klinische Gesamtkomplikationsraten nach Unterkieferrekonstruktionen mit freien, vaskulären Knochentransplantaten zur Zeit immer noch zwischen 40 % [27] bis 60 % [24] angegeben. Als relevante Faktoren für Komplikationen werden insbesondere mehrsegmentige Rekonstruktionen und die Radiotherapie angesehen [24,11]. Zur weiteren Risikoidentifizierung werden aktuell in klinischen Studien insbesondere die Entnahmestelle des freien, mikrovaskulär-anastomosierten Knochentransplantats [25,11,10,28] oder die Art des Osteosynthesystems [29,24,30-33] als Variable für das Auftreten spezifischer Komplikationen untersucht.

Dabei wird häufig unterschieden zwischen Transplantatkomplikationen (frühe und späte Transplantatverluste), Weichgewebekomplikationen (freiliegendes Osteosynthesematerial, Wundheilungsstörung, Fistelung), Osteosynthesekomplikationen (Platten-/Schraubenfraktur) und ossären Komplikationen (Pseudarthrose, Osteoradionekrose) [24]. Je nach Komplikationsart ergeben sich verschiedene klinische Konsequenzen. Während ein Transplantatverlust zwar als folgenreichste Komplikation angesehen werden kann, steht dieses Problem bei einer Rate von circa 5 % selten im klinischen Mittelpunkt [34]. Häufiger ist die Behandlung von Weichgewebekomplikationen erforderlich, welche je nach Definition in 10 % [35] bis über 20 % der Fälle auftreten [24,11,29]. In die Kategorie der Weichgewebekomplikationen fallen häufig auch Wundheilungsstörungen, welche teilweise selbstlimitierend verlaufen. Und auch Fistelungen oder freiliegendes Osteosynthesematerial, welche ebenfalls zu Weichgewebekomplikationen gezählt werden, stellen nicht für alle Patienten:innen unmittelbar eine Beeinträchtigung dar, beziehungsweise erfordern nicht zwangsläufig einen umgehenden Revisionseingriff. Im Gegensatz dazu sind Osteosynthesekomplikationen wie Plattenfrakturen meist folgenreicher. Diese werden mit einer Häufigkeit bis zu 15-17 % [11,36] je nach Plattentyp beschrieben. Da Patienten:innen nach Unterkieferrekonstruktionen postoperativ zunächst eine stark eingeschränkte Kaukraft aufweisen und im Regelfall über eine nasogastrale Sonde ernährt werden, besteht in der Regel zunächst keine ausgeprägte Beanspruchung des Osteosynthesematerials [37]. Im weiteren postoperativen Verlauf aber kann es im Falle einer unzureichenden Segmentspaltossifikation zu einer Materialermüdung aufgrund einer Überbeanspruchung kommen, wenn das Design der Osteosyntheseplatte nicht an eine langfristige „load-bearing“ Situation ausgerichtet wurde [24,38]. Daher sind Plattenfrakturen oder Schraubenlockerungen häufig ein indirektes Zeichen

einer Pseudarthrose oder einer unzureichenden Segmentspaltossifikation, der sogenannten „Non-Union“.

Pseudarthrose nach Unterkieferrekonstruktion

Eine insuffiziente Knochenheilung, als Teil der ossären Komplikationen nach Unterkieferrekonstruktion, ist die häufigste Komplikationsart und daher von übergeordneter Relevanz. Die Häufigkeit wird zwischen 24 % [29] bis 45 % [24] angegeben, bei allerdings variierenden Definitionen der Non-Union und Pseudarthrose. Während in Deutschland eine mangelhafte knöcherne Heilung nach 4-6 Monaten als verzögerte Frakturheilung und nach 6 Monaten als Pseudarthrose definiert wird [39], erlaubt die U.S. Food and Drug Administration (FDA) die Bezeichnung einer Non-Union erst in Situationen, bei denen 9 Monate seit der Verletzung vergangen sind und die Fraktur keine radiologischen Anzeichen einer Heilung zwischen dem 6. und 9. Monat zeigt [40]. Die Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO) definiert die Non-Union hingegen unabhängig von zeitlichen Vorgaben als Situation, bei der die Frakturheilung gestoppt ist und ohne chirurgische Intervention nicht wieder einsetzen wird [41]. Spezifischer werden septische von aseptischen Non-Unions unterschieden und bei aseptischen Non-Unions atrophe von hypertrophen und mechanische von biologischen Non-Unions differenziert [41]. Eine Pseudarthrose besteht gemäß AO im Falle einer mobilen Non-Union, welche bereits längere Zeit besteht und eine bindegewebige oder knorpelige Durchbauung des Frakturspalts aufweist [41]. Weitere Klassifikationen von Non-Unions existieren in der Literatur [42,43], allerdings gibt es keine spezifischen Definitionen für den Unterkiefer.

Die Ursachen der Pseudarthrose nach Unterkieferrekonstruktionen sind nur unzureichend bekannt. Jedoch gibt die von der AO beschriebene Unterteilung in mechanische und biologische Non-Unions einen Hinweis auf allgemein mögliche Ursachen von Pseudarthrosen [41]. In Studien am Röhrenknochen konnte ein Einfluss der Frakturspaltgröße und der Spaltbewegung (interosteotomy movement, IOM) auf die quantitative and qualitative Kallusformation festgestellt und somit die Relevanz der Biomechanik bestätigt werden [44]. Insbesondere die Anfangsphase der Frakturheilung ist besonders sensitiv für mechanische Bedingungen [45], zudem wird hier eine axiale Belastung im Gegensatz zu Scherbelastungen als vorteilhaft angesehen [46]. Während am Röhrenknochen darüber hinaus ein Frakturspalt von mehr als 2,0 mm als nachteilig angesehen wird [47], gibt es hier zudem bereits Ansätze die Osteosynthese vorab an die biomechanische Situation anzupassen [48,49]. Basierend auf initialen Erkenntnissen von Pauwels et al., wurde von Claes et al. anhand von *In-vivo* und *In-vitro* Studien ein Gewebedifferenzierungsmodell eingeführt, welches die Auswirkungen einer

gestaltändernden und volumenändernden Gewebedehnung beschreibt [50,51]. Sehr kleine mechanische Dehnungen führen zu einer verminderten ossären Heilung, während zu große Dehnungen zu bindegewebigen oder knorpeligen Frakturspaltdifferenzierungen führen [50]. Daneben ist für eine zuverlässige Frakturheilung eine ausreichende Durchblutung des Spalts sicherzustellen, um Zelldifferenzierungen zu Fibroblasten, Osteoblasten und Chondrozyten zu ermöglichen [50,52].

Für die Heilung am Unterkiefer fehlen derartige Studien oder Erkenntnisse, insbesondere weil die biomechanischen Gegebenheiten durch die Knochenform und unterschiedlichen Muskelzüge am Unterkiefer komplexer sind [53]. Im Gegensatz zum geraden Röhrenknochen existiert am Unterkiefer eine Kombination aus sagittaler und transversaler Biegung und Rotation, was zu Kompressions-, Zug-, Biege-, Scher- und Torsionsbelastungen führt [53].

Der vom Röhrenknochen bekannte Einfluss der Frakturspaltgröße auf die Heilung konnte durch Hashemi et al. aber bereits für die Unterkieferrekonstruktion bestätigt werden – eine Spaltgröße über 2,55 mm wird dabei als hinderlich angesehen [54]. Auch deuten andere klinische Studien auf einen Einfluss des Osteosynthesematerials auf die Knochenheilung hin und legen die Relevanz der Mechanik nahe [29,24]. Dass die gängigen Osteosynthesematerialien unterschiedliche mechanische Eigenschaften aufweisen, konnte bereits an Modellen nachgewiesen werden [17,55,56]. Auf biologischer Seite konnte darüberhinaus eine relevante Beeinträchtigung der Knochenheilung durch eine Radiotherapie aufgezeigt werden [24,57]. Insgesamt sind die Gründe der Pseudarthrose und insbesondere die tatsächliche Relevanz der Biomechanik für die Knochenheilung des Unterkiefers aber noch unzureichend erforscht.

Röntgenologische Bewertungsmöglichkeiten der Pseudarthrose

Die Erforschung der Pseudarthrose am Unterkiefer ist auch deswegen herausfordernd, da das Monitoring des Heilungsverlaufs und die Bewertung der Knochenheilung schwierig sind [58]. Einerseits unterscheiden sich gelegentlich die klinische und radiologische Bewertung der Pseudarthrose [59], andererseits sind die Methoden der radiologischen Detektion limitiert. Bei der Unterkieferrekonstruktion erfolgt die radiologische Bewertung bislang durch qualitative Bestimmungen mittels Panoramaschichtaufnahmen (PSA), Computertomographie (CT) oder digitaler Volumetomographie (DVT) [24,54,60-62]. PSA sind aufgrund der Zweidimensionalität als deutlich nachrangig im Vergleich zu dreidimensionalen (3D-) Bildgebungen einzustufen, allerdings stören Bildartefakte durch die verwendeten Osteosyntheseplatten aus Titan die Diagnostik insbesondere bei 3D-Bildgebungen [63]. Ein klinisches Monitoring der Knochenheilung durch Messung der Kallus-Steifigkeit bei Anwendung eines Fixateur externe, wie bei Patienten:innen mit Femurfrakturen beschrieben,

ist bei Unterkieferrekonstruktionen nicht möglich [58]. Zudem ist diese Art von Monitoring nicht für die klinische Routine geeignet [58].

Funktionelle Rehabilitation

Neben der erfolgreichen Therapie der Operationsursache und einer ansprechenden ästhetischen Rehabilitation ist für die Patienten:innen insbesondere die dentale und funktionelle Rehabilitation entscheidend [38]. Deswegen ist das Erzielen einer suffizienten Knochenheilung und die Erfassung von Pseudarthrosen gerade bei der Unterkieferrekonstruktion von außerordentlicher Relevanz. Es konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität [64] und die Kaufunktion [65] positiv durch eine erfolgreiche dentale Rehabilitation mittels Implantaten beeinflusst werden. Eine erfolgreiche Osseointegration der dentalen Implantate benötigt jedoch stabile Knochenverhältnisse, um den späteren Belastungen standzuhalten [66]. Gleichzeitig beeinträchtigt das Osteosynthesematerial nach der Unterkieferrekonstruktion in vielen Fällen die Platzverhältnisse, sodass eine Materialentfernung für die dentale Implantatsetzung oder die Vestibulumplastik zur periimplantären Weichgewebsoptimierung erforderlich werden kann [38,67]. Eine Materialentfernung ist wiederum ausschließlich bei einem mechanisch belastbaren Segmentspalt möglich, sodass im Falle einer Pseudarthrose eine dentale und funktionelle Rehabilitation häufig verzögert oder verhindert wird [38,24].

Materialalternativen zu Titan könnten die zuvor diskutierten Probleme durch Artefaktbildung oder Materialentfernungen lösen. Beispielsweise erzeugen glasfaserverstärkte Kunststoffplatten (GFRC-Platten) keine Metallartefakte und zeigen eine vielversprechende biomechanische Belastbarkeit, jedoch wird die erzielte mechanische Integrität auf Kosten von großen Plattendimensionen erzielt [68]. Als weitere Materialalternativen existieren Polyetheretherketon (PEEK) [69] oder resorbierbare Materialien wie Polylaktid (PLA) [69] oder Magnesium (Mg) [70]. Bis auf PLA gibt es in der Literatur jedoch keine Beschreibungen eines klinischen Einsatzes eines alternativen Osteosynthesematerials zur Unterkieferrekonstruktion [15]. Zudem sind das biomechanische Verhalten dieser Materialalternativen bei der Unterkieferrekonstruktion und somit die Auswirkung auf die Segmentspaltbewegung und folglich Pseudarthrosenraten bis dato noch ungeklärt. Gleiches galt für die erst kürzlich von unserer Arbeitsgruppe eingeführten CAD/CAM Titan-Miniplatten [71].

Zielsetzung

Die hohe Prävalenz der Pseudarthrosen mit 24-45 % [29,24] ist klinisch von großer Relevanz. Insbesondere wird dadurch die dentale und funktionelle Rehabilitation verzögert oder gar unmöglich gemacht. Allerdings sind die genauen Ursachen der Pseudarthroseentstehung am Unterkiefer noch unbekannt, was auch mit der bislang eingeschränkten Detektionsmöglichkeit der Pseudarthrose nach Unterkieferrekonstruktionen zusammen hängt. Wie vom Röhrenknochen bekannt, wird auch am Unterkiefer der postoperativen Biomechanik eine große Bedeutung beigemessen. In diesem Zusammenhang ist die genauere Kenntnis der biomechanischen Eigenschaften der Osteosynthesysteme und deren Optimierung von Interesse.

Daher soll im Rahmen dieser Arbeit zunächst eine objektive und quantitative Bewertungsmöglichkeit der Pseudarthrose nach Unterkieferrekonstruktion eingeführt werden, anhand derer die Relevanz der Biomechanik eindeutiger identifiziert werden kann. Durch Anwendung der Finite-Element-Analyse (FEA) sollen anschließend die erst kürzlich eingeführten CAD/CAM Titanminiplatten mit CAD/CAM Rekonstruktionsplatten zur Unterkieferrekonstruktion im Hinblick auf biomechanische Belastungen und deren Auswirkungen auf die Knochenheilung verglichen werden, um eine wissenschaftliche Grundlage für weitere klinische Studien zu schaffen.

Beide Plattentypen sollen zudem, neben weiteren Osteosynthesystemen aus Titan und alternativen Osteosynthesematerialien aus PEEK und PLA, an einem von uns entwickelten Unterkieferrekonstruktionsmodell biomechanisch verglichen werden, um die mechanische Integrität und IOM weiter bewerten zu können. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen eine wissenschaftliche Basis für eine zukünftige mechanobiologische Optimierung der Unterkieferrekonstruktion liefern.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Volumetrische Analyse der Segmentspaltverknöcherung zur Evaluation der Relevanz der Biomechanik

Steffen C, Fischer H, Sauerbrey M, Heintzelmann T, Voss JO, Koerdt S, Checa S, Kreutzer K, Heiland M, Rendenbach.

Increased rate of pseudarthrosis in the anterior intersegmental gap after mandibular reconstruction with fibula free flaps: a volumetric analysis. *Dentomaxillofac Radiol.* 2022;51(7):20220131.

<https://doi.org/10.1259/dmfr.20220131>

Eine Relevanz der Biomechanik für die Knochenheilung am Unterkiefer wird zwar vermutet, ein sicherer Einfluss von biomechanischen Gegebenheiten konnte bei der Unterkieferrekonstruktion bis dato aber nicht zuverlässig nachgewiesen werden. Ein Grund dafür ist, dass Diagnostik und klinische Bewertung von Pseudarthrosen wegen der Artefaktbildung von Titanosteosyntheseplatten häufig erschwert ist und zudem nach subjektiven Maßstäben erfolgte. Darüberhinaus ist die häufig eingesetzte PSA für die genaue Darstellung von Pseudarthrosen nur bedingt nutzbar.

Im Rahmen der Studie wurde daher eine volumetrische Bewertungsmethode der Knochenneubildung im Segmentspalt eingeführt, bei der zwei postoperative DVT-Aufnahmen der Rekonstruktion im Vergleich analysiert wurden. Hierdurch konnte die Volumenveränderung als Maß der Verknöcherung im Segmentspalt objektiv erfasst werden.

Nach der Entwicklung der Methodik, erfolgte als zweiter Schritt die klinische Anwendung der Methode durch eine retrospektive Untersuchung der Volumenveränderung im anterioren und posterioren Segmentspalt nach Unterkieferrekonstruktion und Osteosynthese mit CAD/CAM Titan-Rekonstruktionsplatten bei 16 Patienten:innen (32 Segmentspalte). Es zeigte sich initial eine signifikant größere Segmentspaltbreite im posterioren im Vergleich zum anterioren Spalt (2,97 versus 1,65 mm, $p = 0,017$). Dennoch konnte im Verlaufs-DVT im posterioren Spalt eine höhere mittlere Volumenveränderung nachgewiesen werden ($74,12 \% \pm 30,21$ versus $50,86 \% \pm 39,46$), auch wenn dieser Unterschied in der univariaten Analyse nicht signifikant war ($p = 0,071$). In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich dann ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Pseudarthrose bei höherer initialer Segmentspaltbreite ($p = 0,002$) und anteriorer Segmentspaltlokalisierung ($p < 0,001$). Signifikant unterschiedliche Volumenveränderungen innerhalb eines Segmentspalts (inferior versus superior (anterior

p = 0,571, posterior p = 0,536) oder bukkal versus lingual (anterior p = 0,492, posterior p = 0,950)) konnten nicht nachgewiesen werden.

Das Ergebnis dieser klinischen Untersuchung zeigt, dass mittels vergleichender volumetrischer Analyse zweier postoperativer DVT-Aufnahmen die individuelle Segmentspaltverknöcherung bestimmt werden kann. Offenbar hat eine Segmentspaltlokalisation im Symphysenbereich (anterior) ein erhöhtes Risiko einer insuffizienten Verknöcherung, was die Relevanz der Biomechanik auf die Knochenheilung nach Unterkieferrekonstruktionen verdeutlicht.

2.2. Biomechanik I: Vergleich von CAD/CAM Titan-Mini- versus CAD/CAM Titan-Rekonstruktionsplatten mittels Finite-Element-Analyse

Ruf P, Orassi V, Fischer H, Steffen C, Duda GN, Heiland M, Kreutzer K, Checa S, Rendenbach C.

Towards mechanobiologically optimized mandible reconstruction: CAD/CAM miniplates vs. reconstruction plates for fibula free flap fixation: A finite element study. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:1005022.

<https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1005022>

Klinische Studien ergeben Hinweise auf den Einfluss der Osteosyntheseart auf die Knochenheilung. Generell ist bekannt, dass unterschiedliche Osteosyntheseformen die biomechanischen Verhältnisse im Knochenspalt beeinflussen. Titan ist aufgrund seiner biologischen Verträglichkeit und mechanischen Integrität bisher das bevorzugte Material zur Osteosynthese von Unterkieferrekonstruktionen. Zudem erlaubt es die CAD/CAM Fertigung der Osteosyntheseplatten, was insbesondere für komplexe Rekonstruktionen von Vorteil ist.

Während CAD/CAM Titan-Rekonstruktionsplatten (load-bearing) bereits länger im klinischen Alltag der Unterkieferrekonstruktion Verwendung finden, wurden CAD/CAM Titan-Miniplatten (load-sharing) erst kürzlich eingeführt [71]. Die biomechanischen Auswirkungen beider Osteosynthesetypen auf die Knochenheilung waren bis dato aber noch unerforscht. Um fundierte Informationen über die Belastung zwischen den Knochensegmenten zu gewinnen, sowie die Materialbeanspruchung bei unterschiedlichen Kauszenarien zielgerichtet bestimmen zu können, wurde die FEA angewandt. Für diese Analyse wurden sowohl CAD/CAM Titan-Miniplatten als auch -Rekonstruktionsplatten modelliert. Als klinische Modellvorlage diente eine 57-jährige Patientin, bei der aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms am Mundboden eine Unterkieferrekonstruktion erfolgte. Die Rekonstruktion wurde mit einem einsegmentigen Fibulatransplantat durchgeführt.

Die Materialbeanspruchung lag bei allen Testungen und Plattentypen unterhalb der Elastizitätsgrenze der Titanlegierung (Ti-6Al-4V), sodass von einer suffizienten mechanischen Integrität der Osteosyntheseplatten ausgegangen werden kann. Bei der Rekonstruktion mit CAD/CAM Miniplatten wurden höhere mechanische Belastungen im anterioren Segmentpalt (0,14 % - 0,61 % versus 0,10 % - 0,41 %) nachgewiesen, während am posterioren Segmentpalt geringere mechanische Belastungen (0,07 % - 0,36 % versus 0,08 % - 0,54 %) bei der Fixierung mit CAD/CAM Miniplatten im Vergleich zu Rekonstruktionsplatten

festgestellt wurden. Im posterioren Segmentspalt dominierten Kompressionsbelastungen im inferioren Bereich und Zugbelastungen im superioren Bereich, während im anterioren Segmentspalt Kompressionsbelastungen vermehrt im lingualen Segmentspaltbereich auftraten und Zugbelastungen vermehrt im inferioren, bukkalen Bereich existierten. Unilaterales Kauen resultierte in höheren Belastungen im posterioren Segmentspalt, während inzisales Kauen zu einer höheren Belastung anterior führte.

Das Ergebnis untermauert die Signifikanz der Biomechanik für die Knochenheilung im Segmentspalt. Die Segmentspaltbelastungen unterscheiden sich hierbei je nach Osteosynthese und Kaubelastung. Hierbei zeigte die Rekonstruktion mit einer CAD/CAM Rekonstruktionsplatte höhere mechanische Belastungen am posterioren Spalt, während mit CAD/CAM Miniplatten am anterioren Spalt eine vorteilhaftere mechanische Belastung festgestellt wurde.

2.3. Biomechanik II: Vergleichende Untersuchungen verschiedener Osteosynthesen am Unterkieferrekonstruktionsmodell

Neben der FEA, die anhand eines Patientenfalls erstellt wurde, sind zusätzlich experimentelle Modellanalysen zur Überprüfung der mechanischen Integrität von Osteosynthesystemen für einen klinisch sicheren Einsatz relevant und bilden damit eine wissenschaftliche Grundlage für die Beurteilung klinischer Komplikationsraten. Zur Prüfung der biomechanischen Auswirkungen verschiedener Osteosynthesysteme zur Unterkieferrekonstruktion mittels Fibulatransplantaten erfolgten daher unterschiedliche mechanische Analysen in einer zuvor von unserer Arbeitsgruppe etablierten Versuchsapparatur für Unterkieferrekonstruktionsmodelle [17,68]. In unterschiedlichen Ausführungen können darin ein- oder mehrsegmentige Unterkieferrekonstruktionsmodelle aus Polyurethan mitsamt den fixierten Osteosyntheseplatten getestet werden. Nach Fixierung der Modelle im Bereich der Kiefergelenke bzw. der Kieferwinkel und im Bereich des Zahnes 35 wird durch Kraftausübung mit einem Stempel auf den Kiefer der Kauprozess simuliert. Dabei wurde die Kraft im Verhältnis 2:1 auf gesunde und resezierte Seite aufgeteilt. Die Kraftausübung erfolgte durch eine servohydraulische Testmaschine (MTS, Bionix, Eden Prairie, USA). Nach Einstellung einer Initialbelastung von 50 Newton (N) erfolgte die Belastung zyklisch mit steigender Intensität von 0,15 N bei einer Rate von 1 Hertz. Hauptuntersuchungsvariablen bei den Studien waren die Steifigkeit des Konstrukts, sowie die Anzahl der Zyklen/der benötigten Kraft bis zum Erreichen eines vertikalen Versatzes des Belastungsarmes von 1,0 mm. Simultan dazu wurde die IOM für die Segmentspalte durch ein optisches 3D-Messgerät (Aramis 3D Kamera 6M[®], GOM[®], Braunschweig, Deutschland) aufgezeichnet.

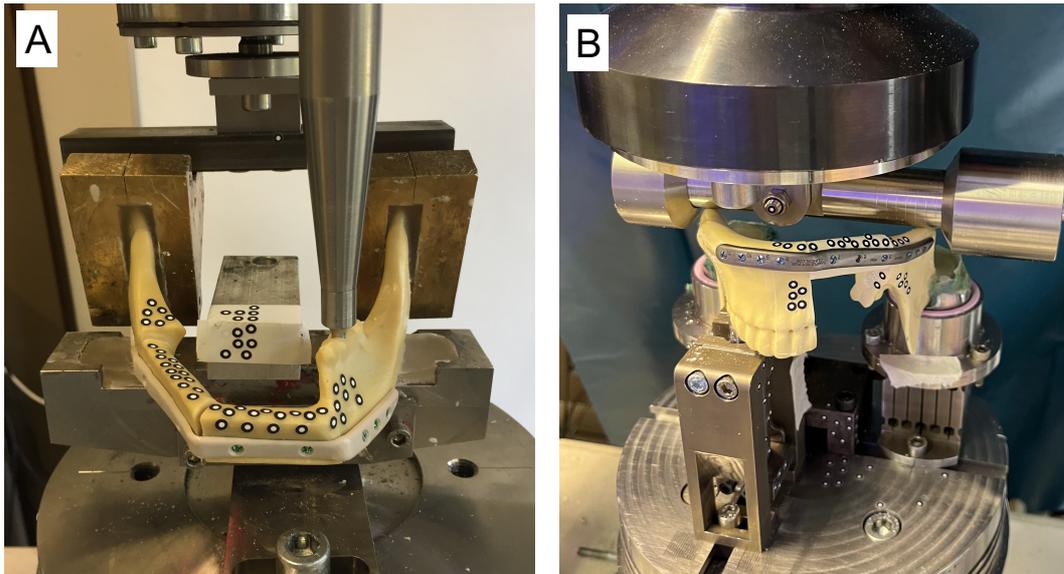


Abbildung 1: Darstellung der Versuchsaufbauten. Während die Testungen 2.3.2. und 2.3.3. mit einem steifen Gelenk durchgeführt wurden (A), erfolgten die Versuche 2.3.1. in einer Weiterentwicklung des Versuchsaufbaus mit einem elastischen Gelenk (B). (Eigene Aufnahmen)

2.3.1. CAD/CAM Titan-Mini- versus CAD/CAM Titan-Rekonstruktionsplatten

Steffen C, Sellenschloh K, Willsch M, Soares AP, Morlock MM, Heiland M, Kreutzer K, Huber G, Rendenbach C.

Patient-specific miniplates versus patient-specific reconstruction plate: A biomechanical comparison with 3D-printed plates in mandibular reconstruction. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2023;140:105742.

<https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2023.105742>

Aufbauend zu den Analysen aus 2.2. sollten erstmalig CAD/CAM Titan-Miniplatten mit CAD/CAM Titan-Rekonstruktionsplatten biomechanisch am Modell verglichen werden. Wie auch bei der Simulation aus 2.2., sollte ein einsegmentiges Modell Anwendung finden, um die mechanische Integrität zu überprüfen. Die Erfassung der IOM bei den Testungen ist hierbei für eine spätere Korrelation der grundlagenwissenschaftlichen Daten mit klinischen Komplikationsraten von besonderer Bedeutung und erhöht die klinische Relevanz der Versuche. Die Erstellung der Untersuchungsmodelle in dieser Studie erfolgte vollständig angelehnt an die etablierten klinischen CAD/CAM-Arbeitsabläufe mit der Verwendung von Säge- und Bohrschablonen und vorheriger Computerplanung. Hierdurch konnte ein realitätsgetreues Modell entwickelt werden.

Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede der beiden Plattentypen bei der mittleren Steifigkeit zwischen 100-300 N ($p = 0,296$). Allerdings wurden bei Rekonstruktionen mit CAD/CAM Miniplatten weniger Belastungszyklen bis zu einem vertikalen Versatz von

1,0 mm ($26\,376 \pm 14\,190$ Zyklen versus $44\,817 \pm 30\,430$ Zyklen, $p = 0,018$) benötigt. Zwar zeigten sich im anterioren Segmentspalt keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,160$) der IOM zwischen beiden Plattentypen, jedoch zeigte sich ein Trend hin zu einer erhöhten IOM bei CAD/CAM Miniplatten. Am posterioren Spalt führte die Fixierung mit CAD/CAM Miniplatten zu signifikant höheren IOM ($p = 0,040$).

Die Ergebnisse bestätigen somit, dass eine Fixierung mit CAD/CAM Miniplatten höhere mechanische Belastungen zur Folge hat. Gleichzeitig gewährleisten CAD/CAM Miniplatten eine zuverlässige mechanische Integrität in der postoperativen Phase mit geringen Kaukräften.

2.3.2. Konventionelle Titan-Miniplatten versus CAD/CAM Titan- und CAD/CAM PEEK-Rekonstruktionsplatten

Steffen C, Sellenschloh K, Vollmer M, Morlock MM, Heiland M, Huber G, Rendenbach C.

Biomechanical comparison of titanium miniplates versus a variety of CAD/CAM plates in mandibular reconstruction. J Mech Behav Biomed Mater. 2020;111:104007.

<https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.104007>

Neben Form und Material der Osteosyntheseplatten werden auch dem Verankerungssystem der Platten Einflüsse auf die mechanische Integrität und somit der Knochenheilung zugerechnet. Die biomechanischen Eigenschaften verschiedener Schraubenverankerungssysteme bei der Verwendung von CAD/CAM Titan-Rekonstruktionsplatten zur Unterkieferrekonstruktion waren bis dato noch unbekannt.

Auch fehlten vergleichende biomechanische Untersuchungen von CAD/CAM Titan-Rekonstruktionsplatten mit konventionellen Miniplatten, wobei hier unterschiedliche klinische Komplikationsraten diskutiert werden. Darüberhinaus wurde PEEK als Materialalternative zu Titan bei Osteosyntheseplatten zur Unterkieferrekonstruktion noch nicht biomechanisch untersucht. Im Gegensatz zu Titan, dem zur Zeit gängigen Material, würden die postoperative Bildgebung und somit die Tumornachsorge durch ausbleibende Artefakterzeugung bei PEEK-Osteosyntheseplatten potenziell verbessert.

In dieser Modellanalyse mit einer zweisegmentigen Unterkieferrekonstruktion erfolgte die biomechanische Testung von zwei unterschiedlichen Schraubenverankerungssystemen (Locking- (Ti-L) und Non-Locking- (Ti-NL) Schrauben) an CAD/CAM Titan-Rekonstruktionsplatten. Beide Schraubensysteme hatten keinen signifikanten Einfluss auf die getesteten mechanischen Parameter (vertikaler Versatz, Steifigkeit, IOM).

Außerdem wurden die beiden CAD/CAM Rekonstruktionsplattensysteme mit CAD/CAM PEEK-Rekonstruktionsplatten (PEEK-L) und konventionellen Titan-Miniplatten (Ti-MP) verglichen.

In der gewählten Zusammensetzung zeigte PEEK-L dabei keine ausreichende mechanische Integrität. Vertikaler Versatz ($p = 0,010$), Steifigkeit ($p = 0,004$) und IOM ($p = 0,001$) waren signifikant unterschiedlich zu den anderen Untersuchungsgruppen. Alle Platten in der PEEK-L Gruppe wiesen Zeichen von Materialversagen (abnormale Biegungen oder Plattenbrüche) auf. Die Gruppe Ti-MP zeigte eine signifikant höhere IOM bei einseitiger Belastung bis 400 N für den anterioren ($p < 0,001$), posterioren ($p < 0,001$) und mittleren ($p = 0,002$) Segmentspalt.

Dies wurde auf die Plattendimension und monokortikale Verschraubung der Miniplatten zurückgeführt.

Die Ergebnisse zeigen, dass für einen klinischen Einsatz von PEEK-Platten bei der Unterkieferrekonstruktion Materialanpassungen notwendig wären. Weiterhin führt die Osteosynthese mit konventionellen Miniplatten zu einer höheren IOM als die Osteosynthese mit einer CAD/CAM Rekonstruktionsplatte. Dies ist unabhängig vom Schraubensystem.

2.3.3. Titan-Miniplatten versus PLA-Miniplatten

Steffen C, Sellenschloh K, Polster V, Heyland M, Vollmer M, Morlock MM, Heiland M, Huber G, Rendenbach C.

Biomechanical comparison of polylactide-based versus titanium miniplates in mandible reconstruction in vitro. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. 2020;121(4):377-82.

<https://doi.org/10.1016/j.jormas.2019.12.001>

Ein weiteres neuartiges Plattenmaterial ist PLA. Hier liegt der große Vorteil im Vergleich zu PEEK in der Resorbierbarkeit; eine Materialentfernung würde entfallen. Wie auch PEEK würde durch die Verwendung von PLA eine Artefaktbildung in der postoperativen Bildgebung reduziert. Bis dato fehlen biomechanische Grundlagen von PLA-Osteosyntheseplatten bei der Fixierung von Knochentransplantaten zur Unterkieferrekonstruktion. Die Prüfung der biomechanischen Integrität von PLA-Miniplatten zur Osteosynthese bei Unterkieferrekonstruktionen war daher das Ziel dieser Studie.

Für diese Untersuchung wurden Rekonstruktionsmodelle mit einsegmentigen Unterkieferdefekten angefertigt. Die Osteosynthese des Knochensegments erfolgte mit PLA-Miniplatten und konventionellen Titan-Miniplatten als Kontrolle.

Bei der Osteosynthese mit PLA-Miniplatten zeigten sich signifikant höhere IOM im posterioren ($p = 0,001$) und anterioren Segmentspalt ($p = 0,001$). Die mittlere Steifigkeit (zwischen 100-300 N) unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (Titan: 478 ± 68 N/mm; PLA: 425 ± 38 N/mm, $p = 0,240$). Ebenso zeigt sich kein signifikanter Unterschied der mittleren Belastung bis zu einem vertikalen Versatz von 1,0 mm (Titan: $201,6 \pm 87,1$ N; PLA: $141,3 \pm 29,9$ N, $p = 0,159$).

Die Ergebnisse zeigen, dass PLA-Miniplatten eine verringerte mechanische Integrität im Vergleich zu konventionellen Miniplatten bei der Unterkieferrekonstruktion aufweisen. Die Indikation eines klinischen Einsatzes bei der Unterkieferrekonstruktion muss somit kritisch gestellt werden.

3. Diskussion

Im Verlauf nach der erfolgreichen Therapie der zugrunde liegenden Operationsursache erlangt die funktionelle und ästhetische Rehabilitation für Patienten:innen eine zunehmende Bedeutung. Lebensqualität [64] und Kaufunktion [65] verbessern sich relevant durch eine funktionelle Rehabilitation mit dentalen Implantaten. Für ein langfristig erfolgreiches Ergebnis bedarf es insbesondere einer suffizienten Knochenheilung der Segmentspalte, die aber häufig aufgrund einer Pseudarthrose nicht gegeben ist [38,24]. Die Studien der vorliegenden Arbeit sollen die wissenschaftliche Grundlage für eine zukünftige mechanobiologische Optimierung der Unterkieferrekonstruktion zur Minimierung der Raten von Non-Unions erweitern.

Detektion von Pseudarthrosen

Die Ursachenforschung der Pseudarthrose nach einer Unterkieferrekonstruktion gelingt nur durch eine zuverlässige Detektionsmethode der Verknöcherung im Segmentspalt, um Veränderungen durch Einflussfaktoren wie der Osteosyntheseart erfassen zu können. Die unter 2.1. beschriebene, neu entwickelte Methodik erlaubt durch die quantitative Bestimmung der Volumenveränderung im Segmentspalt anhand von aufeinander folgenden DVT-Aufnahmen eine zuverlässige und objektive radiologische Bewertung der Segmentspaltverknöcherung [72]. Eine quantitative Bewertung war bis dato lediglich bei Patienten mit Kiefer-Gaumenspalten beschrieben, welche eine sekundärer Osteoplastik erhielten [73-75]. Allerdings war eine vollständige Übertragung der Methodik auf die Unterkieferrekonstruktion aufgrund der vorhandenen Metallartefakte durch Titan nicht möglich. Durch die Verwendung von zwei konsekutiven postoperativen Bildgebungen konnte der Einfluss von Metallartefakten [63] auf die Bildbewertung reduziert werden, da die Artefakte beide Bildgebungen in gleichen Ausmaß einschränkten. Zuvor beschriebenen Analysen der Non-Union nach Unterkieferrekonstruktionen verfolgten subjektive Bewertungsansätze von PSA, CT oder DVT-Aufnahmen [24,54,60-62]. Insofern bestehen die entscheidenden Vorteile der neuen Methodik in der objektiven und dreidimensionalen Bewertung. Limitierend ist allerdings zu erwähnen, dass die Methodik rein radiologisch erfolgt und keine Informationen über eine mögliche Divergenz zu der klinischen Realität liefert [59,76]. Vom Röhrenknochen ist beispielsweise bekannt, dass die Steifigkeit des Frakturspalts häufig bereits fortgeschrittener ist, als anhand von radiologischen Bewertungen angenommen [76]. Für die Unterkieferrekonstruktion könnte dies bedeuten, dass die Entscheidung einer Materialentfernung als Voraussetzung für die dentale Rehabilitation nicht zu vorsichtig getroffen werden sollte, da trotz noch unvollständiger radiologischer Verknöcherung bereits

eine gute Primärstabilität vorhanden sein kann. Trotz verschiedener Definitionen der Non-Union, wird der Faktor Zeit stets in den Fokus gestellt [39-41]. Somit bleibt die Bewertung des Heilungsverlaufs über die Zeit das relevanteste Kriterium. Zwar konnte die Signifikanz des Faktors Zeit für die Segmentspaltverknöcherung am Unterkiefer durch Knitschke et al. auch anhand von konventionellen radiologischen Methoden nachgewiesen werden [57]. Die volumetrische Analyse kann aber zukünftig sicherlich die Bewertungsqualität verbessern und hierdurch wissenschaftliche Fragestellungen zur Segmentspaltverknöcherung nach Unterkieferrekonstruktionen noch zuverlässiger beantworten. Aufgrund der Zeitintensivität wird sich der Einsatz der Methodik ohne eine Weiterentwicklung im Sinne einer Automatisierung aber wohl auf wissenschaftliche Fragestellungen beschränken.

Relevanz der Biomechanik

Trotz der bereits vom Röhrenknochen bekannten Relevanz der Biomechanik auf die Knochenheilung [44,47], war der Einfluss der Biomechanik bei der Unterkieferrekonstruktion im Vergleich zu anderen Faktoren bis dato schwer einzuschätzen. Rein biologische Faktoren scheinen hierbei eine große Rolle zu spielen, beispielweise gilt der negative Einfluss einer Radiotherapie auf die Pseudarthrose rate am Unterkiefer als unstrittig [24,11]. Nach einer Radiotherapie kommt es zu einer Reduktion von osteogenen Zellen, wodurch die biologischen Veränderungen erklärt werden können [77]. Die von Claes et al. postulierte Relevanz der Durchblutung des Frakturspalts wird also auch durch den negativen Einfluss der Radiotherapie aufgezeigt [50]. Auch die Entnahmeregion des Knochentransplantats scheint ein relevanter biologischer Faktor zu sein [11,78], da molekulare Unterschiede zwischen verschiedenen Knochen, so auch zwischen Mandibula- und Fibulaknochen, bereits beschrieben wurden [79-81].

Bis dato gab es für die Unterkieferrekonstruktion anders als beim Röhrenknochen lediglich indirekte Hinweise für eine Relevanz der Mechanik auf die Knochenheilung. Als mögliche mechanische Einflussfaktoren wurden dabei einerseits mehrsegmentige Rekonstruktionen [24] und andererseits die Osteosyntheseart [29,57,24] beschrieben. Während mehrsegmentige Rekonstruktionen schon allein durch den Umfang der Rekonstruktion auf die Mechanik einwirken, können Osteosynthesen beispielsweise durch load-bearing oder load-sharing Systeme die Kraftübertragung beeinflussen [18]. Am Röhrenknochen wurde die Abhängigkeit der Frakturheilung von der Steifigkeit der Osteosynthese bereits durch viele klinische [82,83] und experimentelle [83-86] Studien analysiert. Daher ist bekannt, dass hier eine zu steife oder auch zu flexible Osteosynthese die Knochenheilung beeinträchtigt [86]. Die durch die Steifigkeit der jeweiligen Osteosynthese zugelassene IOM beeinflusst dabei sowohl qualitativ

als auch quantitativ die Kallusformation [44]. Für den Unterkiefer existieren derartige Studien nicht und somit ist der optimale Bereich der IOM am Unterkiefer nicht bekannt. Hinzu kommt, dass einige Studien zu Unterkieferrekonstruktionen den vermuteten Einfluss des Osteosynthesematerials auf die Verknöcherung nicht nachweisen konnten, sodass bis dato ein relevanter Einfluss der Biomechanik auf die Knochenheilung am Unterkiefer nicht gesichert war. Beispielsweise fanden Robey et al. in einem Vergleich von konventionellen Mini- mit Rekonstruktionsplatten keinen Unterschied der Non-Union Raten [32]. Auch Sobti et al. konnten in einer Meta-Analyse trotz genereller Unterschiede von platten-bezogenen Komplikationsraten zwischen konventionellen Mini- und Rekonstruktionsplatten keinen Unterschied in Bezug auf eine Non-Union zwischen beiden Plattentypen aufzeigen [33]. Allerdings berichteten Brown et al., dass lediglich bei circa 50 % der Studien die Raten von Non-Union überhaupt angegeben werden und bei diesen zusätzlich von einer hohen Dunkelziffer auszugehen ist [78]. Vor dem Hintergrund der bislang verwendeten subjektiven Bewertungsmethoden und dem fehlendem Fokus auf die Thematik der Non-Union sind die vorhandenen Daten also eher zurückhaltend zu bewerten. Unterschiedliche mechanische Eigenschaften der gängigen Osteosynthesen am Unterkiefer, wie eine erhöhte Steifigkeit von CAD/CAM Rekonstruktionsplatten im Vergleich zu konventionellen Rekonstruktionsplatten [17], sind dagegen gesichert. Somit sind Studien, welche Pseudarthrosen bei verschiedenen Osteosynthesen fokussiert vergleichen, von besonderem Interesse. Im Vergleich von konventionellen Rekonstruktionsplatten mit CAD/CAM Rekonstruktionsplatten konnten Knitschke et al. in zwei Studien höhere Raten von Pseudarthrosen bei CAD/CAM Platten nachweisen [29,57]. Der gleiche Trend wurde in einer Studie unserer Arbeitsgruppe bereits zuvor festgestellt [24]. Somit weisen diese klinischen Studien auch am Unterkiefer auf einen Einfluss der Osteosynthesesteifigkeit auf die Pseudarthroserate hin. Als Nachweis für die Relevanz der Biomechanik auf die Knochenheilung am Unterkiefer waren diese Ergebnisse allerdings noch nicht ausreichend.

Mit Hilfe der unter 2.1. eingeführten volumetrischen Analysemethodik konnte erstmalig der anteriore Segmentpalt als unabhängiger Risikofaktor für eine Non-Union bei Rekonstruktionen mit einem Fibulatransplantat und Osteosynthese mit einer CAD/CAM Rekonstruktionsplatte identifiziert werden [72]. Dieses Ergebnis wurde als Folge der mechanische Belastung im Segmentpalt bewertet, welche sich je nach Lokalisation unterscheidet (siehe 2.3.) [87-89], und somit als klarer Hinweis für die Relevanz der Biomechanik für die Knochenheilung am Unterkiefer gedeutet wird. Der posteriore Segmentpalt weist meistens eher eine Angulation zwischen 30-45 Grad auf, während die

Osteotomie am anterioren Spalt eher vertikal ausgerichtet ist. Dies führt in der Theorie zu einer vermehrten axialen Belastung am posterioren Spalt, welche im Gegensatz zu Scherbelastungen förderlich für die Knochenheilung ist [46,90,44], sodass sich die verbesserte Knochenheilung im posterioren Bereich erklären lässt. Die Ein- und Ausschlusskriterien in der Studie unter 2.1. wurden streng gewählt, um biologische Einflüsse zu reduzieren und andere Störfaktoren auszuschließen. So wurden lediglich Patienten:innen in die Studie eingeschlossen, die einen anterioren und posterioren Segmentspalt aufwiesen, der jeweils durch Mandibula- und Fibulaknochen flankiert wurde, sodass anteriore und posteriore Segmentspalte in gleicher Weise durch die verschiedenen Knochenarten und Knochenumfänge beeinflusst wurden. Außerdem war die Rekonstruktion mit einer CAD/CAM Rekonstruktionsplatte eine Einschlussbedingung, um eine Beeinflussung durch die Osteosyntheseart auszuschließen. Da eine erhöhte initiale Segmentspaltbreite bereits mit einer eingeschränkten Knochenheilung assoziiert wurde [54], erfolgte neben klinischen Faktoren wie Radiotherapie die Einbeziehung der initialen Segmentspaltbreite in die Auswertung der Verknöcherung, wodurch die Ergebnisse an Relevanz gewinnen. Auch die Studie unter 2.2. konnte durch die FEA erhöhte mechanische Belastungen am posterioren Segmentspalt im Vergleich zum anterioren Spalt bei CAD/CAM Rekonstruktionsplatten nachweisen, was die klinischen Ergebnisse von 2.1. und die Relevanz der Biomechanik stützt.

Darüberhinaus erfolgte eine Analyse der Verknöcherung verschiedener Bereiche (superior versus inferior) innerhalb eines Segmentspalts. Von der Unterkieferfrakturlehre ist bekannt, dass im inferioren Korpusbereich des Unterkiefers eine vermehrte axiale Belastung (Kompressionsbelastung) der Fraktur auftritt, während der superiore Bereich eher mit einer Zugbelastung assoziiert wird [91]. Im Rahmen der volumetrischen Analyse von 2.1. ergaben sich in Bezug auf die Unterkieferrekonstruktion jedoch keine signifikanten Unterschiede beider Bereiche (superior versus inferior) innerhalb eines Segmentspalts. Eine Begründung hierfür liefert die unter 2.2. beschriebene Studie [92]. Je nach Segmentspaltlokalisierung existieren demnach unterschiedliche Ausmaße von Druck- und Zugbelastungen. Im Detail konnte in dieser Simulation einer einsegmentigen Unterkieferrekonstruktion gezeigt werden, dass Zugbelastungen am posterioren Segmentspalt eher superior auftraten, während am anterioren Spalt Zugbelastungen im inferioren Bereich ausgeprägter waren [92]. Darüberhinaus konnte nachgewiesen werden, dass verschiedene Kaubelastungen zu unterschiedlichen Segmentspaltbelastungen führen [92]. Trotz strenger Einschlusskriterien gab es in der Studie unter 2.1. Unterschiede zwischen den jeweiligen Rekonstruktionen und auch Variationen in der jeweiligen dentalen und somit funktionellen Situation, was somit zu nicht signifikanten

Ergebnissen der Vergleiche innerhalb der Segmentspalte geführt haben dürfte. Limitierend ist zu nennen, dass ein weiterer verbleibender Einfluss nicht mechanischer Faktoren wie z.B. der Weichgewebsverhältnisse auf die Ergebnisse von 2.1. auch nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann [93], da im posterioren Bereich von einer einfacheren Weichgewebsdeckung durch den M. masseter oder M. pterygoideus medialis auszugehen ist, während im anterioren Bereich die Deckung mit häufig erforderlichem Transplantatgewebe komplexer ist. Ein erhöhtes Risiko von freiliegendem Osteosynthesematerial im anterioren Bereich konnte in einer früheren Arbeit unserer Gruppe auch bereits beschrieben werden [24]. Auch bei den Patienten:innen aus der Studie unter 2.1. wurden Wundheilungsstörungen, Fistelungen und freiliegendes Osteosynthesematerial lediglich im anterioren Bereich identifiziert. Dennoch zeigte sich in der multivariaten Analyse trotz Einbeziehung dieser Faktoren ein besonderes Risiko für eine Non-Union am anterioren Segmentpalt, was in Anbetracht der biomechanischen Kenntnisse vom Röhrenknochen und der Ergebnisse von 2.2. insgesamt auf eine übergeordnete Relevanz der Biomechanik bei der Unterkieferrekonstruktion hindeutet.

Mechanische Adaptation und IOM der Unterkieferrekonstruktion

Eine Änderung der biomechanischen Situation und somit der IOM kann durch unterschiedliche Osteosynthesen erreicht werden [16,48]. Die dadurch mögliche Anpassung der IOM soll langfristig auch für die Unterkieferrekonstruktion eine individuell optimale Knochenheilung gewährleisten. Die Messung der IOM bei verschiedenen Plattenarten oder Schraubensystemen spielt dabei eine entscheidende Rolle, um daraus klinische Schlussfolgerungen für die Segmentpaltverknöcherung ziehen zu können. Zwar wurde die IOM einiger Osteosyntheseplatten an Unterkieferrekonstruktionsmodellen bereits beschrieben [68,56,94,55], allerdings untersuchte davon lediglich eine Studie die IOM einer CAD/CAM Osteosyntheseplatte, obwohl diese im klinischen Alltag zunehmend die erste Wahl sind [68]. Leider fehlt in dieser Studie jedoch ein direkter Vergleich zu anderen gängigen Titanosteosyntheseplatten für vergleichende Rückschlüsse auf klinische Komplikationsraten. Dazu liegen jetzt durch die unter 2.3.1. und 2.3.2. beschriebenen Untersuchungen Daten vor. Hier konnte erstmalig gezeigt werden, dass Osteosynthesen mit konventionellen Miniplatten eine höhere IOM zulassen als Rekonstruktionen mit einer CAD/CAM Rekonstruktionsplatte unabhängig vom Schraubenverankerungssystem (locking oder non-locking) [88]. Darüberhinaus war die Steifigkeit und die benötigte Kraft bis zum Erreichen eines vertikalen Versatzes von 1,0 mm in der Gruppe mit einer CAD/CAM Rekonstruktionsplatten höher als in der Miniplattengruppe, auch wenn beide Unterschiede nicht signifikant waren [88]. Ähnliche Ergebnisse konnten auch für die vor kurzem klinisch von unserer Arbeitsgruppe neu

eingeführten CAD/CAM Miniplatten im Vergleich zu CAD/CAM Rekonstruktionsplatten nachgewiesen werden (2.3.1.) [71,89]. Auch Rekonstruktionen mit CAD/CAM Miniplatten zeigten eine höhere IOM und ein schnelleres Erreichen eines vertikalen Versatzes des Modells von 1,0 mm. Lediglich die Steifigkeit unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen [89]. Beide Studien (2.3.1. und 2.3.2.) verdeutlichen somit, dass sowohl konventionelle als auch CAD/CAM Miniplatten durch das load-sharing Prinzip zu einer erhöhten Segmentspaltbeweglichkeit im Vergleich zu CAD/CAM Rekonstruktionsplatten führen. Mikrobewegungen sind für eine suffiziente Knochenheilung erforderlich [48,95,44]. Die von Knitschke et al. [29,57] und Rendenbach et al. [24] beschriebenen erhöhten Pseudarthroseraten bei CAD/CAM Rekonstruktionsplatten könnten somit ein Hinweis auf die möglicherweise zu hohe Steifigkeit dieser Platten sein. Passend dazu verdeutlichen erste klinische Daten nach einer Osteosynthese mit CAD/CAM Miniplatten geringe Pseudarthroseraten und untermauern somit die Hypothese, dass Miniplattenosteosynthesen nach Unterkieferrekonstruktionen aus biomechanischer Sicht vorteilhaft sein könnten [71]. Gerade nach einer Unterkieferrekonstruktion haben Patienten:innen anfangs eine eingeschränkte Kaukraft [37,96,97] und werden über eine nasogastrale Sonde ernährt, sodass die mechanische Belastung ohnehin gering ist und eventuell nur durch load-sharing Systeme ein notwendiger Grad an IOM erreicht werden kann. Interessanterweise zeigte aber die FEA aus 2.2. für den posterioren Spalt eine höhere mechanische Belastung mit einer CAD/CAM Rekonstruktionsplatte, während bei der Osteosynthese mit CAD/CAM Miniplatten am anterioren Spalt höhere mechanische Stimuli erreicht wurden. Im Rahmen eines ersten Schrittes hin zur biomechanischen Optimierung der Unterkieferrekonstruktion wurde daher bereits eine kombinierte Rekonstruktion durch CAD/CAM Miniplatten im anterioren Bereich und eine kleinere CAD/CAM Rekonstruktionsplatte im posterioren Bereich durch unsere Arbeitsgruppe klinisch umgesetzt [71]. Aufgrund der Abhängigkeit der Biomechanik von der Lokalisation des Segmentspalts, dem Ausmaß der Rekonstruktion, der Anzahl der Segmente und der funktionellen Situation sind jedoch weitere Studien erforderlich, um individuelle biomechanische Aspekte im klinischen Alltag der Kieferrekonstruktion zu verankern.

Zusätzlich zu verschiedenen Plattentypen wurden in der Studie unter 2.3.2. mit locking oder non-locking Schrauben auch Verankerungssysteme bei CAD/CAM Rekonstruktionsplatten biomechanisch verglichen [88]. Hierbei zeigten sich keine Unterschiede der IOM, Steifigkeit oder Kraft bis zu einem vertikalen Versatz der Konstruktion von 1,0 mm. Eine erhöhte IOM wie bei locking-Schrauben am Röhrenknochen [98], gibt es offenbar bei der Unterkieferrekonstruktion mit CAD/CAM Rekonstruktionsplatten nicht, sodass die Effekte des

Schraubensystems bei diesem Plattentyp als unerheblich zu bewerten sind. Vorherige Studien am Unterkiefer waren inkonsistent. Während vereinzelt eine höhere IOM bei locking-Systemen beschrieben wurde [55,56,94] und auch Studien gegenteilige Ergebnisse zeigten [99], deckten sich die Ergebnisse anderer Untersuchungen mit der Studie unter 2.3.2. [100,101]. Da hier auch eine zyklisch dynamische Testung verwendet wurde, ist von physiologischeren Bedingungen als in den vorherigen Studien auszugehen, was insbesondere für die Testung eines Schraubensystems relevant sein dürfte. Allerdings bleibt generell anzumerken, dass die Testungen an Kunstknochen durchgeführt wurden und die Belastungen reale Bedingungen lediglich nachbilden können. Mögliche Vorteile von Locking-Schrauben wie eine verringerte Kompression des Periosts oder eine Kompensation von geringen Abweichungen der Passung [102] wurden im Rahmen dieser Studie nicht analysiert und könnten somit einen Vorteil für locking-Systeme darstellen, unabhängig von den biomechanischen Eigenschaften.

Neben dem Vergleich von Mini- und Rekonstruktionsplatten, sowie dem Schraubenverankerungssystem, werden in der Literatur weitere Ansätze der mechanischen Optimierung der Unterkieferrekonstruktion beschrieben. Insbesondere werden hierbei Topologie-optimierte, patienten-spezifische Osteosyntheseplatten (TOPOS) biomechanisch analysiert [103-105]. Allerdings fokussieren sich diese Studien auf die Optimierung mechanischer Integrität der Platten selbst, sodass bislang keine Aussage zu den Auswirkungen von TOPOS auf die Knochenheilung getroffen werden kann. Weitere Möglichkeiten zur Veränderung der Steifigkeit von Osteosynthesen wie die Verwendung von Osteosyntheseplatten aus Formgedächtnislegierungen (shape memory alloy, SMA) [106] oder Weiterentwicklungen der Schraubensysteme [107] wurden nur für andere Fachbereiche berichtet.

Alternative Osteosynthesematerialien

Aktuell werden für die Unterkieferrekonstruktion hauptsächlich Osteosyntheseplatten aus Titan verwendet. Neben den genannten Einschränkungen bei der Bewertung einer Pseudarthrose führen die durch Titan ausgelösten Artefakte in der postoperativen Bildgebung insbesondere auch zu Einschränkungen bei der Tumornachsorge [63]. Gleichzeitig ist bei einem Drittel der Patienten:innen sowohl aufgrund von Komplikationen als auch für eine dentale Implantation eine Materialentfernung erforderlich [38]. Daher werden alternative Osteosynthesematerialien gesucht, welche diese Probleme vermeiden, aber die mechanische Integrität weiter gewährleisten.

Kim et al. beschrieben mit PLA-Platten erstmalig die erfolgreiche Verwendung eines alternativen Osteosynthesematerials bei einer größeren Kohorte [15]. Allerdings fehlten bis

dato noch biomechanische Grundlagenstudien für die Unterkieferrekonstruktion mit PLA. In der Literatur wurde zudem die ungleiche Verteilung von Patienten:innen mit adjuvanter Radiotherapie in der Studie von Kim et al. kritisiert, wodurch die fehlenden signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit Titanplatten und PLA erklärt werden könnten [108]. Die unter 2.3.3. aufgeführte Studie lieferte erstmalig einen biomechanischen Vergleich von PLA- mit Titanminiplatten für die Unterkieferrekonstruktion [87]. Es zeigten sich höhere IOM bei einsegmentigen Rekonstruktionen mit PLA-Miniplatten bei nicht signifikant unterschiedlicher Steifigkeit und Belastung bis zu einem vertikalem Versatz von 1,0 mm [87]. Zwar könnte die erhöhte IOM in Anbetracht reduzierter postoperativer Kaukräfte eventuell sogar vorteilhaft sein, doch erfordert ein genereller Einsatz auch bei mehrsegmentigen Rekonstruktionen allerdings noch weitere biomechanische Studien, sodass der klinische Einsatz von PLA-Platten bei mehrsegmentigen Rekonstruktionen aus biomechanischer Sicht aktuell noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Da PLA zudem eine saure Degradierung aufweist [109], sind Weichgewebekomplikationen gerade bei Patienten:innen mit Radiotherapie oder Osteonekrosen nicht auszuschließen, sodass sich der Einsatz bei dieser Patientengruppe nicht empfiehlt. Da gerade bei Tumorpatienten:innen die Notwendigkeit einer adjuvanten Radiotherapie häufig präoperativ nicht ausgeschlossen werden kann, dürfte sich ein klinischer Einsatz von PLA-Miniplatten somit auch aus biologischer Sicht eher auf Randgruppen, wie Patienten:innen nach Traumata oder mit gutartigen Tumoren beschränken. Es ist deshalb nicht zu erwarten, dass sich PLA-Platten bei der Unterkieferrekonstruktion durchsetzen werden.

Mit CAD/CAM PEEK-Platten im Vergleich zu CAD/CAM Titan-Rekonstruktionsplatten erfolgte in der Studie unter 2.3.2. eine weitere biomechanische Untersuchung eines alternativen Materials [88]. Trotz der klinischen Vorteile von PEEK durch fehlende Artefakterzeugung [110] zeigten CAD/CAM PEEK-Platten in der getesteten Zusammensetzung und Dimension keine ausreichende mechanische Integrität für den Einsatz bei der Unterkieferrekonstruktion [88]. Die in der Literatur beschriebenen Vorteile von PEEK durch eine höhere Ermüdungsbelastung [111], ein Elastizitätsmodul nahe des Knochens [111] und eine vereinfachte Materialentfernung durch eine geringere Osseointegration [112], könnten somit erst durch eine veränderte Zusammensetzung der PEEK-Platten erreicht werden, die einen auch aus mechanischer Sicht sicheren klinischen Einsatz gewährleistet. Möglicherweise könnte diese Anpassung durch eine Kohlefaserverstärkung erfolgen [113], aber auch hiermit zeigte sich am Radiusknochen eine geringe Toleranz für plastische Verformungen oder Kraft bis zum

Materialversagen [114]. Daher kann festgehalten werden, dass auch PEEK-Platten aktuell noch nicht für einen generellen Einsatz bei der Unterkieferrekonstruktion in Frage kommen.

Bessere mechanische Eigenschaften als von PEEK konnten durch eine frühere Studie unserer Arbeitsgruppe bereits für glasfaserverstärkte Kunststoffplatten (GFRC) gezeigt werden [68]. Allerdings war hierfür eine große Dimensionierung der Platten erforderlich und die in der Literatur beschriebenen positiven Effekte von bioaktiven Glaspartikeln [115] innerhalb dieser Platten müssten für den Unterkiefer bei Risikopatienten:innen erst noch überprüft werden. Vielversprechender scheint die Verwendung von Mg-Platten, da Magnesium neben geringerer Artefakterzeugung in der Bildgebung im Gegensatz zu GFRC und PEEK auch resorbierbar ist und ein Elastizitätsmodul ähnlich des kortikalen Knochens aufweist [116]. Durch die Verwendung von Legierungen (z.B. WE43) und Oberflächenmodifikationen (z.B. plasmaelektrolytische Oxidation) wurden bereits Möglichkeiten beschrieben, welche im Rahmen des Abbauverhaltens eine zu rasche Wasserstoff-Gasbildung und somit Komplikationen vermeiden sollen [117]. Die mechanische Nichtunterlegenheit von 1,75 mm und 1,50 mm dicken WE43-Magnesiumplatten konnte durch eine Studie unserer Arbeitsgruppe in einem Frakturmodell des Schafknochens bereits im Vergleich zu 1,0 mm dicken Titanminiplatten aufgezeigt werden [70]. Eine biomechanische Testung an einem Unterkieferrekonstruktionsmodell steht allerdings noch aus. Weitere Materialalternativen wie Zinkalloys [118] oder Seide [119] zur osteosynthetischen Versorgung sind erst seit kurzem zunehmend in der Erforschung [120] und könnten Titanplatten langfristig ebenfalls ersetzen. Insgesamt sind die diskutierten Materialalternativen also durchaus vielversprechend, allerdings bestehen noch viele Unsicherheiten bezüglich der biologischen Auswirkungen der Materialien und deren Abbauverhalten.

Ausblick

Als klinische Konsequenz der erforschten biomechanischen Eigenschaften von CAD/CAM Titanplatten wurde bereits der kombinierte Einsatz von CAD/CAM Miniplatten im anterioren Bereich und einer CAD/CAM Rekonstruktionsplatte im posterioren Bereich empfohlen. Neben dem erhofften biomechanischen Nutzen für die Verknöcherung erleichtert die Verwendung von Miniplatten die Materialentfernung, da diese im Gegensatz zu einer Rekonstruktionsplatte meistens ambulant und von intraoral durchgeführt werden kann [71,38]. Die posteriore Rekonstruktionsplatte kann bei diesen Patienten trotz dentaler Implantation belassen werden, sodass kein extraoraler Zugang erforderlich ist [71]. Insofern dürfte sich der Einsatz dieser Osteosynthesekombination aufgrund der erwarteten biomechanischen und klinischen Vorteile nach der Bestätigung durch weitere klinische Studien, zunächst durchsetzen. Ausnahmen bilden

hierbei Patienten:innen, bei denen eine Segmentspaltverknöcherung oder dentale Implantation a priori unwahrscheinlich scheint bzw. erst spät erwartet wird, wie zum Beispiel nach adjuvanter Radiotherapie. In diesen Fällen könnte eine CAD/CAM Rekonstruktionsplatte zur Osteosynthese aufgrund der hohen mechanischen Integrität weiterhin vorteilhaft sein [89].

Aufgrund der Komplexität der Biomechanik am Unterkiefer mit unterschiedlichen anatomischen Situationen und Kaubelastungen sowie variierenden postoperativen klinischen Bedingungen wie der Notwendigkeit einer adjuvanter Radiotherapie, prolongierter Ernährung über eine nasogastrale Sonde, Wundheilungsstörungen oder Nikotinabusus besteht allerdings noch viel Forschungsbedarf für eine mechanobiologische Optimierung der Unterkieferrekonstruktion und Minimierung der Pseudarthrosenraten. Die Kombination von Miniplatten mit einer Rekonstruktionsplatte ist hierbei lediglich ein erster Schritt.

Die Detektionsmöglichkeit von Pseudarthrosen durch volumetrische Messungen [72] könnte die Erforschung dieses Ziels unterstützen. Weitere Entwicklungen wie die von unserer Arbeitsgruppe kürzlich entwickelte Kaukraftmessapparatur, welche auch bei komplexen und zahnlosen anatomischen Situationen zuverlässig misst, trägt ebenfalls dazu bei, eine perioperative Funktionsanalyse durchführen zu können, um die Zusammenhänge zwischen Kaukraft und Knochenheilung zu verstehen [37]. Weiterhin könnten Methoden wie die fluoroskopische Bestimmung [121] der IOM an Patienten:innen mit Unterkieferrekonstruktionen vielversprechende Informationen liefern. Zusätzlich werden FEA erforderlich sein, um die klinischen Daten mit Simulationen verschiedener Rekonstruktionen zu korrelieren, damit langfristig CAD/CAM Osteosyntheseplatten bereits bei der Planung an die zu erwartenden mechanischen Belastungen angepasst werden können. Da die Kaufunktion in Analysen zur Lebensqualität häufig als unzureichend bewertet wird [122], sollten Lebensqualitätsanalysen dabei begleitend zur operativen Therapie erfolgen, um die Folgen von Pseudarthrosen und damit ausbleibender dentaler Rehabilitation weiter zu bewerten.

4. Zusammenfassung

Die Studien der vorliegenden Arbeit analysierten Untersuchungsmethoden für die Segmentspaltverknöcherung nach Unterkieferrekonstruktionen mit Fibulatransplantaten, sowie die biomechanischen Eigenschaften von etablierten und alternativen Osteosynthesen. Mit der volumetrischen Messung der Segmentspaltverknöcherung konnte eine zuverlässige und objektive Methodik neu eingeführt werden; eine mit dieser Bewertungsmethode durchgeführte retrospektive Untersuchung an Patienten identifizierte den anterioren Segmentspalt bei Unterkieferrekonstruktionen mit einem Fibulatransplantat und der Osteosynthese mit einer CAD/CAM Rekonstruktionsplatte als unabhängigen Risikofaktor für eine Pseudarthrose. Hierdurch wurde ein klarer Hinweis auf die Relevanz der Biomechanik für die Verknöcherung nach Unterkieferrekonstruktionen geliefert, was zusätzlich durch FEA dieser Arbeit untermauert werden konnte. Klinisch sollte der anteriore Spalt daher zukünftig bei Fragen rund um eine mögliche dentale Rehabilitation inklusive Materialentfernung besonders intensiv betrachtet werden.

Mittels biomechanischer Untersuchungen an einem Unterkieferrekonstruktionsmodell konnte eine erhöhte IOM von konventionellen und CAD/CAM Miniplatten im Vergleich zu einer CAD/CAM Rekonstruktionsplatte zur Osteosynthese von Fibulatransplantaten nachgewiesen werden. Vor dem Hintergrund von postoperativ reduzierten Kaukräften, der Notwendigkeit einer gewissen axialen Belastung des Segmentspaltkallus und klinisch erhöhten Pseudarthroseraten bei CAD/CAM Rekonstruktionsplatten scheint eine mäßige IOM wie bei Osteosynthesen mit Miniplatten vorteilhaft zu sein. Weitere FEA zeigten, dass der kombinierte Einsatz von CAD/CAM Miniplatten im anterioren Bereich und einer kleinen posterioren CAD/CAM Rekonstruktionsplatte sowohl aus biomechanischer als auch aus klinischer Sicht günstig sein dürfte. Hingegen beeinflusst offenbar eine Veränderung des Schraubensystems die IOM nicht maßgeblich. Osteosynthesen mit alternativen Materialien wie PEEK oder PLA scheinen allgemein nicht für Unterkieferrekonstruktionen geeignet zu sein, sodass weitere Materialalternativen wie Magnesium, Zink oder Seide von Interesse sind. Für eine zukünftige biomechanische Optimierung der Osteosynthese mit dem Ziel der Verringerung der Pseudarthroserate sind weitere Studien auf biomechanischer und klinischer Ebene erforderlich, insbesondere weil sich die Biomechanik im Segmentspalt durch die Osteosyntheseart, Kaukräfte, und die Anatomie der Rekonstruktion maßgeblich verändert.

5. Literaturangaben

1. De Santis G, Pinelli M, Starnoni M (2021) Extended and unusual indications in jaw reconstruction with the fibula flap: An overview based on our 30-year experience. *Ann Med Surg (Lond)* 62:37-42. doi:10.1016/j.amsu.2020.12.049
2. De Vicente JC, Recio OR, Pendás SL, López-Arranz JS (2001) Oral squamous cell carcinoma of the mandibular region: A survival study. *Head Neck* 23 (7):536-543. doi:10.1002/hed.1075
3. Kumar BP, Venkatesh V, Kumar KA, Yadav BY, Mohan SR (2016) Mandibular Reconstruction: Overview. *J Maxillofac Oral Surg* 15 (4):425-441. doi:10.1007/s12663-015-0766-5
4. Hashemi H, Thor A (2021) Only a Plate? Nine-Year Follow-Up After Partial Mandibulectomy and Reconstruction With Titanium Plate. *Craniofacial Trauma & Reconstruction Open* 6:24727512211032848. doi:10.1177/24727512211032848
5. Foster RD, Anthony JP, Sharma A, Pogrel MA (1999) Vascularized bone flaps versus nonvascularized bone grafts for mandibular reconstruction: an outcome analysis of primary bony union and endosseous implant success. *Head Neck* 21 (1):66-71. doi:10.1002/(sici)1097-0347(199901)21:1<66::aid-hed9>3.0.co;2-z
6. Handschel J, Hassanyar H, Deprich RA, Ommerborn MA, Sproll KC, Hofer M, Kübler NR, Naujoks C (2011) Nonvascularized iliac bone grafts for mandibular reconstruction--requirements and limitations. *In Vivo* 25 (5):795-799
7. Hidalgo DA (1989) Fibula free flap: a new method of mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 84 (1):71-79
8. Bem C, O'Hare PM (1986) Reconstruction of the mandible using the scapular spine pedicled upon trapezius muscle; description of the posterior approach to the transverse cervical vessels. *Br J Plast Surg* 39 (4):473-477. doi:10.1016/0007-1226(86)90116-5
9. Corrigan AM, O'Neill TJ (1986) The use of the compound radial forearm flap in oro-mandibular reconstruction. *Br J Oral Maxillofac Surg* 24 (2):86-95. doi:10.1016/0266-4356(86)90002-1
10. Wilkman T, Husso A, Lassus P (2019) Clinical Comparison of Scapular, Fibular, and Iliac Crest Osseal Free Flaps in Maxillofacial Reconstructions. *Scand J Surg* 108 (1):76-82. doi:10.1177/1457496918772365
11. Ritschl LM, Mücke T, Hart D, Unterhuber T, Kehl V, Wolff KD, Fichter AM (2021) Retrospective analysis of complications in 190 mandibular resections and simultaneous

- reconstructions with free fibula flap, iliac crest flap or reconstruction plate: a comparative single centre study. *Clin Oral Investig* 25 (5):2905-2914. doi:10.1007/s00784-020-03607-8
12. Antúnez-Conde R, Salmerón JI, Díez-Montiel A, Agea M, Gascón D, Sada Á, Navarro Cuéllar I, Tousidonis M, Ochandiano S, Arenas G, Navarro Cuéllar C (2021) Mandibular Reconstruction With Fibula Flap and Dental Implants Through Virtual Surgical Planning and Three Different Techniques: Double-Barrel Flap, Implant Dynamic Navigation and CAD/CAM Mesh With Iliac Crest Graft. *Front Oncol* 11:719712. doi:10.3389/fonc.2021.719712
13. Komisar A, Shapiro BM, Danziger E, Szporn M, Cobelli N (1985) The use of osteosynthesis in immediate and delayed mandibular reconstruction. *Laryngoscope* 95 (11):1363-1366. doi:10.1288/00005537-198511000-00014
14. Ferreira JJ, Zagalo CM, Oliveira ML, Correia AM, Reis AR (2015) Mandible reconstruction: History, state of the art and persistent problems. *Prosthet Orthot Int* 39 (3):182-189. doi:10.1177/0309364613520032
15. Kim NK, Nam W, Kim HJ (2015) Comparison of miniplates and biodegradable plates in reconstruction of the mandible with a fibular free flap. *Br J Oral Maxillofac Surg* 53 (3):223-229. doi:10.1016/j.bjoms.2014.11.010
16. Schupp W, Arzdorf M, Linke B, Gutwald R (2007) Biomechanical testing of different osteosynthesis systems for segmental resection of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 65 (5):924-930. doi:10.1016/j.joms.2006.06.306
17. Rendenbach C, Sellenschloh K, Gerbig L, Morlock MM, Beck-Broichsitter B, Smeets R, Heiland M, Huber G, Hanken H (2017) CAD-CAM plates versus conventional fixation plates for primary mandibular reconstruction: A biomechanical in vitro analysis. *J Craniomaxillofac Surg* 45 (11):1878-1883. doi:10.1016/j.jcms.2017.08.024
18. AO-Foundation Internetseite der AO Foundation. <https://surgeryreference.aofoundation.org/cmf/basic-technique/load-bearing-vs-load-sharing>. Aufgerufen am 18.03.2023
19. Tarsitano A, Mazzoni S, Cipriani R, Scotti R, Marchetti C, Ciocca L (2014) The CAD-CAM technique for mandibular reconstruction: an 18 patients oncological case-series. *J Craniomaxillofac Surg* 42 (7):1460-1464. doi:10.1016/j.jcms.2014.04.011
20. Rose EH, Norris MS, Rosen JM (1993) Application of high-tech three-dimensional imaging and computer-generated models in complex facial reconstructions with vascularized bone grafts. *Plast Reconstr Surg* 91 (2):252-264. doi:10.1097/00006534-199302000-00007

21. Eckardt A, Swennen GR (2005) Virtual planning of composite mandibular reconstruction with free fibula bone graft. *J Craniofac Surg* 16 (6):1137-1140. doi:10.1097/01.scs.0000186306.32042.96
22. Wilde F, Cornelius CP, Schramm A (2014) Computer-Assisted Mandibular Reconstruction using a Patient-Specific Reconstruction Plate Fabricated with Computer-Aided Design and Manufacturing Techniques. *Craniofac Trauma Reconstr* 7 (2):158-166. doi:10.1055/s-0034-1371356
23. Martola M, Lindqvist C, Hänninen H, Al-Sukhun J (2007) Fracture of titanium plates used for mandibular reconstruction following ablative tumor surgery. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 80 (2):345-352. doi:10.1002/jbm.b.30603
24. Rendenbach C, Steffen C, Hanken H, Schluermann K, Henningsen A, Beck-Broichsitter B, Kreutzer K, Heiland M, Precht C (2019) Complication rates and clinical outcomes of osseous free flaps: a retrospective comparison of CAD/CAM versus conventional fixation in 128 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 48 (9):1156-1162. doi:10.1016/j.ijom.2019.01.029
25. Yang WF, Choi WS, Wong MC, Powcharoen W, Zhu WY, Tsoi JK, Chow M, Kwok KW, Su YX (2021) Three-Dimensionally Printed Patient-Specific Surgical Plates Increase Accuracy of Oncologic Head and Neck Reconstruction Versus Conventional Surgical Plates: A Comparative Study. *Ann Surg Oncol* 28 (1):363-375. doi:10.1245/s10434-020-08732-y
26. Mahendru S, Jain R, Aggarwal A, Aulakh HS, Jain A, Khazanchi RK, Sarin D (2020) CAD-CAM vs conventional technique for mandibular reconstruction with free fibula flap: A comparison of outcomes. *Surg Oncol* 34:284-291. doi:10.1016/j.suronc.2020.04.012
27. Lee M, Chin RY, Eslick GD, Sritharan N, Paramaesvaran S (2015) Outcomes of microvascular free flap reconstruction for mandibular osteoradionecrosis: A systematic review. *J Craniofac Surg* 43 (10):2026-2033. doi:10.1016/j.jcms.2015.03.006
28. Lonie S, Herle P, Paddle A, Pradhan N, Birch T, Shayan R (2016) Mandibular reconstruction: meta-analysis of iliac- versus fibula-free flaps. *ANZ J Surg* 86 (5):337-342. doi:10.1111/ans.13274
29. Knitschke M, Sonnabend S, Roller FC, Pons-Kühnemann J, Schmermund D, Attia S, Streckbein P, Howaldt HP, Böttger S (2022) Osseous Union after Mandible Reconstruction with Fibula Free Flap Using Manually Bent Plates vs. Patient-Specific Implants: A Retrospective Analysis of 89 Patients. *Curr Oncol* 29 (5):3375-3392. doi:10.3390/curroncol29050274
30. Möllmann HL, Apeltrath L, Karnatz N, Wilkat M, Riedel E, Singh DD, Rana M (2021) Comparison of the Accuracy and Clinical Parameters of Patient-Specific and Conventionally

Bended Plates for Mandibular Reconstruction. *Front Oncol* 11:719028. doi:10.3389/fonc.2021.719028

31. Shaw RJ, Kanatas AN, Lowe D, Brown JS, Rogers SN, Vaughan ED (2004) Comparison of miniplates and reconstruction plates in mandibular reconstruction. *Head Neck* 26 (5):456-463. doi:10.1002/hed.10343

32. Robey AB, Spann ML, McAuliff TM, Meza JL, Hollins RR, Johnson PJ (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

33. Sobti N, Ahmed KS, Polanco T, Chilov M, Cohen MA, Boyle J, Shahzad F, Matros E, Nelson JA, Allen RJ, Jr. (2022) Mini-plate versus reconstruction bar fixation for oncologic mandibular reconstruction with free fibula flaps: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 75 (8):2691-2701. doi:10.1016/j.bjps.2022.04.097

34. Mashrah MA, Aldhohrah T, Abdelrehem A, Sakran KA, Ahmad H, Mahran H, Abu-Lohom F, Su H, Fang Y, Wang L (2021) Survival of vascularized osseous flaps in mandibular reconstruction: A network meta-analysis. *PLoS One* 16 (10):e0257457. doi:10.1371/journal.pone.0257457

35. Bauer E, Mazul A, Zenga J, Graboyes EM, Jackson R, Puram SV, Doering M, Pipkorn P (2021) Complications After Soft Tissue With Plate vs Bony Mandibular Reconstruction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 164 (3):501-511. doi:10.1177/0194599820949223

36. Zeller AN, Neuhaus MT, Weissbach LVM, Rana M, Dhawan A, Eckstein FM, Gellrich NC, Zimmerer RM (2020) Patient-Specific Mandibular Reconstruction Plates Increase Accuracy and Long-Term Stability in Immediate Alloplastic Reconstruction of Segmental Mandibular Defects. *J Maxillofac Oral Surg* 19 (4):609-615. doi:10.1007/s12663-019-01323-9

37. Steffen C, Duda K, Wulsten D, Voss JO, Koerdt S, Nahles S, Heiland M, Checa S, Rendenbach C (2023) Clinical and Technical Validation of Novel Bite Force Measuring Device for Functional Analysis after Mandibular Reconstruction. *Diagnostics (Basel)* 13 (4). doi:10.3390/diagnostics13040586

38. Kreutzer K, Steffen C, Nahles S, Koerdt S, Heiland M, Rendenbach C, Beck-Broichsitter B (2022) Removal of patient-specific reconstruction plates after mandible reconstruction with a fibula free flap: is the plate the problem? *Int J Oral Maxillofac Surg* 51 (2):182-190. doi:10.1016/j.ijom.2021.04.003

39. Everding J, Roßlenbroich S, Raschke MJ (2018) Pseudarthrosen der langen Röhrenknochen. *Der Chirurg* 89 (1):73-88. doi:10.1007/s00104-017-0547-4

40. Food, Administration D (1998) Guidance Document for Industry and CDRH Staff for the Preparation of Investigational Device Exemptions and Premarket Approval Applications for Bone Growth Stimulator Devices. United States: Office of the Federal Register, National Archives and Records Administration
41. Buckley RE, Moran CG, Apivatthakakul T: AO Principles of Fracture Management, 3. Ausgabe, New York, USA, Thieme, 2018, 515-517.
42. El-Rosasy M, Paley D, Herzenberg J: Limb lengthening and reconstruction surgery. New York, USA, Informa Healthcare, 2007, 485-493.
43. Boyd HB (1982) Pathology and natural history of congenital pseudarthrosis of the tibia. Clin Orthop Relat Res (166):5-13
44. Claes LE, Heigele CA, Neidlinger-Wilke C, Kaspar D, Seidl W, Margevicius KJ, Augat P (1998) Effects of mechanical factors on the fracture healing process. Clin Orthop Relat Res (355 Suppl):S132-147. doi:10.1097/00003086-199810001-00015
45. Klein P, Schell H, Streitparth F, Heller M, Kassi JP, Kandziora F, Bragulla H, Haas NP, Duda GN (2003) The initial phase of fracture healing is specifically sensitive to mechanical conditions. J Orthop Res 21 (4):662-669. doi:10.1016/s0736-0266(02)00259-0
46. Augat P, Burger J, Schorlemmer S, Henke T, Peraus M, Claes L (2003) Shear movement at the fracture site delays healing in a diaphyseal fracture model. J Orthop Res 21 (6):1011-1017. doi:10.1016/s0736-0266(03)00098-6
47. Claes L, Augat P, Suger G, Wilke HJ (1997) Influence of size and stability of the osteotomy gap on the success of fracture healing. J Orthop Res 15 (4):577-584. doi:10.1002/jor.1100150414
48. Claes L (2021) Improvement of clinical fracture healing - What can be learned from mechano-biological research? J Biomech 115:110148. doi:10.1016/j.jbiomech.2020.110148
49. Perren SM, Cordey J (1977) Tissue differences in fracture healing. Unfallheilkunde 80 (5):161-164
50. Claes L (2017) Mechanobiology of fracture healing part 1 : Principles. Unfallchirurg 120 (1):14-22. doi:10.1007/s00113-016-0280-3
51. Pauwels F (1960) A new theory on the influence of mechanical stimuli on the differentiation of supporting tissue. The tenth contribution to the functional anatomy and causal morphology of the supporting structure. Z Anat Entwicklungsgesch 121:478-515
52. Claes L, Recknagel S, Ignatius A (2012) Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. Nat Rev Rheumatol 8 (3):133-143. doi:10.1038/nrrheum.2012.1

53. van Eijden TM (2000) Biomechanics of the mandible. *Crit Rev Oral Biol Med* 11 (1):123-136. doi:10.1177/10454411000110010101
54. Hashemi S, Oda M, Onoue K, Basa K, Rubin SJ, Sakai O, Salama A, Ezzat WH (2020) Determining the optimal osteotomy distance with the fibula free flap in mandibular reconstruction. *Am J Otolaryngol* 41 (3):102436. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102436
55. Trainotti S, Raith S, Kesting M, Eichhorn S, Bauer F, Kolk A, Lethaus B, Hölzle F, Steiner T (2014) Locking versus nonlocking plates in mandibular reconstruction with fibular graft--a biomechanical ex vivo study. *Clin Oral Investig* 18 (4):1291-1298. doi:10.1007/s00784-013-1105-1
56. Grohmann I, Raith S, Kesting M, Rau A, Mücke T, Lethaus B, Hölzle F, Steiner T (2013) Experimental biomechanical study of the primary stability of different osteosynthesis systems for mandibular reconstruction with an iliac crest graft. *Br J Oral Maxillofac Surg* 51 (8):942-947. doi:10.1016/j.bjoms.2013.07.004
57. Knitschke M, Yonan M, Roller FC, Pons-Kühnemann J, Attia S, Howaldt HP, Streckbein P, Böttger S (2022) Osseous Union after Jaw Reconstruction with Fibula-Free Flap: Conventional vs. CAD/CAM Patient-Specific Implants. *Cancers (Basel)* 14 (23). doi:10.3390/cancers14235774
58. Claes LE, Cunningham JL (2009) Monitoring the mechanical properties of healing bone. *Clin Orthop Relat Res* 467 (8):1964-1971. doi:10.1007/s11999-009-0752-7
59. Claes L, Grass R, Schmickal T, Kisse B, Eggers C, Gerngross H, Mutschler W, Arand M, Wintermeyer T, Wentzensen A (2002) Monitoring and healing analysis of 100 tibial shaft fractures. *Langenbecks Arch Surg* 387 (3-4):146-152. doi:10.1007/s00423-002-0306-x
60. Akashi M, Hashikawa K, Kakei Y, Sakakibara A, Hasegawa T, Minamikawa T, Komori T (2015) Sequential evaluation for bone union of transferred fibula flaps in reconstructed mandibles: panoramic X-ray versus computed tomography. *Int J Oral Maxillofac Surg* 44 (8):942-947. doi:10.1016/j.ijom.2015.04.014
61. Trignano E, Fallico N, Faenza M, Rubino C, Chen HC (2013) Free fibular flap with periosteal excess for mandibular reconstruction. *Microsurgery* 33 (7):527-533. doi:10.1002/micr.22159
62. Yla-Kotola TM, Bartlett E, Goldstein DP, Armstrong K, Gilbert RW, Hofer SO (2013) Union and bone resorption of free fibular flaps in mandibular reconstruction. *J Reconstr Microsurg* 29 (7):427-432. doi:10.1055/s-0033-1343953
63. Rendenbach C, Schoellchen M, Bueschel J, Gauer T, Sedlacik J, Kutzner D, Vallittu PK, Heiland M, Smeets R, Fiehler J, Siemonsen S (2018) Evaluation and reduction of magnetic

- resonance imaging artefacts induced by distinct plates for osseous fixation: an in vitro study @ 3 T. *Dentomaxillofac Radiol* 47 (7):20170361. doi:10.1259/dmfr.20170361
64. Jacobsen HC, Wahnschaff F, Trenkle T, Sieg P, Hakim SG (2016) Oral rehabilitation with dental implants and quality of life following mandibular reconstruction with free fibular flap. *Clin Oral Investig* 20 (1):187-192. doi:10.1007/s00784-015-1487-3
65. Yusa K, Yamanouchi H, Yoshida Y, Ishikawa S, Sakurai H, Iino M (2017) Evaluation of quality of life and masticatory function in patients treated with mandibular reconstruction followed by occlusal rehabilitation with dental implants: A preliminary report. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology* 29 (6):499-503. doi:10.1016/j.ajoms.2017.06.004
66. Swami V, Vijayaraghavan V, Swami V (2016) Current trends to measure implant stability. *J Indian Prosthodont Soc* 16 (2):124-130. doi:10.4103/0972-4052.176539
67. Heberer S, Nelson K (2009) Clinical evaluation of a modified method of vestibuloplasty using an implant-retained splint. *J Oral Maxillofac Surg* 67 (3):624-629. doi:10.1016/j.joms.2008.09.029
68. Rendenbach C, Steffen C, Sellenschloh K, Heyland M, Morlock MM, Toivonen J, Moritz N, Smeets R, Heiland M, Vallittu PK, Huber G (2019) Patient specific glass fiber reinforced composite versus titanium plate: A comparative biomechanical analysis under cyclic dynamic loading. *J Mech Behav Biomed Mater* 91:212-219. doi:10.1016/j.jmbbm.2018.12.014
69. Kanno T, Sukegawa S, Furuki Y, Nariai Y, Sekine J (2018) Overview of innovative advances in bioresorbable plate systems for oral and maxillofacial surgery. *Jpn Dent Sci Rev* 54 (3):127-138. doi:10.1016/j.jdsr.2018.03.003
70. Fischer H, Schmidt-Bleek O, Orassi V, Wulsten D, Schmidt-Bleek K, Heiland M, Steffen C, Rendenbach C (2022) Biomechanical Comparison of WE43-Based Magnesium vs. Titanium Miniplates in a Mandible Fracture Model in Sheep. *Materials (Basel)* 16 (1). doi:10.3390/ma16010102
71. Kreutzer K, Steffen C, Koerdt S, Doll C, Ebker T, Nahles S, Flügge T, Heiland M, Beck-Broichsitter B, Rendenbach C (2022) Patient-Specific 3D-Printed Miniplates for Free Flap Fixation at the Mandible: A Feasibility Study. *Front Surg* 9:778371. doi:10.3389/fsurg.2022.778371
72. Steffen C, Fischer H, Sauerbrey M, Heintzelmann T, Voss JO, Koerdt S, Checa S, Kreutzer K, Heiland M, Rendenbach C (2022) Increased rate of pseudarthrosis in the anterior intersegmental gap after mandibular reconstruction with fibula free flaps: a volumetric analysis. *Dentomaxillofac Radiol* 51 (7):20220131. doi:10.1259/dmfr.20220131

73. Liu B, Li BH, Chen SX, Xiao R, Wang YQ (2020) A novel accurate volumetric analysis protocol for evaluating secondary alveolar cleft reconstruction. *J Craniomaxillofac Surg* 48 (7):632-637. doi:10.1016/j.jcms.2020.02.015
74. Du F, Li B, Yin N, Cao Y, Wang Y (2017) Volumetric Analysis of Alveolar Bone Defect Using Three-Dimensional-Printed Models Versus Computer-Aided Engineering. *J Craniofac Surg* 28 (2):383-386. doi:10.1097/scs.00000000000003301
75. Stasiak M, Wojtaszek-Słomińska A, Racka-Pilszak B (2019) Current methods for secondary alveolar bone grafting assessment in cleft lip and palate patients - A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg* 47 (4):578-585. doi:10.1016/j.jcms.2019.01.013
76. Spanswick PJC, Whittier DE, Kwong C, Korley R, Boyd SK, Schneider PS (2021) Improvements in radiographic and clinical assessment of distal radius fracture healing by FE-estimated bone stiffness. *Bone Rep* 14:100748. doi:10.1016/j.bonr.2021.100748
77. Jegoux F, Malard O, Goyenvalle E, Aguado E, Daculsi G (2010) Radiation effects on bone healing and reconstruction: interpretation of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 109 (2):173-184. doi:10.1016/j.tripleo.2009.10.001
78. Brown JS, Lowe D, Kanatas A, Schache A (2017) Mandibular reconstruction with vascularised bone flaps: a systematic review over 25 years. *Br J Oral Maxillofac Surg* 55 (2):113-126. doi:10.1016/j.bjoms.2016.12.010
79. Soares AP, Fischer H, Aydin S, Steffen C, Schmidt-Bleek K, Rendenbach C (2023) Uncovering the unique characteristics of the mandible to improve clinical approaches to mandibular regeneration. *Front Physiol* 14:1152301. doi:10.3389/fphys.2023.1152301
80. Wein M, Fretwurst T, Nahles S, Duttonhoefer F, Tomakidi P, Steinberg T, Nelson K (2015) Pilot investigation of the molecular discrimination of human osteoblasts from different bone entities. *J Craniomaxillofac Surg* 43 (8):1487-1493. doi:10.1016/j.jcms.2015.07.030
81. Oftadeh R, Perez-Viloria M, Villa-Camacho JC, Vaziri A, Nazarian A (2015) Biomechanics and mechanobiology of trabecular bone: a review. *J Biomech Eng* 137 (1):0108021-01080215. doi:10.1115/1.4029176
82. Bottlang M, Doornink J, Lujan TJ, Fitzpatrick DC, Marsh JL, Augat P, von Rechenberg B, Lesser M, Madey SM (2010) Effects of construct stiffness on healing of fractures stabilized with locking plates. *J Bone Joint Surg Am* 92 Suppl 2 (Suppl 2):12-22. doi:10.2106/jbjs.J.00780
83. Plecko M, Lagerpusch N, Pegel B, Andermatt D, Frigg R, Koch R, Sidler M, Kronen P, Klein K, Nuss K, Gedet P, Bürki A, Ferguson SJ, Stoeckle U, Auer JA, von Rechenberg B (2012) The influence of different osteosynthesis configurations with locking compression

- plates (LCP) on stability and fracture healing after an oblique 45° angle osteotomy. *Injury* 43 (7):1041-1051. doi:10.1016/j.injury.2011.12.016
84. Gardner MJ, Putnam SM, Wong A, Streubel PN, Kotiya A, Silva MJ (2011) Differential fracture healing resulting from fixation stiffness variability: a mouse model. *J Orthop Sci* 16 (3):298-303. doi:10.1007/s00776-011-0051-5
85. Han Z, Wu J, Deng G, Bi C, Wang J, Wang Q (2020) Axial Micromotion Locking Plate Construct Can Promote Faster and Stronger Bone Healing in an Ovine Osteotomy Model. *Front Bioeng Biotechnol* 8:593448. doi:10.3389/fbioe.2020.593448
86. Steiner M, Claes L, Ignatius A, Simon U, Wehner T (2014) Numerical simulation of callus healing for optimization of fracture fixation stiffness. *PLoS One* 9 (7):e101370. doi:10.1371/journal.pone.0101370
87. Steffen C, Sellenschloh K, Polster V, Heyland M, Vollmer M, Morlock MM, Heiland M, Huber G, Rendenbach C (2020) Biomechanical comparison of polylactide-based versus titanium miniplates in mandible reconstruction in vitro. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery* 121 (4):377-382. doi: 10.1016/j.jormas.2019.12.001
88. Steffen C, Sellenschloh K, Vollmer M, Morlock MM, Heiland M, Huber G, Rendenbach C (2020) Biomechanical comparison of titanium miniplates versus a variety of CAD/CAM plates in mandibular reconstruction. *J Mech Behav Biomed Mater* 111:104007. doi:10.1016/j.jmbbm.2020.104007
89. Steffen C, Sellenschloh K, Willsch M, Soares AP, Morlock MM, Heiland M, Kreutzer K, Huber G, Rendenbach C (2023) Patient-specific miniplates versus patient-specific reconstruction plate: A biomechanical comparison with 3D-printed plates in mandibular reconstruction. *J Mech Behav Biomed Mater* 140:105742. doi:10.1016/j.jmbbm.2023.105742
90. Claes L, Meyers N, Schülke J, Reitmaier S, Klose S, Ignatius A (2018) The mode of interfragmentary movement affects bone formation and revascularization after callus distraction. *PLoS One* 13 (8):e0202702. doi:10.1371/journal.pone.0202702
91. Meyer C, Serhir L, Boutemi P (2006) Experimental evaluation of three osteosynthesis devices used for stabilizing condylar fractures of the mandible. *J Craniomaxillofac Surg* 34 (3):173-181. doi:10.1016/j.jcms.2005.09.005
92. Ruf P, Orassi V, Fischer H, Steffen C, Duda GN, Heiland M, Kreutzer K, Checa S, Rendenbach C (2022) Towards mechanobiologically optimized mandible reconstruction: CAD/CAM miniplates vs. reconstruction plates for fibula free flap fixation: A finite element study. *Front Bioeng Biotechnol* 10:1005022. doi:10.3389/fbioe.2022.1005022

93. Shah A, Patel A, Steinbacher D (2012) Soft tissue coverage for mandibular fractures using two miniplates. *Cranio Maxillofac Trauma Reconstr* 5 (4):253-254. doi:10.1055/s-0032-1329543
94. Grohmann I, Raith S, Mücke T, Stimmer H, Rohleder N, Kesting MR, Hölzle F, Steiner T (2015) Biomechanical loading test on reconstructed mandibles with fibular, iliac crest or scapula graft: a comparative study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 53 (8):741-747. doi:10.1016/j.bjoms.2015.05.022
95. Bartnikowski N, Claes LE, Koval L, Glatt V, Bindl R, Steck R, Ignatius A, Schuetz MA, Epari DR (2017) Modulation of fixation stiffness from flexible to stiff in a rat model of bone healing. *Acta Orthop* 88 (2):217-222. doi:10.1080/17453674.2016.1256940
96. Maurer P, Pistner H, Schubert J (2006) Computer assisted chewing power in patients with segmental resection of the mandible. *Mund Kiefer Gesichtschir* 10 (1):37-41. doi:10.1007/s10006-005-0656-y
97. Linsen SS, Oikonomou A, Martini M, Teschke M (2018) Mandibular kinematics and maximum voluntary bite force following segmental resection of the mandible without or with reconstruction. *Clin Oral Investig* 22 (4):1707-1716. doi:10.1007/s00784-017-2263-3
98. Fitzpatrick DC, Doornink J, Madey SM, Bottlang M (2009) Relative stability of conventional and locked plating fixation in a model of the osteoporotic femoral diaphysis. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 24 (2):203-209. doi:10.1016/j.clinbiomech.2008.11.002
99. Zhong S, Shi Q, Sun Y, Yang S, Van Dessel J, Gu Y, Chen X, Lübbers HT, Politis C (2021) Biomechanical comparison of locking and non-locking patient-specific mandibular reconstruction plate using finite element analysis. *J Mech Behav Biomed Mater* 124:104849. doi:10.1016/j.jmbbm.2021.104849
100. Gutwald R, Alpert B, Schmelzeisen R (2003) Principle and stability of locking plates. *Keio J Med* 52 (1):21-24. doi:10.2302/kjm.52.21
101. Sikes JW, Jr., Smith BR, Mukherjee DP, Coward KA (1998) Comparison of fixation strengths of locking head and conventional screws, in fracture and reconstruction models. *J Oral Maxillofac Surg* 56 (4):468-473. doi:10.1016/s0278-2391(98)90715-7
102. Cronier P, Pietu G, Dujardin C, Bigorre N, Ducellier F, Gerard R (2010) The concept of locking plates. *Orthop Traumatol Surg Res*. doi:10.1016/j.otsr.2010.03.008
103. Zhong S, Shi Q, Van Dessel J, Gu Y, Sun Y, Yang S (2022) Biomechanical validation of structural optimized patient-specific mandibular reconstruction plate orienting additive manufacturing. *Comput Methods Programs Biomed* 224:107023. doi:10.1016/j.cmpb.2022.107023

104. Koper DC, Leung CAW, Smeets LCP, Laeven PFJ, Tuijthof GJM, Kessler P (2021) Topology optimization of a mandibular reconstruction plate and biomechanical validation. *J Mech Behav Biomed Mater* 113:104157. doi:10.1016/j.jmbbm.2020.104157
105. Lang JJ, Bastian M, Foehr P, Seebach M, Weitz J, von Deimling C, Schwaiger BJ, Micheler CM, Wilhelm NJ, Grosse CU, Kesting M, Burgkart R (2021) Improving mandibular reconstruction by using topology optimization, patient specific design and additive manufacturing?-A biomechanical comparison against miniplates on human specimen. *PLoS One* 16 (6):e0253002. doi:10.1371/journal.pone.0253002
106. Müller CW, Pfeifer R, Meier K, Decker S, Reifenrath J, Gösling T, Wesling V, Krettek C, Hirschler C, Krämer M (2015) A Novel Shape Memory Plate Osteosynthesis for Noninvasive Modulation of Fixation Stiffness in a Rabbit Tibia Osteotomy Model. *Biomed Res Int* 2015:652940. doi:10.1155/2015/652940
107. Bottlang M, Doornink J, Fitzpatrick DC, Madey SM (2009) Far cortical locking can reduce stiffness of locked plating constructs while retaining construct strength. *J Bone Joint Surg Am* 91 (8):1985-1994. doi:10.2106/jbjs.H.01038
108. Sim FW (2015) Re: Kim NK, Nam W, Kim HJ. Comparison of miniplates and biodegradable plates in reconstruction of the mandible with a fibular free flap. *Br J Oral Maxillofac Surg* 53 (7):675. doi:10.1016/j.bjoms.2015.04.004
109. Grizzi I, Garreau H, Li S, Vert M (1995) Hydrolytic degradation of devices based on poly(DL-lactic acid) size-dependence. *Biomaterials* 16 (4):305-311. doi:10.1016/0142-9612(95)93258-f
110. de Jong JJ, Lataster A, van Rietbergen B, Arts JJ, Geusens PP, van den Bergh JP, Willems PC (2017) Distal radius plate of CFR-PEEK has minimal effect compared to titanium plates on bone parameters in high-resolution peripheral quantitative computed tomography: a pilot study. *BMC Med Imaging* 17 (1):18. doi:10.1186/s12880-017-0190-z
111. Steinberg EL, Rath E, Shlaifer A, Chechik O, Maman E, Salai M (2013) Carbon fiber reinforced PEEK Optima--a composite material biomechanical properties and wear/debris characteristics of CF-PEEK composites for orthopedic trauma implants. *J Mech Behav Biomed Mater* 17:221-228. doi:10.1016/j.jmbbm.2012.09.013
112. Najeeb S, Bds ZK, Bds SZ, Bds MS (2016) Bioactivity and Osseointegration of PEEK Are Inferior to Those of Titanium: A Systematic Review. *J Oral Implantol* 42 (6):512-516. doi:10.1563/aaid-joi-D-16-00072

113. Nurettin D, Burak B (2018) Feasibility of carbon-fiber-reinforced polymer fixation plates for treatment of atrophic mandibular fracture: A finite element method. *J Craniomaxillofac Surg* 46 (12):2182-2189. doi:10.1016/j.jcms.2018.09.030
114. Mugnai R, Tarallo L, Capra F, Catani F (2018) Biomechanical comparison between stainless steel, titanium and carbon-fiber reinforced polyetheretherketone volar locking plates for distal radius fractures. *Orthop Traumatol Surg Res* 104 (6):877-882. doi:10.1016/j.otsr.2018.05.002
115. Vallittu PK, Närhi TO, Hupa L (2015) Fiber glass-bioactive glass composite for bone replacing and bone anchoring implants. *Dent Mater* 31 (4):371-381. doi:10.1016/j.dental.2015.01.003
116. Wang JL, Xu JK, Hopkins C, Chow DH, Qin L (2020) Biodegradable Magnesium-Based Implants in Orthopedics-A General Review and Perspectives. *Adv Sci (Weinh)* 7 (8):1902443. doi:10.1002/advs.201902443
117. Orassi V, Fischer H, Duda GN, Heiland M, Checa S, Rendenbach C (2021) In Silico Biomechanical Evaluation of WE43 Magnesium Plates for Mandibular Fracture Fixation. *Front Bioeng Biotechnol* 9:803103. doi:10.3389/fbioe.2021.803103
118. Wang X, Shao X, Dai T, Xu F, Zhou JG, Qu G, Tian L, Liu B, Liu Y (2019) In vivo study of the efficacy, biosafety, and degradation of a zinc alloy osteosynthesis system. *Acta Biomater* 92:351-361. doi:10.1016/j.actbio.2019.05.001
119. Perrone GS, Leisk GG, Lo TJ, Moreau JE, Haas DS, Papenburg BJ, Golden EB, Partlow BP, Fox SE, Ibrahim AM, Lin SJ, Kaplan DL (2014) The use of silk-based devices for fracture fixation. *Nat Commun* 5:3385. doi:10.1038/ncomms4385
120. Gareb B, Van Bakelen NB, Vissink A, Bos RRM, Van Minnen B (2022) Titanium or Biodegradable Osteosynthesis in Maxillofacial Surgery? In Vitro and In Vivo Performances. *Polymers (Basel)* 14 (14). doi:10.3390/polym14142782
121. Yamazaki T, Futai K, Tomita T, Sato Y, Yoshikawa H, Tamura S, Sugamoto K (2015) 3D kinematics of mobile-bearing total knee arthroplasty using X-ray fluoroscopy. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 10 (4):487-495. doi:10.1007/s11548-014-1093-x
122. Yang W, Zhao S, Liu F, Sun M (2014) Health-related quality of life after mandibular resection for oral cancer: reconstruction with free fibula flap. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 19 (4):e414-418. doi:10.4317/medoral.19399

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Max Heiland für die Möglichkeit mich in einem inspirierenden Umfeld seit Beginn meiner ärztlichen Tätigkeit klinisch und wissenschaftlich entwickeln zu dürfen, Freiräume für die Forschung erhalten zu haben und allgemein seine kontinuierliche Unterstützung zu erfahren.

Daneben danke ich Herrn PD Dr. Dr. Carsten Rendenbach mich für das Fach und die wissenschaftliche Arbeit begeistert zu haben, Teil der stetig wachsenden Arbeitsgruppe geworden sein zu dürfen und für den ideenreichen wissenschaftlichen und menschlichen Austausch, ohne welchen diese Projekte nicht möglich gewesen wären.

Außerdem möchte ich mich bei allen Wissenschaftlern und Mitarbeitern des biomechanischen Instituts der Technischen Universität Hamburg-Harburg, des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (MKG), der Charité Berlin (MKG, Julius-Wolff-Institut, Pathologie, Onkologie) und der Firma Gebrüder Martin GmbH & Co. KG für die Kooperation und Unterstützung bedanken.

Hierbei bedanke ich mich im Besonderen bei Prof. Dr. Dr. Benedicta Beck-Broichsitter, Prof. Dr. Sara Checa, M. Sc. Anastasia Dielmann, Dr. Dr. Christian Doll, Prof. Dr. Georg N. Duda, Katharina Duda, Dr. Heilwig Fischer, Dr. Thelma Heintzelmann, Dr.-Ing. Mark Heyland, Dr.-Ing. Gerd Huber, Prof. Dr. Ulrich Keilholz, PD Dr. Dr. Steffen Koerdts, Dr. Henri Kreiker, Dr. Dr. Kilian Kreutzer, Philipp Lampert, Prof. Dr. Michael Morlock, Dipl.-Ing. Valerie Polster, Philipp Ruf, Dr. Simon Schallenberg, Dr. Ana Prates Soares, Dipl.-Ing. Kay Sellenschloh, Prof. Dr. Dr. Ralf Smeets, PD Dr. Katharina Schmidt-Bleek, Sabine Stumpp, Dipl.-Ing. Matthias Vollmer, Dr. Dr. Jan Voss, Magdalena Willsch und Dipl.-Ing. Dag Wulsten, die mich wissenschaftlich begleitet und unterstützt haben.

Meinen Freunden, Wegbegleitern und Kollegen:innen danke ich für die Abwechslungen neben der Arbeit, wodurch immer wieder neue Motivation entsteht und Kraft getankt werden kann.

Abschließend gilt aber mein Dank meiner Familie und meiner Freundin für die Geduld, Verzicht auf gemeinsame Zeit, Motivation, Unterstützung und auch dem wissenschaftlichen Austausch bei meinem bisherigen Weg.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....
Datum

.....
Unterschrift