

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

Habilitationsschrift

Management von Unterkieferfrakturen: präoperative Strategien und
postoperative Herausforderungen

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

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Dr. med. dent. Jan Oliver Voß

Eingereicht: 04/2024

“Made weak by time and fate, but strong in will.

To strive, to seek, to find, and not to yield.”

– **Alfred, Lord Tennyson**

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1	<i>Therapie von Unterkieferfrakturen</i>	6
1.2	<i>Allgemeine Aspekte der Frakturheilung</i>	10
1.3	<i>Postoperative Komplikationen</i>	11
2.	Ergebnisse eigener Arbeiten	16
2.1	<i>Häufigkeit und Management von Gesichtsschädelfrakturen – eine MKG-chirurgische Einschätzung</i>	16
2.2	<i>Computertomographie-basierte virtuelle Frakturpositionstechniken doppelter Unterkieferfrakturen</i>	26
2.3	<i>Quantifizierung der Knochenheilung nach Unterkieferverlagerung durch bisagittale Spaltosteotomie in der Dysgnathiechirurgie</i>	37
2.4	<i>Das Risiko einer Osteomyelitis nach einer Unterkieferfraktur ist bei Männern doppelt so hoch wie bei Frauen: Eine Analyse von über 300.000 Patientinnen und Patienten.</i>	45
2.5	<i>Prädiktoren für eine gestörte Knochenheilung und die Notwendigkeit einer Revisionsoperation nach Unterkieferfrakturen</i>	55
2.6	<i>Behandlungsmöglichkeiten ausgedehnter knöcherner Schädelkalottendefekte in Schafen - Vergleich verschiedener Knochenersatzmaterialien</i>	68
3.	Diskussion	84
3.1	<i>Risiko für Begleitverletzungen bei Unterkieferfrakturen</i>	84
3.2	<i>Stellenwert der virtuellen präoperativen Planung von Unterkieferfrakturen</i>	86
3.3	<i>Knochenheilung am Unterkiefer und Risikofaktoren für postoperative Komplikationen</i>	90
3.4	<i>Therapiemöglichkeiten für die Versorgung von Non-Union, Pseudarthrosen und Unterkiefersegmentdefekten</i>	97
4.	Zusammenfassung	104
5.	Literaturangaben	105
	Danksagung	127
	Erklärung	128

Abkürzungsverzeichnis

AIS	engl.: <i>abbreviated injury scale</i> , abgekürzte Verletzungsskala
AO	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen
BMP	engl.: <i>bone morphogenetic protein</i> , morphogenetisches Knochenprotein
BRM	engl.: <i>bone replacement material</i> ; Knochenersatzmaterial
CAD	engl.: <i>computer-aided design</i> ; computerunterstütztes Konstruieren
CAPP	engl.: <i>computer-assisted preoperative planning</i> ; computergestützte präoperative Planung
CAM	engl.: <i>computer-aided manufacturing</i> ; computerunterstützte Fertigung
CBCT	engl.: <i>cone beam computed tomography</i> ; siehe DVT
CC	engl.: <i>calcium carbonate</i> ; Calciumcarbonat
CT	Computertomographie
DICOM	engl.: <i>digital imaging and communications in medicine</i> ; digitale Bildgebung und Kommunikation in der Medizin
3D	dreidimensional
DVT	Digitale Volumentomographie
FDA	engl.: <i>Food and Drug Administration</i> ; Behörde für Lebens- und Arzneimittel
FISS	engl.: <i>facial injury severity score</i> ; fazialer Verletzungsschweregrad
ISS	engl.: <i>injury severity score</i> ; Schweregrad der Verletzung
MMF	mandibulo-maxilläre Fixation
ORIF	engl.: <i>open reduction and internal fixation</i> ; offene Reposition und osteosynthetische Fixierung
PDLLA	engl.: <i>poly-d,l-lactic acid</i> ; Poly-D, L-Milchsäure
PEEK	Polyetheretherketon
PMMA	engl.: <i>polymethyl methacrylate</i> ; Polymethylmethacrylat
PSI	engl.: <i>patient-specific implant</i> ; patientenspezifisches Implantat
UHMW-PE	engl.: <i>ultra-high-molecular-weight polyethylene</i> ; ultrahochmolekulares Polyethylen
TCL	engl.: <i>tool command language</i> ; Werkzeugbefehlsprache
TDDO	engl.: <i>transport-disc-distraction osteogenesis</i> ; Transport-Distraktionsosteogenese
VSP	engl.: <i>virtual surgical planning</i> ; virtuelle chirurgische Planung

1. Einleitung

Die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Verletzungen des Gesichtsschädels gehört zum allgemeinen Behandlungsspektrum von Kliniken mit mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Fachabteilungen. Neben dentoalveolären und weichgewebigen Verletzungen durch spitze oder stumpfe Krafteinwirkung besteht das Risiko von Frakturen des Gesichtsschädels im Rahmen des kraniofazialen Traumas.

Daten aus der *Global Burden of Disease Study* zur Epidemiologie von Frakturen des Viscerocraniums weltweit geben eine für das Jahr 2017 errechnete altersstandardisierte Inzidenz von 159 pro 100.000 Einwohner in Deutschland an, welche deutlich über der globalen errechneten altersstandardisierten Inzidenz von 98 pro 100.000 Einwohner liegt ¹. Oftmals können bei diesen Patientinnen und Patienten mehrere Frakturen des Viscerocraniums nachgewiesen werden ^{2,3}.

Unterkieferfrakturen gehören hierbei zu den häufigsten Frakturen des Viscerocraniums ⁴⁻⁶. Die Inzidenz ist dabei bei männlichen Patienten vierfach höher im Vergleich zu weiblichen Patienten ⁷. Die Häufigkeit wie auch der Verletzungsmechanismus variieren dabei jedoch nicht nur zwischen verschiedenen Altersgruppen, sondern werden auch von geographischen und zeitlichen Faktoren beeinflusst ^{2,4,5,8,9}. Wasicek et al. untersuchten Frakturmuster von Patientinnen und Patienten mit Frakturen des Viscerocraniums bei über 600.000 Patientinnen und Patienten in einem Zeitraum von 9 Jahren mithilfe der *National Trauma Data Bank* - eine der größten nationalen Datenbanken für Trauma- und Notfallmedizin in den Vereinigten Staaten - und berichteten von einer Gesamthäufigkeit von 19 % für Unterkieferfrakturen ⁸. Ähnliche Ergebnisse werden von Allareddy et al. auf Basis der krankenhausbasierten Notaufnahmedatenbank der Vereinigten Staaten von Amerika (*Nationwide Emergency Department Sample*) im Jahr 2007 mit über 400.000 Patientinnen und Patienten berichtet ¹⁰. Interessanterweise können in etwa 40–50 % der Fälle bei Patientinnen und Patienten mit Unterkieferfrakturen multiple Frakturen des Unterkiefers nachgewiesen werden ^{11,12}.

Unterkieferfrakturen treten vor allem im Bereich von sog. Prädilektionsstellen auf. Dies sind Bereiche, in denen die Knochenstruktur insgesamt weniger stark ausgeprägt vorliegt. Hierzu gehören unter anderem der Processus articularis oder das Capitulum mandibulae aber auch Bereiche, in denen die Stabilität des Knochens durch z. B. lange Wurzeln (Eckzahnregion), retinierte Zähne (Kieferwinkel) oder pathologische Prozesse wie etwa Zysten, Metastasen oder Tumoren geschwächt ist. In Abhängigkeit von der Richtung der Krafteinwirkung und der

Übertragung auf den Unterkiefer werden Frakturen durch direkte und/ oder indirekte Krafteinwirkung hervorgerufen. Im klinischen Alltag führt dies dazu, dass typische Kombinationen an Frakturmustern nachgewiesen werden können und im Rahmen der Diagnostik beachtet werden sollten ¹². Die aktuelle Klassifikation der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO) unterteilt den Unterkiefer anhand anatomischer Landmarken in folgende Regionen: Symphyse, Corpus, Angulus und Ramus, Processus muscularis und Processus articularis. Zudem werden dazwischenliegende Transitionszonen definiert ¹³.

Während Patientinnen und Patienten mit isolierten Frakturen unkompliziert in den Behandlungsalltag integriert werden können, benötigen Patientinnen und Patienten mit mehrfragmentären Unterkieferfrakturen sowie multiplen Frakturen des Viscerocraniums komplexere Therapiestrategien bzw. Versorgungskonzepte ^{14,15}. Dies ist zum einen dadurch begründet, dass sog. Mehretagenfrakturen des Viscerocraniums mit Beteiligung von Unterkiefer, Mittelgesicht und Frontobasis hohe Anforderungen an die knöcherne Rekonstruktion unter Wiederherstellung der habituellen Okklusion, Funktion und Ästhetik stellen ¹⁶. Zum anderen liegen diesen komplexen Verletzungsmustern starke Krafteinwirkungen auf den gesamten Körper zugrunde, die zum Teil mit schweren Begleitverletzungen anderer Körperregionen wie z.B. dem Neurocranium assoziiert sein können ^{17,18}. Diese Aspekte müssen sowohl schon bei der Auswahl eines geeigneten Krankenhauses im präklinischen Setting - bei der klinischen Untersuchung in der Rettungsstelle/ Schockraum als auch bei der anschließenden interdisziplinären Versorgung - Berücksichtigung finden. Neben diesen komplexen medizinischen Faktoren stellt die Behandlung dieser Patientinnen und Patienten darüber hinaus eine große finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem dar ¹⁰.

1.1 Therapie von Unterkieferfrakturen

Im Vordergrund der Therapie von Unterkieferfrakturen steht die Wiederherstellung von Form und Funktion sowie der Ästhetik der beeinträchtigten Knochen und der umliegenden Strukturen, welche in den meisten Fällen nur über eine suffiziente Reposition der einzelnen Frakturfragmente und anschließende Ruhigstellung erreicht werden kann. Für Unterkieferfrakturen bedeutet dies die Wiederherstellung der habituellen Okklusion sowie die suffiziente Verknöcherung des/r Frakturspalte/s, um die ursprüngliche Kaufunktion zu erhalten. Die Behandlungsmöglichkeiten für Unterkieferfrakturen umfassen sowohl konservative wie auch verschiedene chirurgische Verfahren, einschließlich der offenen Reposition und Fixation

mit Osteosynthesematerialien¹⁹. Diese müssen individuell patientenspezifisch wie auch an die Charakteristika des Frakturmusters angepasst werden^{20,21}.

Die Entscheidung über die Therapie der Wahl wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst; hierzu gehören u.a.: Frakturmuster (einfach vs. komplex sowie singular vs. mehrfragmentär) und -lokalisierung, Ausmaß der Dislokation der Frakturfragmente, lokale Faktoren wie die Beeinträchtigung des umliegenden Weichgewebes und Vorhandensein von Infektionen, patientenspezifische Faktoren (u.a. Alter, Komorbiditäten und Medikation, Bezaehlung sowie Mitarbeit/ Adhärenz des/r Patienten/in) wie auch vorliegende Ressourcen/ Infrastruktur vor Ort. Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten sowie der zugrundeliegenden Krafteinwirkungen können häufige Frakturmuster des Unterkiefers identifiziert werden⁷. Hierzu gehören u.a. Frakturen paramedian ipsilateral sowie kontralateral im Bereich Unterkieferkorpus, Angulus oder Processus articularis, paramediane Frakturen beidseits sowie mediane Unterkieferfraktur und beidseitige Kapitulumfrakturen.

Konservative Therapieansätze umfassen Anpassung der individuellen Kostform und frühes funktionelles Training, Anwendung kieferorthopädischer Geräte wie Aktivatoren z.B. bei gelenknahen Frakturen im Kindesalter aber auch invasivere Ansätze durch Umsetzung einer Ruhigstellung der Fraktur über eine mandibulo-maxilläre Fixation (MMF) durch z.B. die Applikation einer Schuchardt-Schienung oder sog. Schrauben-MMF und Drahtligaturen.

Chirurgische Therapieprinzipien beruhen auf der „*open reduction and internal fixation*“ (ORIF) mit dem Ziel komplexe Frakturen operativ darzustellen, anatomisch korrekt zu reponieren und mittels Osteosynthesematerialien (Osteosyntheseschrauben und -platten) zu fixieren²². Neben einer sorgfältigen Planung umfasst die chirurgische Frakturversorgung hierbei vier aufeinanderfolgende chirurgische Schritte: 1) angemessene Frakturdarstellung, 2) anatomisch-orientierte Frakturreposition, 3) stabile Fixierung der einzelnen Frakturfragmente vorwiegend über Anwendung von Osteosyntheseplatten und -schrauben sowie der 4) sorgfältige Wundverschluss¹⁹.

Die osteosynthetische Versorgung orientiert sich hierbei an grundlegenden biomechanischen Prinzipien unter Berücksichtigung von einwirkenden Kräften und Stützfeilern des Viscerocraniums¹⁹. In der Regel weisen mehrfragmentäre Frakturen eine kompromittierte interfragmentäre Abstützung auf, wodurch die interfragmentäre Übertragung von einwirkenden Kräften ausbleibt. Dieser Aspekt sollte bei der abschließenden Beurteilung der Fraktur und Auswahl einer geeigneten osteosynthetischen Versorgung zwingend Berücksichtigung finden. Häufig werden dabei unterschiedliche Zugangswege zum Gesichtsschädel (intra- und extraoral)

sowie unterschiedliche Arten der osteosynthetischen Versorgung auf Basis von Titanlegierungen oder Reintitan (Miniplatten sowie rigidere Plattensysteme) verwendet. Zur Therapie pädiatrischer Unterkieferfrakturen stellen resorbierbare Systeme bestehend z.B. aus Polylaktiden eine sinnvolle Alternative dar ^{23,24}. Darüber hinaus liefern aktuelle Studien zur Therapie von Unterkieferfrakturen durch die Anwendung von Osteosynthesystemen auf Magnesiumbasis vielversprechende Ergebnisse ^{25,26}.

Zur (temporären) Sicherung der habituellen Okklusion kommen die bereits erwähnten MMF-Techniken wie die Schuchardt-Schienung, Ernst-Ligaturen oder Schrauben im Ober- und Unterkiefer zum Einsatz. Diese werden entweder für einige Tage bis Wochen mittels starrer Drahtligaturen oder flexibler Führungsgummis bestückt oder temporär im Rahmen der osteosynthetischen Versorgung angewandt und anschließend wieder entfernt. In Abhängigkeit vom Frakturmuster, anatomischer Frakturregion, Knochenangebot, Vorerkrankungen und -medikation sowie Adhärenz des/r Patient:in finden unterschiedliche Osteosynthesysteme mit verschiedenen Platten- und Schraubenstärken Anwendung. Dabei beruhen die Überlegungen hinsichtlich der Plattenstärke und Fixationsmethoden auf den zugrundeliegenden biomechanischen Kraftvektoren und -einwirkungen auf die Frakturregion. Einfache bzw. isolierte Frakturen können aufgrund der bestehenden Abstützung durch die intakte Kortikalis auf beiden Seiten der Fraktur mittels sog. lastteilenden Osteosyntheseplatten (*load-sharing*) behandelt werden. Komplexere Frakturen, wie z.B. beim atrophem, zahnlosen Unterkiefer, Trümmerfrakturen und ossäre Defektfrakturen machen die Anwendung von stabilen, lasttragenden (*load-bearing*) Plattensystemen erforderlich, die die einwirkenden Kräfte aufnehmen, diese über die Frakturzone übertragen und somit absolute Stabilität bieten ²⁷. Chronisch infizierte Frakturen sollten – sofern eine chirurgische Therapie angestrebt wird – ebenfalls mit lasttragenden Platten behandelt werden, da aufgrund einer potenziell entmineralisierten Knochenstruktur lastteilende Osteosyntheseplatten mit monokortikalen Schrauben keinen suffizienten Halt bieten. Infektionen, die seit wenigen Wochen (akute Infektionen) vorliegen, können mit lastteilenden Osteosyntheseplatten behandelt werden, da ihre Knochenfragmente noch nicht entmineralisiert sind und eine stabile Verbindung für lastteilende Fixierung bieten werden ²⁸.

In Fällen, in denen eine stark kompromittierte Knochen- und/ oder Weichgewebestruktur durch z.B. Explosions- oder Schussverletzungen vorliegt, kann als temporäre Alternative zur lasttragenden ORIF eine initiale Ruhigstellung und anatoforme Ausrichtung der Fraktursegmente ein sog. Fixateur externe angewendet werden, bei dem die Stabilisierung der

Frakturzone durch ein extrakorporales Metallgerüst aus Stangen und Schrauben erreicht und somit das umliegende Weichgewebe nicht zusätzlich durch eine interne Stabilisierung beeinträchtigt wird (Abb. 1) ²⁹⁻³¹.

Gerade diese Art der Verletzungen bergen ein hohes Risiko für Fremdkörperdislokationen und Infektionen. Die häufig vorliegende Kombination aus der Verletzung von umliegendem Weichgewebe sowie knöchernen Strukturen stellt eine große Herausforderung an die chirurgische (Wund-) Versorgung dieser schweren Traumata dar ³².



Abb. 1: links) Dreidimensionale Rekonstruktion des Viscerocraniums auf Basis von CT-Daten eines Patienten mit Unterkiefertrümmerdefektfraktur und ausgedehnter Weichgewebsverletzung durch Handfeuerwaffe, rechts). Klinische Fotodokumentation desselben Patienten nach Erstversorgung mit einem Fixateur externe (schriftliche Einverständnis des Patienten liegt vor).

Während in der Vergangenheit primär konventionelle Osteosyntheseplatten zur Frakturversorgung verwendet worden sind, halten bei komplexen Frakturen immer häufiger patientenspezifische Osteosyntheseplatten Einzug in die moderne Frakturversorgung ³³. Hier können auf der Basis von dreidimensionalen (3D-) Datensätzen mittels computerbasierter Planung konventionelle Osteosyntheseplatten präoperativ individualisiert oder sogar über sog. computerunterstütztes Konstruieren und Fertigen (*computer-aided design and computer-aided manufacturing* - CAD/CAM-Verfahren) individuelle Implantate für den/ die Patienten/in hergestellt werden ³⁴. Diese werden in der Regel aus Titan oder Titanlegierungen mittels Fräsverfahren oder additiver Fertigungsverfahren (Laser- oder Elektronen-Strahlschmelzen) hergestellt und ermöglichen eine patientenspezifische Fixation der Fraktur ^{35,36}. Darüber hinaus bieten Finite-Elemente-Analysen die Möglichkeit verschiedene Szenarien der Kraftübertragung zu simulieren, welche bei der Optimierung und Planung der osteosynthetischen Versorgung unterstützen können ³⁷. Moderne Forschungskonzepte

verfolgen zudem das Ziel mittels virtueller Planung die Reposition und Fixation der einzelnen Fraktursegmente zu adressieren und zu verbessern ³⁸.

1.2 Allgemeine Aspekte der Frakturheilung

Wenn die auf den Körper einwirkende Kraft zu groß ist, kommt es nicht nur zur eigentlichen Fraktur des Knochens, sondern gleichzeitig zu Schäden an periostalem sowie umliegendem Weichgewebe und Blutgefäßen. Die einsetzende Frakturheilung umfasst dabei komplexe physiologische Prozesse, die durch eine Vielzahl sich überschneidender und sich gegenseitig beeinflussender Komponenten gekennzeichnet sind. Die in der Folge beginnenden Abläufe der Frakturheilung zeigen hierbei Ähnlichkeiten mit der ursprünglichen embryonalen Knochenentwicklung im Rahmen der Skeletogenese ³⁹. Am Ende der knöchernen Frakturheilung steht die vollständige Wiederherstellung der ursprünglichen Form und Funktion des Knochens – die sog. *restitutio ad integrum*. Während die Heilung anderer Gewebearten mit der Bildung von Narbengewebe einhergeht, erfolgt bei der Frakturheilung die vollständige narbenlose Regeneration des Knochengewebes ⁴⁰

Bei genauer Betrachtung können zwei unterschiedliche Formen der Knochenheilung voneinander abgegrenzt werden: die direkte (primäre) und die indirekte (sekundäre) Knochenheilung ⁴¹. Die direkte Knochenheilung tritt ohne Bildung eines knorpeligen Kallus auf und erfordert eine hohe Stabilität der osteosynthetischen Versorgung und eine daraus resultierende Ruhigstellung der Fraktur sowie eine korrekte Reposition der Frakturfragmente ^{40,42}. In Abhängigkeit von der Größe des Frakturspaltes kann darüber hinaus noch eine Unterscheidung zwischen Kontaktheilung und Spaltheilung vorgenommen werden ^{41,43}. Im Gegensatz dazu führen sog. Mikrobewegungen - bedingt durch eine „relative Stabilität“ - im Rahmen der indirekten Knochenheilung zur Bildung eines knorpeligen Kallusgerüsts, welches erst in der Folge in Knochengewebe umgewandelt wird ^{41,44}. Histologische Analysen zur Knochenheilung nach Unterkieferosteotomien weisen darauf hin, dass hier ähnliche Prozesse im Vergleich zur Frakturheilung in Röhrenknochen ablaufen ⁴⁵.

Zellen und umgebende Faktoren der verschiedenen Gewebekompartimente wie Knochenmark, Periost, Kortikalis, umgebendes Weichgewebe und das Frakturhämatom tragen in unterschiedlicher Weise zur Neubildung von Knochengewebe im Rahmen der Frakturheilung bei. Wichtig für die Regeneration sind hierbei unterschiedliche Zellen aus den verschiedenen Kompartimenten: i) der inneren osteogenen Schicht des Periosts, ii) den osteogenen Vorläuferzellen, die mit den Blutgefäßen der Havers'schen Systeme innerhalb des kortikalen

Knochens verbunden sind, iii) den Endostzellen (Endost), die entlang des inneren Kortex liegen, iv) den undifferenzierten mesenchymalen Zellen des Knochenmarks und v) den undifferenzierten Zellen, die sich aus dem umgebenden Muskel- und Bindegewebe ableiten ⁴⁶.

Die Frakturierung des Knochengewebes führt zu einer Ruptur von Blutgefäßen und somit zu einer Einblutung ins Weichgewebe, wodurch neben Blutzellen auch Immunzellen und mesenchymale Stammzellen eingeschwemmt werden. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Aktivierung von Immunzellen und Ausschüttung sog. proinflammatorischer Stimuli. Während dieser sog. aseptischen Immunantwort führen Entzündungsmediatoren zu einer Vasodilatation, Plasmaexsudation und Rekrutierung weiterer Zellen des Immunsystems, wodurch letztendlich die Kollagensynthese, Angiogenese und Bildung des weichen und harten Kallus initiiert wird ^{47,48}. B- und T-Zellen können in diesem Zusammenhang während des gesamten Heilungsprozesses in unterschiedlichem Ausmaß neben Knochenzellen nachgewiesen werden, was ihre entscheidende Rolle bei der Steuerung der Knochenbildung verdeutlicht ^{49,50}. Dieses komplexe System der Frakturheilung kann dabei durch unterschiedliche Faktoren gestört werden, wodurch sich das Risiko für eine beeinträchtigte/ verzögerte Frakturheilung (*delayed-union*) bis hin zur ausbleibenden Verknöcherung (*non-union*) oder sogar Bildung einer Pseudarthrose erhöht.

1.3 Postoperative Komplikationen

Komplikationen gehören zu den Risiken, welche im Rahmen des präoperativen Aufklärungsgespräches erörtert werden müssen. Hier werden intraoperative Komplikationen wie z.B. Nervenverletzungen, Blutungen, Verletzungen von Zahnwurzeln oder dentalen Restaurationen von postoperativen Komplikationen abgegrenzt. Im Folgenden wird der primäre Fokus auf die postoperativen Komplikationen nach Frakturversorgung gerichtet.

In der Literatur werden unterschiedliche postoperative Komplikationen nach Unterkieferfrakturversorgung mit einer Häufigkeit von 6,6–15,9 % angegeben, wobei hier unterschiedliche Definitionen für Komplikationen Anwendung finden ⁵¹⁻⁵⁴. In einer retrospektiven Auswertung von 594 Unterkieferfrakturen waren die häufigsten Komplikationen Wundinfektion (5,9 %) sowie *non-union* (5,1 %) bei einer Gesamtkomplikationsrate von 13,3 % ⁵³.

Allgemein können postoperative Komplikationen unterschiedlichen Bereichen zugeordnet werden: anatomische, material- sowie patientenspezifische Faktoren ⁵⁵. Die AO verfolgt eine andere Betrachtungsweise – hier werden die Komplikationen mechanischen sowie biologischen

Faktoren zugeordnet ²². Eine weitere, durchaus nachvollziehbare Methode unterscheidet potenziell beeinflussbare sowie nicht beeinflussbare Faktoren ⁵⁶.

In Fehlstellung verheilte (*mal-union*) und verzögert heilende (*delayed-union*) Frakturen werden von ausbleibender Frakturheilung (*non-union*) bzw. Bildung sog. Pseudarthrosen abgegrenzt. Die weiterhin uneinheitlichen Definitionen von *non-union* bzw. Pseudarthrose muss bei der Bewertung von Studienergebnissen Beachtung finden. In Deutschland wird das Fehlen einer knöchernen Heilung in langen Röhrenknochen über einen Zeitraum von 4-6 Monaten als verzögerte Frakturheilung betrachtet, während das Ausbleiben einer knöchernen Konsolidierung nach 6 Monaten als Pseudarthrose definiert wird ⁵⁷.

Nach der Definition der US-amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) kann eine Fraktur, die 9 Monate nach der Verletzung noch nicht verheilt ist oder bei der in den vorangegangenen drei Monaten keine Konsolidierung stattgefunden hat, als *non-union* eingestuft werden. Die AO definiert in diesem Zusammenhang *non-union* und Pseudarthrosen unabhängig von zeitlichen Gesichtspunkten. Während die Frakturheilung bei einer *non-union* Fraktur unterbrochen ist und ohne chirurgischen Eingriff nicht wieder einsetzen wird, ist die Pseudarthrose eine bewegliche *non-union* Situation, bei der die Knochenenden sklerotisch verändert sind und das dazwischenliegende Weichteilgewebe eine synoviale Gelenkfläche bildet ²².

Im Unterkiefer sprechen verschiedene Autoren von einer verzögerten oder ausbleibenden Frakturheilung, wenn innerhalb von 8 Wochen nach einem Trauma keine Heilung der Fraktur auftritt ^{58,59}. Nach Einschätzung von Mathog und Boies liegen der beeinträchtigten Frakturheilung unterschiedliche Faktoren zugrunde: 1.) inadäquate Immobilisation, insuffiziente Reposition, schlechte vaskuläre Versorgung, Infektionen und metabolisches Defizit ⁵⁸. Der häufigste Grund für eine unzureichende Heilung bei auftretender *non-union* im Knochen ist die mangelnde Revaskularisierung und damit Angiogenese im Frakturbereich ⁶⁰. Während für lange Röhrenknochen bereits etablierte Klassifikationen für *non-union*-Frakturen existieren, fehlen solche bisher für den Unterkieferknochen ⁶¹.

Unterschiedliche retrospektive Studien aus dem letzten Jahrhundert berichten in diesem Zusammenhang von einer Rate an *non-union* bzw. Pseudarthrosen von Unterkieferfrakturen zwischen 0,8–3,2 %. Hier waren vor allem die Regionen Angulus und Corpus am häufigsten betroffen ⁶²⁻⁶⁵.

Neben *non-union* und Pseudarthrosen gehören Wundinfektionen und Osteomyelitiden zu den häufigsten Komplikationen⁵³. Das Risiko variiert jedoch je nach Patientenpopulation und den zugehörigen Studienein- und -ausschlusskriterien^{64,66-69}.

In einer kürzlich veröffentlichten Meta-Analyse zur postoperativen Wundinfektion nach ORIF von Unterkieferfrakturen wird eine Prävalenz von ca. 4,2 % mit erheblicher Heterogenität zwischen unterschiedlichen Regionen der Welt berichtet⁷⁰.

Postoperative Infektionen können durch unterschiedliche Faktoren hervorgerufen bzw. begünstigt werden. Die Mundhöhle weist neben dem Darmsystem das zweitgrößte Mikrobiom auf, welches aus mehreren hundert unterschiedlichen Bakterienarten, Pilzen und Protozoen gebildet wird⁷¹. Bei der enoralen Frakturversorgung mittels Osteosynthese der Unterkieferfraktur kommt es unweigerlich zu einer Kontamination des eingebrachten Osteosynthesematerials. Liegt nun eine instabile Frakturversorgung vor, kommt es zu einer erhöhten Beweglichkeit der Frakturfragmente, wodurch die lokale Durchblutung sowie konsekutiv die Knochenheilung kompromittiert wird. Die Beeinträchtigung/ Störung der Revaskularisierung führt in der Folge zur Devitalisierung des Knochens. Die Anwesenheit von Mikroorganismen führt dann zur Infektion der Fraktur⁵⁵. Avitale sowie apikal beherrschte Zähne im Bruchspalt stellen einen weiteren Infektfokus dar, sofern diese nicht bereits im Rahmen der Frakturversorgung saniert werden.

Zu den Gründen für eine in Fehlstellung verheilte Fraktur gehören eine fehlerhafte anatomische Reposition der knöchernen Frakturfragmente, Fehlpositionierung oder falsche Auswahl des Osteosynthesematerials und damit eine insuffiziente Fixierung/ Ruhigstellung der Frakturfragmente. Aufgrund der hohen Sensibilität der Zähne, welche durch Mechanorezeptoren im Desmodont vermittelt wird, können sich schon kleinste Veränderungen im Zahn-Zahnkontakt als Okklusionsstörung/ Malokklusion bemerkbar machen⁷². Neben der eigentlichen anatomisch korrekt durchzuführenden Reposition der Frakturfragmente nimmt die Sicherung der Okklusion vor der Fixierung mittels Platten- und/ oder Schraubenosteosynthese eine entscheidende Rolle ein. Konventionelle Osteosynthesematerialien müssen zudem auf die jeweiligen anatomischen Verhältnisse unter Berücksichtigung ihrer Rigidität angepasst bzw. individualisiert und entsprechend fixiert werden (*locking vs. non-locking*). Die Auswahl des falschen Osteosynthesematerials sowie eine fehlerhafte Adaptierung kann sowohl die Ruhigstellung negativ beeinflussen als auch eine initial korrekt reponierte Fraktur sekundär dislozieren.

Die Therapie von *non-union* bzw. Pseudarthrosen nach Unterkieferfrakturversorgung stellt sowohl für Patientinnen und Patienten als auch für das Gesundheitssystem eine Belastung dar. Lee et al. berechneten, dass durch die Therapie dieser Komplikationen Mehrkosten von 32,6 % im Vergleich zu den Therapiekosten isolierter Unterkieferfrakturen entstehen ⁷³.

Knöcherne Defekte nach Resektionen von osteomyelitisch veränderten Knochen oder Pseudarthrosen, aber auch bestehende Defektfrakturen sollten im besten Fall knöchern rekonstruiert werden. Zu den gängigen rekonstruktiven Verfahren zählen avaskuläre Knochentransplantate, welche intraoral (retromolar) oder extraoral (Beckenkamm) entnommen werden aber auch vaskuläre Transplantate (Fibula, Becken, Scapula), welche mikrovaskulär anastomosiert eingebracht werden ⁷⁴⁻⁷⁶. Neue Planungs- und Herstellungsverfahren haben die Therapie dieser autologen Knochentransplantation durch die Verwendung von sog. Resektions- und Bohrschablonen aber auch durch die Fixierung mittels patientenspezifischer Osteosyntheseplatten/ Implantate deutlich vereinfacht aber auch qualitativ verbessert und gehören mittlerweile zum alltäglichen Standard ⁷⁷.

In Abhängigkeit von der anatomischen Region und dem Ausmaß der Knochenentnahme/ -transplantation werden unterschiedliche Komplikationsraten vor allem im Zusammenhang mit sog. Hebedefektmorbiditäten und Knochenresorptionen beschrieben. Mögliche modernere Alternativen stellen Knochenersatzmaterialien dar, die eine autologe Knochentransplantation langfristig ersetzen sollen und Gegenstand aktueller Forschung sind. Besonders vielversprechende Ansätze zielen auf die Verwendung von resorbierbaren Knochenersatzmaterialien ab, welche zum einen über die Zeit abgebaut werden und zum anderen durch nachwachsenden Knochen ersetzt werden sollen ⁷⁸.

Vor diesem Hintergrund sollen in dieser Arbeit verschiedene Aspekte in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Unterkieferfrakturen sowie deren Komplikationen näher untersucht und erläutert werden. Hierzu gehört die Datenanalyse von Unterkieferfrakturpatienten und -patientinnen mit schweren Begleitverletzungen, die eine interdisziplinäre Behandlungsstrategie erfordern. Im Weiteren sollen Ergebnisse zum geschlechterspezifischen Einfluss auf postoperative Komplikationen erläutert sowie moderne Ansätze der virtuellen Frakturposition und präoperativen Planung beschrieben werden. Darüber hinaus werden Gründe für mögliche Revisionseingriffe bei beeinträchtigter Frakturheilung definiert und diskutiert.

Auf Basis von Untersuchungen zur Knochenheilung nach unterkieferverlagernden Eingriffen sollen Rückschlüsse auf die Knochenheilung nach Unterkieferfrakturen gezogen und

Risikofaktoren für eine beeinträchtigte Heilung des Unterkiefers identifiziert werden, um die Qualität der Versorgung zukünftig zu verbessern. Abschließend werden Daten zur Verwendung von Knochenersatzmaterialien bei knöchernen Substanzdefekten vorgestellt, um einen gesamten Überblick über prä- und postoperative Aspekte in der Therapie von Unterkieferfrakturen zu erhalten.

2. Ergebnisse eigener Arbeiten

2.1 Häufigkeit und Management von Gesichtsschädelfrakturen – eine MKG-chirurgische Einschätzung

Frequency and management of complex facial fractures - an oral and maxillofacial surgical assessment.

Voss J.O., Thieme N., Märdian S., Doll C., Hartwig S., Heiland M., Raguse J.D., Adolphs N. Unfallchirurg. 2019 Sep;122(9):711-718.

<https://doi.org/10.1007/s00113-019-0618-8>

Die Behandlung von einfachen wie auch komplexen Frakturen des Viscerocraniums ist ein integraler Bestandteil des mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Behandlungsspektrums. Während einfache Frakturmuster häufig durch isolierte Traumata hervorgerufen werden, liegen bei komplexen Mehretagenfrakturen des Viscerocraniums ausgeprägte Krafteinwirkungen auf den Körper zugrunde. Bei diesen schweren Verletzungsmustern sind oftmals mehrere Körperregionen gleichzeitig betroffen, sodass hier individuelle und interdisziplinäre Behandlungsansätze erforderlich werden, die die Infrastruktur eines überregionalen Traumazentrums erfordern.

Hintergrund dieser Studie war es, die Häufigkeit und das Management von Patientinnen und Patienten mit komplexen Gesichtsfrakturen unter Berücksichtigung von Begleitverletzungen an einem universitären Level I Traumazentrum in Berlin zu analysieren.

Hierfür wurde eine retrospektive Analyse von Patientinnen und Patienten mit komplexen Gesichtsfrakturen durchgeführt, die in den Jahren 2009–2015 in der chirurgischen Notaufnahme der Charité - Universitätsmedizin, Campus Virchow-Klinikum aufgenommen wurden. Die Auswahl geeigneter Patientenfälle erfolgte auf der Grundlage der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - ICD*) auf Basis von elektronischen Patientendaten. Eingeschlossen wurden nur Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Kombination aus Unterkiefer- und Mittelgesichtsfraktur (Zweietagenfraktur) aufwiesen. Neben der Ätiologie und dem Frakturmuster des Viscerocraniums wurden schwere Begleitverletzungen auf der Grundlage des Schweregrades

der Verletzungen (*Injury Severity Scores* - ISS) bewertet sowie die Therapie und die Dauer des Krankenhausaufenthalts erfasst.

Während des 7-jährigen Studienzeitraums wurden 3382 Patientinnen und Patienten mit Gesichtsfrakturen identifiziert. Davon wiesen 128 Patientinnen und Patienten (3,78 %) komplexe Frakturen des Viscerocraniums mit einer Kombination aus Unterkiefer- und Mittelgesichtsfraktur auf. Während die Mehrheit dieser Patientinnen und Patienten (n = 92) weniger schwere Begleitverletzungen ($ISS \leq 16$) aufwiesen, zeigten 36 Patientinnen und Patienten schwere Begleitverletzungen ($ISS > 16$). Wesentlich seltener konnte ein sog. panfaziales Frakturmuster nachgewiesen werden, bei dem alle drei Etagen des Gesichtsschädels frakturiert waren (Unterkiefer, Mittelgesicht und Frontobasis; 0,47 %). Dieses Frakturmuster wurde bei 16 Patientinnen und Patienten festgestellt, von denen 10 als Polytrauma eingestuft wurden ($ISS > 16$).

Zusammenfassend lag das Auftreten komplexer Frakturen des Viscerocraniums bei knapp 4 %. Schwere lebensbedrohliche Begleitverletzungen wies dabei mehr als jede/r vierte Patient/in auf. Vor allem Patientinnen und Patienten mit einem panfazialen Frakturmuster sind häufig polytraumatisiert und erfordern ein interdisziplinäres Behandlungsmanagement mit spezialisierter Infrastruktur in überregionalen Traumazentren.

2.2 Computertomographie-basierte virtuelle Frakturpositionstechniken doppelter Unterkieferfrakturen

Computed tomography-based virtual fracture reduction techniques in bimaxillary fractures.

Voss J.O.*, Varjas V.*, Raguse J.D., Thieme N., Richards R.G., Kamer L.

Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, February 2016; 44(2):177-85

<https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.11.010>

* geteilte Erstautorenschaft

Unterkieferfrakturen gehören zu den häufigsten Frakturen des Viscerocraniums. In etwa 40–50 % der Fälle treten Unterkieferfrakturen an mehreren Lokalisationen gleichzeitig auf. Aufgrund anatomischer Besonderheiten und der Art der einwirkenden Kräfte kommt es bei Mehrfachfrakturen des Unterkiefers zu typischen anatomischen Verteilungsmustern. Während weniger komplexe Frakturmuster von z.B. Corpus- oder Angulusfrakturen einfach zu therapieren sind, stellen vor allem komplexere Frakturmuster eine größere Herausforderung an die Behandlung dar.

Neue Therapieansätze verfolgen die Anwendung virtueller Planungskonzepte, um eine Verbesserung der Frakturversorgung zu erreichen. Die computergestützte präoperative Planung (CAPP) basiert in der Regel auf sog. *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM)-Datensätzen, welche durch die Computertomographie (CT) oder die digitale Volumetomographie (DVT) generiert werden. Während sich die CAPP in der elektiven kranio-maxillofazialen Chirurgie bereits etabliert hat, sind virtuelle Planungs- und Therapiekonzepte in der Frakturversorgung des Viscerocraniums noch nicht standardmäßig verfügbar bzw. etabliert.

Ziel dieser Studie war es, die CT-gestützte virtuelle Frakturposition als elementaren Bestandteil der CAPP bei Patientinnen und Patienten mit doppelten Unterkieferfrakturen zu untersuchen. Hierfür wurden neun präoperative CT-Routineaufnahmen von Patientinnen und Patienten mit doppelten Unterkieferfrakturen verwendet. Die Bearbeitung der DICOM-Datensätze erfolgte in der Amira-Software, welche durch *Tool Command Language* (TCL)-Skripting und durch verschiedene in C++ geschriebene Module erweitert wurde. Basierend auf der neu entwickelten computergestützten Technik konnten somit unterschiedliche Teilschritte der virtuellen Frakturposition nacheinander realisiert werden. Hierzu gehörte: a) die 3D-

Modellierung des DICOM-Datensatzes, b) die virtuelle Separierung des Unterkiefers vom Schädel, c) die Identifizierung der einzelnen Frakturfragmente sowie d) die virtuelle Frakturposition der einzelnen Frakturfragmente.

Hierbei wurden zwei unterschiedliche neue Verfahren zur virtuellen Frakturposition entwickelt und anschließend auf ihre Umsetzbarkeit getestet:

a) die Zuordnung sog. korrespondierender anatomischer Landmarken unter Einhaltung/ Fixierung der Kapitulum-Kapitulum-Distanz sowie

b) die symmetriebasierte Spiegelung der nicht-frakturierten kontralateralen Seite auf Basis der anatomischen Referenz.

Die in dieser Studie entwickelten Techniken zur virtuellen Frakturposition konnten erfolgreich am virtuellen Frakturmodell getestet werden. Neben der virtuellen Frakturposition bietet das Verfahren erweiterte Planungsmöglichkeiten für die Konstruktion von zum Beispiel patientenspezifischen Osteosynthesematerialien oder die Herstellung individueller Frakturpositionswerkzeuge. Die virtuelle Planung und Frakturposition kann demnach bei komplexen Unterkieferfrakturen gerechtfertigt sein und prinzipiell als Ergänzung zur routinemäßigen präoperativen CT-Bewertung eingesetzt werden. Durch Weiterentwicklung dieser virtuellen Techniken ist perspektivisch auch die Übertragung auf weitere Frakturen des Viscerocraniums - wie zum Beispiel von komplizierten Mehretagen/ Panfazialen-Frakturen des Gesichtsschädels - langfristig denkbar.

2.3 Quantifizierung der Knochenheilung nach Unterkieferverlagerung durch bisagittale Spaltosteotomie in der Dysgnathiechirurgie

Quantifying bone healing after mandibular displacement in orthognathic surgery.

Voss J.O., Bolis R., Koerdt S., Doll C., Rubarth K., Duda G.N., Heiland M., Fischer H., Rendenbach C., Ebker T., Steffen C.

British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, September 2023, 1;51(7):20220131

<https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2023.10.012>

Eine beeinträchtigte Knochenheilung mit *delayed-* oder sogar *non-union* nach Unterkieferverlagerung durch die bisagittale Spaltosteotomie (BSSO) stellt ein Risiko für betroffene Patientinnen und Patienten in der Dysgnathiechirurgie dar. Aufgrund des insgesamt seltenen Auftretens dieser Komplikation gestaltet sich die Identifizierung zugrundeliegender Risikofaktoren schwierig. Darüber hinaus kann eine Diskrepanz zwischen klinischen und radiologischen Befunden die Identifizierung betroffener Patientinnen und Patienten weiter erschweren. Ziel dieser Studie war es, die Knochenheilung bzw. die Ossifikation nach der bisagittalen Spaltosteotomie mithilfe einer detaillierten volumetrischen Analyse genauer zu quantifizieren und potenzielle Risikofaktoren für eine möglicherweise gestörte Knochenheilung zu identifizieren.

Hierzu wurde die prozentuale Spaltvolumenveränderung nach BSSO anhand von zwei aufeinanderfolgenden postoperativen digitalen Volumetomographie-Messungen (*baseline* und *follow-up*) von Patientinnen und Patienten mit Dysgnathien ausgewertet. Dabei wurden der Osteotomiespalt der bukkalen sowie lingualen Kortikalis segmentiert und die Volumenveränderung im Verlauf bestimmt. Patientenmerkmale und Behandlungsparameter wurden in der Auswertung ebenfalls dokumentiert und Korrelations- und Regressionsanalysen unter Berücksichtigung entsprechender Variablen durchgeführt.

Insgesamt wurden 36 Patientinnen und Patienten (23 Männer und 13 Frauen) mit einem durchschnittlichen Alter von $33,28 \pm 11,86$ Jahren im Rahmen der monozentrischen prospektiven Studie eingeschlossen. Keine der eingeschlossenen Personen wies postoperativ klinische Beschwerden auf, die klinisch eine beeinträchtigte Knochenheilung vermuten ließen. Die anatomische Lokalisation des Osteotomiespalts (lingual versus bukkal) hatte einen signifikanten Einfluss auf die Volumenveränderung ($p < 0,01$). Das Alter der Patientinnen und Patienten zeigte einen Trend zur Signifikanz ($p = 0,06$). Weder die anfängliche

Osteotomiespaltbreite, das Geschlecht noch die Indikation für die Operation hatten einen Einfluss auf die knöchernen Heilung. Eine mögliche Erklärung für den Einfluss der anatomischen Lokalisation liegt in der operativen Umsetzung der BSSO. Hier wird zur Darstellung der bukkalen Kortikalis eine vestibuläre Schnittführung durchgeführt und das bukkale Periost im Rahmen der weiteren Präparation abpräpariert bzw. abgehoben während das lingual anliegende Periost nicht abgehoben wird und somit die ernährende sowie regenerative Funktionen des Periosts für den Knochen erhalten bleibt.

Ein Abheben des Periostes auf der bukkalen Kortikalis könnte demnach mit einer beeinträchtigten Knochenheilung im Zusammenhang stehen, was die Bedeutung der ernährenden Funktion des Periostes für den Knochen unterstreicht. Zusammenfassend identifiziert die Studie ein höheres Operationsalter sowie die bukkale Seite der Osteotomie als unabhängige Risikofaktoren für eine beeinträchtigte Knochenheilung nach BSSO.

2.4 Das Risiko einer Osteomyelitis nach einer Unterkieferfraktur ist bei Männern doppelt so hoch wie bei Frauen: Eine Analyse von über 300.000 Patientinnen und Patienten.

The risk of osteomyelitis after mandibular fracture is doubled in men versus women: analysis of 300,000 patients.

Voss J.O., Heiland M., Preissner R., Preissner S.

Scientific Reports, November 2023 Nov; 27;13(1):20871

<https://doi.org/10.1038/s41598-023-48235-w>

Postoperative Beeinträchtigungen nach der Behandlung von Kieferfrakturen variieren von lokalen Wundinfektionen bis hin zu schweren Komplikationen wie Osteomyelitis und gestörter bzw. verzögerter Frakturheilung. Mehrere Risikofaktoren wurden mit der Entwicklung von Komplikationen in der Frakturheilung in Verbindung gebracht, darunter die Lokalisation und Art der Fraktur, die Behandlungsmethode, der Substanzmissbrauch durch Patientinnen und Patienten sowie der Zeitraum bis zur Frakturversorgung. Es gibt jedoch bisher nur begrenzte Erkenntnisse bezüglich einer geschlechtsspezifischen Beeinflussung dieser Komplikationen.

In dieser Studie wurden auf Basis von *real-world* Daten mehr als 300.000 weibliche und männliche Patienten mit Unterkieferfrakturen in zwei Kohorten untersucht. Nach Angleichung von verschiedenen Störfaktoren wie Alter, Nikotin- und Alkoholabhängigkeit, Mangelernährung, Übergewicht, Anämie, Diabetes, Osteoporose und Vitamin-D-Mangel wurden die zwei Patientenkohorten verglichen, die anhand von *Propensity-Score-Matching* hinsichtlich des Outcomes Osteomyelitis, Pseudoarthrose und Wunddehiszenz innerhalb eines Jahres nach der Fraktur übereinstimmten. Hier konnte ein signifikant höheres Risiko für männliche Patienten (0,011) hinsichtlich des Auftretens einer Osteomyelitis (Odds Ratio [OR] [95 % Konfidenzintervall]: 0,621 [0,563; 0,686]) und einer Wunddehiszenz (0,009; OR [95 % Konfidenzintervall]: 0,703 [0,632; 0,782]) nachgewiesen werden.

Überraschenderweise veränderte die Angleichung der erwarteten Störfaktoren die Ergebnisse nicht wesentlich. Das Geschlecht spielt eine entscheidende Rolle bei der Bestimmung der Risikostratifizierung für die postoperative Osteomyelitis und Wunddehiszenz nach Berücksichtigung weiterer potenzieller Störfaktoren. Wodurch das höhere Risiko für männliche Patienten zu erklären ist, wurde in dieser Studie nicht untersucht. Weitere Forschung ist

erforderlich, um die zugrundeliegenden Mechanismen zu verstehen und geschlechtsspezifische Strategien zur Vorbeugung dieser Komplikationen zu entwickeln.

2.5 Prädiktoren für eine gestörte Knochenheilung und die Notwendigkeit einer Revisionsoperation nach Unterkieferfrakturen

Revision surgery with refixation after mandibular fractures.

Steffen C., Welter M., Fischer H., Goedecke M., Doll C., Koerdt S., Kreutzer K., Heiland M., Rendenbach C., **Voss J.O.**

Craniomaxillofacial Trauma & Reconstruction, 2023; 0 (0)

<https://doi.org/10.1177/19433875231179318>

Neben patientenspezifischen Faktoren wie Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme sowie Drogen-/ Substanzabusus, spielt die Suffizienz der Frakturversorgung eine entscheidende Rolle für eine erfolgreiche Therapie. Bei einer beeinträchtigten Knochenheilung kommt es zu einer verzögerten Ossifikation des Bruchspalts, welche im schlimmsten Fall zum Ausbleiben einer suffizienten Verknöcherung bis hin zur Ausbildung einer Pseudarthrose führt. Die Notwendigkeit einer Revisionsoperation nach Unterkieferfraktur ist hierbei ein Indikator für schwere postoperative Komplikationen mit beeinträchtigter Knochenheilung. Detaillierte Informationen bzw. Forschungsergebnisse, wann diese Art der Revisionsoperation durchgeführt werden sollte und welche Indikationen hierfür vorliegen müssen, fehlen zum gegenwärtigen Zeitpunkt.

Ziel dieser Studie war es, Risikofaktoren für eine Reosteosynthese nach Unterkieferfrakturen zu definieren und Lösungen für den Umgang mit Komplikationen bzw. entsprechenden Risikofaktoren zu beschreiben. Hierfür wurden in einer retrospektiven monozentrischen Studie Patientinnen und Patienten mit Revisionsoperationen und Reosteosynthese nach offener Reposition und interner Fixation von Unterkieferfrakturen zwischen April 2017 und Dezember 2021 analysiert und patienten- und therapiespezifische Informationen sowie postoperative Komplikationen ausgewertet. Die Qualität der initialen Fraktur- bzw. Osteosyntheseversorgung wurde von sechs Fachärzten individuell bewertet und die Interobserver-Übereinstimmung mit dem Fleiss' Kappa Test analysiert.

Insgesamt wurden 630 Patientinnen und Patienten im o.g. Zeitraum mit einer Fraktur des Unterkiefers durch ORIF behandelt und retrospektiv in die Auswertung eingeschlossen. Revisionsoperationen mit Reosteosynthese betrafen insgesamt 17 Patientinnen und Patienten (14 männlich und 3 weiblich) mit einem Durchschnittsalter von 43,3 (\pm 15,5) Jahren und einer Gesamtrevisionsrate von 2,7 %. Komplikationen im Bereich des Unterkieferkörpers, -winkels

oder der -symphyse führten in allen Fällen zur Reosteosynthese. Unterkieferfrakturen, welche den Ramus mandibulae, den Proc. condylaris und/ oder das Kapitulum mandibulae betrafen, mussten nicht revidiert werden. Hauptindikationen für die Reosteosynthese waren Osteomyelitiden (52,9 %) oder Pseudarthrosen/ *non-union* (41,2 %). Assoziierte Risikofaktoren waren medikamentöse Immunsuppression, lokale Infektionen oder Substanzmissbrauch (Nikotin, Alkohol oder andere Drogen). Sechs Patientinnen und Patienten (35,3 %) wiesen jedoch keine dieser Risikofaktoren auf. Auf der Grundlage der Facharzteinschätzung wurde jedoch bei vier dieser Patientinnen und Patienten (23,5 bzw. 66,7 %) die Frakturversorgung unter Berücksichtigung der AO-Prinzipien als insuffizient bewertet; bei zwei Patienten (5,9 bzw. 16,7 %) lag eine als kritisch bewertete Versorgung vor. Die Interobserver-Reliabilität der Bewertungen der Behandlungsqualität betrug 0,239.

Die perioperative Behandlung sowie die Frakturversorgung von Patientinnen und Patienten mit Unterkieferfrakturen sollte an das individuelle Risikoprofil adaptiert werden. Abweichungen von den Grundsätzen der Frakturversorgung gängiger Leitlinien können auch bei Patientinnen und Patienten ohne Risikofaktoren ein unabhängiger Risikofaktor für ein Behandlungsversagen sein. Die aktuellen Behandlungsrichtlinien sollten daher im Hinblick auf zusätzliche Behandlungsstrategien für Patientinnen und Patienten mit spezifischen Risikofaktoren neu bewertet werden.

2.6 Behandlungsmöglichkeiten ausgedehnter knöcherner Schädelkalottendefekte in Schafen - Vergleich verschiedener Knochenersatzmaterialien

Treatment options for critical size defects - comparison of different materials in a calvaria split model in sheep

Voss J.O., Kasselmann S., Koerdt S., Rendenbach C., Fischer H., Jöhrens K., Czabanka M., Schmidt-Bleek K., Duda G.N., Heiland M., Raguse J.D.

Biomaterials Advances, May 2022, 136:212788.

<https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2022.212788>

Kommt es nach einer Unterkieferfrakturbehandlung zu einer gestörten Knochenheilung besteht die Gefahr einer ausbleibenden Frakturheilung (non-union), welche mit der Entstehung von knöchernen Substanzdefekten einhergehen kann. Diese Kieferdefekte erfordern oft eine autologe Knochentransplantation zur Überbrückung des Defektes. Eine Alternative zur Transplantation stellt die Verwendung von alloplastischen Knochenersatzmaterialien dar, welche unterschiedliche materialspezifische Vor- und Nachteile aufweisen. Zur Evaluation derartiger Knochenersatzmaterialien ist das Kalottendefektmodell im Schaf etabliert.

Im Vergleich zu Festkörperimplantaten weisen poröse Implantatgerüste osteokonduktive Eigenschaften auf, die das Einwachsen von Knochen ermöglichen bzw. sogar unterstützen. Durch die Verwendung resorbierbarer Materialien sollen zum einen eine bessere Osseointegration erreicht aber auch langfristige Abstoßungs- und Fremdkörperreaktionen minimiert werden.

In dieser Studie wurden unterschiedliche Knochenersatzmaterialien zur Therapie knöcherner Substanzdefekt an der Schädelkalotte in Schafen eingesetzt. In einem Defektmodell für ossäre Substanzdefekte kritischer Größe (sog. *critical size defects*) wurden bei 24 erwachsenen weiblichen Schwarzkopfschafen bilaterale $20 \times 20 \times 5$ mm große Kraniektomien durchgeführt. Die Knochendefekte wurden randomisiert einem von fünf verschiedenen Knochenersatzmaterialien (*bone replacement material* - BRM) zugewiesen: (1) Titangerüst, (2) resorbierbares Polylactid-Calciumcarbonat-Polymer (PDLLA/CC), (3) Polyethylengerüst Nr. 1 (UHMW-PE mit 0,71 mm mittlere Porengröße) oder (4) Polyethylengerüst Nr. 2 (UHMW-PE mit 0,515 mm mittlere Porengröße) sowie (5) Knochenzementblock aus Polymethylmethacrylat (PMMA). Leerkontrollen dienten als Negativkontrolle. Zur Bewertung des dynamischen Knochenwachstums über die Zeit wurden drei verschiedene Fluorochrome zu verschiedenen

Zeitpunkten verabreicht. Postoperativ erfolgte nach 3, 6 und 12 Monaten die Finalisierung der Versuchstiere und die Analyse der Knochenersatzmaterialien/ Implantate sowie des umgebenden Knochens mittels Mikro-CT und Histomorphometrie.

Durch die ausbleibende Knochenheilung in den Kontrollgruppen konnte das Defektmodell an der Schädelkalotte von Schafen mit kritischem Knochendefekt bestätigt werden. Die Knochenneubildung *in vivo* war in den Knochenersatzmaterialien 1–4 nach 12 Monaten mittels mikro-CT und histomorphometrischer Analyse nachweisbar. Der PMMA-Block wies keine eindeutige Interkonnektivität zwischen den Poren auf, sodass hier kein Einwachsen des Knochens in die PMMA-Struktur nachgewiesen werden konnte. Das Maximum der Knochenbildung wurde in der 12-Monats-Gruppe für Titan und PDLLA/CC festgestellt. Die Knochenbildung in PDLLA/CC nahm zwischen 6 und 12 Monaten rasch zu, da das PDLLA/CC erst im Verlauf resorbiert und durch Knochen ersetzt wurde. Der Kontakt zwischen Knochen und Knochenersatzmaterial beeinflusste insgesamt die Knochenbildung innerhalb des BRM. Bei leeren Kontrollen fand die Knochenbildung nur im Bereich der Peripherie statt. Insgesamt konnte in allen porösen Knochenersatzmaterialien nach 12 Monaten eine Knochenintegration unterschiedlichen Ausmaßes nachgewiesen werden. Die Implantate aus Titan und PDLLA/CC zeigten dabei in der mikro-CT und histomorphometrischen Analyse die ausgeprägteste Osseointegration. PDLLA/CC-Implantate bauten sich im Laufe der Zeit ohne größere Rückstände ab. Insgesamt beeinflusste die Porengröße das Einwachsen von Knochen in die Polyethylenimplantate, was die Bedeutung der Porengröße in porösen Gerüststrukturen untermauert.

Die Ergebnisse dieser Studie verdeutlichen die vielversprechende Möglichkeit ossäre Defekte durch Knochenersatzmaterialien erfolgreich zu therapieren. Poröse Implantatstrukturen ermöglichen dabei das Einwachsen von Zellverbänden und Blutgefäßen, wodurch eine Einheit aus Knochen und Knochenersatzmaterial hervorgerufen werden kann. Während Titan als etabliertes Material bereits Anwendung findet, muss die Anwendbarkeit von resorbierbaren Materialien wie PDLLA/CC erst noch in weiteren Defektmodellen am Kiefer bestätigt werden.

3. Diskussion

Unterkieferfrakturen treten häufig mehrfach sowie in Kombination mit weiteren Frakturen des Gesichtsschädels auf¹². Darüber hinaus besteht das Risiko für Begleitverletzungen außerhalb des Gesichtsschädels⁷⁹. Gerade schwere Verletzungsmuster im Viscerocranium erhöhen das Risiko für schwere Begleitverletzungen und sollten zu einer Vorstellung entsprechender Patientinnen und Patienten in einem Haus der Maximalversorgung führen^{17,80,81}. Außerdem besteht die Gefahr von schweren Verletzungen des Gesichtsschädels bei polytraumatisierten Patientinnen und Patienten⁸². Häufig sind vor allem Verkehrsunfälle für diese schweren Verletzungsmuster verantwortlich⁸³.

3.1 Risiko für Begleitverletzungen bei Unterkieferfrakturen

Sogenannte Mehretagenfrakturen, die mehrere Ebenen des Gesichtsschädels betreffen und uneinheitlich in der Literatur auch als panfaziale Frakturen bezeichnet werden, weisen auf ein schweres Trauma des Kopfbereiches hin¹⁴. Zur Einordnung der Schwere von Verletzungen werden unterschiedliche Bewertungsskalen verwendet. Eine dieser Bewertungsskalen ist der *Injury Severity Index*, der auf Grundlage des jeweiligen Schweregrades der Einzelverletzung (*Abbreviated Injury Scale*, AIS) eine Beurteilung des Gesamtverletzungsgrades ermöglicht. Verletzte mit einem ISS > 16 werden dabei als schwerverletzt angesehen (sog. Polytrauma)⁸⁴. Die Auswertung von Patientendaten mit Mehretagenfrakturen des Viscerocraniums aus unserer Klinik zeigte, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten (71,8 %) einen ISS ≤ 16 aufwiesen. Jedoch hatten 28 % der Patientenfälle weitere schwere Verletzungen mit einem ISS > 16⁸⁵. Follmar et al. berichten in einer Auswertung von Patientinnen und Patienten mit panfazialen Frakturmuster vor allem von intrakraniellen Verletzungen und Blutungen gefolgt von abdominellen Organverletzungen sowie Pneumothoraces¹⁷. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine retrospektive Studie aus Chicago, Illinois, bei der ebenfalls Begleitverletzungen von Patientinnen und Patienten mit maxillofazialen Frakturmuster untersucht wurden. Hier konnten intrakranielle Blutungen in 43,7 % der Patientinnen und Patienten sowie pulmonale Verletzungen (31,1 %) am häufigsten nachgewiesen werden¹⁸. Auch in unserem Patientenkollektiv war die Häufigkeit von intrakraniellen Blutungen (ICB) - sowohl bei polytraumatisierten Patientinnen und Patienten (47,2 %) als auch bei Patientinnen und Patienten mit einem panfazialen Frakturmuster (43,8 %) - signifikant erhöht ($p < 0,001$)⁸⁵.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie zu spinalen Verletzungen im Zusammenhang mit facialem Trauma konnte anhand einer multivariaten Analyse nachweisen, dass unterschiedliche

unabhängige Risikofaktoren für das gemeinsame Auftreten von Gesichts- und Halswirbelsäulenverletzungen vorliegen, darunter Verletzungen des mittleren Gesichtsdrittels (OR = 1,11; p = 0,004) sowie zunehmende Schwere des Gesichtstraumas. Gesichtsverletzungen sowie Verletzungen der Halswirbelsäule traten dabei am häufigsten bei Motorrad- und Fahrradunfällen auf. ⁸⁶. Eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse hat in diesem Zusammenhang den schützenden Effekt von Helmen auf maxillofaziale Verletzungsmuster bei Radfahrerinnen und Radfahrern deutlich gemacht. Patientinnen und Patienten, die einen Helm trugen, erlitten bei Fahrradunfällen signifikant weniger Kiefer- und Gesichtsverletzungen im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne Helm (Odds Ratio 0,682) ⁸⁷. In weiteren Studien zu Gesichtsverletzungen im Zusammenhang mit Unfällen von Motorrädern, E-Scootern und E-Fahrrädern wurden ähnliche Ergebnisse berichtet, die den schützenden Effekt des Helmtragens belegen^{88,89}.

In einer weiteren retrospektiven Auswertung zur Vorhersagbarkeit der Sterblichkeit von Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Frakturmustern des Viscerocraniums konnte nachgewiesen werden, dass die Sterblichkeitsraten bei Verletzten mit schweren panfazialen Frakturen deutlich höher waren, als bei isolierten Frakturmustern von Gesichtsschädelknochen ⁹⁰. Lin et al. untersuchten die Bedeutung unterschiedlicher kategorisierter panfazialer Frakturen sowie des fazialen Verletzungsgrades (*Facial Injury Severity Score*, FISS), um Begleitverletzung vorhersagen zu können. Diese korrelierten signifikant mit verschiedenen Begleitverletzungen. Die Kombination aus panfazialem Frakturmuster und FISS ermöglichte eine bessere positive und negative Vorhersage von Begleitverletzungen und Komplikationen bei betroffenen Patientinnen und Patienten ⁹¹.

Insgesamt ist der Anteil von Patientinnen und Patienten mit schweren Frakturen des Gesichtsschädels zwar gering, jedoch sind diese oft mit schwerwiegenden Begleitverletzungen assoziiert. Deshalb spielt die Ersteinschätzung im präklinischen Umfeld, einschließlich der Auswahl eines geeigneten Krankenhauses, eine entscheidende Rolle und beeinflusst maßgeblich den weiteren Verlauf der Behandlung.

Die Therapie dieser mitunter komplexen Mehretagenfrakturen des Gesichtsschädels orientiert sich dabei an klaren Behandlungsstrategien wie dem *bottom-up- inside-out-* oder *top-down- outside-in-*Vorgehen. Maßgeblich ist in diesem Zusammenhang die Wiederherstellung der sog. Stützpfiler des Gesichtsschädels. Virtuelle präoperative Planungskonzepte können hier zum Frakturverständnis beitragen und die Reposition sowie anschließende Fixation präoperativ simulieren ⁹².

3.2 Stellenwert der virtuellen präoperativen Planung von Unterkieferfrakturen

Die computergestützte präoperative Planung operativer Eingriffe bzw. die virtuelle chirurgische Planung (*virtual surgical planning*, VSP) wird in der Kieferchirurgie primär zur Planung elektiver Eingriffe eingesetzt. Hierzu gehören vorrangig die Planung von Resektionen, Rekonstruktionen im Rahmen der Tumorchirurgie sowie die Simulation von Verlagerungen des Ober- und/ oder Unterkiefers im Rahmen der Dysgnathiechirurgie ^{77,93}. Die Anwendung der CAPP auf Behandlungsprozesse zielt darauf ab, die Genauigkeit, (Zeit-)Effizienz und Individualisierung von chirurgischen Interventionen zu verbessern. Neben der Verwendung optimaler Ausgangsdaten - z.B. hoher Datenqualität/ Bildauflösung der zugrundeliegenden Bildgebung - ist eine optimale Daten- bzw. Bildverarbeitung für das Ergebnis von entscheidender Bedeutung ⁹⁴. Bisher stellte der zeitaufwändige präoperative Planungsprozess einen begrenzenden Faktor für die Anwendung der CAPP in der Traumatologie dar, welcher zu Verzögerungen in der Behandlung entsprechender Patientinnen und Patienten führen kann.

Bei elektiven Eingriffen ist der Zeitfaktor eher von nachrangiger Bedeutung und der Operationstermin kann frei gewählt werden. Studien zum optimalen Zeitpunkt der Frakturversorgung von Unterkieferfrakturen verdeutlichen, dass es keinen klaren Zusammenhang zwischen einer verzögerten Frakturversorgung und dem individuellen Behandlungserfolg bzw. Komplikationen gibt ^{95,96}. Eine elektive Versorgung von Unterkieferfrakturen führte in weiteren Studien zu einem verkürzten Krankenhausaufenthalt im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die eine sofortige Frakturversorgung erhielten ^{97,98}.

Bisherige Meta-Analysen berichten von unterschiedlichen Vorteilen der virtuellen präoperativen Planung elektiver Eingriffe im Vergleich zu konventionellen Methoden wie zum Beispiel eine bessere Vorhersagekraft des Weichgewebes, eine verkürzte präinterventionelle Planungszeit bei der Dysgnathiechirurgie ^{99,100} sowie verkürzte Operationszeiten rekonstruktiver Eingriffe im Rahmen der Tumorchirurgie ^{77,101}.

Die Verwendung der CAPP von Unterkieferfrakturen zielt darauf ab, dem Operationsteam ein besseres Verständnis des Frakturmusters - insbesondere in komplexen Fraktursituationen - zu vermitteln. Das Ziel ist es, durch das verbesserte Verständnis der anatomischen Verhältnisse bzw. des zugrundeliegenden Frakturmusters spontane intraoperative Änderungen des Behandlungsplans sowie aufwändige Individualisierungen konventioneller Osteosynthesematerialien zu vermeiden. Diese könnten zu längeren Operationszeiten, unnötig aufwändigen Zugangswegen und erhöhter intraoperativen Strahlenexposition führen. Zudem

ermöglichen die Daten der CAPP die computerunterstützte Konstruktion und Fertigung (CAD/CAM-Verfahren) von patientenspezifischen Implantaten, Repositionsschablonen und Bohrguides.

Zur Durchführung der VSP stehen unterschiedliche Software-Anwendung zur Verfügung z.B. von Materialise Mimics (Materialise, Leuven, Belgien) ¹⁰². Das generelle Vorgehen der präoperativen Planung basiert vornehmlich auf einer präoperativen 3D-Bildgebung und beinhaltet verschiedene aufeinander aufbauende Schritte, die im Folgenden erläutert werden ^{103,104}:

1. **Segmentierung** des Unterkiefers
2. Erstellung einer anatomischen 3D-Rekonstruktion des frakturierten Knochens
3. **Segmentierung/ Identifikation** der Frakturfragmente
4. **Virtuelle Reposition** der Knochenfragmente und Analyse
5. Virtuelle Fixierung der Fragmente sowie Planung individueller CAD/CAM Implantate
6. Optionen zu Spannungs-/ Stressanalysen über z.B. Finite-Element-Analysen
7. Optionen zur intraoperativen Navigation
8. Analyse der Umsetzung der präoperativen Planung und der tatsächlichen Ausführung auf Basis postoperativer 3D-Bildgebung

Während die Schritte 1–5 bereits Anwendung finden sind die Schritte 6–8 noch nicht etabliert und Gegenstand aktueller Forschung.

Die Hauptschwierigkeit in den Segmentierungsschritten besteht darin, jedes einzelne der Fragmente eindeutig zu identifizieren. Diesbezüglich gibt es verschiedene Methoden zur Segmentierung von Knochen auf Basis der CT-Bildgebung. Hierzu gehören das sog. *thresholding*, das *region growing*, das *watershed* und Registrierungsmethoden unter Verwendung von Atlanten (Jiménez-Delgado et al., 2016). Beim sog. *thresholding* erfolgt die Abgrenzung unterschiedlicher Regionen auf Basis von Dichtewerten in der CT-Untersuchung. Aufgrund der möglichen Überlagerung einzelner Fragmente sowie der unterschiedlichen Dichte der Kortikalis und der Spongiosa ist dieser Schritt nur schwer vollständig zu automatisieren und erfordert häufig manuelle Benutzerinteraktionen mit entsprechenden Fachkenntnissen sowie mitunter weitere Nachbearbeitungsschritte ^{103,104}. Einen Vorteil weist hier der Unterkiefer mit einer relativ dicken Kortikalis auf, die eine Abgrenzung zu spongiösen Knochenfragmenten im Gegensatz zu anderen Knochen vereinfacht. Das *region growing* ist eine pixelbasierte Methode, die mit einem initialen Startpixel oder einer Region beginnt und dann iterativ benachbarte Pixel mit ähnlichen Intensitätswerten identifiziert. Bei der *watershed*

bzw. *Flussschneide-Methode* werden - in Anlehnung an das topografische Konzept eines Wassereinzugsgebiets - Regionen mit unterschiedlichen Intensitätsgradienten oder Grenzen getrennt.

Im Anschluss an die Segmentierung werden die einzelnen Schnitte zu einer 3D-Form rekonstruiert. Für die anschließenden Schritte ist es oft erforderlich, ein sog. Netz (*mesh*) – bestehend aus Punkten, Kanten und Flächen - zu generieren. Die beschriebenen Methoden sind oft in kommerziellen medizinischen Bildgebungssoftwarelösungen integriert, wie beispielsweise Materialise Mimics (Materialise, Leuven, Belgien), AMIRA (ThermoFisher, Berlin, Deutschland) oder SimpleWare (Synopsys, CA, USA).

Eine weitere Herausforderung ist die Segmentierung der einzelnen Frakturfragmente. In unserer Arbeit bereitete die Segmentierung elastisch deformierter Fraktursegmente einige Probleme, da wir initial einzelne Fragmente als starre Objekte interpretiert haben ohne Berücksichtigung elastischer Deformierungen. Die daraufhin etablierte benutzerfreundliche, semiautomatische Methode basierte auf der manuellen Positionierung von Landmarken. Darüber hinaus wurden weitere Ansätze von verschiedenen anderen Arbeitsgruppen präsentiert, auf die hier nicht näher eingegangen wird ¹⁰⁵⁻¹⁰⁸.

Nach erfolgreicher Segmentierung und Rekonstruktion eines 3D-Modells erfolgt die eigentliche virtuelle Frakturreposition. Diese kann ebenfalls durch unterschiedliche Verfahren umgesetzt werden. Eine häufige Methode basiert auf der manuellen Repositionierung der Knochenfragmente durch freihändige Translation und Rotation unter Einsatz der Computermaus ¹⁰⁹. Aufgrund der erforderlichen Fähigkeiten beim Bewegen von Fragmenten im dreidimensionalen Raum auf Grundlage von 2D-Bildgebungen ohne spezielle Hardware oder Virtual-Reality-Gerät sowie der erforderlichen räumlichen Vorstellungskraft ist ein entscheidender Nachteil dieses Ansatzes die Genauigkeit und die Zeit, die benötigt wird, um jedes einzelne Knochenfragment selbst neu auszurichten. Reine visuell-gestützte CAPP-Methoden haben hier die Herausforderung, dass komplexe 3D-Modelle auf einem zweidimensionalen Bildschirm visualisiert und interpretiert werden müssen. Eine mögliche Unterstützung stellt die Verwendung von haptischen Systemen dar. Hier erfährt der/die Anwender:in ergänzend zum visuellen Input ein haptisches Feedback ^{110,111}.

Weitere Ansätze berücksichtigen die Informationen der nicht-frakturierten kontralateralen Unterkieferseite, welche im symmetrie-basierten Spiegelverfahren auf die frakturierte Seite gelegt wird ^{112,113} sowie - wie hier berichtet - die Verwendung anatomisch korrespondierender Landmarken an den korrespondierenden Fraktursegmentflächen unter Einhaltung der

Kapitulum-Kapitulum-Distanz in Bezug zur Gelenkpfanne ¹¹³. Die Verwendung sog. *virtual reality* Methoden stellen in diesem Zusammenhang ebenfalls vielversprechende Lösungsansätze dar ¹¹⁴.

Ziel einer suffizienten Frakturposition sollte es sein, neben der korrekten anatoformen Ausrichtung der Frakturfragmente die habituelle Okklusion wieder herzustellen. Ein Problem bei der Auswertung von radiologischen Daten stellen sog. Artefakte dar, welche durch dentale Restaurationen oder Implantate hervorgerufen werden können ^{115,116}. Die praktische Umsetzung der Verwendung von Informationen okklusaler Zahnflächen im Ober- und Unterkiefer für die präoperative Reposition von Frakturen wird durch diese Störfaktoren erschwert. Eine Möglichkeit, diese Problematik teilweise zu umgehen, ist die Datenfusion einer 3D-Bildgebung und einem Intraoralscan. Ergebnisse hierzu liefert eine aktuelle Studie, welche ein Modell für die Reposition der Unterkieferfrakturfragmente basierend auf der (dentalen) Okklusion liefert ¹¹⁷.

Um das Problem der zeitaufwändigen Produktion und Lieferung durch externe Parteien zu umgehen, stellen sog. *in-house* Ansätze mögliche Alternativen dar. Nach Segmentierung des Unterkiefers sowie der Frakturfragmente erfolgt die virtuelle Frakturposition und die Erstellung eines 3D-gedruckten Unterkiefermodells. Anhand dieses Modells erfolgt das sog. *prebending* von Osteosyntheseplatten, welche in der Folge sterilisiert werden und im Rahmen des operativen Eingriffes Anwendung finden ^{34,102,118-120}.

Darüber hinaus zeigte die intraoperative Verwendung von Repositionshilfen auf Basis virtuell reponierter Unterkieferfrakturen in einer prospektiven Studie eine hohe Genauigkeit in Bezug auf präoperative und postoperative antero-posteriore sowie medio-laterale Messungen ¹²¹.

In einer 2021 veröffentlichten Studie von Zhao et al. wurden unterschiedliche Ansätze zur Therapie von komplexen Unterkieferfrakturen miteinander verglichen. Hier zeigte die Anwendung sog. 3D-digitalen-chirurgischen-Guides sowie präformierter Titanplatten Vorteile im postoperativen Outcome im Vergleich zur konventionellen Behandlung ohne präoperative Planung ¹⁰⁹. Ein anderer vielversprechender Ansatz basiert auf der Verwendung von sog. okklusalen CAD/CAM Splints, welche ebenfalls auf Basis der Informationen nach virtueller Frakturposition hergestellt werden ¹²². Insgesamt findet die CAPP nicht nur am Unterkiefer Anwendung, sondern auch an anderen Körperregionen wie z.B. Femur, Acetabulum oder Radius, Humerus und Tibia ¹²³⁻¹²⁷.

Trotz vorhandener Vorbehalte und aktuell noch nicht etablierter marktreifer Verfahren schlussfolgern die Autoren eines aktuellen Reviews „... dass die virtuelle Operationsplanung

(VSP) im Rahmen der Frakturversorgung durchaus umsetzbar ist und die klinischen Ergebnisse verbessert...“¹⁰⁴.

Langfristig scheint es nur eine Frage der Zeit zu sein, dass virtuelle Konzepte zur (halb-) automatischen Frakturerkennung sowie (halb-)automatischen Frakturreposition auf der Grundlage von präoperativer Bildgebung mit der fortschreitenden Entwicklung der künstlichen Intelligenz und sogenannter *Deep-Learning*-Algorithmen standardmäßig in den Behandlungsalltag integriert werden^{128,129}.

3.3 Knochenheilung am Unterkiefer und Risikofaktoren für postoperative Komplikationen

Postoperative Komplikationen reichen von lokaler Wundinfektion, Wunddehiszenz mit freiliegendem Knochen und Osteosynthesematerial bis hin zu schweren Infektionen/ Abszessformationen, Osteomyelitiden und beeinträchtigter Knochenheilung mit *non-union* und Pseudarthrosenbildung^{52,53,68}. Nach Auffassung der AO liegen einer postoperativen beeinträchtigten Knochenheilung vorwiegend mechanische oder biologische Faktoren zugrunde²². Als mechanische Faktoren werden fehlende sowie insuffiziente Fixation der Fraktur beschrieben sowie insuffiziente Ruhigstellung bei konservativer Versorgung. Zu den biologischen Faktoren werden nach Auffassung der AO u.a. frakturspezifische Charakteristika (Frakturlokalisation und -typ, offene Fraktur, kompromittierte Knochenstruktur, Bruchspaltinfektionen, Weichgewebssituation etc.) sowie systemische Faktoren wie Vorerkrankungen, Malnutrition, Nikotin- und Alkoholabusus sowie Dauermedikation (Antikoagulation, Steroide) aber auch abgeschlossene Strahlentherapie gezählt²².

Mechanische Faktoren

Der Einfluss mechanischer Faktoren auf den Frakturheilungsprozess am Röhrenknochen konnte bereits früh nachgewiesen werden. Während eine rigide osteosynthetische Versorgung eine primäre Knochenheilung mit Bildung von unreifem Geflechtknochen zur Folge hat, resultiert eine semirigide Versorgung mit interfragmentärer Bewegung in der Bildung von sog. knorpeligem Kallusgewebe, welches im Verlauf umgebaut wird und ossifiziert¹³⁰. Hohe Belastungen im Frakturspalt durch insuffiziente osteosynthetische Versorgung führen zur Bildung von Bindegewebe im Frakturspalt¹³¹. Interessanterweise konnten Stone et al. bereits 1993 in einer retrospektiven Auswertung von Patientinnen und Patienten mit Unterkieferfrakturen einen Einfluss der Modalität der Frakturversorgung nachweisen. Hier

zeigten Frakturen, welche durch starre Osteosyntheseplatten (*load-bearing*) versorgt wurden deutlich geringere postoperative Komplikationen (Infektionen) im Vergleich zu einer weniger rigiden Versorgung mittels Drahtosteosynthese¹³². Als mögliche Gründe bzw. Einflussfaktoren wurden neben einem Bias in der Patientenauswahl auch die chirurgische Technik, Unterschiede in der Knochenheilung, Gesundheitszustand sowie eine mangelnde Patientenadhärenz diskutiert¹³². Zwar sind Drahtosteosynthesen zur Therapie von Unterkieferfrakturen heutzutage obsolet, dennoch sind die Ergebnisse im Kontext des Einflusses der Fraktursegmentbewegung interessant.

Zu den häufigsten Gründen für die Entwicklung einer Pseudarthrose werden demnach Frakturinstabilität (Mobilität), Infektion, inadäquate Frakturposition und -fixation und fehlender Kontakt zwischen den Fraktursegmenten beschrieben¹³³. Zu ähnlichen Ergebnissen führte unsere Studie (vgl. Kapitel 2.5). Hier erfolgte die Auswertung von verschiedenen Parametern bei Patientinnen und Patienten mit einer versorgten Unterkieferfraktur, bei denen im postoperativen Verlauf eine Revisionsoperation mit Refixation durchgeführt werden musste. Während in ca. 65 % der Patientinnen und Patienten „klassische Risikofaktoren“ wie Nikotin- und Alkoholabusus, Immunsuppression sowie Frakturinfektion nachgewiesen werden konnten, zeigten die übrigen Patientinnen und Patienten keine dieser Faktoren. Jedoch konnte in einem Teil dieser Patientinnen und Patienten eine insuffiziente Frakturversorgung als Risikofaktor nachgewiesen werden¹³⁴. Unsere Daten sind im Einklang mit einer Veröffentlichung von Mathog et al., die in einer retrospektiven Analyse von Unterkieferfrakturen als wesentliche Risikofaktoren für das Auftreten einer postoperativen *non-union* eine insuffiziente Frakturversorgung beschreiben⁶⁴. Eine unzureichende Repositionierung der Knochenfragmente sowie Fixierung und demnach Mobilität der Fraktursegmente konnte ebenfalls in Zusammenhang mit dem Auftreten postoperativer Osteomyelitiden gebracht werden¹³⁵.

Biologische und patientenspezifische Faktoren

Ein wesentlicher Aspekt für postoperative Komplikationen betrifft biologische bzw. patientenspezifische Faktoren. Eine Herangehensweise zur weiteren Unterteilung der patientenspezifischen Risikofaktoren besteht darin, diese in nicht-beeinflussbare und potenziell-beeinflussbare Faktoren zu untergliedern. Zu den theoretisch modifizierbaren Einflussgrößen gehören u.a. *non-compliance* und Substanzabusus (v.a. Nikotin, Alkohol und Drogen). Zu den nicht-modifizierbaren Faktoren werden zugrundeliegendes Frakturmuster,

Vorliegen einer infizierten Fraktur, Grunderkrankungen und Dauermedikationen, Geschlecht und Lebensalter gezählt.

Bezogen auf anatomische Faktoren weist der Kieferwinkel mit ca. 19 % die häufigste Gesamtkomplikationsrate sowie häufigste Rate an *non-union* nach Frakturversorgung auf ^{51,53,73,136}. Der Einfluss des zugrundeliegenden Frakturmusters - hier das Vorliegen mehrfragmentärer Frakturen bzw. der Schweregrad der Fraktur - konnte in mehreren retrospektiven Auswertungen sowie einer Fall-Kontroll-Studie als signifikanter Einflussfaktor nachgewiesen werden ^{54,64,137,138}. In einer retrospektiven Auswertung zu infizierten Unterkieferfrakturen zum Zeitpunkt der Ersttherapie konnte gezeigt werden, dass die Rate an postoperativen Komplikationen mit 31,7 % sehr hoch ist ¹³⁹. Interessanterweise wurden als häufigste Komplikation wiederkehrende Infektionen genannt (69,2 %). Insgesamt traten postoperative Komplikationen im Durchschnitt erst nach 30 Tagen auf, was die Notwendigkeit von längeren Kontrollen bei dieser Risikogruppe verdeutlicht.

Weitere Risikofaktoren, die mit langfristigen Komplikationen nach der Versorgung von z.B. Unterkieferfrakturen verbunden sind, gehören höheres Patientenalter, Nikotin-, Alkohol- und Drogenabusus ^{52,65,68,69,140}. In einer retrospektiven Auswertung zu Komplikationen nach Unterkieferfrakturen konnte in einer multivariaten Analyse verdeutlicht werden, dass Raucher fast fünfmal häufiger zusätzliche Operationen aufgrund von Komplikationen benötigten ¹⁴¹. Die Ergebnisse von Daar et al. konnten die Arbeit von Ahmed et al. bestätigen. Diese identifizierten in einer systematischen Literaturanalyse als häufigsten potenziell beeinflussbaren Faktor Nikotinabusus. Eine Meta-Analyse ergab hierzu, dass Tabakrauchen in drei Studien zu einem erhöhten Risiko für Komplikationen führte (Odds Ratio: 4,04–8,09) ⁵⁶.

Darüber hinaus konnten Pena et al. in einer Querschnittsstudie zu Patientinnen und Patienten mit isolierten Unterkieferfrakturen anhand von Daten aus der *Nationwide Inpatient Sample* Datenbank der USA zeigen, dass es eine statistisch signifikante Zunahme der Gesamtkosten im Rahmen der Frakturversorgung in Verbindung mit Drogenmissbrauch, Alkoholmissbrauch, psychischen Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und einem Alter über 40 Jahre gibt ¹⁴². Lee et al. analysierten die Assoziation zwischen Patientenalter und postoperativen Komplikationen nach ORIF von Unterkieferfrakturen und berichteten, dass ältere Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen aufwiesen, wobei die Wahrscheinlichkeit bestimmter Ergebnisse (u.a. Gesamtkomplikationsrate und verlängerter stationärer Aufenthalt) mit zunehmendem Alter stufenweise anstieg ¹⁴⁰.

Auch Christensen et al. konnten in einer retrospektiven Auswertung u.a. Depression und psychische Störungen als Risikofaktoren identifizieren, die eine statistische Signifikanz in ihrer Assoziation mit dem Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen zeigten. Darüber hinaus gehörten das Vorhandensein von medizinischen Begleiterkrankungen, *non-compliance*, Inhaftierung, zwischenmenschliche Gewalt als Verletzungsmechanismus, das Vorhandensein einer Fraktur an der linken Winkelregion und die Entfernung eines Zahns in der Frakturlinie ebenfalls zu den Risikofaktoren. In einer anschließenden multivariablen Analyse wiesen *non-compliance*, Depression, das Vorhandensein einer Fraktur an der linken Winkelregion und die Entfernung eines Zahns in der Frakturlinie weiterhin statistisch signifikante Assoziationen mit dem Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen auf ⁵¹.

Bisher gibt es wenige Informationen über einen geschlechtsspezifischen Einfluss auf die Entwicklung von postoperativen Komplikationen nach Unterkieferfrakturversorgung. Der Anteil männlicher Patienten mit postoperativen Komplikationen liegt bei etwa 80 %, was dem prozentualen Auftreten von Unterkieferfrakturen entspricht, welches ebenfalls bei etwa 80 % männlicher Patienten liegt ^{138,143}.

Lukosiunas et al. analysierten Daten von Patientinnen und Patienten, bei denen nach der Behandlung von Unterkieferfrakturen Osteomyelitiden auftraten, und verglichen die Hintergrundfaktoren für Komplikationen mit einer Kontrollgruppe. Dabei stellten sie fest, dass das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer Osteomyelitis hatte. Jedoch konnten das Vorliegen einer Immunschwäche, kariesbefallene Zähne am Frakturspalt, bewegliche Frakturknochen, Knochenfixierung später als 7 Tagen nach dem Trauma, intakte Zähne an der Frakturlinie, unzureichende Repositionierung und Fixierung nach 3-7 Tagen nach dem Trauma mit der Entwicklung einer Osteomyelitis in Verbindung gebracht werden ¹³⁵. Eine retrospektive Studie zu Osteomyelitiden an verschiedenen Knochen hingegen ergab, dass die Inzidenz bei Männern höher war als bei Frauen und mit dem Alter zunahm ($p < 0,001$). In dieser Studie wurden jedoch nur 19 % der Osteomyelitis-Fälle auf traumatische Ursachen zurückgeführt. Kraniofaziale Lokalisationen machten nur etwa 5 % aller anatomischen Lokalisationen in der Studie aus, was die Interpretation der Daten zur mandibulären Osteomyelitis weniger zuverlässig macht.

Vor diesem Hintergrund erfolgte die Durchführung der unter Kapitel 2.4 aufgeführten Studie auf Basis von *real-world* Daten, um den geschlechtsspezifischen Effekt auf die Entwicklung postoperativer Komplikationen (Wunddehiszenz, Osteomyelitis und Pseudarthrose) des Unterkiefers nach Frakturbehandlung zu bewerten. Hier konnten deutliche

geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich Alter, Alkohol- und Nikotinabhängigkeit, Diabetes mellitus, Mangelernährung, Übergewicht, Fettleibigkeit und Hyperalimentation, Osteoporose, Anämie und Vitamin-D-Mangel nachgewiesen werden. Nach der Durchführung eines sog. *propensity-score-matching* konnte ein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten hinsichtlich der Entwicklung einer postoperativen Wunddehiszenz und der Entwicklung einer Osteomyelitis festgestellt werden. Männliche Patienten hatten ein deutlich höheres Risiko sowohl für die Entwicklung einer Osteomyelitis als auch für eine Wunddehiszenz. Interessanterweise führte eine Analyse der einzelnen ICD-Subgruppen zu keinen nennenswerten Unterschieden hinsichtlich der entsprechenden odds-ratio ¹⁴⁴.

Eine mögliche Erklärung für das deutlich höhere Osteomyelitisrisiko bei männlichen Patienten könnte in den geschlechtsspezifischen Unterschieden der Knochenmorphologie liegen. Männer weisen im Allgemeinen eine größere Menge an kortikalem Knochen im Unterkiefer auf ¹⁴⁵, was zu einer verminderten Durchblutung des betroffenen Bereichs und damit zu einer beeinträchtigten Immunabwehr führen könnte. Ein weiterer interessanter Aspekt berücksichtigt die Ätiologie für Unterkieferfrakturen. In einer Studie zu offenen Unterkiefer- und Oberkieferfrakturen analysierten Canas et al. das Risiko für postoperative Infektionen in Abhängigkeit zur Ätiologie. Hier konnten die Autorinnen und Autoren zeigen, dass offene Frakturen des Unterkiefers und des Oberkiefers bei Opfern von Gewaltstraftaten mit einem höheren Infektionsrisiko verbunden sind im Vergleich zu Personen, die nicht Opfer von Gewalt wurden ¹⁴⁶. Aufschlussreich ist in diesem Zusammenhang eine retrospektive Auswertung von mehr als 13.000 Patienten aus den USA. Hier berichten Afrooz et al. über geschlechtsspezifische Unterschiede in der Ätiologie von Unterkieferfrakturen. Während bei Männern Unterkieferfrakturen am häufigsten durch Körperverletzungen verursacht wurden (49,1 %), erlitten Frauen am häufigsten Unterkieferfrakturen durch Verkehrsunfälle ⁷.

Studien zur chronischen Osteomyelitis haben die Invasion und das langanhaltende Vorhandensein von *Staphylococcus aureus* in den Kanälchen des lebenden kortikalen Knochens beschrieben ^{147,148}. Dies könnte als Mechanismus dienen, der eine anhaltende und chronische Infektion begünstigt und möglicherweise den Zugang von Immunzellen behindert ¹⁴⁹.

Die Frakturheilung ist nicht nur abhängig von systemischen Faktoren, sondern wird auch maßgeblich durch lokale Faktoren beeinflusst. Neben dem Frakturhämatom hat auch das Periost einen entscheidenden Einfluss auf die Heilung ^{150,151}. Im Rahmen unserer Studie zur

Knochenheilung nach BSSO-Eingriffen konnten wir einen Unterschied zwischen der Knochenheilung im Bereich der bukkalen und lingualen Kortikalis nachweisen ¹⁵². Eine naheliegende Erklärung hierfür bezieht sich auf den chirurgischen Ansatz des Eingriffs, bei dem das bukkale Periost abgelöst wird, um die erforderliche Osteotomie durchzuführen, wohingegen das linguale Periost während des Eingriffs am Knochen verbleibt. Auch bei der Behandlung von medianen, paramedianen und Corpus-Frakturen werden Osteosyntheseplatten vorwiegend an der bukkalen Kortikalis befestigt und somit das Periost lediglich bukkal abgelöst.

Malachuk und Kopchak berichteten über einen signifikanten Effekt einer verzögerten Frakturversorgung auf das Auftreten von Infektionen nach der Behandlung von Unterkieferfrakturen. Während die Infektionsraten niedrig waren, wenn die Behandlung innerhalb von 24 Stunden nach dem Trauma durchgeführt wurde (4,2 %), stieg die Infektionsrate nach dem 7. Tag des Traumas auf bis zu 54,9 % an ¹³⁶. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Lukosiunas et al. in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie. Hier war eine verzögerte Frakturversorgung (> 7 Tage) mit der Entstehung einer postoperativen Osteomyelitis assoziiert ¹³⁵. Lander et al. kamen in ihrer retrospektiven Auswertung zu widersprüchlichen Ergebnissen hinsichtlich des Einflusses der Behandlungsverzögerung und der Entstehung von Komplikationen. Die Wahrscheinlichkeit für eine *mal-union/ non-union* des Unterkiefers nach offener Reposition stieg allmählich mit der Behandlungsverzögerung bis zum sechsten und siebten Tag nach der Behandlung an (OR 1,84, 95 %-KI: 1,11–3,06). Interessanterweise wiesen Patientinnen und Patienten, die mehr als eine Woche nach dem Vorstellungsdatum operiert wurden - im Vergleich zu denen, die am Tag der Vorstellung operiert wurden - keine signifikant erhöhten Raten von *mal-union/ non-union* auf (OR 1,13, 95 %-KI: 0,57–2,24) ⁶⁵. In einer systematischen Literaturübersicht konnten die Autoren jedoch keinen Zusammenhang zwischen dem Einfluss einer frühzeitigen oder verzögerten Behandlung auf die Heilung von Unterkieferfrakturen nachweisen. Wichtig ist hier jedoch hervorzuheben, dass in dieser Studie Infektionen in der Frakturlinie und Fehlbiss als Komplikationen definiert wurden. Kritisch wurde hierbei angemerkt, dass klare zeitliche Definitionen für den optimalen Behandlungszeitraum fehlen und weitere Studien hierzu erforderlich sind ¹⁵³.

Im klinischen Alltag erfolgt beim Nachweis einer Unterkieferfraktur im zahntragenden Bereich häufig die Einleitung einer systemischen antibakteriellen Therapie. Dies lässt sich dadurch begründen, dass Unterkieferfrakturen in zahntragenden Bereich über das Parodontalligament mit der Mundhöhle in Kontakt kommen, was diese zu kontaminierten offenen Frakturen macht.

Präoperative Antibiotika haben sich als wirksam erwiesen, um die Anzahl der postoperativen Infektionen signifikant zu reduzieren ¹⁵⁴. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage der Sinnhaftigkeit einer peri- bzw. postoperativen antibakteriellen Therapie zur Vermeidung postoperativer Komplikationen. Systematische Literaturanalysen deuten darauf hin, dass die postoperativ-prolongierte prophylaktische antibakterielle Therapie bei Patientinnen und Patienten mit Frakturen des Viscerocraniums keinen Einfluss auf die Entwicklung von Wundinfektion hat ¹⁵⁵⁻¹⁵⁹.

Insgesamt verdeutlichen diese Studien, dass Faktoren wie Nikotinabusus, Patienten-Compliance, spezifische Frakturcharakteristika sowie insuffiziente Frakturversorgung einen erheblichen Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen von Unterkieferfrakturen haben können. Je nach Schweregrad der Komplikation kann eine Revisionsoperation mit erneuter osteosynthetischer Behandlung, hochdosierter antibakterieller Therapie und sogar Knochentransplantation erforderlich sein ¹⁶⁰ und zu einer finanziellen Mehrbelastung für das Gesundheitssystem führen ⁷³.

3.4 Therapiemöglichkeiten für die Versorgung von Non-Union, Pseudarthrosen und Unterkiefersegmentdefekten

Um die Heilung von Infektionen, *non-union* und Pseudarthrosen zu fördern, ist in allen Fällen eine absolut rigide Fixierung der Fraktur erforderlich. In Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Pathologie sollte avitales und/ oder infiziertes Knochengewebe im Rahmen einer Sequesterotomie entfernt und interfragmentäres Weichgewebe durch suffiziente Kürettage abgetragen werden. Je nach Ausmaß der Defektzone kann eine Transplantation von autogenem Knochen erforderlich werden.

Viele Daten zur Therapie ossärer Defekte basieren auf Tierversuchsstudien an sog. langen Röhrenknochen ¹⁶¹. Die Erkenntnisse solcher Studien können jedoch nicht eins-zu-eins auf die Behandlung von Unterkieferdefekten transferiert werden, da sich Röhrenknochen und der Unterkiefer hinsichtlich der Embryologie, der Morphologie, dem genetischen Profil sowie dem osteoimmunologischen Umfeld deutlich voneinander unterscheiden ¹⁶².

Im Embryo beginnt die Skeletogenese mit der Migration von Zellen aus der Neuralleiste und dem Mesoderm an den zukünftigen Ort des jeweiligen Knochens im Skelett. Die ektodermalen Zellen der Neuralleiste bilden die Schädel- und Gesichtsknochen während diejenigen aus dem Mesoderm das Gliedmaßenskelett und das axiale Skelett bilden ¹⁶³. Knochengewebe kann dabei auf zwei unterschiedliche Arten entstehen: desmal (membranäre oder *intramembranous bone formation*) oder chondral (kartilaginäre oder *enchondral bone formation*). Bei der desmalen Ossifikation entwickelt sich der Knochen direkt aus mesenchymalen Stammzellen des Stratum osteogenicum des Periostes, welche sich in der Folge in Osteoblasten differenzieren. Die meisten Knochen des Skeletts entstehen jedoch durch die chondrale Osteogenese, bei welcher erst ein Knorpelgerüst gebildet wird, welches im Verlauf verknöchert ⁴⁶.

Die Schädelkalotte weist morphologische und embryologische Ähnlichkeiten zu den Knochen des Viscerocraniums auf, da dieser wie auch die Knochen des Viscerocraniums über die desmale Ossifikation gebildet werden ¹⁶⁴.

Entsprechende Defekte der Schädelkalotte sowie deren Therapiemöglichkeiten liefern demnach wertvolle Hinweise für die Behandlung von Unterkieferdefekten. Während großflächige Schädelkalottendefekte im Rahmen der Kranioplastik durch die Verwendung alloplastischer Materialien wie z.B. Knochenzement gedeckt werden können ist dies keine etablierte Behandlungsmethode in der Mandibula. Dies ist durch die hohen Ansprüche an die Ästhetik und (mastikatorische) Funktion sowie dem Wunsch einer (langfristigen) dentalen Rehabilitation begründet. Die hier vorgestellte Studie basierte auf sog. *critical size defects* der

Schädelkalotte, welche durch unterschiedliche Knochenersatzmaterialien therapiert wurden ¹⁶⁵. *Critical size defects* werden als knöcherne Defekte bezeichnet, die auch über lange Zeit nicht eigenständig verknöchern ¹⁶⁶, wobei der zeitliche Umfang sowie die notwendige Defektgröße zwischen unterschiedlichen Tiermodellen differieren, sich darüber hinaus auch zwischen den unterschiedlichen Knochen unterscheiden und nicht eindeutig definiert sind ¹⁶⁷.

Grundsätzlich können bei der Behandlung von Knochendefekten im Bereich der Mandibula sowohl autologe Knochentransplantate als auch sog. Knochenersatzmaterialien verwendet werden. Hierzu gehören alloplastische, allogene und xenogene Materialien. Die Wahl der Therapiemethode hängt von verschiedenen Faktoren ab, wobei insbesondere die Größe des Defekts eine entscheidende Rolle spielt.

Zur Behandlung von *non-union* Frakturen des Unterkiefers wurden schon im letzten Jahrhundert autogene, freie avaskuläre Knochentransplantate aus dem Os ileum verwendet ¹⁶⁸. Kleinere Defekte, welche mit einer rigiden und damit lasttragenden Osteosyntheseplatte versorgt werden und eine knöcherne Defektzone von weniger als einem Zentimeter aufweisen, erfordern nicht zwingend eine knöcherne Transplantation ¹⁶⁹. Während Defekte von bis zu 5—6 cm durch avaskuläre Knochentransplantate (spongios, kortikospongios sowie kortikal) therapiert werden können, sind mikrovaskulär anastomosierte Knochentransplantate bei größeren Defekten erforderlich ¹⁷⁰. Bis heute gibt es jedoch keine klare Richtlinie dafür, ab welcher Größe ein avaskuläres oder ein vaskuläres Transplantat verwendet werden muss und mitunter stellen avaskuläre Transplantate auch bei knöchernen Defekten über 6 cm eine Behandlungsoption dar ¹⁷¹. Neben der eigentlichen knöchernen Defektgröße/-volumen spielt bei der Entscheidungsfindung der geeigneten Therapie auch das umliegende Weichgewebe eine wichtige Rolle. Ist eine weichgewebige Abdeckung der Defektzone nicht gewährleistet, kann auch bei kleineren knöchernen Defekten eine mikrovaskuläre Knochentransplantation erforderlich werden ¹⁶⁹.

Autologe Knochentransplantate weisen ideale strukturelle und histokompatible Eigenschaften für die Osseointegration auf und rufen im Gegensatz zur allogenen Transplantation keine Immunabstoßungsreaktion hervor. Als Donorregion stehen für avaskuläre Knochentransplantate neben intraoralen (z.B. retromandibulär) auch extraorale Regionen zur Verfügung (z.B. Schädelkalotte und Beckenkamm). Zur mikrovaskulären ossären Rekonstruktion des Unterkiefers wird am häufigsten der Fibulaknochen verwendet. Darüber hinaus stellen der Beckenknochen, die Scapula sowie nachrangig der radiale Unterarmknochen beliebte Alternativen dar ¹⁷². Neben der Wiederherstellung der Unterkieferkontinuität und somit der Form und Ästhetik wird mit der Rekonstruktion des Unterkiefers das Ziel der dentalen

Rehabilitation verfolgt. Studien zur Morphologie von Fibula- und Unterkieferknochen deuten auf ein vergleichbares Gefäßnetz und eine ähnliche Verteilung der Gefäßporosität in beiden Knochen hin ¹⁷³, wodurch eine gute Überlebensrate von Implantaten bei der Rekonstruktion des Unterkiefers mit freien Fibulatransplantaten erklärt werden kann ¹⁷⁴.

Obwohl die Techniken der autologen Knochentransplantation mittlerweile etablierte Methoden darstellen, weisen sie verschiedene Nachteile auf. Hierzu gehören die Hebedefektmorbidität, ein begrenzt zur Verfügung stehendes Knochenangebot sowie die Notwendigkeit eines zweiten Operationsfeldes ¹⁷⁵. Aufgrund dieser Nachteile richtet sich der Fokus auf die Entwicklung alternativer Behandlungsmethoden. Das Ziel besteht darin, eine optimale Rekonstruktion des Unterkiefers zu erreichen, die mit einer niedrigeren Patientenmortalität im Vergleich zu herkömmlichen, etablierten Methoden einhergeht. Die komplexe Geometrie und Biomechanik des Unterkiefers erschweren jedoch die Suche nach alternativen Knochenersatzverfahren für die mandibuläre Rekonstruktion.

Eine Alternative zur autologen Knochentransplantation im Rahmen der Rekonstruktion des Unterkiefers ist das sog. *transport-disc-distraction osteogenesis* (TDDO) Verfahren ¹⁷⁶. Das Verfahren der Distractionsosteogenese wurde bereits 1905 von Codivilla am Röhrenknochen beschrieben ¹⁷⁷ und ist seit den Arbeiten von Ilizarov aus dem letzten Jahrhundert bekannt, in welchen er den Spannungs-Stress-Effekt auf die Entstehung und das Wachstum von Geweben beschrieb ^{178,179}. Das Ziel besteht darin, die Integrität des Knochens mithilfe der Bewegung des ortsständigen Knochens wiederherzustellen. Die Distractionsosteogenese umfasst einen mehrstufigen Prozess, bei dem der Knochen nahe des Defekts osteotomiert wird. Der somit entstehende Spalt wird im Verlauf durch Kallusgewebe aufgefüllt (Latenzphase). Die nun einsetzende schrittweise Aufdehnung des Osteotomiespaltes, welche mithilfe von Distraktoren umgesetzt wird, führt dazu, dass das Kallusgewebe diesen nun sich vergrößernden Osteotomiespalt sukzessive ausfüllt (Transportphase). Nach Beendigung des Dehnungsprozesses erfolgt eine Konsolidierungsphase, in der sich durch die nun vorliegende Stabilisierung der Region der neu gebildete Knochen umbaut und kalzifiziert. Ein Vorteil dieser Methode ist, dass bei traumatologisch bedingten Unterkieferdefekten nicht zwangsläufig ein Weichgewebsdefizit vorliegt, welches mittels mikrovaskulärem Gewebettransfer therapiert werden sollte. Dennoch stellt die Distraction auch bei dem zusätzlichen Vorliegen von Weichgewebsdefekten wie bei Schuss- und Explosionsverletzungen eine vielversprechende Behandlungsoption dar ¹⁸⁰.

Die Verwendung von alloplastischen Implantaten zur Rekonstruktion des Unterkiefers ist Gegenstand aktueller Forschung ¹⁸¹. Ziel ist es, alloplastische Implantate so zu planen und

herzustellen, dass das Knochenwachstum an das Implantat (Osseointegration) sowie in das Implantat ermöglicht wird (Osseokonduktion), um eine Einheit aus Knochen und Implantat herzustellen.

Das ideale Knochenersatzmaterial sollte folgende Merkmale aufweisen: Es ermöglicht das Wachstum von Knochen am Implantat, ist osteokonduktiv und osteoinduktiv, biokompatibel, strukturell dem Knochen ähnlich, einfach in der Anwendung und kostengünstig. Darüber hinaus sollte das Material frühzeitig eine Bindung mit dem umgebenden Knochengewebe eingehen und im Verlauf der Zeit allmählich abgebaut werden, um schließlich vollständig durch körpereigenes Knochengewebe ersetzt zu werden ¹⁸².

Drei wesentliche Komponenten, die für die Generierung von Knochengewebe in diesem Zusammenhang erforderlich sind, sind knochenbildende Zellen (Osteoblasten), osteoinduktive (Wachstums-)Faktoren und ein osteokonduktives Gerüst. Die poröse Leitstruktur ermöglicht das Eindringen von Zellverbänden und das Einwachsen von Blutgefäßen, um im Idealfall osseointegriert zu werden ¹⁸³. Neben Parametern der Mikroarchitektur - wie Porengröße und Porosität, Porenform und Faserausrichtung - beeinflussen nanoskopische Parameter - wie Oberflächenbeschaffenheit - die Effizienz der Zellbesiedlung, die Zellantwort, die Angiogenese und letztendlich die Knochenbildung ¹⁸⁴.

Knochenersatzmaterialien können in 3 verschiedene Gruppen eingeteilt werden: 1) metallische Materialien (wie Titan und seine Legierungen), anorganische Materialien (wie bioaktive Keramiken, Hydroxylapatit usw.) und organische Materialien (wie z.B. Polylaktide oder Polyetherketone) ¹⁸².

Durch additive Fertigungstechniken - wie dem Lasersintern - können Gitterstrukturen aus Titanlegierungen (Ti6Al4V) und damit poröse patientenspezifische Implantate durch CAD/CAM Verfahren hergestellt werden, die das Einwachsen von Knochen und Gefäßen ermöglichen ¹⁸⁵⁻¹⁸⁷. Obwohl der Werkstoff Titan bzw. Titanlegierungen sowohl in Osteosynthesematerialien als auch in patientenspezifischen Implantaten seit Jahrzehnten verwendet werden, gibt es einige negative Aspekte. Die physikalischen Eigenschaften und hier allen voran das Elastizitätsmodul (E-Modul) weisen deutlich höhere Werte im Vergleich zum Knochen auf, was wiederum Einfluss auf die Kraftübertragung im Knochen ausübt. Metallartefakte, sowie die Radioopazität beeinträchtigen darüber hinaus die Aussagekraft konventioneller wie auch MRT- und CT-gestützter Bildgebung ¹⁸⁸. In unserer Studie (Abschnitt 2.6) zeigten Implantatgerüste aus Titan und PDLLA/CC das stärkste Knochenwachstum in der mikro-CT- und histomorphometrischen Analyse. Festkörperimplantate, die in der

Vergangenheit zur Therapie von Knochendefekten verwendet wurden, weisen den Nachteil auf, dass hier weder zelluläres noch vaskuläres Einwachsen ermöglicht wird¹⁸⁹.

Poröse Titan-Gerüste wurden bereits in verschiedenen Studien zur Behandlung von Knochendefekten sowohl in Röhrenknochen als auch im Schädelknochen getestet¹⁹⁰⁻¹⁹². Die Porengröße sowie die Porosität innerhalb des Titangerüsts haben dabei signifikante Auswirkungen auf die zelluläre Migration, Adhäsion, Proliferation sowie Differenzierung und die Osseokonduktion^{193,194}. Darüber hinaus beeinflussen die hydromechanischen Eigenschaften der jeweiligen Porengrößen das Zellverhalten sowie die Knochenregeneration^{195,196}.

Obwohl es naheliegend wäre anzunehmen, dass unterschiedliche Porengrößen einen quantitativen Einfluss auf den einwachsenden Knochen ausüben würden, konnten de Wild et al. keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Osseokonduktion in porösen Titangerüsten mit unterschiedlichen Porengrößen feststellen¹⁹⁷. Zusätzlich zur Mikroarchitektur (u.a. Porengröße, Gerüstgeometrie und Porosität) wirken sich Unterschiede in der Nanoarchitektur, wie z. B. Oberflächenmodifikationen, auf die zelluläre Reaktion und die Knochenbildung aus^{198,199}. Darüber hinaus stellt die Kombination aus unterschiedlichen Materialien - wie Titan und degradierbaren Calciumphosphat - vielversprechende Alternativen zu reinen Titangerüsten dar²⁰⁰.

Degradierbare bzw. resorbierbare Materialien - wie Calciumphosphat, Polylaktide (z.B. PDLLA/CC) und Carbonapatit - bieten den Vorteil, dass durch den Abbau der Gerüststruktur eine vollständige knöcherne Regeneration ermöglicht und Langzeitkomplikationen - wie freiliegende Gerüststrukturen - vermieden werden können. Im Idealfall erfolgen Implantatabbau und knöcherne Regeneration parallel in einer ähnlichen zeitlichen Abfolge, um keinen Verlust der Stabilität sowie Kraftübertragung zu bewirken.

Ein potenzielles Risiko stellen jedoch sogenannte saure Abbauprodukte dar, die während des Abbaus resorbierbarer Materialien entstehen können und das Risiko von entzündlichen Reaktionen bergen^{201,202}. Eine Möglichkeit, den pH-Wert während der Abbauprozesse zu beeinflussen besteht darin, verschiedene Zusätze - wie Calciumcarbonat, Calciumhydroxylapatit und Natriumbicarbonat - einzusetzen²⁰³. Unter diesem Gesichtspunkt konnten in unserer Studie weder klinisch noch in der histologischen Analyse Anzeichen für Fremdkörperreaktionen oder schwere Inflammation in der PDLLA/CC-Gruppe festgestellt werden (vgl. Abschnitt 2.6). Zudem zeigten in unserer Studie PDLLA/CC-Implantatgerüste eine gute Knochenneubildung nach 12 Monaten bei zeitgleichem Abbau der Implantatstruktur. Eine Studie zu porösen Carbonatapatit-Implantaten, welche zur Therapie von

Unterkieferdefekten im Kaninchen getestet wurden, zeigte vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der Osseokonduktion mit Nachweis von Osteoblasten und Blutgefäßen im Implantatgerüst ²⁰⁴. Auch eine Studie zu Implantatgerüsten aus sog. Knochenzement auf Basis von β -Tricalciumphosphat, Polyethylenglykol und Trinatriumcitrat zeigte aussichtsreiche *in vivo* Ergebnisse im Vergleich zur autologen Knochentransplantation in Schafen ²⁰⁵. Weitere Alternativen zur Unterkieferrekonstruktion stellen Implantatgerüste aus sog. Bioglass sowie Biokeramiken dar ^{206,207}.

Ein weiteres Knochenersatzmaterial mit günstigen Eigenschaften ist Polyetheretherketon (PEEK). PEEK ist ein temperaturbeständiger, thermoplastischer Kunststoff, der chemisch inerte Eigenschaften aufweist sowie ein dem Knochen ähnliches E-Modul besitzt ²⁰⁸. PEEK-Implantate wurden in der Vergangenheit für unterschiedlichste medizinische Indikationen verwendet, u.a. für die Rekonstruktion der Schädelkalotte bei knöchernen Substanzdefekten ²⁰⁹. Durch seine hydrophoben Eigenschaften wird die Protein- und Zelladhäsion auf der Oberfläche von PEEK jedoch beeinträchtigt, was wiederum die effektive Osseointegration behindern kann ¹⁸⁸. Durch Modifikationen - wie Oberflächenaktivierung und die Entwicklung von bioaktiven PEEK-Verbundwerkstoffen - kann jedoch die Zellanhaftung und -proliferation auf der Oberfläche gefördert werden ²¹⁰.

Mehrere Fallberichte zur Therapie von Unterkiefersegmentdefekten mittels PEEK-Implantaten wurden in der jüngsten Vergangenheit veröffentlicht ²¹¹. Die PEEK-Implantate waren allerdings Festkörperimplantate und wiesen daher keine osseokonduktiven Eigenschaften auf, was einen Nachteil dieser Implantate darstellte. Die Autoren der aufgeführten Studie betonten zudem, dass eine korrekte Indikationsstellung entscheidend sei, da es in einem Fall im Anschluss an eine Radiotherapie zu Komplikationen aufgrund insuffizienter weichgewebiger Abdeckung der Implantate kam. Darüber hinaus besteht das Risiko von postoperativen inflammatorischen Komplikationen v.a. bei Patientinnen und Patienten mit chronischem Nikotinabusus ²¹². Aktuell fehlen noch belastbare Langzeitdaten hinsichtlich des Implantatüberlebens unter Belastung, um hier eine valide Gesamtbeurteilung treffen zu können. Eine weitere Gruppe alloplastischer Implantate, die auch in unserer Studie untersucht wurden, stellen ultrahochmolekulare Polyethylene dar, die vor allem im Bereich der Gelenkersatzoperationen sowie zur Augmentation von Gesichtsschädelknochen Anwendung finden ^{213,214}. In unseren Studien verwendeten wir poröse UHMW-PE-Implantate mit unterschiedlichen Porengrößen und stellten fest, dass größere Poren mit einer verstärkten Knochenbildung einhergingen. Andere Forschungsarbeiten zu UHMW-Polyethylen zeigten jedoch auch osteokonduktive Eigenschaften in Implantaten mit kleineren Porengrößen auf, was

bedeutet, dass abschließend noch keine eindeutige Aussage zur optimalen Porengröße und Porosität getroffen werden kann ^{215,216}.

Neben der rigiden osteosynthetischen Versorgung und der Anwendung von patientenspezifischen Implantaten stellt - wie zuvor bereits erwähnt - die Anwendung osteoinduktiver Wachstumsfaktoren eine interessante Möglichkeit dar, Einfluss auf die Knochenbildung zu nehmen ²¹⁷. Knochenmorphogenetische Proteine (*bone morphogenetic proteins* – BMPs) sind Wachstums- und Differenzierungsfaktoren, die sowohl entscheidend Einfluss auf die Skelettentwicklung während der Embryogenese nehmen als auch verantwortlich für die Heilung von Frakturen sind, indem sie eine Kaskade zellulärer Ereignisse nachbilden, die mit der embryonalen Knochenbildung verwandt sind ²¹⁸.

Die Verwendung von rekombinantem humanem (rh)BMP-2 in Kombination mit einem Trägermaterial zur Unterstützung einer knöchernen Rekonstruktion nach Unterkieferresektionen im Zusammenhang mit benignen Tumoren und Osteomyelitiden wurde bereits in verschiedenen Publikationen erfolgreich beschrieben ^{219,220}. Interessanterweise gelang durch die Kombination aus rigider Osteosynthese sowie BMP-2 in einem Trägermaterial die Behandlung von Defekten zwischen vier bis acht Zentimetern ^{219,220}. Bildmorphologische sowie histologische Auswertungen konnten hier nach 9 Monaten vitales Knochengewebe nachweisen. Ähnliche Daten wurden aus einer Studie zur Therapie von *non-union* Frakturen mit rhBMP-2 in einem Kollagenschwammgerüst in Hunden berichtet ²²¹. Trotz des insgesamt vielversprechenden Ansatzes gelingt eine knöcherne Rekonstruktion nicht immer ²²². Bisher existiert keine einheitliche Vorgehensweise oder Empfehlung bezüglich der Dosierung und Konzentration von rhBMP-2 sowie des verwendeten Trägermaterials. Um diese Lücke zu schließen und eine bessere Orientierung für die klinische Praxis zu bieten sind weitere groß angelegte Studien erforderlich, die die Wirksamkeit, Sicherheit und optimale Anwendung von rhBMP-2 in verschiedenen Situationen untersuchen.

4. Zusammenfassung

Die Behandlung von Unterkieferfrakturen ist oft Teil eines komplexen Verletzungsmusters, das auch weitere Verletzungen des Viscerocraniums sowie anderer Körperregionen umfassen kann. Insbesondere bei polytraumatisierten Patienten, die häufig aus Verkehrsunfällen resultieren, steigt das Risiko für komplexe Gesichtsschädelverletzungen signifikant an.

Eine vielversprechende Entwicklung in der Therapie von (Unterkiefer-)Frakturen ist die virtuelle computerassistierte präoperative Planung (CAPP) sowie die Durchführung virtueller Frakturpositionen. Diese Methode hat das Potenzial, die Genauigkeit und Effizienz chirurgischer Eingriffe zu verbessern, indem sie das Verständnis des Frakturmusters fördert und individualisierte Behandlungsoptionen - wie die Erstellung und Fertigung von patientenspezifischen Implantaten - ermöglicht. Obwohl bereits vielversprechende Ergebnisse zu verschiedenen Ansätzen der virtuellen Frakturposition vorliegen, wird die CAPP bisher hauptsächlich bei der Planung von elektiven Eingriffen im Kopf-Hals-Bereich eingesetzt. Um jedoch auch standardmäßig in der Traumatologie zum Einsatz zu kommen, sind derzeit noch Lösungen im Bereich der Softwareentwicklung zur (semi-) automatischen Frakturerkennung und -repositionierung erforderlich. Postoperative Komplikationen nach Unterkieferfrakturversorgung können von lokalen Wundinfektionen bis hin zu schweren Infektionen und beeinträchtigter Knochenheilung reichen. Zu den häufigsten Risikofaktoren für postoperative Komplikationen gehören Nikotin- und Alkoholabusus, das erhöhte Lebensalter, frakturspezifische Charakteristika aber auch Vorerkrankungen und die Patientencompliance. In unserer Untersuchung konnten wir feststellen, dass Männer ein signifikant höheres Risiko für postoperative Komplikationen aufweisen, was möglicherweise mit Unterschieden in der Knochenmorphologie sowie der Ätiologie der Fraktur zusammenhängt. Die Behandlung von Komplikationen erfordert oft Revisionseingriffe und stellt somit eine Belastung für das Gesundheitssystem sowie für Betroffene dar. Autologe Knochentransplantate sind zwar eine etablierte Methode zur Therapie von ossären Defekten, jedoch mit Nachteilen wie Hebedefektmorbidität verbunden. Alloplastische Implantate sind Gegenstand aktueller Forschungen und weisen materialspezifische Vor- und Nachteile auf. Poröse Implantate ermöglichen das Einwachsen des umliegenden Knochens wodurch eine bessere Integration und Stabilität erreicht werden soll. Neben der Mikroarchitektur beeinflusst die Nanoarchitektur von Implantatgerüsten die Knochenneubildung. Während bisher v.a. nicht-resorbierbare Materialien Anwendung fanden stellen resorbierbare Materialien vielversprechende Therapiestrategien dar.

5. Literaturangaben

1. Lalloo, R., Lucchesi, L.R., Bisignano, C., Castle, C.D., Dingels, Z.V., Fox, J.T., Hamilton, E.B., Liu, Z., Roberts, N.L.S., Sylte, D.O., et al. (2020). Epidemiology of facial fractures: incidence, prevalence and years lived with disability estimates from the Global Burden of Disease 2017 study. *Inj Prev* 26, i27-i35. 10.1136/injuryprev-2019-043297.
2. Gassner, R., Tuli, T., Hachl, O., Rudisch, A., and Ulmer, H. (2003). Cranio-maxillofacial trauma: a 10 year review of 9,543 cases with 21,067 injuries. *J Craniomaxillofac Surg* 31, 51-61.
3. Lee, K.H. (2009). Interpersonal violence and facial fractures. *J Oral Maxillofac Surg* 67, 1878-1883. 10.1016/j.joms.2009.04.117.
4. Boffano, P., Rocchia, F., Zavattero, E., Dediol, E., Uglesic, V., Kovacic, Z., Vesnaver, A., Konstantinovic, V.S., Petrovic, M., Stephens, J., et al. (2015). European Maxillofacial Trauma (EURMAT) project: a multicentre and prospective study. *J Craniomaxillofac Surg* 43, 62-70. 10.1016/j.jcms.2014.10.011.
5. Lee, K. (2012). Global trends in maxillofacial fractures. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr* 5, 213-222. 10.1055/s-0032-1322535.
6. Manodh, P., Prabhu Shankar, D., Pradeep, D., Santhosh, R., and Murugan, A. (2016). Incidence and patterns of maxillofacial trauma-a retrospective analysis of 3611 patients-an update. *Oral Maxillofac Surg* 20, 377-383. 10.1007/s10006-016-0576-z.
7. Afrooz, P.N., Bykowski, M.R., James, I.B., Daniali, L.N., and Clavijo-Alvarez, J.A. (2015). The Epidemiology of Mandibular Fractures in the United States, Part 1: A Review of 13,142 Cases from the US National Trauma Data Bank. *J Oral Maxillofac Surg* 73, 2361-2366. 10.1016/j.joms.2015.04.032.
8. Wasicek, P.J., Gebran, S.G., Ngaage, L.M., Liang, Y., Ottochian, M., Morrison, J.J., Rasko, Y., Liang, F., Grant, M.P., and Nam, A.J. (2019). Contemporary Characterization of Injury Patterns, Initial Management, and Disparities in Treatment of Facial Fractures Using the National Trauma Data Bank. *J Craniofac Surg* 30, 2052-2056. 10.1097/SCS.0000000000005862.
9. Roden, K.S., Tong, W., Surrusco, M., Shockley, W.W., Van Aalst, J.A., and Hultman, C.S. (2012). Changing characteristics of facial fractures treated at a regional, level 1

- trauma center, from 2005 to 2010: an assessment of patient demographics, referral patterns, etiology of injury, anatomic location, and clinical outcomes. *Annals of plastic surgery* 68, 461-466. 10.1097/SAP.0b013e31823b69dd.
10. Allareddy, V., Allareddy, V., and Nalliah, R.P. (2011). Epidemiology of facial fracture injuries. *J Oral Maxillofac Surg* 69, 2613-2618. 10.1016/j.joms.2011.02.057.
 11. Ellis, E., 3rd, Moos, K.F., and el-Attar, A. (1985). Ten years of mandibular fractures: an analysis of 2,137 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 59, 120-129.
 12. Eskitascioglu, T., Ozyazgan, I., Coruh, A., Gunay, G.K., Yontar, Y., and Altiparmak, M. (2013). Fractures of the mandible: a 20-year retrospective analysis of 753 patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 19, 348-356. 10.5505/tjtes.2013.56313.
 13. Cornelius, C.P., Neff, A., Thieringer, F., Kunz, C., Smolka, W., Reichert, T., Audigé, L., and Prein, J. (2017). Unterkieferfrakturen nach AO-CMF-Trauma-Klassifikation. *Der MKG-Chirurg* 10, 104-112. 10.1007/s12285-017-0100-y.
 14. Manson, P.N., Clark, N., Robertson, B., and Crawley, W.A. (1995). Comprehensive management of pan-facial fractures. *The Journal of cranio-maxillofacial trauma* 1, 43-56.
 15. Ali, K., and Lettieri, S.C. (2017). Management of Panfacial Fracture. *Semin Plast Surg* 31, 108-117. 10.1055/s-0037-1601579.
 16. Jack, J.M., Stewart, D.H., Rinker, B.D., Vasconez, H.C., and Pu, L.L. (2005). Modern surgical treatment of complex facial fractures: a 6-year review. *J Craniofac Surg* 16, 726-731. 10.1097/01.scs.0000168766.33238.22.
 17. Follmar, K.E., Debruijn, M., Baccarani, A., Bruno, A.D., Mukundan, S., Erdmann, D., and Marcus, J.R. (2007). Concomitant injuries in patients with panfacial fractures. *J Trauma* 63, 831-835. 10.1097/TA.0b013e3181492f41.
 18. Alvi, A., Doherty, T., and Lewen, G. (2003). Facial fractures and concomitant injuries in trauma patients. *Laryngoscope* 113, 102-106. 10.1097/00005537-200301000-00019.
 19. Ehrenfeld, M., Manson, P.N., and Prein, J. (2012). Principles of Internal Fixation of the Craniomaxillofacial Skeleton (AO).
 20. Nasser, M., Pandis, N., Fleming, P.S., Fedorowicz, Z., Ellis, E., and Ali, K. (2013). Interventions for the management of mandibular fractures. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006087. 10.1002/14651858.CD006087.pub3.
 21. Panesar, K., and Susarla, S.M. (2021). Mandibular Fractures: Diagnosis and Management. *Semin Plast Surg* 35, 238-249. 10.1055/s-0041-1735818.

22. Buckley, R.E., Moran, C.G., and Apivatthakakul, T. (2018). AO Principles of Fracture Management 10.1055/b-006-149767.
23. Chocron, Y., Azzi, A.J., and Davison, P. (2019). Management of Pediatric Mandibular Fractures Using Resorbable Plates. *Journal of Craniofacial Surgery* 30, 2111-2114. 10.1097/scs.0000000000006002.
24. Pontell, M.E., Niklinska, E.B., Braun, S.A., Jaeger, N., Kelly, K.J., and Golinko, M.S. (2021). Resorbable Versus Titanium Rigid Fixation for Pediatric Mandibular Fractures: A Systematic Review, Institutional Experience and Comparative Analysis. *Craniofacial Trauma Reconstr* 15, 189-200. 10.1177/19433875211022573.
25. Fischer, H., Schmidt-Bleek, O., Orassi, V., Wulsten, D., Schmidt-Bleek, K., Heiland, M., Steffen, C., and Rendenbach, C. (2022). Biomechanical Comparison of WE43-Based Magnesium vs. Titanium Miniplates in a Mandible Fracture Model in Sheep. *Materials (Basel)* 16. 10.3390/ma16010102.
26. Kozakiewicz, M., and Gabryelczak, I. (2022). Bone Union Quality after Fracture Fixation of Mandibular Head with Compression Magnesium Screws. *Materials (Basel)* 15. 10.3390/ma15062230.
27. Alpert, B., Tiwana, P.S., and Kushner, G.M. (2009). Management of comminuted fractures of the mandible. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 21, 185-192, v. 10.1016/j.coms.2008.12.002.
28. Ellis, E. (2014). An Algorithm for the Treatment of Noncondylar Mandibular Fractures. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 72, 939-949. 10.1016/j.joms.2013.11.026.
29. Braidy, H.F., and Ziccardi, V.B. (2009). External fixation for mandible fractures. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 17, 45-53. 10.1016/j.cxom.2008.10.001.
30. Elbir, B., Kolsuz, N., and Varol, A. (2023). External mandibular fixation for gunshot fractures: report of 2 cases. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 29, 741-745. 10.14744/tjtes.2022.77315.
31. Probst, F., Smolka, W., Tolksdorf, F., Mast, G., and Cornelius, C.-P. (2014). Fixateur externe zur temporären Überbrückung von Defektzonen im Unterkiefer. *Op-Journal* 29, 147-155. 10.1055/s-0033-1350791.
32. Voss, J.O., Thieme, N., Doll, C., Hartwig, S., Adolphs, N., Heiland, M., and Raguse, J.D. (2018). Penetrating Foreign Bodies in Head and Neck Trauma: A Surgical Challenge. *Craniofacial Trauma Reconstr* 11, 172-182. 10.1055/s-0038-1642035.

33. Kokosis, G., Davidson, E.H., Pedreira, R., Macmillan, A., and Dorafshar, A.H. (2018). The Use of Computer-Aided Design and Manufacturing in Acute Mandibular Trauma Reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg* 76, 1036-1043. 10.1016/j.joms.2017.12.008.
34. Voss, J.O., Varjas, V., Schramm, A., and Kamer, L. (2023). Virtual surgical planning and plate pre-bending prior to complex mandibular fracture treatment-feasible even in acute trauma setting? *Br J Oral Maxillofac Surg* 61, 719-720. 10.1016/j.bjoms.2023.10.008.
35. Wilde, F., Hanken, H., Probst, F., Schramm, A., Heiland, M., and Cornelius, C.P. (2015). Multicenter study on the use of patient-specific CAD/CAM reconstruction plates for mandibular reconstruction. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 10, 2035-2051. 10.1007/s11548-015-1193-2.
36. Tamayo, J.A., Riascos, M., Vargas, C.A., and Baena, L.M. (2021). Additive manufacturing of Ti6Al4V alloy via electron beam melting for the development of implants for the biomedical industry. *Heliyon* 7, e06892. 10.1016/j.heliyon.2021.e06892.
37. Patussi, C., Sassi, L.M., Cruz, R., Klein Parise, G., Costa, D., and Rebellato, N.L.B. (2019). Evaluation of different stable internal fixation in unfavorable mandible fractures under finite element analysis. *Oral Maxillofac Surg* 23, 317-324. 10.1007/s10006-019-00774-1.
38. Drake, V.E., Rizzi, C.J., Greywoode, J.D., Vakharia, K.T., and Vakharia, K.T. (2019). Midface Fracture Simulation and Repair: A Computer-Based Algorithm. *Craniofacial Trauma Reconstr* 12, 14-19. 10.1055/s-0037-1608696.
39. Ferguson, C., Alpern, E., Miclau, T., and Helms, J.A. (1999). Does adult fracture repair recapitulate embryonic skeletal formation? *Mech Dev* 87, 57-66. 10.1016/s0925-4773(99)00142-2.
40. McKibbin, B. (1978). The biology of fracture healing in long bones. *J Bone Joint Surg Br* 60-B, 150-162.
41. Willenegger, H., Perren, S.M., and Schenk, R. (1971). [Primary and secondary healing of bone fractures]. *Chirurg* 42, 241-252.
42. Einhorn, T.A. (1998). The cell and molecular biology of fracture healing. *Clin Orthop Relat Res*, S7-21.
43. Schenk, R., and Willenegger, H. (1963). Zum histologischen Bild der sogenannten Primärheilung der Knochenkompakta nach experimentellen Osteotomien am Hund. *Experientia* 19, 593-595. 10.1007/bf02151009.

44. Goodship, A.E., and Kenwright, J. (1985). The influence of induced micromovement upon the healing of experimental tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br* *67*, 650-655. 10.1302/0301-620X.67B4.4030869.
45. Olate, S., Vasquez, B., Sandoval, C., Vasconcellos, A., Alister, J.P., and Del Sol, M. (2019). Histological Analysis of Bone Repair in Mandibular Body Osteotomy Using Internal Fixation System in Three Different Gaps without Bone Graft in an Animal Model. *Biomed Res Int* *2019*, 8043510. 10.1155/2019/8043510.
46. Shapiro, F. (2008). Bone development and its relation to fracture repair. The role of mesenchymal osteoblasts and surface osteoblasts. *Eur Cell Mater* *15*, 53-76.
47. Barnes, G.L., Kostenuik, P.J., Gerstenfeld, L.C., and Einhorn, T.A. (1999). Growth factor regulation of fracture repair. *J Bone Miner Res* *14*, 1805-1815. 10.1359/jbmr.1999.14.11.1805.
48. Opal, S.M. (2000). Phylogenetic and functional relationships between coagulation and the innate immune response. *Crit Care Med* *28*, S77-80.
49. Schlundt, C., Sass, R.A., Bucher, C.H., Bartosch, S., Hauser, A.E., Volk, H.D., Duda, G.N., and Schmidt-Bleek, K. (2023). Complex Spatio-Temporal Interplay of Distinct Immune and Bone Cell Subsets during Bone Fracture Healing. *Cells* *13*. 10.3390/cells13010040.
50. Konnecke, I., Serra, A., El Khassawna, T., Schlundt, C., Schell, H., Hauser, A., Ellinghaus, A., Volk, H.D., Radbruch, A., Duda, G.N., and Schmidt-Bleek, K. (2014). T and B cells participate in bone repair by infiltrating the fracture callus in a two-wave fashion. *Bone* *64*, 155-165. 10.1016/j.bone.2014.03.052.
51. Christensen, B.J., Mercante, D.E., Neary, J.P., and King, B.J. (2017). Risk Factors for Severe Complications of Operative Mandibular Fractures. *J Oral Maxillofac Surg* *75*, 787 e781-787 e788. 10.1016/j.joms.2016.12.003.
52. Furr, A.M., Schweinfurth, J.M., and May, W.L. (2006). Factors associated with long-term complications after repair of mandibular fractures. *Laryngoscope* *116*, 427-430. 10.1097/01.MLG.0000194844.87268.ED.
53. Lamphier, J., Ziccardi, V., Ruvo, A., and Janel, M. (2003). Complications of mandibular fractures in an urban teaching center. *J Oral Maxillofac Surg* *61*, 745-749; discussion 749-750. 10.1016/s0278-2391(03)00147-2.
54. Odom, E.B., and Snyder-Warwick, A.K. (2016). Mandible Fracture Complications and Infection: The Influence of Demographics and Modifiable Factors. *Plast Reconstr Surg* *138*, 282e-289e. 10.1097/PRS.0000000000002385.

55. Perez, D., and Ellis, E., 3rd (2020). Complications of Mandibular Fracture Repair and Secondary Reconstruction. *Semin Plast Surg* 34, 225-231. 10.1055/s-0040-1721758.
56. Ahmed, A., Wu, E., Sarai, R., Williams, R., and Breeze, J. (2022). Potentially modifiable patient factors in mandible fracture complications: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 60, 266-270. 10.1016/j.bjoms.2021.07.005.
57. Everding, J., Roßlenbroich, S., and Raschke, M.J. (2017). Pseudarthrosen der langen Röhrenknochen. *Der Chirurg* 89, 73-88. 10.1007/s00104-017-0547-4.
58. Mathog, R.H., and Boies, L.R. (2009). Nonunion of the mandible. *The Laryngoscope* 86, 908-920. 10.1288/00005537-197607000-00003.
59. Rowe, N.L. (1969). Nonunion of the mandible and maxilla. *Journal of oral surgery* 27, 520-529.
60. Schlundt, C., Bucher, C.H., Tsitsilonis, S., Schell, H., Duda, G.N., and Schmidt-Bleek, K. (2018). Clinical and Research Approaches to Treat Non-union Fracture. *Curr Osteoporos Rep* 16, 155-168. 10.1007/s11914-018-0432-1.
61. Solomin, L.N., Semenistyy, A.A., Komarov, A.V., Khominets, V.V., Sheridan, G.A., and Rozbruch, S.R. (2023). Universal Long Bone Nonunion Classification. *Strategies Trauma Limb Reconstr* 18, 169-173. 10.5005/jp-journals-10080-1597.
62. Bochlogyros, P.N. (1985). Non-union of fractures of the mandible. *J Maxillofac Surg* 13, 189-193. 10.1016/s0301-0503(85)80046-1.
63. Haug, R.H., and Schwimmer, A. (1994). Fibrous union of the mandible: a review of 27 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 52, 832-839. 10.1016/0278-2391(94)90230-5.
64. Mathog, R.H., Toma, V., Clayman, L., and Wolf, S. (2000). Nonunion of the mandible: an analysis of contributing factors. *J Oral Maxillofac Surg* 58, 746-752; discussion 752-743. 10.1053/joms.2000.7258.
65. Lander, D.P., Lee, J.J., Kallogjeri, D., Stwalley, D., Olsen, M.A., Piccirillo, J.F., and Spataro, E.A. (2021). The Impact of Treatment Delay on Malunion and Nonunion After Open Reduction of Mandible Fractures. *Facial Plast Surg Aesthet Med* 23, 460-466. 10.1089/fpsam.2020.0607.
66. Bormann, K.H., Wild, S., Gellrich, N.C., Kokemuller, H., Stuhmer, C., Schmelzeisen, R., and Schon, R. (2009). Five-year retrospective study of mandibular fractures in Freiburg, Germany: incidence, etiology, treatment, and complications. *J Oral Maxillofac Surg* 67, 1251-1255. 10.1016/j.joms.2008.09.022.

67. Giordano, A.M., Foster, C.A., Boies, L.R., Jr., and Maisel, R.H. (1982). Chronic osteomyelitis following mandibular fractures and its treatment. *Arch Otolaryngol* 108, 30-33. 10.1001/archotol.1982.00790490032008.
68. Hsieh, T.Y., Funamura, J.L., Dedhia, R., Durbin-Johnson, B., Dunbar, C., and Tollefson, T.T. (2019). Risk Factors Associated With Complications After Treatment of Mandible Fractures. *JAMA Facial Plast Surg* 21, 213-220. 10.1001/jamafacial.2018.1836.
69. Serena-Gomez, E., and Passeri, L.A. (2008). Complications of mandible fractures related to substance abuse. *J Oral Maxillofac Surg* 66, 2028-2034. 10.1016/j.joms.2008.06.022.
70. Kostares, E., Kostare, G., Kostares, M., and Kantzanou, M. (2023). Prevalence of surgical site infections after open reduction and internal fixation for mandibular fractures: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 13, 11174. 10.1038/s41598-023-37652-6.
71. Deo, P.N., and Deshmukh, R. (2019). Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol* 23, 122-128. 10.4103/jomfp.JOMFP_304_18.
72. Trulsson, M. (2006). Sensory-motor function of human periodontal mechanoreceptors. *J Oral Rehabil* 33, 262-273. 10.1111/j.1365-2842.2006.01629.x.
73. Lee, K.C., Chuang, S.K., and Koch, A. (2019). The Healthcare Cost of Mandibular Nonunions. *J Craniofac Surg* 30, 2539-2541. 10.1097/SCS.00000000000005710.
74. Kim, T., Kim, J., Choi, J., Jo, T., Shin, H.C., and Jeong, W. (2021). Reconstruction of a pathologic fracture following osteomyelitis of the mandible using a fibula osteocutaneous flap. *Arch Craniofac Surg* 22, 105-109. 10.7181/acfs.2020.00724.
75. Altam, A., Alredae, S., Alsaaidi, A., Ahmed, F., Aljbri, W., Nasr, B., Alyhari, Q., and Al-Nagga, A. (2022). Microsurgical reconstruction of the enormous traumatic oromandibular defect by osteocutaneous fibula-free flap in a 9-year-old child: a case report. *Pan Afr Med J* 43, 13. 10.11604/pamj.2022.43.13.36738.
76. Shokri, T., Misch, E., Ducic, Y., and Sokoya, M. (2019). Management of Complex Mandible Fractures. *Facial Plast Surg* 35, 602-606. 10.1055/s-0039-1700878.
77. Barr, M.L., Haveles, C.S., Rezzadeh, K.S., Nolan, I.T., Castro, R., Lee, J.C., Steinbacher, D., and Pfaff, M.J. (2020). Virtual Surgical Planning for Mandibular Reconstruction With the Fibula Free Flap: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of plastic surgery* 84, 117-122. 10.1097/SAP.0000000000002006.

78. Nahm, N.J., and Conway, J.D. (2022). Resorbable polylactide membrane for the treatment of segmental bone defects. *Injury* 53, 376-380. 10.1016/j.injury.2021.11.024.
79. Ghosh, R., and Gopalkrishnan, K. (2023). Associated Injuries Related to Patients With Facial Fractures. *Craniofacial Trauma Reconstr* 16, 10-14. 10.1177/19433875211069024.
80. Pappachan, B., and Alexander, M. (2006). Correlating facial fractures and cranial injuries. *J Oral Maxillofac Surg* 64, 1023-1029. 10.1016/j.joms.2006.03.021.
81. Thoren, H., Snall, J., Salo, J., Suominen-Taipale, L., Kormi, E., Lindqvist, C., and Tornwall, J. (2010). Occurrence and types of associated injuries in patients with fractures of the facial bones. *J Oral Maxillofac Surg* 68, 805-810. 10.1016/j.joms.2009.09.057.
82. Kuhne, C.A., Krueger, C., Homann, M., Mohr, C., and Ruchholtz, S. (2007). [Epidemiology and management in emergency room patients with maxillofacial fractures]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 11, 201-208. 10.1007/s10006-007-0063-7.
83. Rothweiler, R., Bayer, J., Zwingmann, J., Suedkamp, N.P., Kalbhenn, J., Schmelzeisen, R., and Gutwald, R. (2018). Outcome and complications after treatment of facial fractures at different times in polytrauma patients. *J Craniomaxillofac Surg* 46, 283-287. 10.1016/j.jcms.2017.11.027.
84. Trentz, O. (2014). Polytrauma: Pathophysiology, Priorities, and Management. In *General Trauma Care and Related Aspects.*, T.O. Oestern HJ., Uranues S., ed. (Springer, Berlin, Heidelberg), pp. 69-76 |.
85. Voss, J.O., Thieme, N., Mardian, S., Doll, C., Hartwig, S., Heiland, M., Raguse, J.D., and Adolphs, N. (2019). [Frequency and management of complex facial fractures-an oral and maxillofacial surgical assessment]. *Der Unfallchirurg* 122, 711-718. 10.1007/s00113-019-0618-8.
86. Canzi, G., De Ponti, E., Spota, A., Mangini, G., De Simone, E., Cioffi, S.P.B., Altomare, M., Bini, R., Viridis, F., Cimbanassi, S., et al. (2023). Are severity and location of facial trauma risk factors for cervical spine injuries? 10-year analysis based on the use of the AO spine injury classification and the comprehensive facial injury (CFI) score. *Eur Spine J*. 10.1007/s00586-023-08037-0.
87. Stassen, H.S., Atalik, T., Haagsma, J.A., Wolvius, E.B., Verdonschot, R., and Rozeboom, A.V.J. (2024). Effect of helmet use on maxillofacial injuries due to bicycle and scooter accidents: a systematic literature review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 53, 28-35. 10.1016/j.ijom.2023.01.013.

88. Hamzani, Y., Bar Hai, D., Cohen, N., Drescher, M.J., Chaushu, G., and Yahya, B.H. (2021). The impact of helmet use on oral and maxillofacial injuries associated with electric-powered bikes or powered scooter: a retrospective cross-sectional study. *Head Face Med* 17, 36. 10.1186/s13005-021-00288-w.
89. Usha, M., Ravindran, V., Soumithran, C.S., and Ravindran Nair, K.S. (2014). The impact of mandatory helmet law on the outcome of maxillo facial trauma: a comparative study in kerala. *J Maxillofac Oral Surg* 13, 176-183. 10.1007/s12663-013-0496-5.
90. Shumynskyi, I., Gurianov, V., Kaniura, O., and Kopchak, A. (2022). Prediction of mortality in severely injured patients with facial bone fractures. *Oral Maxillofac Surg* 26, 161-170. 10.1007/s10006-021-00967-7.
91. Lin, C., Wu, J., Yang, C., Zhang, C., Xu, B., Zhang, Y., and Zhang, S. (2021). Classifying and standardizing panfacial trauma according to anatomic categories and Facial Injury Severity Scale: a 10-year retrospective study. *BMC Oral Health* 21, 557. 10.1186/s12903-021-01900-w.
92. Broggi-Angulo, A., Salas-Moscoso, E., Macarlupú-Atarama, J.A., and Broggi-Ruiz, A.G. (2023). Planificación e impresión en 3D en reconstrucción facial por fractura múltiple de alta complejidad en un paciente pediátrico: a propósito, un caso. *Investigación e Innovación Clínica y Quirúrgica Pediátrica* 1, 63-68. 10.59594/iicqp.2023.v1n2.67.
93. Stokbro, K., Aagaard, E., Torkov, P., Bell, R.B., and Thygesen, T. (2014). Virtual planning in orthognathic surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 43, 957-965. 10.1016/j.ijom.2014.03.011.
94. Varga, E., Jr., Hammer, B., Hardy, B.M., and Kamer, L. (2013). The accuracy of three-dimensional model generation. What makes it accurate to be used for surgical planning? *Int J Oral Maxillofac Surg* 42, 1159-1166. 10.1016/j.ijom.2013.02.006.
95. Hurrell, M.J.L., David, M.C., and Batstone, M.D. (2018). A prospective study examining the effects of treatment timing in the management of mandible fractures. *Int J Oral Maxillofac Surg* 47, 1126-1131. 10.1016/j.ijom.2018.03.017.
96. Lee, C.C., Hajibandeh, J.T., Tannyhill, R.J., 3rd, and Peacock, Z.S. (2021). Is Outpatient Management of Mandibular Fractures Associated With Inflammatory Complications? An ACS-NSQIP Study. *J Oral Maxillofac Surg* 79, 2507-2518. 10.1016/j.joms.2021.03.018.
97. Gray, W.K., Day, J., and Morton, M. (2020). Can elective surgery for mandibular and zygomatic complex fractures reduce overall hospital stay without compromising

- outcomes? Analysis of administrative datasets by the GIRFT programme. *Br J Oral Maxillofac Surg* 58, 1151-1157. 10.1016/j.bjoms.2020.07.043.
98. Hughes, D., Ng, S.M., Smyth, D., Patel, H., Kent, S., Henry, A., Blore, C., Dawoud, B., Kumar, D., Jefferies, C., et al. (2023). Emergency versus semi-elective management of mandible fractures: a Maxillofacial Trainee Research Collaborative (MTReC) study. *Ann R Coll Surg Engl* 105, 461-468. 10.1308/rcsann.2022.0063.
99. Alkaabi, S., Maningky, M., Helder, M.N., and Alsabri, G. (2022). Virtual and traditional surgical planning in orthognathic surgery - systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 60, 1184-1191. 10.1016/j.bjoms.2022.07.007.
100. Chen, Z., Mo, S., Fan, X., You, Y., Ye, G., and Zhou, N. (2021). A Meta-analysis and Systematic Review Comparing the Effectiveness of Traditional and Virtual Surgical Planning for Orthognathic Surgery: Based on Randomized Clinical Trials. *J Oral Maxillofac Surg* 79, 471 e471-471 e419. 10.1016/j.joms.2020.09.005.
101. Tang, N.S.J., Ahmadi, I., and Ramakrishnan, A. (2019). Virtual surgical planning in fibula free flap head and neck reconstruction: A systematic review and meta-analysis. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS* 72, 1465-1477. 10.1016/j.bjps.2019.06.013.
102. Li, P., Tang, W., Liao, C., Tan, P., Zhang, J., and Tian, W. (2015). Clinical evaluation of computer-assisted surgical technique in the treatment of comminuted mandibular fractures. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology* 27, 332-336. 10.1016/j.ajoms.2014.04.007.
103. Jimenez-Delgado, J.J., Paulano-Godino, F., PulidoRam-Ramirez, R., and Jimenez-Perez, J.R. (2016). Computer assisted preoperative planning of bone fracture reduction: Simulation techniques and new trends. *Med Image Anal* 30, 30-45. 10.1016/j.media.2015.12.005.
104. Moolenaar, J.Z., Tumer, N., and Checa, S. (2022). Computer-assisted preoperative planning of bone fracture fixation surgery: A state-of-the-art review. *Front Bioeng Biotechnol* 10, 1037048. 10.3389/fbioe.2022.1037048.
105. Liu, B., Zhang, S., Zhang, J., Xu, Z., Chen, Y., Liu, S., Qi, W., and Yang, L. (2019). A personalized preoperative modeling system for internal fixation plates in long bone fracture surgery-A straightforward way from CT images to plate model. *Int J Med Robot* 15, e2029. 10.1002/rcs.2029.
106. Buschbaum, J., Fremd, R., Pohlemann, T., and Kristen, A. (2015). Computer-assisted fracture reduction: a new approach for repositioning femoral fractures and planning

- reduction paths. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 10, 149-159. 10.1007/s11548-014-1011-2.
107. Wang, G.Y., Huang, W.J., Song, Q., Qin, Y.T., and Liang, J.F. (2016). Computer-assisted virtual preoperative planning in orthopedic surgery for acetabular fractures based on actual computed tomography data. *Comput Assist Surg (Abingdon)* 21, 160-165. 10.1080/24699322.2016.1240235.
 108. Yoshii, Y., Teramura, S., Oyama, K., Ogawa, T., Hara, Y., and Ishii, T. (2020). Development of three-dimensional preoperative planning system for the osteosynthesis of distal humerus fractures. *Biomed Eng Online* 19, 56. 10.1186/s12938-020-00801-3.
 109. Zhao, L., Zhang, X., Guo, Z., and Long, J. (2021). Use of modified 3D digital surgical guides in the treatment of complex mandibular fractures. *J Craniomaxillofac Surg* 49, 282-291. 10.1016/j.jcms.2021.01.016.
 110. Nilsson, J., Nysjö, F., Nyström, I., Kämpe, J., and Thor, A. (2021). Evaluation of in-house, haptic assisted surgical planning for virtual reduction of complex mandibular fractures. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 16, 1059-1068. 10.1007/s11548-021-02353-w.
 111. Olsson, P., Nysjö, F., Hirsch, J.-M., and Carlbom, I.B. (2013). A haptics-assisted cranio-maxillofacial surgery planning system for restoring skeletal anatomy in complex trauma cases. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 8, 887-894. 10.1007/s11548-013-0827-5.
 112. Castro-Nunez, J., Shelton, J.M., Snyder, S., and Sickels, J.V. (2018). Virtual Surgical Planning for the Management of Severe Atrophic Mandible Fractures. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr* 11, 150-156. 10.1055/s-0037-1601865.
 113. Voss, J.O., Varjas, V., Raguse, J.D., Thieme, N., Richards, R.G., and Kamer, L. (2016). Computed tomography-based virtual fracture reduction techniques in bimaxillary fractures. *J Craniomaxillofac Surg* 44, 177-185. 10.1016/j.jcms.2015.11.010.
 114. Ugwoke, C.K., Albano, D., Umek, N., Dumic-Cule, I., and Snoj, Z. (2023). Application of Virtual Reality Systems in Bone Trauma Procedures. *Medicina (Kaunas)* 59. 10.3390/medicina59030562.
 115. Ghorai, L., Asha, M.L., and Raja, J. (2021). Assessment of artifacts induced by various dental restorative materials on cone-beam computed tomography- An in vitro study. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology* 33. 10.4103/jiaomr.jiaomr_136_21.

116. Klinke, T., Daboul, A., Maron, J., Gredes, T., Puls, R., Jaghsi, A., and Biffar, R. (2012). Artifacts in magnetic resonance imaging and computed tomography caused by dental materials. *Plos One* 7, e31766. 10.1371/journal.pone.0031766.
117. Kim, J., Jeung, D., Cho, R., Yang, B., and Hong, J. (2024). A Proof of Concept: Optimized Jawbone-Reduction Model for Mandibular Fracture Surgery. *Journal of Imaging Informatics in Medicine*. 10.1007/s10278-024-01014-z.
118. Marschall, J.S., Dutra, V., Flint, R.L., Kushner, G.M., Alpert, B., Scarfe, W., and Azevedo, B. (2019). In-House Digital Workflow for the Management of Acute Mandible Fractures. *J Oral Maxillofac Surg* 77, 2084 e2081-2084 e2089. 10.1016/j.joms.2019.05.027.
119. Abbate, V., Committeri, U., Troise, S., Bonavolontà, P., Vaira, L.A., Gabriele, G., Biglioli, F., Tarabbia, F., Califano, L., and Dell'Aversana Orabona, G. (2023). Virtual Surgical Reduction in Atrophic Edentulous Mandible Fractures: A Novel Approach Based on "in House" Digital Work-Flow. *Applied Sciences* 13. 10.3390/app13031474.
120. Zhuang, H., Zhu, B., Zhu, L., You, Y., Zhang, J., and Bu, S. (2024). Streamlining complex mandibular fracture treatment: Integration of virtual surgical planning and short-segment drilling guides. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 10.1016/j.jcms.2023.11.009.
121. el-Gengehi, M., and Seif, S.A. (2015). Evaluation of the Accuracy of Computer-Guided Mandibular Fracture Reduction. *J Craniofac Surg* 26, 1587-1591. 10.1097/SCS.0000000000001773.
122. Ramanathan, M., Panneerselvam, E., and Krishna Kumar Raja, V.B. (2020). 3D planning in mandibular fractures using CAD/CAM surgical splints - A prospective randomized controlled clinical trial. *J Craniomaxillofac Surg* 48, 405-412. 10.1016/j.jcms.2020.02.004.
123. He, Y., Liu, Y., Yin, B., Wang, D., Wang, H., Yao, P., and Zhou, J. (2022). Application of Finite Element Analysis Combined With Virtual Computer in Preoperative Planning of Distal Femoral Fracture. *Front Surg* 9, 803541. 10.3389/fsurg.2022.803541.
124. Zheng, Y., Chen, J., Yang, S., Ke, X., Xu, D., Wang, G., Cai, X., and Liu, X. (2022). Application of computerized virtual preoperative planning procedures in comminuted posterior wall acetabular fractures surgery. *J Orthop Surg Res* 17, 51. 10.1186/s13018-022-02937-5.

125. Yoshii, Y., Totoki, Y., Sashida, S., Sakai, S., and Ishii, T. (2019). Utility of an image fusion system for 3D preoperative planning and fluoroscopy in the osteosynthesis of distal radius fractures. *J Orthop Surg Res* *14*, 342. 10.1186/s13018-019-1370-z.
126. Chen, Y., Jia, X., Qiang, M., Zhang, K., and Chen, S. (2018). Computer-Assisted Virtual Surgical Technology Versus Three-Dimensional Printing Technology in Preoperative Planning for Displaced Three and Four-Part Fractures of the Proximal End of the Humerus. *J Bone Joint Surg Am* *100*, 1960-1968. 10.2106/JBJS.18.00477.
127. Liu, L., Xu, X., Li, X., Wu, W., Cai, J., and Lu, Q. (2017). Comparison of Tibial Intramedullary Nailing Guided by Digital Technology Versus Conventional Method: A Prospective Study. *Med Sci Monit* *23*, 2871-2878. 10.12659/msm.902261.
128. Kuo, R.Y.L., Harrison, C., Curran, T.A., Jones, B., Freethy, A., Cussons, D., Stewart, M., Collins, G.S., and Furniss, D. (2022). Artificial Intelligence in Fracture Detection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* *304*, 50-62. 10.1148/radiol.211785.
129. Meena, T., and Roy, S. (2022). Bone Fracture Detection Using Deep Supervised Learning from Radiological Images: A Paradigm Shift. *Diagnostics* *12*. 10.3390/diagnostics12102420.
130. Reitzik, M., and Schoorl, W. (1983). Bone repair in the mandible: a histologic and biometric comparison between rigid and semirigid fixation. *J Oral Maxillofac Surg* *41*, 215-218. 10.1016/0278-2391(83)90263-x.
131. Claes, L.E., Heigele, C.A., Neidlinger-Wilke, C., Kaspar, D., Seidl, W., Margevicius, K.J., and Augat, P. (1998). Effects of mechanical factors on the fracture healing process. *Clin Orthop Relat Res*, S132-147. 10.1097/00003086-199810001-00015.
132. Stone, I.E., Dodson, T.B., and Bays, R.A. (1993). Risk factors for infection following operative treatment of mandibular fractures: a multivariate analysis. *Plast Reconstr Surg* *91*, 64-68. 10.1097/00006534-199301000-00008.
133. Ellis, E., 3rd (1996). Complications of rigid internal fixation for mandibular fractures. *The Journal of cranio-maxillofacial trauma* *2*, 32-39.
134. Steffen, C., Welter, M., Fischer, H., Goedecke, M., Doll, C., Koerdt, S., Kreutzer, K., Heiland, M., Rendenbach, C., and Voss, J.O. (2023). Revision Surgery With Refixation After Mandibular Fractures. *Cranio-maxillofac Trauma Reconstr* *0*, 19433875231179318. 10.1177/19433875231179318.

135. Lukosiunas, A., Kubilius, R., Sabalys, G., Keizeris, T., and Sakavicius, D. (2011). An analysis of etiological factors for traumatic mandibular osteomyelitis. *Medicina (Kaunas)* 47, 380-385.
136. Malanchuk, V.O., and Kopchak, A.V. (2007). Risk factors for development of infection in patients with mandibular fractures located in the tooth-bearing area. *J Craniomaxillofac Surg* 35, 57-62. 10.1016/j.jcms.2006.07.865.
137. Kong, T.H., Chung, K.J., and Kim, Y.H. (2022). Analysis of the risk factors influencing complications in surgical treatment of mandibular fractures: A retrospective study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 50, 929-933. 10.1016/j.jcms.2022.12.001.
138. Gordon, P.E., Lawler, M.E., Kaban, L.B., and Dodson, T.B. (2011). Mandibular fracture severity and patient health status are associated with postoperative inflammatory complications. *J Oral Maxillofac Surg* 69, 2191-2197. 10.1016/j.joms.2011.03.071.
139. Oksa, M., Haapanen, A., Kannari, L., Furuholm, J., and Snäll, J. (2024). Surgical treatment of clinically infected mandibular fractures. *Oral Maxillofac Surg*. 10.1007/s10006-024-01213-6.
140. Lee, C.C., Caruso, D.P., Wang, T.T., Hajibandeh, J.T., and Peacock, Z.S. (2022). Mandibular Fracture Repair in Older Adults: Is Age Associated With Adverse Outcomes? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 80, 1040-1052. 10.1016/j.joms.2022.01.015.
141. Daar, D.A., Kantar, R.S., Cammarata, M.J., Rifkin, W.J., Alfonso, A.R., Wilson, S.C., and Rodriguez, E.D. (2019). Predictors of Adverse Outcomes in the Management of Mandibular Fractures. *J Craniofac Surg* 30, 571-577. 10.1097/SCS.00000000000005195.
142. Pena, I., Roberts, L.E., Guy, W.M., and Zevallos, J.P. (2014). The Cost and Inpatient Burden of Treating Mandible Fractures: A Nationwide Inpatient Sample Database Analysis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 151, 591-598. 10.1177/0194599814542590.
143. Adik, K., Lamb, P., Moran, M., Childs, D., Francis, A., and Vinyard, C.J. (2023). Trends in mandibular fractures in the USA: A 20-year retrospective analysis. *Dent Traumatol*. 10.1111/edt.12857.
144. Voss, J.O., Heiland, M., Preissner, R., and Preissner, S. (2023). The risk of osteomyelitis after mandibular fracture is doubled in men versus women: analysis of 300,000 patients. *Sci Rep* 13, 20871. 10.1038/s41598-023-48235-w.

145. Matsuura, T., Mizumachi, E., Katafuchi, M., Tokutomi, K., Kido, H., Matsuura, M., and Sato, H. (2014). Sex-related Differences in Cortical and Trabecular Bone Quantities at the Mandibular Molar. *J Hard Tissue Biol* 23, 267-274. DOI 10.2485/jhtb.23.267.
146. Canas, M., Fonseca, R., Diaz, L., Filippis, A., Afzal, H., Aldana, J.A., Machica, C., Leonard, J., Liang, S.Y., Bochicchio, K., and Bochicchio, G.V. (2023). Open Mandible and Maxillary Fractures Associated with Higher Risk of Infection in Victims of Assault. *Surg Infect (Larchmt)* 24, 376-381. 10.1089/sur.2022.295.
147. de Mesy Bentley, K.L., MacDonald, A., Schwarz, E.M., and Oh, I. (2018). Chronic Osteomyelitis with *Staphylococcus aureus* Deformation in Submicron Canaliculi of Osteocytes: A Case Report. *JBJS Case Connect* 8, e8. 10.2106/JBJS.CC.17.00154.
148. de Mesy Bentley, K.L., Trombetta, R., Nishitani, K., Bello-Irizarry, S.N., Ninomiya, M., Zhang, L., Chung, H.L., McGrath, J.L., Daiss, J.L., Awad, H.A., et al. (2017). Evidence of *Staphylococcus Aureus* Deformation, Proliferation, and Migration in Canaliculi of Live Cortical Bone in Murine Models of Osteomyelitis. *J Bone Miner Res* 32, 985-990. 10.1002/jbmr.3055.
149. Hofstee, M.I., Muthukrishnan, G., Atkins, G.J., Riool, M., Thompson, K., Morgenstern, M., Stoddart, M.J., Richards, R.G., Zaat, S.A.J., and Moriarty, T.F. (2020). Current Concepts of Osteomyelitis: From Pathologic Mechanisms to Advanced Research Methods. *Am J Pathol* 190, 1151-1163. 10.1016/j.ajpath.2020.02.007.
150. Woloszyk, A., Tuong, Z.K., Perez, L., Aguilar, L., Bankole, A.I., Evans, C.H., and Glatt, V. (2022). Fracture hematoma micro-architecture influences transcriptional profile and plays a crucial role in determining bone healing outcomes. *Biomaterials Advances* 139. 10.1016/j.bioadv.2022.213027.
151. Neagu, T.P., Tiglis, M., Cocolos, I., and Jecan, C.R. (2016). The relationship between periosteum and fracture healing. *Rom J Morphol Embryol* 57, 1215-1220.
152. Voss, J.O., Bolis, R., Koerdt, S., Doll, C., Rubarth, K., Duda, G.N., Heiland, M., Fischer, H., Rendenbach, C., Ebker, T., and Steffen, C. (2024). Quantifying bone healing after mandibular displacement in orthognathic surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 62, 45-50. 10.1016/j.bjoms.2023.10.012.
153. Hermund, N.U., Hillerup, S., Kofod, T., Schwartz, O., and Andreasen, J.O. (2008). Effect of early or delayed treatment upon healing of mandibular fractures: a systematic literature review. *Dent Traumatol* 24, 22-26. 10.1111/j.1600-9657.2006.00499.x.
154. Zallen, R.D., and Curry, J.T. (1975). A study of antibiotic usage in compound mandibular fractures. *Journal of oral surgery* 33, 431-434.

155. Habib, A.M., Wong, A.D., Schreiner, G.C., Satti, K.F., Riblet, N.B., Johnson, H.A., and Ossoff, J.P. (2019). Postoperative prophylactic antibiotics for facial fractures: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* *129*, 82-95. 10.1002/lary.27210.
156. Goormans, F., Coropciuc, R., Vercruyssen, M., Spriet, I., Willaert, R., and Politis, C. (2022). Systemic Antibiotic Prophylaxis in Maxillofacial Trauma: A Scoping Review and Critical Appraisal. *Antibiotics (Basel)* *11*. 10.3390/antibiotics11040483.
157. Lovato, C., and Wagner, J.D. (2009). Infection rates following perioperative prophylactic antibiotics versus postoperative extended regimen prophylactic antibiotics in surgical management of mandibular fractures. *J Oral Maxillofac Surg* *67*, 827-832. 10.1016/j.joms.2008.06.093.
158. Miles, B.A., Potter, J.K., and Ellis, E., 3rd (2006). The efficacy of postoperative antibiotic regimens in the open treatment of mandibular fractures: a prospective randomized trial. *J Oral Maxillofac Surg* *64*, 576-582. 10.1016/j.joms.2006.01.003.
159. Abubaker, A.O., and Rollert, M.K. (2001). Postoperative antibiotic prophylaxis in mandibular fractures: A preliminary randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical study. *J Oral Maxillofac Surg* *59*, 1415-1419. 10.1053/joms.2001.28272.
160. Ostrander, B.T., Wang, H.D., Cusano, A., Manson, P.N., Nam, A.J., and Dorafshar, A.H. (2018). Contemporary Management of Mandibular Fracture Nonunion-A Retrospective Review and Treatment Algorithm. *J Oral Maxillofac Surg* *76*, 1479-1493. 10.1016/j.joms.2018.01.027.
161. Huang, E.E., Zhang, N., Shen, H., Li, X., Maruyama, M., Utsunomiya, T., Gao, Q., Guzman, R.A., and Goodman, S.B. (2022). Novel Techniques and Future Perspective for Investigating Critical-Size Bone Defects. *Bioengineering (Basel)* *9*. 10.3390/bioengineering9040171.
162. Soares, A.P., Fischer, H., Aydin, S., Steffen, C., Schmidt-Bleek, K., and Rendenbach, C. (2023). Uncovering the unique characteristics of the mandible to improve clinical approaches to mandibular regeneration. *Front Physiol* *14*, 1152301. 10.3389/fphys.2023.1152301.
163. Shah, H.N., Jones, R.E., Borrelli, M.R., Robertson, K., Salhotra, A., Wan, D.C., and Longaker, M.T. (2021). Craniofacial and Long Bone Development in the Context of Distraction Osteogenesis. *Plast Reconstr Surg* *147*, 54e-65e. 10.1097/PRS.00000000000007451.
164. Blumer, M.J.F. (2021). Bone tissue and histological and molecular events during development of the long bones. *Ann Anat* *235*, 151704. 10.1016/j.aanat.2021.151704.

165. Voss, J.O., Kasselman, S., Koerdt, S., Rendenbach, C., Fischer, H., Johrens, K., Czabanka, M., Schmidt-Bleek, K., Duda, G.N., Heiland, M., and Raguse, J.D. (2022). Treatment options for critical size defects - Comparison of different materials in a calvaria split model in sheep. *Biomater Adv* 136, 212788. 10.1016/j.bioadv.2022.212788.
166. Schmitz, J.P., and Hollinger, J.O. (1986). The critical size defect as an experimental model for craniomandibulofacial nonunions. *Clin Orthop Relat Res*, 299-308.
167. Schemitsch, E.H. (2017). Size Matters: Defining Critical in Bone Defect Size! *J Orthop Trauma* 31 Suppl 5, S20-S22. 10.1097/BOT.0000000000000978.
168. Risdon, F. (1922). Treatment of Nonunion of Fractures of Mandible by Free Autogenous Bone-Grafts. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 79. 10.1001/jama.1922.02640040043014.
169. Ostrander, B.T., Wang, H.D., Cusano, A., Manson, P.N., Nam, A.J., and Dorafshar, A.H. (2018). Contemporary Management of Mandibular Fracture Nonunion—A Retrospective Review and Treatment Algorithm. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 76, 1479-1493. 10.1016/j.joms.2018.01.027.
170. Foster, R.D., Anthony, J.P., Sharma, A., and Pogrel, M.A. (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, 66-71. 10.1002/(sici)1097-0347(199901)21:1<66::aid-hed9>3.0.co;2-z.
171. Marechek, A., AlShare, A., Pack, S., Demko, C., Quereshy, F.A., and Baur, D. (2019). Nonvascularized Bone Grafts for Reconstruction of Segmental Mandibular Defects: Is Length of Graft a Factor of Success? *J Oral Maxillofac Surg* 77, 2557-2566. 10.1016/j.joms.2019.05.008.
172. Moubayed, S.P., L'Heureux-Lebeau, B., Christopoulos, A., Sampalis, J.S., Letourneau-Guillon, L., Bissada, E., Guertin, L., Harris, P.G., Danino, A.M., and Ayad, T. (2014). Osteocutaneous free flaps for mandibular reconstruction: systematic review of their frequency of use and a preliminary quality of life comparison. *J Laryngol Otol* 128, 1034-1043. 10.1017/S0022215114002278.
173. Wuster, J., Hesse, B., Rothweiler, R., Bortel, E., Gross, C., Bakhtiyari, S., King, A., Boller, E., Gerber, J., Rendenbach, C., et al. (2023). Comparison of the 3D-microstructure of human alveolar and fibula bone in microvascular autologous bone transplantation: a synchrotron radiation mu-CT study. *Front Bioeng Biotechnol* 11, 1169385. 10.3389/fbioe.2023.1169385.

174. Illand, C., Destruhaut, F., Porporatti, A.L., Wulfman, C., Naveau, A., and Rignon-Bret, C. (2023). Implant Survival Rate in Mandible Reconstructed with Free Fibula Flaps After Oral Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 38, 976-985. 10.11607/jomi.10373.
175. Kearns, M., Ermogenous, P., Myers, S., and Ghanem, A.M. (2018). Osteocutaneous flaps for head and neck reconstruction: A focused evaluation of donor site morbidity and patient reported outcome measures in different reconstruction options. *Arch Plast Surg* 45, 495-503. 10.5999/aps.2017.01592.
176. Sacco, A.G., and Chepeha, D.B. (2007). Current status of transport-disc-distraction osteogenesis for mandibular reconstruction. *Lancet Oncol* 8, 323-330. 10.1016/S1470-2045(07)70102-X.
177. Codivilla, A. (2008). The classic: On the means of lengthening, in the lower limbs, the muscles and tissues which are shortened through deformity. 1905. *Clin Orthop Relat Res* 466, 2903-2909. 10.1007/s11999-008-0518-7.
178. Ilizarov, G.A. (1989). The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part II. The influence of the rate and frequency of distraction. *Clin Orthop Relat Res*, 263-285.
179. Ilizarov, G.A. (1989). The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. *Clin Orthop Relat Res*, 249-281.
180. Labbe, D., Nicolas, J., Kaluzinski, E., Soubeyrand, E., Sabin, P., Compere, J.F., and Benateau, H. (2005). Gunshot wounds: reconstruction of the lower face by osteogenic distraction. *Plast Reconstr Surg* 116, 1596-1603. 10.1097/01.prs.0000187170.48370.76.
181. Hijazi, K.M., Dixon, S.J., Armstrong, J.E., and Rizkalla, A.S. (2023). Titanium Alloy Implants with Lattice Structures for Mandibular Reconstruction. *Materials (Basel)* 17. 10.3390/ma17010140.
182. Zhang, Q., Wu, W., Qian, C., Xiao, W., Zhu, H., Guo, J., Meng, Z., Zhu, J., Ge, Z., and Cui, W. (2019). Advanced biomaterials for repairing and reconstruction of mandibular defects. *Materials Science and Engineering: C* 103. 10.1016/j.msec.2019.109858.
183. Herford, A.S., Stoffella, E., and Tandon, R. (2011). Reconstruction of mandibular defects using bone morphogenic protein: can growth factors replace the need for autologous bone grafts? A systematic review of the literature. *Plast Surg Int* 2011, 165824. 10.1155/2011/165824.

184. Bobbert, F.S.L., and Zadpoor, A.A. (2017). Effects of bone substitute architecture and surface properties on cell response, angiogenesis, and structure of new bone. *J Mater Chem B* 5, 6175-6192. 10.1039/c7tb00741h.
185. Shen, Y.W., Tsai, Y.S., Hsu, J.T., Shie, M.Y., Huang, H.L., and Fuh, L.J. (2022). Biomechanical Analyses of Porous Designs of 3D-Printed Titanium Implant for Mandibular Segmental Osteotomy Defects. *Materials (Basel)* 15. 10.3390/ma15020576.
186. Peng, W.M., Cheng, K.J., Liu, Y.F., Nizza, M., Baur, D.A., Jiang, X.F., and Dong, X.T. (2021). Biomechanical and Mechanostat analysis of a titanium layered porous implant for mandibular reconstruction: The effect of the topology optimization design. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 124, 112056. 10.1016/j.msec.2021.112056.
187. Frosch, S., Nusse, V., Frosch, K.H., Lehmann, W., and Buchhorn, G. (2021). Osseointegration of 3D porous and solid Ti-6Al-4V implants - Narrow gap push-out testing and experimental setup considerations. *J Mech Behav Biomed Mater* 115, 104282. 10.1016/j.jmbbm.2020.104282.
188. Senra, M.R., Marques, M.F.V., and Monteiro, S.N. (2023). Poly (Ether-Ether-Ketone) for Biomedical Applications: From Enhancing Bioactivity to Reinforced-Bioactive Composites-An Overview. *Polymers (Basel)* 15. 10.3390/polym15020373.
189. Eufinger, H., Wehmoller, M., Machtens, E., Heuser, L., Harders, A., and Kruse, D. (1995). Reconstruction of craniofacial bone defects with individual alloplastic implants based on CAD/CAM-manipulated CT-data. *J Craniomaxillofac Surg* 23, 175-181.
190. Fischer, H., Steffen, C., Schmidt-Bleek, K., Duda, G.N., Heiland, M., Rendenbach, C., and Raguse, J.D. (2022). Histological Processing of CAD/CAM Titanium Scaffold after Long-Term Failure in Cranioplasty. *Materials (Basel)* 15. 10.3390/ma15030982.
191. Li, G., Wang, L., Pan, W., Yang, F., Jiang, W., Wu, X., Kong, X., Dai, K., and Hao, Y. (2016). In vitro and in vivo study of additive manufactured porous Ti6Al4V scaffolds for repairing bone defects. *Sci Rep* 6, 34072. 10.1038/srep34072.
192. Pobloth, A.M., Checa, S., Razi, H., Petersen, A., Weaver, J.C., Schmidt-Bleek, K., Windolf, M., Tatai, A.A., Roth, C.P., Schaser, K.D., et al. (2018). Mechanobiologically optimized 3D titanium-mesh scaffolds enhance bone regeneration in critical segmental defects in sheep. *Sci Transl Med* 10. 10.1126/scitranslmed.aam8828.
193. Karageorgiou, V., and Kaplan, D. (2005). Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials* 26, 5474-5491. 10.1016/j.biomaterials.2005.02.002.

194. Abbasi, N., Hamlet, S., Love, R.M., and Nguyen, N.T. (2020). Porous scaffolds for bone regeneration. *J Sci-Adv Mater Dev* 5, 1-9. 10.1016/j.jsamd.2020.01.007.
195. Ouyang, P.R., Dong, H., He, X.J., Cai, X., Wang, Y.B., Li, J.L., Li, H.P., and Jin, Z.M. (2019). Hydromechanical mechanism behind the effect of pore size of porous titanium scaffolds on osteoblast response and bone ingrowth. *Mater Design* 183. ARTN 108151 10.1016/j.matdes.2019.108151.
196. Ran, Q., Yang, W., Hu, Y., Shen, X., Yu, Y., Xiang, Y., and Cai, K. (2018). Osteogenesis of 3D printed porous Ti6Al4V implants with different pore sizes. *J Mech Behav Biomed Mater* 84, 1-11. 10.1016/j.jmbbm.2018.04.010.
197. de Wild, M., Zimmermann, S., Ruegg, J., Schumacher, R., Fleischmann, T., Ghayor, C., and Weber, F.E. (2016). Influence of Microarchitecture on Osteoconduction and Mechanics of Porous Titanium Scaffolds Generated by Selective Laser Melting. *3d Print Addit Manuf* 3, 142-151. 10.1089/3dp.2016.0004.
198. Le Guehennec, L., Lopez-Heredia, M.A., Enkel, B., Weiss, P., Amouriq, Y., and Layrolle, P. (2008). Osteoblastic cell behaviour on different titanium implant surfaces. *Acta Biomater* 4, 535-543. 10.1016/j.actbio.2007.12.002.
199. Schliephake, H., Hefti, T., Schlottig, F., Gedet, P., and Staedt, H. (2010). Mechanical anchorage and peri-implant bone formation of surface-modified zirconia in minipigs. *Journal of clinical periodontology* 37, 818-828. 10.1111/j.1600-051X.2010.01549.x.
200. Gallinetti, S., Burenstam Linder, L.K., Aberg, J., Illies, C., Engqvist, H., and Birgersson, U. (2020). Titanium reinforced calcium phosphate improves bone formation and osteointegration in ovine calvaria defects: a comparative 52-weeks study. *Biomed Mater*. 10.1088/1748-605X/abca12.
201. Bergsma, E.J., Rozema, F.R., Bos, R.R., and de Bruijn, W.C. (1993). Foreign body reactions to resorbable poly(L-lactide) bone plates and screws used for the fixation of unstable zygomatic fractures. *J Oral Maxillofac Surg* 51, 666-670. 10.1016/s0278-2391(10)80267-8.
202. Ignatius, A.A., Betz, O., Augat, P., and Claes, L.E. (2001). In vivo investigations on composites made of resorbable ceramics and poly(lactide) used as bone graft substitutes. *J Biomed Mater Res* 58, 701-709. 10.1002/jbm.10024.
203. Agrawal, C.M., and Athanasiou, K.A. (1997). Technique to control pH in vicinity of biodegrading PLA-PGA implants. *J Biomed Mater Res* 38, 105-114. 10.1002/(sici)1097-4636(199722)38:2<105::aid-jbm4>3.0.co;2-u.

204. Kudoh, K., Fukuda, N., Akita, K., Kudoh, T., Takamaru, N., Kurio, N., Hayashi, K., Ishikawa, K., and Miyamoto, Y. (2022). Reconstruction of rabbit mandibular bone defects using carbonate apatite honeycomb blocks with an interconnected porous structure. *J Mater Sci Mater Med* 34, 2. 10.1007/s10856-022-06710-2.
205. Bergmann, C.J., Odekerken, J.C., Welting, T.J., Jungwirth, F., Devine, D., Boure, L., Zeiter, S., van Rhijn, L.W., Telle, R., Fischer, H., and Emans, P.J. (2014). Calcium phosphate based three-dimensional cold plotted bone scaffolds for critical size bone defects. *Biomed Res Int* 2014, 852610. 10.1155/2014/852610.
206. Zhang, P., Yang, K., Zhou, Z., Zhu, X., Li, W., Cao, C., Zhou, K., Liao, L., and Ai, F. (2020). Customized Borosilicate Bioglass Scaffolds With Excellent Biodegradation and Osteogenesis for Mandible Reconstruction. *Front Bioeng Biotechnol* 8, 610284. 10.3389/fbioe.2020.610284.
207. Zhang, B., Yin, X., Zhang, F., Hong, Y., Qiu, Y., Yang, X., Li, Y., Zhong, C., Yang, H., and Gou, Z. (2023). Customized bioceramic scaffolds and metal meshes for challenging large-size mandibular bone defect regeneration and repair. *Regen Biomater* 10, rbad057. 10.1093/rb/rbad057.
208. Liao, C., Li, Y., and Tjong, S.C. (2020). Polyetheretherketone and Its Composites for Bone Replacement and Regeneration. *Polymers (Basel)* 12. 10.3390/polym12122858.
209. Panayotov, I.V., Orti, V., Cuisinier, F., and Yachouh, J. (2016). Polyetheretherketone (PEEK) for medical applications. *J Mater Sci Mater Med* 27, 118. 10.1007/s10856-016-5731-4.
210. Ma, R., and Tang, T. (2014). Current strategies to improve the bioactivity of PEEK. *Int J Mol Sci* 15, 5426-5445. 10.3390/ijms15045426.
211. Li, Y., Li, Z., Tian, L., Li, D., Lu, B., Shi, C., Niu, Q., Liu, F., Kong, L., and Zhang, J. (2022). Clinical application of 3D-printed PEEK implants for repairing mandibular defects. *J Craniomaxillofac Surg* 50, 621-626. 10.1016/j.jcms.2022.06.002.
212. Murnan, E.J., and Christensen, B.J. (2021). Risk Factors for Postoperative Inflammatory Complications After Maxillofacial Reconstruction Using Polyether-Ether-Ketone Implants. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 79, 696.e691-696.e697. 10.1016/j.joms.2020.09.039.
213. Wilken, N., and Warburton, G. (2023). Reconstruction of the mandibular condyle due to degenerative disease. *J Oral Biol Craniofac Res* 13, 367-372. 10.1016/j.jobcr.2023.01.005.

214. Menderes, A., Baytekin, C., Topcu, A., Yilmaz, M., and Barutcu, A. (2004). Craniofacial reconstruction with high-density porous polyethylene implants. *J Craniofac Surg* *15*, 719-724. 10.1097/00001665-200409000-00004.
215. Klawitter, J.J., Bagwell, J.G., Weinstein, A.M., and Sauer, B.W. (1976). An evaluation of bone growth into porous high density polyethylene. *J Biomed Mater Res* *10*, 311-323. 10.1002/jbm.820100212.
216. Sosakul, T., Tuchpramuk, P., Suvannapruk, W., Srion, A., Rungroungdouyboon, B., and Suwanprateeb, J. (2020). Evaluation of tissue ingrowth and reaction of a porous polyethylene block as an onlay bone graft in rabbit posterior mandible. *J Periodontal Implant Sci* *50*, 106-120. 10.5051/jpis.2020.50.2.106.
217. Voss, J.O., Loebel, C., Bara, J.J., Fussinger, M.A., Duttenhofer, F., Alini, M., and Stoddart, M.J. (2015). Effect of Short-Term Stimulation with Interleukin-1beta and Differentiation Medium on Human Mesenchymal Stromal Cell Paracrine Activity in Coculture with Osteoblasts. *Biomed Res Int* *2015*, 714230. 10.1155/2015/714230.
218. Dumic-Cule, I., Peric, M., Kucko, L., Grgurevic, L., Pecina, M., and Vukicevic, S. (2018). Bone morphogenetic proteins in fracture repair. *International Orthopaedics* *42*, 2619-2626. 10.1007/s00264-018-4153-y.
219. Moghadam, H.G., Urist, M.R., Sandor, G.K.B., and Clokie, C.M.L. (2001). Successful Mandibular Reconstruction Using a BMP Bioimplant. *Journal of Craniofacial Surgery* *12*, 119-127.
220. Herford, A.S., and Boyne, P.J. (2008). Reconstruction of Mandibular Continuity Defects With Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2). *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* *66*, 616-624. 10.1016/j.joms.2007.11.021.
221. Verstraete, F.J., Arzi, B., Huey, D.J., Cissell, D.D., and Athanasiou, K.A. (2015). Regenerating Mandibular Bone Using rhBMP--2: Part 2-Treatment of Chronic, Defect Non-Union Fractures. *Vet Surg* *44*, 410-416. 10.1111/j.1532-950X.2014.12122.x.
222. Carter, T.G., Brar, P.S., Tolas, A., and Beirne, O.R. (2008). Off-label use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) for reconstruction of mandibular bone defects in humans. *J Oral Maxillofac Surg* *66*, 1417-1425. 10.1016/j.joms.2008.01.058.

Danksagung

Ich möchte meinen aufrichtigen Dank an Herrn Prof. Dr. Dr. Max Heiland, PD Dr. Dr. Raguse und PD Dr. Dr. Nicolai Adolphs richten. Ihre fortwährende Förderung und Ermutigung haben maßgeblich dazu beigetragen, dass diese Habilitation erfolgreich durchgeführt werden konnte.

Insbesondere möchte ich Sven Geißler, Ioanna Maria Dimitriou, Antje Blankenstein, Johanna Penzlin, Magdalena Paterka sowie Martin Stoddart für ihre herausragende Unterstützung im Rahmen meiner Arbeiten am Julius-Wolff-Institut, im AO-Research Institut in Davos und am Max-Delbrück Center für Molekulare Medizin in Berlin danken.

Mein aufrichtiger Dank gilt ebenso dem gesamten BIH Clinician Scientist Team, das über die letzten 3 Jahre hinweg meine Forschungsarbeit unterstützt und gefördert hat.

Ein besonderer Dank gebührt auch meinen Kolleginnen und Kollegen, mit denen ich tagtäglich zusammenarbeite. Der kollegiale und freundschaftliche Austausch ist von unschätzbarem Wert und hat wesentlich zu meiner persönlichen und beruflichen Entwicklung beigetragen.

Zuletzt, aber keineswegs weniger bedeutsam, möchte ich meiner Familie und insbesondere meiner Frau meinen tiefsten Dank aussprechen. Die konstante und bedingungslose Unterstützung, das Vertrauen und das unermüdliche Verständnis während all der Jahre haben mich unglaublich motiviert, gestärkt und mir die notwendige Zuversicht in das Gelingen der Arbeit gegeben.

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 des Habilitanden