

Aus dem

CharitéCentrum 9 für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie

Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie / Klinische Navigation

Direktor: Prof. Dr. Dr. Bodo Hoffmeister

Habilitationsschrift

**„Die Korrektur von skelettalen Varianten des Schädelaufbaus
mittels computer-assistierter Verfahren und Distractionstechniken“**

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. Nicolai Adolphs
aus Leverkusen / NRW

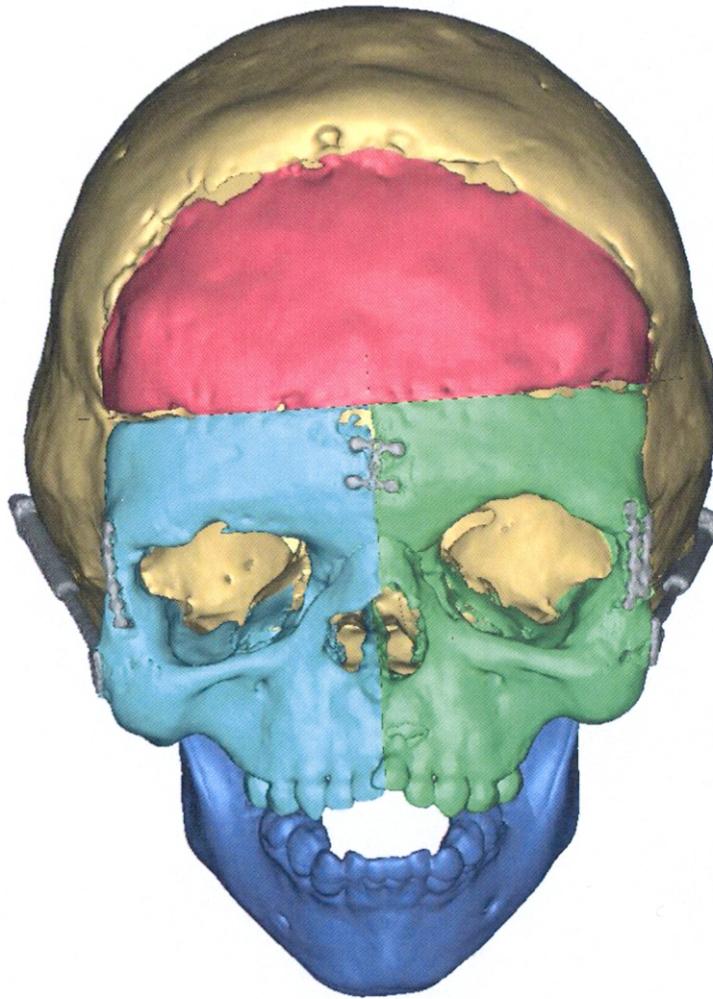
Eingereicht: Oktober 2014

Dekanin: Professor Dr. med. A. Grütters-Kieslich

1. Gutachter/in: Professor Dr. med. Dr. med. dent. A. Hemprich

2. Gutachter/in: Professor Dr. med. Dr. med. dent. J. Th. Lambrecht

Ina-Marie



und meiner gesamten Familie gewidmet

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------|--|
| AO | Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen mit Sitz in Davos |
| BMP | Bone Morphogenetic Proteins – Gruppe von Proteinen, die an der Knochenmineralisation beteiligt sind |
| CAS | „Computer Assisted Surgery“ – Sammelbezeichnung für computer-assistierte chirurgische Verfahren |
| CBCT | Cone Beam Computed Tomography (entspricht Digitaler Volumentomographie) Strahlenreduziertes, ursprünglich für die dentale Implantologie entwickeltes Verfahren zur 3D-Darstellung kranio-maxillofazialer Strukturen |
| CVK | Campus Virchow Klinikum |
| DICOM | Digital Imaging and Communication in Medicine – radiologisches Datenformat |
| DO | Distractionsosteogenese – chirurgische Technik zur graduellen Gewebeexpansion |
| DVT | Digitale Volumentomographie entsprechend CBCT |
| EACMFS | European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery |
| IAOMS | International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons |
| IF | Impact Factor – Bewertungsfaktor für wissenschaftliche Zeitschriften |
| IFT | Intraflagellares Transportprotein- erforderlich für Strukturhalt von Zilien auf Zelloberflächen |
| LKG | Lippe-, Kiefer-, Gaumen- |
| MKG | Mund-, Kiefer-, Gesicht- |
| MSCT | Multi Slice Computed Tomography – Standardschichtverfahren zur Bildgebung |
| OAFNS | Okulo-Aurikulo-Fronto-Nasales Syndrom – seltenes kraniofaziales Fehlbildungssyndrom |
| OAVS | Okulo-Aurikulo-Vertebrales Spektrum – Begriff für eine Gruppe von Varianten mit ein- oder beidseitigen Fehlanlagen von Ohr und Unterkiefer, die ursprünglich als Goldenhar-Syndrom oder Hemifaziale Mikrosomie bezeichnet wurden – gemäß internationaler Vereinbarung besser als „Kraniofaziale Mikrosomie“ bezeichnet |
| PCP | Planar Cell Polarity / Gen-Familie, die Morphogenese bei Vertebraten beeinflusst |
| SAM | Scanning Acoustic Microscopy / Ultraschallmikroskopie- wissenschaftliches Verfahren zur Untersuchung von physikalischen Eigenschaften mit mikroskopischer Auflösung durch Bestimmung von akustischer Impedanz und Schallgeschwindigkeit |
| Shh | Sonic hedgehog – embryologisch relevantes Signalprotein |
| TPD/TPDO | Transpalatinaldistraction/-osteogenese – Technik zur knochengelagerten, graduellen Erweiterung des Oberkiefers |
| FGFR | Fibroblast Growth Factor Receptor – embryologisch wichtiges Signalprotein, das die Wirkung von Wachstumsfaktoren im Rahmen der Zelldifferenzierung vermittelt |
| VSP® | Virtual Surgical Planning® – geschützter Markenname für virtuelles Planungsverfahren der Firma Medical Modelling mit Sitz in Golden, Denver, Colorado, USA |

| | | |
|----------|--|------------|
| 1 | Einleitung | 5 |
| 1.1 | Das „Craniofacial Framework“ - Überblick über Anatomie, Anlage und Entwicklung des Schädelaufbaus | 6 |
| 1.2 | Varianten des „Craniofacial Framework“ - skelettale Dysgnathien und kraniofaziale Anomalien - „Dentofacial“ und „Craniofacial Anomalies“ | 10 |
| 1.3 | Ätiologie und Epidemiologie von angeborenen Varianten des Schädelaufbaus | 14 |
| 1.4 | Funktionelle und psychosoziale Effekte von angeborenen Varianten des Schädelaufbaus | 17 |
| 1.5 | Überlegungen zur Planung skelettaler Korrekturen des Schädels | 18 |
| 1.6 | Chirurgische Techniken zur Korrektur von Varianten des Schädelaufbaus | 21 |
| 1.6.1 | Neurokranium, kraniofazialer Übergang, oberes Mittelgesicht (Level A, B, C) | 22 |
| 1.6.2 | Mandibulomaxillärer Komplex - Le Fort I-Ebene und Unterkiefer (Level D, E) | 24 |
| 1.6.3 | Prinzip und Historie der Kallusdistraction und Distractionsosteogenese | 27 |
| 1.7 | Ziele der Arbeit | 28 |
| 2 | Computer-assistierte Verfahren und Distractionstechniken für Planung und Umsetzung von Korrekturen des Schädelaufbaus | 29 |
| 2.1 | Computer-assistierte Planungs- und Transfer-Verfahren für Korrekturen des Schädelaufbaus | 30 |
| 2.1.1 | Individuelle auf der Basis von DVT-Datensätzen generierte Modelle für die Planung kranio-maxillofazialer Verlagerungen | 30 |
| 2.1.2 | Einsatz virtuell designter Splints für kieferverlagernde Korrekturen - Rapid Splint® | 39 |
| 2.1.3 | Virtuelle Planungen zur Umsetzung komplexer kranio-maxillofazialer Verlagerungen | 49 |
| 2.2 | Einsatz von Distractionstechniken zur Rekonstruktion von Defiziten des Schädelaufbaus im Rahmen individualisierter Therapiekonzepte | 57 |
| 2.2.1 | Die Untersuchung des Distractionsspalts mittels Ultraschallmikroskopie | 57 |
| 2.2.2 | Frühes Frontofaziales Advancement durch interne Distraktoren | 62 |
| 2.2.3 | Stellenwert von Distractionstechniken im MKG-chirurgischen Behandlungsspektrum – eine Einschätzung nach 10 Jahren klinischer Anwendung | 69 |
| 3 | Diskussion | 80 |
| 3.1 | Computer-assistierte Techniken | 80 |
| 3.2 | Distractionsosteogenese | 86 |
| 4 | Zusammenfassung | 89 |
| 5 | Danksagung | 91 |
| 6 | Abbildungsverzeichnis | 93 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 94 |
| 8 | Anhang | 102 |
| 9 | Erklärung | 104 |

1 Einleitung

Das Gesicht wird oft als Visitenkarte eines Menschen verstanden, denn es zeigt auf den ersten Blick viel über die physische und psychische Situation des Betreffenden und zählt damit wohl zu den „menschlichsten“ Entwicklungen im Rahmen der Evolution. Abweichungen eines Gesichts von der Norm fallen auch dem ungeschulten Auge unmittelbar auf, da sie sich schwer verbergen lassen. Veränderungen des Gesichts und Schädelaufbaus können angeboren oder erworben, durch physiologische, z. B. altersbedingte oder unphysiologische Prozesse (Trauma, Tumor) verursacht sein. Sie stellen seit jeher eine Herausforderung für den rekonstruktiv tätigen MKG-Chirurgen dar.

Im Rahmen eines modularen Aufbaus werden in der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift zum Erwerb der „venia legendi“ für das Fachgebiet Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie eigene klinisch-wissenschaftliche Beiträge dargestellt. Moderne Konzepte zur Planung und Korrektur von Varianten des kranio-maxillofazialen Skelettsystems werden beschrieben und diskutiert. Die Anwendung der Distractionsosteogenese als chirurgische Basistechnik sowie die Einbindung zeitgenössischer computer-assistierter Technologien in die klinische Versorgung von Patienten mit skelettalen Varianten des Gesichtsschädels stehen dabei im Vordergrund.

Für das Verständnis dieser Varianten und der dafür erforderlichen Therapiekonzepte ist eine Einführung in die physiologische Schädel- und Gesichtsanlage sowie in den Ablauf des postpartalen kraniofazialen Wachstums erforderlich.

Es werden typische Fehlanlagen und Fehlentwicklungen der knöchernen kraniofazialen Grundstruktur, des „Craniofacial Framework“ beschrieben. Sie können in Abhängigkeit von Zeitpunkt und Ausmaß der Störung während der Embryonalperiode und/oder dem späteren kraniofazialen Wachstum entstehen. Planung und Umsetzung chirurgischer Korrekturen im Rahmen individueller Therapiekonzepte orientieren sich an ihnen. An den Zielen und Prinzipien von chirurgischen Korrekturen des Gesichtsschädelaufbaus hat sich seit Beginn dieser Disziplin wenig verändert, doch haben klinische, wissenschaftliche und technologische Fortschritte in den vergangenen Jahren die Planungsmöglichkeiten und den anschließenden Transfer dieser zum Teil sehr komplexen Eingriffe verbessert.

1.1 Das „Craniofacial Framework“ - Überblick über Anatomie, Anlage und Entwicklung des Schädelaufbaus

Der Begriff „Craniofacial Framework“ - die skelettale Grundlage für das äußere Erscheinungsbild von Kopf und Gesicht - geht auf den in Paris tätigen plastischen Chirurgen Paul Tessier zurück, der auf der Basis seiner bahnbrechenden Pionierarbeiten zur Entwicklung der kraniofazialen Chirurgie [1-4] fünf Ebenen - Level A-E - angab, um die verschiedenen skelettalen Verlagerungsoptionen strukturiert veranschaulichen zu können (Abb.1). Für Verständnis und Korrekturoptionen skelettaler Varianten des Gesichtsschädelaufbaus ist diese Systematik unverändert gut geeignet.

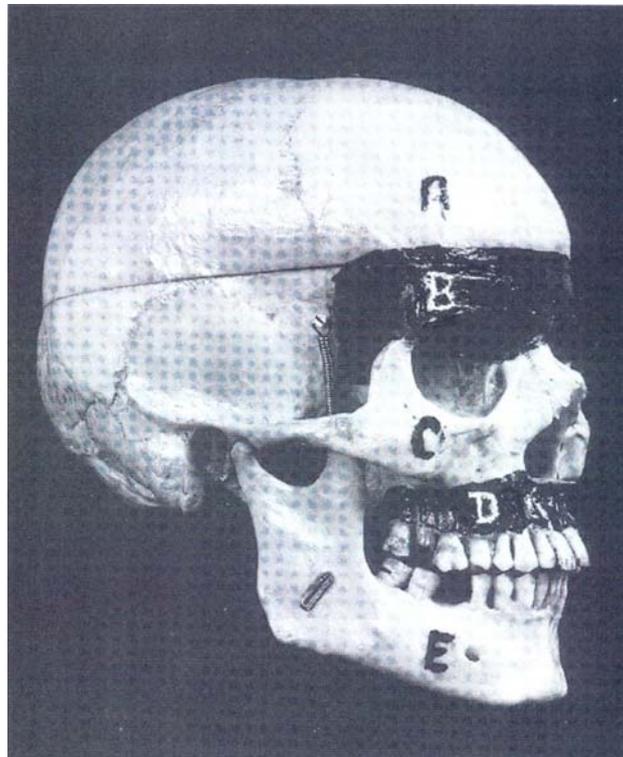


Abb. 1: Das kraniofaziale Grundgerüst – „Craniofacial Framework“ –
Die von P. Tessier angegebene Gliederung der verschiedenen Ebenen des kraniofazialen Aufbaus
[5]

Anatomisch und funktionell lässt sich der menschliche Schädel in Hirn- und Gesichtsschädel gliedern. Einen exzellenten Überblick über die chirurgisch relevante kraniofaziale Anatomie bietet das von A. Wexler verfasste Buchkapitel [6] in dem in den USA erschienenen Standardwerk zur kraniofazialen Chirurgie [7].

Der Hirnschädel, das Neurokranium (Level A), wird begrenzt durch die Schädelbasis. Sie ermöglicht über ihre Öffnungen die Verbindung zu Rumpf und Extremitäten. Die verschiedenen ossären Anteile der Kalotte bieten dem Gehirn einen soliden Schutz. Der Gesichtsschädel (Viszerokranium) mit den zahntragenden Abschnitten in Ober- (Level C, D) und Unterkiefer (Level E) bildet die knöcherne Grundlage des menschlichen Gesichts. Hirn- (Level A) und Gesichtsschädel (C-E) werden durch den „kraniofazialen Übergang“ (Level B) miteinander verbunden. Mit diesem Begriff wird aus anatomischer Sicht die knöcherne Region zwischen vorderer Schädelbasis und Kalotte und den Strukturen des oberen Mittelgesichts (Stirnbein, Nasenwurzel, Ethmoidalzellen, Orbitadächer) zusammengefasst. Unterhalb des kraniofazialen Übergangs schließt sich das Mittelgesicht als Komplex aus Nase, Jochbeinen und Oberkiefer (naso-zygomatiko-maxillärer Komplex, Level C, D) an. Es folgt der mandibuläre Komplex (Unterkiefer mit den zahntragenden Abschnitten, Level E). Grundsätzlich lassen sich in jedem der fünf Level durch chirurgische Verlagerungstechniken skelettale Veränderungen erzielen, die einzelne Level betreffen oder auch mehrere Level einbeziehen können.

Während der Embryonalperiode erfolgt ab der 4. Woche der grundlegende Teil der humanen Gesichtsanlage. Sie ist gegen Ende der 6. Woche weitgehend abgeschlossen. Ab der 8. Woche ist die menschliche Gesichtsanlage soweit fortgeschritten, dass sie deutlich vom entstehenden Gesicht anderer Säugetiere differenzierbar ist. Die Entwicklung typischer individueller Gesichtsproportionen erfolgt bereits während der sich anschließenden Fetalzeit [8].

Gegen Ende der 3. Woche zeichnet sich zwischen dem Herzwulst und dem noch unverschlossenen anterioren Ende des Neuralrohrs die Anlage von Hals und Gesicht ab. Mund- und Pharynxanlage werden ab der 4. Woche durch Pharyngealbögen begrenzt. Sie enthalten einen Mesenchymkern, der von Endoderm auf der Innenseite und Ektoderm auf der Außenseite umgeben wird. Pluripotente Zellen der Neuralleiste wandern in diese Schlundbögen ein. Die weitere Proliferation und Differenzierung dieser Zellen führt zur Ausbildung von fünf verschiedenen „Gesichtswülsten“ (der unpaare Stirnfortsatz sowie die paarigen Ober- und Unterkieferfortsätze), die durch Umformung, Verschiebung und Fusion die Grundlage der weiteren Gesichtsentwicklung bilden. Ihr zeitlicher Ablauf wird nach Carnegie morphologisch in unterschiedliche Stadien eingeteilt [9, 10]. Aus Stirnfortsatz entstehen Stirn, Nasenrücken und Nasenspitze. Die Nasenflügel entwickeln sich aus den lateralen Nasenfortsätzen. Die medialen Nasenfortsätze bilden das Zwischenkiefersegment und das Nasenseptum, die Oberkieferfortsätze die oberen Wangenregionen und den größten Teil der Oberlippe. Aus den Unterkieferfortsätzen entstehen Kinn, Unterlippe und die unteren

Wangenregionen. Die Zungenanlage, zu der vier Schlundbogenderivate beitragen und die Gaumenanlage, die Mund- und Nasenraum trennt, ergänzen diesen Prozess. Fehlanlagen der Kopfhalsregion können sich durch Störungen der Transformation des Pharyngealapparates oder Fehlentwicklungen der Neuralleistenzellen ergeben [11].

Grundsätzliche Kenntnisse dieser embryologischen Zusammenhänge bestanden offenbar bereits früh, wie die Abbildungen 2 und 3 aus dem 1926 von Eduard Borchers herausgegebenen Lehrbuch zur Allgemeinen und Speziellen Chirurgie des Kopfes belegen und haben seither entsprechende Ergänzungen erfahren [12]. An dieser Stelle wird auf die umfangreiche weiterführende embryologische Literatur verwiesen werden [8-10, 13-15].

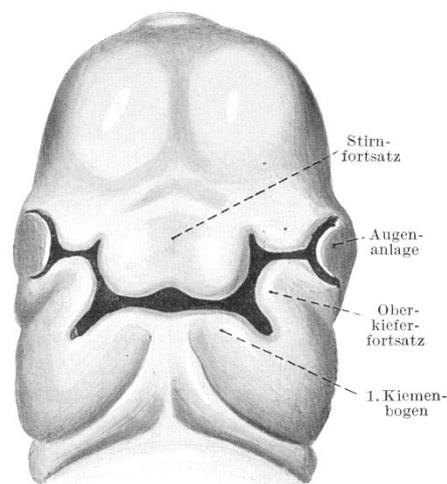


Abb. 1. Gesichtsbildung beim Embryo.

Abb. 2: Darstellung der embryonalen Gesichtsentwicklung um 1926
Aus: Eduard Borchers- Allgemeine und Spezielle Chirurgie des Kopfes - einschließlich Operationslehre,
Verlag von Julius Springer, Berlin 1926

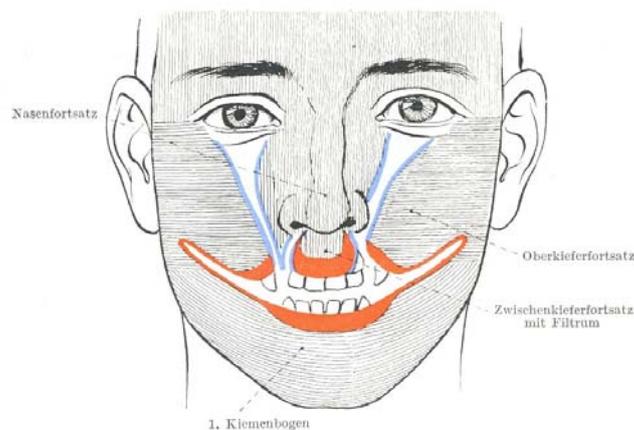


Abb. 2. Die auf das ausgebildete Gesicht übertragenen embryonalen Spaltbildungen und Fortsätze.

Abb. 3: Darstellung von embryologisch begründeten Fusionsdefiziten im Rahmen der Gesichtsentwicklung
Aus: Eduard Borchers- Allgemeine und Spezielle Chirurgie des Kopfes- einschließlich Operationslehre,
Verlag von Julius Springer, Berlin 1926

Im Rahmen der Evolution und Entwicklung des Großhirns hat sich der Gesichtsschädel in kaudaler Richtung in Bezug auf die vordere Schädelbasis entwickelt, die als Plattform für die Expansion des Neokortex aufgefasst wird [16]. Da intrauterin die Versorgungssituation gesichert ist, entwickeln sich primär kardiovaskuläre und die für die Steuerung des Organismus erforderlichen neuronalen Strukturen. Dies zeigt sich bei Geburt in der überproportionalen Größe des Neurokraniums im Vergleich zum Gesichtsschädel. Erst die mit der postpartalen Umstellung einhergehenden Funktionsveränderungen (Atmung, Ernährung, Phonation) führen im Verlauf zu einer stärkeren Entwicklung des Gesichtsschädels. Allerdings dominiert intrauterin und in den ersten Lebensjahren die Hirnentwicklung das Schädelwachstum. Im Bereich der Schädelbasis unterliegt dies enchondraler Ossifikation, im Bereich des Schädeldachs desmaler Ossifikation. Die extrakranielle Seite der Schädelbasis, im anterioren Bereich überwiegend aus ethmoidalen und sphenoidalen Strukturen gebildet, wird als Schablone für die Entwicklung des Mittelgesichts aufgefasst, dessen Strukturen über suturale Verbindungen daran angeschlossen sind [16, 17]. Entwicklungsstörungen der chondralen Schädelbasis können daher die Mittelgesichtsentwicklung beeinflussen. Die mittlere Schädelgrube determiniert den antero-posterioren Durchmesser des Pharynx. Sind diese Strukturen verkürzt, kann der obere Atemweg beeinträchtigt werden. Dieser Pathomechanismus wird bei komplexen Kraniosynostosen vermutet. Die Ausprägung des Phänotyps scheint dabei einerseits von der Lokalisation der betroffenen Suturen, andererseits vom Ausmaß der Wachstumsstörung abzuhängen. Die interindividuelle Varianz ist erheblich.

Das postpartale Wachstum des Mittelgesichts unterliegt einer komplexen multifaktoriellen Steuerung (funktionelle Matrix) und entwickelt sich über differenzierte Remodelling-Prozesse in anterokaudaler Richtung in Bezug auf die Frontobasis. Hierfür ist die physiologische Anlage einer Nasenkapsel, des Nasenseptums sowie der Sutura zygomaticomaxillaris erforderlich [18].

Die vertikale Dimension des Mittelgesichts ist bei Geburt relativ kurz und „erwartet eine nasale Expansion proportional zum zunehmenden Lungenvolumen“ [19]. Die Position der Kiefergelenkspfanne auf der extrakraniellen Seite der mittleren Schädelgrube wird durch die chondrale Schädelbasis präformiert. Die Mandibula entwickelt sich über die Vorstufe des Meckel-Knorpels aus dem größeren Unterkieferfortsatz des 1. Kiemenbogens durch überwiegend desmale Ossifikation, wobei zwei relevante Wachstumszentren im Bereich des Foramen mentale sowie der Kondylen beschrieben werden. Auch hier hat der Wachstumsvektor grundsätzlich eine anterokaudale Komponente [18]. Bei bestimmten angeborenen Entwicklungsstörungen (kraniofaziale Dysostosen),

die durch pathologische Vorgänge im Bereich der chondralen Schädelbasis verursacht werden, ist daher das Untergesicht nicht im gleichen Maße betroffen. Beide Dentitionen sowie die Pneumatisierung der Nasennebenhöhlen haben relevanten Einfluss auf die Gesichtsentwicklung [11]. Anlage und Entwicklung der umgebenden Weichgewebe folgen prinzipiell der knöchernen Grundlage.

1.2 Varianten des „Craniofacial Framework“ - skelettale Dysgnathien und kraniofaziale Anomalien – „Dentofacial und Craniofacial Anomalies“

Die Begriffe „Dysgnathie“ („Dentofacial Anomaly“) und „kraniofaziale Anomalie“ („Craniofacial Anomaly“) sind Sammelbegriffe für Varianten der physiologischen Schädelentwicklung, die das äußere Erscheinungsbild von Kopf und Gesicht beeinflussen. Im Fall von Dysgnathien sind überwiegend die zahntragenden Kieferabschnitte betroffen. Skelettale Defizite oder Überschüsse im Bereich von Mittel- und Untergesicht (mandibulomaxillärer Komplex, Level C-E) können die Lage beider Kiefer zueinander und die Regelverzahnung (Normokklusion) beeinträchtigen. Im Unterschied zum Idealzustand mit korrekter Bisslage (Eugnathie) und regulärer Verzahnung werden Abweichungen davon kieferorthopädisch als „Fehlbiß“ (Dysgnathie) bezeichnet. Bei eugnathen Verhältnissen mit Normokklusion sind Größe und Lage von Ober- und Unterkiefer ideal auf einander abgestimmt. Daraus resultiert eine optimale funktionelle Situation im stomatognathen System mit idealer Verzahnung der dentalen Höcker (Interkuspitation) im Seitenzahnbereich und physiologischer Beziehung der Frontzähne („Overjet“ und „Overbite“), die bei intakten Kiefergelenken und regulärer neuromuskulärer Funktion normales Sprechen (Phonation und Artikulation) und Kauen (Mastikation) ermöglicht. Leichte Abweichungen von eugnathen Verhältnissen - als „dentoalveoläre Dysgnathien“ bezeichnet - müssen von ausgeprägteren Fehlbißsituationen - „skelettale Dysgnathien“ - differenziert werden. Diese Einschätzung erfolgt primär kieferorthopädisch, um eine adäquate Therapieeinleitung zu ermöglichen [20]. Für die internationale chirurgische Terminologie hat sich dabei die ursprünglich von Angle angegebene Einteilung in typische Klassen (class I occlusion, skelettal class II and class III malocclusion) durchgesetzt [21]. Die systematische Beschreibung der Thematik ist Gegenstand der kieferorthopädischen Literatur [22].

Skelettale Dysgnathien können neben funktionellen Nachteilen, die Mastikation, Phonation, Artikulation, Zahnhartsubstanzen und Nasenatmung betreffen auch mit einem stigmatisierenden äußeren Erscheinungsbild verbunden sein, was für betroffene Patienten eine erhebliche Belastung darstellen kann. Umgangssprachliche Bezeichnungen wie „Vogelgesicht“, „Pferdelächeln“, „Überbiß“

oder „fliehendes Kinn“ weisen auf diese Zusammenhänge hin [23]. Typischerweise handelt es sich bei skelettalen Dysgnathien allerdings nicht um vital gefährdende Varianten, so dass in der Regel ein geplantes therapeutisches Vorgehen möglich ist.

Im Falle skelettaler Dysgnathien ist eine physiologische Okklusion durch rein kieferorthopädische Maßnahmen (festsitzende oder herausnehmbare kieferorthopädische Apparaturen / „Zahnspangen“) im Allgemeinen nicht mehr zu erzielen. Deshalb können typischerweise nach Abschluss des kraniofazialen Wachstums interdisziplinär durch Kieferorthopädie und MKG-Chirurgie geführte Therapieverfahren eingesetzt werden. Dadurch können diskrepante Lagebeziehungen der Kiefer ausgeglichen und eine „normale Bisslage mit Regelverzahnung“ sowie ein „harmonisches äußeres Erscheinungsbild“ erreicht werden. Diagnostik und Therapie skelettaler Dysgnathien sind Gegenstand der Kieferorthopädischen Chirurgie im Rahmen des MKG-chirurgischen Behandlungsspektrums („Kieferorthopädische Chirurgie/Orthognathic Surgery“) [24, 25].

Typische skelettale Varianten der Kieferentwicklung wurden bereits früh beschrieben, wie die in Abbildung 2a-c gezeigten Illustrationen aus dem Jahre 1926 zeigen.

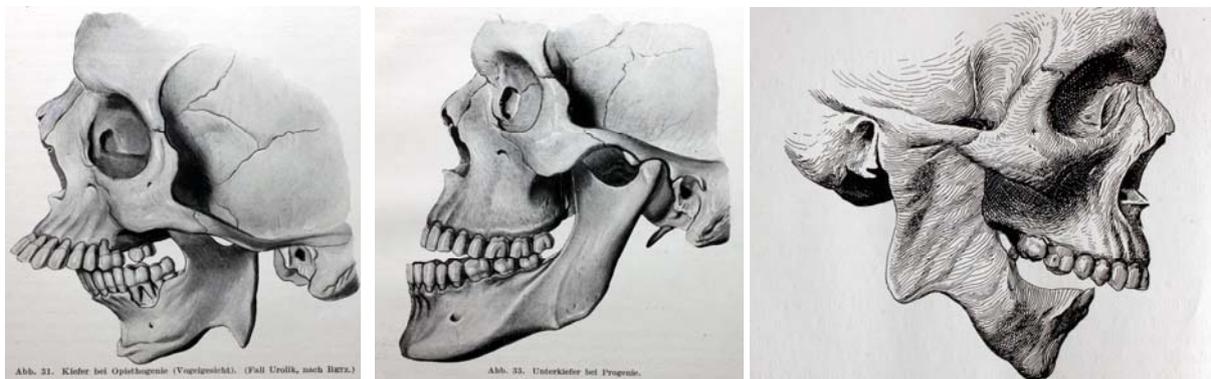


Abb. 4: Frühe Darstellung skelettaler Dysgnathien aus einem Lehrbuch von 1926 [12] - v.l.n.r massive Unterentwicklung des Unterkiefers mit Fächerstellung der oberen Frontzähne - skelettal offener Bis bei mandibulärer Überentwicklung (Klasse III) – komplexe, wohl erworbene Dysgnathie der Klasse II bei mit der Schädelbasis fusioniertem Kiefergelenk rechts

Der Begriff „kraniofaziale Anomalie“ („Craniofacial Anomaly“) umfasst eine sehr heterogene Gruppe von typischerweise angeborenen Varianten der Schädel- und Gesichtsentwicklung, die maxillo-mandibulären Strukturen (Level C-E) einbeziehen und/oder im Falle syndromaler, bzw. kraniofazialer Fehlentwicklungen auch darüber hinausgehen können und dann auch Level A und B betreffen. Bislang existiert keine einheitliche internationale Nomenklatur dieser kraniofazialen Anomalien. Darauf wurde bereits in einem frühen Beitrag von Pfeiffer hingewiesen [26]. Im angloamerikanischen

Sprachraum werden diese Varianten als „Craniofacial Anomalies“ von den „Dentofacial Anomalies“ unterschieden, wobei fließende Übergänge bestehen können. Trotz unterschiedlicher Klassifikationssysteme [27-29] lassen sich typische Krankheitsbilder und Entitäten mit kraniofazialer Beteiligung gruppieren, die unter chirurgisch-therapeutischen Aspekten nun näher erläutert werden sollen.

Aus systematischen Überlegungen können die in Tabelle 1 dargestellten Varianten und Krankheitsbilder nach VanderKolk gegeneinander abgegrenzt werden [30].

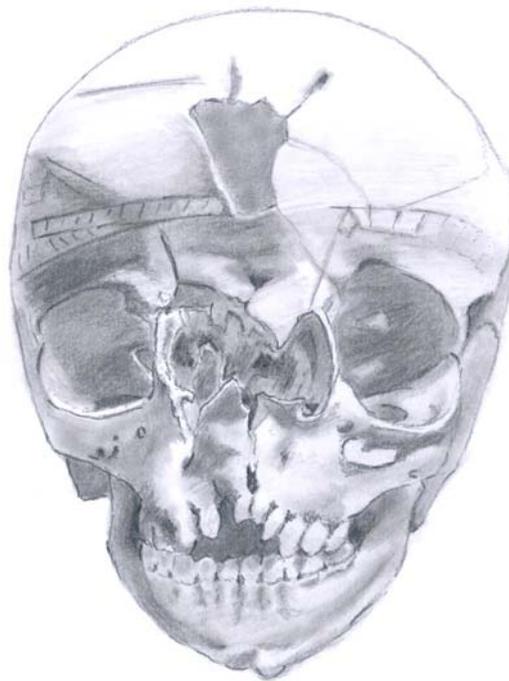
Tabelle 1: Das Spektrum kraniofazialer Fehlanlagen

| |
|---|
| Kraniosynostosen isoliert komplex |
| Kraniofaziale Syndrome / Kraniofaziale Dysostosen (CFD) als Sonderform komplexer Kraniosynostosen (M. Crouzon, M. Apert, M. Pfeiffer, M. Antley-Bixler, etc.) |
| Kraniofaziale Spaltformen (Tessier-Spalten) und Enzephalozelen |
| Nicht-syndromale Fehlentwicklungen (Kranio-) Frontonasale Dysplasie |
| Das Spektrum fazialer Syndrome (Kraniofaziale Mikrosomie, Goldenhar-, OAVS-, Treacher-Collins-/ Franceschetti-Zwahlen, Nager-, Miller-, Binder-Syndrom und andere) |

Zu den typischen kongenitalen Erkrankungen, bzw. Varianten der Schädelanlage und Entwicklung zählen isolierte und komplexe Kraniosynostosen mit vorzeitiger Verknöcherung relevanter Wachstumszonen von Neuro- und/oder Viszerokranium, kraniofaziale Spaltsyndrome („Gesichtsspalten“) einschließlich der Enzephalozelen, sowie weitere Dysplasien des fronto-orbitonasalen Übergangs, die sich als Fehlanlage der nasalen und periorbitalen Region mit oder ohne Fehlpositionierung der Orbita („Orbitadystopie“), bzw. Veränderung der interorbitalen Distanz (Hypo-/Hypertelorismus) manifestieren können [29, 31, 32].

Als kraniofaziale Spaltsyndrome werden Fehlanlagen bezeichnet, bei denen eine reguläre symmetrische Fusion der embryonalen Gesichtsanlagen unterbleibt. Es handelt sich um seltene Fehlbildungen, die überwiegend sporadisch auftreten. Die Prävalenz dieser Varianten wird mit 1 auf

100.000 Lebendgeburten angegeben [33]. Dabei können diese „Fusionsdefizite“ komplett oder inkomplett sein, isoliert skelettale oder auch weichgewebige Strukturen betreffen, singulär oder multipel vorliegen. Im Unterschied zu Lippen-Kiefer-Gaumenspalten setzt sich hierbei das Fusionsdefizit bis in den Bereich der Schädelbasis und Kalotte fort und kann dadurch zu schwersten Störungen der weiteren kraniofazialen Entwicklungen führen (Abb. 5). P. Tessier hat mit seinen fundamentalen Arbeiten bereits vor etwa 40 Jahren eine systematische Klassifikation dieser seltenen Varianten vorgeschlagen. Sie hat sich international trotz verschiedener Diskussionspunkte weitgehend durchgesetzt [34]. Allerdings werden zur Beschreibung ähnlicher Kasuistiken nach wie vor unterschiedliche Termini verwendet [31, 35-37].



**Abb. 5: Skelettale Situation beim Oculo-Auriculo-Fontonasalen Syndrom (OAFNS)
Maximalvariante einer kraniofazialen Fehlentwicklung mit median und rechts paramedian durchgehender
Gesichtsspalte, die den massiven Hypertelorismus verursacht; zusätzlich bilateralen Fehlanlagen des Unterkiefers
Eigene publizierte Kasuistik [38], Zeichnung von Marie Wüstner, 2014**

Zu dem Spektrum der fazialen Syndrome, die sich typischerweise unterhalb des kraniofazialen Übergangs in Mittel- und/oder Untergesicht manifestieren, zählen neben der Dysostosis otomandibulofazialis (Treacher-Collins/Francheschetti-Zwahlen) weitere, detailliert beschriebene Syndrome, wie das Nager-, Miller-, bzw. Binder-Syndrom, sowie das weite Spektrum der kraniofazialen Mikrosomie (Hemifazialen Mikrosomie / Goldenhar-Syndrom / Okulo-Auriculo-Vertebrales Spektrum / OAVS), die erhebliche interindividuelle Varianzen zeigen [39].

Die Vielfalt dieser Varianten lässt sich bei Kenntnis der embryologischen Zusammenhänge grundsätzlich nachvollziehen [13] und deckt sich weitgehend mit der ursprünglich von Tessier vorgeschlagenen Klassifikation dieser Fusionsdefizite [34]. Formen der Neurofibromatose, regionale Dysplasien oder Überschussbildungen (Phakomatosen, Fibröse Dysplasie, Hamartome, regionale Hyperplasien wie das Proteus-Syndrom und verwandte Varianten) mit Beteiligung des Schädels werden primär nach der zugrunde liegenden Pathologie klassifiziert.

Eine Sonderstellung nehmen die angeborenen Spaltbildungen von Lippe, Kiefer und Gaumen ein, die mit kraniofazialen Anomalien assoziiert sein oder sich im Verlauf der Entwicklung auch als Dysgnathie manifestieren können. Für sie wurden eigene Nomenklaturprinzipien erarbeitet [40-43]. Ihre Therapie erfolgt interdisziplinär unter funktionellen Überlegungen. Chirurgische Korrekturen werden in der Regel in mehreren Schritten symptomorientiert und wachstumsadaptiert vorgenommen, um eine möglichst physiologische Entwicklung zu ermöglichen [41]. Bei kongenitalen Auffälligkeiten sollte frühzeitig ein Dysmorphie-erfahrener Pädiater oder Humangenetiker hinzugezogen werden, um eine zeitnahe Zuordnung und entsprechende therapeutische Konsequenzen zu ermöglichen. Es existieren allerdings auch Formen, die keine unmittelbare Zuordnung erlauben und sich erst im Verlauf des weiteren Wachstums abschließend beurteilen lassen [44].

1.3 Ätiologie und Epidemiologie von angeborenen Varianten des Schädelaufbaus

Die Ätiologie von Dysgnathien und kraniofazialen Fehlanlagen ist nicht in allen Details geklärt, wobei moderne molekulargenetische Forschungen zunehmend Einblick in die komplexen embryologischen Steuerungsmechanismen gewähren. Bei der Mehrheit von Varianten der Schädel- und Gesichtsentwicklung kann wohl von einem multifaktoriellen Geschehen im Verlauf der Embryonalanlage (Störungen der Zellkommunikation, -migration, -proliferation und -differenzierung) sowie zusätzlichen postpartalen Einflussparametern, die die primär angelegten Strukturen modifizieren, ausgegangen werden („Erbe & Umwelt“). Familiäre Häufungen von einander ähnlichen Varianten sind bekannt [45]. Insbesondere bei der Entwicklung von Dysgnathien können „einprogrammierte“ Wachstumsstörungen des Gesichtsschädels in Kombination mit verschiedenen weiteren Faktoren („Habits“) im Wachstumsverlauf zu Form- und Lagefehlbildungen der Kiefer beitragen.

Kongenitale kraniofaziale Fehlentwicklungen sind insgesamt seltener, für die Betroffenen insbesondere bei syndromaler Beteiligung allerdings meist schwerwiegender und können sich im Verlauf auch als Dysgnathie manifestieren.

Bei kongenitalen Fehlbildungen scheinen genetische Faktoren eine größere Rolle zu spielen. Rein genetische Ursachen werden bei einem Drittel aller angeborenen kraniofazialen Anomalien vermutet [46]. Es gibt aktuelle molekulargenetische Konzepte zur kraniofazialen Morphogenese. Sie betreffen intrazelluläre Regulationen und interzelluläre Kommunikationswege und weisen auf mögliche Ursachen für das Entstehen kraniofazialer Fehlanlagen hin [47]. Dazu gehören Störungen der Genregulation/Genexpression bzw. der zellulären Signalkaskaden („signaling pathways“), die während der Frühphasen der Entwicklung auftreten können.

Sogenannte Homöobox-Gene sind evolutionär hochkonservierte Genfamilien bei Vertebraten, die während der Embryonalentwicklung besonders aktiv sind und Art und räumliche Anordnung verschiedener Körpersegmente festlegen. Die PCP-Genfamilie (planar cell polarity) reguliert die Zellpolarität, interzelluläre Kommunikation sowie Zellbewegungen und beeinflusst dadurch die Morphogenese bei Vertebraten [48]. „Sonic Hedgehog“ (Shh) ist ein wichtiges embryologisches Signal-Protein, das unter anderem in der Bodenplatte des Neuralrohrs exprimiert wird. Mutationen des Shh-Gens stehen im Zusammenhang mit unterschiedlich ausgeprägten Störungen der kraniofazialen Mittellinienanlage [46].

Pluripotente Zellen der Neuralleiste bilden den zentralen Bestandteil der Schädel- und Gesichtsentwicklung [49]. Diese Zellpopulation unterliegt dabei einer komplexen zeitlichen und räumlichen Regulation, wobei sogenannte Signaltransduktionswege eine zentrale Rolle für die molekulare Steuerung der physiologischen Migration, Differenzierung und Proliferation dieser Zellen in der Interaktion mit den anderen Strukturen der Keimanlage (Ekto-, Endo- und Mesoderm) spielen. Als Folge dieser zeitlich und räumlich abgestimmten Interaktionen kommt es zu einer regional unterschiedlichen Differenzierung der kraniofazialen Strukturen („patterning the craniofacial complex“) [50].

Zelluläre Signalwege können durch unterschiedliche Wachstumsfaktoren (Fibroblast Growth Factor - FGF, Bone Morphogenetic Proteins- BMP) oder externe Mediatoren (Vitamin A) beeinflusst werden [51-53]. Für einige komplexe Kraniosynostosen wurden Mutationen in verschiedenen FGFR-Genen (Fibroblast Growth Factor Receptor) dokumentiert [54, 55]. Für das Treacher-Collins Syndrom konnte 2009 die abnormale Regulation der Proliferation von Zellen der Neuralleiste nachgewiesen werden.

Sie wird durch die Mutation eines Genes verursacht (TCOF1), das für das Treacle-Protein codiert, das in die ribosomale DNS-Transkription involviert ist [56]. Nach tierexperimentellen Erkenntnissen sind unterschiedliche kraniofaziale Fehlanlagen durch „Ziliopathien“ erklärbar [49, 57]. Primäre Zilien sind Organellen auf der Oberfläche von Zellen der Neuralleiste der meisten Vertebraten, die als nicht bewegliche tubuläre Strukturen als mechanische und chemische Sensoren dienen. Affektionen dieser Zilien scheinen eine erhebliche Rolle bei der Entstehung von kraniofazialen Fehlanlagen zu spielen. Da in ihnen keine Proteinbiosynthese stattfindet, sind sie auf intraflagellaren Transport (IFT) mittels entsprechender Proteine angewiesen, um ihre Struktur aufrecht zu erhalten. Defekte IFT-Proteine können daher Störungen von Struktur und Funktion dieser Zilien verursachen, wie dies für die Ätiologie des Oro-Fazio-Digitalen Syndroms und der Frontonasalen Dysplasie angenommen wird [57-59].

Die Störung zellsekretorischer Funktionen kann ebenfalls Einfluss auf die Morphogenese haben, was für die Kranioleptoculäre Dysplasie (Boyadiev-Jabs-Syndrom) nachgewiesen werden konnte [60, 61]. Außerdem konnten Zusammenhänge zwischen PCP-Effektoren, Ziliogenese und Zellekzozytose belegt werden [62]. Weitere Erkenntnisse erhofft man sich durch die Verwendung von transgenen, „ziliopathischen“ Tiermodellen, bei denen gezielt bestimmte Genabschnitte ausgeschaltet werden können („Knockout-Mäuse“), um die Folgen für den daraus resultierenden Phänotyp zu untersuchen [63]. Die von der John's-Hopkins Universität inaugurierte Online-Datenbank OMIM™ (Online Mendelian Inheritance in Man) dokumentiert alle bislang bekannten genetischen Erkrankungen mit den entsprechenden Genorten [64]. In diesem Zusammenhang muss der Stellenwert der humangenetischen Beratung betroffener Familien nochmals betont werden. Für die chirurgische Therapie haben diese experimentellen Erkenntnisse gegenwärtig noch keine Konsequenz.

Zur Epidemiologie von kraniofazialen Fehlanlagen existieren nur begrenzte Zahlenangaben. Weltweit wird von jährlich 90.000 betroffenen Neugeborenen ausgegangen [57]. Kraniosynostosen werden unabhängig von ethnischer Herkunft beobachtet. Sie treten regional gehäuft auf. In den USA und Frankreich liegen die kalkulierten Prävalenzen zwischen 310 (Minnesota) und 476 Fällen (FR) / 1.000.000 Geburten. Dabei machen die syndromalen Kraniosynostosen wie M. Crouzon, bzw. M. Apert etwa 4-5% aller Kraniosynostosen aus. Die kalkulierte Prävalenz wird mit 16,5/1.000.000 Geburten für den M. Crouzon, für das Apert-Syndrom mit 15,5/1.000.000 angegeben [65].

Für den deutschsprachigen Raum geht man von etwa 400 betroffenen Patienten mit komplexen Kraniosynostosen aus, bei einer Prävalenz von 1 auf 90.000 Geburten [66]. Da es sich um hereditäre

Varianten mit unterschiedlicher Expressivität handelt, wurden große Hoffnungen in die Erforschung des genetischen Hintergrundes gesetzt. Bisher haben sich aus diesen Bemühungen zwar wertvolle Instrumente für die diagnostische Einordnung verschiedener Krankheitsbilder ergeben, kausale Zusammenhänge in der Entstehung von Kraniosynostosen blieben bisher weitgehend ungeklärt [54, 67, 68].

1.4 Funktionelle und psychosoziale Effekte von angeborenen Varianten des Schädelaufbaus

Mit Ausnahme singulärer vorzeitiger Schädelnahtsynostosen, bei denen ein solcher Zusammenhang nicht sicher belegt ist, kann sich bei multiplen Kraniosynostosen wegen des Missverhältnisses von Hirnwachstum und Schädelvolumen eine „Kraniostenose“ mit chronischer intrakranieller Drucksteigerung entwickeln. Das Risiko steigt mit der Zahl der betroffenen Schädelnähte. Mögliche Folgen sind die Beeinträchtigung der psychomotorischen Entwicklung sowie die druckbedingte Schädigung des Nervus opticus mit möglichem Visusverlust. Klinische Hinweise dafür können unspezifische Symptome wie Cephalgien-, Schlaf- und Gedeihstörungen sein [32]. Entwicklungsstörungen der anterioren Schädelbasis können die Orbitaentwicklung beeinflussen, wie es bei der Gruppe der Kraniofazialen Dysostosen typischerweise beobachtet wird. Bei reduzierter orbitaler „Tiefe“ infolge antero-posteriorer Wachstumsbeeinträchtigung können Exophthalmus und Lidschlussinsuffizienz mit hartnäckigen Konjunktivitiden, Keratitiden und Erblindungsgefahr resultieren [69]. Hypertelorismus und Orbitadystopien können durch kompensatorisches transversales Wachstum der anterioren Schädelbasis oder Störungen bei der Ausbildung der fazialen Mittellinie bedingt sein [13, 14]. Extreme Hypertelorismusformen mit beeindruckendem klinischem Aspekt werden bei kraniofazialen Spaltbildungen und Enzephalozelen beobachtet [38, 70]. Eine spezielle Situation ergibt sich durch Fehl- oder Nichtanlage des Augapfels (Anophthalmie), wie sie unter anderem bei verschiedenen Gesichtsspalten beobachtet wird. Der fehlende hydrostatische Druck des Bulbus hat negative Folgen für die Entwicklung der Orbita (Mikroorbita) mit entsprechender Wachstumsbeeinträchtigung der betroffenen Gesichtshälfte [71].

Im Bereich des Mittelgesichts dominiert im Fall kraniofazialer Dysostosen typischerweise die fehlende Entwicklung in anterokaudale Richtung, wobei häufig auch ein transversales maxilläres Defizit vorliegt. Durch eine verkürzte pharyngeale Expansion können die oberen Atemwege beeinträchtigt werden. Chronische Mundatmung, rezidivierende Sinusitiden, Belüftungsstörungen des Mittelohres mit

Beeinträchtigung des Hörvermögens und weitere negative Effekte auf das stomatognathe System mit Folgen für Phonation, Artikulation und Mastikation können daraus resultieren. Klinisch besteht bei eher konkavem Gesichtsprofil eine skelettale Dysgnathie der Klasse III, ggf. mit offener Biss-Situation, die durch das häufig nicht beeinträchtigte Wachstum der Mandibula weiter verstärkt werden kann („Pseudoprogenie“) [18].

Für kraniofaziale Spaltbildungen ergeben sich die funktionellen Aspekte durch Ausmaß und Verlauf der Spaltform [29]. Bei Fusionsdefiziten der Schädelbasis oder Schädeldecke kann es zum Vorfallen von Hirnanteilen durch die Knochenlücke kommen (Enzephalozele). Durch die Inkarzerations- und Infektionsgefahr ergibt sich die Indikation zur operativen Versorgung. Bei Beteiligung von Lippe, Alveolarfortsatz und Gaumen können grundsätzlich die gleichen funktionellen Einschränkungen erwartet werden wie bei isolierten LKG-Spalten, es gelten analoge Therapieprinzipien [35, 41].

1.5 Überlegungen zur Planung skelettaler Korrekturen des Schädels

Die Korrektur von skelettalen Dysgnathien und Varianten, die dem Formenkreis der kraniofazialen Anomalien zugerechnet werden, erfolgt in der Regel im Rahmen interdisziplinärer Therapiestrategien aus funktionellen und psychosozialen Überlegungen. Bei kraniofazialen Fehlanlagen muss postpartal von einem „progredienten dysfunktionellen Wachstum“ ausgegangen werden, was für Zeitpunkt und Auswahl chirurgischer Korrekturtechniken relevant ist.

Neben Alter und Allgemeinzustand spielen in erster Linie Art und Ausmaß der zugrunde liegenden Pathologie eine Rolle für den Zeitpunkt der Intervention und die Auswahl der chirurgischen Technik.

Es existieren fließende Übergänge zwischen skelettalen Dysgnathien und kraniofazialen Anomalien. Gemeinsam ist beiden Varianten eine von der Norm abweichende Entwicklung der skelettalen Grundlage des Schädels, woraus sich die Überlegungen zur chirurgischen Korrektur ableiten.

Auswahl und Ziele der chirurgischen Therapie hängen von den individuellen skelettalen Diskrepanzen ab. Korrekturen sollten zu physiologischen und symmetrischen Proportionen führen. Skelettale Verlagerungen können in allen Ebenen des Raumes erforderlich werden. Zunächst wird die skelettale Grundlage nach anatomischen-physiologischen Überlegungen korrigiert. Erforderliche weichgewebige Prozeduren schließen sich daran an [72-74]. Soweit möglich, werden ästhetische Einheiten unter Berücksichtigung von Symmetrie und physiologischen Proportionen („facial balance and harmony“) rekonstruiert [24, 75]. Bei komplexen Fehlanlagen sollte jede einzelne Malformation nach Möglichkeit maximal korrigiert werden, um ein individuelles Optimum zu erreichen. Dies ist häufig nur durch ein

mehrzeitiges, symptom- und wachstumsadaptiertes Vorgehen zu realisieren [33, 75]. Die Korrektur von mit kraniofazialen Fehlanlagen assoziierten Weichgewebeveränderungen (Lidkolobomen, nasaler Gewebeüberschuss, partielle Spaltbildungen der Nase, Epikanthalfalten, bzw. Fehlinsertionen des Lidbandapparates) gilt als anspruchsvoll und muss gegebenenfalls mehrfach wiederholt werden, um akzeptable Resultate zu erreichen [70].

Im deutschsprachigen Raum erfolgt die Korrektur skelettaler Dysgnathien (Affektion von Unter- und Mittelgesicht, Level C, D und E) durch die Spezialdisziplin der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Begründet ist dies durch die Beteiligung des stomatognathen Systems, sowie die im Fachgebiet verankerten operativen Korrekturtechniken, die eine Harmonisierung der skelettalen Strukturen unterhalb des kraniofazialen Übergangs unter Berücksichtigung der Okklusion ermöglichen („Kieferorthopädische Chirurgie“) [21, 76]. Allein durch die Reorientierung des mandibulomaxillären Komplexes (Level D&E-„Two-Jaw-Surgery“/„Bignathe Umstellung“) kann bereits das faciale Erscheinungsbild eines Menschen vorteilhaft verändert werden, ohne dass kranial davon gelegene Strukturen beteiligt sein müssen [77, 78]. Skelettale Dysgnathien werden typischerweise erst nach Abschluss des Wachstums, bzw. nach Erreichen der Volljährigkeit in Kooperation mit dem mitbehandelnden Kieferorthopäden operativ korrigiert [76, 78]. Dies hat einerseits medicolegale Hintergründe, andererseits soll das Auftreten eines Rezidivs aufgrund von noch vorhandenem Restwachstum reduziert werden. Kieferorthopädische Korrekturen können einen erheblichen Effekt auf das psychosoziale Erleben der Betroffenen haben [79].

Andere Überlegungen gelten für den Operationszeitpunkt bei Kindern, die von kraniofazialen Anomalien betroffen sind. Es wird davon ausgegangen, dass das physiologische Wachstum aufgrund der inherenten Pathologie „fehlprogrammiert“ ist. Vor diesem Hintergrund wird die Notwendigkeit einer entsprechend frühzeitigen operativen Intervention im Sinne funktionsorientierter Chirurgie betont, um eine möglichst physiologische Entwicklung zu ermöglichen [18, 75, 80].

Im Kleinkindalter erfolgt die Indikationsstellung primär aus funktionellen Überlegungen: Bei massiver Beeinträchtigung (intrakranieller Druck, Protrusio bulbi mit insuffizientem Lidschluss, schwere Beeinträchtigung der oberen Atemwege) ist eine rasche operative Korrektur indiziert, bei der neurochirurgische Kriterien im Vordergrund stehen. Durch operative Dekompressionstechniken im 1. Lebensjahr soll einer weiteren intrakraniellen Druckentwicklung vorgebeugt und dem Wachstum des Gehirns entsprechend Raum gegeben werden. Hierbei beschränkt sich die Therapie in aller Regel auf das Neurokranium und den kraniofazialen Übergang (Level A, B). Die Nachentwicklung der „fazialen“

Komponenten in sagittaler und vertikaler Dimension ist sekundär und kann im Rahmen eines Folgeeingriffs realisiert werden. Oft wird später ohnehin eine neurochirurgische Sekundärkorrektur erforderlich. Nur bei massiver funktioneller Beeinträchtigung empfehlen sich kombinierte einzeitige Korrekturen von Neuro- und Viszerokranium im Kleinkindalter. Vaskuläre Varianten der intrakraniellen Blutleiter müssen dabei für die chirurgische Therapieplanung bedacht werden. Die Problematik des zweizeitigen Vorgehens besteht in erschwerten Operationsbedingungen aufgrund von Vernarbungen und erhöhter Infektgefahr aufgrund der Voreingriffe [70].

Patienten mit kraniofazialen Fehlanlagen sind in ihren kognitiven Fähigkeiten überwiegend nicht beeinträchtigt. Sie selbst und auch ihr Umfeld können ihr „Anderssein“ als Stigmatisierung empfinden, wodurch sich ein psychosozialer Leidensdruck entwickeln kann. Bei absehbar schweren Fehlentwicklungen kann daher eine entsprechende Korrektur auch bereits im Kleinkindalter gerechtfertigt sein [81]. Hierbei sollten nach Möglichkeit stabile Verhältnisse mit adulten Dimensionen im Bereich des kraniofazialen Übergangs angestrebt werden. Aktuelle Untersuchungen belegen den Einfluss von Beeinträchtigungen des fazialen Erscheinungsbildes auf das psychosoziale Erleben betroffener Patienten unabhängig davon, ob es sich um angeborene oder erworbene Varianten handelt. Wichtiger als das objektive Ausmaß der vorliegenden Veränderung scheint die subjektive Zufriedenheit damit zu sein [82, 83], was relevant für die Planung chirurgischer Korrekturen ist. Um keine unrealistischen Erwartungen zu wecken, sollte als Ziel „der rekonstruktiven Bemühungen das Erreichen eines weniger auffälligen Erscheinungsbildes“ formuliert werden [84]. Hinsichtlich der Indikationen bestehen fließende Übergänge zwischen psychosozial notwendigen und ästhetisch wünschenswerten Veränderungen [85]. Erforderliche orthognathe Korrekturen können in der Adoleszenz geplant werden [75]. Aufgrund eigener Erfahrungen hat es sich bewährt, einen individuellen „therapeutischen Fahrplan“ über den Zeitraum des kraniofazialen Wachstums zu entwickeln. Die Aufklärung über die serielle Eingriffsfolge erleichtert die Kooperation mit den Familien. International besteht kein einheitliches Vorgehen, welche Fachdisziplin mit der Korrektur kraniofazialer Fehlanlagen betraut ist. In der angloamerikanischen Literatur existiert z. B. der Begriff der „Pediatric Plastic Surgery“, die sich als Spezialdisziplin der gesamten Plastisch–rekonstruktiven Chirurgie der Korrektur von angeborenen Fehlanlagen und Entwicklungen des Kopfes, bzw. des Gesichts widmet [86].

1.6 Chirurgische Techniken zur Korrektur von Varianten des Schädelaufbaus

Es kann zwischen „Plus-Varianten“, die mit knöchernem Gewebeüberschuss einhergehen und „Minus-Varianten“, bei denen die skelettale Grundlage und/oder das umgebende Weichgewebe defizitär sind, unterschieden werden. Sowohl „Plus-“, als auch „Minus-Varianten“ können alle oder einzelne anatomische Regionen des Schädels betreffen. Im Fall von regionalem Überschusswachstum wurden auch mosaikförmige Verteilungsmuster beschrieben [87]. Die Korrektur von Plusvarianten erfordert eine reduzierende, subtraktive Therapie (chirurgische Abtragung von Knochen und umgebendem Weichgewebe). Dafür stehen klassische chirurgische Instrumente (Osteotome, Sägen, Fräsen) isoliert oder in Kombination mit computer-assistierten Techniken (Navigation, positionsabhängige Leistungssteuerung zur Verfügung) [88-90].

Skelettale Defizite hingegen müssen durch Gewebeersatz oder Gewebevermehrung ausgeglichen werden. Ein adäquater Gewebeersatz durch augmentative Verfahren erfordert die Rekonstruktion der knöchernen Grundlage und der umgebenden Weichgewebe in gleicher Weise. Es kann zwischen autologen Rekonstruktionstechniken, bei denen körpereigenes Gewebe zur „Vermehrung“ defizitärer Strukturen verwendet wird und alloplastischen Techniken, bei denen „Fremdmaterial“ eingebracht wird, unterschieden werden. Autologe Verfahren zur Vermehrung defizitärer Strukturen des „kraniofazialen Rahmengerüsts“ lassen sich untergliedern in einzeitige operative Verlagerungen (klassische Osteotomien) mit oder ohne Transplantation von autologem Gewebe, die graduelle Expansion von Knochen und umgebendem Weichgewebe durch Distractionstechniken sowie Rekonstruktionsverfahren unter Einsatz mikrochirurgischer Techniken. Welches operative Verfahren gewählt wird, hängt von der individuellen Situation und der dazu am besten passenden Option ab.

Die Therapieplanung berücksichtigt die skelettale Pathologie in allen drei Dimensionen des Raumes (sagittal, vertikal, transversal). Die von Tessier angegebenen Level A-E helfen bei der Gliederung der therapeutischen Optionen. Für die klinische Routine hat sich die Differenzierung zwischen kraniofazialer und nicht-kraniofazialer sowie einzeitiger oder mehrzeitiger skelettaler Korrektur bewährt. In Abhängigkeit von den individuellen Prioritäten der betroffenen Patienten können die erforderlichen Korrekturen zeitlich abgestimmt und umgesetzt werden, wobei Zeiten für die knöcherne Regeneration berücksichtigt werden müssen.

Als Standardzugang für kraniofaziale Korrekturen hat sich der bikoronare Zugang („Bügelschnitt“) etabliert. Er kann mit zusätzlichen transkonjunktivalen, subziliaren oder intraoralen Zugängen kombiniert werden, so dass sich alle Regionen des kranio-maxillofazialen Skelettsystems für

chirurgische Korrekturen darstellen lassen. Ob endoskopische Techniken eine zunehmende Rolle spielen werden, kann derzeit noch nicht beurteilt werden. Zur Retention haben sich bei pädiatrischen Eingriffen biodegradierbare Materialien bewährt, die zum Teil mit den dünnen ossären Lamellen atraumatisch „verschmolzen“ werden können (Sonic Weld System, Fa. KLS Martin). Bei diesen erübrigt sich einerseits die Materialentfernung. Andererseits besteht nicht die Gefahr der Migration von Osteosynthesematerial in das Schädelinnere. Bei Erwachsenen werden unterschiedlich dimensionierte Miniplatten aus Titanlegierungen bevorzugt.

1.6.1 Neurokranium, kraniofazialer Übergang, oberes Mittelgesicht (Level A, B, C)

An der Kalotte (Level A) wird zwischen Kraniektomien und Kranioplastiken unterschieden. Durch Dekompression der Kalotte soll Raum für die Hirnentwicklung geschaffen werden, um einer Steigerung des intrakraniellen Drucks mit den entsprechenden neurologischen Folgen vorzubeugen. Gleichzeitig besteht die Option dabei eine Formkorrektur zu realisieren.

Isolierte Kraniosynostosen können häufig durch ein einzeitiges operatives Verfahren adäquat therapiert werden [91]. Varianten aus der Gruppe der kraniofazialen Dysostosen, bzw. kraniofaziale Spaltsyndrome werden - international weitgehend übereinstimmend - durch in der Regel mehrzeitige, symptomorientierte, an die individuelle Fehlanlage sowie an Wachstum und psychosoziale Entwicklung adaptierte Konzepte therapiert. Unterschiedliche Techniken können dabei verwendet werden [70, 75, 92].

Bei isolierten Kraniosynostosen müssen frühe endoskopische und spätere offene Operationsverfahren unterschieden werden. Die endoskopische Dekompression beschränkt sich auf eine nahtspezifische Destabilisierung des Neurokraniums durch gezielte Entlastungsschnitte und erfordert eine nachgeordnete, mehrmonatige, formgebende Helmtherapie. Ihr Erfolg hängt von einer frühen operativen Intervention ab, um die Phase der maximalen Wachstumsvektoren für die Helmtherapie zu nutzen. Richtig angewendet, sind hervorragende Ergebnisse möglich. Durch die lange Wachstumsführung per Helm sind kaum Korrekturverluste zu erwarten [93-95]. Bei der offenen Operationstechnik, die zwischen dem 5. und 12. Lebensmonat erfolgt, erlaubt nur die Sagittalnahtsynostose ein rein dekompensives Vorgehen mit großzügiger biparietaler Kraniektomie. Damit wird einer frühzeitigen Verknöcherung vorgebeugt. Koronare sowie temporale fasssdaubenartige Entlastungsschnitte erlauben eine autarke druckgesteuerte Formveränderung [96, 97]. Alle anderen singulären Nahtverschlüsse erfordern eine vollständige, stets symmetrisch beide Seiten involvierende,

frontoorbitale oder okzipitale Umformungsoperation. Mit zunehmendem Operationsalter kann die dabei erforderliche Überkorrekturkomponente reduziert werden. Bei dieser Form der Kranioplastiken werden die mobilisierten skelettalen Fragmente des Schädeldachs gemäß der gewünschten Korrektur umgeformt und/oder neu positioniert und entsprechend retiniert. Durch eine destabilisierende Lochung oder Einkerbung der Fragmente sind Formveränderungen in allen drei räumlichen Dimensionen möglich.

Korrekturen im Bereich des kraniofazialen Übergangs (Level B, C) gehen im Wesentlichen auf Tessier's Arbeiten zurück. Dabei wurde die chirurgisch intendierte Mobilisation des Viszerokraniums oder einzelner skelettaler Einheiten in Analogie zu den Frakturlinien bei komplexen Mittelgesichtsfrakturen (Le Fort I-III) mit anschließender Verlagerung in allen drei Dimensionen des Raumes beschrieben [2-5]. Die Mobilisation der frontoorbitalen Spange („Bandeau“- Level B) bietet dabei die Möglichkeit, den Übergang zwischen Kalotte und Mittelgesicht entsprechend zu gestalten, wobei das Bandeau selbst durch vertikale, sagittale und auch transversale Umformung angepasst werden kann. Als Standardeingriff zur Dekompression und Korrektur der defizitären Frontobasis beim Brachycephalus hat sich das standardisierte Frontoorbitale Advancement etabliert [32].

Als Maximalvariante der frontofazialen Korrektur wurde die sogenannte „Monobloc-Osteotomie“ von Ortiz-Monasterio 1978 beschrieben [98]. Bei ihr werden Stirn und Viszerokranium als Einheit mobilisiert und verlagert (Level A-D). Zahlreiche Modifikationen wurden seither entwickelt [32, 99]. Graduelle Expansionsverfahren durch Distraction bieten bei diesen als „frontofaziale Verlagerung“ bezeichneten Techniken Vorteile [98, 100-102].

Für die Korrektur der transversalen Dimension im Bereich von kraniofazialen Übergang und Mittelgesicht kommen in erster Linie zwei Verfahren in Frage. Zur Korrektur von Orbitadystopien oder Formen des Hypertelorismus wurde die Mobilisation der knöchernen Orbita mit Resektion überschüssiger zentraler Strukturen im Nasoethmoidalbereich entwickelt, die sogenannte „Box osteotomy“ [103], die ebenfalls auf Tessier und auf Guyot zurückgeht [104, 105]. Die Mobilisation des knöchernen Orbitarahmens erlaubt eine durch die intraorbitalen neurovaskulären Strukturen limitierte Neupositionierung der Orbita. Grundsätzlich lässt sich durch diese Techniken auch ein zu geringer Augenabstand korrigieren. Bei der Planung sollte die Position der Zahnkeime berücksichtigt werden.

Extreme Formen des Hypertelorismus können die Annäherung beider Gesichtshälften durch eine „Facial bipartition“ erforderlich machen, die ursprünglich von Van der Meulen angegeben wurde [106]. Durch das Zusammenführen der kranialen Bereiche kommt es zur transversalen Expansion in der

LeFort I Ebene, die entsprechend eingeplant werden muss oder therapeutisch genutzt werden kann. Die Korrektur transversaler Fehlentwicklungen durch die genannten Techniken wird typischerweise nicht vor dem 4. Lebensjahr empfohlen, da die knöchernen Strukturen vorher noch zu schwach und nicht ohne erhebliche Frakturgefahr verlagerbar sind [70].

Ist ein Auge unterentwickelt oder nicht angelegt, besteht die Gefahr der Hypoplasie der Augenhöhle (Mikroorbita) mit Einfluss auf das gesamte Gesichtswachstum. Dieser Gefahr kann durch das Einbringen eines das natürliche Auge simulierenden Expanders im Kleinkindalter vorgebeugt werden (Orbitadistraktion) [107].

Alle drei Dimensionen des „Craniofacial Framework“ können durch die Kombination verschiedener Verfahren simultan korrigiert werden. Dies wurde 1999 von Cohen für komplexe kraniofaziale Dysostosen angegeben [108]. So kann z.B. die transversale Dimension bei Hypertelorismus zunächst im Rahmen einer Facial Bipartition reduziert, ein zugleich vorhandenes Mittelgesichtsdefizit durch graduelle Ventralverlagerung mittels Distraktion (sagittale und vertikale Dimension) ausgeglichen werden. Diese als „Bipartition Distraktion“ bezeichnete Technik kann bei der Korrektur der für das Apert-Syndrom typischen Dysmorphie indiziert sein [109, 110].

1.6.2 Mandibulomaxillärer Komplex - Le Fort I-Ebene und Unterkiefer (Level D, E)

Für die Planung von Korrekturen des unteren Mittelgesichts und des Untergesichts gelten grundsätzlich analoge Überlegungen wie für die Planung kraniofazialer Korrekturen. Durch Einbeziehung der Kiefergelenke sowie der zahntragenden Abschnitte von Ober- und Unterkiefer und ihre neuromuskuläre Steuerung müssen zusätzliche Aspekte berücksichtigt werden [24, 25]. Klassische Osteotomien oder Distraktionstechniken können je nach vorliegender Pathologie indiziert sein, wobei sich als relativ neues Verfahren die Transpalatinaldistraktion als Methode zur knochenverankerten transversalen Nachentwicklung der zu engen Maxilla seit 1999 etabliert hat [111]. Die operativen Techniken und zahlreichen Modifikationen kieferverlagernder Eingriffe sind in den Kapiteln zur kieferorthopädischen Chirurgie umfassend beschrieben [21, 76, 78].

Abb. 6 illustriert die computer-assistierte Planung zur schrittweisen Korrektur aller Ebenen des kraniofazialen Grundgerüsts bei einer Patientin mit Kranio-Frontonasaler Dysplasie, die zwischen 2010 und 2013 vorgenommen wurde [112].

Planung zur Veränderung des „Craniofacial Framework“

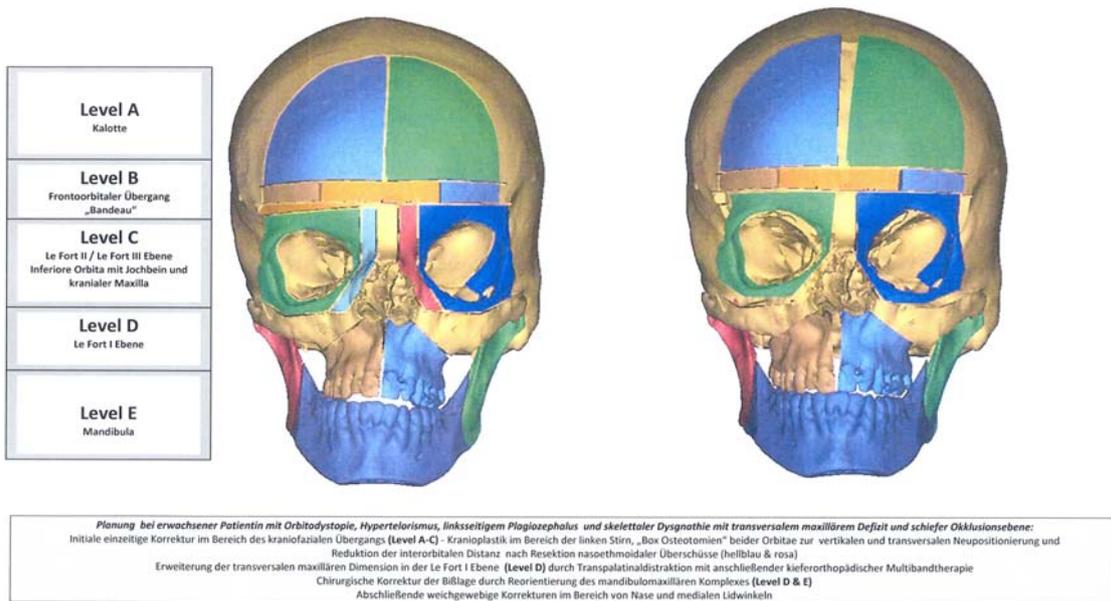


Abb. 6: Computer-assistierte Planung zur schrittweisen Korrektur aller Ebenen des „Craniofacial Framework“

Abb. 7a und 7b zeigen die korrespondierenden klinischen Situationen zu Beginn und nach Abschluss der skelettalen Verlagerungen.



Abb. 7a: Ausgangssituation 2010



Abb. 7b: Verlaufssituation 2013

Die klinische Situation nach erfolgter skelettaler Korrektur aller 5 Ebenen des „Craniofacial Framework“ (Abb. 7b) dokumentiert eindrücklich Möglichkeiten und Grenzen vergleichbar komplexer Eingriffe.

1. Zunächst wurde durch die Position der rechten Orbita durch die kraniofaziale Korrektur verbessert (Level A, B, C).
2. Anschließend wurde der Oberkiefer durch Transpalatinaldistraction (Level D) erweitert.
3. Nach der kieferorthopädischen Ausformung der Zahnbögen wurde die Reorientierung des mandibulomaxillären Komplexes angeschlossen (Level D, E). Dabei wurde ein durch computer-assistierte Verfahren hergestellter Biss-Schlüssel (Rapid Splint®) verwendet.
4. Zuletzt erfolgten Sekundärkorrekturen im Bereich des Nasenseptums und der Lidwinkel.

Die Position des rechten Auges der Patientin konnte sichtbar normalisiert werden. Allerdings besteht nach wie vor eine Asymmetrie im Mittelgesicht, die durch ein mit dieser kongenitalen Variante verbundenes unterschiedliches Weichgewebsvolumen mitverursacht wird. Insgesamt hat sich das subjektive Befinden durch die bisherige Therapie bereits erheblich verbessert. Funktionell hat die Patientin durch Veränderung der Nasenatmung und Korrektur des vorbestehenden offenen Bisses profitiert. Weitere Korrekturschritte könnten die noch vorhandenen Epikanthalfalten sowie die Weichgewebsdefizite im Bereich von Wange und Stirn umfassen.

1.6.3 Prinzip und Historie der Kallusdistraction und Distractionsosteogenese

Ein Verfahren zum autologen Gewebersatz am Ort des Defizits ist die Distractionsosteogenese (DO), die auf dem Prinzip der Kallusdistraction beruht. Prinzipiell ist es mit dieser Technik möglich, gezielt Knochenbildung nach Abschluss des Wachstums zu induzieren. Das geschieht unter Erhalt und Anpassung der umgebenden Weichgewebe und Gefäße. Obwohl die Methode ursprünglich zur Therapie von komplizierten oder in Fehlstellung verheilten Frakturen der unteren Extremitäten entwickelt wurde, wurde sie im Bereich der orthopädischen Chirurgie vor allem zur Extremitätenverlängerung etabliert.

Zunächst werden die zu verlagernden skelettalen Einheiten durch schonende Osteotomie oder Kortikotomie mobilisiert und ein entsprechender Distraktor (am Knochen fixierte Gewindestange) montiert. In der folgenden Latenzphase (4-7 Tage) präformiert sich das Hämatom im Osteotomiespalt zu Kallus. Durch tägliche Aktivierung des Distraktors erfolgt im Anschluß an die Latenzphase die graduelle Verlagerung der skelettalen Einheiten entlang eines durch den Distraktor vorgegebenen Vektors. Hierbei kommt es zu einer schrittweisen, kombinierten Expansion des Kallus im ehemaligen Osteotomiespalt. Das ihn umgebende neurovaskuläre und muskuläre Gewebe folgt der knöchernen Expansion. Nach Erreichen des Distractionzieles kommt es während der sich anschließenden Konsolidierungsphase bei adäquaten Bedingungen zur Mineralisation des distraherten Abschnitts mit anschließendem Remodelling, so dass sich der neu gewonnene Knochen nicht vom ortsständigen Knochen unterscheidet [113, 114].

Die erste erfolgreiche Kallusdistraction am humanen Femur wird August Bier 1923 zugeschrieben [115], obwohl Codivilla 1904/05 bereits über Möglichkeiten zur Verlängerung von traumatisch verkürzten Extremitäten berichtet hatte [116]. Erste Ansätze zur Korrektur maxillofazialer Defizite mittels Zugapparaturen datieren aus den späten 20er Jahren des 20. Jahrhunderts. 1926 gab Wassmund in Berlin an, einen skelettal offenen Biss durch schrittweises Herabführen der subtotal in der LeFort I Ebene mobilisierten Maxilla geschlossen zu haben. Rosenthal veröffentlichte seine Resultate der Behandlung der Unterkieferrücklage (skelettale Klasse II bei mandibulärer Hypoplasie) mit relevanter Profilverbesserung bei einer Patientin mittels dental gestützter Zug-Apparatur um 1930 in Leipzig [117, 118]. Vermutlich aufgrund der weiteren politischen Veränderungen kam es nicht zu einer systematischen Entwicklung der Technik, die dann erst in den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts von dem russischen Chirurgen Gavril A. Ilizarov eher zufällig entdeckt und weiterentwickelt wurde. Ilizarov war in Kurgan, Sibirien tätig und behandelte unter anderem Pseudarthrosen von

Weltkriegsveteranen mit einem einfachen externen Ringfixateur mit Gewindestangen, der dazu dienen sollte, die Fragmentenden zu komprimieren. Einer der Patienten verwechselte die Drehrichtung und zog dadurch die Fragmentenden auseinander, anstatt sie zu komprimieren. Er „distrahierte“ sie. Ilizarov konnte im Distraktionsbereich radiologisch die Entwicklung von neuem Knochen nachweisen. Er verfolgte diese Beobachtung weiter, erforschte ihre Grundlagen und entwickelte daraus seine Technik, die „Ilizarov-Methode“ [119, 120]. Zunächst behandelte er Patienten mit komplizierten Frakturen und Pseudarthrosen erfolgreich. Dies gelang ihm durch den im Rahmen der Distraction eintretenden „Tension Stress Effect“ [121, 122], eine unter graduellen Zug nachweisbare metabolischer Aktivierung und verbesserte Durchblutungssituation. Später entwickelte er die Techniken zur Beinverlängerung und zum Segmenttransport [123]. Experimentelle Arbeiten zur Distractionosteogenese der Mandibula entstanden in den frühen 70er Jahren des 20. Jahrhunderts [124-126]. Eine breitere Anwendung am kranio-maxillofazialen Skelettsystem erfuhr die Technik erst nach den Publikationen der Arbeitsgruppe um den Plastischen Chirurgen J.G. McCarthy aus New York Ende der 80er-Jahre. Anhand von Kasuistiken wurden zunächst die Möglichkeiten der mandibulären Rekonstruktion bei unilateraler kraniofazialer Mikrosomie durch Distractionosteogenese beschrieben, der Indikationsbereich dann zunehmend erweitert [127-131]. Eine umfassende Beschreibung der Methode an Strukturen des Gesichtsschädels einschliesslich des Kraniofazialen Übergangs enthält das von Bell und Guerrero 2007 editierte Standardwerk dazu [132]. Nach eigenen experimentellen Vorarbeiten wird die Methode am Campus Virchow-Klinikum (CVK) der Charité Berlin seit 2003 zur Rekonstruktion von Patienten mit skelettalen Defiziten des Schädels erfolgreich klinisch eingesetzt.

1.7 Ziele der Arbeit

Varianten des Schädelaufbaus können isolierte Abschnitte oder alle Ebenen des kranio-maxillofazialen Grundgerüsts betreffen und sich als Dysgnathie (dentofaziale Anomalie) oder kraniofaziale Anomalie manifestieren. Ihre Rekonstruktion stellt in funktioneller und ästhetischer Hinsicht unverändert hohe Anforderungen an den Chirurgen. Die Analyse der skelettalen Pathologie bildet dabei die Grundlage für die Planung der chirurgischen Rekonstruktion, die zunächst die knöcherne Wiederherstellung unter Beachtung anatomischer und physiologischer Vorgaben anstrebt. In Abhängigkeit von der vorliegenden Veränderung können dabei unterschiedliche chirurgische Techniken einzeln eingesetzt oder miteinander kombiniert werden, um im Rahmen eines an Alter und Wachstum angepassten,

befundadaptierten Therapieplans ein optimales individuelles Rekonstruktionsergebnis zu erzielen. Medizinische und technologische Fortschritte haben dazu beigetragen, die Versorgung von Patienten mit Varianten des Gesichtsschädelaufbaus im Hinblick auf Planungsgenauigkeit und Transferoptionen zu optimieren. Die vorliegende kumulative Habilitationsschrift beschreibt innovative Ansätze, die Planung, Umsetzung und Langzeitergebnisse dieser skelettalen Korrekturen verbessern.

Der Stellenwert von computer-assistierten Verfahren in Kombination mit Distractionstechniken wird anhand eigener experimenteller und klinischer Resultate, die national und international publiziert wurden, dargestellt, um daraus moderne Therapieansätze für die von kraniofazialen Fehlanlagen betroffenen Patienten abzuleiten.

2 Computer-assistierte Verfahren und Distractionstechniken für Planung und Umsetzung von Korrekturen des Schädelaufbaus

Wer skelettale Varianten der Schädelanlage erfolgreich korrigieren will, muss

1. die vorliegende skelettale Pathologie korrekt analysieren
2. die erforderlichen operativen Korrekturschritte gezielt planen
3. den operativen Plan ein- oder mehrzeitig korrekt umsetzen
4. eine adäquate Nachbetreuung sicherstellen

Die Kombination von computer-assistierten Verfahren mit Distractionstechniken kann dazu beitragen, Planung und Transfer von skelettalen Korrekturen des Schädelaufbaus zu verbessern.

Computer-assistierte Techniken erlauben eine bessere Visualisierung von vorliegenden Varianten, z.B. durch computer-assistiert gefertigte individuelle Patientenmodelle. Komplexe skelettale Korrekturen können virtuell durchgespielt werden. Der Transfer der Planung kann mittels computer-assistiert gefertigter Sägeschablonen („Cutting Guides“) oder Biss-Schlüsseln („Splints“) vermittelt werden. Der Vergleich der Bilddaten der präoperativen Planung mit dem postoperativen Resultat ermöglicht eine genaue Erfolgskontrolle. Diese Vorteile lassen sich gut mit Distractionstechniken kombinieren, wodurch ein synergistischer Effekt erzielt wird. Die Arbeitsabläufe für den Einsatz dieser Verfahren sind nach wie vor komplex und mit zusätzlichem zeitlichen und finanziellen Aufwand verbunden. Daher sind diese Techniken im Allgemeinen noch nicht für Routineeinsätze geeignet und bislang überwiegend in den hoch-industrialisierten Regionen verfügbar. Im Rahmen der eigenen klinischen Forschungsarbeit konnten verschiedene Ansätze implementiert werden, die den präoperativen Aufwand für Planung und Auswahl geeigneter Therapiemittel reduzieren.

2.1 Computer-assistierte Planungs- und Transfer-Verfahren für Korrekturen des Schädelaufbaus

2.1.1 Individuelle auf der Basis von DVT-Datensätzen generierte Modelle für die Planung kraniomaxillofazialer Verlagerungen

Seit etwa 25 Jahren werden individuelle 3-dimensionale Schädelmodelle für die Planung kraniomaxillofazialer Korrekturen genutzt [133, 134]. Seither haben sich Informationstechnologien sowie bildgebende Verfahren weiterentwickelt und die computer-assistierte Chirurgie (Computer Assisted Surgery/CAS) hat sich in verschiedenen operativen Disziplinen fest etabliert.

Der Goldstandard für die Herstellung individueller 3D-Modelle sind nach wie vor DICOM-Datensätze (Digital Imaging and Communication in Medicine) die durch konventionelle hochauflösende Computertomographie erworben werden (Multi Slice Computed Tomography / MSCT) [135]. Moderne, ursprünglich vor ca. 15 Jahren für die dentale Implantologie als weniger strahlenbelastendes bildgebendes Verfahren entwickelte digitale Volumentomographen (DVT, engl. Cone Beam CT/ CBCT) [136-138] sind ebenfalls in der Lage, DICOM-Datensätze zu generieren, die sich zur Modellherstellung eignen [139]. Dabei haben Genauigkeitsmessungen gezeigt, dass diese Modelle auch für klinische Anwendungen einsetzbar sind [140]. Dies wurde anhand verschiedener kraniomaxillofazialer Anwendungen im eigenen Patientengut überprüft und validiert. Resultat dieser klinisch-experimentellen Arbeit war, dass der präoperative Arbeitsablauf und Aufwand für die Herstellung patientenspezifischer Modelle durch ein in der eigenen Klinik verfügbares Verfahren deutlich verkürzt und zusätzlich der Patientenkomfort erhöht werden konnte. Die internationale Publikation dieser Resultate erfolgte in der Zeitschrift „Computer Aided Surgery“, deren Ziel es ist, dabei zu helfen, die Patientenversorgung durch computer-assistierte Verfahren zu verbessern:

Adolphs N, Liu W, Keeve E, Hoffmeister B

Comput Aided Surg. 2013;18(5-6):101-8. doi: 10.3109/10929088.2013.796002. Epub 2013 May 10.

“Craniomaxillofacial surgery planning based on 3D models derived from Cone-Beam CT data.”

<http://dx.doi.org/10.3109/10929088.2013.796002>

S. 31-38

2.1.2 Einsatz virtuell designer Splints für kieferverlagernde Korrekturen - Rapid Splint®

Die Korrektur skelettaler Dysgnathien erfolgt in einem kieferorthopädisch-kieferchirurgischen Therapiekonzept aus funktioneller Indikationsstellung. Nach kieferorthopädischer Vorbehandlung wird der kieferverlagernde Eingriff auf der Basis einer individuellen dreidimensionalen Behandlungsplanung vorgenommen. Ziel ist es, die Kieferbasen im Hinblick auf ein individuelles Optimum zu harmonisieren und durch anschließende kieferorthopädische Nachbehandlung die Normokklusion zu ermöglichen. Im Zusammenhang mit der operativen Umsetzung werden Splints verwendet, um die chirurgisch mobilisierten Kieferabschnitte einerseits intraoperativ planungsgemäß positionieren zu können und andererseits die Zielposition der verlagerten Kieferanteile während der knöchernen Konsolidierungsphase zu sichern. Standardmäßig werden diese Splints nach wie vor manuell im Rahmen einer Modelloperation auf patientenspezifischen Gipsmodellen der zahntragenden Abschnitte im Labor gefertigt. In einer entsprechenden Pilotserie konnte gezeigt werden, dass qualitativ gleichwertige Splints in einem virtuellen Umfeld modelliert und durch computer-assistierte Verfahren hergestellt werden können [141]. Dies kann dazu beitragen, präoperative Arbeitsabläufe im Zusammenhang mit kieferorthopädischen Eingriffen in Zukunft zu vereinfachen sowie Präzision und Qualität des chirurgischen Transfers zu erhöhen. Auch diese Ergebnisse sind Gegenstand einer aktuellen Publikation im Journal „Computer Aided Surgery“.

Adolphs N, Liu W, Keeve E, Hoffmeister B

Comput Aided Surg. 2014;19(1-3):20-8. doi: 10.3109/10929088.2014.887778. Epub 2014 Apr 10.

“RapidSplint: virtual splint generation for orthognathic surgery - results of a pilot series.”

<http://dx.doi.org/10.3109/10929088.2014.887778>

S. 40-48

2.1.3 Virtuelle Planungen zur Umsetzung komplexer kraniomaxillofazialer Verlagerungen.

Moderne computer-assistierte Verfahren erlauben immer bessere Simulationen von Verlagerungen des Gesichtsschädels. Aufgrund der komplexen dreidimensionalen Bewegungsmuster, die gerade bei kraniofazialen Verlagerungen auftreten, liegt es nahe, diese vor der eigentlichen chirurgischen Korrektur virtuell „durchzuspielen“, um eine ideale Planung zu ermitteln. Sie führt zu verbesserten OP-Ergebnissen. Für Routineanwendungen standen diese Techniken seit etwa 2005 zur Verfügung. 2006 erfolgte die erste virtuelle Simulation und anschließende Umsetzung einer komplexen kraniofazialen Korrektur mittels kommerzieller Software durch das Kraniofaziale Team am Campus Virchow Klinikum [142]. Seither wurden diese virtuellen Techniken bei ausgewählten Patienten zusätzlich zu konventionellen Planungsmitteln eingesetzt und evaluiert. Ihr Anwendungsbereich wurde erweitert. Die bisherigen Erfahrungen mit dieser Methode wurden in einer aktuellen Publikation im Fachmagazin der Europäischen Gesellschaft für Kraniomaxillofaziale Chirurgie - „European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery / EACMFS -, dem „Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery“ beschrieben.

Adolphs N, Haberl EJ, Liu W, Keeve E, Menneking H, Hoffmeister B

J Craniomaxillofac Surg. 2014 Jul;42(5):e289-95. doi: 10.1016/j.jcms.2013.10.008. Epub 2013 Nov 5.

“Virtual planning for craniomaxillofacial surgery--7 years of experience.”

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2013.10.008>

S.50-56

2.2. Einsatz von Distractionstechniken zur Rekonstruktion von Defiziten des Schädelaufbaus im Rahmen individualisierter Therapiekonzepte

Eine Möglichkeit zur Rekonstruktion von kranio-maxillofazialen Defiziten stellt die Distractionosteogenese dar, die seit 2003 systematisch am Campus Virchow-Klinikum der Charité zur Rekonstruktion von Patienten mit skelettalen Defiziten der Schädelanlage erfolgreich eingesetzt wird. Dabei waren eigene Resultate, die im Rahmen eigener experimenteller Untersuchungen im Vorfeld der klinischen Anwendung gewonnen wurden, hilfreich:

2.2.1 Die Untersuchung des Distractionsspalts mittels Ultraschallmikroskopie

Die Ultraschallmikroskopie (Scanning Acoustic Microscopy/SAM) analysiert zerstörungs- und strahlenfrei histomorphologische Strukturen mit mikroskopischer Auflösung und ermöglicht Rückschlüsse auf deren physikalische Eigenschaften. In einem experimentellen Ansatz wurde dies durch Messung von akustischer Impedanz und Schallgeschwindigkeit an unterschiedlich stark mineralisierten Knochenpräparaten nach Mandibuladistraction überprüft. Die Mineralisationsprozesse während der Konsolidierungsphase konnten anhand der SAM-Analysen qualitativ und quantitativ auf mikroskopischem Niveau nachvollzogen werden. Die Methode ist vor allem für vergleichende Untersuchungen des Knochenumbaus geeignet. Die vollständige knöcherne Konsolidierung des Distractionsspaltens konnte bei adäquater Stabilität im Distractionsbereich objektiviert werden, woraus sich für die klinische Anwendung die Konsequenz ergab, individuell adaptierte, adäquat stabile interne Distraktoren zu verwenden, die einen möglichst langen Konsolidierungszeitraum erlauben.

Adolphs N, Kunz C, Pyk P, Hammer B, Rahn B

J Craniomaxillofac Surg. 2005 Oct;33(5):314-7. doi:10.1016/j.jcms.2005.03.002

“Callus mineralization following distraction osteogenesis of the mandible monitored by scanning acoustic microscopy (SAM).”

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2005.03.002>

S. 58-61

Diese experimentellen Erkenntnisse konnten in einer ersten Patientenserie klinisch erfolgreich umgesetzt werden. Durch die Kombination von Distraktionsverfahren mit stabilem Osteosynthesematerial konnten ausgedehnte Defekte des Unterkiefers nach ablativer Tumorchirurgie vor späterer implantatgetragener prothetischer Rehabilitation rekonstruiert werden [143].

Als noch relevanter erwiesen sich diese experimentellen Erkenntnisse für die frühzeitige Korrektur von mit Kraniofazialen Dysostosen verbundenen Varianten des Schädelaufbaus.

2.2.2 Frühes Frontofaziales Advancement durch interne Distraktoren

Eine besondere Herausforderung stellt nach wie vor die Korrektur komplexer Kraniosynostosen wie beispielsweise das Management von Patienten mit Kraniofazialen Dysostosen dar. Hierzu zählen die Syndrome, die nach ihren Erstbeschreibern als M. Crouzon, M. Apert, M. Pfeiffer, M. Antley-Bixler benannt werden. Die Prinzipien der chirurgischen Korrektur dieser Varianten gehen im Wesentlichen auf Tessier und Guyot zurück: Sie beschrieben die transkraniale Mobilisation des Viszerokraniums mit anschließender Verlagerung des gesamten Komplexes oder einzelner Anteile. In diesem Zusammenhang haben Distractionstechniken einen erheblichen Stellenwert, da hierbei die graduelle Expansion der Gewebe eine entscheidende Rolle zu spielen scheint. Eine Modifikation des Frontofazialen Advancements unter Berücksichtigung des unterschiedlichen physiologischen Wachstumsmusters von Neuro- und Viszerokranium macht die Korrektur von syndrombedingten Defiziten im Bereich von Frontobasis und Mittelgesicht bereits im Kleinkindalter in einem einzeitigen Vorgehen realisierbar. Diese Weiterentwicklung bestehender Techniken wurde durch die Anwendung modifizierter Osteotomien in Kombination mit ausreichend stabilen internen Distraktoren ermöglicht. Die Resultate konnten im „International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery“, dem Fachblatt der „International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons / IAOMS“ publiziert werden.

Adolphs N, Klein M, Haberl EJ, Menneking H, Hoffmeister B.

Int J Oral Maxillofac Surg. 2012 Jun;41(6):777-82. doi: 10.1016/j.ijom.2012.03.014. Epub 2012 Apr 6.

“Frontofacial advancement by internal distraction devices. A technical modification for the management of craniofacial dysostosis in early childhood.”

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2012.03.014>

S. 63-68

2.2.3 Stellenwert von Distractionstechniken im MKG-chirurgischen Behandlungsspektrum – eine Einschätzung nach 10 Jahren klinischer Anwendung

Um den Stellenwert von Distractionstechniken im MKG-chirurgischen Behandlungsspektrum zu ermitteln, wurden die Daten aller seit 2003 mit dieser Methode behandelten Patienten retrospektiv evaluiert. Das Resultat dieser Analyse war, dass die Distractionsosteogenese zwar bezüglich der Fallzahlen im MKG-chirurgischen Krankengut eine eher untergeordnete Rolle einnimmt, sie im Rahmen individueller, mehrstufiger Therapiekonzepte allerdings Möglichkeiten bietet, die sich mit anderen Techniken nicht erreichen lassen. Die Resultate sind als vorhersehbar und langzeitstabil einzuschätzen, wenn die grundlegenden Prinzipien dieser Technik beachtet werden. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Lebensqualität der betroffenen Patienten in ihrem Umfeld deutlich verbessert hat. Die durch Mommaerts 1999 [111] eingeführte Transpalatinaldistraction (TPD/TPDO) hat sich als regelrechtes „Arbeitspferd“ im kranio-maxillofazialen Anwendungsbereich etabliert. Seit 2007 wurde die Technik durch den Autor am CVK erfolgreich eingesetzt. Bei über 60 Patienten erfolgten seither individuelle Korrekturen der maxillären Unterentwicklung durch Distraktorauswahl, unterschiedliche Distraktorplatzierung und verschiedene Osteotomievarianten. Die eigenen Erfahrungen mit dieser Methode wurden nach retrospektiver Analyse der Resultate als „State of the Art“- Publikation im Fachmagazin der Europäischen Gesellschaft für Kranio-maxillofaziale Chirurgie - „European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery / EACMFS - , dem „Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery“ - zur Veröffentlichung angenommen [144].

Adolphs N, Ernst N, Menneking H, Hoffmeister B

J Cranio-maxillofac Surg. 2014 Sep;42(6):966-75. doi: 10.1016/j.jcms.2014.01.018. Epub 2014 Feb 6.

“Significance of distraction osteogenesis of the craniomaxillofacial skeleton - a clinical review after 10 years of experience with the technique.”

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2014.01.018>

S. 70-79

3 Diskussion

In einem im Jahr 2012 in der Zeitschrift „Der MKG-Chirurg“, dem Organ der Deutschen Gesellschaft für MKG-Chirurgie erschienenen, eingeladenen Leitthemenbeitrag zur Kraniofazialen Chirurgie wurde darauf hingewiesen, dass trotz technischer Fortschritte und verbesserter Diagnostik weder die Prinzipien kraniofazialer Chirurgie noch das Verständnis der zugrunde liegenden Pathologie wesentliche Änderungen erfahren haben. Deutliche Fortschritte haben sich allerdings in der modellbasierten Planung und der handwerklichen Umsetzung erarbeiteter chirurgischer Zielvorstellungen ergeben. Insbesondere im exakten Transfer von Planungsvorgaben in den Operationssitus sind weitere technologische Fortschritte zu erwarten [112].

Um durch skelettale Verlagerungen kranio-maxillofazialer Strukturen optimale individuelle Resultate zu erreichen, sind folgende Voraussetzungen erforderlich:

- grundsätzliche anatomisch-physiologische Kenntnisse
- eine spezialchirurgische Ausbildung und operative Erfahrung
- akribische Planung und konsequente operative Umsetzung der geplanten Korrektur

Die vorliegende kumulative Habilitationsschrift beschreibt

- die Einbindung moderner computer-assistierter Verfahren in die Planung und Umsetzung kranio-maxillofazialer Korrekturen
- die Anwendung der Distractionsosteogenese zur Rekonstruktion kranio-maxillofazialer Defizite im Rahmen individueller Therapiekonzepte

Die Kombination beider Elemente ermöglicht neue Optionen für die Korrektur von skelettalen Varianten des kranio-maxillofazialen Komplexes und für die Objektivierung des erreichten Resultats.

Um diese Kernaussage zu verdeutlichen werden beide Themenkomplexe im Folgenden separat diskutiert.

3.1 Computer-assistierte Techniken

Wie können computer-assistierte Verfahren die Korrektur von skelettalen Varianten des kranio-maxillofazialen Komplexes unterstützen?

1989 erschien mit dem Film „Johnny Handsome“ eine erfolgreiche Hollywood-Produktion, die in den US-Kinos 7,2 Millionen Dollar einspielte und die Möglichkeiten früher computer-unterstützter kraniofazialer Chirurgie einem breiten Publikum präsentierte [145]. Seitdem hat sich die Informationstechnologie dynamisch weiterentwickelt, die eine „Digitalisierung der Planungsmittel“

ermöglicht hat. Dazu gehören integrierte Prozessketten von der initialen Bildgebung zur computer-assistierten Herstellung von individuellen Patientenmodellen, patientenspezifischen Implantaten, bzw. Biss-Schlüsseln oder Sägeschablonen. Einen guten Überblick über den aktuellen Einsatz computer-assistierter Verfahren im Bereich der MKG-Chirurgie bietet ein aktueller Beitrag der Arbeitsgruppe aus Hannover [146]. Dabei sind kraniofaziale Anwendungen allerdings nicht berücksichtigt.

Für die Planung kranio-maxillofazialer Korrekturen war die Möglichkeit der Herstellung 3-dimensionaler, individueller Patientenmodelle ein relevanter Fortschritt [147, 148]. Patientenspezifische 3D-Modelle stellen die vorliegende Pathologie dar und ermöglichen Modelloperationen. Zusätzlich lassen sich optimal passende Implantate ermitteln. Bei kraniofazialen Distractionen werden z.B. geeignete interne Distraktoren präoperativ am Modell ausgewählt und an die skeletale Grundlage adaptiert um dadurch spätere intraoperativen Abläufe zu erleichtern. Dieses Vorgehen wurde ursprünglich für die Frakturversorgung beschrieben und auf die Applikation von Distractionstechniken im kranio-maxillofazialen Bereich übertragen [149]. Computer-assistierte Technologien spielen seit ihrer Einführung vor ca. 25 Jahren in diesem Zusammenhang eine zunehmende Rolle [150]. DICOM-Datensätze aus MultiSlice-Computertomographien (MSCT) gelten nach wie vor als Goldstandard für die Herstellung dieser Modelle [135]. 2009 konnte Lambrecht zeigen, dass auch auf der Basis von DVT-Datensätzen Patientenmodelle gefertigt werden können [139]. Eine klinische Untersuchung zur Anwendung von DVT-basierten Patientenmodellen stand bislang aus. Dies geschah im Rahmen dieser kumulativen Habilitationsschrift. Es konnte nachgewiesen werden, dass DVT-basierte Modelle klinisch einsetzbar sind. Außerdem wurden präoperativer Arbeitsablauf und Aufwand für die Herstellung patientenspezifischer Modelle deutlich verkürzt und zusätzlich der Patientenkomfort erhöht. DVT-basierte Modelle sind wegen des bislang geringeren Erfassungsvolumens gegenwärtig nur für limitierte Anwendungen geeignet. Ob durch dieses Vorgehen tatsächlich die diagnostische Strahlendosis reduziert werden kann, muss im Rahmen prospektiver Untersuchungen geklärt werden.

Der exakte Transfer chirurgischer Planungen kann navigiert, durch Cutting Guides oder im Falle kieferverlagernder Eingriffe durch Splints erreicht werden [151, 152]. Unter Berücksichtigung von Tessier's Gliederung des „Craniofacial Framework“ bieten sich aufgrund der komplexen Anatomie des kraniofazialen Übergangs für den exakten Transfer der Planung von Korrekturen der Level A-C Sägeschablonen an, in die die für die Verlagerung erforderlichen Osteotomielinien vorher virtuell

„einprogrammiert“ werden können. Dies konnte anhand der eigenen Erfahrungen mit virtuellen Planungsmöglichkeiten dokumentiert werden (siehe S. 52).

Eine ideale Option für den Transfer der Planung von Korrekturen des Mandibulomaxillären Komplexes (Level D&E) stellen unverändert Splints dar, die die Zielokklusion vorgeben. Gateno hatte bereits 2003 auf die Möglichkeit der Splintgeneration auf Basis virtueller Datensätze aus DICOM-Daten hingewiesen und prognostiziert, dass die bislang übliche konventionelle Splintfertigung auf Gipsmodellen dadurch entbehrlich würde [153]. Obwohl sich diese Hoffnung bislang aufgrund verschiedener Probleme nicht ganz erfüllt hat, hat die Zahl der Publikationen, die sich mit der virtuellen Planung und computer-assistierten Umsetzung orthognather Korrekturen befassen, in der jüngeren Vergangenheit deutlich zugenommen, wobei sowohl über kommerziell erhältliche Verfahren [154-156], wie auch über funktionsfähige Individuallösungen berichtet wurde [157-159].

Splints zur Korrektur skelettaler Dysgnathien konnten im Rahmen der eigenen klinisch-experimentellen Tätigkeit mit einem reduzierten präoperativen Workflow im Rahmen von Routineversorgungen computer-assistiert gefertigt werden. Dabei konnte gezeigt werden, dass sie bezüglich Präzision und klinischer Einsetzbarkeit den konventionell durch den Techniker gefertigten Biss-Schlüsseln ebenbürtig sind. Durch die Weiterentwicklung bereits bestehender Techniken sind hier weitere Verbesserungen zu erwarten, so dass die klassischen Transfermethoden möglicherweise in Zukunft tatsächlich entbehrlich werden könnten [151].

Für die Planung umfassender kraniofazialer Korrekturen erscheint der Ansatz der virtuellen Chirurgie ein viel versprechendes Modell. Altobelli hatte bereits 1993 den grundsätzlichen Arbeitsablauf für virtuelle Planungen maxillofazialer Korrekturen beschrieben, Girod und Mitarbeiter griffen diesen Ansatz 2001 für kraniofaziale Anwendungen auf [160]. Die Weiterentwicklung im Bereich der Informationstechnologien machte die Techniken auch für eine breitere Anwendung verfügbar.

Auf Basis von individuellen DICOM-Datensätzen, die durch die präoperative Bildgebung zur Verfügung stehen, wird eine virtuelle 3-dimensionale Darstellung der skelettalen Situation möglich. Mit entsprechender Software können dann in diesem virtuellen Umfeld unterschiedliche operative Varianten zur Korrektur komplexer Deformitäten relativ rasch durchgespielt werden, um die optimale chirurgische Strategie zu ermitteln. Anders als bei klassischen Modelloperationen wird das Originalmodell, das die zu Grunde liegende skelettale Pathologie zeigt, nicht zerstört. Zusätzlich erlauben virtuelle Verfahren auch Weichgewebesimulationen. Dadurch lässt sich einschätzen, wo und wie viel knöcherne Substanz verlagert werden muss, um einen sichtbaren Effekt zu erzielen. Im

Unterschied zu virtuellen Darstellungen bieten die „echten“ Modelle den Vorteil, dass ihre Handhabung in einem chirurgischen Umfeld sehr einfach und illustrativ ist.

Ursprünglich waren diese virtuellen Planungssoftwarelösungen von der Industrie überwiegend für den wirtschaftlich interessanten Bereich der dentalen Implantologie entwickelt worden. Integrierte Prozessketten entstanden durch Kooperationen von auf Bildgebung spezialisierten Unternehmen mit Unternehmen, die auf digitale Fertigungstechniken (Rapid-Prototyping-Technologien) spezialisiert sind. Die Fertigung individueller Bohrschablonen auf der Basis der vorangehenden virtuellen Planung ermöglichte den exakten Transfer der Planung. Die grundsätzlichen Prinzipien dieser digitalen Techniken konnten auf das gesamte „Craniofacial Framework“ übertragen werden und standen seit etwa 2005 für kieferorthopädische Verlagerungen zur Verfügung [161]. Für diesen Anwendungsbereich wird der Stellenwert integrierter digitaler Arbeitsabläufe von verschiedenen Autoren betont [154, 162-164]. Aktuell existieren mehrere kommerziell verfügbare Lösungen, die Planung und Umsetzung orthognather Korrekturen unterstützen [152]. In dem dynamischen Medizinprodukt- und Implantat-Markt herrscht starker Wettbewerb. Fusionen und Zusammenschlüsse erschweren nicht nur im Bereich der Implantologie den Überblick (Simplant [165]/ codiagnostiX™[166]). Gleiches gilt für kraniofaziale Anwendungen, die entsprechende Softwarelösungen nutzen. Hierzu gab es bislang kaum klinische Daten, wobei die Zahl der Publikationen in jüngerer Zeit zugenommen hat. 2006 erfolgte die erste eigene virtuelle Planung einer komplexen kraniofazialen Korrektur im Rahmen einer Pilot-Kooperation mit der Firma Materialise. Dieses global engagierte, auf Rapid-Prototyping spezialisierte Unternehmen mit dem Europäischen Sitz in Leuven, Belgien, stellte dazu ihre Software-Lösung SimplantCMF zur Verfügung (Anhang 1) [167]. Die international anerkannte Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO) mit Sitz in Davos übernahm 2008 Teile dieser Planung in ihr erstes Clinical Priority Program „Imaging and Planning in Surgery“, das für das Jahr 2014 nochmals novelliert worden ist (Anhang 2) [168]. Aktuelle klinische Anwendungsberichte bestätigen die eigenen positiven Erfahrungen mit vergleichbaren computer-assistierten Technologien [169, 170]. Gemäß einer aktuellen Publikation in der Zeitschrift der Vereinigung der Amerikanischen Plastischen Chirurgen (Plastic and Reconstructive Surgery, IF 3,535) werden virtuelle Planungstechnologien als zukünftiger Goldstandard für die mikrovaskuläre Rekonstruktion des Unterkiefers mit autologer Mandibula angesehen [171].

Für Distractionstechniken ist die virtuelle Simulation verschiedener Distaktionsvektoren bei komplexen Verlagerungen besonders hilfreich. Es gab bereits die Option, den im Hinblick auf optimale

Passung idealsten Distraktor aus einer Bibliothek verschiedener Modelle auszuwählen und virtuell einzuplanen, wie das auch bei gängigen Planungssystemen für die dentale Implantologie der Fall ist [172]. Sie ist gegenwärtig aufgrund von Marketingüberlegungen des in Europa vertretenen Anbieters nicht mehr verfügbar, da die Lizenz für kraniomaxillofaziale Anwendungen exklusiv an einen Hersteller vergeben wurde, der ausschließlich eigene Implantate berücksichtigt. Diese integrierte Lösung wird unter dem geschützten Namen TruMatch® vermarktet [173]. In Nordamerika bietet die auf Rapid-Prototyping im medizinischen Bereich spezialisierte Firma „Medical Modeling“ mit Sitz in Golden, Colorado eine integrierte Lösung mit dem rechtlich geschützten Namen VSP® (Virtual Surgical Planning) für verschiedene Anwendungsbereiche, unter anderem den kraniomaxillofazialen Einsatz an (www.medicalmodelling.com/vsp) [174]. Diese Firma kooperiert mit dem bereits seit Jahrzehnten im Bereich der kieferorthopädischen Planung etablierten Unternehmen Dolphin Imaging & Management Solutions (www.dolphinimaging.com) [175], sowie der deutschen Firma KLS Martin (Tuttlingen), einem der großen Anbieter kraniomaxillofazialer Implantate. Die französische Lösung für virtuelle kraniomaxillofaziale Planungen wird von der Firma OBL in Paris realisiert (www.oblparis.com), die wiederum ein Tochterunternehmen der Firma Materialise ist, die sich auf dem Markt der virtuellen Simulationen zunehmend als „Global Player“ etabliert [176].

Die technologische Entwicklung wird durch dental-implantologische Anwendungen besonders vorangetrieben. Hier stehen reduzierte Versionen von Planungssoftware bereits als „App“ für Mobiltelefone sowie korrespondierende Cloud-Systeme zur besseren Datenkommunikation zur Verfügung (NobelClinician™) [165, 177].

Virtuelle Techniken werden auch in anderen Fachdisziplinen zunehmend in die klinische Versorgung integriert. Im Bereich der Zahnmedizin können aufwendige prothetische Restaurationen virtuell geplant und computer-assistiert gefertigt werden (www.digital-dentistry.de) [178].

Computer-assistierte kieferorthopädische Planungen („virtual setup“) werden erfolgreich eingesetzt. Präzisere Planungen und geringere Behandlungszeiten werden dadurch ermöglicht (www.suresmile.com; www.orthorobot.de) [179, 180].

Synergistische Effekte digitaler Techniken können zukünftig auch durch interdisziplinäre Anwendungen erwartet werden. Vor allem, wenn im Rahmen orthognather Korrekturen skelettale Verlagerungen vor der orthodontischen Therapie erfolgen („Surgery First“) [181-183].

Das System „Simplant O&O“ ist das erste 3D-Simulationssystem für die beiden an der Therapie dentofazialer Anomalien beteiligten Disziplinen - MKG-Chirurgie und Kieferorthopädie-, das virtuelle

Bisslagekorrekturen mit orthodontischen Bewegungen kombiniert und so eine integrierte digitale Lösung für Planung und Umsetzung orthognather Korrekturen anbietet [184]. Auch dieses System ist Teil des Portfolios von Materialise (www.materialisedental.com) [184].

In der Unfallchirurgie und Orthopädie ermöglichen virtuelle Ansätze optimal an das vorliegende Frakturmuster oder die individuelle Anatomie angepasste Implantate zu designen oder auszuwählen [185, 186]. Sie erlauben ähnliche Vorteile in Bezug auf Planungsoptimierung, Transfer und Dokumentationsmöglichkeiten, wie es bei kranio-maxillofazialen Anwendungen der Fall ist.

Die Qualitätskontrolle wird durch die Überlagerung von prä- und postoperativen Datensätzen verbessert. Die erreichten skelettalen Veränderungen lassen sich quantifizieren. Volumenveränderungen der Orbita oder des intrakraniellen Raums, wie sie nach frontofazialen Verlagerungen auftreten, können beispielsweise objektiviert werden. Diese Analysemöglichkeit kann eigene operative Strategien und Techniken weiter verbessern und der Planung von Sekundärkorrekturen dienen. Sie sind ein hilfreiches Dokumentations- Aufklärungs- und Ausbildungsinstrument. Die zusätzliche Einbindung von Navigationstechnologien und patientenspezifisch gefertigten Implantaten ist möglich. Die 4-6-wöchige Planungszeit vor der eigentlichen Korrektur ist gegenwärtig noch relativ hoch [187], dürfte sich aber zukünftig wohl verringern.

Der zeitgemäße integrierte Arbeitsablauf für die Planung, Umsetzung und Evaluation kranio-maxillofazialer Korrekturen kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

1. Präoperative Bildgebung („Imaging“) zum Erwerb der für die weitere Prozesskette erforderlichen DICOM-Datensätze
2. Prozessierung dieser Datensätze zur computer-assistierten Herstellung patientenspezifischer Modelle und/oder virtuellen Modellgeneration
3. Virtuelle Planung der skelettalen Verlagerung
4. Virtuelles Design und ggf. computer-assistierte Herstellung von Cutting Guides oder Splints für den Planungstransfer, bzw. die Fertigung patientenspezifischer Implantate
5. Operative Korrektur, ggf. unter Einbindung von Navigationstechnologien
6. Postoperative Bildgebung und Überlagerung von prä- und postoperativen Datensätzen
7. Analyse und Objektivierung der erfolgten Veränderungen

Wegen der zunehmenden Verpflichtung zur Qualitätskontrolle dürften analoge Arbeitsabläufe für die individuell adaptierte Therapie von Patienten mit kraniofazialen Anomalien zunehmend relevant

werden. Die mit den computer-assistierten Techniken verbundenen, zusätzlich anfallenden Kosten müssen dabei durch eine entsprechende Vergütungsstruktur abgedeckt werden.

3.2 Distractionsosteogenese

Als Indikation für den Einsatz der Distractionsosteogenese im Bereich des Gesichtsschädels gilt das Vorliegen skelettaler und weichgewebiger Defizite, die mit konventionellen Mitteln nicht korrigierbar scheinen. Im Idealfall wird das Defizit dadurch bereits ausgeglichen, bzw. die Voraussetzungen für Folgekorrekturen werden verbessert [114]. Distractionstechniken können als eine ideale Form des „Tissue Engineering“ angesehen werden, da nur autologe Gewebestrukturen involviert sind. Ilizarov hatte bereits die Hypothese formuliert, wonach lebendes Gewebe, das einer kontinuierlichen Zugspannung unterworfen ist, metabolisch aktiviert wird („The tension stress effect“ [121, 122]). Die komplexen molekularen und zellulären Vorgänge, die durch die im Rahmen der Distraction auftretende mechanische Stimulation verursacht werden, sind noch nicht im Detail erforscht [188, 189]. Grundsätzlich wird eine durch mechanische Stimuli vermittelte Up-Regulation intrazellulärer Faktoren vermutet, die die Kallusbildung und anschließende ossäre Differenzierung mit Mineralisierung des Regenerats regelt. Ähnliche Up-Regulations-Prozesse werden bei allen unter dem Oberbegriff „Mechanotherapie“ subsummierten Verfahren angenommen [190]. Verständnis und Entwicklungen zellulärer Therapieformen im Sinne der personalisierten regenerativen Medizin werden in Zukunft möglicherweise auch für die Korrektur von Varianten des kraniofazialen Rahmengerüsts eine wichtigere Rolle spielen [191-195]. Für die klinische Anwendung sind diese Therapieformen gegenwärtig jedoch noch nicht relevant.

Obwohl die grundlegenden Prinzipien der Distractionsosteogenese bekannt sind, bestehen nach wie vor Kontroversen über ihre Indikationen, Möglichkeiten und Grenzen zwischen den Anwendern. Bei der Distractionsosteogenese im kranio-maxillofazialen Bereich fehlen offensichtlich noch evidenzbasierte Daten [196]. Vor diesem Hintergrund erfolgte die Evaluation der eigenen Resultate, die seit 2003 dokumentiert wurden.

In den vergangenen 10 Jahren wurden über 100 Distractionen unter Verantwortung des Autors erfolgreich vorgenommen und deren Ergebnisse im Langzeitverlauf analysiert, evaluiert und publiziert. Dadurch wurde die bislang unzureichende Datenlage zum Stellenwert der Distractionsosteogenese im Bereich des Gesichtsskeletts verbessert. Ein extrem heterogenes Patientengut erschwert die

Vergleichbarkeit von Ergebnissen grundsätzlich. Die Ergebnisse selbst der größten Einzelgruppe (n>50), die durch Transpalatinaldistraktion behandelt wurden, konnten wegen vieler individuell unterschiedlicher Parameter nur teilweise verglichen werden. Insgesamt konnte durch den Einsatz von Distraktionstechniken eine Steigerung der Lebensqualität bei betroffenen Patienten in ihrem sozialen Umfeld erreicht werden. Dies wurde anhand des Patientenfeedbacks im Langzeitverlauf dokumentiert (siehe S.70).

Die konsequente Beachtung der bereits von Ilizarov beschriebenen Parameter der Kallusdistraktion scheint einer der wesentlichen Faktoren für die erfolgreiche Anwendung der Methode zu sein [113]. Nicht nur bei kongenitalen skelettalen Unterentwicklungen, sondern auch bei erworbenen Gewebedefiziten des Gesichtsschädels, z.B. nach Schussverletzungen oder Tumorchirurgie haben sich Distraktionstechniken zur Rekonstruktion bewährt [143, 197].

Im Falle angeborener kraniofazialer Anomalien muss nach Salyer von einem irregulären weiteren Wachstumsmuster ausgegangen werden, wodurch sich die Forderung zur frühen skelettalen Korrektur ergibt [80]. Wiederholte Applikationen von Distraktionstechniken oder die Kombination mit modifizierten Osteotomien oder anderen rekonstruktiven Techniken können dabei erforderlich werden. Diese Erfahrung wird auch von anderen Autoren betont und steht im Einklang mit den eigenen Resultaten [75, 198].

Der hohe Stellenwert der Distraktionsosteogenese zur Verbesserung der Lebensqualität im Rahmen individueller Therapiekonzepte konnte durch eigene klinische Beiträge gut dargestellt werden. Im Rahmen eines interdisziplinären Ansatzes aus MKG-Chirurgie und Anaplastologie zum Management der Gesichtasymmetrie und Ohrmuscheldysplasie bei Kindern mit kraniofazialer Mikrosomie gelang dies exemplarisch. Die Kombination von Unterkieferdistraktion und anaplastologischem Ersatz defizitärer Ohranlagen kann bei kraniofazialer Mikrosomie die psychosoziale Belastung dieser Variante bei den Heranwachsenden noch vor der Pubertät entscheidend reduzieren. Der klinische Nachbeobachtungszeitraum von mittlerweile mehr als 7 Jahren zeigt unverändert stabile Langzeitergebnisse, so dass dieses Vorgehen bei ausgewählten Patienten empfohlen werden kann. Der Beitrag über die Kombination von Distraktion mit Epithetik wurde bei Erscheinung im November 2010 von der International Anaplastology Association entsprechend ausgezeichnet (Anhang 3) [199]. Nach Fusion der regionalen Anaplastologenverbände zur „World-Coalition of Anaplastology“ im Jahre 2013 wird diese Publikation voraussichtlich 2014 erneut in der entsprechenden Fachzeitschrift erscheinen, um den Stellenwert vergleichbarer Therapieansätze für ausgesuchte Patienten zu betonen.

Bei kraniofazialen Korrekturen hat die Distractionsosteogenese spezielle Vorteile. Da bei der transkraniellen Mobilisation des Viszerokraniums aufgrund der potentiellen Kommunikation zwischen intra- und extrakraniellen Kompartimenten die Infektgefahr durch Aszension von Mikroorganismen aus Nasen- und Nasennebenhöhlen nach intrakraniell erhöht ist, scheinen graduelle Expansionsverfahren den einzeitigen Verlagerungstechniken überlegen zu sein. Einerseits bildet sich primär ein kleinerer „besiedelbarer Totraum“ im Bereich von Osteotomiespalten als bei einzeitiger Verlagerung, andererseits erfolgt durch die mehrtägige postoperative „Latenzphase“ bis zum Beginn der aktiven Distractionsphase eine Verklebung der Gewebeschichten, die eine Barriere für Mikroorganismen darstellt [200]. Als weiterer Vorteil wird die Möglichkeit angesehen, aufgrund der schrittweisen Verlagerung, längere Strecken zu überbrücken.

Polley und Figeroa beschrieben 1995 die graduelle Ventralverlagerung des Fronto-orbitalen Monobloc-Komplexes durch einen externen Distraktor bei einem Neugeborenen mit extremer, symptomatischer kraniofazialer Dysostose [201]. Cohen betonte als Erster die Vorzüge interner Distractionsysteme für ihre Anwendung am Mittelgesicht [202]. Kübler hatte 2004 darauf hingewiesen, dass die adäquate Korrektur kraniofazialer Dysostosen das unterschiedliche Wachstumsmuster von Neuro- und Viszerokranium berücksichtigen sollte und dafür das Frontoorbitale Advancement mit der graduellen Nachentwicklung des Mittelgesichts nach LeFort-III Osteotomie durch externe Distraktoren kombiniert [203]. Durch Modifikationen der Osteotomien, Auswahl, bzw. Design und Platzierung der Distraktoren lassen sich so individuelle Korrekturen planen, die die zugrunde liegende Pathologie berücksichtigen [204-206]. Der Einsatz interner Distraktoren ermöglicht längere Konsolidierungszeiten ohne die Risiken externer Mittelgesichtsdistraktoren [207] und eignet sich daher bei ausgewählten Kasuistiken bereits für Korrekturen im frühen Kindesalter mit entsprechend funktionellem und psychosozialen Vorteil, wie in der eigenen Publikation dargestellt werden konnte [208].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nach der anfänglichen Euphorie über die Möglichkeiten der Distractionsosteogenese bei Anwendung im Bereich des Schädels nach der Jahrtausendwende eine Phase der Konsolidierung eingetreten ist. Bezüglich der Fallzahlen im Gesamtspektrum einer MKG-chirurgischen Abteilung spielt die Distractionsosteogenese eine eher untergeordnete Rolle. Trotzdem kann man sagen, dass bei richtiger Indikationsstellung und Technik mit dieser Methode im Rahmen individueller Therapieplanungen Resultate erzielt werden können, die mit anderen Techniken in dieser

Form wohl nicht erreichbar sind. Daher haben Distractionstechniken heute Ihren festen Stellenwert bei der Korrektur skelettaler Varianten des Schädels.

In Kombination mit modernen computer-assistierten Technologien, die Planung, Transfer und Evaluation von kraniofazialen Korrekturen zunehmend unterstützen, ergeben sich synergistische Effekte. Bei komplexen anatomischen Verhältnissen könnten computer-assistiert gefertigte, patientenspezifische Distraktoren weitere Verbesserungen bieten [209, 210]. Diese Techniken sind bereits kommerziell verfügbar und werden in Zukunft wohl auch größere Verbreitung erfahren, da die Implantathersteller diese Entwicklung entsprechend fördern [173, 211, 212].

4 Zusammenfassung

Angeborene und erworbene Varianten des Gesichtsschädelaufbaus stellen unverändert eine Herausforderung für den rekonstruktiv tätigen MKG-Chirurgen dar. Im Rahmen eines modularen Aufbaus werden in der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift zum Erwerb der „venia legendi“ für das Fachgebiet Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie eigene klinisch-wissenschaftliche Beiträge dargestellt, die moderne Verfahren zur Planung und Korrektur von Varianten des kranio-maxillofazialen Skelettsystems beschreiben. Vor dem Hintergrund wissenschaftlicher Publikationen werden zwei verschiedene Themenkomplexe diskutiert. Ihre Kombination erlaubt die Realisierung verbesserter individueller Therapiekonzepte bei ausgewählten Patienten. Einen Schwerpunkt der vorliegenden Schrift bildet die Einbindung und Weiterentwicklung computer-assistierter Planungs- und Umsetzungsverfahren in die klinische Versorgung von Patienten mit Varianten des Schädelaufbaus:

Es konnte dabei gezeigt werden, dass

1. durch Verwendung von DVT-Datensätzen patientenspezifische 3D-Modelle generiert werden können, die für kranio-maxillofaziale chirurgische Planungen geeignet sind. Dieses Vorgehen erleichtert den präoperativen Arbeitsablauf, erhöht den Patientenkomfort und reduziert den korrespondierenden administrativen Aufwand.
2. durch computer-assistierte Verfahren Splints für die Umsetzung kieferverlagernder Eingriffe gefertigt werden können, die in Präzision dem bisherigen Goldstandard (Techniker-gefertigte Splints) bei reduziertem Planungsaufwand ebenbürtig sind.
3. computer-assistierte virtuelle Planungs- und Transfermöglichkeiten zukünftig eine zunehmende Rolle bei komplexen kranio-maxillofazialen Verlagerungen spielen werden.

Den zweiten Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit bildet die klinisch-wissenschaftliche Evaluation der Distractionsosteogenese im Bereich des kranio-maxillofazialen Skelettsystems. Diese chirurgische Technik zur autologen Gewebevermehrung am Ort des Defizits wurde vor dem Hintergrund der über 10-jährigen klinischen Anwendung beschrieben. Dabei fanden Erkenntnisse eigener vorhergehender experimenteller Untersuchungen Eingang in die klinische Anwendung, so dass seither über 100 Distractionsosteogenesen erfolgreich durchgeführt werden konnten. Ihr Langzeitverlauf wurde systematisch dokumentiert, analysiert und evaluiert: Im Hinblick auf Fallzahlen im MKG-chirurgischen Behandlungsspektrum spielt die Distractionsosteogenese zwar eine eher untergeordnete Rolle, im Rahmen individueller Therapieplanungen hat sie bei Varianten des Schädelaufbaus in Kombination mit anderen rekonstruktiven chirurgischen Techniken einen erheblichen Stellenwert. Als Hauptanwendung hat sich im eigenen Patientenspektrum die Transpalatinaldistraction zur individuellen Korrektur des transversalen maxillären Defizits mit oder ohne nachfolgende Bisslagekorrektur etabliert.

Die Anwendung moderner computer-assistierter Verfahren und ihre Kombination mit Distractionstechniken verbessert die Korrekturmöglichkeiten von skelettalen Varianten des Schädelaufbaus im Hinblick auf Planungs-, Transfer-, Dokumentations- und Evaluationsmöglichkeiten und stellt somit einen therapeutischen Fortschritt für betroffene Patienten dar.

5 Danksagung

Zunächst gilt mein Dank der Klinik für MKG-Chirurgie und allen Mitarbeitern am Campus Virchow Klinikum sowie Ihrem aktuellen Direktor, Herrn Prof. Dr. Dr. Bodo Hoffmeister der mich tatkräftig dazu ermutigt hat, diese Habilitationsschrift anzufertigen, um vor dem Hintergrund wissenschaftlicher Untersuchungen den klinischen Schwerpunkt „Therapie kraniofazialer Anomalien“ zu stärken und zu unterstützen.

Herrn Professor Dr. Keeve und seiner Abteilung, insbesondere Herrn Dipl. Ing. Weichen Liu gilt mein besonderer Dank für die konstruktive Zusammenarbeit und Unterstützung im Rahmen der gemeinsam erfolgreich realisierten Forschungsprojekte.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik im Ambulanz-, OP- und Stationsbereich gilt mein Dank für die kollegiale Zusammenarbeit bei der Umsetzung der operativen Korrekturen und der prä- und postoperativen Betreuung der Patienten.

Grundlage für dieses Projekt waren Erfahrungen und Anregungen, die ich als „chirurgischer Schüler“ seit 1995 an verschiedenen Kliniken und Einrichtungen machen durfte, denen ich dankbar verbunden bin. In chronologischer Reihenfolge sollen dabei folgende Herren und Einrichtungen namentlich benannt werden:

Herr Prof. Dr. Reinhold Stober, 1995 Leiter der Abt. für Hand und Mikrochirurgie am KSSG, St.Gallen, bei dem ich als Unterassistent einen nachhaltigen Einblick in das Spektrum rekonstruktiver Chirurgie im Extremitätenbereich und das Management von Weichgewebeläsionen gewinnen konnte.

Die Herren Drs. Jürg Teuscher, Walter Grädel, Alexander Zehntner, die mir 1997 im ersten Jahr als chirurgischer Assistent am Kantonalen Spital Rorschach das basale chirurgische „Rüstzeug“ mit auf den weiteren Weg gegeben haben.

Herrn Prof. Dr. Berton Rahn (†), der mir wie vielen anderen jungen Wissenschaftlern die Möglichkeit gab, als „Research Fellow“ am AO-Forschungsinstitut in Davos tätig zu sein und dort wissenschaftliches Arbeiten sowie die Grundlagen zur Biologie des Knochens zu erlernen.

Den Herren Prof. Dr. Jochen Prein und Prof. Dr. Beat Hammer unter deren Leitung ich von 1999-2002 an dem Habilitationsprojekt „Mandist“ von Herrn Prof. Dr. Dr. Christoph Kunz mitwirken durfte und mir dadurch die zahnmedizinische Dissertation an der medizinischen Fakultät der Universität Basel ermöglicht wurde. Meinem Freund Christoph Kunz, der mich darin unterstützt hat.

Meinen Freunden Tom Meury und Armando Gisep für die gemeinsamen Erfahrungen seit dieser Zeit. Ausdrücklicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Carl-Peter Cornelius, der mich während der klinischen Hospitation in der Kieferchirurgie am Universitätsspital Basel zunächst in die dentoalveoläre Chirurgie einführte und mir darüber hinaus weitere wichtige MKG-spezifische Inhalte vermittelt hat.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Martin Klein für sein Vertrauen, mich nach dem zahnmedizinischen Examen 2002 einstellen zu lassen und mich im weiteren Verlauf der Facharztausbildung sukzessive zu fördern, was sich zuletzt in der Absolvierung der Europäischen Facharztprüfung 2008 und Übernahme der Verantwortlichkeit für den Arbeitsbereich „kraniofaziale Anomalien“ der Klinik niederschlug.

Meinem Freund und langjährigen leitenden Oberarzt der Klinik Herrn Dr. Dr. Horst Menneking gilt mein ganz besonderer Dank für seine Freundschaft, die sich im Verlauf unserer über 10-jährigen

Zusammenarbeit entwickelt hat, für seine klinische und menschliche „Entwicklungshilfe“ während dieser Zeit, für sein objektives Einschätzungsvermögen und die Vielzahl an chirurgischen Tricks und Kniffen, die ich von ihm lernen durfte.

Ausdrücklich danken möchte ich außerdem Herrn PD Dr. Hannes Haberl und seinem Team für seine kollegiale Zusammenarbeit, ohne die ein interdisziplinäres kraniofaziales Zentrum, wie es zum Zeitpunkt dieser Habilitationsschrift am Campus Virchow vorhanden ist, nicht realisierbar wäre. In diesem Zusammenhang „Merci beaucoup“ an Herrn Prof. Dr. Eric Arnaud, von dem ich mir die grundsätzlichen transversalen Korrekturtechniken wie Box-Oseotomie und Facial Bipartition anschauen durfte.

Meiner Kollegin Nicole Ernst danke ich für ihre freundschaftliche Kollegialität und langjährige Unterstützung im Management der gemeinsamen Patienten.

Herrn Franz Haffner gilt allergrößte Anerkennung für seine akribische Fotodokumentation der MKG-chirurgischen Patienten, Frau Dr. Nadine Thieme für den radiologischen Support.

Des weiteren möchte ich mich ausdrücklich bei den Mitarbeitern der Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin sowie den Kolleginnen und Kollegen der verschiedenen Intensivstationen am Campus Virchow Klinikum für das perioperative Management der gemeinsamen Patienten bedanken.

Ausdrücklicher Dank gilt außerdem meinem Vater, Dr. Dietmar Adolphs für sein Engagement als Lektor bei der finalen redaktionellen Bearbeitung dieser Habilitationsschrift.

Abschließend möchte ich es nicht versäumen, meiner Frau Imke für Ihre Unterstützung und Toleranz, bzw. den geduldigen und humorvollen Umgang mit dem klinischen Alltag, ihre konstruktive Kritik und ihre klugen Ratschläge zu danken.

6 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1 - Paul Tessier`s “Craniofacial Framework” – Tessier, P., Craniofacial Surgery in Syndromic Craniosynostosis, in Craniosynostosis-Diagnosis, Evaluation and Management, Hrsg., Oxford University Press, New York. 2000. S. 228-256.

Abb. 2, 3, 4 - Borchers, E., Angeborene Missbildungen und Wachstumsstörungen; Deformitäten der Kiefer, in Allgemeine und Spezielle Chirurgie des Kopfes einschliesslich Operationslehre, Hrsg., Verlag von Julius Springer, Berlin. 1926. S. 1-18.

Abb. 5 - Bleistiftzeichnung der skelettalen Situation bei Oculo-Auriculo-Frontonasalem Syndrom (OAFNS) von Marie Wüstner, Ärztin und Cand. med. dent., 2014

Abb. 6 - Virtuelle Planung zur Korrektur sämtlicher Ebenen des “Craniofacial Framework”- aus Adolphs, N., Haberl E.J. (2012) Kraniofaziale Chirurgie: State of the Art 2012. Der MKG-Chirurg 5, 266-278

Abb. 7a,b - Klinische Situationen einer Patientin mit Kranio-Frontonasaler Dysplasie vor und nach schrittweiser kraniofazialer Korrektur gemäß der Planung in Abb. 6

7 Literaturverzeichnis

1. Tessier, P., [Total facial osteotomy. Crouzon's syndrome, Apert's syndrome: oxycephaly, scaphocephaly, turriccephaly]. *Ann Chir Plast*, 1967. 12(4): 273-86.
2. Tessier, P., Total osteotomy of the middle third of the face for faciostenosis or for sequelae of Le Fort 3 fractures. *Plast Reconstr Surg*, 1971. 48(6): 533-41.
3. Tessier, P., The definitive plastic surgical treatment of the severe facial deformities of craniofacial dysostosis. Crouzon's and Apert's diseases. *Plast Reconstr Surg*, 1971. 48(5): 419-42.
4. Tessier, P., Relationship of craniostenoses to craniofacial dysostoses, and to faciostenoses: a study with therapeutic implications. *Plast Reconstr Surg*, 1971. 48(3): 224-37.
5. Tessier, P., *Craniofacial Surgery in Syndromic Craniosynostosis*, in *Craniosynostosis-Diagnosis, Evaluation and Management*, Hrsg., Oxford University Press, New York. 2000. S. 228-256.
6. Wexler, A., *Craniofacial Anatomy*, in *Craniofacial Surgery*, Hrsg., Informa Healthcare, New York. 2008. S. 7-40.
7. Thaller, S.R., J.P. Bradley, J.I. Garri, eds. *Craniofacial Surgery*. 2008, Informa Healthcare USA: New York.
8. Moore, K.L., T.V.N. Persaud, *Hals- und Gesichtsentwicklung*, in *Embryologie*, Hrsg., Elsevier Urban & Fischer, München, Jena. 2007. S. 223-256.
9. Sulik, K.K., *Orofacial Embryogenesis: A Framework for Understanding Clefting Sites*, in *Oral and Maxillofacial Surgery*, Hrsg., Saunders Elsevier, St.Louis, Missouri. 2009. S. 697 ff.
10. Hinrichsen, K., ed. *The Early Development of Morphology and Patterns of the Face in the Human Embryo*. 1985, Springer-Verlag: Berlin.
11. Moore, K.L., T.V.N. Persaud, *Entwicklung des Gesichts*, in *Embryologie*, Hrsg., Urban & Schwarzenberg, München, Jena. 2007. S. 245-265.
12. Borchers, E., *Angeborene Mißbildungen und Wachstumsstörungen; Deformitäten der Kiefer*, in *Allgemeine und Spezielle Chirurgie des Kopfes einschliesslich Operationslehre*, Hrsg., Verlag von Julius Springer, Berlin. 1926. S. 1-18.
13. Carstens, M.H., *Development of the facial midline*. *J Craniofac Surg*, 2002. 13(1): 129-87.
14. Sperber, G.H., S.M. Sperber, G.D. Guttman, eds. *Craniofacial Embryogenetics and Development*. 2nd ed. 2010, PMPH USA.
15. Helms, J.A., et al., *Embryology of the Craniofacial Complex*, in *Pediatric Plastic Surgery*, Hrsg., Saunders Elsevier, Philadelphia. 2006. S. 1-14.
16. Enlow, D.H., T. Kuroda, A.B. Lewis, *The morphological and morphogenetic basis for craniofacial form and pattern*. *Angle Orthod*, 1971. 41(3): 161-88.
17. Enlow, D.H., R.E. Moyers, *Growth and architecture of the face*. *J Am Dent Assoc*, 1971. 82(4): 763-74.
18. Joos, U., *Die Behandlung kranio-fazialer Anomalien*. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 19 :165-173, 1995.
19. Enlow, D., *Normal Craniofacial Growth*, in *Craniosynostosis-Diagnosis, Evaluation and Management*, Hrsg., Oxford University Press, New York. 2000. S. 35-47.
20. Harzer, W., *Ätiologie und Genese von Dysgnathien*, in *Lehrbuch der Kieferorthopädie*, Hrsg., Carl Hanser Verlag, München, Wien. 1999. S. 34-48.
21. Kübler, A., et al., *Orthopädische Chirurgie des Gesichtsschädels*, in *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie - Operationslehre und -atlas*, Hrsg., Springer, Berlin, Heidelberg. 2012. S. 366-416.
22. Harzer, W., ed. *Lehrbuch der Kieferorthopädie*. 1999, Carl Hanser Verlag: München, Wien.
23. Adolphs, N. *Kieferorthopädische Chirurgie*. 2007 [cited 2013 14.7.2013]; Homepage der Klinik - Patienten Information]. Available from: http://mkq.charite.de/Klinik/klinische_schwerpunkte/kieferorthopädische_chirurgie.
24. Arnett, G.W., R. McLaughlin, *Facial treatment planning*, in *Facial and Dental Planning for Orthodontists and Oral Surgeons*, Hrsg., Mosby, Edinburgh. 2004. S. 224-280.
25. Arnett, G.W., R.P. McLaughlin, eds. *Facial and Dental Planning for Orthodontists and Oral Surgeons*. 2004, Mosby, Elsevier: Edinburgh.

26. Pfeiffer, G., *Die Entwicklungsstörungen des Gesichtsschädels als Klassifikationsproblem*. Dtsch Zahn-, Mund- Kieferheilkunde, 1967. 48(H1/2): 22-40.
27. Gundlach, K.K., G. Pfeifer, *Classification of facial malformations*. Int J Oral Surg, 1981. 10(Suppl 1): 267-72.
28. van der Meulen, J.C., et al., *A morphogenetic classification of craniofacial malformations*. Plast Reconstr Surg, 1983. 71(4): 560-72.
29. Bradley, J., D. Hurwitz, M. Carstens, *Embryology, Classifications and descriptions of Craniofacial Clefts*, in *Plastic Surgery - Pediatric Plastic Surgery*, Hrsg., Saunders Elsevier, Philadelphia. 2006. S. 15-44.
30. Vanderkolk, C.A., J.M. Menezes, *Craniofacial Syndromes*, in *Plastic Surgery - Pediatric Plastic Surgery*, Hrsg., Saunders Elsevier, Philadelphia. 2006. S. 91-112.
31. Allam, K.A., et al., *The spectrum of median craniofacial dysplasia*. Plast Reconstr Surg, 2011. 127(2): 812-21.
32. Zöllner, J.E., et al., eds. *Kraniofaziale Chirurgie - Diagnostik und Therapie kraniofazialer Fehlbildungen*. 2003: Stuttgart, New York.
33. Thorne, C.H., *Craniofacial clefts*. Clin Plast Surg, 1993. 20(4): 803-14.
34. Tessier, P., *Anatomical classification facial, cranio-facial and latero-facial clefts*. J Maxillofac Surg, 1976. 4(2): 69-92.
35. Eppley, B.L., et al., *The spectrum of orofacial clefting*. Plast Reconstr Surg, 2005. 115(7): 101e-114e.
36. Fearon, J.A., *Rare craniofacial clefts: a surgical classification*. J Craniofac Surg, 2008. 19(1): 110-2.
37. Kawamoto, H.K., et al., *Craniofrontonasal dysplasia: a surgical treatment algorithm*. Plast Reconstr Surg, 2007. 120(7): 1943-56.
38. Adolphs, N., et al., *The oculo-auriculo-fronto-nasal syndrome (OAFNS) - description of a rare and complex craniofacial deformity and its interdisciplinary management before school age*. J Craniomaxillofac Surg, 2012. 40(8): 668-74.
39. Hartsfield, J.K., *Review of the etiologic heterogeneity of the oculo-auriculo-vertebral spectrum (Hemifacial Microsomia)*. Orthod Craniofac Res, 2007. 10(3): 121-8.
40. Kahn, D.M., S.A. Schendel, *Anatomy and Classification of Alveolar and Palatal Clefts*, in *Pediatric Plastic Surgery*, Hrsg., Saunders Elsevier, Philadelphia. 2006. S. 69-90.
41. Ehrenfeld, M., et al., *Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten*, in *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*, Hrsg., Thieme. 2002. S. 186-226.
42. Witt, P.D., J. Rapley, *Classification, Varieties and Pathologic Anatomy of Primary Labial Clefts*, in *Pediatric Plastic Surgery*, Hrsg., Saunders Elsevier, Philadelphia. 2006. S. 45-54.
43. Punjabi, A.P., R.A. Hardesty, *Classification and Anatomy of Cleft Palate*, in *Pediatric Plastic Surgery*, Hrsg., Saunders Elsevier, Philadelphia. 2006. S. 55-68.
44. Jones, K.L., ed. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations*. 6th ed. 2006, Elsevier, Saunders: Philadelphia.
45. Vermeij-Keers, C., et al., *Cerebro-craniofacial and craniofacial malformations: an embryological analysis*. Cleft Palate J, 1983. 20(2): 128-45.
46. Moore, K.L., T.V.N. Persaud, *Kongenitale Fehlbildungen des Menschen, in Embryologie* Hrsg., Urban & Schwarzenberg, München, Jena. 2007. S. 173-206.
47. Cordero, D., et al., *Temporal perturbations in sonic hedgehog signaling elicit the spectrum of holoprosencephaly phenotypes*. J Clin Invest, 2004. 114(4): 485-94.
48. Wallingford, J.B., *Planar cell polarity, ciliogenesis and neural tube defects*. Hum Mol Genet, 2006. 15 Spec No 2: R227-34.
49. Cordero, D.R., et al., *Cranial neural crest cells on the move: their roles in craniofacial development*. Am J Med Genet A, 2011. 155A(2): 270-9.
50. Szabo-Rogers, H.L., et al., *New directions in craniofacial morphogenesis*. Dev Biol, 2010. 341(1): 84-94.
51. Marcucio, R.S., et al., *Molecular interactions coordinating the development of the forebrain and face*. Dev Biol, 2005. 284(1): 48-61.
52. Liu, B., S.M. Rooker, J.A. Helms, *Molecular control of facial morphology*. Semin Cell Dev Biol, 2010. 21(3): 309-13.
53. Kennedy, A.E., A.J. Dickinson, *Median facial clefts in Xenopus laevis: roles of retinoic acid signaling and homeobox genes*. Dev Biol, 2012. 365(1): 229-40.
54. Steinberger, D., J.B. Mulliken, U. Muller, *Crouzon syndrome: previously unrecognized deletion, duplication, and point mutation within FGFR2 gene*. Hum Mutat, 1996. 8(4): 386-90.
55. Steinberger, D., et al., *FGFR2 mutation in clinically nonclassifiable autosomal dominant craniosynostosis with pronounced phenotypic variation*. Am J Med Genet, 1996. 66(1): 81-6.

56. Sakai, D.,P.A. Trainor, *Treacher Collins syndrome: unmasking the role of Tcof1/treacle*. Int J Biochem Cell Biol, 2009. 41(6): 1229-32.
57. Brugmann, S.A., D.R. Cordero,J.A. Helms, *Craniofacial ciliopathies: A new classification for craniofacial disorders*. Am J Med Genet A, 2010. 152A(12): 2995-3006.
58. Ferrante, M.I., et al., *Oral-facial-digital type I protein is required for primary cilia formation and left-right axis specification*. Nat Genet, 2006. 38(1): 112-7.
59. Twigg, S.R., et al., *Frontorhiny, a distinctive presentation of frontonasal dysplasia caused by recessive mutations in the ALX3 homeobox gene*. Am J Hum Genet, 2009. 84(5): 698-705.
60. Boyadjiev, S.A., et al., *Cranio-lenticulo-sutural dysplasia is caused by a SEC23A mutation leading to abnormal endoplasmic-reticulum-to-Golgi trafficking*. Nat Genet, 2006. 38(10): 1192-7.
61. Fromme, J.C., et al., *The genetic basis of a craniofacial disease provides insight into COPII coat assembly*. Dev Cell, 2007. 13(5): 623-34.
62. Gray, R.S., et al., *The planar cell polarity effector Fuz is essential for targeted membrane trafficking, ciliogenesis and mouse embryonic development*. Nat Cell Biol, 2009. 11(10): 1225-32.
63. Brugmann, S.A., et al., *A primary cilia-dependent etiology for midline facial disorders*. Hum Mol Genet, 2010. 19(8): 1577-92.
64. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, J.H.U.S.o.M., *Online Mendelian Inheritance in Man*. 1987, Johns Hopkins University.
65. M M Cohen, J., *Epidemiology of Craniosynostosis*, in *Craniosynostosis - Diagnosis, Evaluation and Management*, Hrsg., Oxford University Press, New York Oxford. 2000. S. 112-117.
66. Apert-Syndrom, E., <http://www.apert-syndrom.de>, Hrsg.
67. Johnson, D.,A.O. Wilkie, *Craniosynostosis*. Eur J Hum Genet, 2011. 19(4): 369-76.
68. Jabs, E.W., et al., *A mutation in the homeodomain of the human MSX2 gene in a family affected with autosomal dominant craniosynostosis*. Cell, 1993. 75(3): 443-50.
69. Bradley, J.P., et al., *Antley-Bixler syndrome: correction of facial deformities and long-term survival*. Plast Reconstr Surg, 2003. 111(4): 1454-60.
70. Marchac, D.,E. Arnaud, *Midface surgery from Tessier to distraction*. Childs Nerv Syst, 1999. 15(11-12): 681-94.
71. Verma, A.S.,D.R. Fitzpatrick, *Anophthalmia and microphthalmia*. Orphanet J Rare Dis, 2007. 2: 47.
72. Bell, W., W. Proffit,R. White, eds. *Surgical Correction of Dentofacial Deformities-New Concepts*. Vol. III. 1985, Saunders: Philadelphia.
73. Mühlbauer, W.,H. Anderl, eds. *Kraniofaziale Fehlbildungen und ihre operative Behandlung*. 1983, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York.
74. Marchac, D., *Kraniofaziale Chirurgie*, in *Plastische Chirurgie- Kopf und Hals*, Hrsg., Springer, Berlin, Heidelberg. 2005. S. S.1-24.
75. Posnick, J.C., *Craniofacial Dysostosis Syndromes: Evaluation and Staging of Reconstruction*, in *Oral and Maxillofacial Surgery*, Hrsg., Saunders, St.Louis, Missouri. 2009. S. 880-921.
76. Brachvogel, P., *Orthopädische Chirurgie*, in *Curriculum Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie*, Hrsg., Quintessenz Verlags GmbH, Berlin. 2003. S. 199-245.
77. Reyneke, J.P., *Rotation of the occlusal plane*, in *Oral- and Maxillofacial Surgery*, Hrsg., Saunders Elsevier, St.Louis, Missouri. 2009. S. 248-271.
78. Wangerin, K., *[One-stage procedure for bimaxillary correction of extremely severe malocclusions. Pretreatment, planning and operation methods with functionally stable fixation of upper and lower jaws]*. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir, 1990. 14(6): 424-31.
79. Cunningham, S.J., N.P. Hunt,C. Feinmann, *Psychological aspects of orthognathic surgery: a review of the literature*. Int J Adult Orthodon Orthognath Surg, 1995. 10(3): 159-72.
80. Salyer, K.E., *Early treatment of congenital craniofacial anomalies and long-term results*, in *Craniofacial Abnormalities and Clefts of the Lip, Alveolus and Palate*, Hrsg., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York. 1991. S. S. 85.
81. Salyer, K.E., ed. *Techniques in Aesthetic Craniofacial Surgery*. 1989, J B Lippincott Gower Medical Publishing: Philadelphia.
82. van den Elzen, M.E., et al., *Adults with congenital or acquired facial disfigurement: impact of appearance on social functioning*. J Craniomaxillofac Surg, 2012. 40(8): 777-82.
83. Versnel, S.L., et al., *Long-term psychological functioning of adults with severe congenital facial disfigurement*. Plast Reconstr Surg, 2012. 129(1): 110-7.

84. Schmidt, E., *Osteotomien im Mittelgesicht und im Stirnbereich zur Konturverbesserung*, in *Plastische Chirurgie im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich*, Hrsg., Georg Thieme Verlag Stuttgart. 1979. S. S. 68-71.
85. Li, M., J.J.I. Coleman, A.M. Sadove, eds. *Aesthetic Surgery of the Craniofacial Skeleton - an Atlas*. 1997, Springer: New York, Berlin, Heidelberg.
86. Mathes, S.J., ed. *Pediatric Plastic Surgery*. 2nd ed. Plastic Surgery, ed. S.J. Mathes. Vol. IV. 2006, Saunders Elsevier: Philadelphia.
87. Adolphs, N., et al., *Craniofacial hyperostoses in Proteus syndrome -- a case report*. J Craniomaxillofac Surg, 2004. 32(6): 391-4.
88. Koulechov, K., et al., *FESS control: realization and evaluation of navigated control for functional endoscopic sinus surgery*. Comput Aided Surg, 2006. 11(3): 147-59.
89. Strauss, G., et al., *The navigation-controlled drill in temporal bone surgery: a feasibility study*. Laryngoscope, 2007. 117(3): 434-41.
90. Hofer, M., et al., *Potential of the navigated controlled surgery at the lateral skull base with the navigated control unit (NCU 2.0)*. Stud Health Technol Inform, 2012. 173: 183-5.
91. Ruiz, R., *Nonsyndromic Craniosynostosis: Diagnosis and Contemporary Surgical Management*, in *Oral and Maxillofacial Surgery*, Hrsg., Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri. 2009. S. 864-879.
92. Arnaud, E., D. Marchac, D. Renier, *The treatment of craniosynostosis: indications and techniques*. Neurochirurgie, 2006. 52(2-3 Pt 2): 264-91.
93. Jimenez, D.F., C.M. Barone, *Early treatment of anterior calvarial craniosynostosis using endoscopic-assisted minimally invasive techniques*. Childs Nerv Syst, 2007. 23(12): 1411-9.
94. Jimenez, D.F., C.M. Barone, *Endoscopic techniques for craniosynostosis*. Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2010. 18(2): 93-107.
95. Jimenez, D.F., C.M. Barone, *Multiple-suture nonsyndromic craniosynostosis: early and effective management using endoscopic techniques*. J Neurosurg Pediatr, 2010. 5(3): 223-31.
96. Persing, J.A., et al., *Barrel stave osteotomy for correction of turribrachycephaly craniosynostosis deformity*. Ann Plast Surg, 1987. 18(6): 488-93.
97. Persing, J.A., J.A. Jane, *Neurosurgical Treatment of Craniosynostosis*, in *Craniosynostosis - Diagnosis, Evaluation and Management*, Hrsg., Oxford University Press, New York Oxford. 2000. S. 209-227.
98. Ortiz-Monasterio, F., A.F. del Campo, A. Carrillo, *Advancement of the orbits and the midface in one piece, combined with frontal repositioning, for the correction of Crouzon's deformities*. Plast Reconstr Surg, 1978. 61(4): 507-16.
99. Zöller, J., J. Mühling, *Kraniofaziale Chirurgie*, in *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie-Operationslehre und -atlas*, Hrsg., Springer Verlag, Berlin Heidelberg. 2012. S. 417-438.
100. Bradley, J.P., et al., *Monobloc advancement by distraction osteogenesis decreases morbidity and relapse*. Plast Reconstr Surg, 2006. 118(7): 1585-97.
101. Arnaud, E., D. Marchac, D. Renier, *Reduction of morbidity of the frontofacial monobloc advancement in children by the use of internal distraction*. Plast Reconstr Surg, 2007. 120(4): 1009-26.
102. Iannetti, G., et al., *LeFort III advancement with and without osteogenesis distraction*. J Craniofac Surg, 2006. 17(3): 536-43.
103. Jackson, I.T., et al., eds. *Atlas of Craniomaxillofacial Surgery*. 1982, The C.V. Mosby Company: St. Louis, Toronto, London.
104. Tessier, P., et al., *[Cranio-naso-orbito-facial osteotomies. Hypertelorism]*. Ann Chir Plast, 1967. 12(2): 103-18.
105. Tessier, P., G. Guiot, P. Derome, *Orbital hypertelorism. II. Definite treatment of orbital hypertelorism (OR.H.) by craniofacial or by extracranial osteotomies*. Scand J Plast Reconstr Surg, 1973. 7(1): 39-58.
106. van der Meulen, J.C., *Medial faciotomy*. Br J Plast Surg, 1979. 32(4): 339-42.
107. Gundlach, K.K., et al., *Expansion of the socket and orbit for congenital clinical anophthalmia*. Plast Reconstr Surg, 2005. 116(5): 1214-22.
108. Cohen, S.R., et al., *Monobloc and facial bipartition distraction with internal devices*. J Craniofac Surg, 1999. 10(3): 244-51.
109. Bradley, J.P., et al., *Roman arch, keystone fixation for facial bipartition with monobloc distraction*. Plast Reconstr Surg, 2008. 122(5): 1514-23.
110. Greig, A.V., et al., *Correcting the typical Apert face: combining bipartition with monobloc distraction*. Plast Reconstr Surg, 2013. 131(2): 219e-230e.
111. Mommaerts, M.Y., *Transpalatal distraction as a method of maxillary expansion*. Br J Oral Maxillofac Surg, 1999. 37(4): 268-72.

112. Adolphs, N.,E.J. Haberl (2012) *Kraniofaziale Chirurgie: State of the Art 2012*. Der MKG-Chirurg 5, 266-278 DOI: 10.1007/s12285-012-0308-9.
113. Kunz, C., et al., *Mineralization and mechanical properties of the canine mandible distraction wound following acute molding*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2006. 35(9): 822-7.
114. Kessler, P., J. Wiltfang,R. Schön, *Osteodistraktion*, in *Curriculum Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie*, Hrsg., Quintessenz-Verlags GmbH, Berlin. 2003. S. 247-271.
115. Wiedemann, M., *Callus distraction: a new method? A historical review of limb lengthening*. Clin Orthop Relat Res, 1996(327): 291-304.
116. Codivilla, A., *On the means of lengthening, in the lower limbs, the muscles and tissues which are shortened through deformity. 1904*. Clin Orthop Relat Res, 1994(301): 4-9.
117. Honig, J.F., U.A. Grohmann,H.A. Merten, *Facial bone distraction osteogenesis for correction of malocclusion: a more than 70-year-old concept in craniofacial surgery*. Plast Reconstr Surg, 2002. 109(1): 41-4.
118. Honig, J.F., U.A. Grohmann,H.A. Merten, *Mandibula distraction osteogenesis for lengthening the mandibula to correct a malocclusion: a more than 70-year-old German concept in craniofacial surgery*. J Craniofac Surg, 2002. 13(1): 96-8.
119. Ilizarov, G.A., *The principles of the Ilizarov method*. Bull Hosp Jt Dis Orthop Inst, 1988. 48(1): 1-11.
120. Ilizarov, G.A., *The principles of the Ilizarov method. 1988*. Bull Hosp Jt Dis, 1997. 56(1): 49-53.
121. Ilizarov, G.A., *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, 1989(239): 263-85.
122. Ilizarov, G.A., *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, 1989(238): 249-81.
123. Ilizarov, G.A., *Clinical application of the tension-stress effect for limb lengthening*. Clin Orthop Relat Res, 1990(250): 8-26.
124. Snyder, C.C., et al., *Mandibular lengthening by gradual distraction. Preliminary report*. Plast Reconstr Surg, 1973. 51(5): 506-8.
125. Michieli, S.,B. Miotti, *[Controlled gradual lengthening of the mandible after osteotomy]*. Minerva Stomatol, 1976. 25(2): 77-88.
126. Michieli, S.,B. Miotti, *Lengthening of mandibular body by gradual surgical-orthodontic distraction*. J Oral Surg, 1977. 35(3): 187-92.
127. McCarthy, J.G., et al., *The first decade of mandibular distraction: lessons we have learned*. Plast Reconstr Surg, 2002. 110(7): 1704-13.
128. McCarthy, J.G., et al., *Lengthening the human mandible by gradual distraction*. Plast Reconstr Surg, 1992. 89(1): 1-8; discussion 9-10.
129. McCarthy, J.G., et al., *Introduction of an intraoral bone-lengthening device*. Plast Reconstr Surg, 1995. 96(4): 978-81.
130. McCarthy, J.G., E.J. Stelnicki,B.H. Grayson, *Distraction osteogenesis of the mandible: a ten-year experience*. Semin Orthod, 1999. 5(1): 3-8.
131. McCarthy, J.G., et al., *Distraction osteogenesis of the craniofacial skeleton*. Plast Reconstr Surg, 2001. 107(7): 1812-27.
132. Bell, H.W.,C.A. Guerrero, eds. *Distraction Osteogenesis of the facial skeleton*. 2007, BC Decker Inc.
133. Brix, F.,J.T. Lambrecht, *[Preparation of individual skull models based on computed tomographic information]*. Fortschr Kiefer Gesichtschir, 1987. 32: 74-7.
134. Lambrecht, J.T.,F. Brix, *Individual skull model fabrication for craniofacial surgery*. Cleft Palate J, 1990. 27(4): 382-5; discussion 386-7.
135. Lambrecht, J., ed. *3D-Modeling Technology in Oral and Maxillofacial Surgery*. 1995, Quintessence.
136. Arai, Y., et al., *Development of a compact computed tomographic apparatus for dental use*. Dentomaxillofac Radiol, 1999. 28 (4):245-8.
137. Mozzo, P., et al., *A new volumetric CT machine for dental imaging based on the cone-beam technique: preliminary results*. Eur Radiol, 1998. 8(9): 1558-64.
138. Keeve, E., et al., *Fundamentals of DVT Technology*, in *Digital Volume Tomography in Dental, Oral and Maxillofacial Medicine*, Hrsg., Quintessenz, Berlin. 2008. S. 3-22.
139. Lambrecht, J.T., et al., *Generation of three-dimensional prototype models based on cone beam computed tomography*. Int J Comput Assist Radiol Surg, 2009. 4(2): 175-80.
140. Liang, X., et al., *A comparative evaluation of Cone Beam Computed Tomography (CBCT) and Multi-Slice CT (MSCT). Part II: On 3D model accuracy*. Eur J Radiol, 2010. 75(2): 270-4.

141. Liu, W., et al., *A Novel Concept of Integrated Process Chain for Surgical Splint Generation Based on Clinical Assessment in Orthognathic Surgery*. Biomed Tech (Berl), 2013.
142. Adolphs, N., et al., *Antley-Bixler-Syndrome - Staged management of craniofacial malformations from birth to adolescence - A case report*. J Craniomaxillofac Surg, 2010. 39(7): 487-95.
143. Adolphs, N., et al., *Stable vertical distraction osteogenesis of highly atrophic mandibles after ablative tumour surgery of the oral cavity-- a salvage pathway for mandibular reconstruction prior to oral rehabilitation with dental implants*. J Craniomaxillofac Surg, 2009. 37(6): 320-6.
144. Adolphs, N., et al., *Transpalatal Distraction - state of the art for the individual management of transverse maxillary deficiency - a review of 50 consecutive cases*. Journal of Craniomaxillofacial Surgery, 2014.
145. Wikipedia, *Johnny Handsome - Der schöne Johnny*. 2013.
146. Rana, M., H. Kokemüller, N.C. Gellrich, *Einsatz der computerassistierten Chirurgie in der MKG-Chirurgie*. ZM-Zahnärztliche Mitteilungen, 2014. 104(10 A): 1142-1146.
147. Sailer, H.F., et al., *The value of stereolithographic models for preoperative diagnosis of craniofacial deformities and planning of surgical corrections*. Int J Oral Maxillofac Surg, 1998. 27(5): 327-33.
148. Bill, J.S., et al., *Stereolithography in oral and maxillofacial operation planning*. Int J Oral Maxillofac Surg, 1995. 24(1 Pt 2): 98-103.
149. Poukens, J., J. Haex, D. Riediger, *The use of rapid prototyping in the preoperative planning of distraction osteogenesis of the cranio-maxillofacial skeleton*. Comput Aided Surg, 2003. 8(3): 146-54.
150. Zeilhofer, H.F., *Innovative dreidimensionale Techniken zur Schädelmodellherstellung und Operationsplanung*, in *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*, Hrsg., Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore. 1997. S. 33-52.
151. Zinser, M.J., et al., *A paradigm shift in orthognathic surgery? A Comparison of navigation, computer-aided designed/computer-aided manufactured splints, and "classic" intermaxillary splints to surgical transfer of virtual orthognathic planning*. J Oral Maxillofac Surg, 2013. 71(12): 2151 e1-2151 e21.
152. Bell, R.B., *Computer planning and intraoperative navigation in orthognathic surgery*. J Oral Maxillofac Surg, 2011. 69(3): 592-605.
153. Gateno, J., et al., *The precision of computer-generated surgical splints*. J Oral Maxillofac Surg, 2003. 61(7): 814-7.
154. About-Hosn Centenero, S., F. Hernandez-Alfaro, *3D planning in orthognathic surgery: CAD/CAM surgical splints and prediction of the soft and hard tissues results - our experience in 16 cases*. J Craniomaxillofac Surg, 2012. 40(2): 162-8.
155. Hernandez-Alfaro, F., R. Guijarro-Martinez, *New protocol for three-dimensional surgical planning and CAD/CAM splint generation in orthognathic surgery: an in vitro and in vivo study*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2013.
156. Metzger, M.C., et al., *Manufacturing splints for orthognathic surgery using a three-dimensional printer*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2008. 105(2): e1-7.
157. Olszewski, R., et al., *Towards an integrated system for planning and assisting maxillofacial orthognathic surgery*. Comput Methods Programs Biomed, 2008. 91(1): 13-21.
158. Zinser, M.J., et al., *Computer-assisted orthognathic surgery: feasibility study using multiple CAD/CAM surgical splints*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2012. 113(5): 673-87.
159. Choi, J.Y., K.G. Song, S.H. Baek, *Virtual model surgery and wafer fabrication for orthognathic surgery*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2009. 38(12): 1306-10.
160. Girod, S., et al., *Computer-aided 3-D simulation and prediction of craniofacial surgery: a new approach*. J Craniomaxillofac Surg, 2001. 29(3): 156-8.
161. Medicim. 2013 [cited 2013 17th April 2013]; Available from: www.medicim.com.
162. Gateno, J., et al., *Clinical feasibility of computer-aided surgical simulation (CASS) in the treatment of complex cranio-maxillofacial deformities*. J Oral Maxillofac Surg, 2007. 65(4): 728-34.
163. Hsu, S.S., et al., *Accuracy of a computer-aided surgical simulation protocol for orthognathic surgery: a prospective multicenter study*. J Oral Maxillofac Surg, 2013. 71(1): 128-42.
164. Swennen, G.R., W. Mollemans, F. Schutyser, *Three-dimensional treatment planning of orthognathic surgery in the era of virtual imaging*. J Oral Maxillofac Surg, 2009. 67(10): 2080-92.
165. Dentsplyimplants. 2013; Available from: <http://www.dentsplyimplants.de/de-DE/Digital%20solutions/Discover%20SIMPLANT>.
166. codiagnostiX. 2013; Available from: <http://www.straumann.de/de/dentaler-fachbereich/produkte-und-loesungen/digitale-loesungen/gefuehrte-chirurgie/produktloesungen.html>.

167. Adolphs, N., et al., *Antley-Bixler-syndrome--staged management of craniofacial malformations from birth to adolescence--a case report*. J Craniomaxillofac Surg, 2011. 39(7): 487-95.
168. Sugar, A.W.,M. Ehrenfeld, eds. *Imaging and Planning in Surgery: A Guide to Research - The Current State of the Art and Current Literature as a Guide to Research in a Clinical Priority Program for AO Craniomaxillofacial Surgery*. 2008, AO Publishing: Davos.
169. Doscher, M.E., et al., *Neonatal mandibular distraction osteogenesis: converting virtual surgical planning into an operative reality*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2014. 78(2): 381-4.
170. Mardini, S., et al., *Three-dimensional preoperative virtual planning and template use for surgical correction of craniosynostosis*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2014. 67(3): 336-43.
171. Avraham, T., et al., *Abstract 56: virtual surgical planning optimizes mandibular reconstruction with free fibula flap*. Plast Reconstr Surg, 2014. 133(4 Suppl): 1018-9.
172. NobelClinician. 2013; Available from: <http://www.nobelbiocare.com/en/products-solutions/software>.
173. Synthes. www.synthescustomization.com. 2014; Available from: <http://www.synthescustomization.com>.
174. MedicalModeling. 2014; Available from: <http://www.medicalmodeling.com>.
175. Dolphin. [dolphinimaging.com](http://www.dolphinimaging.com). 2014; Available from: <http://www.dolphinimaging.com/>.
176. OBL. www.oblparis.com. 2014 [cited 2014 14.5.2014]; Available from: <http://www.oblparis.com>.
177. NobelConnect. 2013; Available from: <http://www.nobelbiocare.com/en/products-solutions/software/default.aspx>.
178. Edelhoff, D., et al., *CAD/CAM-generated high-density polymer restorations for the pretreatment of complex cases: a case report*. Quintessence Int, 2012. 43(6): 457-67.
179. Hayashi, K., et al., *Assessment of the accuracy and reliability of new 3-dimensional scanning devices*. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2013. 144(4): 619-25.
180. Orthorobot. 2014; Available from: <http://orthorobot.com>.
181. Behrman, S.J.,D.A. Behrman, *Oral surgeons' considerations in surgical orthodontic treatment*. Dent Clin North Am, 1988. 32(3): 481-507.
182. Hernandez-Alfaro, F., et al., *"Surgery first" in bimaxillary orthognathic surgery*. J Oral Maxillofac Surg, 2011. 69(6): e201-7.
183. Hernandez-Alfaro, F., R. Guijarro-Martinez,M.A. Peiro-Guijarro, *Surgery First in Orthognathic Surgery: What Have We Learned? A Comprehensive Workflow Based on 45 Consecutive Cases*. J Oral Maxillofac Surg, 2013.
184. MaterialiseDental. www.materialisedental.com. 2012; Available from: <http://www.materialisedental.com/materialise/view/en/6008383-SimPlant+O&O+.html>.
185. Hamoss, T., et al., *Virtual morphological comparison of three intramedullary nailing systems for the treatment of proximal humeral fractures*. Injury, 2013.
186. Victor, J.,A. Premanathan, *Virtual 3D planning and patient specific surgical guides for osteotomies around the knee: a feasibility and proof-of-concept study*. Bone Joint J, 2013. 95-B(11 Suppl A): 153-8.
187. Zhao, L., P.K. Patel,M. Cohen, *Application of virtual surgical planning with computer assisted design and manufacturing technology to crano-maxillofacial surgery*. Arch Plast Surg, 2012. 39(4): 309-16.
188. Bouletreau, P.J., S.M. Warren,M.T. Longaker, *The molecular biology of distraction osteogenesis*. J Craniomaxillofac Surg, 2002. 30(1): 1-11.
189. Kim, I.S., Y.M. Song,S.J. Hwang, *Osteogenic responses of human mesenchymal stromal cells to static stretch*. J Dent Res, 2010. 89(10): 1129-34.
190. Huang, C., et al., *Mechanotherapy: revisiting physical therapy and recruiting mechanobiology for a new era in medicine*. Trends Mol Med, 2013. 19(9): 555-64.
191. Ozeki, N., et al., *alpha7 integrin expressing human fetal myogenic progenitors have stem cell-like properties and are capable of osteogenic differentiation*. Exp Cell Res, 2006. 312(20): 4162-80.
192. Chen, C.W., et al., *Human blood-vessel-derived stem cells for tissue repair and regeneration*. J Biomed Biotechnol, 2012. 2012: 597439.
193. Wei, C.C., A.B. Lin,S.C. Hung, *Mesenchymal stem cells in regenerative medicine for musculoskeletal diseases: bench, bedside, and industry*. Cell Transplant, 2014. 23(4): 505-12.
194. Chanda, D., S. Kumar,S. Ponnazhagan, *Therapeutic potential of adult bone marrow-derived mesenchymal stem cells in diseases of the skeleton*. J Cell Biochem, 2010. 111(2): 249-57.

195. Aykan, A., et al., *Biomechanical analysis of the effect of mesenchymal stem cells on mandibular distraction osteogenesis*. J Craniofac Surg, 2013. 24(2): e169-75.
196. Nada, R.M., et al., *Current practice of distraction osteogenesis for craniofacial anomalies in Europe: a web based survey*. J Craniomaxillofac Surg, 2010. 38(2): 83-9.
197. Labbe, D., et al., *Gunshot wounds: reconstruction of the lower face by osteogenic distraction*. Plast Reconstr Surg, 2005. 116(6): 1596-603.
198. Heggie, A.A., R. Kumar, J.M. Shand, *The role of distraction osteogenesis in the management of craniofacial syndromes*. Ann Maxillofac Surg, 2013. 3(1): 4-10.
199. Adolphs, N., et al., *Anaplastology and Mandibular Distraction Osteogenesis - a reasonable combination to improve quality of life in children affected by craniofacial microsomia before puberty ?* Int J Anaplastology, 2010. 04(01): 13-19.
200. Posnick, J.C., M.M. al-Qattan, D. Armstrong, *Monobloc and facial bipartition osteotomies for reconstruction of craniofacial malformations: a study of extradural dead space and morbidity*. Plast Reconstr Surg, 1996. 97(6): 1118-28.
201. Polley, J.W., et al., *Monobloc craniomaxillofacial distraction osteogenesis in a newborn with severe craniofacial synostosis: a preliminary report*. J Craniofac Surg, 1995. 6(5): 421-3.
202. Cohen, S.R., *Craniofacial distraction with a modular internal distraction system: evolution of design and surgical techniques*. Plast Reconstr Surg, 1999. 103(6): 1592-607.
203. Kubler, A.C., B. Speder, J.E. Zoller, *Fronto-orbital advancement with simultaneous LeFort III-distraction*. J Craniomaxillofac Surg, 2004. 32(5): 291-5.
204. Satoh, K., et al., *Le Fort III midfacial distraction using an internal distraction device for syndromic craniosynostosis: device selection, problems, indications, and a proposal for use of a parallel bar for device-setting*. J Craniofac Surg, 2006. 17(6): 1050-8.
205. Shin, J.H., C.C. Duncan, J. Persing, *Monobloc distraction: technical modification and considerations*. J Craniofac Surg, 2003. 14(5): 763-6.
206. Anderson, P.J., E. Tan, D.J. David, *Simultaneous multiple vector distraction for craniosynostosis syndromes*. Br J Plast Surg, 2005. 58(5): 626-31.
207. Meling, T.R., et al., *Midface distraction osteogenesis: internal vs. external devices*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2011. 40(2): 139-45.
208. Adolphs, N., et al., *Frontofacial advancement by internal distraction devices. A technical modification for the management of craniofacial dysostosis in early childhood*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2012. 41(6): 777-82.
209. Derand, P., L.E. Rannar, J.M. Hirsch, *Imaging, virtual planning, design, and production of patient-specific implants and clinical validation in craniomaxillofacial surgery*. Craniomaxillofac Trauma Reconstr, 2012. 5(3): 137-44.
210. Haq, J., et al., *Single stage treatment of ankylosis of the temporomandibular joint using patient-specific total joint replacement and virtual surgical planning*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2014. 52(4): 350-5.
211. KLSMartin. <http://www.klsmartin.com/products/implants-and-implant-systems/cmfi/patient-specific-implants>. 2014; Available from: <http://www.klsmartin.com/products/implants-and-implant-systems/cmfi/patient-specific-implants>.
212. OBL. www.oblparis.com/deos-a-full-solution-for-tissue-reconstruction-using-callus-distraction. [cited 2014 14.5.2014]; Available from: www.oblparis.com/deos-a-full-solution-for-tissue-reconstruction-using-callus-distraction?lang=eng.

8 Anhang

3D simulation of crano-maxillofacial surgeries

Page 1 of 1



A total solution for the CMF surgeon.
(CT/M) Access | Cross-Modality | RealTime CMF

SurgiCase CMF

The comfort of quality, the luxury of speed

You're dedicated to giving your patient the best possible treatment. That's why reducing operating time and guaranteeing the best surgical outcome are crucial for you. But it's not easy to find a good compromise. With SurgiCase CMF, however, you no longer need to. Because you can have both. Our personalized surgery planning solution takes your surgery to the future.

SurgiCase CMF is a platform that integrates a wide variety of products and services for the cranio-maxillofacial surgeon.

Our SurgiCase CMF solution allows you to:

- Facilitate medical diagnoses
- Virtually simulate surgeries on patient data with the highest possible accuracy
- Optimize surgical procedures before entering the operating room
- Improve the surgical outcome
- Reduce surgery time

Our flexible solution contains:

SurgiCase® Software: Virtual Surgery Planning Software
 Gain profound insight in your patient's pathology and try out different surgical approaches before you set foot in the operating room.

SurgiCase® Models: Highly Detailed Patient Models
 Improve communication with your team and with your patients. There's nothing like holding a life-sized medical model in your hands.

SurgiCase® Guides: Patient Specific Surgical Guides
 Transfer your treatment plan to the operating room with the utmost accuracy. An your patient-specific guides fit to your patient's anatomy in one unique position.

SurgiCase® Services: Planning and Design Services
 Have a SurgiCase Expert help you prepare your surgeries from A to Z. Send us your patient data and our team of experts will contact you to discuss the surgical treatment plan. Based on this, they'll build SurgiCase Models and design patient-specific SurgiCase Guides and implants.

SurgiCenter: Virtual Simulation of Post-Operative Result
 Prepare a precise 3D surface image of the human form by using the selected imaging system. Import the images into the SurgiCase software and simulate the post-operative outcome. Our software is also compatible with most 3D surface imaging systems.

© Image courtesy of Dr. R. Adolph, Humboldt Universität
 © Image courtesy of Dr. R. Adolph, Humboldt Universität

<http://www1.materialise.com/materialise/view/en/2407366-SurgiCase+CMF.html> 15.09.2009



SurgiCase
CMF

Powerful, highly accurate 3D simulation environment for cranio-maxillofacial surgeries

SurgiCase CMF is user-friendly CT-based software for planning cranio-maxillofacial interventions. It allows you to:

- Facilitate medical diagnoses
- Virtually simulate surgeries on patient data with the highest possible accuracy
- Optimize surgical procedures before entering the operating room
- Improve the surgical outcome
- Reduce surgery time

SurgiCase CMF offers detailed pre-surgical information, in both 3D and 2D, allowing you to:

- Accurately evaluate the patient's anatomy
- Perform cephalometric analyses
- Plan reconstructive surgery
- Plan osteotomies and distractions
- Relocate bone parts
- Simulate soft tissue outcome

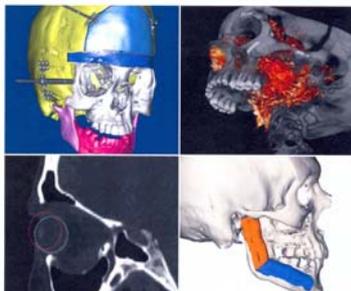
Materialise

Anhang 1: Printout der Homepage der Fa. Materialise aus dem Jahr 2009, die die virtuelle Simulation einer komplexen kraniofazialen Verlagerung darstellt, die im Rahmen eines Pilotprojekts 2006 geplant und 2007 entsprechend realisiert wurde sowie korrespondierender Produktprospekt aus dem Jahr 2008, der die virtuelle Simulationsoption für kraniofaziale Korrekturen wiedergibt

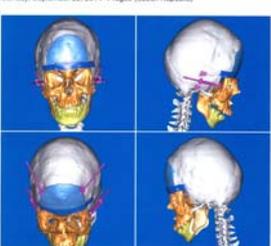


IMAGING AND PLANNING IN SURGERY: A GUIDE TO RESEARCH

AO Craniofacial Surgery Clinical Priority Program



Invitation
AOCMF 2nd Conference Clinical Priority Program (CPP)
Imaging and Planning in Surgery
 Monday, September 22, 2014 Prague (Czech Republic)



Course information

Intellectual property
 Course materials, presentations, and case studies are the intellectual property of the course faculty. All rights are reserved.

Recording, photographing, or copying of lectures, practical exercises, case discussions, or any course materials is absolutely forbidden.

Security
 Security check at the entrance of the building. Wearing of a name tag is compulsory during lectures, workshops, and group discussions.

No insurance
 The course organization does not take out insurance to cover any individual against accidents, thefts or other risks.

Mobile phone use
 Mobile phone use is not allowed in the lecture halls and in other rooms during educational activities. Please be considerate of others by turning off your mobile phone.

Links

EACMFs 2014
 XX12 Congress of the European Association for Cranio-Maxillofacial Surgery
 September 23-26, 2014, Prague Congress Center
www.eacmf2014.com

Pictures with permission from Nicolai Adolph, Klinik für MKG-Chirurgie, Campus-Virchow-Klinikum, Charité-Berlin

Anhang 2 : Von der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen in 2008 editierter Research Guide, der die virtuelle kraniofaziale Korrektur zur Illustration des „AO CMF Clinical Priority Programm“ nutzt - Neuauflage des AO Clinical Priority Programs anlässlich des im September 2014 in Prag stattfindenden Kongresses der European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery (EACMFs)



Anhang 3: Zertifikat der International Anaplastology Association für den Beitrag über Kombination von Distractionstechniken mit epithetischen Verfahren bei der Rekonstruktion von Kindern mit kraniofazialer Mikrosomie

9 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

.....
Datum

.....
Unterschrift