

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prädiktorenanalyse für Komplikationen nach
Unterkieferrekonstruktion mittels mikrovaskulärer
Knochentransplantate und CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten

(Predictor analysis for complications after mandibular reconstruction using microvascular anastomosed bone grafts and CAD / CAM reconstruction plates)

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Thelma Theresa Heintzelmann

Datum der Promotion: 25.11.2022

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 1 |
| 2. | ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 3 |
| 3. | TABELLENVERZEICHNIS | 4 |
| 4. | ABSTRAKT | 5 |
| 5. | EINLEITUNG | 9 |
| 5.1. | HISTORISCHE ENTWICKLUNG DER UNTERKIEFERREKONSTRUKTION..... | 9 |
| 5.2. | RESEKTION DER MANDIBULA..... | 11 |
| 5.2.1. | URSACHEN DER RESEKTION..... | 11 |
| 5.2.2. | KONTINUITÄTSERHALTENDE VS. KONTINUITÄTSUNTERBRECHENDE RESEKTION..... | 13 |
| 5.2.3. | DEFEKTKLASSIFIKATION..... | 14 |
| 5.3. | DEFEKTREKONSTRUKTION ZUR REHABILITATION..... | 16 |
| 5.3.1. | DAS FIBULATRANSPANTAT..... | 17 |
| 5.3.2. | DAS SKAPULATRANSPANTAT..... | 18 |
| 5.3.3. | DAS BECKENKAMMTRANSPANTAT..... | 19 |
| 5.4. | OSTEOSYNTHESEMATERIALIEN..... | 19 |
| 5.4.1. | CAD/CAM..... | 22 |
| 5.5. | KOMPLIKATIONEN NACH UNTERKIEFERREKONSTRUKTIONEN..... | 24 |
| 5.6. | ZIELSETZUNG..... | 26 |
| 6. | MATERIAL UND METHODIK | 27 |
| 6.1. | AUSWAHLKRITERIEN..... | 27 |
| 6.2. | UNTERSUCHUNGSPARAMETER..... | 28 |
| 6.2.1. | PATIENTENSPEZIFISCHE FAKTOREN..... | 29 |
| 6.2.2. | THERAPIESPEZIFISCHE FAKTOREN..... | 30 |
| 6.2.3. | REKONSTRUKTIONSSPEZIFISCHE FAKTOREN..... | 30 |
| 6.2.4. | KOMPLIKATIONEN..... | 30 |
| 6.3. | STATISTISCHE AUSWERTUNG..... | 31 |
| 7. | ERGEBNISSE | 33 |
| 7.1. | STATISTISCHE AUSWERTUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS..... | 33 |
| 7.1.1. | PATIENTENSPEZIFISCHE MERKMALE..... | 33 |
| 7.1.2. | THERAPIESPEZIFISCHE MERKMALE..... | 35 |
| 7.1.3. | REKONSTRUKTIONSSPEZIFISCHE MERKMALE..... | 36 |
| 7.2. | FRÜHE KOMPLIKATIONEN..... | 37 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 7.3. | SPÄTE KOMPLIKATIONEN | 39 |
| 7.3.1. | WEICHGEWEBSKOMPLIKATIONEN | 39 |
| 7.3.2. | OSSÄRE KOMPLIKATIONEN..... | 43 |
| 7.3.3. | OSTEOSYNTHESEKOMPLIKATIONEN | 48 |
| 7.3.4. | SPÄTE TRANSPLANTATVERLUSTE..... | 49 |
| 7.3.5. | WEITERE ANALYSEPUNKTE | 50 |
| 8. | DISKUSSION..... | 51 |
| 8.1. | CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS | 51 |
| 8.2. | FRÜHE KOMPLIKATIONEN..... | 53 |
| 8.2.1. | ANASTOMOSENREVISIONEN UND FRÜHE TRANSPLANTATVERLUSTE..... | 53 |
| 8.3. | SPÄTE KOMPLIKATIONEN | 55 |
| 8.3.1. | WEICHGEWEBSKOMPLIKATIONEN | 55 |
| 8.3.1.1. | WUNDHEILUNGSSTÖRUNGEN | 55 |
| 8.3.1.2. | FREILIEGENDES OSTEOSYNTHESEMATERIAL..... | 57 |
| 8.3.1.3. | ZUSAMMENFASSUNG WEICHGEWEBSKOMPLIKATIONEN | 59 |
| 8.3.2. | KNOCHENKOMPLIKATIONEN..... | 59 |
| 8.3.2.1. | VERKNÖCHERUNG | 59 |
| 8.3.2.2. | OSTEONEKROSEN..... | 64 |
| 8.3.2.3. | ZUSAMMENFASSUNG KNOCHENKOMPLIKATIONEN | 65 |
| 8.3.3. | OSTEOSYNTHESEKOMPLIKATIONEN | 65 |
| 8.3.4. | SPÄTE TRANSPLANTATVERLUSTE..... | 67 |
| 8.4. | LIMITATIONEN | 68 |
| 9. | SCHLUSSFOLGERUNG | 69 |
| 10. | LITERATURVERZEICHNIS..... | 70 |
| 11. | EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG | 80 |
| 12. | LEBENS LAUF..... | 81 |
| 13. | DANKSAGUNG | 82 |
| 14. | BESCHEINIGUNG STATISTIK..... | 83 |

1. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------|--|
| A. | Arteria |
| Aa. | Arteriae |
| Abb. | Abbildung |
| AIDS | Acquired Immune Deficiency Syndrome |
| adj. | adjuvant |
| ana. | anamnestisch |
| AR-ONJ | medikamenten-assoziierte Osteonekrose |
| BMI | Body-Mass-Index |
| CAD | computer-aided design (computergestütztes Design) |
| CAM | computer-aided manufacturing (computergestützte Fertigung) |
| Chemo | Chemotherapie |
| CI | Konfidenzintervall |
| cm | Zentimeter |
| CNC | Computerized Numerical Control |
| CT | Computertomographie |
| DVT | digitale Volumentomographie |
| e.V. | eingetragener Verein |
| et al. | et alii |
| h | hours (Stunden) |
| HPV | Humane Papillomviren |
| inkl. | inklusive |
| kg | Kilogramm |
| m ² | Quadratmeter |
| MKG | Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie |
| mm | Millimeter |
| MVZ | Medizinisches Versorgungszentrum |
| N | Newton |
| N. | Nervus |
| n.Chr. | nach Christus |
| OP | Operation |
| OPG | Orthopantomogramm |
| OPS | Operationen- und Prozedurenschlüssel |

| | |
|------|--|
| PEC | Plattenepithelkarzinom |
| RKI | Robert-Koch-Institut |
| RR | Relatives Risiko |
| RT | Radiotherapie |
| RCT | Radiochemotherapie |
| SD | Standardabweichung |
| Tx | Transplantat |
| u.a. | unter anderem |
| VEGF | vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren |
| vs. | versus |
| WHS | Wundheilungsstörung |

2. Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abb. 1: HCL-Klassifikation der Unterkieferdefekte | 15 |
| Abb. 2: Klassifikation nach Brown et al. | 16 |
| Abb. 3: Varianten der Blutversorgung im Unterschenkel und Klassifikation | 18 |
| Abb. 4: Zwei Arten von Osteosynthese | 20 |
| Abb. 5: Beispielhafte Planung eine CAD/CAM geplanten Rekonstruktionsplatte..... | 23 |
| Abb. 6: Systematisierung der Segmentspaltlokalisationen | 31 |
| Abb. 7: Verteilung des Alters zum Operationszeitpunkt nach Geschlecht | 33 |
| Abb. 8: Indikationen für Unterkieferresektionen | 34 |
| Abb. 9: Donorregionen der Transplantate | 36 |
| Abb. 10: Häufigkeiten von frühen Komplikationen bei Radio(chemo)therapie | 38 |
| Abb. 11: Relative Häufigkeiten von Weichgewebskomplikationen | 40 |
| Abb. 12. Relative Häufigkeiten von Weichgewebskomplikationen bei Osteoradio- nekrosen im Vergleich zu anderen Indikationen | 41 |
| Abb. 13: Häufigkeiten von Weichgewebskomplikationen bei Radio(chemo)therapie..... | 42 |
| Abb. 14: Relative Häufigkeiten von Knochenkomplikaionen | 44 |
| Abb. 15: Häufigkeiten von ossären Komplikationen bei Radio(chemo)therapie | 46 |
| Abb. 16: Relative Häufigkeiten von Knochenkomplikaionen bei verschiedene Trans- plantatarten..... | 48 |

3. Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: OPS-Codes für Knochentransplantaten | 27 |
| Tabelle 2: Übersicht der verwendeten Programme zur Datenrecherche..... | 28 |
| Tabelle 3: Kurzübersicht der erfassten Parameter | 29 |
| Tabelle 4: Verteilung der Defektklassifikationen nach dem HCL-Schema | 35 |

4. Abstrakt

Einleitung: CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten kommen bei Unterkieferrekonstruktionen vermehrt zum Einsatz. Nur wenige Studien analysieren postoperative Komplikationen nach Transplantation von mikrovaskulär-anastomosierten Knochentransplantaten mit diesem Plattentyp. Diese Arbeit soll unabhängige Prädiktoren für Komplikationsraten nach Unterkieferrekonstruktion mittels CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten identifizieren.

Methodik: 64 Patienten, die zwischen April 2017 und März 2019 eine Unterkieferrekonstruktion mit einem mikrovaskulären Knochentransplantat und CAD/CAM-Rekonstruktionsplatte erhielten, wurden eingeschlossen. Der Einfluss patienten-, therapie- und rekonstruktionsspezifischer Faktoren auf Komplikationen des Weichgewebes, Knochens oder Osteosynthesematerials und Transplantatverluste wurde untersucht. Die statistische Auswertung erfolgte sowohl deskriptiv als auch uni- und multivariabel.

Ergebnisse: Indikationen waren maligne (60,9%) und benigne Tumore (7,8%), Osteoradionekrosen (20,3%) und medikamenten-assoziierte Osteonekrosen (7,8%). Frühe Komplikationen waren Anastomosenrevisionen (10,9%) und frühe Transplantatverluste (6,3%). Späte Komplikationen waren Weichgewebekomplikationen (Wundheilungsstörungen (43,8%), freiliegendes Osteosynthesematerial (26,6%)), Osteosynthesekomplikationen (Plattenlockerungen (1,6%), Plattenfrakturen (3,2%)), Knochenkomplikationen (Pseudarthrosen (36,5%), postoperative Osteoradionekrosen (9,4%)) und späte Transplantatverluste (6,3%).

Diabetes mellitus konnte als Prädiktor für Pseudarthrosen ($p=0,040$) ausgemacht werden. Patienten mit der Indikation Osteoradionekrose zeigten signifikant häufiger Wundheilungsstörungen ($p=0,007$) und einen nicht-signifikanten Trend für vermehrte Pseudarthrosen ($p=0,270$).

Radiotherapie war ein signifikanter Prädiktor für die Entstehung von Wundheilungsstörungen ($p=0,011$) und unzureichender Verknöcherung ($p=0,001$). Tumorpatienten des Stadium pT4 ($p=0,008$) zeigten signifikant häufiger unzureichende Verknöcherungen.

Fibulatransplantate ($p=0,025$) zeigten signifikant seltener insuffiziente ossäre Konsolidierungen als die Becken- oder Skapulatransplantate.

Schlussfolgerung: CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten scheinen im Vergleich zur Literatur zu keinen erhöhten Raten an Weichteil- oder Osteosynthesekomplikationen zu führen, können diese aber auch nicht reduzieren. Insbesondere Radiotherapien und die Indikation Osteoradionekrose sind mit hohen Raten an Wundheilungsstörungen assoziiert, sodass bei diesem

Patientenkollektiv Verbesserungen angestrebt werden sollten. Allgemein erhöhte Raten an Pseudarthrosen bei CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten können nicht festgestellt werden. Der Einfluss der höheren Steifigkeit dieses Plattentyps auf eine reduzierte Spaltossifikation kann nicht ausgeschlossen werden.

Erhöhten Raten an Pseudarthrosen bei Patienten mit der Indikation Osteoradionekrose geben einen Hinweis darauf, dass eventuell umfangreichere initiale Resektionen bei diesen Patienten notwendig wären.

Abstract

Introduction: CAD/CAM titanium reconstruction plates are increasingly used for mandible reconstruction. So far there are only few studies analyzing postoperative complications after free flap reconstruction with these plates. As part of this work, independent predictors for postoperative complications after using CAD/CAM reconstruction plates were identified.

Material and methods: 64 patients with free flap mandible reconstruction and CAD/CAM reconstruction plates between April 2017 and March 2019 were included. Patient-specific, therapy-specific and reconstruction-specific factors were determined and their influence on the complication rates of soft tissue, bone or osteosynthesis material and on flap loss was investigated. Descriptive, univariate and multivariate statistical analysis was performed.

Results: Indications for mandibular reconstruction included malignant (60.9%) and benign tumors (7.8%), osteoradionecrosis (20.3%) and drug-associated osteonecrosis (7.8%).

Early complications were anastomosis revisions (10.9%) and early flap losses (6.3%). Late complications were soft tissue complications (wound healing disorders (43.8%), exposed osteosynthesis material (26.6%)), osteosynthesis complications (plate loosening (1.6%), plate fractures (3.2%)), bone complications (pseudarthrosis (36.5%), postoperative osteoradionecrosis (9.4%)) and late flap losses (6.3%).

An independent patient-specific predictor for pseudarthrosis was diabetes mellitus ($p=0.040$). Patients with the resection indication osteoradionecrosis showed significantly higher rates of wound healing disorders ($p=0.007$) and a non-significant trend for increased non-unions ($p=0.270$). A significant therapy-specific predictor was radiotherapy (adjuvant or anamnestic) for wound healing disorders ($p = 0.011$) and inadequate ossification ($p=0.001$). Tumor patients of the stage pT4 ($p=0.008$) showed inadequate ossification significantly more often.

Regarding reconstruction-specific factors, fibular transplants ($p=0.025$) showed insufficient osseous consolidations significantly less often than the comparison groups.

Conclusion: CAD / CAM reconstruction plates do not seem to lead to increased rates of soft tissue or osteosynthesis complications compared to the results in the literature, but they cannot reduce them either. High rates of wound healing disorders in this study are likely primarily due to factors such as osteoradionecrosis as resection indication and radiotherapy. CAD/CAM reconstruction plates do not lead to higher rates of pseudarthrosis. The participation of CAD/CAM

reconstruction plates in high rates of pseudarthrosis due to their high rigidity cannot be ruled out.

The increased rates of pseudarthrosis in patients with the indication for resection of osteoradionecrosis indicate that more extensive resections may be necessary in these patients.

5. Einleitung

5.1. Historische Entwicklung der Unterkieferrekonstruktion

Erste Versuche rekonstruktiver Chirurgie im Gesichtsbereich wurden im ersten Jahrtausend n. Chr. in Form von gestielten Stirnlappen für die Defektdeckung auf dem Nasenrücken unternommen. Die Versorgung knöcherner Defekte erfolgte bis Ende des 19. Jahrhunderts jedoch meist durch primäre Verschlüsse und Epithesen (Steel und Cope 2015).

Um 1900 experimentierten Mediziner mit Prothesen aus alloplastischen Materialien wie Metall (Fritzsche 1901), Kautschuk, Hartgummi oder frisch sterilisiertem Tierknochen (König 1907), um kontinuieritätsunterbrechende Unterkieferdefekte zu überbrücken und eine ästhetische und funktionelle Rehabilitation zu erreichen. Allerdings zeigten sich hierbei im Verlauf zumeist Abstoßungsreaktionen (Reuther und Kubler 1999).

Parallel hierzu wurden die ersten gestielten autologen Transplantate aus Kieferknochenspangen oder Knochen-Weichteillappen aus der Stirn oder der Clavicula zur Unterkieferrekonstruktion entwickelt (Heller 1908). Die erste derartige Operation wurde 1891 von Bardenheuer durchgeführt, der einen am Ohr gestielten Hautknochenlappen aus der Stirn zu Rekonstruktion des Ramus ascendens der Mandibula nutzte (Bardenheuer 1892). Das Knochenangebot zur Unterkieferrekonstruktion war bei gestielten Knochen-Weichteillappen allerdings sehr eingeschränkt.

Als Weiterentwicklung wurden freie periostbedeckte ossäre Transplantate entwickelt, welche auf den Erkenntnissen des französischen Chirurgen Ollier beruhten. Dieser wies die Bedeutung des Periosts zur Vitalerhaltung des Knochens nach (Axhausen 1908). Im Jahr 1900 nutzte der Chirurg Sykoff erstmals ein freies Knochentransplantat, indem er einen Teil des Unterkiefers von ipsi- nach kontralateral transplantierte (Sykoff 1900).

Durch die im Rahmen des ersten Weltkriegs entstandenen Gesichtsverletzungen erhöhte sich die Notwendigkeit von Unterkieferrekonstruktionen sprunghaft, sodass die Weiterentwicklung der Transplantationsmöglichkeiten größere Relevanz erlangte. Verschiedene Entnahmeregionen wie Humerus, Radius, Ulna, Tibia, Fibula und Beckenkamm wurden erprobt (Hoffmann-Axthelm 1995). Allerdings blieb die Entwicklung einheitlicher Standards und der notwendige wissenschaftliche Austausch kriegsbedingt aus. In der Nachkriegszeit wurden kieferchirurgische Fachkliniken in Düsseldorf (1923) und Berlin (Virchow-Klinikum 1925; Charité 1930) gegründet (Hoffmann-Axthelm 1995).

Es zeigten sich häufig postoperative Komplikationen mit diesen freien, nicht-vaskularisierten Knochentransplantaten, da eine alleinige Versorgung des Transplantats über Diffusion gerade bei Vorschädigung der Empfängerregion auf Grund von Infektionen, Vernarbungen oder Radiotherapie nicht suffizient war (Reuther und Kubler 1999).

Erst Weiterentwicklungen auf den Gebieten der Mikrobiologie, die Einführung neuer Osteosynthesetechniken und der Mikrochirurgie ermöglichten weitere Fortschritte in der Behandlung von Unterkieferrekonstruktionen.

Die Entwicklung der Antibiotikatherapie im Laufe des zweiten Weltkrieges schuf die Möglichkeit einer Versorgung von Unterkieferdefekten über den nicht sterilisierbaren, intraoralen Zugang und eine bessere postoperative Kontrolle (Phillips 1967).

Seitens der Osteosynthese erfolgte die Entwicklung von Rekonstruktionsplatten in den 1970er Jahren, welche fortan neben der Verwendung in der Frakturbehandlung auch zur Unterkieferrekonstruktion mit gutem Erfolg eingesetzt wurden (Bowerman und Conroy 1969; Schmoker, Spiessl und Mathys 1976). Zuvor waren Knochentransplantate vor allem durch subperiostale Auflagerung, Verzapfung, Einklemmung oder Nähte fixiert worden (Ganzer 1943). Die Rekonstruktionsplatten ermöglichten eine stabile Fixierung des Transplantats ohne längerfristige Immobilisation sowie eine frühzeitige funktionelle Belastung (Reuther und Kubler 1999).

Durch die Weiterentwicklung der Mikrochirurgie in den 1960er Jahren erfolgte der bislang größte Fortschritt bei Unterkieferrekonstruktionen. Die Mikrogefäßchirurgie und die Entwicklung verbesserter Operationsmikroskope durch Karl Zeiss ebneten den Weg für mikrovaskuläre Knochentransplantate. Nachdem Jacobson und Suarez die erste mikrovaskuläre Anastomose mit Hilfe eines Operationsmikroskops gelang (Jacobson und Suarez 1960), führten Kleinert und Kasdan die erste Revaskularisation durch Anastomosen bei einem teilamputierten Daumen durch und entwickelten generelle Methodiken zur Anastomosierung von Gefäßen unter 3 mm Durchmesser (Kleinert und Kasdan 1963).

In der Kieferchirurgie wurden mikrovaskuläre Anastomosen zunächst nur bei der Transplantation von Weichgewebslappen verwendet (Panje, Bardach und Krause 1976). In Bezug auf Knochentransplantate verfassten Taylor et al. im Jahr 1979 eine erste Studie zu mikrovaskulär anastomosierten Beckenkammtransplantaten (Taylor, Townsend und Corlett 1979). Später erweiterten sie ihre Operationstechnik auf andere Spenderregionen wie die Fibula, die Rippen, den Radius und die Skapula. Das Team führte 41 Knochentransplantationen aus der Fibula und dem Beckenkamm im Laufe von 9 Jahren durch mit Erfolgsraten über 90 Prozent

(Taylor 1983). Durch diese Techniken war erstmals eine simultane Transplantation von defektfermem Knochen in Kombination mit Weichgewebe möglich und auch Diffusionsprobleme bei vorgeschädigtem Empfängerbett oder langstreckigen Defekten konnten überwunden werden.

Heutzutage gilt die Verwendung von freien kutanen, myokutanen oder osteomyokutanen Transplantaten mit mikrovaskulären Anastomosen als Goldstandard in der Behandlung von Defekten in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Weiterentwicklungen bei Rekonstruktionen betreffen aktuell hauptsächlich die Osteosynthesematerialien (Ciocca et al. 2012).

5.2. Resektion der Mandibula

5.2.1. Ursachen der Resektion

Die häufigsten Indikationen für kontinuierätsunterbrechende Unterkiefer(teil)resektionen sind Tumore, gefolgt von Osteonekrosen, Infektionen und Traumata (van Gemert et al. 2018).

Tumore der Mundhöhle und des Oropharynx machen in Deutschland bei Männern einen Anteil von 3,8 % und bei Frauen 1,8 % in Bezug auf alle Malignome aus. Der mit Abstand häufigste maligne Tumor im Mundbereich in Deutschland ist das Plattenepithelkarzinom (PEC) mit einem Anteil von 87 % (Robert-Koch-Institut und e.V. 2019). Risikofaktor für die Entstehung von PECs ist vor allem der Konsum von Tabak, insbesondere in Kombination mit Alkohol (Robert-Koch-Institut und e.V. 2019). Daneben stellen humane Papillomviren (HPV) einen besonderen Risikofaktor für PECs im Oropharynxbereich dar (Robert-Koch-Institut und e.V. 2019). Therapiekonzepte der PECs sind, sofern möglich, die Tumorresektion und gegebenenfalls eine adjuvante Radio(chemo)therapie (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft und AWMF) 2021).

Unter den benignen Tumoren ist das Ameloblastom die häufigste Ursache für Unterkieferresektionen. Durch aggressives, infiltratives Wachstum und Satellitenbildung im Markraum ist die Rezidivrate dieser Tumore sehr hoch (Almeida et al. 2016). Konservative Therapieoptionen sind Enukleation oder Kürettage, Kryotherapie, Knochenresektion oder Kombinationen dieser Therapieoptionen (Almeida et al. 2016). Die radikale Therapie ist je nach Größe des Ameloblastoms eine Kastenresektion oder Segmentresektion (Almeida et al. 2016). Die Rezidivraten bei konservativen Therapien sind deutlich höher als bei radikalen Operationen (Antonoglou und Sandor 2015; Almeida et al. 2016).

Osteonekrosen des Unterkiefers, welche physikalische und chemische Ursachen haben können, sind eine weitere Ursache für Resektionen. Eine physikalische Schwächung des Knochens kann durch eine Radiotherapie auftreten, in deren Folge es zur Bildung von Osteoradionekrosen kommt. Die Pathophysiologie der Osteoradionekrose ist nicht abschließend geklärt (Rivero, Shamji und Kolokythas 2017). Vermutlich führt die Radiotherapie zu einer chronischen Entzündung, welche Endothelzellen zerstört, vaskuläre Thrombosen verursacht und zur Ischämie führt (Delanian und Lefaix 2004). Als Folge besteht das Gewebe primär aus Fibroblasten und extrazellulärer Matrix, welche sich immer weiter verdichten (Delanian und Lefaix 2004). Es resultiert eine radiogene Fibrose, welche durch minderdurchblutetes Gewebe mit wenigen Fibroblasten und viel extrazellulärer Matrix charakterisiert ist (Delanian und Lefaix 2004). Entzündungsprozesse durch Verletzungen in diesem abwehrgeschwächten Gewebe können Gewebnekrosen verursachen (Rivero, Shamji und Kolokythas 2017; Delanian und Lefaix 2004). Das Risiko für Osteoradionekrosen nach Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich liegt zwischen 3 - 7 % (Aarup-Kristensen et al. 2019; Caparrotti et al. 2017). Bei frustraner konservativer Therapie der Osteoradionekrose mit lokaler Wundreinigung, Kürettage, Sequesterotomie oder antibiotischer Therapie ist eine Unterkieferresektion erforderlich (Suh et al. 2010).

Chemische Ursachen der Osteonekrose des Unterkiefers sind antiresorptive Medikamente wie Bisphosphonate oder monoklonale Antikörper wie Denosumab, die zu medikamenten-assoziierten Osteonekrosen (antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw, AR-ONJ) führen. Verabreicht werden diese Medikamente u.a. beim multiplen Myelom, ossär metastasierten Karzinomen (Mamma, Prostata, Nierenzellkarzinom) oder bei Osteoporose (Landesberg et al. 2011). Die Inzidenz der AR-ONJ bei Osteoporose Patienten mit niedrigdosiertem Bisphosphonat oder Denosumab ist mit 0,001 - 0,5 % sehr gering. Bei Patienten, die auf Grund von Tumor Erkrankungen intravenös, hochdosiert Bisphosphonate erhalten, liegt die Inzidenz bei 1 - 21 % (Khan et al. 2017; Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen 2017). Die antiresorptiven Medikamente führen zu einem verminderten Remodeling des Knochens durch indirekte Hemmung der Osteoklastenaktivität (Landesberg et al. 2011). Verschiedene pathophysiologische Mechanismen der AR-ONJ werden diskutiert, welche das verminderte Remodeling und die reduzierte Vaskularisation für die eingeschränkte Widerstands- und Regenerationsfähigkeit als ursächlich betrachten (Landesberg et al. 2011). Des Weiteren ist die Proliferationsrate der Endothelzellen reduziert und könnte Wundheilungsstörungen fördern (Landesberg et al. 2011). Sehr wahrscheinlich handelt es sich um einen multifaktoriellen Pathomechanismus (Landesberg et al. 2011). Ist eine konservative Therapie der Osteonekrosen nicht erfolgreich, so ist je nach

Ausdehnung die Dekortikation des Knochens oder die partielle Knochenresektion und Rekonstruktion notwendig (Graziani et al. 2012).

Daneben stellen Osteomyelitiden eine seltenere Indikation für Unterkieferresektionen dar. Die Osteomyelitis ist eine akute oder chronische Entzündung, die zunächst den Markraum des Knochens befällt. Die Entzündungsreaktion erhöht den intraossären Druck, wodurch es zu Ischämien und Nekrosen des Weichgewebes im Markraum und später zu Knochennekrosen kommt (Lew und Waldvogel 2004). Durch zusätzliche Schädigung der Osteoklasten und Osteoblasten kommt es zur Sequesterbildung (Lew und Waldvogel 2004). Eine Osteomyelitis kann primär bakteriellen Ursprungs sein, wobei Bakteriämien durch (apikale) Parodontitiden, Kieferfrakturen oder chirurgische Eingriffe wie Implantationen oder Zahnextraktionen verursacht werden können (Qaisi und Montague 2017). Die Infektion kann aber auch sekundär als Superinfektion exponierten Knochens auf Grund einer Osteonekrose entstehen (Qaisi und Montague 2017). Risikofaktoren sind unter anderem Nikotinabusus, Immunsuppression oder systemische Erkrankungen wie AIDS oder Diabetes mellitus (Koorbusch, Fotos und Goll 1992). Die Behandlung der Osteomyelitis erfolgt zunächst durch eine Langzeitantibiose, die gelegentlich mit einer chirurgischen Therapie wie der Sequesterotomie, modellierender Osteotomie oder Unterkiefer(teil)resektion kombiniert werden muss (Lew und Waldvogel 2004).

Auch schwere unfall- oder schusswaffenbedingte Traumata können eine Unterkieferresektion bedingen. Defektverletzungen im Unterkiefer durch Schüsse sind nur vereinzelt zu beobachten und meist in suizidaler Absicht selbst zugeführt (Kiwanuka et al. 2016).

5.2.2. Kontinuitätserhaltende vs. kontinuieritätsunterbrechende Resektion

Bei Unterkieferresektionen wird grundsätzlich zwischen einer kontinuieritätserhaltenden Kastenresektion und einer kontinuieritätsunterbrechenden Segmentresektion differenziert.

Die Wahl des Resektionsausmaßes ist von indikationsspezifischen Faktoren wie z.B. der Tumorgröße, der Infiltrationstiefe und Knocheninfiltration und von patientenspezifischen Faktoren wie Knochenatrophie abhängig (Shah und Gil 2009). Bei älteren und zahnlosen Patienten führt die Knochenatrophie zu einem deutlich reduzierten vertikalen Knochenangebot, was eine Kastenresektion erschwert (Shah und Gil 2009). Alle malignen Tumore, welche operativ therapiert werden, eint die Notwendigkeit der Erzielung eines ausreichenden Sicherheitsabstands als relevantes postoperatives Prognosekriterium. Beim Mundhöhlenkarzinom wird ein histologischer

Sicherheitsabstand von mindestens 5 mm angestrebt (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft und AWMF) 2021).

Prinzipiell ist eine Kontinuitäts-erhaltende Resektion möglich, wenn der Tumor makroskopisch mehr als 5 mm Abstand zum Unterkiefer aufweist (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft und AWMF) 2021). Bei direktem Knochenkontakt des Tumors, aber unauffälligen Periost-Schnellschnittuntersuchungen, wäre eine Kastenresektion theoretisch ebenfalls vertretbar (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft und AWMF) 2021). Klinisch wird jedoch makroskopisch zumeist 1 cm Abstand angesetzt, damit der histologische Sicherheitsabstand von 5 mm erreicht wird. Wenn in der präoperativen Bildgebung eine Knocheninfiltration oder intraoperativ eine Arrosion des Knochens erkennbar ist, muss für eine vollständige Tumorresektion in jedem Fall eine Segmentresektion des Unterkiefers erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft und AWMF) 2021). Nicht zuletzt da eine intraoperative Eskalation des Therapieverfahrens hin zu einer Kontinuitätsunterbrechenden Unterkieferresektion äußerst komplex und komplikationsbehaftet ist, eine R1-Resektion nach Möglichkeit in jedem Fall vermieden werden soll und zudem eine implantologische Rehabilitation des Unterkiefers bei Kastenresektion ohne autologe Rekonstruktion erschwert ist, wird bei enger Lagebeziehung von Plattenepithelkarzinomen der Mundschleimhaut zum Unterkiefer in vielen Kliniken auch ohne radiologisch gesicherte Knocheninfiltration die Kontinuitätsresektion der Kastenresektion vorgezogen.

5.2.3. Defektklassifikation

Kontinuitätsunterbrechende Unterkieferdefekte werden häufig nach dem 1989 von Jewer et al. veröffentlichten HCL-Schema klassifiziert (Abb. 1). „H“ steht dabei für einen lateralen Defekt inklusive des Kondylus. Eine Resektion des zentralen bzw. anterioren Segments einschließlich der Eckzähne wird als „C“ klassifiziert. „L“ betrifft das laterale Segment ab dem ersten Prämolaren und erhaltenem Kondylus. Defekte werden mit verschiedenen Kombinationen dieser Kennungen klassifiziert. Sowohl bei „H“- als auch bei „L“-Defekten darf eine Mittellinienüberschreitung vorkommen. Erst bei vollständiger Umfassung des zentralen Segments, wird der Defekt als „HC“ oder „LC“ bezeichnet (Jewer et al. 1989).

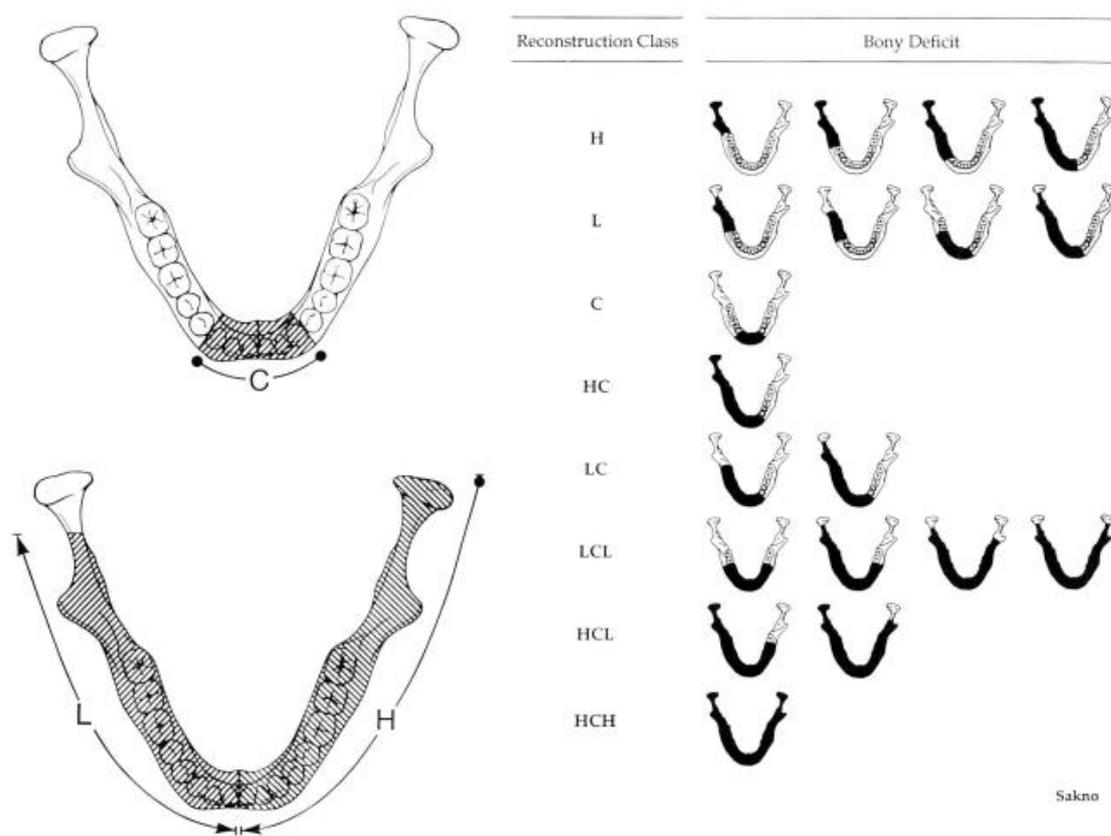


Abbildung 1: HCL-Klassifikation der Unterkieferdefekte (Boyd et al. 1993) (reconstruction class: rekonstruktionsklasse; Bony Deficit: Knochendefizit)

Eine andere Klassifikation, die den Fokus auf eine funktionelle Einteilung der Defekte legt, wurde 2016 von Brown et al. vorgeschlagen (Abb. 2). Diese Einteilung fokussiert sich auf die vier Winkel im Kieferbereich. Zwei posteriore, vertikale Winkel, die den Übergang zum aufsteigenden Ast markieren und zwei anteriore, horizontale Winkel, die im Bereich der Canini die Rundung des Unterkiefers markieren. Durch die funktionelle Einteilung erlaubt diese Klassifikation eine Aussage über die Komplexität der Rekonstruktion und die benötigte Segmentanzahl (Brown et al. 2016).

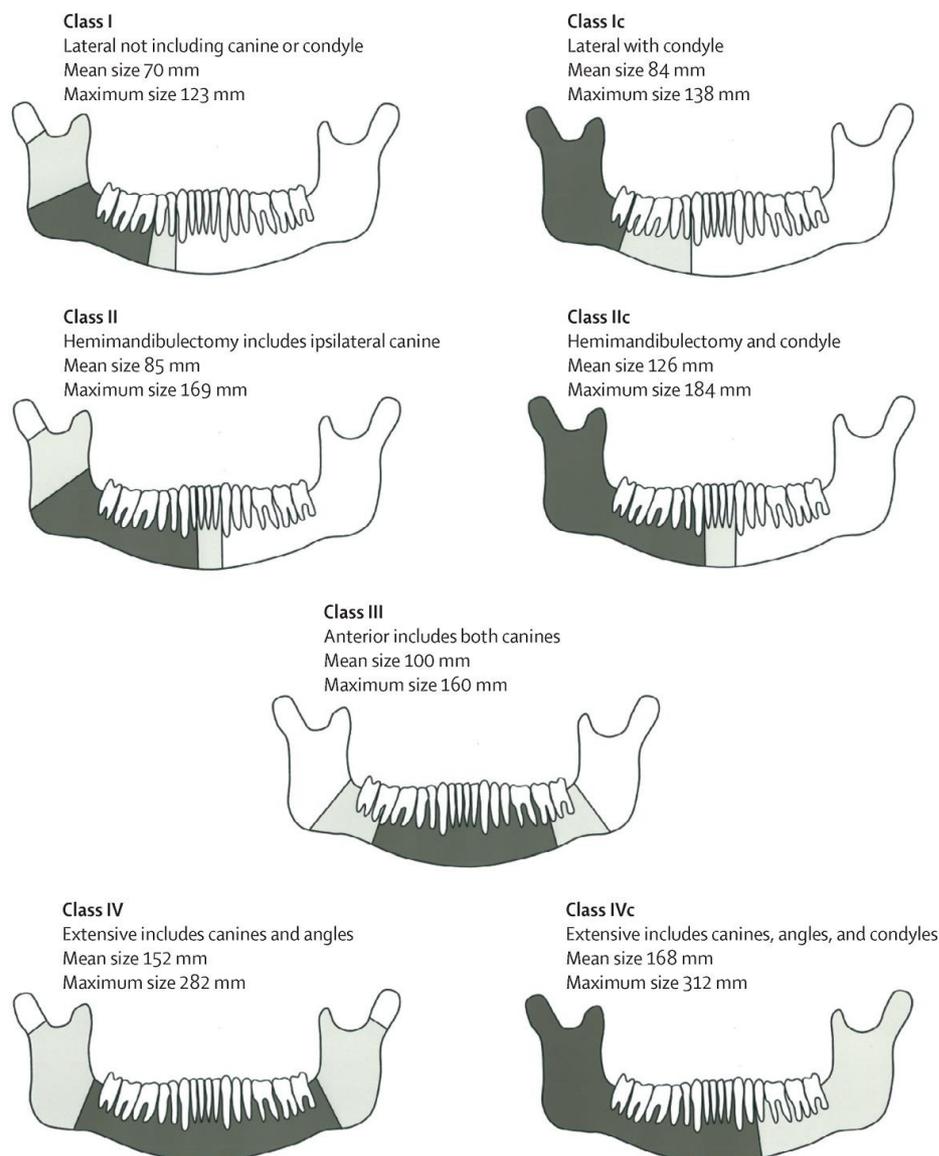


Abbildung 2: Klassifikation nach Brown et al; durchschnittliche Defektgröße (dunkel); maximale Defektgröße (hell) (Brown et al. 2016)

5.3. Defektrekonstruktion zur Rehabilitation

Als Folge der kontinuieritätsunterbrechenden Unterkieferresektion können wichtige orale Funktionen beeinträchtigt sein. Der Unterkiefer übernimmt eine Stützfunktion für die Muskulatur des Mundbodens, die wiederum die Position des Os hyoideum fixiert. Auch die Zungenposition wird durch den Unterkiefer fixiert (Schünke, Schulte und Schumacher 2009). Insbesondere eine Resektion im mentalen Bereich kann zu einer Glossoptose und einer Verlegung der oberen Atemwege führen (Reuther und Kubler 1999). Kauen, Schlucken und Sprechen sind beeinträchtigt, wenn das laterale Corpus mandibulae oder der Ramus ascendens mandibulae reseziert werden müssen (Reuther und Kubler 1999). Für den Patienten ist auch die ästhetische Rehabilitation

von außerordentlicher Wichtigkeit, sodass im Rahmen der Rekonstruktion eine rasche funktionelle und ästhetische Rehabilitation angestrebt werden sollte (Hidalgo, Pusic und Wei 2002). Hierfür wird neben dem Beckenkammtransplantat und dem Skapulatransplantat am häufigsten das Fibulatransplantat verwendet.

5.3.1. Das Fibulatransplantat

Die Fibula ist bei ausgedehnten rein ossären oder kombinierten Knochen-Weichteildefekten des Unterkiefers die Entnahmeregion der ersten Wahl. Der Vorteil des Fibulatransplantats liegt insbesondere in der Möglichkeit der langstreckigen Defektrekonstruktion. Bis zu 25 cm Knochen, ein langer Gefäßstiel (A. fibularis und zwei Begleitvenen) und bis zu zwei Hautinseln können eingeschlossen werden (Wolff und Hölzle 2017). Die A. fibularis versorgt segmental über Perforatoren die Fibula, das Periost, benachbarte Muskulatur und darüberliegende Haut (Berger und Hierner 2005). Diese segmentale Versorgung erlaubt, dass der Knochen osteotomiert und neu angeordnet werden kann, ohne die Blutversorgung zu stark zu reduzieren. Außerdem kann die Operationsdauer durch einen Two-Team-Approach verkürzt werden. (Lin, Lin und Jeng 2011).

Ein Nachteil der Fibula besteht in ihrem geringen Durchmesser, da bei jüngeren Patienten ein Höhenunterschied zwischen dem Unterkiefer und der Neomandibula entsteht und eventuell ein zusätzlicher Knochenaufbau für die dentale Implantation notwendig ist (Nocini, Anesi und Fior 2019). Diesem Nachteil kann durch eine sofortige, höhere Positionierung der Fibula begegnet werden. Auf Grund der bikortikalen Struktur und des Durchmessers der Kortikalis ist die Fibula trotz der geringen Höhe für das Einbringen von Implantaten insgesamt sehr gut geeignet (Hölzle et al. 2007b). Bei rund 20 % der Patienten ist auf Grund von arteriosklerotischen Veränderungen der peripheren Arterien keine Fibulatransplantation möglich, sodass ein anderes, freies Knochen transplantat gewählt werden muss (Wolff und Hölzle 2017). Selten können auch anatomische Variationen die Entnahme der Fibula verhindern. Die Blutversorgung des Fußes findet bei der Mehrzahl der Patienten (92 %) über die A. tibialis anterior und posterior statt (Kim, Orron und Skillman 1989). Varianten dieser Versorgung wurden durch Kim et al. klassifiziert (Abb. 3) und unterscheiden zwischen normaler Verzweigung (Typ I), hoher Verzweigung (Typ II) und fehlender Verzweigung (Typ III) (Kim, Orron und Skillman 1989). Bei Typ-III-Versorgungen können sowohl die posteriore (III-A), die anteriore (III-B) oder beide (III-C) Aa. Tibiae fehlen (Abb. 3). Eine Entnahme der A. fibularis kann in diesen Fällen zur unzureichenden Blutversorgung des Fußes führen.

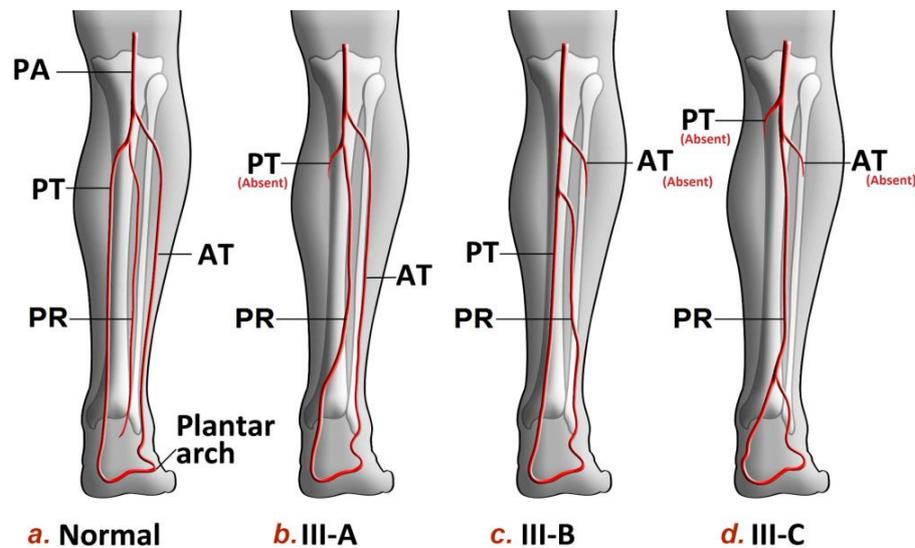


Abbildung 3: Varianten der Blutversorgung im Unterschenkel und Klassifikation nach Kim et al. (PA \triangleq A. poplitea, PR \triangleq A. fibularis, AT \triangleq A. tibialis anterior, PT \triangleq A. tibialis posterior) (Abou-Foul und Borumandi 2016)

5.3.2. Das Skapulatransplantat

Die Skapula stellt eine Alternative zur Fibula dar, wenn auf Grund von Arteriosklerose oder der vaskulären Anatomie eine Entnahme der Fibula nicht möglich ist oder sehr große Weichgewebsdefekte zu versorgen sind (Hölzle et al. 2007a).

Vorteil des Skapulatransplantats ist die Beschaffenheit der Hautinsel, da diese haarlos, dünn und der Gesichtshaut ähnlich ist. Außerdem kann der Weichgewebsanteil für große Defekte leicht erweitert werden z.B. durch einen Anteil des M. latissimus dorsi und M. serratus anterior (Wolff und Hölzle 2017). Die versorgende A. circumflexa scapulae weist seltener arteriosklerotische Veränderungen auf als die Spenderarterien der anderen Transplantate (Ghassemi et al. 2016). Die Blutversorgung des Skapulaknochens ist außerdem ausreichend, um wie beim Fibulatransplantat Osteotomien durchzuführen (Brown, Bekiroglu und Shaw 2010).

Ein Nachteil des Skapulatransplantats ist, dass kein Two-Team-Approach gewählt werden kann und meist eine intraoperative Umlagerung des Patienten notwendig ist, wodurch die Operationsdauer um zwei bis drei Stunden verlängert wird (Brown, Bekiroglu und Shaw 2010). Die Länge des gehobenen Knochens mit maximal 10 - 14 cm limitiert den Indikationsbereich (Cordeiro et al. 1999) und die vorgegebene Knochenform der Skapula erschwert die exakte Anpassung in der Empfängerregion trotz Osteotomierbarkeit (Hernando et al. 2018).

5.3.3. Das Beckenkammtransplantat

Der Indikationsbereich des Beckenkammtransplantats liegt vor allem bei kleineren Segmentresektionen mit kleineren Weichgewebsdefekten im lateralen und aufsteigenden Unterkiefer (Hölzle et al. 2007b). Der Beckenkamm gleicht in der Form einer Unterkieferhälfte (Cordeiro et al. 1999). Der Vorteil des Beckenkammtransplantats liegt vor allem in der vertikalen Höhe des Knochens und der daraus resultierenden unkomplizierten Insertion von Implantaten. Bei Weichteildefekten ist eine Kombination mit einem anterolateralen Oberschenkelappen möglich (Wolff und Hölzle 2017). Der Vorteil des Beckenkamms, den Unterkiefer in Höhe und Form gut nachzubilden, gilt nur für Defekte, welche die Mittellinie nicht signifikant überschreiten. Das Beckenkammtransplantat ist also vor allem für halbseitige Unterkieferdefekte geeignet (Kumar et al. 2016). Auf Grund der fehlenden segmentalen Durchblutung sollte der Beckenkamm zur Formanpassung nicht osteotomiert werden (Cordeiro et al. 1999).

5.4. Osteosynthesematerialien

Eine gute ossäre Konsolidierung ist neben der vorausschauenden Planung und Positionierung der Segmente die wichtigste Voraussetzung für eine erfolgreiche dentale Rehabilitation des Patienten. Als mobiler Knochen ist der Unterkiefer während des Kauvorgangs hohen Belastungen ausgesetzt. Die höchsten Kaukräfte finden sich im Molarenbereich und liegen bei gesunden, vollbezahnten Patienten bei beidseitigen Messungen zwischen 600 - 1200 N, wohingegen im Frontzahnbereich nur ungefähr 20 % dieser Werte erreicht werden (Peck 2016). Einflussfaktoren auf die Kaukräfte sind unter anderem die Anatomie der Kiefer, der Gesamtquerschnitt der Muskulatur, Alter, Geschlecht und Wachstumsmuster (Peck 2016). Die Belastungen führen zu physiologischen, reversiblen Deformationen des Knochens durch Zugspannung, Druck- oder Scherbelastung (Wong et al. 2010). Die transplantierten Knochensegmente müssen sicher in Position gehalten werden und das Osteosynthesematerial darf bei hohen Belastungen nicht frakturieren. Allerdings ist eine geringgradige Beweglichkeit der Segmente wichtig, denn die interfragmentäre Dehnung des Gewebes ist für die zelluläre Heilung ausschlaggebend (Claes 2017; Bartnikowski et al. 2017). Die Osteosynthese sollte daher sowohl eine ausreichende Primärstabilität garantieren als auch eine gewisse intersegmentalen Beweglichkeit. Für Röhrenknochen ist bekannt, dass eine interfragmentäre Beweglichkeit von unter 1 mm in der ersten Heilungsphase bei Segmentspaltbreiten bis 2 mm zu einer besseren Knochenheilung führt (Claes et al. 1997; Claes et al. 1998; Miramini et al. 2016). Das ideale Ausmaß von

Segmentspaltbewegungen und damit die Auswahl des optimalen Rekonstruktionsmaterials für die Unterkieferrekonstruktion ist wissenschaftlich bisher nicht hinreichend geklärt (Rendenbach et al. 2019b).

Im Rahmen der Unterkieferrekonstruktion sind Miniplatten und Rekonstruktionsplatten aus Titan die gängigen Plattentypen. Die Vorteile von Titan liegen in der hohen Primärstabilität, der einfachen Anwendung und der Kosteneffizienz. Ein Nachteil ist die erschwerte Rezidivkontrolle auf Grund von Metallartefakten in der postoperativen Bildgebung und die Beeinträchtigung der postoperativen Radiotherapie durch Streustrahlung und Veränderung der Strahlendosis rund um die Osteosyntheseplatte (Filli et al. 2015; Friedrich et al. 2012).

Grundsätzlich wird zwischen lastteilender (load-sharing) und lasttragender (load-bearing) Osteosynthese unterschieden. Eine weitere Unterscheidung besteht zwischen winkelstabilen (locking) und nicht-winkelstabilen (non-locking) Verankerungsmechanismen.

Unter Load-bearing wird die ausschließliche Kraftübertragung auf die Osteosyntheseplatte und -schrauben verstanden, wohingegen beim Load-sharing Kräfte sowohl über den Knochen als auch über die Osteosynthesematerialien weitergeleitet werden (Abb. 4). Ein Load-bearing wird durch größer dimensionierte, mindestens 2,0 mm durchmessende Rekonstruktionsplatten mit bikortikaler Verschraubung erreicht, wobei die Segmente nicht zwangsläufig miteinander in direktem Kontakt stehen müssen. Die Verschraubung kann mit Locking oder Non-Locking Systemen erfolgen. Bei Locking Systemen wird die Schraube durch ein Gewinde fest mit der Platte verbunden, wodurch eine Kompression des Periosts verhindert werden soll (Abb. 4) (Cronier et al. 2010; Perren 2002).

Ein Load-sharing wird durch die Verwendung von typischerweise je zwei 1,0 mm durchmessenden Miniplatten mit monokortikaler Non-Locking-Verschraubung unter friktionalem Widerstand zwischen den Segmenten erreicht (Abb. 4).

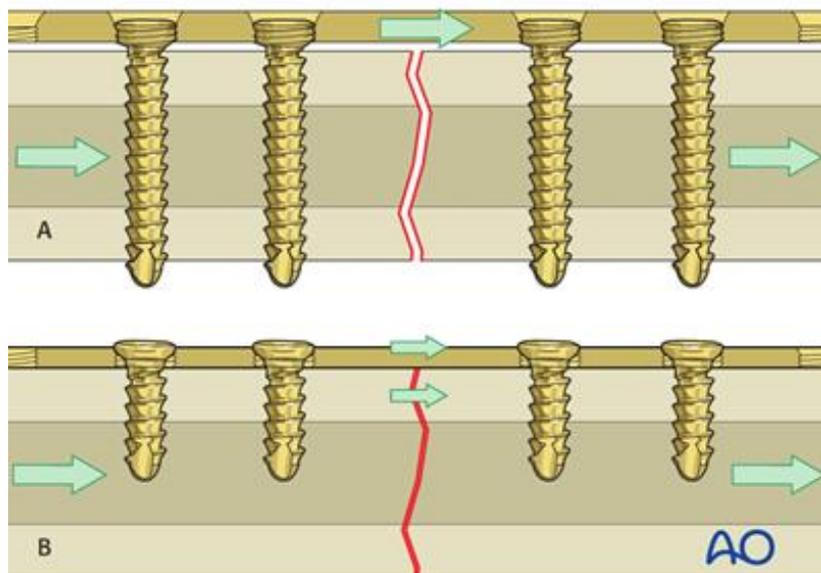


Abbildung 4: Zwei Arten der Osteosynthese, load-bearing Osteosynthese (A), load-sharing Osteosynthese (B) (AO Trauma 2021)

Konventionelle Titanrekonstruktionsplatten werden vorgebogen oder intraoperativ mittels spezieller Zangen modifiziert und an die Unterkieferkontur angepasst. Die groß dimensionierten Platten haben eine Dicke von mindestens 2,0 mm und werden meist im Unterkieferanteil bikortikal verschraubt, wodurch eine hohe Primärstabilität gewährleistet wird. Im Transplantatanteil wird zur Schonung des Gefäßstiels auch bei Rekonstruktionsplatten in der Regel eine monokortikale Verschraubung verwendet. Uneinigkeit besteht in der Wissenschaft darüber, ob durch die große Auflagefläche der Rekonstruktionsplatte die Blutzufuhr des Periosts reduziert wird (Futran et al. 1995; Shaw et al. 2004).

Miniplatten haben den Vorteil, dass sie durch ihre geringe Materialstärke von zumeist 1,0 mm einfach adaptiert werden können. Die Primärstabilität ist meist ausreichend und erlaubt auf Grund der weniger steifen Fixierung durch das „load-sharing“ mehr interfragmentäre Bewegung (Grohmann et al. 2013; Steffen et al. 2020). Die Schraubenfixierung erfolgt monokortikal, wodurch das Risiko einer Verletzung des Gefäßstiels des Transplantats verringert wird. Ein weiterer Vorteil der Miniplatten ist das vereinfachte Weichteilmanagement in der postoperativen dentalen Rehabilitation. Für die Insertion von dentalen Implantaten ist bei Rekonstruktionsplatten häufiger eine Entfernung des Osteosynthesematerials notwendig als bei Miniplatten (Shaw et al. 2004). Bei Miniplatten könnte die Entfernung außerdem über einen intraoralen Zugang erfolgen und auch die alleinige Entfernung der kranialen Miniplatte ist möglich (Kreutzer et al. 2021). Andererseits zeigen Miniplatten höhere Raten an Plattenfrakturen und

Schraubenlockerungen als Rekonstruktionsplatten, was in der Folge zu Pseudarthrosen führen kann und die dentale Rehabilitation verhindern kann (Zhang et al. 2019).

5.4.1. CAD/CAM

Die computergestützte Konstruktion (computer-aided design, CAD) und computergestützte Fertigung (computer-aided manufacturing, CAM) bieten neue Möglichkeiten bei der Planung, Entnahme und Transplantation mikrovaskulärer Transplantate. Mit Hilfe dreidimensionaler bildgebender Verfahren wie Computertomographie (CT) oder digitaler Volumetomographie (DVT) des Unterkiefers und der Entnahmeregion werden virtuelle Modelle des Patienten erstellt. Es werden sogenannte Bohr- und Sägeschablonen hergestellt, wodurch die Lokalisation der Osteotomie der Mandibula und des Transplantats präoperativ festgelegt und intraoperativ übertragen werden können. Dadurch kann das Transplantat unkompliziert und exakt als Neomandibula eingebracht werden (Tarsitano et al. 2014).

Bei Kombination einer CAD-geplanten Resektion mit einer konventionellen Rekonstruktionsplatte minimiert die ungenaue Anpassung der Rekonstruktionsplatte jedoch wiederum die Präzision, die zuvor geschaffen wurde (Cornelius et al. 2015). Diese Schwachstelle des digitalen Workflows wurde mit Hilfe der patientenindividuellen virtuellen Planung und Herstellung der Rekonstruktionsplatten behoben (CAD/CAM-Rekonstruktionsplatte). Die CAD/CAM-Rekonstruktionsplatte kann durch subtraktive oder additive Verfahren hergestellt werden. Subtraktiv wird die Platte aus einem Rohling gefräst und gebohrt (Cornelius et al. 2015). Die mittlerweile bevorzugt eingesetzte Technik des additiven Verfahrens nutzt das Laserschmelzverfahren (Sintering), wobei Metall in Pulverform in dünnen Schichten durch einen Laser in eine feste Form verschmolzen wird (Mazzoni et al. 2013; Tarsitano et al. 2017).

Vorteile der CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten sind die reduzierte Operationsdauer, da die Platten nicht intraoperativ gebogen und angepasst werden müssen und die Vermeidung möglicher Sollbruchstellen im Material durch händisches Verformen (Tarsitano et al. 2014; Toto et al. 2015). Die Präzision der Fixierung des Transplantats wird erleichtert, wodurch die Breite der interfragmentären Spalten reduziert wird (Mascha et al. 2017). Die Schraubenpositionen können bei CAD/CAM-Platten individuell geplant werden, sodass der Abstand zwischen den Schraubenlöchern und die Angulation der Schrauben individuell angepasst werden können (Abb. 5). Dies ermöglicht unter anderem eine vereinfachte Fixierung eines Transplantats an einem vergleichsweise kurzen Kondylus-Segment (Wilde et al. 2015),

etwa durch Planung und Produktion eines Y-förmigen Plattenanteils (Abb. 5). Außerdem ist hierdurch das Einbringen von Schrauben von submandibulär möglich (Wilde et al. 2015) und eine zusätzliche präaurikuläre Schnittführung zur Darstellung des kranialen Kondylusanteils ist nicht erforderlich.

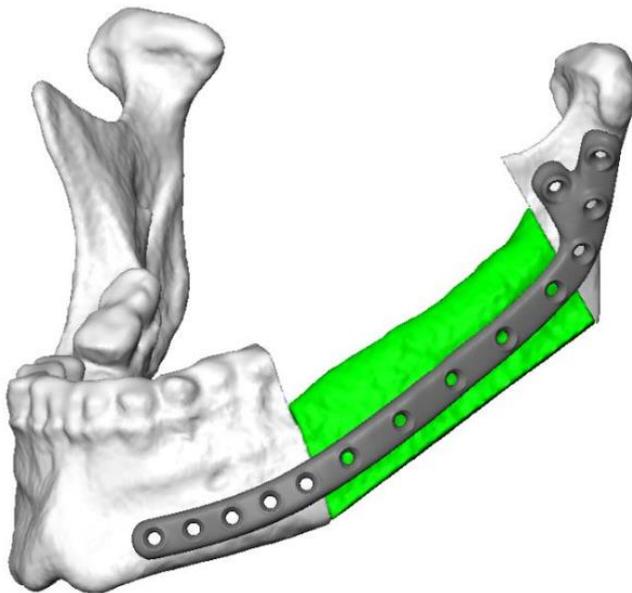


Abbildung 5: Beispielhafte Planung eine CAD/CAM geplanten Rekonstruktionsplatte mit Y-förmigem Plattenanteil und individuellen Schraubenlöchern

Durch die Verwendung von CAD/CAM-Platten ist ferner, bei erhaltener Teilbezahnung, auch ohne die Verwendung einer intermaxillären Fixierung eine korrekte postoperative Okklusion zu erreichen. Ebenso können wichtige Nachbarstrukturen, wie der N. alveolaris inferior bzw. N. mentalis durch vorherige Visualisierung in der virtuellen Planung sicher geschont werden (Wilde et al. 2015). Ein Nachteil ist die noch größere Dimensionierung der CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten im Vergleich zu konventionellen Rekonstruktionsplatten, wodurch ein Trend zu höheren Raten freiliegender Platten, Wundheilungsstörungen und auf Grund geringer interfragmentärer Dehnung unzureichender knöcherner Konsolidierung vermutet wird (Rendenbach et al. 2019a). Auch eine adjuvante Radiotherapie kann noch stärker auf Grund der Höhe und Dicke der Platten durch Streustrahlung anterior und posterior des Osteosynthesematerials beeinflusst werden (Friedrich et al. 2012; Scher et al. 1988). Des Weiteren entstehen höhere Kosten (Wilde et al. 2015) und eine zeitlich größere Latenz zwischen Diagnosestellung und Operation aufgrund der virtuellen Planung (Rendenbach et al. 2019a; Tsai et al. 2017).

5.5. Komplikationen nach Unterkieferrekonstruktionen

Komplikationen nach Unterkieferrekonstruktionen können das Weichgewebe, den Knochen oder das Osteosynthesematerial betreffen. Obwohl mikrovaskuläre Transplantate seit Jahrzehnten erfolgreich zur Rekonstruktion der Mandibula eingesetzt werden, ist der Prozentsatz der Transplantatverluste in den letzten Jahrzehnten mit 5-10 % in etwa gleich geblieben (Taylor 1983; Brown et al. 2017; Pohlenz et al. 2007a; Ritschl et al. 2021). Kommt es in den ersten Tagen nach der Operation zu Nachblutungen oder arteriellen bzw. venösen Stauungen, so ist eine Anastomosenrevision erforderlich. 4 - 8 % der Transplantate müssen in den ersten postoperativen Tagen reanastomosiert werden (Zhang et al. 2015; Pohlenz et al. 2012; Eckardt et al. 2007; Ritschl et al. 2021). Die Erfolgsquote der Anastomosenrevision liegt in der Literatur zwischen 27 - 60,3 % (Pohlenz et al. 2012; Suh et al. 2004; Eckardt et al. 2007; Zhang et al. 2015). Kann die Durchblutung nicht sichergestellt werden, kommt es zu Nekrosen an Knochen oder Weichgewebe und folglich zum Transplantatverlust (Pohlenz et al. 2007b).

Für Wundheilungsstörungen, die als atypischer Verlauf der Wundheilung definiert sind, kommen ursächlich u. a. Nachblutungen, Wundinfektionen, Nekrosebildungen, große Wundhämatome, Fremdkörperreaktion, Wundserome und Wunddehiszenzen in Frage (Weise und Schäffer 2000). Zur Therapie von Wundheilungsstörungen sind insbesondere eine ausreichende Mikrozirkulation und das Abtragen von nekrotischem Gewebe notwendig (Weise und Schäffer 2000). Eine weitere Komplikation ist freiliegendes Osteosynthesematerial, welche meist Monate bis Jahre nach der Operation auftritt und oftmals mit einer vorangegangenen Wundheilungsstörung einhergeht. Die freiliegende Osteosyntheseplatte sollte bei ausreichender Verknöcherung schnellstmöglich entfernt werden, um eine Infektion zu verhindern (Suh et al. 2004; Swendseid et al. 2020).

Osteosynthesekomplikationen manifestieren sich als Plattenlockerungen und -frakturen. Diese kommen bei Rekonstruktionsplatten bei 2,9 - 18 % der Patienten vor (Martola et al. 2007; Gutwald, Jaeger und Lambers 2017; Ritschl et al. 2021). Die Therapie besteht in der Entfernung des Osteosynthesematerials bei ausreichender Verknöcherung der Segmente oder eine Reosteosynthese bei unzureichender Verknöcherung.

Zu den ossären Komplikationen zählen beispielsweise Pseudarthrosen, welche als nach 6 Monaten noch nicht abgeschlossene Verknöcherung definiert werden (Gómez-Barrena et al. 2015). Für die spätere dentale Rehabilitation der Patienten mit Prothesen oder Implantaten ist die erfolgreiche Einheilung des Knochentransplantats eine wichtige Voraussetzung, da Patienten mit Pseudarthrosen bei der Belastung des Knochens häufig über Schmerzen klagen (Bishop et al.

2012). Prävalenzen von Pseudarthrosen liegen bei Titanminiplatten zwischen 14 - 15,4 % (Kim, Nam und Kim 2015; Robey et al. 2008) und bei Rekonstruktionsplatten zwischen 13 - 45,9 % (Robey et al. 2008; Rendenbach et al. 2019a).

Auch Osteonekrosen sind nach Unterkieferrekonstruktionen zu beobachten. In der Literatur zeigen Rekonstruktionsplatten Prävalenzen zwischen 5 - 45,9 % (Robey et al. 2008; Wei et al. 2003; Mitsimponas et al. 2014; Virgin et al. 2010; Rendenbach et al. 2019a) und Miniplatten zwischen 5 - 26,9 % (Kim, Nam und Kim 2015; Robey et al. 2008).

Komplikations- und Erfolgsraten von Unterkieferrekonstruktionen mit Miniplatten oder konventionellen Osteosyntheseplatten inklusive CAD/CAM unterstützter Operationstechnik in Form von Bohr- und Sägeschablonen sind in vielen Studien untersucht worden (Hanasono und Skoracki 2013; Rodby et al. 2014; Tarsitano et al. 2017; Bosc et al. 2017; Ritschl et al. 2021). Es gibt aber bisher, soweit bekannt, nur vier Studien, die in der digitalen Planung auch CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten verwendet haben und diese auch in Bezug auf Komplikationsraten untersucht haben (Wilde et al. 2015; Tarsitano et al. 2014; Rendenbach et al. 2019a; Ritschl et al. 2021).

Tarsitano et al. untersuchte 18 Patienten mit mikrovaskulären Transplantaten und CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten, wobei der Fokus weniger auf der Komplikationsrate lag als auf den Vor- und Nachteilen der digitalen Planung lag (Tarsitano et al. 2014). In der Studie von Wilde et al. wurden 30 Patienten mit CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten und deren Komplikationsraten untersucht, wovon nur 16 ein mikrovaskuläres Transplantat erhalten haben (Wilde et al. 2015). Das Studiendesign und die Kohortengröße reduziert die Aussagekraft beider Studien über Komplikationsraten von CAD/CAM Rekonstruktionsplatten bei mikrovaskulären Transplantaten. Rendenbach et al. verglichen 2019 CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten mit konventionellen Rekonstruktionsplatten bezüglich der Komplikationsraten in 128 Patienten (Rendenbach et al. 2019a). Ritschl et al. verglichen Patienten mit alleiniger Rekonstruktionsplatte mit mikrovaskulären Fibulatransplantaten (konventionellen oder CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten) und Skapulatransplantaten bezüglich der Komplikationsraten (Ritschl et al. 2021).

5.6. Zielsetzung

Aufgrund nur limitiert vorhandener Studien bezüglich des Auftretens von Komplikationen bei der Verwendung von lasergesinterten CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten für Unterkieferrekonstruktionen mit mikrovaskulär-anastomosierten Knochentransplantaten, soll in der vorliegenden Arbeit eine Aussage über die Häufigkeit von Transplantatversagen und Komplikationen bei der Verwendung dieser Osteosynthese getätigt werden.

Durch eine retrospektive Auswertung sollen Einflussfaktoren mit Auswirkung auf Komplikations- und Erfolgsraten identifiziert werden, um dadurch Risikofaktoren besser erkennen und einschätzen zu können.

6. Material und Methodik

6.1. Auswahlkriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit kontinuierätsunterbrechender Unterkieferresektion und Rekonstruktion mittels mikrovaskulär-anastomosiertem freien Knochentransplantat, die in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie am Campus Benjamin-Franklin und Campus Virchow-Klinikum der Charité - Universitätsmedizin Berlin in einem Zeitraum von 2 Jahren (April 2017 bis einschließlich März 2019) operiert wurden.

Die initiale Patientenauswahl erfolgte anhand von OPS-Codes (Tbl. 1) in der klinikinternen Software SAP (SAP Deutschland SE & Co.KG, Walldorf, Deutschland) zur Filterung aller Patienten, welche ein Knochentransplantat zur Unterkieferrekonstruktion erhalten haben (109 Patienten).

Tabelle 1: OPS-Codes für Knochentransplantate

| OPS-Code | Lokalisation |
|-----------------|--|
| 5-858.35 | Entnahme eines osteomyokutanen oder osteofasziokutanen Lappens: Brustwand und Rücken |
| 5-858.36 | Entnahme eines osteomyokutanen oder osteofasziokutanen Lappens: Bauchregion |
| 5-858.37 | Entnahme eines osteomyokutanen oder osteofasziokutanen Lappens: Leisten- und Genitalregion und Gesäß |
| 5-858.38 | Entnahme eines osteomyokutanen oder osteofasziokutanen Lappens: Oberschenkel und Knie |
| 5-858.39 | Entnahme eines osteomyokutanen oder osteofasziokutanen Lappens: Unterschenkel |

Ausschlusskriterien waren Patienten mit einer anderen Osteosyntheseform als CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten und weniger als einem Jahr klinischer Verlaufskontrolle bestimmt zum 30.06.2020. Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit umfasste somit 64 Patienten. Folgende Programme wurden zur Datenrecherche genutzt (Tbl. 2):

Tabelle 2: Übersicht der verwendeten Programme zur Datenrecherche

| Programm | Informationen |
|---|--|
| SAP (SAP Deutschland SE & Co.KG, Walldorf, Deutschland) | Arztbriefe, OP-Protokolle, OP-Pflegeprotokolle, pathologische Befunde, OPS-Codes, Anästhesieprotokolle, OPGs |
| Evident (Evident GmbH, Bad Kreuznach, Deutschland) | Alle postoperativen Behandlungen und Kontrollen im MVZ der MKG-Chirurgie der Charité |
| Romexis (Planmeca Oy, Helsinki, Finnland) | Zwei- und dreidimensionale Bildgebung |

6.2. Untersuchungsparameter

Zunächst wurden patientenspezifische, therapiespezifische und rekonstruktionsspezifische Faktoren mit einem potenziellen Einfluss auf die Komplikationsrate definiert (Tbl. 3). Die Daten wurden mit Hilfe der oben genannten Programme in einer Datenbank (Microsoft Excel, Microsoft Corporation, Redmond, USA) zusammengetragen.

Tabelle 3: Übersicht der erfassten Parameter

| Faktoren | Parameter |
|---------------------------|---|
| Patientenspezifisch | Alter Geschlecht BMI Diabetes vaskuläre Vorerkrankungen Osteoporose Rauchgewohnheiten Indikation der Resektion pT-Stadium (bei maligner Ursache) |
| Therapiespezifisch | Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie HCL-Klassifikation |
| Rekonstruktionsspezifisch | Art des Knochentransplantats Länge des Transplantats Anzahl der Segmente Anzahl der Schrauben Operationsdauer |
| Komplikationen | Anastomosenrevisionen Frühe Transplantatverluste Wundheilungsstörungen (inkl. Infektionen, Fistelungen) Freiliegendes Osteosynthesematerial Pseudarthrosen Unvollständige Verknöcherung Osteonekrosen Plattenlockerungen Plattenfrakturen Späte Transplantatverluste |

6.2.1. Patientenspezifische Faktoren

Zu den patientenspezifischen Faktoren zählen Alter, Geschlecht, BMI, anamnestische Faktoren wie Diabetes mellitus, vaskuläre Erkrankungen, Osteoporose und Rauchen. Diese Informationen wurden aus vorhandenen Patientenakten extrahiert. Der Fokus lag auf Vorerkrankungen mit einem potenziellen Einfluss auf die Durchblutung des Transplantats.

Zu den Indikationen für die Unterkieferresektion gehörten maligne oder benigne Tumore, Infektionen, Osteoradionekrosen, AR-ONJ und Traumata. Bei den malignen Tumoren wurde zusätzlich das pT-Stadium notiert. Das Operationsdatum und der letzte Follow-up Termin im Medizinischen Versorgungszentrum der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Charité (Berlin)

wurden herausgesucht. Als letzte Verlaufskontrolle wurde entweder die klinische Untersuchung oder die Bildgebung im Rahmen der Nachsorge gewertet.

6.2.2. Therapiespezifische Faktoren

Informationen bei den malignen Tumoren über eine Radio- und/oder Chemotherapie wurden zusammengetragen. Ein Patient, der sowohl eine adjuvante als auch anamnestiche Radiochemotherapie erhalten hatte, wurde für die statistische Auswertung ausgeschlossen. Durch die postoperative Bildgebung wurde die Größe der Defekte nach der HCL-Klassifikation klassifiziert (Boyd et al. 1993).

6.2.3. Rekonstruktionsspezifische Faktoren

Bei den rekonstruktionsspezifischen Faktoren wurden die Art des Knochentransplantats (Fibula, Skapula oder Beckenkamm), die Transplantatlänge und die Anzahl der Segmente analysiert. Bezüglich des Osteosynthesematerials wurde die Anzahl der Schrauben im Transplantat und in der Mandibula auf postoperativen Röntgenbildern gezählt. Die Operationsdauer wurde notiert.

6.2.4. Komplikationen

Komplikationen wurden in frühe und späte Komplikationen aufgeteilt. Zu den frühen Komplikationen gehörte die Notwendigkeit einer Anastomosenrevision und frühe Transplantatverluste. Früher Transplantatverlust wurde definiert als ein Verlust während des initialen stationären Aufenthalts. Alle Patienten mit einem frühen Transplantatverlust erhielten innerhalb weniger Tage ein neues Transplantat an gleicher Stelle und wurden mit diesem in die weitere Untersuchung eingeschlossen. Dabei wurden diese Patienten als ein zusammenhängender Patientenfall gewertet und nicht doppelt eingeschlossen. Das Datum und die Lokalisation der Anastomosenrevision und das Datum des vollständigen Transplantatverlusts wurden notiert.

Späte Komplikationen wurden aufgeteilt in Weichgewebsschäden, Knochenkomplikationen und Osteosynthesekomplikationen.

Weichgewebsschäden waren Wundheilungsstörungen, wozu auch Infektionen und Fisteln gezählt wurden, und freiliegende Osteosyntheseplatten. Das Datum des Auftretens der Komplikationen und die Lokalisationen wurden notiert, sofern möglich.

Zu den ossären Komplikationen zählten postoperative Osteonekrosen und Pseudarthrosen. Dazu wurde die Verknöcherung anhand von Röntgenaufnahmen beurteilt. Wenn vorhanden, wurden dreidimensionale DVTs verwendet, ansonsten zweidimensionale Panoramaschichtaufnahmen. Die Aufnahmen wurden nur ausgewertet, wenn sie mindestens 6 Monate postoperativ erfolgt waren. Um die Lokalisation der Segmentspalten als Datensatz wiedergeben zu können, wurde der Unterkiefer wie folgt aufgeteilt (Abb. 6):

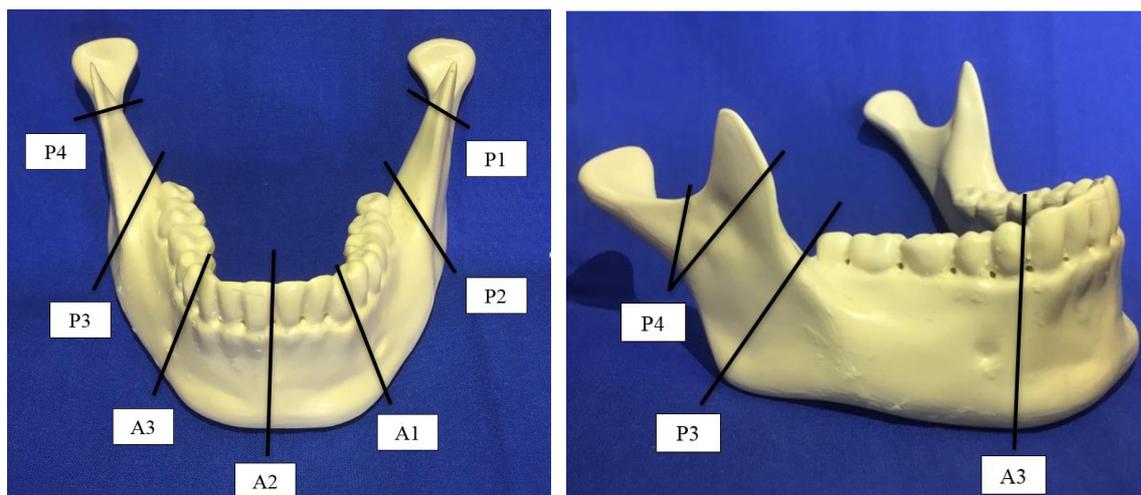


Abbildung 6: Systematisierung der Segmentspaltlokalisationen

Die Verknöcherung zwischen den einzelnen Segmenten und auch zur Mandibula wurde beurteilt. Je nach Ausprägung wurde der Segmentspalt als Verknöcherung, unvollständige Verknöcherung oder Pseudarthrose eingestuft. Eine unvollständige Verknöcherung wurde diagnostiziert, wenn optisch weniger als 50 % der Kontaktfläche der Knochensegmente verknöchert waren.

Komplikationen des Osteosynthesematerials waren Plattenlockerungen und Plattenfrakturen. Diese wurden jeweils mit dem Datum und der Lokalisation notiert.

Zusätzlich wurde das Datum des vollständigen späten Transplantatverlusts dokumentiert. Spätere Verluste wurden zeitlich nach der postoperativen Hospitalisierung gewertet.

6.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 26.0.0. für Microsoft Windows, IBM Corp., Armonk, New York, USA).

Die Daten wurden zunächst durch die deskriptive Statistik dargestellt. Hierzu wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten für Nominaldaten und Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD) für metrische Variablen berechnet.

Zur Beurteilung des Patientenkollektivs wurden die patientenspezifischen Faktoren auf Unterschiede zwischen Männern und Frauen untersucht. Metrische Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung getestet. Bei normalverteilten metrischen Daten wurden Unterschiede der Mittelwerte mittels ungepaartem T-Test überprüft. Die Signifikanz der Unterschiede bei ordinalen Daten wurde mittels Mann-Whitney-U-Test getestet. Bei nominalen Daten wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet oder Fishers-Exakt-Test bei einer erwarteten Häufigkeit < 5 .

Rekonstruktions- und therapiespezifische Faktoren wurden durch absolute und relative Häufigkeiten beschrieben. Die rekonstruktionsspezifischen Faktoren wurden außerdem mittels Kreuztabellen, Chi-Quadrat-Test und Fishers-Exakt-Test nach Transplantattyp getrennt ausgewertet. Zur Beurteilung der Komplikationsraten und deren Einflussfaktoren wurden auf metrischem Skalenniveau notierten Parameter durch Kategorisierung auf ein nominales Skalenniveau transformiert. Kreuztabellen wurden verwendet, um Unterschiede mittels relativer Häufigkeitsverteilung der untersuchten unabhängigen Variablen (Einflussfaktoren) und der abhängigen Variablen (Komplikationen) zu beschreiben. Der Chi-Quadrat-Test oder Fishers-Exakt-Test wurden zur Überprüfung der Signifikanz der Unterschiede genutzt. Durch binäre logistische Regression wurde multivariabel untersucht, um für Confounder zu adjustieren.

Anhand der Kreuztabellen wurde der Zusammenhang zwischen allen untersuchten patienten-, therapie- und rekonstruktionsspezifischen Einflussfaktoren auf die Komplikationsraten untersucht und das Zusammenhangsmaß in Form des Relativen Risikos (RR) bestimmt.

Das Signifikanzniveau wurde für alle Analysen auf 5 % ($p < 0,050$) festgelegt. Nicht-signifikante Trends wurden als Unterschiede >10 % definiert.

7. Ergebnisse

7.1. Statistische Auswertung des Patientenkollektivs

7.1.1. Patientenspezifische Merkmale

Das Patientenkollektiv bestand aus 64 Patienten, wovon 36 Männer (56,3 %) und 28 Frauen (43,8 %) waren. Der Altersdurchschnitt (Abb. 7) betrug 61,9 Jahre ($\pm 12,6$ Jahre) und lag bei den Männern mit 59,1 Jahren ($\pm 12,1$ Jahren) signifikant niedriger als der Altersdurchschnitt der Frauen mit 65,4 Jahren ($\pm 12,6$ Jahren) ($p = 0,046$).

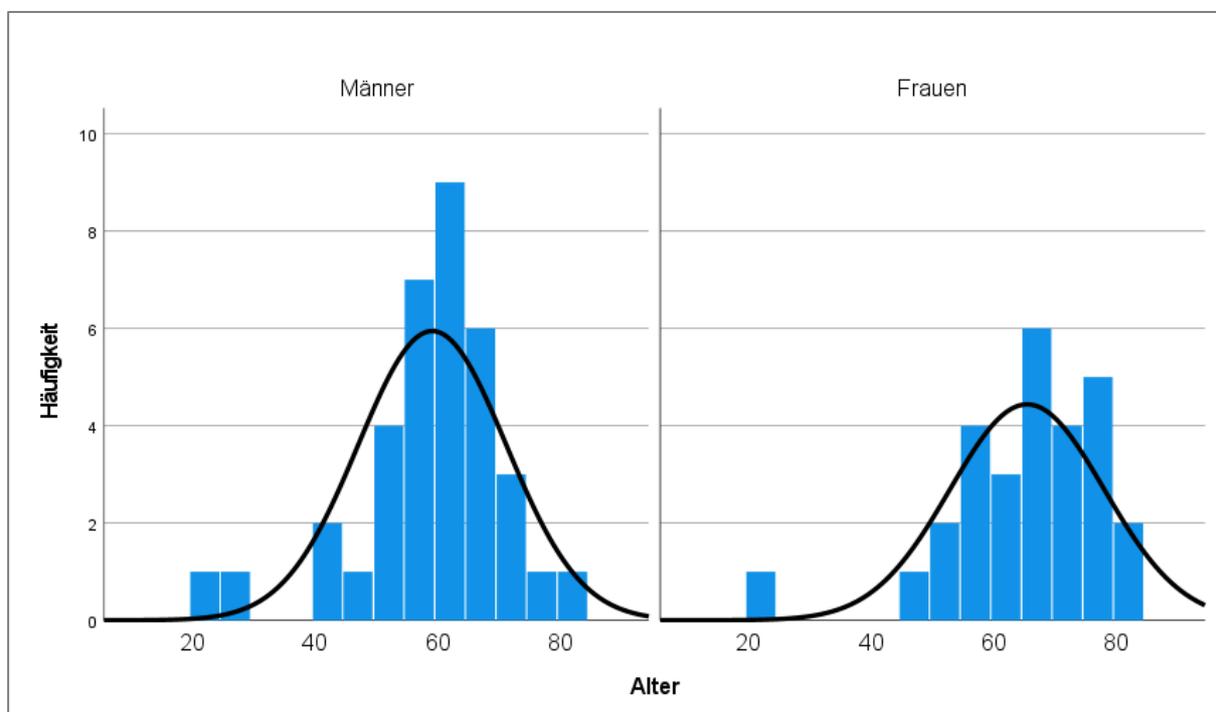


Abbildung 7: Altersverteilung zum Operationszeitpunkt nach Geschlecht

11 Patienten (17,2 %) litten an Diabetes mellitus, zwei Patienten (3,1 %) an Osteoporose und 11 Patienten (17,2 %) wiesen vaskuläre Vorerkrankungen auf. Dabei gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen bei Diabetes mellitus ($p = 0,428$), Osteoporose ($p = 0,188$) oder vaskulären Vorerkrankungen ($p = 0,900$). Der BMI lag im Durchschnitt bei $24,2 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 4,2 \text{ kg/m}^2$), es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen ($p = 0,403$). Die Patienten wurden aufgeteilt in Gruppen über und unter $25,0 \text{ kg/m}^2$.

Informationen zu Rauchgewohnheiten waren nur bei 35 Patienten vorhanden. 31 Patienten (88,6 %) gaben an zu rauchen oder geraucht zu haben. Nur vier Patienten (11,4 %) waren

Nieraucher. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen ($p = 0,635$).

Die Indikation für die Unterkieferrekonstruktion (Abb. 8) war bei 39 Patienten (60,9 %) ein maligner Tumor. Davon hatten 36 Patienten Plattenepithelkarzinome (92,3 %). Bei den anderen drei Patienten wurde ein adenoidzystisches Karzinom, Mukoepidermoidkarzinom oder ein malignes epitheloides Hämangioendotheliom diagnostiziert. Bei fünf Patienten (7,8 %) erfolgte die Unterkieferresektion auf Grund eines Ameloblastoms. Eine Osteoradionekrose war bei 13 Patienten (20,3 %) die Ursache. Fünf Patienten (7,8 %) hatten eine medikamenten-assoziierte Osteonekrose und jeweils ein Patient (1,6 %) eine Osteomyelitis und Schussverletzung. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Aufteilung der Ursachen für Unterkieferresektionen zwischen den Geschlechtern ($p = 0,493$).

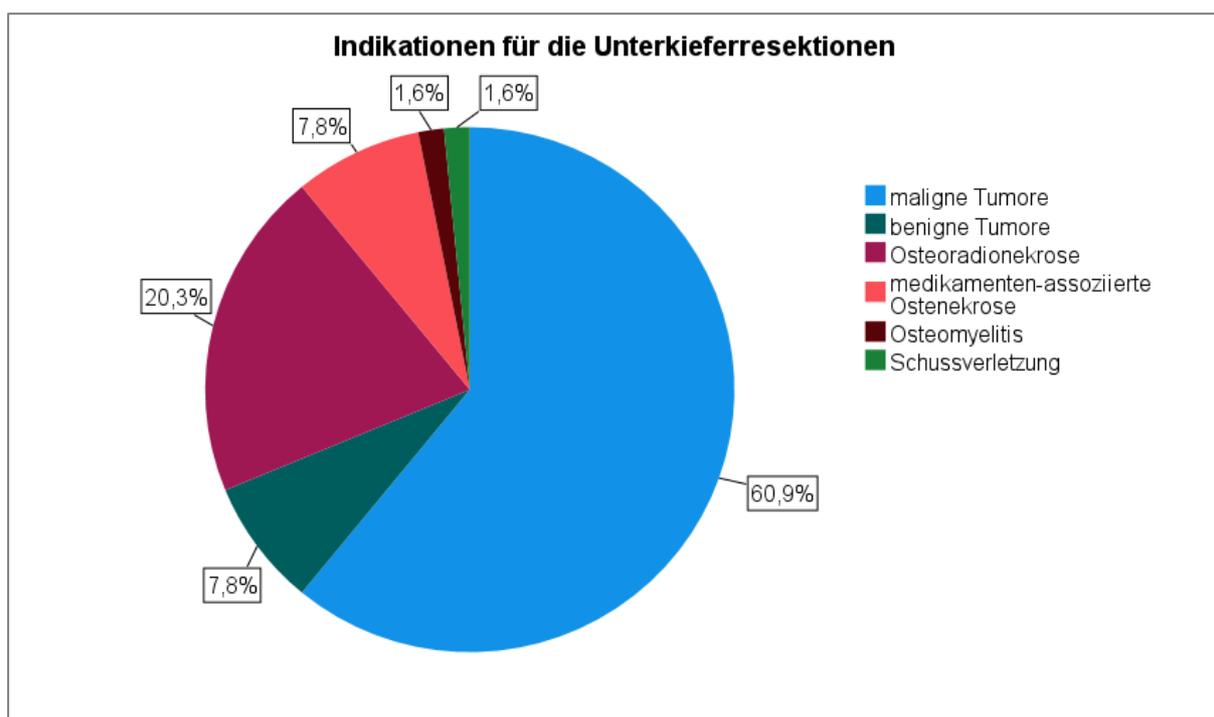


Abbildung 8: Indikationen für Unterkieferresektionen

Die meisten malignen Tumore wurden im pT4 Stadium diagnostiziert (63,2 %), nur 36,8 % im pT1, pT2 oder pT3 Stadium. Die pT-Stadien unterschieden sich nicht signifikant zwischen Männern und Frauen ($p = 0,492$).

7.1.2. Therapiespezifische Merkmale

Von den 64 Patienten erhielten 22 Patienten (34,9 %) keine Radiotherapie, bei 20 Patienten (31,7 %) war zu einem präoperativen Zeitpunkt im Rahmen einer anderen vorangegangenen Primärtherapie eine Radiotherapie erfolgt, diese wird im Folgenden als anamnestische Radiotherapie bezeichnet. Daten über den Zeitpunkt der anamnestischen Radiotherapie gab es nur bei acht Patienten und diese lag zwischen 1 - 17 Jahren zurück. 7 Patienten (11,1 %) erhielten eine alleinige adjuvante Radiotherapie und 14 Patienten (22,2 %) erhielten eine adjuvante Radiochemotherapie. Ein Vergleich wurde zwischen Patienten ohne und mit Radiotherapie (anamnestisch oder adjuvant), Patienten mit anamnestischer und adjuvanter Radio(chemo)therapie und Patienten mit adjuvanter Radiotherapie und adjuvanter Radiochemotherapie angestellt.

Bei allen 64 Patienten wurden die Unterkieferdefekte nach dem HCL Schema definiert. Die Häufigkeiten der Defektklassen wurden erfasst (Tbl. 4).

Tabelle 4: Verteilung der Defektklassifikationen nach dem HCL-Schema

| Klassifikation | Häufigkeit |
|----------------|-------------|
| LC | 26 (40,6 %) |
| L | 19 (29,7 %) |
| LCL | 14 (21,9 %) |
| C | 2 (3,1 %) |
| H | 2 (3,1 %) |
| HC | 1 (1,6 %) |

Für eine gezieltere Analyse wurden die Defektklassen noch weiter modifiziert. Eine Gruppe wurde repräsentiert durch Defekte, die den Kondylus mit umfassten (inkl. H vs. andere), eine Gruppe durch Defekte, die das zentrale Element mit umfassten (inkl. C vs. andere) und eine Gruppe durch Defekte, die das laterale Segment mit umfassten (inkl. L vs. andere). Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der modifizierten Defektklassen mit der Transplantatart. Defekte, die das zentrale Element beinhalteten, wurden signifikant häufiger mit einem Fibula- oder Skapulatransplantat versorgt als mit einem Beckenkammtransplantat (72,5 % vs. 66,7 % vs. 0,0 %, $p = 0,012$).

7.1.3. Rekonstruktionsspezifische Merkmale

Von den behandelten 64 Patienten erhielten 51 Patienten (79,7 %) ein Fibulatransplantat, neun Patienten (14,1 %) bekamen ein Skapulatransplantat und vier Patienten (6,3 %) ein Beckenkammtransplantat (Abb. 9).

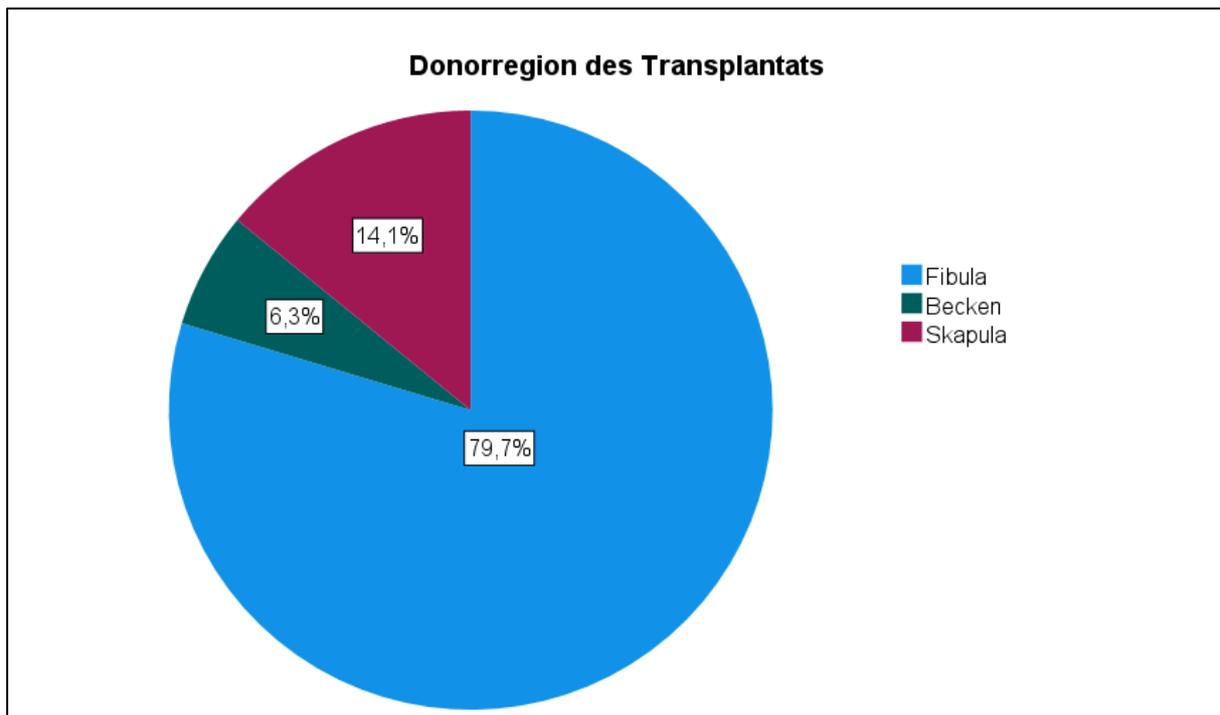


Abbildung 9: Donorregionen der Transplantate

Die Operationsdauer bei allen Transplantaten lag im Mittel bei $9,1 \pm 2,4$ h. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Operationsdauer (< 9 h vs. ≥ 9 h) je nach Art des Transplantats ($p = 0,001$). Die Operationsdauer aller Skapulatransplantate lag über dem Durchschnitt von neun Stunden ($11,7 \pm 2,9$ h). Unterkieferresektionen in Kombination mit einem Fibulatransplantat dauerten im Durchschnitt $8,8 \pm 2,0$ h und die Beckenkammtransplantationen $7,7 \pm 2,9$ h.

Betrachtet man die Segmentanzahl, bekamen die meisten Patienten zweisegmentige Transplantate (47,6 %), gefolgt von dreisegmentigen Transplantaten (33,3 %) und einsegmentigen Transplantaten (19,0 %). Auch bei der Segmentanzahl zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Transplantatarten ($p = 0,003$). Beckenkammtransplantate wurden ausschließlich als einsegmentige Transplantate eingebracht. Skapulatransplantate waren zu 44,4 % dreisegmentig, 33,3 % zweisegmentig und 22,2 % einsegmentig. Fibulatransplantate waren am

häufigsten zweisegmentig (54,0 %), gefolgt von dreisegmentigen (34,0 %) und einsegmentigen (12,0 %) Transplantaten.

Die entnommenen Transplantate waren im Mittel 83 ± 30 mm lang. Es gab keine signifikanten Unterschiede der Länge zwischen den Transplantatarten ($p = 0,216$). Alle Beckenkammtransplantate waren kürzer als 85 mm. Bei Fibulatransplantaten waren 53,2 % unter 85 mm und 46,8 % über 85 mm lang. Bei den Skapulatransplantaten waren 57,1 % kürzer als 85 mm und 42,9 % länger.

Die Anzahl der Schrauben pro Mandibulasegment war bei 88,7 % der Transplantate kleiner oder gleich 4. Die Anzahl unterschied sich nicht signifikant zwischen den drei Arten von Transplantaten ($p = 0,538$).

Die Anzahl der Schrauben pro Transplantatsegment war bei 73,0 % aller Transplantate ≤ 3 Schrauben pro Segment. Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Anzahl an Schrauben pro Transplantatsegment zwischen Beckenkamm, Skapula und Fibula ($p = 0,053$). Beim Beckenkamm waren häufiger mehr als 3 Schrauben pro Segment eingebracht worden (25,0 % vs. 75,0 %). Skapula (66,7 % vs. 33,3 %) und Fibula (78,0 % vs. 22,0 %) hatten hingegen meist 3 oder weniger Schrauben pro Segment.

7.2. Frühe Komplikationen

Sieben Patienten (10,9 %) benötigten eine Anastomosenrevision. Diese fand im Mittel $1,50 \pm 0,55$ Tage postoperativ statt. Bei drei Patienten erfolgte die Anastomosenrevision auf Grund von venösen Stauungen, bei drei Patienten auf Grund eines arteriellen Verschlusses. Ein Transplantat hatte sowohl venöse als auch arterielle Thrombosen. Drei der sieben Anastomosenrevisionen (42,9 %) waren erfolgreich. Die anderen vier Transplantate (6,3 % der Gesamtkohorte) gingen als früher Transplantatverlust im Rahmen des primären stationären Aufenthalts verloren. Ursächlich für den Transplantatverlust war bei zwei Patienten ein arterieller Verschluss und bei zwei Patienten eine venöse Stauung. Alle Patienten mit einem frühen Transplantatverlust erhielten ein neues Transplantat der gleichen Donorregion an gleicher Stelle und wurden mit diesem in die Auswertung von langfristigeren Komplikationen wie Wundheilungsstörungen, Pseudarthrosen, etc. einbezogen.

Geschlecht ($p = 0,689$ und $p = 1,000$) und Alter ($p = 0,960$ und $p = 1,000$) hatten keinen Einfluss auf Anastomosenrevisionen oder frühe Transplantatverluste. Anastomosenrevisionen wurden auch bei Diabetikern nicht häufiger beobachtet ($p = 0,593$). Raucher zeigten im

Patientenkollektiv keine erhöhten Raten an Anastomosenrevisionen ($p = 1,000$) oder frühen Transplantatverlusten ($p = 1,000$) im Vergleich zu den vier Nichtrauchern.

Die verschiedenen Indikationen für die Unterkieferresektionen zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Anastomosenrevisionen ($p = 0,593$) oder frühen Transplantatverlusten ($p = 0,741$). Die höchsten Werte waren bei Patienten mit der Operationsindikation Osteoradionekrose zu finden. 23,1 % dieser Patienten benötigten eine Anastomosenrevision und 15,4 % erlitten einen frühen Transplantatverlust.

Das Tumorstadium pT hatte keinen Einfluss auf die Notwendigkeit von Anastomosenrevisionen ($p = 1,000$) oder frühe Transplantatverluste ($p = 1,000$).

Bei den therapiespezifischen Faktoren wurde zunächst die Radiotherapie (RT) und Radiochemotherapie (RCT) untersucht (Abb. 10). Dabei wurden Patienten ohne Radiotherapie, Patienten mit einer anamnestischen Radiotherapie, einer adjuvanten Radiotherapie und einer adjuvanten Radiochemotherapie bezüglich des Auftretens von Anastomosenrevisionen und frühen Transplantatverlusten verglichen.

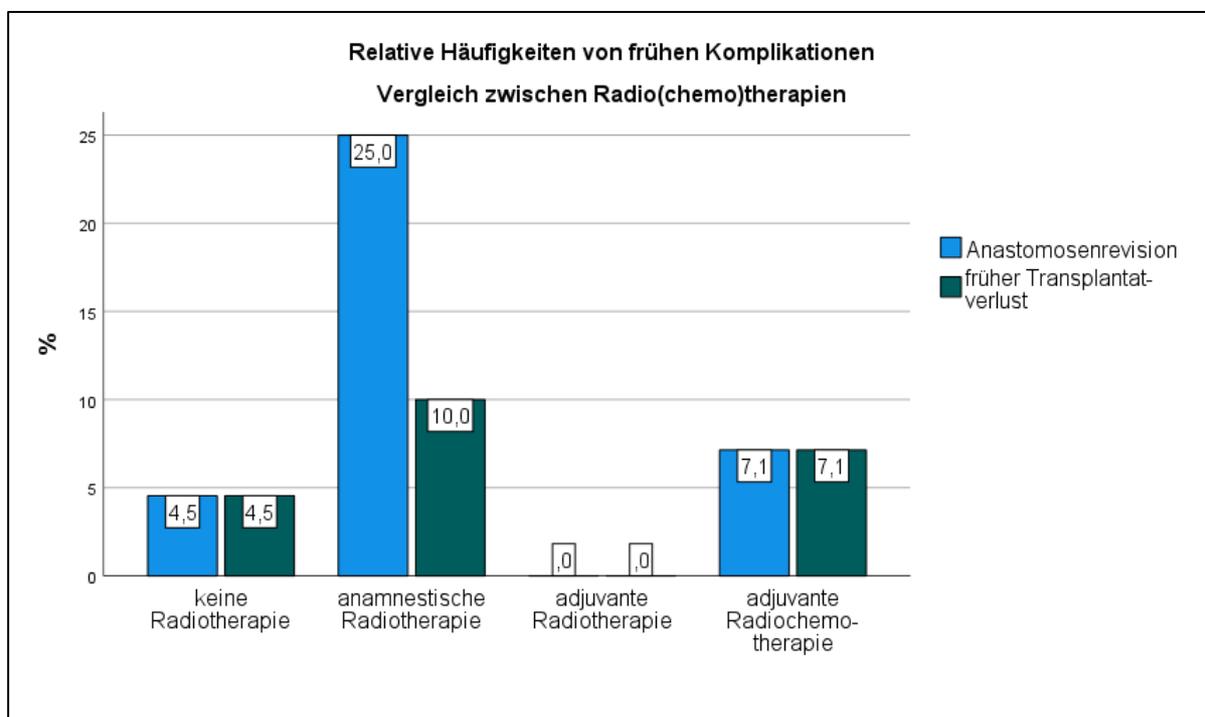


Abbildung 10: Häufigkeiten von frühen Komplikationen bei Radio(chemo)therapien

Anastomosenrevisionen unterschieden sich im Vergleich aller Gruppen nicht signifikant (4,5 % vs. 25,0 % vs. 0,0 % vs. 7,1 %; $p = 0,185$). Anastomosenrevisionen wurden am häufigsten bei Patienten mit anamnestischer Radiotherapie beobachtet. Frühe Transplantatverluste unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,891$) und wurden bei anamnestischer Radiotherapie mit 10,0 % am häufigsten beobachtet.

Als zweiter therapiespezifischer Faktor wurde die Defektlokalisierung nach der HCL-Klassifikation betrachtet. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Notwendigkeit von Anastomosenrevisionen ($p = 0,733$) oder frühen Transplantatverlusten ($p = 0,387$).

Den therapiespezifischen Faktoren folgten in der Systematik der statistischen Auswertung die rekonstruktionsspezifischen Faktoren wie Operationsdauer, Transplantatart, Segmentanzahl, Transplantatlänge und Anzahl der Osteosyntheseschrauben:

Die Operationsdauer hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Notwendigkeit von Anastomosenrevisionen ($p = 0,704$) oder frühe Transplantatverluste ($p = 1,000$).

Bezüglich der Transplantatart (Fibula vs. Becken vs. Skapula) gab es einen nicht-signifikanten Trend zur vermehrten Notwendigkeit von Anastomosenrevisionen (7,8 % vs. 0,0 % vs. 33,3 %, $p = 0,052$) und zum vermehrten Auftreten von frühen Transplantatverlusten (3,9 % vs. 0,0 % vs. 22,2 %, $p = 0,092$) bei Skapulatransplantaten im Vergleich zu anderen Transplantatarten.

Die Anzahl der Transplantatsegmente ($p = 0,338$ und $p = 0,519$), Länge des Transplantats ($p = 0,221$ und $p = 0,305$), Anzahl der Schrauben in jedem Mandibulasegment ($p = 1,000$ und $p = 1,000$) und Anzahl der Schrauben pro Transplantatsegment ($p = 0,175$ und $p = 0,567$) zeigten keinen Einfluss auf die Notwendigkeit von Anastomosenrevisionen oder frühe Transplantatverluste.

7.3. Späte Komplikationen

7.3.1. Weichgewebekomplikationen

Weichgewebekomplikationen bestanden aus Wundheilungsstörungen oder freiliegenden Osteosyntheseplatten.

Wundheilungsstörungen traten bei 28 Patienten (43,8 %) auf. Diese zeigten sich im Mittel circa $4,86 \pm 5,41$ Monate postoperativ. 10 Wundheilungsstörungen zeigten sich intraoral, 12 traten extraoral auf, fünf sowohl extra- als auch intraoral und bei einem Patienten konnte die Lokalisation retrospektiv nicht genauer eruiert werden.

17 Patienten (26,6 %) präsentierten eine freiliegende Osteosyntheseplatte. Im Mittel zeigte sich diese Komplikation nach $3,82 \pm 3,69$ Monaten. Bei sieben Patienten lag die Platte nach extraoral frei, bei acht Patienten nach intraoral und bei zwei Patienten sowohl extra- als auch intraoral.

33 Patienten (51,6 %) hatten insgesamt mindestens eine der genannten Weichgewebekomplikationen (undefinierte Weichgewebekomplikationen) (Abb. 11).

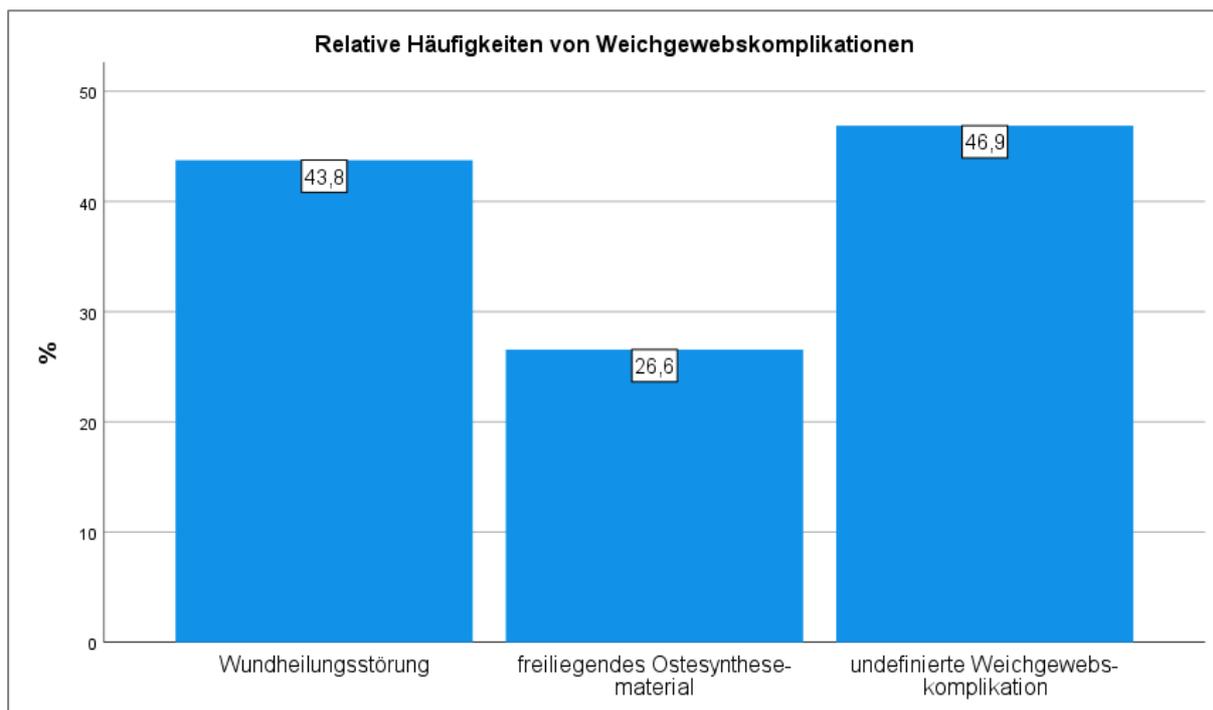


Abbildung 11: Relative Häufigkeiten von Weichgewebekomplikationen

Der Einfluss der patienten-, therapie- und rekonstruktionsspezifischen Faktoren auf die Weichgewebekomplikationen wurde untersucht.

Geschlecht ($p = 0,703$) und Alter ($p = 0,525$) hatten keinen Einfluss auf Weichgewebekomplikation. Wundheilungsstörungen ($p = 1,000$) oder freiliegendes Osteosynthesematerial ($p = 1,000$) wurden bei Diabetikern nicht häufiger beobachtet. Osteoporose hatte in dieser Kohorte keinen Einfluss auf die Häufigkeit von Weichgewebekomplikationen ($p = 0,494$). Patienten mit vaskulären Vorerkrankungen hatten signifikant seltener freiliegendes Osteosynthesematerial (0,0 % vs. 32,1 %, $p = 0,029$). Raucher zeigten im Patientenkollektiv keine erhöhten Raten an Weichgewebekomplikationen ($p = 0,109$) im Vergleich zu den vier Nichtrauchern. Der BMI hatte keinen Einfluss auf eine der untersuchten Weichgewebekomplikationen ($p = 0,511$).

Die verschiedenen Indikationen für die Unterkieferresektionen zeigten signifikante Unterschiede. Osteoradionekrosen zeigten im Vergleich zu der Gruppe aller anderen Indikationen (Abb. 12) signifikante Unterschiede bezüglich des Auftretens von undefinierten Weichgewebskomplifikationen (76,9 % vs. 39,2 %, $p = 0,015$) und von Wundheilungsstörungen (76,9 % vs. 35,3 %, $p = 0,007$). Das Risiko für eine undefinierte Weichgewebskomplikation stieg bei Osteoradionekrose als Resektionsindikation um 96 % ($RR = 1,962$, 95%-CI = [1,247, 3,086]) und für Wundheilungsstörungen um 118 % ($RR = 2,179$ 95%-CI = [1,354, 3,509]).

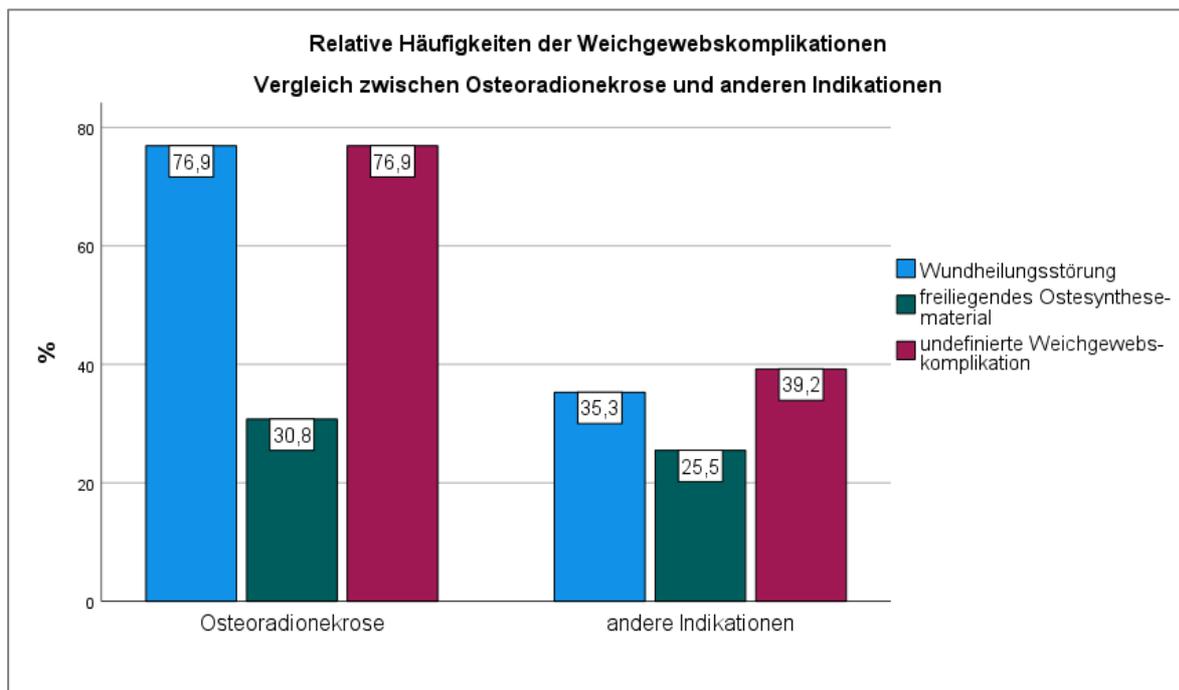


Abbildung 12: Relative Häufigkeiten von Weichgewebskomplifikationen bei Osteoradionekrosen im Vergleich zu anderen Indikationen

Das Tumorstadium pT hatte keinen Einfluss auf die Entstehung von Weichgewebskomplifikationen ($p = 1,000$).

Bei den therapiespezifischen Faktoren wurde zunächst die Radiotherapie und Radiochemotherapie untersucht (Abb. 13).

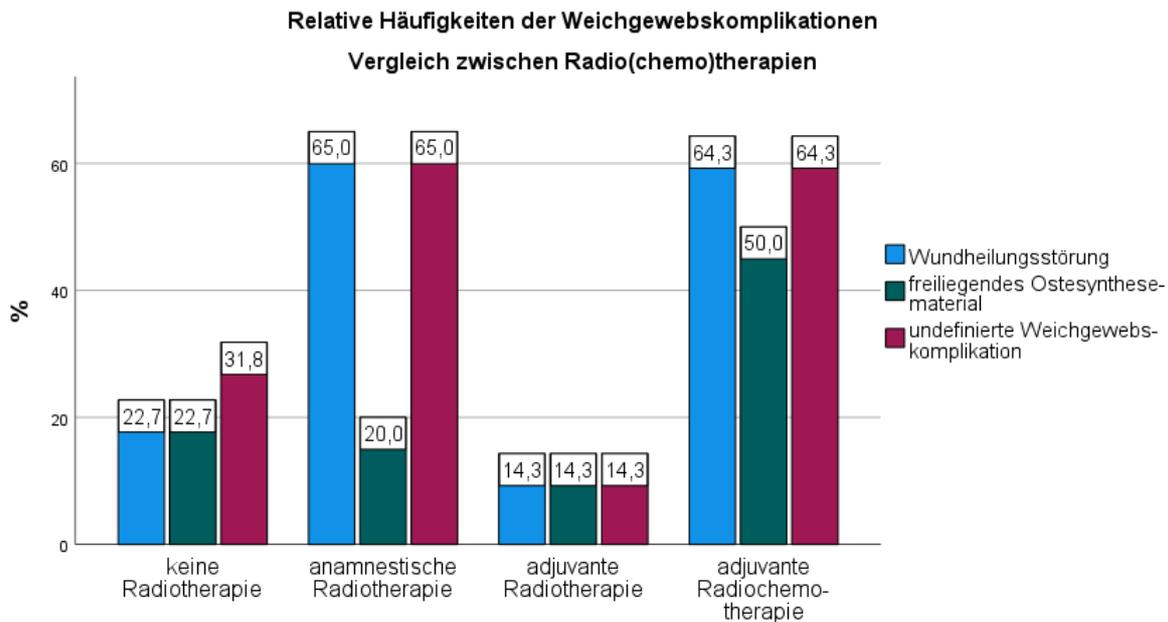


Abbildung 13: Häufigkeiten von Weichgewebsschäden bei Radio(chemo)therapie

Die Ausbildung von Wundheilungsstörungen unterschied sich signifikant beim Vergleich aller Gruppen ($p = 0,006$). Beim Vergleich von Patienten mit Radiotherapie (anamnestisch oder adjuvant) mit Patienten ohne Radiotherapie bestätigte sich der signifikante Einfluss einer Radiotherapie auf die Ausbildung einer Wundheilungsstörung ($p = 0,011$). Das Risiko zur Ausbildung einer Wundheilungsstörung war bei Patienten ohne Radiotherapie um 59,5 % geringer als bei Patienten mit Radiotherapie ($RR = 0,405$, 95%-CI = [0,179;0,917]). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich Wundheilungsstörungen beim Vergleich von anamnestischer und adjuvanter Radiotherapie (RT und RCT zusammengefasst) ($p = 0,262$). Patienten mit adjuvanter Radiotherapie zeigten einen nicht-signifikanten Trend zu niedrigeren Raten an Wundheilungsstörungen im Vergleich zu Patienten mit adjuvanter Radiochemotherapie (14,3 % vs. 64,3 %, $p = 0,063$). Die Häufigkeit von freiliegenden Platten unterschied sich nicht signifikant im Vergleich aller Gruppen (22,7 % vs. 20,0 % vs. 14,3 % vs. 50,0 %, $p = 0,216$), jedoch wurde diese Komplikation bei Patienten mit adjuvanter Radiochemotherapie am häufigsten identifiziert (50,0 %).

Als zweiter therapiespezifischer Faktor wurde die Defektlokalisierung nach der HCL-Klassifikation betrachtet. Diese hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Wundheilungsstörungen ($p = 0,732$). Betrachtete man einzelne Defektklassen, dann zeigte sich beim Vergleich der Gruppe mit „C“-Defekten, die also das anteriore Segment beinhalteten, zu allen

anderen Gruppen ein nicht-signifikanter Trend zur erhöhten Rate an freiliegenden Osteosyntheseplatten (32,6 % vs. 14,3 %, $p = 0,120$).

Den therapiespezifischen Faktoren folgten in der Systematik der statistischen Auswertung die rekonstruktionsspezifischen Faktoren wie Operationsdauer, Transplantatart, Segmentanzahl, Transplantatlänge und Anzahl der Osteosyntheseschrauben:

Die Operationsdauer hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Ausbildung von Weichgewebsschäden (p = 0,205).

Bezüglich der Transplantatart (Fibula vs. Becken vs. Skapula) gab es einen nicht-signifikanten Trend zum vermehrten Auftreten von freiliegendem Osteosynthesematerial bei Fibulatransplantaten im Vergleich zu den anderen Transplantaten (31,4 % vs. 7,7 %, $p = 0,157$) und zum verminderten Auftreten bei Skapulatransplantaten im Vergleich zu anderen (0,0 % vs. 30,9 %, $p = 0,098$).

Die Anzahl der Transplantatsegmente ($p = 0,455$), Länge des Transplantats ($p = 0,735$), Anzahl der Schrauben in jedem Mandibulasegment ($p = 0,696$) und Anzahl der Schrauben pro Transplantatsegment ($p = 0,638$) zeigten keinen Einfluss auf das Auftreten von undefinierten Weichgewebsschäden.

Auch in der multivariablen Analyse der Wundheilungsstörung waren die Resektionsindikation der Osteoradionekrose ($p = 0,040$) und die adjuvante Radiochemotherapie ($p = 0,029$) signifikante Einflussfaktoren, wohingegen die anamnestiche Radiotherapie ($p = 0,251$), die adjuvante Radiotherapie ($p = 0,322$) und keine Radiotherapie ($p = 0,092$) keine signifikanten Prädiktoren für das vermehrte Auftreten von Wundheilungsstörungen waren.

7.3.2. Ossäre Komplikationen

Ossäre Komplikationen umfassten komplette Pseudarthrosen, eine unvollständige Verknöcherung und postoperative Osteonekrosen. Die Verknöcherungen wurden anhand von Röntgenbildern, die mindestens 6 Monate postoperativ aufgenommen wurden, beurteilt. Postoperative Osteonekrosen wurden mittels klinischer Daten bewertet.

Nur bei 52 Patienten (81,3 %) lagen postoperative Röntgenbilder zum Zeitpunkt > 6 Monate nach der Operation vor. Pseudarthrosen traten bei 19 Patienten (36,5 %) auf. Die unvollständige Verknöcherung, definiert als ein intrafragmentärer Spalt, der zu weniger als 50 % verknöchert

war, trat bei 17 Patienten (32,7 %) auf. Bei insgesamt 27 Patienten (51,9 %) fanden sich in der postoperativen Bildgebung entweder Pseudarthrosen, unvollständige Verknöcherungen oder beides. Postoperative Osteonekrosen des Transplantats kamen bei sechs Patienten (9,4 %) vor. 48,4 % der Patienten hatten mindestens eine der genannten Knochenkomplikationen (Abb. 14).

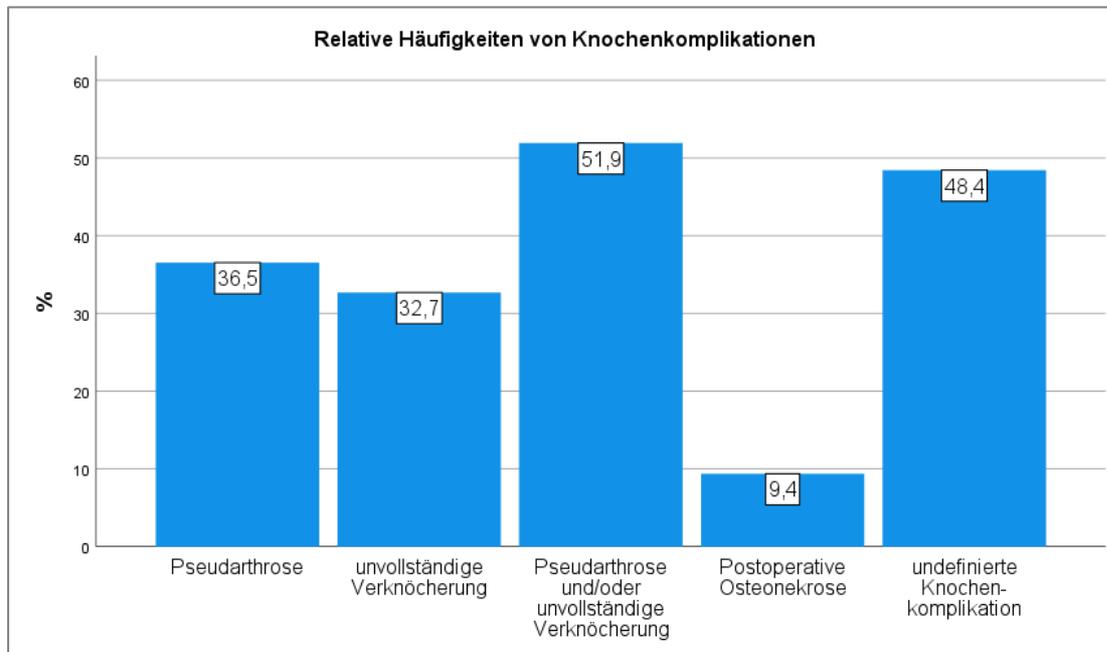


Abbildung 14: Relative Häufigkeiten von Knochenkomplikationen

Bei den patientenspezifischen Faktoren hatten Geschlecht ($p = 0,431$) und Alter ($p = 0,196$) keinen signifikanten Einfluss auf undefinierte ossäre Komplikationen.

Bei Diabetikern zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von Pseudarthrosen (75,0 % vs. 29,5 %, $p = 0,040$). Nicht-Diabetiker hatten ein 60,6 % reduziertes Risiko zur Ausbildung einer Pseudarthrose ($RR = 0,394$, 95%-CI = [0,215, 0,723]). Diabetiker zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich unvollständiger Verknöcherung ($p = 0,252$) und Osteonekrosen ($p = 0,273$).

Osteoporose und vaskuläre Erkrankungen hatten weder einen Einfluss auf die Verknöcherung ($p = 0,481$ und $p = 1,000$) noch auf die Ausbildung einer Osteonekrose ($p = 0,597$ und $p = 0,477$) auch nicht bei undefinierten Knochenkomplikationen ($p = 0,493$ und $p = 0,512$).

Rauchen verursachte keine signifikanten Unterschiede bezüglich undefinierter Knochenkomplikationen ($p = 1,000$).

Beim BMI waren keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen über oder unter 25 kg/m^2 bezüglich der Verknöcherung ersichtlich ($p = 0,677$). Lediglich ein nicht-signifikanter Trend zum erhöhten Auftreten von Pseudarthrosen war bei erhöhtem BMI erkennbar (43,8 % vs.

33,3 %, $p = 0,472$). Gleiches galt für postoperative Osteonekrosen (16,0 % vs. 5,1 %, $p = 0,199$).

Bezüglich der Indikation zeigte sich kein signifikanter Unterschied der undefinierten Knochenkomplifikationen ($p = 0,406$). Maligne Tumore, verglichen mit allen anderen zusammengefasst, zeigten einen nicht-signifikanten Trend zum erhöhten Auftreten von unvollständigen Verknöcherungen (41,9 % vs. 19,0 %, $p = 0,132$) und postoperativen Osteonekrosen (15,4 % vs. 0,0 %, $p = 0,074$).

Das pT-Stadium der malignen Tumore hatte einen signifikanten Einfluss auf die Ausbildung von unvollständigen Verknöcherungen. Tumore des pT4 Stadiums zeigten im Vergleich zu pT1-3 Stadien signifikant höhere relative Häufigkeiten an unvollständigen Verknöcherungen (61,1% vs. 8,3 %, $p = 0,007$).

Bei den therapiespezifischen Faktoren wurde zunächst die Radiotherapie und Radiochemotherapie untersucht (Abb. 15).

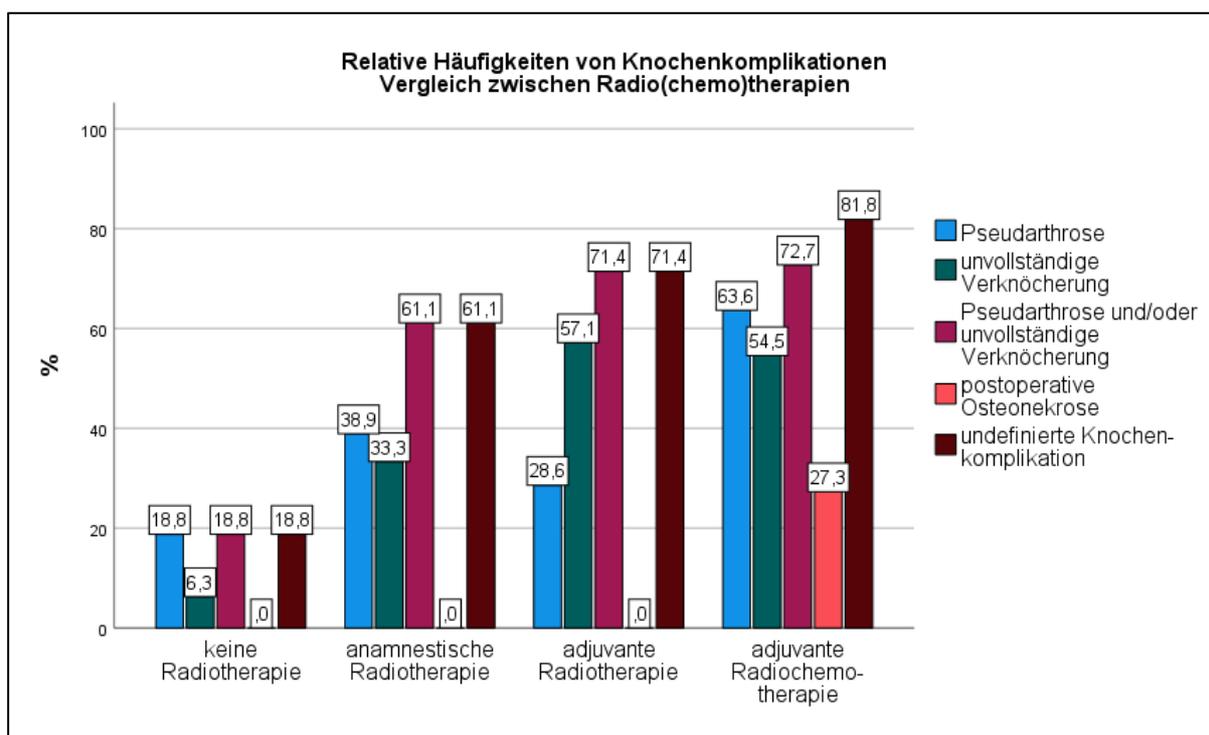


Abbildung 15: Häufigkeiten von ossären Komplifikationen bei Radio(chemo)therapie

Beim Vergleich aller Gruppen zeigte sich kein signifikanter Trend bezüglich des Auftretens von Pseudarthrosen ($p = 0,121$). Die höchsten Werte an Pseudarthrosen konnten bei Patienten mit adjuvanter Radiochemotherapie gefunden werden (63,6 %).

Beim Vergleich aller Gruppen bezüglich der unvollständigen Verknöcherung zeigten sich signifikante Unterschiede ($p = 0,017$). Ebenso zeigte sich dies beim individuellen Vergleich von Patienten mit Radiotherapie und ohne Radiotherapie ($p = 0,007$). In diesem Vergleich war das Risiko von Patienten ohne Radiotherapie um 85,9 % geringer eine unvollständige Verknöcherung zu entwickeln ($RR = 0,141$, 95%-CI = [0,020, 0,971]). Die höchsten Werte unvollständiger Verknöcherung waren bei adjuvanter Radiotherapie (57,1 %) und adjuvanter Radiochemotherapie (54,5 %) zu finden.

Betrachtet man Pseudarthrosen und unvollständige Verknöcherungen gemeinsam, so zeigte sich beim Vergleich aller Gruppen signifikante Unterschiede ($p = 0,013$) und auch beim Vergleich von Patienten ohne Radiotherapie und mit Radiotherapie ($p = 0,001$)

Die Gruppen unterschieden sich auch signifikant bezüglich des Auftretens von Osteonekrosen im postoperativen Verlauf ($p < 0,001$). Alle postoperativen Osteonekrosen waren bei Patienten mit adjuvanter Radiochemotherapie aufgetreten. Passend dazu gab es auch signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit adjuvanter Radiotherapie und adjuvanter Radiochemotherapie (0,0 % vs. 42,9 %, $p = 0,004$)

Betrachtet man undefinierte Knochenkomplikationen (Pseudarthrosen, unvollständige Verknöcherungen und postoperative Osteonekrosen zusammengefasst), so sind die Unterschiede in allen Gruppen signifikant. Beim Vergleich aller Gruppen ($p < 0,001$) sowie bei Patienten ohne Radiotherapie und mit Radiotherapie ($p < 0,001$) gab es jeweils signifikante Unterschiede. Das Risiko für undefinierte Knochenkomplikationen war für Patienten ohne Radiotherapie um 80,0 % geringer ($RR = 0,200$, 95%-CI = [0,068; 0,583]) als für Patienten mit Radiotherapie.

Als zweiter therapiespezifischer Faktor wurde die Defektlokalisierung nach der HCL-Klassifikation betrachtet. Diese zeigte keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,549$) bezüglich der Knochenkomplikationen.

Der Systematik folgend, wurden die rekonstruktionsspezifischen Faktoren analysiert.

Die Dauer der Operation hatte keinen signifikanten Einfluss auf Knochenkomplikationen ($p = 0,321$).

Bezüglich der Transplantatart ergab sich für Pseudarthrosen ein nicht-signifikanter Trend zwischen Fibula-, Becken- und Skapulatransplantaten (30,2 % vs. 50,0 % vs. 71,4 %, $p = 0,080$) (Abb. 16). Im Vergleich zu Fibulatransplantaten zeigten alle anderen Transplantate ein 120,5 % höheres Risiko zur Ausbildung von Pseudarthrosen ($RR = 2,205$, 95%-CI = [1,154, 4,215]). Im Vergleich zu Skapulatransplantaten hatten anderen Transplantate ein um 56,4 % geringeres

Risiko zur Ausbildung von Pseudarthrosen (RR = 0,436, 95%-CI = [0,230, 0,825]). Unvollständige Verknöcherungen unterschieden sich nicht-signifikant zwischen den Transplantatarten ($p = 0,224$). Betrachtet man Pseudarthrosen und unvollständige Verknöcherungen kombiniert, so erwies sich der zuvor gezeigte Trend zwischen allen Transplantatarten als signifikant ($p = 0,040$). Auch beim ausschließlichen Vergleich von Fibulatransplantaten mit anderen Transplantaten zeigte sich der Trend nun signifikant ($p = 0,025$). Das Risiko für eine unzureichende Verknöcherung ist bei Skapula- und Beckenkammtransplantaten um 101,2 % höher als bei Fibulatransplantaten (RR = 2,012, 95%-CI = [1,338, 3,024]). Beim Vergleich von Skapula- ($p = 0,101$) oder Beckenkammtransplantaten ($p = 0,491$) mit den jeweils anderen Arten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Transplantatarten hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Osteonekrosen ($p = 0,478$) oder auf undefinierte Knochenkomplikationen ($p = 0,275$).

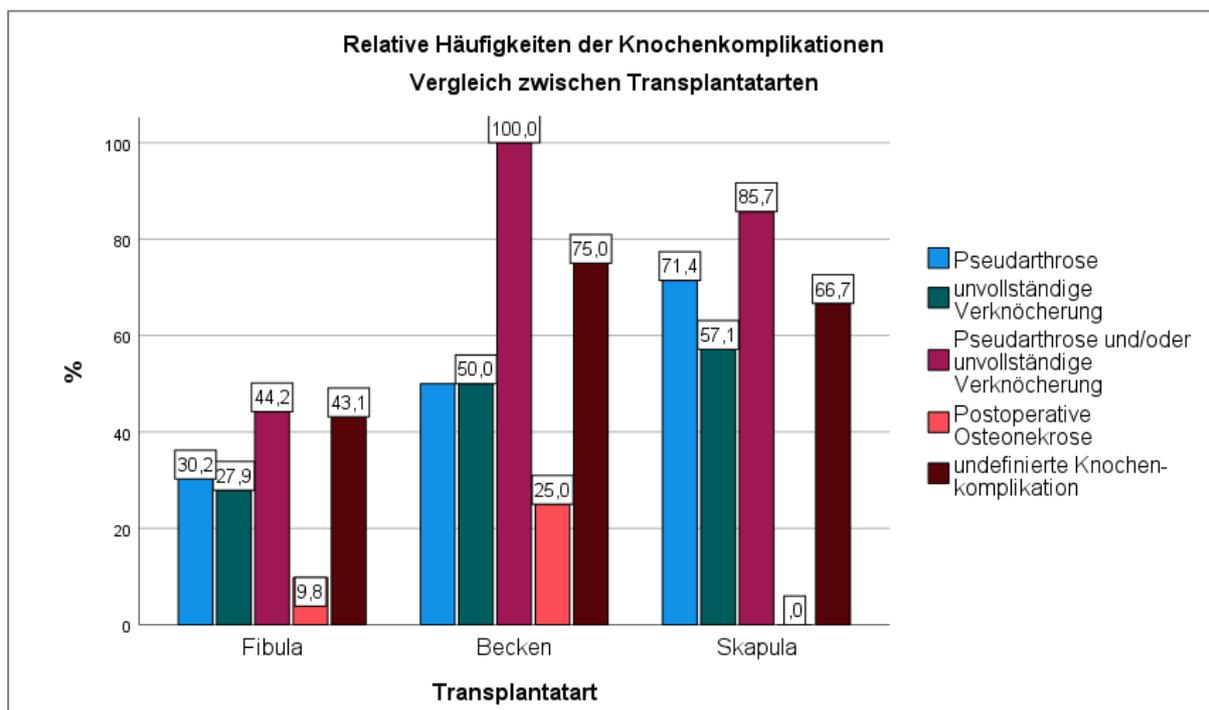


Abbildung 16: Relative Häufigkeiten von Knochenkomplikationen bei verschiedenen Transplantatarten

Die Segmentanzahl hatte keinen signifikanten Einfluss auf undefinierte Knochenkomplikationen ($p = 0,867$) oder spezifische Knochenkomplikationen. Es zeigte sich lediglich ein nicht-signifikanter Trend zur vermehrten Ausbildung von Pseudarthrosen bei dreisegmentigen Transplantaten im Vergleich zu zwei- oder einsegmentigen (42,9 % vs. 32,1 % vs. 33,3 %, $p = 0,856$). Auch bei unvollständiger Verknöcherung wurde dieser nicht-signifikante Trend deutlich

(42,9 % vs. 32,1 % vs. 22,2 %, $p = 0,565$). Fasst man Pseudarthrosen und unvollständige Verknöcherungen zusammen, war dieser Trend nicht mehr erkennbar (50,0 % vs. 50,0 % vs. 55,6 %, $p = 0,955$).

Die Länge des Knochentransplantats ($p = 0,695$), die Anzahl der Schrauben pro Mandibulasegment ($p = 1,000$) und die Anzahl der Schrauben pro Transplantatsegment ($p = 0,534$) zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich undefinierter Knochenkomplikationen.

In der multivariablen Analyse hatten die adjuvante Radiotherapie ($p = 0,025$) und Transplantate, die das anteriore Segment einschlossen ($p = 0,021$), einen signifikanten Einfluss auf unzureichende ossäre Durchbauung als abhängige Variable. Die Verwendung einer Fibula als Transplantat hatte in der multivariablen Analyse keinen signifikanten Einfluss auf unzureichende ossäre Durchbauung mehr ($p = 0,159$).

7.3.3. Osteosynthesekomplikationen

Eine Schraubenlockerung mit anschließender Plattenlockerung kam, gemäß vorliegender Dokumentation, nur bei einem Patienten (1,6 %) vor. Diese Komplikation trat rund zwei Jahre nach der Operation im anterioren Segment auf und führte nicht zu einer konsekutiven Plattenfraktur. Nach der Entfernung des Osteosynthesematerials wurde eine Reosteosynthese mit Miniplatten vorgenommen. Plattenfrakturen wurden bei zwei Patienten (3,1 %) beobachtet. Eine Plattenfraktur wurde acht Monate nach der Operation im anterioren Unterkiefer in Regio 32 diagnostiziert. Die zweite Plattenfraktur trat sieben Monate nach der Operation im Prämolarenbereich in Regio 44 auf. Die Komplikationsrate aller Osteosynthesekomplikationen lag bei 4,7 %.

Die patientenspezifischen Faktoren Alter ($p = 0,250$), Geschlecht ($p = 1,000$), BMI ($p = 1,000$), Vorerkrankungen wie Diabetes ($p = 0,438$), Osteoporose ($p = 1,000$) oder vaskuläre Erkrankungen ($p = 1,000$) hatten keinen Einfluss auf die Komplikationsrate der Osteosynthesematerialien. Auch bei Rauchern gab es keine signifikant erhöhte Komplikationsrate ($p = 1,000$). Die Indikation zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Komplikationsrate ($p = 0,769$) und auch nicht das pT-Stadium bei malignen Tumoren ($p = 1,000$).

Bei den therapiespezifischen Faktoren erhöhte die Radiotherapie ($p = 0,343$) das Risiko für Osteosynthesekomplikationen nicht signifikant, auch nicht die Defektklassifikation ($p = 0,686$).

Die rekonstruktionsspezifischen Faktoren Operationsdauer ($p = 0,239$), Transplantatart ($p = 1,000$), Anzahl der Segmente ($p = 1,000$), Transplantatlänge ($p = 0,501$), Anzahl der Schrauben pro Mandibulasegment ($p = 1,000$) und Anzahl der Schrauben pro Transplantatsegment ($p = 0,557$) hatten keinen signifikanten Effekt auf die Osteosynthesekomplikationsraten.

7.3.4. Späte Transplantatverluste

Ein später Transplantatverlust war bei vier Patienten (6,3 %) zu beobachten. Dieser erfolgte in zwei Fällen nach fünf bzw. sechs Monaten. Bei einem Patienten war eine Osteoradionekrose ursächlich, bei einem weiteren kam es zu einer Infektion und Nekrose des Transplantats mit unklarer Ursache. In den anderen beiden Fällen erfolgte der späte Transplantatverlust erst nach über 1,5 Jahren (20. und 21. Monat postoperativ). In beiden Fällen war eine Osteoradionekrose ursächlich.

Die patientenspezifischen Faktoren Alter ($p = 1,000$), Diabetes ($p = 0,539$), Geschlecht ($p = 0,625$), Osteoporose ($p = 1,000$), vaskuläre Erkrankungen ($p = 1,000$), BMI ($p = 0,640$), die Indikation für die Unterkieferresektion ($p = 0,813$) und das pT-Stadium ($p = 1,000$) wirkten sich nicht signifikant auf späte Transplantatverluste aus.

Bei Rauchern gab es lediglich einen nicht-signifikanten Trend zur erhöhten Inzidenz von späten Transplantatverlusten im Vergleich zu Nichtrauchern (25,0 % vs. 9,7 %, $p = 0,399$).

Bei den therapiespezifischen Faktoren wurden wiederum die Radiotherapie und Defektklassen untersucht: Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich später Transplantatverluste bei Patienten mit Radiotherapie ($p = 0,108$). Auch beim Vergleich einzelner Gruppen zeigte sich kein signifikanter Einfluss einer Radiotherapie auf späte Transplantatverluste. Die Defektklassen nach der HCL-Klassifikation ($p = 1,000$) hatten keine signifikanten Auswirkungen auf Transplantatverluste.

Bei den rekonstruktionsspezifischen Faktoren zeigten die Operationsdauer ($p = 0,114$), die Transplantatart ($p = 0,312$), die Länge des Knochentransplantats ($p = 0,627$), die Anzahl der Schrauben in der Mandibula ($p = 1,000$) und die Anzahl der Schrauben pro Transplantatsegment ($p = 0,293$) keine signifikanten Unterschiede bezüglich später Transplantatverluste.

7.3.5. Weitere Analysepunkte

Die 24 Patienten mit pT4 Stadium erhielten zu 33,3 % ein dreisegmentiges, zu 54,2 % ein zweisegmentiges und zu 12,5 % ein einsegmentiges Transplantat. Die 14 Patienten mit pT1-3 Stadium erhielten zu 14,3 % ein dreisegmentiges, zu 64,3 % ein zweisegmentiges und zu 21,4 % ein einsegmentiges Transplantat. Es zeigte sich in Bezug auf die Segmentanzahl kein signifikanter Unterschied zwischen den gruppierten pT-Stadien ($p = 0,420$). 14 Patienten (58,3 %) mit pT4 Stadien und fünf Patient (35,8 %) mit einem pT1-3 Stadium erhielten eine adjuvante Radiotherapie.

Insgesamt hatten 20 Patienten (31,7 %) eine anamnestiche Radiotherapie erhalten. Die spätere Indikation für die Resektion war bei zwölf dieser Patienten eine Osteoradionekrose und bei acht Patienten ein maligner Tumor. Von den Osteoradionekrose Patienten entwickelten sechs eine Pseudarthrose (50,0 %) und von den Patienten mit malignen Tumoren entwickelte einer eine Pseudarthrose (12,5 %).

8. Diskussion

Die vorliegende retrospektive Arbeit untersuchte Prädiktoren für Transplantatversagen und Komplikationen nach mikrovaskulär-anastomosierten Knochentransplantaten zur Unterkieferrekonstruktion und Osteosynthese mit CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten in einem Patientenkollektiv der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Charité in Berlin.

Primäres Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss ausgewählter patienten-, therapie- und rekonstruktionsspezifischer Merkmale auf die Komplikationsraten bei Patienten mit CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten zu untersuchen. Dies sollte die Identifizierung möglicher Kernprobleme und Risikofaktoren bei der Verwendung von CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten zur Unterkieferrekonstruktion mittels mikrovaskulär-anastomosierten Knochentransplantaten ermöglichen.

8.1. Charakterisierung des Patientenkollektivs

Das Geschlechterverhältnis der untersuchten Patienten war mit 56,3 % Männern und 43,8 % Frauen annähernd ausgeglichen. Der Altersdurchschnitt der untersuchten Kohorte lag bei 61,9 Jahren mit einem signifikant früheren Erkrankungsalter bei Männern. Dieser Unterschied ist vermutlich auf den höheren Alkohol- und Nikotinkonsum bei Männern zurückzuführen (Robert-Koch-Institut und e.V. 2019).

Die Anzahl der Raucher in der untersuchten Patientenkohorte lag mit 92,9 % der Frauen und 85,7 % der Männer deutlich über den bekannten epidemiologischen Zahlen des Robert-Koch-Instituts (RKI) wonach 2014 in der Altersgruppe von 50 - 64 Jahren 24,8 % und zwischen 65 - 79 Jahren 9,1 % der deutschen Bevölkerung rauchten (Robert-Koch-Institut 2019). Das Rauchen ist einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung maligner Tumoren im Kopf-Hals-Bereich (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft und AWMF) 2021). Dies spiegelt sich in dem erhöhten Anteil an Rauchern in der vorliegenden Patientenkohorte wider, da maligne Tumore die Hauptindikation für Unterkieferresektionen waren. Die Daten zur Rauchgewohnheit der untersuchten Patienten sind nur eingeschränkt aussagekräftig, da nur von 36 Patienten Informationen über das Rauchverhalten vorhanden waren. Außerdem erfolgte zu meist weder eine Dokumentation über die Rauchfrequenz noch über ein mögliches Sistieren des Nikotinkonsums postoperativ. Ebenfalls verringert die Größe der Vergleichsgruppe mit lediglich vier Nie-Rauchern die statistische Aussagekraft des Einflussfaktors Nikotinkonsum auf postoperative Komplikationsraten.

Die Prävalenz von Diabetikern in der Kohorte (17,2 %) entspricht in etwa den Zahlen des RKI von 2013 zur Prävalenz von Diabetes mellitus in der deutschen Bevölkerung in der Altersgruppe von 60 - 69 Jahren (20,9 %) (Robert-Koch-Institut 2019).

Die Indikationen für die Unterkieferresektionen ähneln den in der Literatur genannten Häufigkeiten (Zaghi et al. 2014; Robey et al. 2008; Shaw et al. 2004). Hauptindikationen waren maligne Tumore (60,9 %), histologisch zu 92,3 % Plattenepithelkarzinome. Lediglich Osteoradionekrosen schienen in dem analysierten Kollektiv mit 20,3 % überrepräsentiert zu sein, da bei ähnlichen Studien Prävalenzen zwischen 4 - 14,0 % genannt werden (Rendenbach et al. 2019a; Robey et al. 2008; Kim, Nam und Kim 2015).

Bei den malignen Tumoren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des pT-Stadiums zwischen Männern und Frauen ($p = 0,212$). Die höhere Prävalenz von fortgeschrittenen Tumorstadien bei Männern in diesem Kollektiv deckt sich mit der Literatur (Wienecke und Kraywinkel 2019).

Bezüglich adjuvanter Radiotherapie (11,1 %), adjuvanter Radiochemotherapie (22,2 %), anamnestischer Radiotherapie (31,7 %) oder keiner Radiotherapie (34,9 %) zeigte sich eine ausgeglichene Aufteilung, welche ebenfalls mit Kohorten aus ähnlichen Untersuchungen vergleichbar war (Shaw et al. 2004; Rendenbach et al. 2019a).

Die meisten Defekte schlossen nach der HCL-Klassifikation das laterale Segment ein. Bei Studien, die ebenfalls die HCL-Klassifikation zu Grunde legten, waren Werte in ähnlicher Größenordnung wie in dieser Kohorte zu finden (Mitsimponas et al. 2014; Fujiki et al. 2013).

Bei 79,7 % der Patienten erfolgte die Rekonstruktion mittels Fibulatransplantat, bei 6,3 % mittels Beckenkammtransplantat und bei 14,1 % mittels Skapulatransplantat. Diese Werte sind schwierig zu vergleichen, da viele Studien auch reine Weichgewebstransplantate einschließen. Eine groß angelegte Review-Studie von Brown et al. mit 9499 Transplantaten, die auch reine Weichgewebstransplantate einschloss, machte aber deutlich, dass das Fibulatransplantat mit 65,0 % das meistgenutzte Knochentransplantat zur Unterkieferrekonstruktion war. An zweiter Stelle folgte dort mit 14,5 % das Beckenkammtransplantat (Brown et al. 2017). Beckenkammtransplantate sind in unserer Kohorte etwas unterrepräsentiert. Dies muss insbesondere bei der Vergleichbarkeit von Einflussfaktoren bedacht werden, die sich signifikant zwischen den Transplantatarten unterscheiden wie der Operationsdauer, der Defektart nach der HCL-Klassifikation oder der Anzahl der Segmente.

Die Anzahl der Osteotomien unterschied sich signifikant zwischen Transplantatarten ($p = 0,003$), da insbesondere Beckenkammtransplantate nicht weiter osteotomiert wurden. Die

Fibula hatte in dieser Kohorte, wie auch in der Literatur, die höchste Anzahl an Osteotomien (Brown et al. 2017).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass im Vergleich zur Literatur die Anzahl der Beckenkammtransplantate leicht unterrepräsentiert und Osteoradionekrosen als Resektionsindikation überrepräsentiert waren. Ansonsten entsprach das untersuchte Patientenkollektiv weitestgehend einem durchschnittlichen Patientenkollektiv für mikrovaskuläre Transplantate zur Rekonstruktion des Unterkiefers. Dies erlaubt im Folgenden die Evaluation möglicher Einflussfaktoren für Transplantatversagen und Weichgewebs-, Knochen- oder Osteosynthesekomplikationen nach Unterkieferrekonstruktion mit CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten unter Berücksichtigung der individuellen Gegebenheiten der Kohorte.

8.2. Frühe Komplikationen

8.2.1. Anastomosenrevisionen und frühe Transplantatverluste

Anastomosenrevisionen auf Grund von arteriellen oder venösen Thrombosen waren bei sieben Patienten notwendig, das entsprach 10,9 % der Kohorte. In der Literatur finden sich Werte zwischen 7,9 - 11,3 % (Pohlenz et al. 2007b; Pohlenz et al. 2012; Zhang et al. 2015; Eckardt et al. 2007; Ritschl et al. 2021). Frühe Transplantatverluste wurden definiert als Auftreten noch im Rahmen des initialen stationären Aufenthalts. Dies wurde bei vier Patienten (6,3 %) beobachtet. Bei allen Transplantatverlusten war zuvor eine Thrombose aufgetreten und eine Anastomosenrevision versucht worden. Alle Patienten erhielten nach dem frühen Transplantatverlust ein zweites Transplantat an gleicher Stelle und wurden mit diesem in die Auswertung später Komplikationen einbezogen. In der Literatur war nur eine Studie zu finden, die frühe Transplantatverluste explizit beurteilten und bei 3,5 % der Patienten einen Transplantatverlust innerhalb der ersten 30 Tage beobachtete (Ritschl et al. 2021). In anderen Studien wurden frühe und späte Transplantatverluste entweder zusammengefasst, wie zum Beispiel in der Studie von Kim et al., die bei Miniplatten eine Verlustrate 26,9 % fand (Kim, Nam und Kim 2015) oder der genaue Zeitpunkt und die Einschlusskriterien für die Transplantatverluste wurden nicht genauer definiert.

Die Rate an notwendigen Anastomosenrevisionen der untersuchten Patienten lag im oberen Bereich der Werte der Literatur, was vermutlich mit der hohen Anzahl von Patienten mit Osteoradionekrose in dieser Kohorte erklärt werden kann, die mit 23,1 % deutlich häufiger

Anastomosenrevisionen benötigten als Patienten mit anderen Resektionsindikationen (7,8 %). Dies liegt vermutlich an den Langzeitfolgen einer Radiotherapie. Während der Radiotherapie reagiert das Gewebe zunächst mit der akuten Phase, in welcher es als früher Schaden zur Entzündungsreaktion kommt. Nach der Radiotherapie folgt Monate bis Jahre später die chronische Phase, in der Spätschäden wie Gefäßschädigungen, Fibrosierung und Atrophie des Gewebes auftreten können (Barnett et al. 2009). Dies führt zu einer schlechteren Qualität der Anschlussgefäße (Barnett et al. 2009). Das Argument der Spätfolgen ist ebenfalls die naheliegende Erklärung für den nicht-signifikanten Trend zu erhöhten Raten an Anastomosenrevisionen bei anamnestischen Radiotherapien im Vergleich zu adjuvanten Radio(chemo)therapien und zu Patienten ohne Radiotherapie. Bei Patienten mit anamnestischer Radiatio nur einer Halsseite sollte daher bei bestehender Indikation zur Unterkieferrekonstruktion die technische Möglichkeit eines Gefäßanschlusses auf der Gegenseite geprüft werden.

Bei der Art des Transplantats zeigte sich ein nicht-signifikanter Trend zu vermehrten Anastomosenrevisionen (33,3 % vs. 7,8 %) und frühen Transplantatverlusten (22,0 % vs. 3,9 %) bei Skapulatransplantaten im Vergleich zu Fibulatransplantaten. Fibulatransplantate sind die erste Wahl bei langstreckigen Defekten. Häufig wird ein Skapulatransplantat gewählt, wenn auf Grund von arteriosklerotischen Veränderungen im Bein eine Entnahme der Fibula nicht möglich ist, weil die A. circumflexa scapulae seltener arteriosklerotische Veränderungen zeigt (Ghassemi et al. 2016). Dies könnte bedeuten, dass die Kohorte verzerrt ist, weil vorgeschädigte Patienten häufiger Skapulatransplantate erhalten hatten und deshalb eine erhöhte Revisionsrate der Anastomosen notwendig wurde. Das Patientenkollektiv ist mit nur neun Skapulatransplantaten allerdings zu klein für zuverlässige Schlussfolgerungen.

Ein nicht-signifikanter Trend für frühe Transplantatverluste war bei Patienten mit Diabetes mellitus zu erkennen. 18,2 % der Diabetiker benötigten zunächst eine Anastomosenrevision und erlitten danach einen frühen Transplantatverlust. Die Anastomosenrevision war also bei keinem Diabetiker erfolgreich. Im Vergleich dazu benötigten fünf Nicht-Diabetiker eine Anastomosenrevision (9,4%) und nur zwei (3,8 %) erlitten einen frühen Transplantatverlust. Dies könnte mit der diabetischen Angiopathie zusammenhängen. Bei Diabetikern kommt es auf Grund von erhöhtem mikrovaskulärem Druck zu Endothelverletzungen und mikrovaskulärer Sklerosierung (Tooke 1995). Dies könnte ein Grund für die schlechtere Erfolgsrate der Anastomosenrevision und vermehrten Transplantatverluste sein.

Es gab keine weiteren patienten-, therapie- oder rekonstruktionsspezifischen Faktoren, die die Notwendigkeit einer Anastomosenrevision oder frühe Transplantatverluste erhöhten. Auch bei

Patienten mit Vorerkrankungen scheint die Durchblutung des Transplantats durch die mikrovaskuläre Anastomose also in der Regel ausreichend zu sein und es kommt nicht vermehrt zu Thrombosen.

8.3. Späte Komplikationen

8.3.1. Weichgewebsskomplikationen

8.3.1.1. Wundheilungsstörungen

Wundheilungsstörungen, wozu auch Infektionen und Fistelungen gezählt wurden, traten bei 43,8 % der Patienten im Durchschnitt 4,8 Monate postoperativ auf. Alter, Geschlecht und auch Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus oder vaskuläre Erkrankungen hatten bemerkenswerterweise keinen Einfluss auf das Auftreten von Wundheilungsstörungen. Die Durchblutung des Transplantats über die mikrovaskuläre Anastomose scheint also auch bei vorerkrankten Patienten ausreichend zu sein, um eine adäquate Wundheilung zu ermöglichen. Gleiches gilt für den Nikotinkonsum, welcher ebenfalls keine vermehrten Wundheilungsstörungen verursachte. Hier bleibt jedoch anzumerken, dass der Einflussfaktor Nikotinkonsum aufgrund unvollständiger Daten und einer Vergleichskohorte mit nur vier Nicht-Rauchern eine eingeschränkte Aussagekraft hat.

Ein höheres Risiko für Wundheilungsstörungen zeigten Patienten mit einer anamnestischen Radiotherapie. Dies liegt vermutlich an den zuvor beschriebenen Langzeitfolgen einer Radiotherapie. Insbesondere Zeiträume von mehr als sechs Wochen zwischen einer Radiotherapie und der Operation haben in der Literatur einen signifikanten Effekt auf das vermehrte Auftreten von Wundheilungsstörungen gezeigt (Halle et al. 2009). Grund dafür ist die sich kontinuierlich reduzierende Durchblutung des Empfängerbetts nach einer Radiotherapie (Schultze-Mosgau et al. 2002). Der genaue Zeitpunkt der anamnestischen Radiotherapie in dieser Kohorte konnte nur bei acht Patienten (40 %) ermittelt werden und lag zwischen 1 - 17 Jahren.

Darüber hinaus schien auch eine adjuvante Radiochemotherapie zu deutlich mehr Wundheilungsstörungen zu führen als eine alleinige adjuvante Radiotherapie (64,3 % vs. 14,3 %, $p = 0,063$), welche ähnliche Werte zeigte wie Patienten ohne jegliche Radiotherapie (22,7 %). Dies lässt vermuten, dass die akute Entzündungsreaktion im Gewebe durch die Radiotherapie einen weniger schädlichen Einfluss auf Wundheilung hat als durch Chemotherapeutika. Chemotherapeutika beeinflussen nicht nur die metabolischen Prozesse und die Proliferation der Tumorzellen, sondern je nach Art auch andere Zellen wie z.B. Epithelzellen oder

Wachstumsfaktoren wie VEGF, die für die Wundheilung relevant sind (Payne et al. 2008; Singh, Young und McNaught 2017). Dieser Effekt ist vor allem bei der adjuvanten Radiochemotherapie nicht aber bei einer anamnestischen Radiochemotherapie relevant, weil die Wundheilung auf Grund der Halbwertszeit der Medikamente schon nach wenigen Wochen nicht mehr durch Chemotherapeutika beeinflusst wird (Stiernberg, Williams und Hokanson 1986; Payne et al. 2008).

In der Literatur konnten keine Studien gefunden werden, die den Effekt einer alleinigen Radiotherapie mit einer kombinierten Radiochemotherapie auf Wundheilungsstörungen verglichen. Es finden sich jedoch mehrere Studien, die den Effekt einer adjuvanten Radiotherapie auf eine gestörte Wundheilung beschreiben (Haubner et al. 2012; Gieringer, Gosepath und Naim 2011). Anders als für diese therapiespezifischen Faktoren konnten für rekonstruktionsspezifische Faktoren keine signifikanten Einflussfaktoren auf Wundheilungsstörungen ausgemacht werden.

Der Vergleich der Raten an Wundheilungsstörungen dieser Arbeit mit der Literatur fällt schwer, da nur wenige Studien Wundheilungsstörungen beurteilten und die Definition stark variierte. Shaw et al. beschrieben in einer Studie zwischen den Jahren 1993 - 2001 mit 143 Patienten Infektionen bei 14 % der Patienten mit Miniplatten und bei 16 % der Patienten mit Rekonstruktionsplatten. 4 % der Patienten wurden bei Shaw et al. auf Grund einer Osteoradionekrose mit einem mikrovaskulären Transplantat versorgt (Shaw et al. 2004). In der Studie von Rendenbach et al. zeigten 35,1 % der Patienten mit CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten und 33,0 % der Patienten mit konventionellen Rekonstruktionsplatten eine Wundheilungsstörung, wozu auch Infektionen gezählt wurden. Diese Studie schloss 14 % Patienten mit Osteoradionekrosen ein (Rendenbach et al. 2019a). Die hohe Schwankungsbreite der Werte in der Literatur zeigen, dass die Vergleichbarkeit der erhobenen Daten schwierig ist. Mit 43,8 % Wundheilungsstörungen entsprechen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit vergleichsweise hohen Raten. Ein Einfluss der CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten als Ursache hierfür lässt sich zwar nicht mit Sicherheit ausschließen, beachtet man aber die hohe Anzahl an Osteoradionekrose Patienten dieser Studie (20,3 %), das damit einhergehende erhöhte Risiko auf Grund der anamnestischen Bestrahlung und die in vorherigen Studien nur geringfügigen Unterschiede zwischen Plattenarten, scheinen CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten nicht zwangsläufig für erhöhte Raten an Wundheilungsstörungen ursächlich zu sein.

8.3.1.2. freiliegendes Osteosynthesematerial

Als weitere Weichteilkomplikation wurden freiliegende Osteosyntheseplatten in der untersuchten Kohorte bei 26,6 % der Patienten nachgewiesen. Bei der Analyse aller patienten-, rekonstruktions- oder therapiespezifischen Faktoren konnten keine unabhängigen Einflussfaktoren für ein erhöhtes Risiko an freiliegendem Osteosynthesematerial festgestellt werden. Ein nicht-signifikanter Trend zu erhöhten Raten war bei Patienten mit adjuvanter Radiochemotherapie erkennbar, die mit 50,0 % häufiger freiliegendes Osteosynthesematerial aufwiesen als Patienten mit adjuvanter Radiotherapie (14,3 %), anamnestischer Radiotherapie (20,0 %) oder ohne Radiotherapie (22,7 %). Radiotherapeutisch behandelte Patienten haben auch gemäß Literatur ein höheres Risiko, freiliegende Osteosyntheseplatten im Verlauf zu entwickeln (Robey et al. 2008). Die meisten Studien definieren den Zeitpunkt der Radiotherapie aber nicht näher. Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass insbesondere die Kombination aus Radiotherapie und Chemotherapeutika freiliegende Osteosyntheseplatten begünstigen. Um diesen Trend zu bestätigen, müssten größer angelegte, prospektive Untersuchungen erfolgen, die auch Lokalisation und Dosis der Radio- und Chemotherapie untersuchen, sowie intra- und extraorale Hautinseln bei den jeweiligen Transplantaten in die Evaluation einbeziehen.

Des Weiteren war ein nicht-signifikanter Trend zu erhöhten Raten freiliegender Platten bei Defekten, die das zentrale Segment miteinschlossen (32,6 %) im Vergleich zu ausschließlich lateralen Defekten (15,8 %) erkennbar. Auch Fibulatransplantate (31,4 %) waren häufiger betroffen als andere Transplantatarten (7,7 %). Transplantate mit drei Segmenten zeigten ebenfalls häufiger (38,1 %) freiliegendes Osteosynthesematerials als zweisegmentige (20,0 %) oder einsegmentige (16,7 %) Rekonstruktionen, was verdeutlicht, dass komplexere Eingriffe eher mit freiliegendem Osteosynthesematerial im Verlauf verbunden sind. Diese genannten Risikofaktoren stellen jedoch keine unabhängigen Prädiktoren für freiliegendes Osteosynthesematerial dar.

Fibulatransplantate werden auf Grund ihrer Länge und guten Osteotomierbarkeit öfter genutzt, wenn auch das zentrale Segment ersetzt werden muss, sodass diese Transplantate bei umfangreicheren Rekonstruktionen häufig gewählt werden. Um die Form des Unterkiefers gut nachzubilden, muss das Transplantat zentral meist osteotomiert werden, wofür das Fibulatransplantat besonders gut geeignet ist. Die Schwierigkeit beim Decken des zentralen Segments liegt in den horizontalen Winkeln, die im anterioren Bereich nachgebildet werden müssen, um die Unterkieferform wiederherzustellen. In diesem Bereich könnte ein erhöhter lokaler Druck auf das Gewebe durch die Osteosyntheseplatte wirken und langfristig zur Freilegung der Platte führen (Rendenbach et al. 2019a). Rendenbach et al. empfahlen deshalb eine leichte Retrognathie der

Neomandibula und die Entnahme des Knochentransplantats mit einer Hautinsel, um den Druck zu reduzieren. Ein gezieltes Abrunden des Knochens im Bereich der Osteotomiespalten kann den Druck möglicherweise noch weiter verringern (Rendenbach et al. 2019a). Es ist zu vermuten, dass besonders CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten eine derartige individuelle Planung im Gegensatz zu konventionellen Plattentypen leichter ermöglichen und somit die genannten Probleme zum Beispiel durch eine gezielte kaudale Platzierung der Osteosyntheseplatte eher reduzieren. Jedoch muss nicht nur das intra- und postoperative Weichteilmanagement bedacht werden, sondern immer auch die Möglichkeit der dentalen Rehabilitation des Patienten durch Implantate. Das Weichteilmanagement bei der Implantation wird durch eine vorherige oder gleichzeitige Plattenentfernung vereinfacht (Kreutzer et al. 2021). In diesem Zusammenhang könnten Miniplatten vorteilhaft sein, da hierdurch die Möglichkeit besteht nur einzelne Miniplatten, die für die Implantation hinderlich sind, zu entfernen, bei gleichzeitigem Belassen der sonstigen Platten. Dies ist außerdem bei Miniplatten im Gegensatz zu Rekonstruktionsplatten auch durch einen weniger traumatischen intraoralen Zugang möglich (Kreutzer et al. 2021). Die Literatur ergab für freiliegendes Osteosynthesematerial bei verschiedene Plattenarten ein sehr inhomogenes Bild. Die Rate bei konventionellen Rekonstruktionsplatten lag zwischen 8 - 37,5 % und bei Miniplatten zwischen 6 - 34,6 % (Kim, Nam und Kim 2015; Robey et al. 2008; Shaw et al. 2004; Wei et al. 2003). Keine der Studien zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Miniplatten und konventionellen Rekonstruktionsplatten. Soweit bekannt, gibt es nur zwei Studien, die zusätzlich auch CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten mit konventionellen Rekonstruktionsplatten verglichen. In der Studie von Rendenbach et al. aus dem Jahr 2019 lagen zwar 29,7 % der CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten und 18,7 % der konventionellen Rekonstruktionsplatten im Verlauf partiell frei, aber der Unterschied war nicht signifikant (Rendenbach et al. 2019a). In der Studie von Ritschl et al. zeigten 6,3 % der Patienten mit konventionellen Rekonstruktionsplatten und 3,8 % der Patienten mit CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten freiliegendes Osteosynthesematerial (Ritschl et al. 2021). Die Ergebnisse der hier untersuchten Patienten mit CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten reihten sich mit 25,0 % in die Ergebnisse für konventionelle Rekonstruktionsplatten in der Literatur ein. Verglichen mit anderen Osteosynthesematerialien scheint die größere Dimensionierung der CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten in Höhe und Dicke zwar nicht zu einer signifikant häufigeren Freilegung der Osteosyntheseplatten zu führen, jedoch tragen sie wohl trotz individueller Planung auch nicht zu einer Reduzierung dieser Komplikation bei.

8.3.1.3. Zusammenfassung Weichgewebekomplikationen

Zusammenfassend scheint insbesondere die adjuvante Radiochemotherapie zu vermehrten freiliegenden Platten zu führen und die adjuvante Radiochemotherapie und anamnestiche Radiotherapie scheint das Risiko für Wundheilungsstörungen zu erhöhen. Bemerkenswerterweise hatten Vorerkrankungen wie zum Beispiel Diabetes mellitus keine signifikanten Auswirkungen auf Wundheilungsstörungen. Rekonstruktionsspezifische Faktoren und auch die Anwendung von CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten scheinen insgesamt keinen signifikanten Einfluss auf die Rate an Weichgewebekomplikationen zu haben. Insbesondere erhöhen oder verringern CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten die Rate freiliegender Osteosyntheseplatten nicht über die in der Literatur gefundenen Werte für Miniplatten und konventionelle Rekonstruktionsplatten hinaus.

8.3.2. Knochenkomplkationen

8.3.2.1. Verknöcherung

Aus der Frakturheilung beim Röhrenknochen ist bekannt, dass zwischen den Knochensegmenten in den ersten 4 - 6 Wochen eine Kollagenmatrix und ein weicher Kallus gebildet wird. Bis zur abschließenden Kallushärtung vergehen 3 - 6 Monate (Kalfas 2001). Ist die Verknöcherung auch nach 6 Monaten noch nicht abgeschlossen, spricht man von einer Pseudarthrose (Gómez-Barrena et al. 2015). Man unterscheidet hypertrophe und atrophe Pseudarthrosen. Hypertrophe Pseudarthrosen zeigen eine gute Kallusformation, aber unzureichende Verknöcherung. Grund dafür ist eine instabile Fixierung durch die Osteosyntheseplatten mit zu viel Bewegungsfreiheit (Gómez-Barrena et al. 2015). Für die Knochenheilung ist ein geringer Grad an interfragmentärer Beweglichkeit und Dehnung des Gewebes zwar wichtig (Claes 2017). Dies gilt jedoch nur für axiale Belastungen und nicht für Scherkräfte (Augat et al. 2003). Die Verwendung eines stabileren Osteosynthesematerials ist bei hypertrophen Pseudarthrosen als Therapie meist ausreichend (Gómez-Barrena et al. 2015). Eine atrophe Pseudarthrose liegt vor, wenn die Kallusformation beeinträchtigt ist und biologische oder mechanische Faktoren die Knochenheilung verhindern. Biologische Faktoren können u.a. Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus oder Nikotinkonsum, unzureichende vaskuläre Versorgung, Schäden des Periosts oder Infektionen sein (Bishop et al. 2012). Mechanische Faktoren wie eine zu steife Fixierung der Segmente oder zu große interfragmentäre Spalten können ebenfalls zu einer atropen Pseudarthrose führen (Gómez-Barrena et al. 2015). Zur Vermeidung einer atropen Pseudarthrose ist es also wichtig,

dass die Osteosynthese nicht zu rigide ist. Sowohl konventionelle als auch individuell-gefertigte CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten haben eine höhere primäre mechanische Integrität als Miniplatten und die Steifigkeit ist bei CAD/CAM gefertigten Rekonstruktionsplatten am höchsten (Rendenbach et al. 2017). Die hohe Steifigkeit könnte auf Grund der resultierenden unzureichenden interfragmentären Beweglichkeit bei CAD/CAM Rekonstruktionsplatten vermehrt zu atrophen Pseudarthrosen führen (Steffen et al. 2020). Während beim Röhrenknochen ein Bereich optimaler Belastungsamplituden für die Durchbauung des Segmentspalts bekannt ist (Claes et al. 1998), ist eine Übertragung dieser Kenntnisse auf den Unterkiefer aufgrund des komplexen Kauprozesses schwierig (Rendenbach et al. 2017).

Eine unzureichende ossäre Durchbauung wurde in dieser Arbeit bei insgesamt 51,9 % der Patienten festgestellt. Diese wurde weiter unterteilt in Pseudarthrosen (vollständig insuffiziente Verknöcherung), welche bei 36,5 % der Patienten auftraten und unvollständigen Verknöcherungen (weniger als 50 % knöcherner Kontakt im Röntgenbild), welche bei 32,7 % der Patienten festgestellt wurden. In diese Auswertung konnten aufgrund mangelnder Röntgenbilder nur 52 Patienten der Studie eingeschlossen werden.

Für Pseudarthrosen gilt, dass in dieser Arbeit als spezifische Faktoren lediglich Diabetes mellitus als Risikofaktor festgestellt werden konnte. Andere patienten-, therapie- oder rekonstruktionsspezifische Merkmale hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Ausbildung von Pseudarthrosen. Der Einfluss von Diabetes mellitus auf die ossäre Durchbauung kann durch die verschlechterte Wundheilung auf Grund von Angiopathien erklärt werden. In der Literatur finden sich allerdings auch Studien, die keinen Einfluss von Diabetes mellitus auf die Verknöcherung finden konnten (Akashi et al. 2015; Swendseid et al. 2020).

Bezüglich unvollständiger Verknöcherungen waren signifikante Einschränkungen generell bei radiotherapeutisch behandelten Patienten ($p = 0,017$) erkennbar. Das Risiko von Patienten ohne Radiotherapie war um 85,9 % geringer als das von Patienten mit anamnestischer oder adjuvanter Radio(chemo)therapie. Der Zeitpunkt der Radiotherapie hatte hingegen keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,180$). Je nach Zeitpunkt der Radiotherapie kann diese durch die resultierende verminderte Zellproliferation und akute Vaskulitis direkt die initiale Kallusbildung oder die Kallushärtung stören (Kalfas 2001). Dies ist auch eine mögliche Erklärung für die höheren Raten unzureichender Verknöcherung bei Patienten mit einem pT4 Stadium, da diese deutlich häufiger eine adjuvante Radiotherapie erhielten als Patienten mit Tumoren der pT1-3 Stadien. Aber auch Langzeitfolgen einer Radiotherapie scheinen die Knochenheilung signifikant zu stören. Passend hierzu zeigte sich ein nicht-signifikanter Trend einer schlechteren Ossifikation bei

Patienten, die auf Grund einer Osteoradionekrose behandelt wurden. Dies könnte einerseits durch die schwierige präoperative Bestimmung der Resektionsränder mittels CT oder DVT erklärt werden, da bei zu knapp gewählten Resektionsrändern das Transplantat mit vorgeschädigtem Knochen mit schlechter Heilungskapazität in Kontakt kommt (Danielsson et al. 2020). Die Problematik könnte jedoch andererseits auch lediglich eine Spätfolge der präoperativen Radiotherapie, in Form von Gefäßschäden und Fibrosierung sein, welche die Durchblutung und Heilungskapazität ebenfalls reduzieren. Tierversuche zeigen schon einen Monat nach der Radiotherapie eine deutliche Reduktion der Gefäßdicke (Deshpande et al. 2014). Für die regelhafte Knochenheilung ist jedoch eine gute Durchblutung und Angiogenese notwendig (Donneys et al. 2013). In der genaueren Analyse der 20 Patienten mit präoperativer Radiotherapie war erkennbar, dass zwölf dieser Patienten später auf Grund einer Osteoradionekrose ein mikrovaskuläres Transplantat erhielten und acht Patienten auf Grund eines malignen Tumors. Von den zwölf Patienten mit Osteoradionekrose entwickelten sechs Patienten eine Pseudarthrose (50 %), wohingegen von den acht Patienten mit malignen Tumoren nur ein Patient (12,5 %) eine Pseudarthrose entwickelte. Diese Diskrepanz könnte ein Hinweis auf zu knapp gewählte Resektionsränder bei Patienten mit Unterkieferresektionen aufgrund von Osteoradionekrosen sein. Es muss allerdings bedacht werden, dass bei den Patienten mit anamnestischer Radiotherapie nicht nachvollzogen werden konnte, ob der Unterkiefer im unmittelbaren Strahlentzenrum lag. Größer angelegte, multizentrische und prospektive Studien müssen für eine abschließende Beurteilung von möglicherweise zu sparsamen Resektionsausmaßen bei der Rekonstruktion von Osteoradionekrosen erfolgen.

Interessanterweise zeigte sich nur bei einem Patienten mit der Operationsindikation AR-ONJ eine unzureichende Verknöcherung (25,0 %). Auch in anderen Studien konnte eine ausreichende Verknöcherung der Transplantatsegmente bei AR-ONJ festgestellt werden (Seth et al. 2010; Nocini et al. 2009; Mücke et al. 2016). Dies könnte zum einen daran liegen, dass AR-ONJ Patienten keine Radiotherapie erhalten (Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen 2017), zum anderen könnten aber auch die Bisphosphonate selber die Knochenheilung positiv beeinflussen (McDonald et al. 2008; Hegde et al. 2016).

Transplantate aus der Fibula (30,2 %) zeigten in dieser Arbeit weniger unzureichend ossäre Durchbauung (Pseudarthrosen oder unvollständige Verknöcherungen zusammengefasst) als Becken- (50,0 %) oder Skapulatransplantate (71,4 %). Auch in der Literatur finden sich bei Skapulatransplantaten hohe Werte unzureichender Verknöcherung (Brown et al. 2017; Mitsimponas et al. 2014). Die vorgegebene Form und geringere Osteotomiebarkeit könnte bei

Skapulatransplantaten für eine ungenauere Einpassung und deshalb schlechtere Einheilung verantwortlich sein (Mitsimponas et al. 2014). Auch die Verwendung von CAD/CAM geplanten Sägeschablonen ist bei Skapulatransplantaten erschwert, weil die Schablone nicht direkt auf den Knochen gesetzt werden kann, sondern dazwischenliegender Muskel die Präzision verringert. Bei gut passenden Transplantaten mit interfragmentären Spalten unter 1,0 mm kann der Knochen ohne vorherige Kallusbildung primär heilen (Marsell und Einhorn 2011). Je größer aber der Segmentspalt ist, desto höher ist das Risiko für eine schlechtere Verknöcherung und die Bildung von Pseudarthrosen (Hashemi et al. 2020). Es ist zu erwarten, dass besonders kompliziertere Rekonstruktionen durch eine CAD/CAM-Planung besser versorgt werden können, was durch die Ergebnisse dieser Arbeit untermauert wird. Sowohl für einsegmentige als auch für zwei- und dreisegmentige Transplantate lagen die Werte der insuffizienten Verknöcherungen bei ungefähr 50 %. Es zeigte sich also trotz der komplexeren Anatomie und höheren Anzahl an Osteotomiestellen der dreisegmentigen Transplantate keine schlechtere ossäre Durchbauung. Die CAD/CAM Planung und die CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten könnten also ein positiver Faktor für die gleichbleibenden Verknöcherungsraten bei komplexeren, mehrsegmentigen Rekonstruktionsfällen sein.

Werte in der Literatur umfassen eine große Spannweite für insuffiziente ossäre Konsolidierungen. Unzureichende Verknöcherungen bei Rekonstruktionsplatten werden zwischen 6 - 45,9 % angegeben (Robey et al. 2008; Mitsimponas et al. 2014; Virgin et al. 2010; Rendenbach et al. 2019a). Problematisch in Bezug auf die Vergleichbarkeit sind hier insbesondere die sich unterscheidenden Studiendesigns. Zum Teil schließen die genannten Studien nur eine Transplantart ein, zum Teil erfolgt keine Angabe über die Wahl der Osteosyntheseplatten oder die Art der Bildgebung zur Auswertung der ossären Durchbauung. Diese Faktoren sind allerdings von hoher Relevanz, da beispielsweise Skapulatransplantate in der Literatur mit höheren Komplikationsraten assoziiert wurden als Fibula- oder Beckenkammtransplantate (Brown et al. 2017). Auch die Bedeutung von dreidimensionaler Bildgebung für die Untersuchung der Verknöcherung wurde in der Studie von Akashi et al. aus dem Jahr 2015 hervorgehoben. In dieser Studie wurde mit dreidimensionalen Aufnahmen bei 20 % der Patienten eine unzureichende Verknöcherung nachgewiesen (Akashi et al. 2015). Da jedoch auch die Studie von Akashi et al. lediglich Fibulatransplantate und Patienten mit malignen Tumoren untersuchte, ist auch hier die Vergleichbarkeit zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit erschwert, in welcher verschiedene Transplantatarten und Operationsindikationen eingeschlossen wurden.

Lediglich die Studie von Rendenbach et al. aus dem Jahr 2019 zum Vergleich von CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten mit konventionellen Rekonstruktionsplatten ähnelte im Design der vorliegenden Arbeit so weit, dass ein Vergleich vertretbar erscheint. Unzureichende Verknöcherungen waren bei 45,9 % der Patienten mit CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten und bei 33,0 % der Patienten mit konventionellen Rekonstruktionsplatten zu finden (Rendenbach et al. 2019a). Diese Größenordnung ähnelt der Rate von 51,9 % in der hier untersuchten Kohorte.

Die verbleibende Diskrepanz zu den Ergebnissen von Rendenbach et al. könnten durch Limitationen dieser Arbeit erklärt werden. Zum einen waren nicht bei allen Patienten dreidimensionale Bilder in Form von DVTs verfügbar, sodass teilweise lediglich eine zweidimensionale Bildgebung in Form eines OPGs herangezogen werden konnte. Die CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten erschweren die Auswertung zweidimensionaler Röntgenbilder im Vergleich zu kleineren Rekonstruktionsplatten oder Miniplatten aufgrund der teils ausgeprägten Artefaktbildung und großflächiger Überlagerung des Segmentspalts. Zudem wurde die Auswertung nur von der Autorin durchgeführt und unterlag somit einer subjektiven Einschätzung ohne Quantifizierung. Trotzdem scheint die Häufigkeit von Pseudarthrosen und teilweisen Verknöcherungen in der untersuchten Kohorte höher als die Werte andere Studien zu sein, insbesondere auch beim Vergleich mit Miniplatten. Für diese werden in der Literatur Angaben zwischen 14 - 15,4 % gemacht (Kim, Nam und Kim 2015; Robey et al. 2008).

Ein Zusammenhang zwischen der Entstehung von mangelhafter ossärer Durchbauung und den CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten kann nicht ausgeschlossen werden. Für erhöhte ossäre Komplikationsraten bei CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten könnte entweder die besonders große Kontaktfläche zum Transplantat ursächlich sein, was die Durchblutung über das Periost reduziert und die Knochenheilung beeinträchtigt (Tsukada et al. 2013). Andererseits könnte die Steifigkeit der Platten die intrafragmentäre Beweglichkeit so weit einschränken, dass keine ausreichende Verknöcherung erfolgt (Steffen et al. 2020). Die Ergebnisse legen jedoch auch nahe, dass die intraoperative Unterstützung durch CAD/CAM-Planung in Form von Sägeschablonen eine noch schlechtere ossäre Durchbauung bei komplexere Rekonstruktionsmuster verhindert. Es sind weitere Studien erforderlich, welche den optimalen Bereich von Segmentspaltbewegungen und damit einhergehend das optimale Osteosynthesematerial im Unterkiefer untersuchen. Zusätzlich sollten Studiendesigns für die Bestimmung der Knochendichtemessung im interfragmentären Spalt entwickelt werden, um quantifizierbare Daten der Verknöcherung zu erhalten.

8.3.2.2. Osteonekrosen

Die Prävalenz der postoperativen Osteonekrosen lag mit sechs Patienten bei 9,4 %.

Eine adjuvante Radio- und Chemotherapie kann den Einheilungs- und Umbauprozess des Knochens stören und durch die Entzündungsreaktion und Gefäßschäden letztendlich eine Osteonekrose verursachen. In der untersuchten Kohorte waren alle postoperativen Osteonekrosen bei Patienten mit einer adjuvanten Radiochemotherapie zu finden. Patienten mit einer anamnestischen Radiotherapie oder einer alleinigen Radiotherapie waren nicht betroffen. Die Literatur zeigt keine eindeutigen Ergebnisse. Es gibt Studien, die kein erhöhtes Risiko für Osteonekrosen durch die Kombination einer Radiotherapie mit einer Chemotherapie finden konnten (Glanzmann und Grätz 1995) und gegenteilige Studien (Lai et al. 2017). Neben den negativen Auswirkungen der Radio- und Chemotherapie, kann jedoch auch das Osteosynthesematerial selbst die Durchblutung und damit Ernährung des Knochens beeinflussen. Bikortikale Schrauben oder das Periost komprimierende Osteosyntheseplatten könnten die Blutzufuhr so sehr beeinträchtigen, dass es zu Knochennekrosen kommt (Cronier et al. 2010; Tsukada et al. 2013). Robey et al. beschrieben Osteonekrosen bei 38 % der Rekonstruktionsplatten und nur bei 5 % der Miniplatten (Robey et al. 2008). Die Arbeitsgruppe diskutierte, dass es auf Grund der Steifigkeit und fehlenden Belastung des Knochens zu Inaktivitätsatrophie und Knochenschwächung komme könnte, in deren Folge Osteonekrosen leichter entstehen könnten (Robey et al. 2008; Kennady et al. 1989). Wei et al. untersuchten nur Rekonstruktionsplatten und beschrieben bei 5 % der Patienten Osteonekrosen (Wei et al. 2003). Kim et al. beschrieben 2015 eine Prävalenz von 26,9 % von Osteonekrosen bei Patienten, die Miniplatten erhalten hatten (Kim, Nam und Kim 2015). In keiner der verfügbaren Studien, die CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten untersuchten, erfolgte eine explizite Analyse von postoperativen Osteonekrosen. Somit wurden im Rahmen dieser Arbeit erstmalig Daten zu Osteonekrosen bei CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten für Unterkieferrekonstruktionen erhoben. Die Rate der postoperativen Knochennekrosen im Rahmen dieser Arbeit ist mit 9,4 % verglichen zur Literatur gering. Bei der Verwendung von monokortikalen Schrauben und winkelstabilen Platten im Transplantat, wie in dem untersuchten Patientenkollektiv durchgeführt, wird die Blutzufuhr des Knochens also durch die Osteosyntheseplatte nicht so weit eingeschränkt, dass es zur Knochennekrose kommt. Außerdem konnten die Vermutung der Inaktivitätsatrophie bei Platten mit hoher Steifigkeit und die hohen Werte von Robey et al. nicht bestätigt werden.

8.3.2.3. Zusammenfassung Knochenkomplikationen

Zusammenfassend stellen vor allem die Radiotherapie und die Operationsindikation Osteoradionekrose Risikofaktoren für ossäre Komplikationen dar. Ebenso muss bei Patienten mit Diabetes mellitus, welche eine CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten erhalten haben, vor einer eventuellen Materialentfernung besonders auf eine ausreichende Verknöcherung geachtet werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass bei Patienten mit Osteoradionekrosen besonders auf einen ausreichenden Resektionsabstand geachtet werden muss. Auch die Transplantart scheint einen Einfluss auf Knochenkomplikationen zu haben. Hierbei scheinen, wie auch in anderen Studien bereits gezeigt, Fibulatransplantate die sicherste Variante darzustellen. Auch wenn durch CAD/CAM-Planung und CAD/CAM-Herstellung der Rekonstruktionsplatten auch bei komplexen Rekonstruktionsfällen gleichbleibende Ergebnisse erreicht werden können, kann insgesamt ein negativer Einfluss des CAD/CAM-Osteosynthesematerials auf die Knochenkomplikationsrate nicht ausgeschlossen werden. Dies liegt insbesondere am möglichen Zusammenhang zwischen der Steifigkeit der CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten und einer unzureichenden Verknöcherung.

8.3.3. Osteosynthesekomplikationen

Eine Schraubenlockerung mit anschließender Plattenlockerung wurde lediglich bei einem Patienten (1,6 %) festgestellt, während zwei Patienten im postoperativen Verlauf einen Plattenfraktur (3,1 %) aufwiesen. Die Frakturen wurden 7 bzw. 8 Monate postoperativ diagnostiziert. Einer dieser Patienten hatte keine adjuvante Radiotherapie erhalten, seine Plattenfraktur war im Symphysenbereich in Regio 32 zu finden und wurde nach der Diagnose mittels partieller Reosteosynthese mit Miniplatten versorgt. Bis auf diese Komplikation zeigten sich keine weiteren Probleme im postoperativen Verlauf und eine Verknöcherung der Segmentspalte nach der Reosteosynthese. Der andere Patient hatte vor dem Auftreten der Fraktur eine adjuvante Radiochemotherapie erhalten. Bei diesem Patienten zeigte sich die Plattenfraktur im Prämolarenbereich in Regio 44 und es erfolgte eine Reosteosynthese mittels Miniplatten. Dieser Patient zeigte im weiteren Verlauf zudem Wundheilungsstörungen, eine Plattenexposition und einen vollständigen Transplantatverlust auf Grund einer Osteoradionekrose gefolgt von einer erneuten Fibulatransplantation. Bei dem dritten Patienten kam lediglich eine Schraubenlockerung mit konsekutiver Plattenlockerung vor. Dieser hatte ebenfalls eine adjuvante Radiochemotherapie erhalten und zusätzlich eine Fistelung entwickelt. Nach der Entfernung des Osteosynthesematerials wurde eine Reosteosynthese mit Miniplatten vorgenommen. Im weiteren Verlauf

kam es zu einer Osteonekrose, einem Transplantatverlust und erneuten Transplantation einer Fibula.

Frakturen des Osteosynthesematerials resultieren aus der sich wiederholenden Belastung des Unterkiefers beim Kauen und der komplexen Form der Mandibula. Außerdem ist bei der Materialstärke eine Gratwanderung bezüglich ausreichender Stabilität und geringer Gewebeerregung notwendig (Martola et al. 2007). Ermüdungsbrüche sind eine Folge von mechanischer Belastung, die sich auf einzelne Bereiche konzentriert. Meistens kommen die Frakturen in den ersten 6 - 9 Monaten postoperativ vor, gehen von der inneren Krümmung der Osteosynthesplatte aus und ereignen sich häufiger bei Resektionsformen, die den Kieferwinkel umfassen (Gutwald, Jaeger und Lambers 2017). Durch die CAD/CAM-Planung der Rekonstruktionsplatten können die bekannten biomechanischen Schwachstellen der Platten z.B. durch gezielte Verstärkung einzelner Bereiche reduziert werden und so das Frakturrisiko senken (Gutwald, Jaeger und Lambers 2017). Kim et al. fanden Plattenlockerungen bei Miniplatten bei 34,6 % und Plattenfrakturen bei 7,7 % der Patienten (Kim, Nam und Kim 2015). Robey et al. fanden bei 5 % der Miniplatten Plattenfrakturen und keine bei Rekonstruktionsplatten (Robey et al. 2008). Wilde et al. berichteten bei einem von 30 Patienten (3,3 %) mit CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten von einer Plattenlockerung. Dies war der einzige Patient, der Non-locking Schrauben erhalten hatte (Wilde et al. 2015). Tarsitano et al. konnte bei der Untersuchung von 18 Patienten mit CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten keine Plattenlockerungen oder -frakturen feststellen (Tarsitano et al. 2015). Rendenbach et al. fanden beim Vergleich von konventionellen Rekonstruktionsplatten mit CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten 6,6 % bzw. 8,8 % Osteosynthesekomplikationen, in Form von Lockerungen und Frakturen (Rendenbach et al. 2019a). Ritschl et al. fanden bei 3,2 % der konventionellen und 7,7 % der CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten Schraubenlockerungen und bei 4,8 % der konventionellen und 15,4 % der CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten Plattenfrakturen (Ritschl et al. 2021).

Die Ergebnisse dieser Arbeit liegen im Bereich niedriger Prävalenzen der Literatur. Es konnten keine Einflussfaktoren identifiziert werden, die die Stabilität der Osteosynthese beeinflussen. In dieser Arbeit, wie auch in der Literatur, scheint die Primärstabilität der CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten ausreichend zu sein, um postoperativen Belastungen Stand zu halten (Rendenbach et al. 2019b). Zwei der drei Komplikationen in dieser Arbeit kamen bei Patienten vor, die auch Weichgewebs- und Knochenkomplikationen aufwiesen. Insbesondere ausbleibende Verknöcherung dürfte eine langfristige Überbeanspruchung auch von CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten zur Folge haben, welche in dem verwendeten Design mit 2,0 mm Dicke

für eine langfristige lasttragende Funktion nicht geeignet sind. Trotzdem hielt die Mehrheit der CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten auch diesen Anforderungen stand und nur bei zwei dieser Patienten kam es zur Lockerung oder zum Bruch.

8.3.4. Späte Transplantatverluste

Späte Transplantatverluste wurden bei vier Patienten (6,3 %) festgestellt. Die Diagnosen erfolgten 5, 7, 21 und 22 Monate nach der Transplantation. Alle vier Patienten hatten eine oder mehrere Weichgewebskomplikation wie Wundheilungsstörungen oder freiliegendes Osteosynthesematerial und Knochenkompliation wie Pseudarthrosen und Osteoradionekrosen. Es gab keine signifikanten Prädiktoren für späte Transplantatverluste.

In der Analyse der Osteosynthesematerialien fanden sich in der Untersuchung von Robey et al. beim Vergleich von Miniplatten (10,4 %) zu Rekonstruktionsplatten (16,1 %) erhöhte Raten an Transplantatverlusten bei Rekonstruktionsplatten. Diese Unterschiede waren allerdings nicht signifikant. Offenbar reduzierten die erhöhte Schraubenlänge und der Knochenkontakt bei den Rekonstruktionsplatten die Blutzufuhr des Knochens nicht auf ein kritisches Niveau (Robey et al. 2008). In einer groß angelegten Metaanalyse von Brown et al. wurde eine Transplantatverluste von 4 % bei mikrovaskulären Unterkieferrekonstruktionen angegeben (Brown et al. 2017). In dieser Studie wurden Rekonstruktionsmaterialien jedoch nicht unterschieden und auch reine Weichgewebstransplantate wurden eingeschlossen. Kim et al. fanden in einer Studie, die frühe und späte Transplantatverluste einschloss, für Miniplatten eine Verlustrate von 26,9 % (Kim, Nam und Kim 2015). Tarsitano et al. beschrieben bei der Untersuchung von 18 CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten keine Transplantatverluste (Tarsitano et al. 2014). Auch Wilde et al. beschrieben bei 30 untersuchten CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten nach einer Infektion einen teilweisen Transplantatverlust ohne weitere Angaben von Details (Wilde et al. 2015).

In vielen Studien bleibt unklar, wie Transplantatverluste definiert wurden. Außerdem ist eine Vergleichbarkeit wegen unterschiedlicher Rekonstruktionsmaterialien und untersuchten Transplantatarten schwierig. Eine Rate von 6,3 % späten Transplantatverlusten in der hier vorliegenden Kohorte befindet sich im Durchschnitt der vergleichbaren Studien. Die Raten an Transplantatverlusten scheint bei Patienten mit CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten nicht höher zu liegen als in anderen Studien und bei anderen Plattenarten.

8.4. Limitationen

Die Limitation dieser Arbeit liegt insbesondere in dem Fehlen einer Vergleichskohorte mit konventionellen Rekonstruktionsplatten oder Miniplatten. Dies liegt daran, dass die Charité in dem untersuchten Zeitraum regelhaft CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten verwendete, sodass eine Vergleichskohorte durch die kleine Fallzahl keine aussagekräftigen Ergebnisse geliefert hätte. Der Vergleich mit Werten aus der Literatur stellt immer einen Kompromiss dar auf Grund unterschiedlicher Einschlusskriterien und Studiendesigns.

Des Weiteren ergibt sich aus der Art der Untersuchung als explorative Studie, die viele Prognosekriterien untersucht, das Problem des multiplen Testens. Dieses Problem entsteht immer dann, wenn mehrere statistische Auswertungen durchgeführt werden. Die Fehlerwahrscheinlichkeit, also die Wahrscheinlichkeit, dass ein Wert fälschlicherweise unter dem Signifikanzniveau von 5 % liegt, erhöht sich mit jedem Test (Victor et al. 2011). Eine Anpassung des p-Werts erfolgte im Rahmen dieser Studie nicht, da sie lediglich als explorative Studie einen Überblick über die gewonnenen Daten darlegen sollte. Signifikante p-Werte und die getroffenen Schlussfolgerungen müssen auf Grund des Problems des multiplen Testens in jedem Fall durch fokussierte, prospektive Studien ergänzt werden.

9. Schlussfolgerung

CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten liefern mit anderen Osteosyntheseplatten vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf die Komplikationsraten nach Unterkieferrekonstruktionen mit freien, mikrovasculär-anastomosierten Knochentransplantaten.

Hohe Raten an Wundheilungsstörungen sind am ehesten auf den hohen Anteil an Patienten mit Osteoradionekrose als Indikation zurückzuführen und weniger als ein negativer Einfluss der CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten zu werten.

CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten scheinen zu relativ hohen Raten an Freilegung des Osteosynthesematerials zu führen, diese liegen aber nicht über den Werten für andere Osteosyntheseplatten in der Literatur. Interessanterweise konnte aus dem individuellen Design kein Vorteil in Bezug auf die Rate freiliegender Osteosyntheseplatten gezogen werden.

Die gesamte Kohorte zeigte im Vergleich zur Literatur hohe Prävalenzen von unzureichender ossärer Durchbauung. Es ist von einer hohen Präzision der Transplantatinsertion bei komplexen Rekonstruktionsmustern durch die CAD/CAM-Planung auszugehen. Aufgrund der dennoch häufig vorkommenden unzureichenden ossären Konsolidierungen ist ein Einfluss der besonders hohen Steifigkeit der CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten auf diesen Aspekt nicht auszuschließen. Weitere biomechanische Untersuchungen sind notwendig, um die optimale Balance aus interfragmentärer Beweglichkeit und Steifigkeit der Osteosyntheseplatten zu untersuchen. Außerdem sollten einheitliche Standards zur Messung der interfragmentären Verknöcherung etabliert werden.

Als positiver Aspekt der großen Dimensionierung der CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten ist die hohe Primärstabilität und somit verglichen zu anderen Plattentypen geringe Raten an Osteosynthesekomplikationen wie Plattenfrakturen auch bei Risikopatienten zu nennen.

Allgemein geben die vorliegenden Daten einen Hinweis darauf, dass Patienten mit Osteoradionekrose als Operationsindikation möglicherweise eine unzureichende Resektion erhielten, was sich in einer höheren Rate an Pseudarthrosen widerspiegelt. Dies sollte durch kontrollierte, prospektive Studien weitergehend untersucht werden.

Insgesamt konnten die CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten die Komplikationsraten nicht deutlich verbessern, sodass die Vorteile eher in allgemeinen Aspekten wie der vereinfachten Handhabung der Operation, der kürzeren Operationsdauer und des individuellen Designs der Rekonstruktionsplatte zu sehen sind als in einer Reduktion der Komplikationsraten.

10. Literaturverzeichnis

- Aarup-Kristensen, S., C. R. Hansen, L. Forner, C. Brink, J. G. Eriksen, and J. Johansen. 2019. 'Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume correlations', *Acta Oncol*, 58: 1373-77.
- Abou-Foul, A. K., and F. Borumandi. 2016. 'Anatomical variants of lower limb vasculature and implications for free fibula flap: Systematic review and critical analysis', *Microsurgery*, 36: 165-72.
- Akashi, M, K Hashikawa, Y Kakei, A Sakakibara, T Hasegawa, T Minamikawa, and T Komori. 2015. 'Sequential evaluation for bone union of transferred fibula flaps in reconstructed mandibles: panoramic X-ray versus computed tomography', *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 44: 942-47.
- Almeida, A., E. S. Andrade, J. C. Barbalho, A. Vajgel, and B. C. Vasconcelos. 2016. 'Recurrence rate following treatment for primary multicystic ameloblastoma: systematic review and meta-analysis', *Int J Oral Maxillofac Surg*, 45: 359-67.
- Antonoglou, G. N., and G. K. Sandor. 2015. 'Recurrence rates of intraosseous ameloblastomas of the jaws: a systematic review of conservative versus aggressive treatment approaches and meta-analysis of non-randomized studies', *J Craniomaxillofac Surg*, 43: 149-57.
- AO Trauma, Nicolas Homsy, Paulo Rodrigues, Gregorio Sánchez Aniceto, Beat Hammer, Scott Bartlett. 2021. 'Load bearing vs. load sharing', Accessed 05.05.2021. <https://surgeryreference.aofoundation.org/cmfbasic-technique/load-bearing-versus-load-sharing>.
- Augat, P., J. Burger, S. Schorlemmer, T. Henke, M. Peraus, and L. Claes. 2003. 'Shear movement at the fracture site delays healing in a diaphyseal fracture model', *J Orthop Res*, 21: 1011-7.
- Axhausen. 1908. 'Histologische Untersuchungen über Knochentransplantation am Menschen', *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, 91: 388-428.
- Bardenheuer, B. 1892. 'Resektion des Unterkiefers und Resektion des Oberkiefers', *Zbl Chir*, 19: 78.
- Barnett, Gillian C, Catherine ML West, Alison M Dunning, Rebecca M Elliott, Charlotte E Coles, Paul DP Pharoah, and Neil G Burnet. 2009. 'Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype', *Nature Reviews Cancer*, 9: 134-42.
- Bartnikowski, N., L. E. Claes, L. Koval, V. Glatt, R. Bindl, R. Steck, A. Ignatius, M. A. Schuetz, and D. R. Epari. 2017. 'Modulation of fixation stiffness from flexible to stiff in a rat model of bone healing', *Acta Orthop*, 88: 217-22.
- Berger, Alfred, and Robert Hierner. 2005. *Plastische Chirurgie: Kopf und Hals* (Springer-Verlag).
- Bishop, Julius A, Ariel A Palanca, Michael J Bellino, and David W Lowenberg. 2012. 'Assessment of compromised fracture healing', *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 20: 273-82.
- Bosc, R, B Hersant, R Carloni, J Niddam, J Bouhassira, H De Kermadec, E Bequignon, T Wojcik, M Julieron, and J-P Meningaud. 2017. 'Mandibular reconstruction after cancer: an in-house approach to manufacturing cutting guides', *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 46: 24-31.
- Bowerman, J. E., and B. Conroy. 1969. 'A universal kit in titanium for immediate replacement of the resected mandible', *Br J Oral Surg*, 6: 223-8.

- Boyd, J. B., P. J. Gullane, L. E. Rotstein, D. H. Brown, and J. C. Irish. 1993. 'Classification of mandibular defects', *Plast Reconstr Surg*, 92: 1266-75.
- Brown, J., F. Bekiroglu, and R. Shaw. 2010. 'Indications for the scapular flap in reconstructions of the head and neck', *Br J Oral Maxillofac Surg*, 48: 331-7.
- Brown, J. S., C. Barry, M. Ho, and R. Shaw. 2016. 'A new classification for mandibular defects after oncological resection', *Lancet Oncol*, 17: e23-30.
- Brown, J. S., D. Lowe, A. Kanatas, and A. Schache. 2017. 'Mandibular reconstruction with vascularised bone flaps: a systematic review over 25 years', *Br J Oral Maxillofac Surg*, 55: 113-26.
- Caparrotti, F., S. H. Huang, L. Lu, S. V. Bratman, J. Ringash, A. Bayley, J. Cho, M. Giuliani, J. Kim, J. Waldron, A. Hansen, L. Tong, W. Xu, B. O'Sullivan, R. Wood, D. Goldstein, and A. Hope. 2017. 'Osteoradionecrosis of the mandible in patients with oropharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy', *Cancer*, 123: 3691-700.
- Ciocca, Leonardo, Simona Mazzoni, Massimiliano Fantini, Franco Persiani, Claudio Marchetti, and Roberto Scotti. 2012. 'CAD/CAM guided secondary mandibular reconstruction of a discontinuity defect after ablative cancer surgery', *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 40: e511-e15.
- Claes, L. 2017. 'Mechanobiologie der Frakturheilung Teil 1', *Der Unfallchirurg*, 120: 14-22.
- Claes, Lutz, Peter Augat, Gebhard Suger, and Hans-Joachim Wilke. 1997. 'Influence of size and stability of the osteotomy gap on the success of fracture healing', *Journal of orthopaedic research*, 15: 577-84.
- Claes, Lutz E, Christa A Heigele, Cornelia Neidlinger-Wilke, Daniela Kaspar, Walter Seidl, Kristen J Margevicius, and Peter Augat. 1998. 'Effects of mechanical factors on the fracture healing process', *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 355: S132-S47.
- Cordeiro, P. G., J. J. Disa, D. A. Hidalgo, and Q. Y. Hu. 1999. 'Reconstruction of the mandible with osseous free flaps: a 10-year experience with 150 consecutive patients', *Plast Reconstr Surg*, 104: 1314-20.
- Cornelius, Carl-Peter, Wenko Smolka, Goetz A Giessler, Frank Wilde, and Florian A Probst. 2015. 'Patient-specific reconstruction plates are the missing link in computer-assisted mandibular reconstruction: a showcase for technical description', *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43: 624-29.
- Cronier, P., G. Pietu, C. Dujardin, N. Bigorre, F. Ducellier, and R. Gerard. 2010. 'The concept of locking plates', *Orthop Traumatol Surg Res*.
- Danielsson, D, C Gahm, Siamak Haghdost, E Munck-Wikland, and M Halle. 2020. 'Osteoradionecrosis, an increasing indication for microvascular head and neck reconstruction', *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 49: 1-6.
- Delanian, Sylvie, and Jean-Louis Lefaix. 2004. 'The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway', *Radiotherapy and oncology*, 73: 119-31.
- Deshpande, Sagar Satish, Alexis Donneys, Aaron Samuel Farberg, Catherine N Tchanque-Fossuo, Peter A Felice, and Steven Richard Buchman. 2014. 'Quantification and characterization of radiation-induced changes to mandibular vascularity using micro-computed tomography', *Annals of plastic surgery*, 72: 100.
- Donneys, Alexis, Daniela M Weiss, Sagar S Deshpande, Salman Ahsan, Catherine N Tchanque-Fossuo, Deniz Sarhaddi, Benjamin Levi, Steven A Goldstein, and Steven R Buchman. 2013. 'Localized deferoxamine injection augments vascularity and

- improves bony union in pathologic fracture healing after radiotherapy', *Bone*, 52: 318-25.
- Eckardt, A., A. Meyer, U. Laas, and J. E. Hausamen. 2007. 'Reconstruction of defects in the head and neck with free flaps: 20 years experience', *Br J Oral Maxillofac Surg*, 45: 11-5.
- Filli, L., R. Luechinger, T. Frauenfelder, S. Beck, R. Guggenberger, N. Farshad-Amacker, and G. Andreisek. 2015. 'Metal-induced artifacts in computed tomography and magnetic resonance imaging: comparison of a biodegradable magnesium alloy versus titanium and stainless steel controls', *Skeletal Radiol*, 44: 849-56.
- Friedrich, Reinhard E, Manuel Todorovic, Max Heiland, Hanna A Scheuer, and Andreas Kruell. 2012. 'Scattering effects of irradiation on surroundings calculated for a small dental implant', *Anticancer research*, 32: 2043-46.
- Fritzsche, Curt. 1901. 'Ueber Unterkieferprothesen und über einen neuen künstlichen Unterkiefer', *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, 61: 560-76.
- Fujiki, Masahide, Shimpei Miyamoto, Minoru Sakuraba, Shogo Nagamatsu, and Ryuichi Hayashi. 2013. 'A comparison of perioperative complications following transfer of fibular and scapular flaps for immediate mandibular reconstruction', *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 66: 372-75.
- Futran, N. D., M. L. Urken, D. Buchbinder, J. F. Moscoso, and H. F. Biller. 1995. 'Rigid fixation of vascularized bone grafts in mandibular reconstruction', *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 121: 70-6.
- Ganzer, Hugo -. 1943. *Die Kriegsverletzungen des Gesichts und Gesichtsschädels und die plastischen Operationen zum Ersatz der verlorengegangenen Weichteile und Knochen mit besonderer Berücksichtigung der Kieferverletzungen nach eigenen Erfahrungen* (Johann Ambrosius Barth).
- Ghassemi, A., D. Kohlen, T. Braunschweig, A. Modabber, A. Prescher, and L. Nanhekhan. 2016. 'Histopathological Differences of the Pedicle Artery in Commonly Used Free Flaps: The Influence of Age, Gender, and Side', *J Oral Maxillofac Surg*, 74: 836-43.
- Gieringer, Matthias, Jan Gosepath, and Ramin Naim. 2011. 'Radiotherapy and wound healing: principles, management and prospects', *Oncology reports*, 26: 299-307.
- Glanzmann, Ch, and KW Grätz. 1995. 'Radionecrosis of the mandibula: a retrospective analysis of the incidence and risk factors', *Radiotherapy and oncology*, 36: 94-100.
- Gómez-Barrena, Enrique, Philippe Rosset, Daniel Lozano, Julien Stanovici, Christian Ernthaller, and Florian Gerbhard. 2015. 'Bone fracture healing: cell therapy in delayed unions and nonunions', *Bone*, 70: 93-101.
- Graziani, Filippo, Paolo Vescovi, Giuseppina Campisi, Gianfranco Favia, Mario Gabriele, Giovanni Maria Gaeta, Stefano Gennai, Franco Goia, Mario Miccoli, and Franco Peluso. 2012. 'Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases', *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 70: 2501-07.
- Grohmann, I., S. Raith, M. Kesting, A. Rau, T. Mucke, B. Lethaus, F. Holzle, and T. Steiner. 2013. 'Experimental biomechanical study of the primary stability of different osteosynthesis systems for mandibular reconstruction with an iliac crest graft', *Br J Oral Maxillofac Surg*, 51: 942-7.
- Gutwald, Ralf, Raimund Jaeger, and Floor M Lambers. 2017. 'Customized mandibular reconstruction plates improve mechanical performance in a mandibular reconstruction model', *Computer methods in Biomechanics and Biomedical engineering*, 20: 426-35.

- Halle, M, I Bodin, P Tornvall, M Wickman, F Farnebo, and C Arnander. 2009. 'Timing of radiotherapy in head and neck free flap reconstruction—a study of postoperative complications', *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 62: 889-95.
- Hanasono, Matthew M, and Roman J Skoracki. 2013. 'Computer-assisted design and rapid prototype modeling in microvascular mandible reconstruction', *The Laryngoscope*, 123: 597-604.
- Hashemi, Sean, Masafumi Oda, Keita Onoue, Krystyne Basa, Samuel J Rubin, Osamu Sakai, Andrew Salama, and Waleed H Ezzat. 2020. 'Determining the optimal osteotomy distance with the fibula free flap in mandibular reconstruction', *American Journal of Otolaryngology*: 102436.
- Haubner, Frank, Elisabeth Ohmann, Fabian Pohl, Jürgen Strutz, and Holger G Gassner. 2012. 'Wound healing after radiation therapy: review of the literature', *Radiation Oncology*, 7: 1-9.
- Hegde, V, JE Jo, P Andreopoulou, and JM Lane. 2016. 'Effect of osteoporosis medications on fracture healing', *Osteoporosis International*, 27: 861-71.
- Heller, E. 1908. 'Beitrag zur Methodik der Unterkieferresektionen', *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, 92: 263-79.
- Hernando, J., A. Aguilar-Salvatierra, I. O. Leizaola-Cardesa, J. A. Rad, A. Vicuna, R. Gomez, J. Martin, and G. Gomez-Moreno. 2018. 'Reconstruction of a Compound Oromandibular Defect by Means of Chimeric Scapular-Parascapular Free Flap Assisted by Virtual Surgical Planning', *J Craniofac Surg*, 29: e248-e50.
- Hidalgo, David A, Andrea L Pusic, and Fu-Chan Wei. 2002. 'Free-flap mandibular reconstruction: a 10-year follow-up study', *Plastic and Reconstructive Surgery*, 110: 438-49.
- Hoffmann-Axthelm, Walter. 1995. *Die Geschichte der Mund-, Kiefer-und Gesichtschirurgie* (Quintessenz Verlags-GmbH).
- Hölzle, F., M. R. Kesting, G. Holzle, A. Watola, D. J. Loeffelbein, J. Ervens, and K. D. Wolff. 2007a. 'Clinical outcome and patient satisfaction after mandibular reconstruction with free fibula flaps', *Int J Oral Maxillofac Surg*, 36: 802-6.
- Hölzle, F., A. Watola, M. R. Kesting, D. Nolte, and K. D. Wolff. 2007b. 'Atrophy of free fibular grafts after mandibular reconstruction', *Plast Reconstr Surg*, 119: 151-6.
- Jacobson, Julius H., and Ernesto L. Suarez. 1960. "Microsurgery in anastomosis of small vessels." In *Surg Forum*, 243-45.
- Jewer, David D, J Brian Boyd, Ralph T Manktelow, Ronald M Zuker, Irving B Rosen, PJ Gullane, Lome E Rotstein, and Jeremy E Freeman. 1989. 'Orofacial and mandibular reconstruction with the iliac crest free flap: a review of 60 cases and a new method of classification', *Plastic and Reconstructive Surgery*, 84: 391-403; discussion 04-5.
- Kalfas, Iain H. 2001. 'Principles of bone healing', *Neurosurgical focus*, 10: 1-4.
- Kennady, Monta C, Myron R Tucker, Gayle E Lester, and Michael J Buckley. 1989. 'Stress shielding effect of rigid internal fixation plates on mandibular bone grafts. A photon absorption densitometry and quantitative computerized tomographic evaluation', *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 18: 307-10.
- Khan, A. A., A. Morrison, D. L. Kendler, R. Rizzoli, D. A. Hanley, D. Felsenberg, L. K. McCauley, F. O'Ryan, I. R. Reid, S. L. Ruggiero, A. Taguchi, S. Tetradis, N. B. Watts, M. L. Brandi, E. Peters, T. Guise, R. Eastell, A. M. Cheung, S. N. Morin, B. Masri, C. Cooper, S. L. Morgan, B. Obermayer-Pietsch, B. L. Langdahl, R. A. Dabagh, K. S. Davison, G. K. Sandor, R. G. Josse, M. Bhandari, M. El Rabbany, D. D. Pierroz, R. Sulimani, D. P. Saunders, J. P. Brown, and J. Compston. 2017. 'Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International

- Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ', *J Clin Densitom*, 20: 8-24.
- Kim, D., D. E. Orron, and J. J. Skillman. 1989. 'Surgical significance of popliteal arterial variants. A unified angiographic classification', *Ann Surg*, 210: 776-81.
- Kim, N. K., W. Nam, and H. J. Kim. 2015. 'Comparison of miniplates and biodegradable plates in reconstruction of the mandible with a fibular free flap', *Br J Oral Maxillofac Surg*, 53: 223-9.
- Kiwanuka, H., M. A. Aycart, D. F. Gitlin, E. Devine, B. J. Perry, T. S. Win, E. M. Bueno, M. Alhefzi, N. Krezdorn, and B. Pomahac. 2016. 'The role of face transplantation in the self-inflicted gunshot wound', *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 69: 1636-47.
- Kleinert, H. E., and M. L. Kasdan. 1963. 'RESTORATION OF BLOOD FLOW IN UPPER EXTREMITY INJURIES', *J Trauma*, 3: 461-76.
- König, Fritz. 1907. 'Über Prothesen bei Exartikulation und Resektion des Unterkiefers', *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, 88: 1-20.
- Koorbusch, G. F., P. Fotos, and K. T. Goll. 1992. 'Retrospective assessment of osteomyelitis. Etiology, demographics, risk factors, and management in 35 cases', *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 74: 149-54.
- Kreutzer, K, C Steffen, S Nahles, S Koerdt, M Heiland, C Rendenbach, and B Beck-Broichsitter. 2021. 'Removal of patient-specific reconstruction plates after mandible reconstruction with a fibula free flap: is the plate the problem?', *International journal of oral and maxillofacial surgery*.
- Kumar, B. P., V. Venkatesh, K. A. Kumar, B. Y. Yadav, and S. R. Mohan. 2016. 'Mandibular Reconstruction: Overview', *J Maxillofac Oral Surg*, 15: 425-41.
- Lai, Tzu-Yu, Ti-Hao Wang, Chia-Jen Liu, Tze-Fan Chao, Tzeng-Ji Chen, and Yu-Wen Hu. 2017. 'Risk factors for osteonecrosis of the jaw in oral cancer patients after surgery and eventual adjuvant treatment: the potential role of chemotherapy', *Radiotherapy and oncology*, 123: 406-11.
- Landesberg, Regina, Victoria Woo, Serge Cremers, Matthew Cozin, Darja Marolt, Gordana Vunjak-Novakovic, Stavroula Kousteni, and Srikala Raghavan. 2011. 'Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1218: 62.
- Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen. 2017. 'S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen, AWMF Registernummer: 007-091, Schiegnitz E, Al-Nawas B, Hoefert S, Otto S, Pautke C, Ristow O, Voss P, Grötz KA'.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, and AWMF). 2021. 'S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.0, 2021, AWMF Registernummer: 007/100OL', Accessed 01.11.2021. <https://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/leitlinien/mundhoehlenkarzinom/>.
- Lew, D. P., and F. A. Waldvogel. 2004. 'Osteomyelitis', *Lancet*, 364: 369-79.
- Lin, P. Y., K. C. Lin, and S. F. Jeng. 2011. 'Oromandibular reconstruction: the history, operative options and strategies, and our experience', *ISRN Surg*, 2011: 824251.
- Marsell, Richard, and Thomas A Einhorn. 2011. 'The biology of fracture healing', *Injury*, 42: 551-55.
- Martola, Martta, Christian Lindqvist, Hannu Hänninen, and Jehad Al-Sukhun. 2007. 'Fracture of titanium plates used for mandibular reconstruction following ablative tumor surgery', *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 80: 345-52.

- Mascha, F., K. Winter, S. Pietzka, M. Heufelder, A. Schramm, and F. Wilde. 2017. 'Accuracy of computer-assisted mandibular reconstructions using patient-specific implants in combination with CAD/CAM fabricated transfer keys', *J Craniomaxillofac Surg*, 45: 1884-97.
- Mazzoni, S., C. Marchetti, R. Sgarzani, R. Cipriani, R. Scotti, and L. Ciocca. 2013. 'Prosthetically guided maxillofacial surgery: evaluation of the accuracy of a surgical guide and custom-made bone plate in oncology patients after mandibular reconstruction', *Plast Reconstr Surg*, 131: 1376-85.
- McDonald, Michelle M, Sukhdeep Dulai, Craig Godfrey, Negin Amanat, Tamara Szytynda, and David G Little. 2008. 'Bulus or weekly zoledronic acid administration does not delay endochondral fracture repair but weekly dosing enhances delays in hard callus remodeling', *Bone*, 43: 653-62.
- Miramini, Saeed, Lihai Zhang, Martin Richardson, Priyan Mendis, Adekunle Oloyede, and Peter Ebeling. 2016. 'The relationship between interfragmentary movement and cell differentiation in early fracture healing under locking plate fixation', *Australasian physical & engineering sciences in medicine*, 39: 123-33.
- Mitsimponas, K. T., C. Iliopoulos, P. Stockmann, L. Bumiller, E. Nkenke, F. W. Neukam, and K. A. Schlegel. 2014. 'The free scapular/parascapular flap as a reliable method of reconstruction in the head and neck region: a retrospective analysis of 130 reconstructions performed over a period of 5 years in a single department', *J Craniomaxillofac Surg*, 42: 536-43.
- Mücke, Thomas, Maximilian Jung, Steffen Koerdt, David A Mitchell, Denys Loeffelbein, and Marco R Kesting. 2016. 'Free flap reconstruction for patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws after mandibulectomy', *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 44: 142-47.
- Nocini, PF, G Saia, G Bettini, M Ragazzo, S Blandamura, Luigi Chiarini, and A Bedogni. 2009. 'Vascularized fibula flap reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis', *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 35: 373-79.
- Nocini, Pier Francesco, Alexandre Anesi, and Andrea Fior. 2019. 'Bone Augmentation.' in, *Atlas of Mandibular and Maxillary Reconstruction with the Fibula Flap* (Springer).
- Panje, WILLIAM R, JANUSZ Bardach, and CHARLES J Krause. 1976. 'Reconstruction of the oral cavity with a free flap', *Plastic and Reconstructive Surgery*, 58: 415-18.
- Payne, Wyatt G, Deepak K Naidu, Chad K Wheeler, David Barkoe, Marni Mentis, R Emerick Salas, David J Smith Jr, and Martin C Robson. 2008. 'Wound healing in Patients With cancer', *Eplasty*, 8.
- Peck, C. C. 2016. 'Biomechanics of occlusion--implications for oral rehabilitation', *J Oral Rehabil*, 43: 205-14.
- Perren, Stephan M. 2002. 'Evolution of the internal fixation of long bone fractures: the scientific basis of biological internal fixation: choosing a new balance between stability and biology', *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 84: 1093-110.
- Phillips, C. M. 1967. 'Primary and secondary reconstruction of the mandible after ablative surgery. Report of twenty-four cases using stainless steel prostheses', *Am J Surg*, 114: 601-4.
- Pohlenz, P., M. Blessmann, F. Blake, L. Li, R. Schmelzle, and M. Heiland. 2007a. 'Outcome and complications of 540 microvascular free flaps: the Hamburg experience', *Clin Oral Investig*, 11: 89-92.

- Pohlenz, P., M. Blessmann, M. Heiland, F. Blake, R. Schmelzle, and L. Li. 2007b. 'Postoperative complications in 202 cases of microvascular head and neck reconstruction', *J Craniomaxillofac Surg*, 35: 311-5.
- Pohlenz, P., J. Klatt, G. Schon, M. Blessmann, L. Li, and R. Schmelzle. 2012. 'Microvascular free flaps in head and neck surgery: complications and outcome of 1000 flaps', *Int J Oral Maxillofac Surg*, 41: 739-43.
- Qaisi, M., and L. Montague. 2017. 'Bone Margin Analysis for Osteonecrosis and Osteomyelitis of the Jaws', *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 29: 301-13.
- Rendenbach, C., C. Steffen, H. Hanken, K. Schluermann, A. Henningsen, B. Beck-Broichsitter, K. Kreutzer, M. Heiland, and C. Precht. 2019a. 'Complication rates and clinical outcomes of osseous free flaps: a retrospective comparison of CAD/CAM versus conventional fixation in 128 patients', *Int J Oral Maxillofac Surg*, 48: 1156-62.
- Rendenbach, C., C. Steffen, K. Sellenschloh, M. Heyland, M. M. Morlock, J. Toivonen, N. Moritz, R. Smeets, M. Heiland, P. K. Vallittu, and G. Huber. 2019b. 'Patient specific glass fiber reinforced composite versus titanium plate: A comparative biomechanical analysis under cyclic dynamic loading', *J Mech Behav Biomed Mater*, 91: 212-19.
- Rendenbach, Carsten, Kay Sellenschloh, Lucca Gerbig, Michael M Morlock, Benedicta Beck-Broichsitter, Ralf Smeets, Max Heiland, Gerd Huber, and Henning Hanken. 2017. 'CAD–CAM plates versus conventional fixation plates for primary mandibular reconstruction: A biomechanical in vitro analysis', *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 45: 1878-83.
- Reuther, Jürgen F, and Norbert R Kubler. 1999. 'Die Wiederherstellung des Unterkiefers- Therapeutisches Vorgehen nach Kontinuitätsverlust durch Entzündung, Trauma oder Tumor', *Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A*, 96: 1054-60.
- Ritschl, Lucas M., Thomas Mücke, Diandra Hart, Tobias Unterhuber, Victoria Kehl, Klaus-Dietrich Wolff, and Andreas M. Fichter. 2021. 'Retrospective analysis of complications in 190 mandibular resections and simultaneous reconstructions with free fibula flap, iliac crest flap or reconstruction plate: a comparative single centre study', *Clinical Oral Investigations*, 25: 2905-14.
- Rivero, J. A., O. Shamji, and A. Kolokythas. 2017. 'Osteoradionecrosis: a review of pathophysiology, prevention and pharmacologic management using pentoxifylline, alpha-tocopherol, and clodronate', *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 124: 464-71.
- Robert-Koch-Institut. 2019. 'Diabetes in Deutschland –Bericht der Nationalen Diabetes-Surveillance 2019'.
- Robert-Koch-Institut, and Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2019. 'Krebs in Deutschland 2015/2016'.
- Robey, A. B., M. L. Spann, T. M. McAuliff, J. L. Meza, R. R. Hollins, and P. J. Johnson. 2008. 'Comparison of miniplates and reconstruction plates in fibular flap reconstruction of the mandible', *Plast Reconstr Surg*, 122: 1733-8.
- Rodby, K. A., S. Turin, R. J. Jacobs, J. F. Cruz, V. J. Hassid, A. Kolokythas, and A. K. Antony. 2014. 'Advances in oncologic head and neck reconstruction: systematic review and future considerations of virtual surgical planning and computer aided design/computer aided modeling', *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 67: 1171-85.
- Scher, N., D. Poe, F. Kuchnir, C. Reft, R. Weichselbaum, and W. R. Panje. 1988. 'Radiotherapy of the resected mandible following stainless steel plate fixation', *Laryngoscope*, 98: 561-3.
- Schmoker, R, B Spiessl, and R Mathys. 1976. 'A total mandibular plate to bridge large defects of the mandible.' in, *New concepts in maxillofacial bone surgery* (Springer).

- Schultze-Mosgau, Stefan, Gerhard G Grabenbauer, Martin Radespiel-Troöger, Joörg Wiltfang, Jutta Ries, Friedrich Wilhelm Neukam, and Franz Roödel. 2002. 'Vascularization in the transition area between free grafted soft tissues and pre-irradiated graft bed tissues following preoperative radiotherapy in the head and neck region', *Head & neck*, 24: 42-51.
- Schünke, M., E. Schulte, and U. Schumacher. 2009. *Prometheus - Lernatlas der Anatomie: Kopf, Hals und Neuroanatomie ; 115 Tabellen* (Thieme).
- Seth, Rahul, Neal D Futran, Daniel S Alam, and P Daniel Knott. 2010. 'Outcomes of vascularized bone graft reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws', *The Laryngoscope*, 120: 2165-71.
- Shah, J. P., and Z. Gil. 2009. 'Current concepts in management of oral cancer--surgery', *Oral Oncol*, 45: 394-401.
- Shaw, R. J., A. N. Kanatas, D. Lowe, J. S. Brown, S. N. Rogers, and E. D. Vaughan. 2004. 'Comparison of miniplates and reconstruction plates in mandibular reconstruction', *Head Neck*, 26: 456-63.
- Singh, Shailendra, Alistair Young, and Clare-Ellen McNaught. 2017. 'The physiology of wound healing', *Surgery (Oxford)*, 35: 473-77.
- Steel, B. J., and M. R. Cope. 2015. 'A brief history of vascularized free flaps in the oral and maxillofacial region', *J Oral Maxillofac Surg*, 73: 786.e1-11.
- Steffen, C., K. Sellenschloh, M. Vollmer, M. M. Morlock, M. Heiland, G. Huber, and C. Rendenbach. 2020. 'Biomechanical comparison of titanium miniplates versus a variety of CAD/CAM plates in mandibular reconstruction', *J Mech Behav Biomed Mater*, 111: 104007.
- Stiernberg, Charles M, R Mark Williams, and James A Hokanson. 1986. 'Influence of cisplatin on wound healing—an experimental model', *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 95: 210-12.
- Suh, J. D., K. E. Blackwell, J. A. Sercarz, M. Cohen, J. H. Liu, C. G. Tang, E. Abemayor, and V. Nabili. 2010. 'Disease relapse after segmental resection and free flap reconstruction for mandibular osteoradionecrosis', *Otolaryngol Head Neck Surg*, 142: 586-91.
- Suh, J. D., J. A. Sercarz, E. Abemayor, T. C. Calcaterra, J. D. Rawnsley, D. Alam, and K. E. Blackwell. 2004. 'Analysis of outcome and complications in 400 cases of microvascular head and neck reconstruction', *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 130: 962-6.
- Swendseid, B., A. Kumar, L. Sweeny, M. K. Wax, T. Zhan, R. A. Goldman, H. Krein, R. N. Heffelfinger, A. J. Luginbuhl, and J. M. Curry. 2020. 'Long-Term Complications of Osteocutaneous Free Flaps in Head and Neck Reconstruction', *Otolaryngol Head Neck Surg*, 162: 641-48.
- Sykoff, W. 1900. 'Zur Frage der Knochenplastik am Unterkiefer', *Zentralbl Chir*, 27: 881.
- Tarsitano, A., S. Battaglia, V. Ramieri, P. Cascone, L. Ciocca, R. Scotti, and C. Marchetti. 2017. 'Short-term outcomes of mandibular reconstruction in oncological patients using a CAD/CAM prosthesis including a condyle supporting a fibular free flap', *J Craniomaxillofac Surg*, 45: 330-37.
- Tarsitano, A., G. Del Corso, L. Ciocca, R. Scotti, and C. Marchetti. 2015. 'Mandibular reconstructions using computer-aided design/computer-aided manufacturing: A systematic review of a defect-based reconstructive algorithm', *J Craniomaxillofac Surg*, 43: 1785-91.
- Tarsitano, Achille, Simona Mazzoni, Riccardo Cipriani, Roberto Scotti, Claudio Marchetti, and Leonardo Ciocca. 2014. 'The CAD–CAM technique for mandibular

- reconstruction: an 18 patients oncological case-series', *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 42: 1460-64.
- Taylor, G. I. 1983. 'The current status of free vascularized bone grafts', *Clin Plast Surg*, 10: 185-209.
- Taylor, G. I., P. Townsend, and R. Corlett. 1979. 'Superiority of the deep circumflex iliac vessels as the supply for free groin flaps. Clinical work', *Plast Reconstr Surg*, 64: 745-59.
- Tooke, John E. 1995. 'Microvascular function in human diabetes: a physiological perspective', *Diabetes*, 44: 721-26.
- Toto, Julia M, Eric I Chang, Richard Agag, Karthik Devarajan, Sameer A Patel, and Neal S Topham. 2015. 'Improved operative efficiency of free fibula flap mandible reconstruction with patient-specific, computer-guided preoperative planning', *Head & neck*, 37: 1660-64.
- Tsai, Wen-Chen, Pei-Tseng Kung, Yueh-Hsin Wang, Kuang-Hua Huang, and Shih-An Liu. 2017. 'Influence of time interval from diagnosis to treatment on survival for oral cavity cancer: A nationwide cohort study', *PLoS One*, 12: e0175148.
- Tsukada, Sachiuyuki, Masaki Otsuji, Akira Shiozaki, Asako Yamamoto, Shuro Komatsu, Hideya Yoshimura, Hiroo Ikeda, and Akiho Hoshino. 2013. 'Locking versus non-locking neutralization plates for treatment of lateral malleolar fractures: a randomized controlled trial', *International orthopaedics*, 37: 2451-56.
- van Gemert, J. T. M., J. H. Abbink, R. J. J. van Es, Ajwp Rosenberg, R. Koole, and E. M. Van Cann. 2018. 'Early and late complications in the reconstructed mandible with free fibula flaps', *J Surg Oncol*, 117: 773-80.
- Victor, A, A Elsässer, G Hommel, and M Blettner. 2011. 'Wie bewertet man die p-Wert-Flut? Hinweise zum Umgang mit dem multiplen Testen—Teil 10 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen', *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*, 66: 366.
- Virgin, Frank W, Tim A Iseli, Claire E Iseli, Jumin Sunde, William R Carroll, Jeffery S Magnuson, and Eben L Rosenthal. 2010. 'Functional outcomes of fibula and osteocutaneous forearm free flap reconstruction for segmental mandibular defects', *The Laryngoscope*, 120: 663-67.
- Wei, F. C., N. Celik, W. G. Yang, I. H. Chen, Y. M. Chang, and H. C. Chen. 2003. 'Complications after reconstruction by plate and soft-tissue free flap in composite mandibular defects and secondary salvage reconstruction with osteocutaneous flap', *Plast Reconstr Surg*, 112: 37-42.
- Weise, K, and M Schäffer. 2000. 'Behandlungsstrategien bei Wundheilungsstörungen', *Der Unfallchirurg*, 103: 100-09.
- Wienecke, Antje, and Klaus Kraywinkel. 2019. 'Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland', *Der Onkologe*, 25: 190-200.
- Wilde, Frank, Henning Hanken, Florian Probst, Alexander Schramm, Max Heiland, and Carl-Peter Cornelius. 2015. 'Multicenter study on the use of patient-specific CAD/CAM reconstruction plates for mandibular reconstruction', *International journal of computer assisted radiology and surgery*, 10: 2035-51.
- Wolff, Klaus-Dietrich, and Frank Hölzle. 2017. *Raising of microvascular flaps: a systematic approach* (Springer).
- Wong, R. C., H. Tideman, L. Kin, and M. A. Merckx. 2010. 'Biomechanics of mandibular reconstruction: a review', *Int J Oral Maxillofac Surg*, 39: 313-9.
- Zaghi, Soroush, Jennifer Danesh, Leenoy Hendizadeh, Vishad Nabili, and Keith E Blackwell. 2014. 'Changing indications for maxillomandibular reconstruction with osseous free

- flaps: A 17-year experience with 620 consecutive cases at UCLA and the impact of osteoradionecrosis', *The Laryngoscope*, 124: 1329-35.
- Zhang, C., J. Sun, H. Zhu, L. Xu, T. Ji, Y. He, W. Yang, Y. Hu, X. Yang, and Z. Zhang. 2015. 'Microsurgical free flap reconstructions of the head and neck region: Shanghai experience of 34 years and 4640 flaps', *Int J Oral Maxillofac Surg*, 44: 675-84.
- Zhang, Z. L., S. Wang, C. F. Sun, and Z. F. Xu. 2019. 'Miniplates Versus Reconstruction Plates in Vascularized Osteocutaneous Flap Reconstruction of the Mandible', *J Craniofac Surg*, 30: e119-e25.

11. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Thelma Theresa Heintzelmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prädiktorenanalyse für Komplikationen nach Unterkieferrekonstruktion mittels mikrovaskulärer Knochentransplantate und CAD/CAM-Rekonstruktionsplatten“ („Predictor analysis for complications after mandibular reconstruction using microvascular anastomosed bone grafts and CAD / CAM reconstruction plates“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité - Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

12. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13. Danksagung

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Dr. Carsten Rendenbach, für die Übernahme der Betreuung dieser Dissertationsarbeit und die Überlassung des Dissertationsthemas. Insbesondere möchte ich mich für die effektive und unkomplizierte Zusammenarbeit und die Hilfestellungen und fachlichen Erklärungen bei der Suche und Durchführung der Dissertationsarbeit bedanken.

Vielen Dank auch an Herrn Dr. Dr. Claudius Steffen für die gute, zeitnahe und geduldige Betreuung und Hilfestellung über den ganzen Verlauf dieser Dissertationsarbeit hinweg.

Herzlicher Dank geht auch an Prof. Dr. Dr. Max Heiland, Direktor der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Charité, für die Möglichkeit diese Dissertationsarbeit in seiner Abteilung durchzuführen.

Des Weiteren möchte ich Frau Kerstin Rubarth vom Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité für die Beratung bei der statistischen Auswertung und hilfreichen Korrekturen danken.

14. Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (IBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname: Heintzelmann, Thelma Theresa
 Emailadresse: thelma-theresa.heintzelmann@charite.de
 Matrikelnummer: 228114
 PromotionsbetreuerIn: Dr. med. Steffen
 Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Mund-, Kiefer und
 Gesichtschirurgie

Postanschrift:
 Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
 Besucheranschrift:
 Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin
 Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Thelma Theresa Heintzelmann innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (IBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 01.09.2020
- Termin 2: 12.03.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Der Fokus der Datenanalyse sollte auf der Deskription der Daten liegen.
- P-Werte sollten explorativ interpretiert werden. Für multiples Testen sollte aufgrund der großen Anzahl an statistischen Test nicht korrigiert werden.
- Die Ergebnisse von statistischen Tests sollten mit Effektstärken bzw. Konfidenzintervallen präsentiert werden.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 12.03.2021

Name des Beraters/ der Beraterin: Kerstin Rubarth

Unterschrift Beraterin, Institutsstempel



 UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
 Institut für Biometrie und
 Klinische Epidemiologie
 Campus Charité Mitte
 Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin
 Site: Reinhardtstr. 58