

Technische Universität München
Klinik und Poliklinik für
Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
Klinikum rechts der Isar
Direktor: Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff

**Prospektive Untersuchung der Kieferfunktion von Patienten nach
Unterkieferrekonstruktion mittels CAD/CAM-assistierter mikrovaskulärer
Fibulatransplantate:
Eine Axiographie-gestützte Analyse**

Clemens Kaltenhauser

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Zahnheilkunde

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Dr. Denys Loeffelbein
2. Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff

Die Dissertation wurde am 29.05.2017 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.01.2018 angenommen.

Meinen Eltern und meiner Schwester

*„Am menschlichen Körper gibt es nur wenig, das sich zum heutigen Stand der
Technik nicht als mikrovaskuläres Transplantat utilisieren lässt“*

von Klaus-Dietrich Wolff

Inhaltsverzeichnis

Prospektive Untersuchung der Kieferfunktion von Patienten nach Unterkieferrekonstruktion mittels CAD/CAM-assistierter mikrovaskulärer Fibulatransplantate: - Eine Axiographie-gestützte Analyse -

1. Einleitung	1
1.1. Freie mikrovaskuläre Rekonstruktionen mittels Fibulatransplantat in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	1
1.1.1. Unterkieferrekonstruktionen	1
1.1.2. Weitere Anwendungsmöglichkeiten des Fibulatransplantates.....	9
1.2. CAD/CAM Technologie	11
1.2.1. Allgemeine Entwicklung und Einsatzbereiche in der Mund-Kiefer- Gesichtschirurgie	11
1.2.2. Aktuelle Studienlage hinsichtlich der Verwendung von Fibulatransplantaten ...	12
1.3. Möglichkeiten der kaufunktionellen Untersuchung.....	13
1.3.1. Klinische Untersuchung und Indizes.....	13
1.3.2. Apparative Untersuchungsmöglichkeiten	14
1.4. Problematik	16
2. Material und Methodik.....	17
2.1. Ethik	17
2.2. Axiograph.....	17
2.3. Workflow	20
2.4. Operation/Eingriffe und Prozeduren	22
2.4.1. Präoperatives Management	22
2.4.2. Fibulatransplantation	22
2.4.3. Postoperatives Management.....	23
2.5. Statistik.....	23
3. Ergebnisse	25
3.1. Patientengut und Limitationen	25
3.1.1. Einteilung	26

3.2.	Auswertung der axiographischen Ergebnisse	30
3.2.1.	Maximale Kieferöffnung.....	30
3.2.2.	Protrusion	30
3.2.3.	Laterotrusion	30
3.2.4.	Deflexion.....	32
3.3.	Univariate lineare Regressionsanalyse.....	32
3.4.	Multivariate lineare Regressionsanalyse.....	36
3.5.	Auswertung des CMD-Fragebogens	38
4.	Diskussion	40
4.1.	CAD/CAM-assistierte Fibulatransplantate zur Unterkieferrekonstruktion – der Goldstandard?	40
4.1.1.	Diskussion der Ergebnisse	40
4.1.2.	Ausblick	41
4.2.	Prädiktoren der Rehabilitation	42
4.2.1.	Diskussion der Ergebnisse	42
4.2.2.	Ausblick	46
4.3.	Funktionelle Rehabilitation aus dentaler Sicht.....	47
4.3.1.	Implantate zur dentalen Rehabilitation	48
4.3.2.	Konventionelle dentale Rehabilitation	50
4.3.3.	Funktionalität ohne prothetische Versorgung	50
4.4.	Ausblicke Richtung Prefabrication und Tissue Engineering	50
4.5.	Limitationen	51
5.	Zusammenfassung	53
6.	Literaturverzeichnis.....	54
7.	Anhang	67
7.1.	Veröffentlichungen Teile der Doktorarbeit.....	67
7.2.	Abbildungsverzeichnis	68
7.3.	Sonstiger Anhang	69
7.1.	Tabellenverzeichnis.....	70
8.	Curriculum Vitae.....	73
9.	Danksagung	74

Abkürzungen

1°	primär
2°	sekundär
3D	dreidimensional
A./a.	Arteria
Abs.	Absatz
adj.	adjuvant
ASA	American Society of Anesthesiologists
B	Korpus
bzw.	beziehungsweise
C	Kondylarabschnitt
CAD	computer-aided design
CAM	computer-aided manufacturing
CI	Konfidenzintervall
CMD	craniomandibuläre Dysfunktion
DC/TMD	Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
DTS	Dynasplint Trismus System
Gl./gl.	Glandula
H&N30	Untersuchungsbogen für Kopf- und Halstumoren
IADR	International Association for Dental Research
ITN	Intubationsnarkose
K-Silikon	Kondensationssilikon
M./m.	Musculus
mm	Millimeter
MRONJ	medikamenten-assoziierte Osteonekrose

OSCC	oral squamous cell carcinoma (orales Plattenepithelkarzinom)
OM	Osteomyelitis
ORN	Osteoradionekrose
p	Signifikanzniveau
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit(en)
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
R	Ramusbereich
R0	tumorfremie Ränder
RDC/TMD	Revised Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders
Rek.	Rekonstruktion
rhBMP-2	rekombinantes human bone morphogenetic protein 2
RPM	rapid prototype manufacturing
RTX	Radiatio
S	Symphysalabschnitt
SA	Standardabweichung
S ^H	Hemisymphysalabschnitt
SGB	Sozialgesetzbuch
SKD	Schneidekantendistanz
sog.	so genannt
STL	STereoLithography (Dateiformat)
TE	Tissue Engineering
TMD	Temporomandibular Disorders
UICC	Union internationale contre le cancer
US \$	amerikanischer Dollar
V./v.	Vena
vs.	versus
WHS	Wundheilungsstörung

1. Einleitung

1.1. Freie mikrovaskuläre Rekonstruktionen mittels Fibulatransplantat in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

1.1.1. Unterkieferrekonstruktionen

1.1.1.1. Geschichte

Die erste reine Knochentransplantation, beschrieben von van Meekeren, erfolgte bereits 1668 mittels xenogenem Material zur Rekonstruktion eines Defekts der Schädelkalotte [Haeseker, 1991; Hjorting-Hansen, 2002].

Nachdem die ersten Versuche mit nicht-vaskularisierten freien Knochentransplantaten Erfolge zeigten, entstand die Möglichkeit zur Versorgung ossärer Defekte. Um aber langstreckige Defekte knöchern zu rekonstruieren, ist eine Blutversorgung des Knochentransplantates, die mikrochirurgisch anastomosiert wird, nötig.

1.1.1.2. Entwicklung der Mikrochirurgie

Vor dem Aufkommen der mikrovaskulären Chirurgie zur Anastomosierung von freien Gefäßen erfolgten aufwendige Rekonstruktionen großer Defekte durch gestielte Transplanate [Ferreira et al., 2014]. Die Auswahl war allerdings limitiert durch die Lokalisation der Donorsite und der damit verbundenen eingeschränkten Lebensqualität der Patienten. Die erste Publikation eines mikrovaskulär anastomosierten Transplantats in klinischer Anwendung geht auf das Jahr 1959 zurück. Seidenberg et al. beschrieben die Rekonstruktion des zervikalen Ösophagus mittels revaskularisiertem Jejunaltransplantat [Seidenberg et al., 1959]. Die ersten freien Transplantate, dem heutigen Verständnis entsprechend, wurden von McLean und Buncke mittels Omentum majus im Jahr 1972 durchgeführt [McLean et al., 1972].

1.1.1.3. Freie mikrovaskuläre Knochentransplantate

Unterkieferrekonstruktionen mittels freiem Fibulatransplantat mit mikrochirurgischer Anastomosierung der Gefäße wurden erstmals von Hidalgo et al. durchgeführt, nachdem bereits Taylor et al. ein reines Knochentransplantat bzw. Chen et al. den Osteocutanlappen zur Extremitätenrekonstruktion beschrieben hatten [Taylor et al., 1975; Chen et al., 1983; Hidalgo,

1989]. Entscheidend dabei war der laterale Zugang zur Donorsite, wodurch eine wesentlich bessere Darstellung der peronealen Hautäste gelang [Gilbert, 1981].

Zum heutigen Goldstandard zählen die freien ossären, osteocutanen bzw. osteomyocutanen Transplantate, welche durch verschiedene Osteosynthesematerialien in situ gebracht werden. Unter den vielen verschiedenen Möglichkeiten wie dem Beckenkamm-, Scapulatransplantat oder dem modifiziert osteocutanen Radialistransplantat, wird der freie Fibulalappen als häufigste therapeutische Maßnahme zur Defektrekonstruktion der Mandibula nach einer langstreckigen Unterkieferresektion angesehen [Wolff et al., 1996; Wallace et al., 2010; He et al., 2011; Moubayed et al., 2014; Cornelius et al., 2016].

1.1.1.4. Anatomie

Für die arterielle Versorgung des Unterschenkels und des Fußes sind die drei Gefäße A. tibialis anterior, A. tibialis posterior und die A. fibularis (peronea) verantwortlich. Entscheidend für die Hebung des Fibulalappens ist eine suffiziente Versorgung sowohl der Spenderregion, als auch des zu transplantierenden Lappens. In der Regel trägt die A. fibularis nur einen kleinen Teil zur Blutversorgung der Unterschenkelregion bei, sodass diese ohne Komplikationen entnommen werden kann [Gardner E, 1966; Wolff, 2005].

Trotzdem sind anatomische Variationen zu beachten, die eine Transplantation einschränken oder sogar eine absolute Kontraindikation zur Transplantathebung darstellen können. Bei einer rudimentär ausgebildeten A. tibialis muss die A. fibularis den Großteil der Versorgung übernehmen, was die Transplantationsmöglichkeiten einschränken kann [Wolff et al., 1996]. Außerdem können Gefäßerkrankungen, wie z. B. periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) oder sklerotische Plaques zu einer postoperativen Ischämie an der Donorsite oder des Transplantates selbst führen. Entscheidend für die Versorgung des Hautsegmentes sind die Perforatorgefäße. Aufgrund der hohen Varianz in Zahl, Form, Ort und Durchmesser dieser, [Schusterman et al., 1992; Jones et al., 1996] kann präoperativ auf eine Gefäßdarstellung, z.B. durch eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) oder eine CT- bzw. MRT-Angiographie, zurückgegriffen werden. Als weiteres nicht-invasives Verfahren zur Darstellung der Perforator- und Hautgefäße ist die Doppler-Sonographie etabliert [Hölzle et al., 2010; Ribuffo et al., 2010]. Ribuffo et al. untersuchten an Patienten 82 Unterschenkel mittels CT-Angiographie und fanden 171 Perforatoren, wobei der Großteil davon (59,6%) septocutan (d.h. im posterolateralen, intermuskulären Septum verlaufend) angesiedelt waren. Diese verlaufen im Vergleich zu den myocutanen Ästen (sofern vorhanden) eher im distalen Drittel der Fibula, während die

myocutanen und septomyocutanen eher im proximalen Drittel zu finden sind [Ribuffo et al., 2010].

Laut anatomischen Studien nach Wolff et al. ist es anzustreben, den kutanen Anteil des Lappens 8-12 cm proximal der lateralen Malleolengabel zu positionieren, da hier die Wahrscheinlichkeit einen septocutanen Perforator mit ausreichendem Durchmesser anzutreffen, am höchsten ist [Wolff et al., 1996].

Die Venen stellen trotz ihrer hohen anatomischen Varianz selten ein entscheidendes Ausschlusskriterium für das Heben des Lappens dar [Hallock, 1999]. Die endgültige Entscheidung, welche Vene als Donor-Gefäß dienen soll, sowie über die Länge des benötigten Blutgefäßstiels, erfolgt intraoperativ [Hallock, 1999; Wolff, 2005].

Die anatomische Knochenstruktur der Fibula weist gegenüber anderen üblichen Transplantaten, wie zuvor erwähnt, gewisse Vorteile auf. Zu nennen ist die bikortikale Knochenstruktur, sowie der Querschnitt der Knochenform, die ähnlich der Mandibula ist. Außerdem entfällt kaum eine Tragelast auf die Fibula, wodurch eine sehr umfangreiche Entnahme ermöglicht wird [Goh et al., 1992]. Laut Hidalgo et al. kann jede Ausdehnung eines Knochendefekts der Mandibula mit dem Fibulatransplantat, entsprechend einer Resektionsausdehnung von bis zu 25 cm, rekonstruiert werden [Hidalgo, 1989].

Entscheidend für die Stabilität des Articulatio talocruralis sind nur die distalen 7-8 cm, ebenso sollten die proximalen 7-8 cm erhalten bleiben, um einer Schädigung des N. fibularis communis vorzubeugen [Wolff, 1993; Wolff et al., 1995; Wolff et al., 1996].

Des Weiteren erlaubt die Entfernung der Spenderseite zur Empfängerseite ein simultanes Operieren von zwei OP-Teams. Durch die periostale Blutversorgung eignet sich der Knochen für mehrere Osteotomien, wodurch auch ausgedehnte Defekte des Unterkiefers adäquat und anatoförmig rekonstruiert werden können [He et al., 2011].

Reychler et al. beschrieben den Nachteil der oft unzureichenden Höhe des Knochens, um eine vollständige Regeneration der ursprünglichen vertikalen Ausdehnung der Mandibula zu erreichen [Reychler et al., 1994]. Dieses Problem wurde mit der sog. „double-barrel“-Technik versucht zu lösen. Als Erste beschrieben Jones et al. diese Vorgehensweise zur Defektrekonstruktion des Femurs [Jones et al., 1988]. Später wurde sie von Horiuchi et al. zum Aufbau der Mandibula verwendet, wodurch bereits eine vertikale Höhe von über 4 cm erreicht werden konnte [Horiuchi et al., 1995]. Bahr et al. waren nun die ersten, die das Knochentransplantat vaskularisiert als „double-barrel“ im Unterkiefer einsetzten [Bahr et al.,

1998]. Allerdings sind nur spärliche Langzeitergebnisse vorhanden, die diese Methode unterstützen [Shen et al., 2012].

1.1.1.5. Defektklassifikationen

Zur Einteilung des mandibulären Defekts steht eine Reihe an Indizes zur Verfügung. Aktuell hat sich eine Studie von Brown et al. mit der Analyse der verfügbaren Klassifikationen beschäftigt. Dabei wurde ein neues System unter Berücksichtigung verschiedener Parameter, wie Art der Rekonstruktion, Ausmaß des Defekts, Anzahl der benötigten Osteotomien oder Auftreten von Komplikationen, erstellt [Brown et al., 2016]. Klasse I beschreibt einen lateralen Defekt (lateral eines Caninus, ohne dass dieser miteinbezogen wird), Klasse II bezeichnet eine Hemimandibulektomie, Klasse III einen anterioren Defekt (zwischen den beiden Canini, inklusive derer) und Klasse IV wird für ausgedehnte Defekte vom linken bis zum rechten Ramus verwendet. Der Zusatz „c“ bedeutet dabei eine Defektsituation, bei der auch der Kondylus mindestens einer Seite betroffen ist. Dementsprechend würde die Klasse IIc eine Hemimandibulektomie inklusive des Kondylus bedeuten (Tabelle 1-1) [Brown et al., 2016].

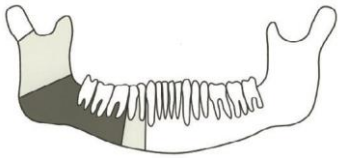
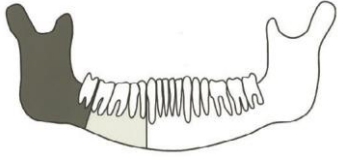
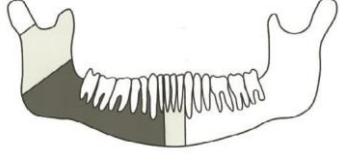
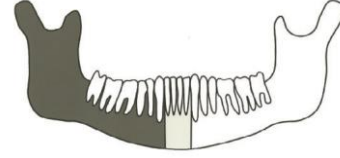



	<p>Klasse I: Lateraler Defekt exklusive Caninus oder Kondylus Durchschnittliche Defektgröße: 70 mm Maximale Defektgröße: 123 mm</p>
	<p>Klasse Ic: Lateraler Defekt exklusive Caninus, inklusive Kondylus Durchschnittliche Defektgröße: 84 mm Maximale Defektgröße: 138 mm</p>
	<p>Klasse II: Hemimandibulectomie inklusive ipsilateraler Caninus Durchschnittliche Defektgröße: 85 mm Maximale Defektgröße: 169 mm</p>
	<p>Klasse IIc: Hemimandibulectomie inklusive Caninus und Kondylus Durchschnittliche Defektgröße: 126 mm Maximale Defektgröße: 184 mm</p>
	<p>Klasse III: Anteriore Defektsituation inklusive beider Canini Durchschnittliche Defektgröße: 100 mm Maximale Defektgröße: 160 mm</p>
	<p>Klasse IV: Ausgedehnte Defektsituation inklusive beider Canini Durchschnittliche Defektgröße: 152 mm Maximale Defektgröße: 282 mm</p>
	<p>Klasse IVc: Defektsituation inkl. Canini, Kieferwinkel und Kondylus Durchschnittliche Defektgröße: 168 mm Maximale Defektgröße: 312 mm</p>

Tabelle 1-1: Defektklassifikationen nach Brown et al. / Abbildungen aus [Brown et al., 2016]

Die klassische sog. HCL Methode nach Jewer et al. wurde 1989 publiziert. „H“ steht dabei für einen lateralen Defekt, einschließlich des Capitulum, ohne dabei signifikant die Mittellinie zu überschreiten. „C“ beschreibt einen zentralen mandibulären Defekt mit Einbeziehung der Region der unteren Canini. „L“ bezieht sich ebenfalls auf einen lateralen Defekt, jedoch ohne Capitulum-Beteiligung [Jewer et al., 1989]. HCL würde demnach einen mittellinienübergreifenden Defekt einschließlich eines Kiefergelenkköpfchens bedeuten.

Urken et al. stellten 1991 ihre Klassifikation für mandibuläre Knochen- bzw. Weichgewebsdefekte vor. Dabei wurde die Mandibula in vier symmetrische Gruppen unterteilt: Kondylarabschnitt (C), Ramus (R), Body (= Korpus) (B) (bis zur Krümmung) und Symphysalbereich (S), wobei dieser nochmal in einen linken und rechten hemisymphysalen Bereich (S^H) unterteilt wurde [Urken et al., 1991].

Aufgrund der unzähligen Kombinationsmöglichkeiten entwarfen Tarsitano et al. ein reduziertes Schema. Abhängig von der Anzahl der nötigen Osteotomien wurden 4 Kategorien festgelegt:

- Eine Osteotomie ohne Einbeziehung des Capitulum (z.B. RB nach Urken): I
- Eine Osteotomie mit Einbeziehung des Capitulum (z.B. CRB nach Urken): Ic
- Zwei bzw. drei Osteotomien (z.B. BSB nach Urken): II
- Drei bzw. vier Osteotomien (z.B. RBS nach Urken): III

Entscheidend für die Einteilung ist schlussendlich das Therapiekonzept. Bei Klasse-I-Defekten nach Tarsitano et al. liegt das Augenmerk auf der Wiederherstellung der vertikalen Dimension des Kieferwinkels. Bei Klasse Ic Defekten kommt die Rekonstruktion des Kiefergelenkköpfchens hinzu. Klasse II Defekte werden durch mindestens zwei Osteotomien und eine Wiederherstellung beider Übergänge zwischen Symphyse und Corpus mandibulae therapiert. Bei Klasse III Defekten werden sowohl eine vertikale als auch eine oder mehrere horizontale Osteotomien durchgeführt [Tarsitano et al., 2015].

Iizuka et al. beschrieben in ihrer Studie ein ähnliches Schema, wobei dieses primär auf die Anzahl der Osteotomien beschränkt war [Iizuka et al., 2005]. Dementsprechend definiert Klasse I keine durchgeführte, Klasse II eine Osteotomie, Klasse III zwei Osteotomien und Klasse IV eine Variante von Klasse III, wobei eine zusätzliche Osteotomie im Symphysalbereich durchgeführt wurde, um eine schmale Kontur im anterioren Bereich zu erzielen. Diese Einteilung bezieht sich ausschließlich auf Defekte im Bereich des Korpus und der Symphyse.


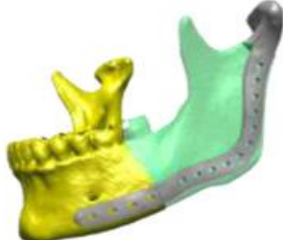

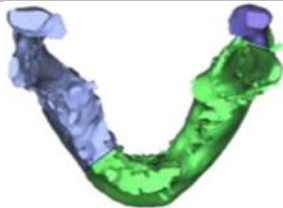
Defektklasse (Tarsitano)	Defektklasse (Urken)	Defektklasse (Jewer)	Anzahl Osteotomien	Rekonstruktion
I	R+B	L	1	 <p>Abbildung 1-1: Ameloblastom R+B</p>
Ic	C+R+B	H	1	 <p>Abbildung 1-2: Plattenepithelkarzinom C+R+B</p>
II	B+S+B	LCL	2/3	 <p>Abbildung 1-3: Ameloblastom B+S+B</p>
III	R+S+B	LCL	3/4	 <p>Abbildung 1-4: Plattenepithelkarzinom</p>

Tabelle 1-2: Defektklassen

Abb. 1-1 bis 1-4: aus [Tarsitano et al., 2016]

1.1.1.6. Erfolgsquoten

Eine Metaanalyse von Hirigoyen et al. zu freien Gewebetransplantaten im Allgemeinen ergab, dass 192 der 2.825 Lappen (6,7%) initial versagten, von denen 79 durch einen weiteren Eingriff gerettet werden konnten [Hirigoyen et al., 1995]. Dies ergibt eine Überlebensrate von 96% der Transplantate im Gesamten.

Bianchi et al. beschrieben eine Erfolgsrate von 100% für die Rekonstruktion von Unterkieferdefekten nach Resektionen von Ameloblastomen in den Jahren 2000-2010. Dabei wurden 31 Patienten behandelt, 17 davon durch freie Fibulalappen [Bianchi et al., 2013].

Laut Smolka et al. war eine adjuvante Radiotherapie entscheidend für die frühen Komplikationen der Lappen [Smolka et al., 2008]. Von 56 Patienten wurden bei sieben, die keiner Radiotherapie unterzogen wurden, keine frühen Komplikationen beobachtet. Von den 46 Patienten mit Radiotherapie kam es zu 22 Zwischenfällen (47,8%) in Form von unmittelbar post- oder perioperativen Komplikationen. Trotzdem lag die endgültige Erfolgsrate des ossären Transplantats bei 92,9% (52 von 56). Dabei wurden bei 64,2% der Patienten eine und bei 33,9 % zwei oder mehrere Osteotomien durchgeführt. Außerdem wird eine Komplikationsrate von 41,5 % beschrieben. Dazu zählten lokale Wundinfektionen, Wunddehiszenzen oder intra-, sowie extraorale Fisteln. Zu einem ähnlichen Schluss bezüglich des Einflusses einer adjuvanten Radiotherapie kam auch Shaw [Shaw et al., 2004].

Andere Autoren kommen zu ähnlich guten Ergebnissen der Überlebensraten: 90% [Rohner et al., 2013], 95% [Chiapasco et al., 2006], 85% [Peled et al., 2005], 88% [Reychler et al., 1994] und 92% Erfolgsquote [Shpitzer et al., 1997].

Mücke et al. verglichen knöcherne Rekonstruktionen des Kopf- Halsbereichs anhand von Fibula- und Beckenkammtransplantaten. Dabei waren 133 der 156 Transplantate (85%) erfolgreich, wobei die Erfolgsrate des Fibulatransplantats signifikant höher war [Mücke et al., 2013].

Laut Hayden et al. ist die Erfolgsaussicht bei segmentalen Unterkieferrekonstruktionen vordergründig abhängig von der Ausdehnung des knöchernen Defekts und dem Ausmaß der zu rekonstruierenden Weichteile. In diesem Zusammenhang ist zum heutigen Zeitpunkt das mikrovaskuläre osteomyocutane Fibulatransplantat das Mittel der Wahl [Hayden et al., 2012].

1.1.2. Weitere Anwendungsmöglichkeiten des Fibulatransplantates

Das Fibulatransplantat kommt auch in vielen anderen Bereichen zur Rekonstruktion zum Einsatz. Im Allgemeinen zählt der vaskularisierte freie Fibulalappen zum Goldstandard bei der Versorgung größerer knöcherner Defekte. Defekte der unteren und oberen Extremitäten gehören zu den klassischen Einsatzgebieten [Houdek et al., 2015]. Wichtig ist auch die Indikation zur Oberkieferrekonstruktion [Joseph et al., 2015]. Außerdem wird die Fibula auch für Phalloplastiken eingesetzt [Bluebond-Langner et al., 2011].

1.1.2.1. Oberkieferrekonstruktionen

In der Regel wird das Fibulatransplantat im Oberkiefer zur Rekonstruktion größerer knöcherner Defekte eingesetzt. Ein klassisches Beispiel ist die Deckung nach einer totalen Maxillektomie. Dabei wird das knöcherne Transplantat zur Wiederherstellung des Alveolarfortsatzes verwendet, das Weichgewebe dient der Trennung von Mundhöhle und Antrum. Abhängig von der Ausdehnung des Defekts wird zwei- bis dreimal osteotomiert, um den Verlauf des Alveolarkamms imitieren zu können. Teilweise ist es nötig, die Fibula mit anderen Transplantaten zu kombinieren, um nach kranial ausgedehnte Knochendefekte ästhetisch zufriedenstellend zu rekonstruieren und das Defektvolumen zu füllen [Joseph et al., 2015].

Des Weiteren wird die Fibula zur Wiederherstellung von sekundär entstandenen Defekten nach primären Maxillektomien im Kindesalter verwendet. Zhang et al. verwendeten dazu ein CAD/CAM-assistiertes Verfahren zur Simulation einer regelrechten Okklusion, sowie zur Visualisierung des ästhetischen Ergebnisses [Zhang et al., 2013]. In Kombination mit einer LeFort I Osteotomie und einer bilateral sagittalen Ramusosteotomie konnten, zumindest in Fallberichten, mittels Fibulatransplantat zufriedenstellende Okklusionsverhältnisse hergestellt werden. Das Knochensegment wurde dabei an den verbliebenen Arcus zygomaticus sowie an den ursprünglichen Alveolarkamm der Gegenseite mit Miniosteosyntheseplatten fixiert. Der Gefäßstiel wurde mit der A. / V. facialis anastomosiert.

1.1.2.2. Rekonstruktion oberer und unterer Extremitäten

Von relativ großer Bedeutung ist die Rekonstruktion von Knochendefekten mit oder ohne Weichgewebsbeteiligung an Extremitäten. Zum Einsatz kommt diese Form des Transplantats immer dann, wenn eine primäre Versorgung mit ortsständigen Haut-/Muskellappen und herkömmlichen avaskulären Knochentransplantaten aufgrund der Länge des Defektes nicht mehr durchführbar ist. Ab einer Defektausdehnung von 6 cm sollte ein vaskularisiertes

Knochentransplantat, frei oder gestielt, eingesetzt werden [Taylor, 1983; Cattaneo et al., 1992; Lin et al., 1997]. Das Fibulatransplantat eignet sich diesbezüglich besonders um ausgedehnte Knochendefekte zu rekonstruieren. Allerdings wird es als schwierig erachtet, sogenannte „cube-sized“ Knochen, wie Femur, Humerus, Tibia, etc., zu versorgen [Dautel et al., 2001]. Auch hier hat man versucht, anhand einer sog. „double-barrel“-Technik das Problem zu lösen. Bi et al. beschrieben diese Methode dem klassischen Vorgehen im Bereich der Verknöcherung zwischen bestehendem und transplantiertem Knochen und im Allgemeinen der Neubildung von knöcherner Substanz als überlegen [Bi et al., 2008]. Trotz allem ist eine anatomische und rigide Fixierung entscheidend. Die alleinige Anwendung einer „double-barrel“-Fibula führt zu keiner Reduktion von Stressfrakturen [Muramatsu et al., 2004].

1.1.2.3. Weitere Indikationsgebiete

Des Weiteren sei hier noch die Möglichkeit der Phalloplastik mittels Fibulatransplantat angeführt. Diese wurde erstmals 1992 von Sadove et al. beschrieben [Sadove et al., 1992]. Eingesetzt wird dieses Verfahren bei Patienten mit undifferenzierten primären Geschlechtsmerkmalen, Penisagenesie oder bei „transgender“ Patienten. Die ursprünglich am häufigsten (< 80%) [Monstrey et al., 2009] auftretenden Langzeitkomplikationen, wie Fistelbildung und Stenose der Urethra, konnten mit einer zweizeitigen Urethraplastik (sog. Prelamination-Verfahren) wesentlich verbessert werden [Bluebond-Langner et al., 2011]. Nachteilig wird bewertet, dass durch die knöchernen Anteile der Neo-Phallus für die Patienten unter Umständen schwer zu verbergen ist.

1.2. CAD/CAM Technologie

1.2.1. Allgemeine Entwicklung und Einsatzbereiche in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie

Nach der Entwicklung der CAD/CAM Technologie in den späten Achtzigern des letzten Jahrhunderts, wurde diese vielfach in die Planung und Vorbereitung von Operationen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich miteinbezogen. Dabei wird aus Computertomographiedaten nach virtueller Generierung eines sog. STL-Datensatzes beispielsweise mittels rapid prototype manufacturing (RPM) ein 3D-Modell der zu operierenden Region erstellt. Mittels dieser gedruckten Modelle können der genaue Verlauf der Knochenstrukturen, sowie die Ausdehnung der Defekte und das damit verbundene Resektionsausmaß nachvollzogen werden. Alternativ kann rein virtuell die Resektion an erstellten 3D-Modellen geplant werden. In unserem Zentrum wird üblicherweise nach der virtuellen Segmentierung des Defekts ein dreidimensionales Modell erstellt (RPM), anhand dessen manuelle Schablonen gefertigt werden können. Die Schablonen dienen schlussendlich als Führungen für die Osteotomien und die Positionierung der Transplantatsegmente. Vor der Anwendung von CAD/CAM Technologie und RPM wurden konfektionierte Titanplatten intraoperativ an die Strukturen angepasst, ebenso mussten die knöchernen Transplantate manuell geformt werden, um den Defekt möglichst passend zu rekonstruieren. Die Positionen und die Anzahl der nötigen Osteotomien des Transplantats können ebenfalls digital geplant werden. Liu et al. verwendeten dafür eine Kunststoffschablone, welche der Form des zu rekonstruierenden Defektes entsprach [Liu et al., 2009]. Ebenso kommen Schnittschablonen zum Einsatz, in denen die genaue Position der Osteotomien in einer Kunststoffschablone verschlüsselt ist [Ciocca et al., 2012; Schouman et al., 2014].

Heute können darüber hinaus die Titanplatten präoperativ individuell gefräst bzw. gesintert werden, wodurch eine verbesserte initiale Passgenauigkeit, sowie eine entscheidende Reduktion der Operationszeit und damit der Ischämiezeit erreicht werden kann [Gil et al., 2015; Cornelius et al., 2016; Kaariainen et al., 2016]. Weiterführend besteht auch die Möglichkeit eine dentale Rehabilitation im Sinne von enossären Implantaten und abschließender prothetischer Versorgung im Voraus CAD/CAM-assistiert zu planen [Ciocca et al., 2015a].

1.2.2. Aktuelle Studienlage hinsichtlich der Verwendung von Fibulatransplantaten

Die Vorteile der CAD/CAM-assistierten Fibulatransplantation sind vielfältig. Durch die Möglichkeit der präoperativen Planung kann das Ausmaß des zu rekonstruierenden Defektes evaluiert werden, die Anzahl der Osteotomien kalkuliert und gegebenenfalls Osteosynthesematerialien individuell hergestellt werden. Dadurch verkürzt sich die Operationszeit und das ästhetische Endergebnis wird kalkulierbarer [Ciocca et al., 2012; Hou et al., 2012; Ciocca et al., 2015a]. Des Weiteren können hoch-komplexe Fälle vorhersagbarer geplant werden, wodurch der Eingriff auch für weniger erfahrene Operationsteams vereinfacht wird [Hou et al., 2012]. Nicht zuletzt profitiert die dentale Rehabilitation von der digitalen Planung, da ein adäquates Verhältnis zwischen Maxilla und Mandibula mit hoher Genauigkeit hergestellt werden kann [Smolka et al., 2008].

Als mögliche Kehrseite des computergestützten Verfahrens werden oft die zusätzlichen Kosten der Planung, sowie der zusätzliche präoperative Zeitaufwand diskutiert. Laut Gil et al. lässt sich der zusätzliche finanzielle Aufwand durch CAD und RPM (zwischen 1500 bis 3000 €, je nach Fall) durch die verkürzte Operationszeit, der damit verbundenen Reduktion von Komplikationen wie Infektionen oder Thromboembolien und den insgesamt verbesserten Endergebnissen rechtfertigen [Gil et al., 2015]. Laut Zweifel et al. reduzieren sich die Kosten einer vorgebogenen Osteosyntheseplatte von US \$5.098 auf US \$1.231,50, bzw. einer gefrästen Osteosyntheseplatte von US \$6.980 auf US \$3.113,50 aufgrund der intraoperativen Zeitersparnis [Zweifel et al., 2015]. Gelegentlich treten unerwartete intraoperative Komplikationen auf, wodurch auf die Hilfe der CAD/CAM-Schablonen verzichtet werden muss. Daher ist es trotz allem unerlässlich, auch das konventionelle Procedere zu beherrschen. Allerdings fehlen bis dato Studien zu Langzeitergebnissen hinsichtlich funktioneller Vor- bzw. Nachteile zwischen CAD/CAM-assistierten und konventionellen Rekonstruktionen.

1.3. Möglichkeiten der kaufunktionellen Untersuchung

1.3.1. Klinische Untersuchung und Indizes

Die klinischen und axiographischen Untersuchungen dienen der frühzeitigen Erkennung von (potentiell pathologischen) Dysfunktionen (CMD) im stomatognathen System, sowie der dentalen prothetischen Therapie. Zu Beginn empfehlen Slavicek et al. ein Arzt-Patienten-Gespräch zur Evaluierung der bisherigen Geschichte bzw. des Verhältnisses des Patienten zum Zahnarzt/Chirurgen, in dem auf verschiedene dentale sowie allgemeinmedizinische Details eingegangen wird. Entscheidend dabei sind neben der allgemeinen anamnestischen Untersuchung [Slavicek, 1988]:

- die subjektive Beurteilung seiner Kaufunktion durch den Patienten
- das Auftreten von Schmerzen in Ruhe bzw. unter Belastung (Kiefergelenk, prä-, paraaurikulär)
- das Auftreten von Kopfschmerzen, wenn ja, zu welchem Zeitpunkt
- Geräusche des Kiefergelenks bei Bewegungen (Krepitation)
- schmerzhaftes Zähne

Slavicek et al. entwarfen dafür einen Index, wobei die Schwere der Inzidenz berücksichtigt wird. Leicht entspricht einem Punkt, mittel 2 und stark 3 Punkten. Ist die Summe der durch die Antworten ermittelten Werte kleiner 5, so liegt eine geringfügige Störung vor. Bei Werten zwischen 7 und 10 empfiehlt Slavicek eine weiterführende instrumentelle Diagnostik und zusätzliche, weiterführende Fragen bei Ergebnissen >10.

1990 befassten sich Dworkin & LeResche damit, eine valide Differenzierungsmöglichkeit für Temporomandibular Disorders (TMD) zu erstellen [Dworkin et al., 1990]. Zwei Jahre später wurden die Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD) im Journal of Craniomandibular Disorders, Facial & Oral Pain publiziert [Dworkin et al., 1992]. Dieser Bewertungsbogen gliedert sich in zwei Teile: Axis I und Axis II. Der erste Abschnitt befasst sich mit der Erkennung und Differenzierung von klassischen TMD, die in Verbindung mit Schmerzen bei den Betroffenen auftreten. Axis II beschäftigt sich mit der Bewertung von sozialen, psychologischen und habituellen Komponenten der temporo-mandibulären Funktionsstörung und der Einstufung der chronischen Schmerzen.

Seit das ursprüngliche, auf Expertenmeinung basierte Protokoll Anfang der Neunzigerjahre des letzten Jahrhunderts veröffentlicht wurde, befassten sich viele Studien mit der Evaluation und

Verbesserung der ursprünglichen Methodik [Bernhardt et al., 2007; Dworkin, 2010; Look et al., 2010; Ohrbach et al., 2010].

Die neuerlich erstellte Bewertungsmethode Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) wurde erstmals 2010 auf der International Association for Dental Research (IADR) Konferenz in Barcelona vorgestellt und in ihrer endgültigen Version 2012 in Iguaca Falls [Schiffman et al., 2014] präsentiert.

Der aktuelle RDC/TMD Assessment-Bogen Axis I von 2011 beinhaltet, ähnlich wie durch Slavicek postuliert, 31 Fragen zur allgemeinen und speziellen Anamnese, sowie zur Familien- und Sozialanamnese und zur persönlichen Einschätzung des Patienten über veränderte Zustände des Allgemeinbefindens. Zur klinischen Untersuchung zählt eine seitenspezifische palpatorische Befundung der Muskulatur und der Gelenke in Ruhe sowie in Bewegung. Gemessen werden neben maximalen Auslenkungen der Laterotrusions- und Protrusionsbewegungen, die Kieferöffnung mit Angabe von Deviationen und Deflexionen. Insgesamt besteht der klinische Untersuchungsbogen aus 10 Fragen, die jeweils abgestuft bewertet werden [Bhat, 2012].

Zur Diagnosefindung dient ein Auswertungsformular am Ende der Untersuchung.

1.3.2. Apparative Untersuchungsmöglichkeiten

1.3.2.1. Axiographietypen

Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts befasste sich Champion mit der Aufzeichnung der temporomandibulären Artikulation [Champion, 1905].

Axiographen bestehen aus einem zu einer Referenzlinie am Schädel (z.B. Frankfurter Horizontale oder Camper Ebene) ausgerichteten statischen Gesichtsbogen und einem an der Mandibula befestigten mobilen Anteil. Zur Fixation steht eine Vielzahl an Varianten zur Verfügung, die abhängig von der individuellen Situation angepasst werden können.

Bis vor wenigen Jahren war es üblich, analoge Axiographen zu verwenden [Heiser et al., 2004].

Die von Heiser et al. angewandte Variante verwendet Graphitpapier am statischen und einen Schreibstift parasagittal am mobilen Anteil. Dadurch werden die Bahnen des Kiefergelenks ausschließlich in der Sagittalebene aufgezeichnet.

Einer der ersten digitalen Geräte (Pantronic, Denar Corp., Anaheim, California) wurde 1982 vorgestellt. Dieses Gerät zeichnete die Bahnen des Kiefergelenks bereits in allen drei relevanten Ebenen (sagittal, axial und coronar) auf und hatte eine vergleichbare Genauigkeit zu den

analogen Geräten [Clayton et al., 1986]. Auch dieser elektronische Axiograph bediente sich Schreibplatten und Stiften, nur wurden die Daten sofort digital aufgezeichnet. Diese Art der digitalen Registrierung ist auch heute noch in Verwendung. Als Beispiel seien der SAM-Axiotron (SAM, München, Deutschland) und die davon abgeleiteten CARDIAX-Systeme genannt.

Die ersten der sog. berührungslosen Axiographen benutzten zur Aufzeichnung die Änderung des Magnetfeldes eines Permanentmagneten, der am Unterkieferübertragungsbogen befestigt war [Jankelson et al., 1975]. Moderne Axiographen (Axioquick, SAM, München, Deutschland; Arcus Digma II, KaVo, Biberach, Deutschland; JMAlyzer, zebris Medical GmbH, Isny im Allgäu, Deutschland) verwenden Ultraschall zur Vermessung der Bewegungen des Unterkiefers in Relation zur Maxilla. Dadurch wird die exogene Beeinflussung der gelenknahen Aufzeichnung mit Widerstandsfolien und Schreibstiften ausgeräumt, die durch den nötigen direkten Kontakt der Übertragungsbögen entsteht. Bereits minimal störende Einflüsse, wie etwa ein Haar, konnten zu Abweichungen der Messwerte führen [W. Stelzenmüller, 2010]. Allerdings lassen sich zu diesem Zeitpunkt kaum valide Studien finden, welche die Genauigkeit der jeweiligen digitalen Axiographen vergleichen. Ein weiteres Verfahren der Aufzeichnung wird durch die Modelle Condylcomp LR3 (Dental Innovation GmbH, Dortmund, Germany) und den Freecorder BlueFox (Dental Innovation GmbH, Dortmund, Germany) realisiert. Diese Systeme bedienen sich eines optoelektronischen Verfahrens und besitzen laut Herstellerangaben eine Genauigkeit von 0,01mm (Condylcomp LR3) und „wenigen Tausendstel mm“ (Freecorder BlueFox). Vorteil des Letzteren ist sicherlich, dass nur mehr ein C-förmiger Unterkieferbogen benötigt wird. Als maxilläre Referenz dient eine optisch ermittelte Ebene, wodurch der Patient geringstmöglich durch externe Einflüsse in seinen habituellen Bewegungsabläufen gestört wird [Klett, 2008].

1.3.2.2. Alternativen

Bei den Alternativen zur Untersuchung des kaufunktionellen Systems ist die Röntgendiagnostik zu nennen. Verwendet werden dabei vor allem das Magnetresonanztomogramm (MRT), aber auch Orthopantomogramme können zur Übersichtsdiagnostik von pathologischen Veränderung z.B. der knöchernen Kiefergelenksfortsätze eingesetzt werden.

Das Magnetresonanztomogramm gewinnt an Bedeutung, sobald pathologische Veränderungen an Weichgeweben diagnostiziert werden sollen. Lopes et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen TMD und dem Volumen des M. pterygoideus lateralis anhand von MRT-Daten. Sie

kamen zu dem Schluss, dass ein bildgebendes Verfahren in diesem Fall durchaus sinnvoll sei, da sich der hypertrophe Muskel unter Umständen nicht palpatorisch diagnostizieren ließe [Lopes et al., 2015]. Ebenso ist das MRT unerlässlich zur Bestimmung der Kondylenposition, und der Kondylus/Diskus Relation [Rammelsberg et al., 1997].

Das Computertomogramm (CT) wird häufig eingesetzt, um knöcherne Strukturen im Bereich des Kiefergelenks darzustellen. Paknahad et al. verwendeten Daten aus Computertomographien zur Bestimmung der Kondylenposition bei Patienten mit TMD und konnten zeigen, dass die Position des mandibulären Kondylus in Zusammenhang mit dem Schweregrad der craniomandibulären Dysfunktion steht [Paknahad et al., 2015].

1.4. Problematik

Ziel dieser Studie ist es, auf Basis axiographischer Messungen und einem speziellen Fragebogen die kurzfristigen kaufunktionellen Ergebnisse der Probanden zu evaluieren. Entscheidende Parameter sind dabei die Kieferöffnung, die Dimension der lateralen Unterkieferbewegungen, sowie der Protrusion zu drei verschiedenen Zeitpunkten. Des Weiteren werden Kiefergelenkbefunde, pathologische Abrasionen der Zahnhartsubstanz und Zungenimpressionen vor und nach der Operation verglichen, um die Wiederherstellung der ursprünglichen stomatognathen Beziehungen überprüfen zu können. Zusätzlich werden allgemein-befundliche Parameter erhoben, um die subjektive Belastung des Patienten einschätzen zu können. Hierbei sind zwei Faktoren von Bedeutung: Die Schmerzdynamik und eine Selbsteinschätzung zum empfundenen Stress. Zusammengefasst wird ein Befund zu craniomandibulären Dysfunktionen erstellt.

2. Material und Methodik

2.1. Ethik

Die Studie entsprach der aktuellen Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München überprüft und genehmigt (Aktenzeichen Nr. 342/14).

Bei der Durchführung der Untersuchungen entstand kein Nachteil für die Probanden. Der zusätzliche Behandlungsaufwand bzw. Zeitaufwand für die Patienten wurde auf ein Minimum reduziert. Die durchschnittliche Untersuchungsdauer betrug 17 Minuten pro Patient pro Untersuchung. Alle Patienten wurden im Vorhinein über das Procedere der Untersuchung und die wissenschaftliche, anonymisierte Verwendung ihrer Daten aufgeklärt. Der Autor und alle Beteiligten der Studie kamen zu keinem finanziellen oder wirtschaftlichen Vorteil, ebenso besteht kein Interessenskonflikt.

2.2. Axiograph

Die entscheidenden Parameter (max. Kieferöffnung, Protrusion, Laterotrusionsbewegungen) wurden anhand eines Axiographen aufgezeichnet. Dabei kam ein SAM Axioquick® Recorder zum Einsatz (SAM® Präzisionstechnik GmbH, Gauting, Germany). Das Gerät bestand aus



Abbildung 2-1: Axiograph
links maxillärer Teil, rechts mandibulärer
Teil

einem maxillären und einem mandibulären Übertragungsbogen. Die Daten wurden per Kabel übermittelt.

Die Fixierung des maxillären Teils erfolgte mittels Porion-Führungshilfen, ähnlich einem klassischen Transferbogen. Zusätzlich wurden ein Vertex-Support-Band und ein Nackenband zur Stabilisierung verwendet. Nachdem die Porion-Führungshilfen nach der Positionierung entfernt wurden, wurden zur Gewährleistung der Stellung an jeder Seite zwei Stellstifte im Bereich des Mastoids und des Os temporale retroaurikulär festgezogen. Zur anterioren Abstützung diente eine Glabellastütze, die parallel zur Bipupillarlinie ausgerichtet wurde.

Für die Befestigung des Unterkiefer-Transmitters standen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Bei bezahnten Patienten bot sich die Paraokklusalspange, beziehungsweise der Intraokklusalspange an. Die Paraokklusalspange wurde mit einem temporären Befestigungskomposit (z.B. Luxatemp-Star®, DMG, Hamburg, Deutschland) verschlüsselt und laut Herstellerangaben ggf. zusätzlich mit einem Adhäsiv (z.B. Cyanacrylate) befestigt. Dadurch konnte eine starre Befestigung gewährleistet werden, ohne den intraokklusalen Abstand in der Ruheschwebelage zu beeinflussen oder die Interkuspitation zu manipulieren.



Abbildung 2-2: Fixationshilfe

Von links nach rechts: Intraokklusalspange,

Trägerlöffel (unbezahnt), Paraokklusalspange

Der Intraokklusal-Jig wurde mittels eines herkömmlichen dentalen K-Silikons (z.B. Optosil Comfort®, Heraeus Kulzer, Hanau, Deutschland) befestigt. In der Regel war bei dieser Methode kein zusätzliches Adhäsiv nötig, allerdings konnte bei Bedarf ebenfalls mit einem Cyanacrylate der intermediäre Verbund verbessert werden. Nachteil dieser Methode war die Sperrung der Okklusion in Schlussbisslage. Dieser Fehler konnte jedoch nachträglich leicht korrigiert werden. Dazu wurde nach folgender Formel vorgegangen:

$$D = D' + O + d$$

wobei

- D...effektive Kieferöffnung
- D'...gemessene Kieferöffnung
- O...individueller Overjet in Schlussbiss
- d...Dicke des Intraokklusal-Plugs

Bei unbezahnten Patienten erwies sich die Befestigung etwas aufwändiger. Hier wurde ein Trägerlöffel mit einem elastischen Abformmaterial (z.B. Optosil®) befüllt und auf die Kieferkammschleimhaut aufgebracht. Das Trägerlöffelsystem wurde anschließend mit einer Mandibularspange verbunden, die den Unterkiefer von extraoral umgreift und festgezogen werden konnte. Dadurch wurde eine möglichst rigide Befestigung gewährleistet.

Der SAM Axioquick® Recorder bediente sich einer Abstandsmessung mit Hilfe von Ultraschallsendern und –sensoren. Die acht Empfänger wurden dabei am starren, maxillären Anteil befestigt, die vier Sender am mandibulär verankerten Teil angebracht. Laut Herstellerangaben wurde durch das Befestigungsprotokoll parallel zur Interpupillarlinie und zur Porion-Orbital-Ebene eine Annäherung an die tatsächliche mandibuläre Rotationsachse von 1,1-1,2 mm gewährleistet. Außerdem stand eine Funktion zur individuellen Rotationsachsenbestimmung zur Verfügung.

Der Axiograph zeichnete die Bewegungen des Kiefergelenks in drei Ebenen (coronar, sagittal und axial) auf. Zusätzlich wurden abhängig von der relativen Ausgangsposition der Sender und Empfänger die Bewegungen der Schneidekanten berechnet.

2.3. Workflow

Im Zeitraum Juni 2014 bis April 2016 wurden insgesamt 32 Patienten zum Zeitpunkt T₁ untersucht. Pro Patient wurden neun Messungen zu drei Zeitpunkten durchgeführt. Die ersten Messungen (T₁) wurden am Tag vor dem geplanten chirurgischen Eingriff vorgenommen. Der zweite Zeitpunkt der Messungen (T₂) war der zehnte postoperative Tag und die letzten Messungen (T₃) fanden drei Monate postoperativ statt. Zusätzlich wurden bei jedem Patienten zu allen Zeitpunkten (T₁-T₃) Daten zu craniomandibulären Dysfunktionen anhand eines vorgefertigten Untersuchungsbogen aufgezeichnet (**Anhang 2**). Erfasst wurden die Parameter Kiefergelenksschmerzen, Verspannungen im Bereich der Kaumuskulatur, Knacken oder Reiben des Kiefergelenks, sowie das subjektive Empfinden von Limitationen in Bezug auf die Mobilität der craniomandibulären Funktionseinheit. Im Falle von Schmerzen wurden zusätzlich Lokalisation, Charakter, Häufigkeit und der Zeitpunkt des Auftretens festgehalten. Zusätzlich wurde bei jedem Patienten ein rudimentärer Zahnstatus sowie Verzahnungsschemata bei Bezahnten (Angle-Klasse, Kopfbiss, Kreuzbiss, offener Biss) erhoben. Das Auftreten oder Vorhandensein von Habits (Knirschen, Pressen) und der subjektiv empfundene Stress wurden notiert.

Zur Beurteilung der Kaufunktion wurden folgende Parameter pro Untersuchung dreimal erhoben und aufgezeichnet [mm]:

- Kieferöffnung (maximale Schneidekantendistanz)
- Deviation
- Deflexion
- Maximale mandibuläre Protrusion
- Maximale mandibuläre Laterotrusion (beidseitig)

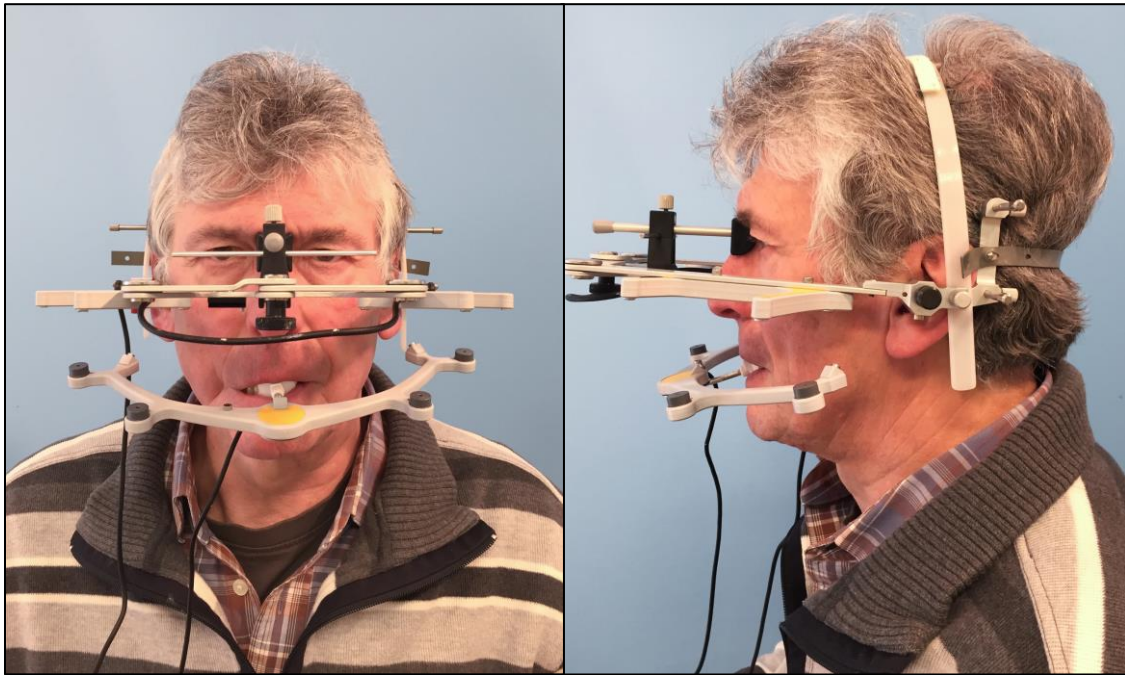


Abbildung 2-3: Patient mit appliziertem Axiographen; links: frontal, rechts: sagittal

Verwendet wurde dazu der oben genannte ultraschall-basierte Axiograph SAM Axioquick® Recorder. Der Messvorgang wurde per Fußtaster gesteuert. Ein akustisches Signal zeigte den Beginn der Messung an. Zu Beginn wurde eine individualisierte Scharnierachse festgelegt, indem der Patient eine Öffnungsbewegung des Kiefers durchführte, die sich ausschließlich auf den rotierenden Teil beschränkte und somit keine Translationsbewegung des Kiefergelenks eingeleitet wurde. Den Patienten wurden mündliche Anweisungen zur Durchführung der Bewegungen erteilt. Somit wurde einer externen Manipulation der Extremwerte vorgebeugt. Die Daten wurden digital in der zum Axiographen gehörenden Software (SAM Axioquick® Recorder Software V1.2.7, SAM® Präzisionstechnik GmbH, Gauting, Germany) aufgezeichnet und mittels Microsoft® Excel (Microsoft® Office 365 Excel, Version 16.0.7167.2060, 2016; Microsoft Corporation; Redmond, WA, USA) verarbeitet. Die statistische Auswertung erfolgte mittels „Standard Package for the Social Science“ (SPSS für Windows, release 22.0.0, 2013; SPSS Inc.; Chicago, IL, USA) sowie “R Statistical Package” (R für Windows, release 3.2.0, 2015; R Foundation for Statistical Computing; Vienna, Austria). Alle Messungen wurden durch einen Untersucher durchgeführt, somit kann die Fehlerquelle unterschiedlicher Untersuchungsprotokolle als minimal angesehen werden.

2.4. Operation/Eingriffe und Prozeduren

2.4.1. Präoperatives Management

Präoperativ wurden CT-Angiographien zur Darstellung der Gefäße in Bereich der Donorsite der unteren Extremität durchgeführt. Patienten mit klinischen Zeichen von Gefäßschaden wurden alternativen Therapiekonzepten zugeführt [Wolff, 2005]. Außerdem wurden die relevanten Hautperforatoren zur besseren intraoperativen Auffindbarkeit mittels Doppler markiert.

2.4.2. Fibulatransplantation

Alle Operationen wurden in oraler Intubationsnarkose (ITN) durchgeführt. Nach Desinfektion des Operationsgebiets (Braunol, B. Braun, Melsungen AG; Melsungen, Deutschland) und sachgerechter Lagerung des Patienten am Operationstisch wurde unter zusätzlicher Lokalanästhesie (LA) eine Tracheotomie durchgeführt. In Abhängigkeit der Indikation erfolgte nun die onkologische, dem Stadium gerechte Neck Dissektion mit abschließender Gefäßdarstellung. In nicht-onkologischen Fällen erfolgten lediglich die Gefäßdarstellung sowie eine Submandibulektomie. Daraufhin wurde anhand der Resektionsschablonen der mandibuläre Teil reseziert.

Parallel dazu wurde das Fibulatransplantat präpariert. Die Hautinsel wurde nach Darstellung der Perforatorgefäße definiert, in der Regel zwischen dem mittleren und dem distalen Drittel der Fibula. Wie schon oben beschrieben wurden die distalen sieben Zentimeter des Knochens zum Schutz des N. peronealis und zum Erhalt der Funktion des oberen Sprunggelenks geschont. Nach der Freipräparation der knöchernen Strukturen wurden mit Hilfe der CAD/CAM-gefertigten Schnittschablonen die Osteotomien durchgeführt und die Osteosyntheseplatten angebracht. Das mikrovaskuläre ossäre oder osteomyokutane Transplantat wurde nach dem Absetzen der beteiligten Gefäße an das Rekonstruktionsteam übergeben und die Entnahmestelle verschlossen. Dazu wurde nach der Muskeladaptation Vollhaut aus der Leiste verwendet. Sofern der Weichgewebsdefekt drei Zentimeter nicht überschritten hatte, konnte die Donorsite auch primär verschlossen werden. Um der Formation eines postoperativen Hämatoms (mit dem Risiko eines Kompartmentsyndrom) vorzubeugen, wurden Redondrainagen eingelegt.

Der Gefäßstiel des so vorbereiteten Transplantats wurde anschließend mikrochirurgisch mit den Halsgefäßen anastomosiert. Eine Überprüfung der problemlosen Perfusion des

Transplantates war obligatorisch und wurde mehrmals durchgeführt. Anschließend wurde die knöcherne Passung des Transplantats kontrolliert und mittels vorgefertigter Osteosyntheseplatten eingebracht. Die Hautinsel wurde im Anschluss an eine gründliche Spülung intraoral spannungsfrei adaptiert. Extraoral wurden nach Einlage von Redondrainagen die Wundränder primär verschlossen.

2.4.3. Postoperatives Management

Alle Patienten verbrachten postoperativ einen Tag in intensivmedizinischer Betreuung. Je nach Verfassung der Patienten konnten diese bereits am darauffolgenden Tag auf die normale Station der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie verlegt werden. Die Patienten wurden frühestmöglich unter physiotherapeutischer Anleitung remobilisiert. Eine nasal eingebrachte Sonde zur enteralen Ernährung wurde in den meisten Fällen appliziert. Eine regelmäßige Kontrolle der Fußpulse sowie der Perfusion des Transplantates wurde für mindestens 24h aufrechterhalten. Die mittlere stationäre Aufenthaltsdauer betrug 21 Tage, jedoch mindestens 8 Tage. Eine peri- und postoperative Antibiotikatherapie wurde nach dem von Mücke et al. empfohlenen Regime durchgeführt [Mücke et al., 2015].

2.5. Statistik

Aus der Verteilung der funktionellen Parameter wurden Mittelwerte [mm] gebildet und diese in Abhängigkeit des Aufnahmezeitpunkts in Relation gesetzt. Die relative Änderung zwischen zwei Zeitpunkten wurde immer wie folgt berechnet:

$$\Delta_1 = \frac{t_2 - t_1}{t_1} * 100 \%$$

bzw.

$$\Delta_2 = \frac{t_3 - t_2}{t_2} * 100 \%$$

bzw.

$$\Delta_3 = \frac{t_3 - t_1}{t_1} * 100 \%$$

Ob eine statistische Signifikanz vorlag, wurde mittels Mann-Whitney-U Test überprüft.

Zur Evaluierung einer Korrelation von abhängigen und unabhängigen Variablen (bzw. Prädiktoren) wurden lineare Regressionsanalysen verwendet. Zuerst wurde mittels univariater linearer Regressionsanalyse ein linearer Zusammenhang zwischen einer abhängigen und einer unabhängigen Variablen überprüft. Anschließend wurde mittels multivariater linearer Regressionsanalysen der Einfluss von anderen Prädiktoren ausgeschlossen.

Als Grundlage der statistischen Berechnungen dient der Wert $p = 0,05$ als Signifikanzniveau. Dementsprechend wurden Werte von $p > 0,05$ als statistisch nicht signifikant angesehen, p -Werte unter $0,05$ hingegen als signifikant. Das Konfidenzintervall (CI) wurde mit 95% festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientengut und Limitationen

Das Patientengut setzte sich aus zwölf Frauen und 20 Männern zusammen. Der Altersdurchschnitt lag bei 57,97 Jahren, bei einem mittleren Alter von 58,50 Jahren (Grenzen: 21 – 70 Jahre).

Davon konnten bei 31 Patienten T₂ Messungen durchgeführt werden (ein Patient verstarb im Zeitraum zwischen den ersten beiden Messzeitpunkten). Im weiteren Verlauf verstarben vier Patienten, bevor die T₃ Messungen durchgeführt werden konnten. In weiteren sechs Fällen wurden keine T₃ Messungen aufgrund von Non-compliance (n = 5) bzw. durch den Verlust eines Transplantats (n = 1) vorgenommen.

Das vollständig ausgewertete Kollektiv setzte sich folglich aus 21 Patientenfällen zusammen, bei einem Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation von 60,24 ± 5,71 Jahre (minimales Alter: 49 Jahre, maximales Alter: 70 Jahre). Sieben Patienten dieser Gruppe waren weiblich (33,33%), 14 männlich (66,67%). Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen, die zu einer mandibulären Resektion bzw. Rekonstruktion führten, wurden in das Kollektiv aufgenommen. Dazu zählten Plattenepithelkarzinome der Mundschleimhaut (OSCC n = 10), therapierefraktäre Osteoradionekrosen (ORN n = 8), chronische Osteomyelitiden (OM n = 2) sowie Medikamenten-assoziierte Osteonekrosen (MRONJ n = 1). Dies entspricht einer relativen Verteilung von 47.62% OSCC, 38.09% ORN, 9,52% OM und 4.77% MRONJ.

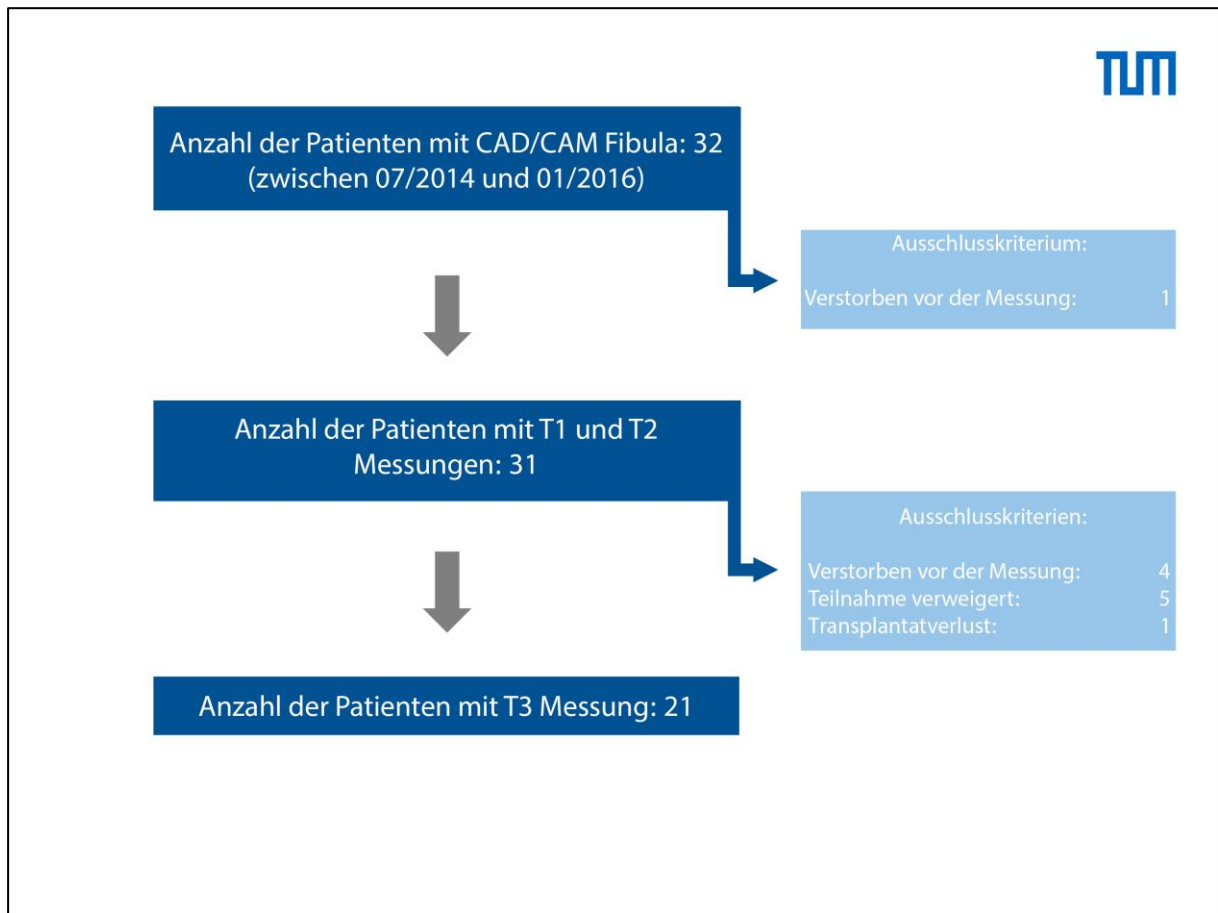


Abbildung 3-1: Patientenkollektiv

3.1.1. Einteilung

Die Einteilung der Gruppen erfolgte anhand verschiedener Parameter. Verglichen wurden die Kollektive OSCC vs. nOSCC, präoperative Bestrahlung, postoperative Bestrahlung, Anzahl der Osteotomien, primäre vs. sekundäre Rekonstruktion und aufgetretene Wundheilungsstörungen.

3.1.1.1. OSCC vs. nOSCC

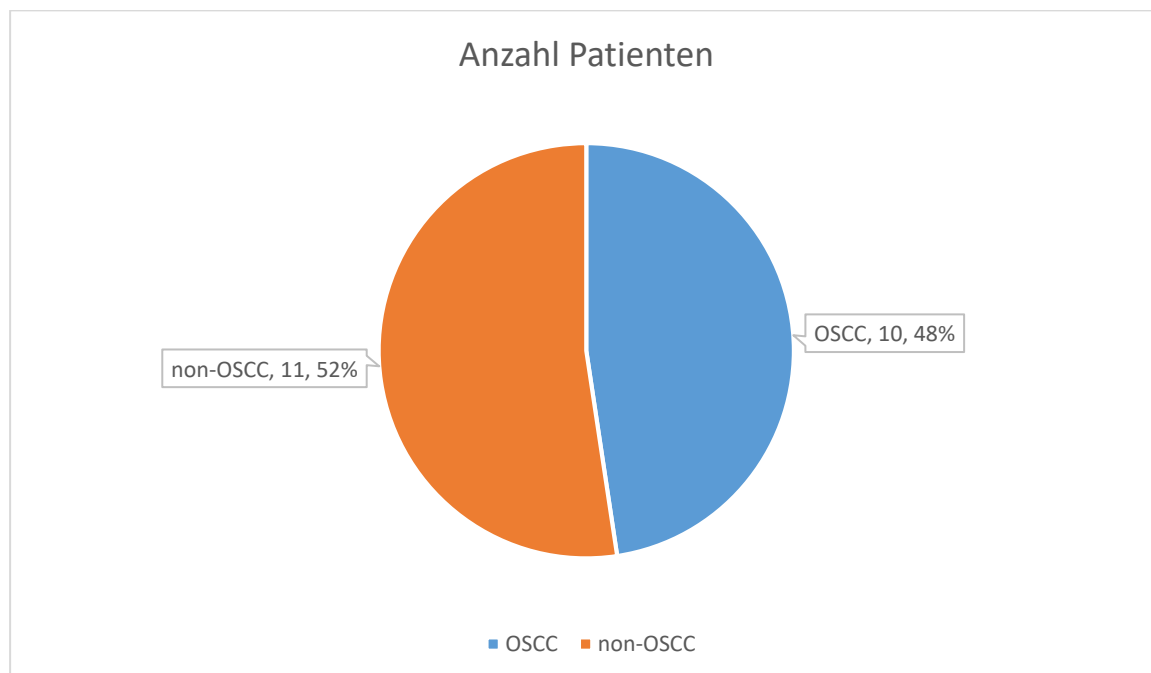


Abbildung 3-2: Verteilung der Patienten nach Diagnose

3.1.1.2. Radiatio (RTx) vs. keine Radiatio (nRTx)

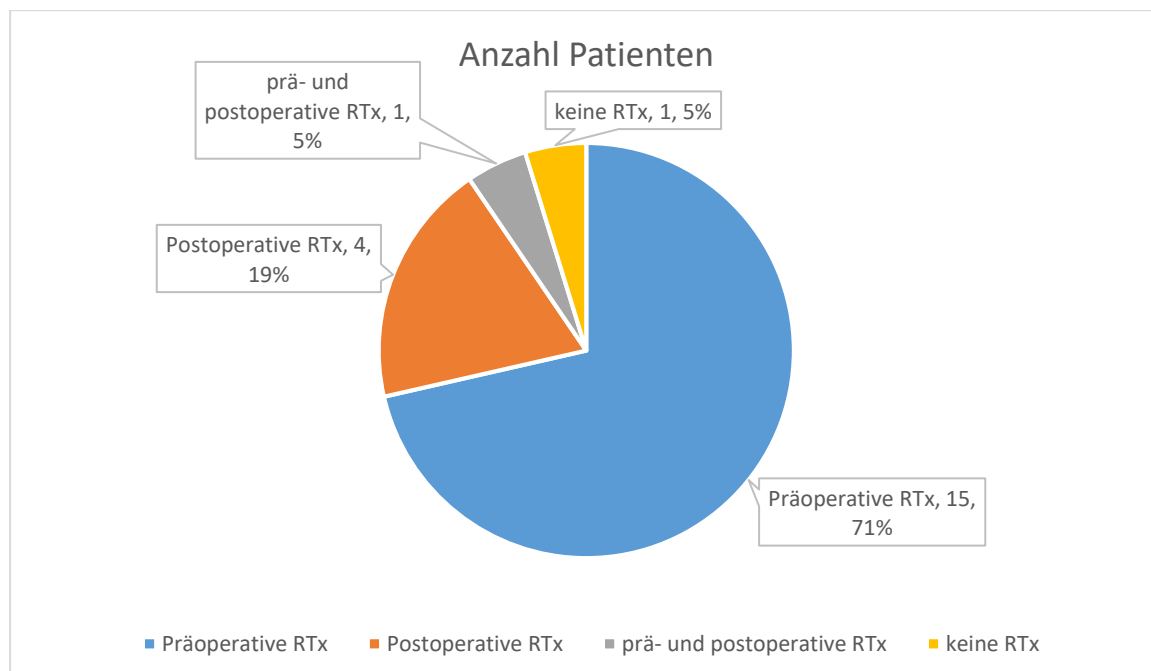


Abbildung 3-3: Verteilung der Patienten nach Bestrahlung

Zu bemerken ist in dieser Gruppe, dass keine präoperative Bestrahlung mit neoadjuvanten Charakter durchgeführt wurde. Die Entscheidung zur postoperativen Bestrahlung wurde als konsiliarischer Beschluss im Sinne eines onkologisch neoadjuvanten Therapieregimes gefällt.

3.1.1.3. Anzahl der Osteotomien

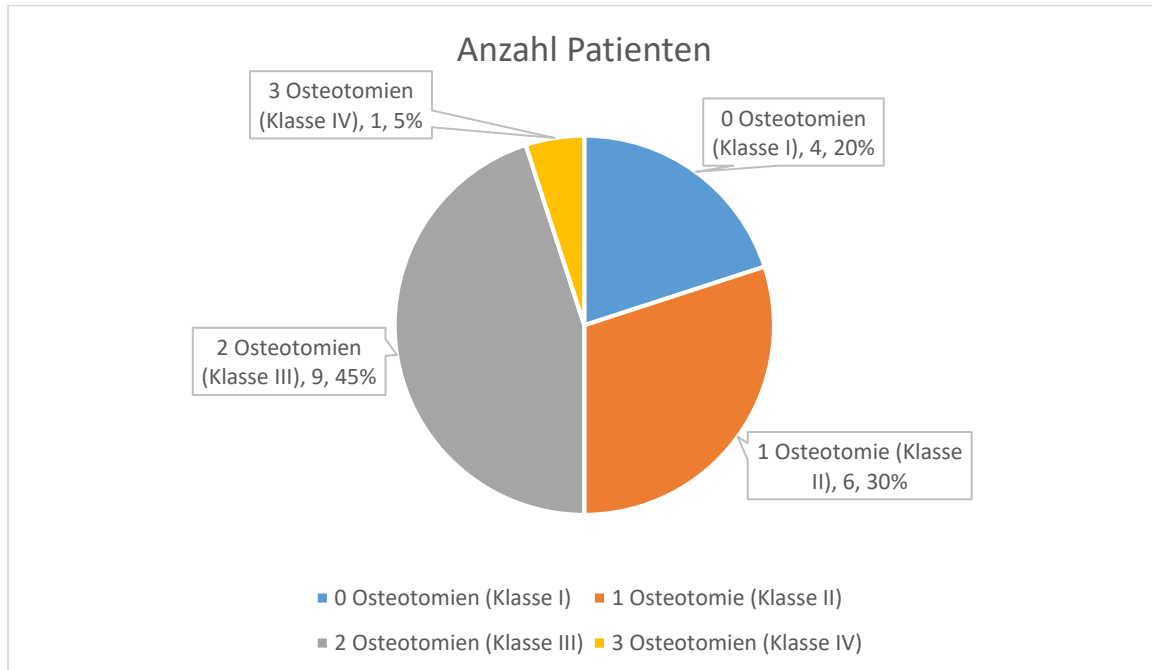


Abbildung 3-4: Verteilung der Patienten nach Osteotomien, Einteilung nach Iizuka, et al. [Iizuka et al., 2005]

3.1.1.4. Primäre vs. sekundäre Rekonstruktion

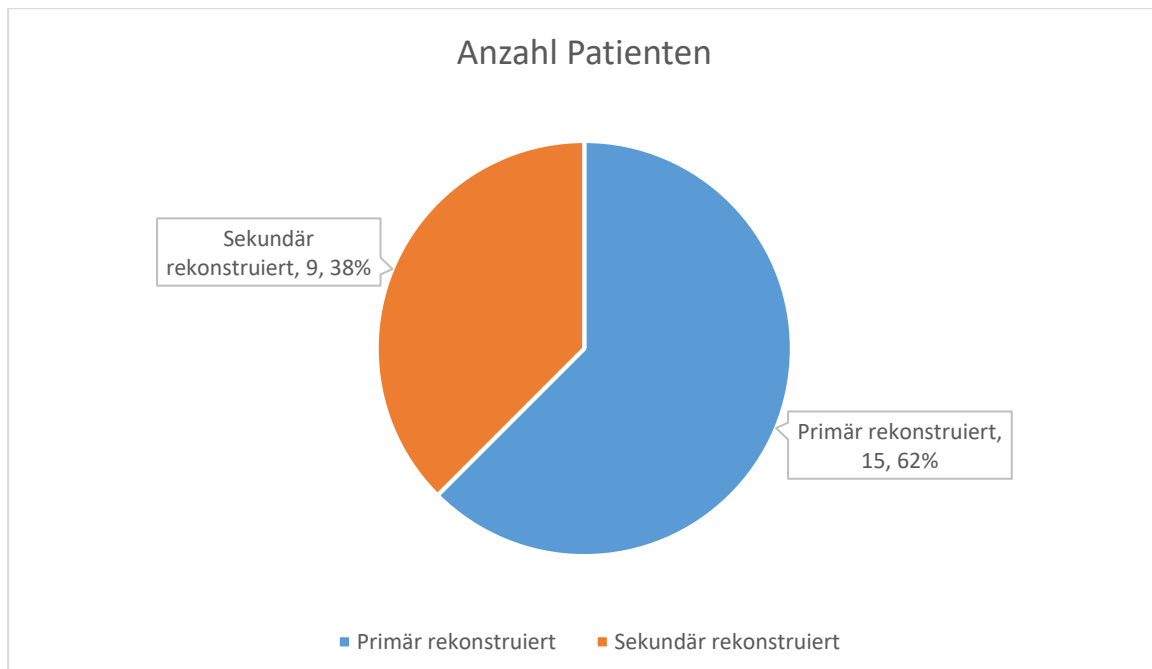


Abbildung 3-5: Verteilung der Patienten nach Zeitpunkt der Rekonstruktion

Bei einer primären Rekonstruktion fanden die Resektion sowie die Transplantation im selben Eingriff statt. Bei sekundär rekonstruierenden Eingriffen war die ablative Chirurgie zu einem

früheren Zeitpunkt durchgeführt worden, die Transplantation in einer separaten, späteren Operation.

3.1.1.5. Wundheilungsstörungen

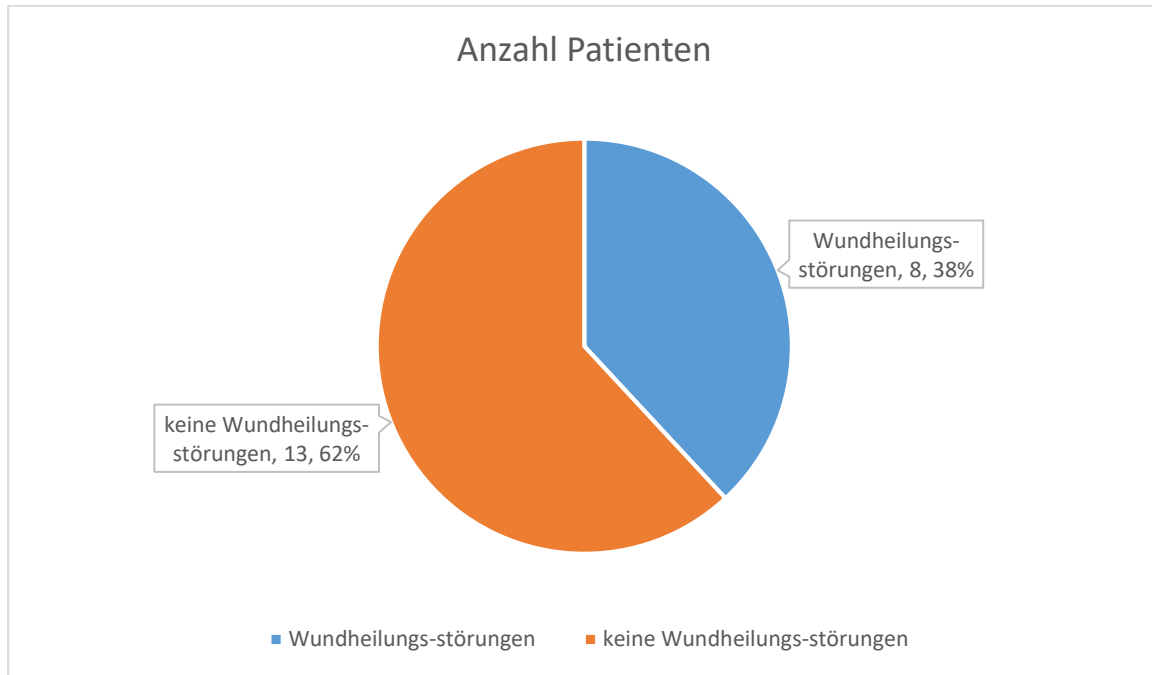


Abbildung 3-6: Verteilung der Patienten nach Inzidenz von Wundheilungsstörungen

3.1.1.6. Dentition im Unterkiefer

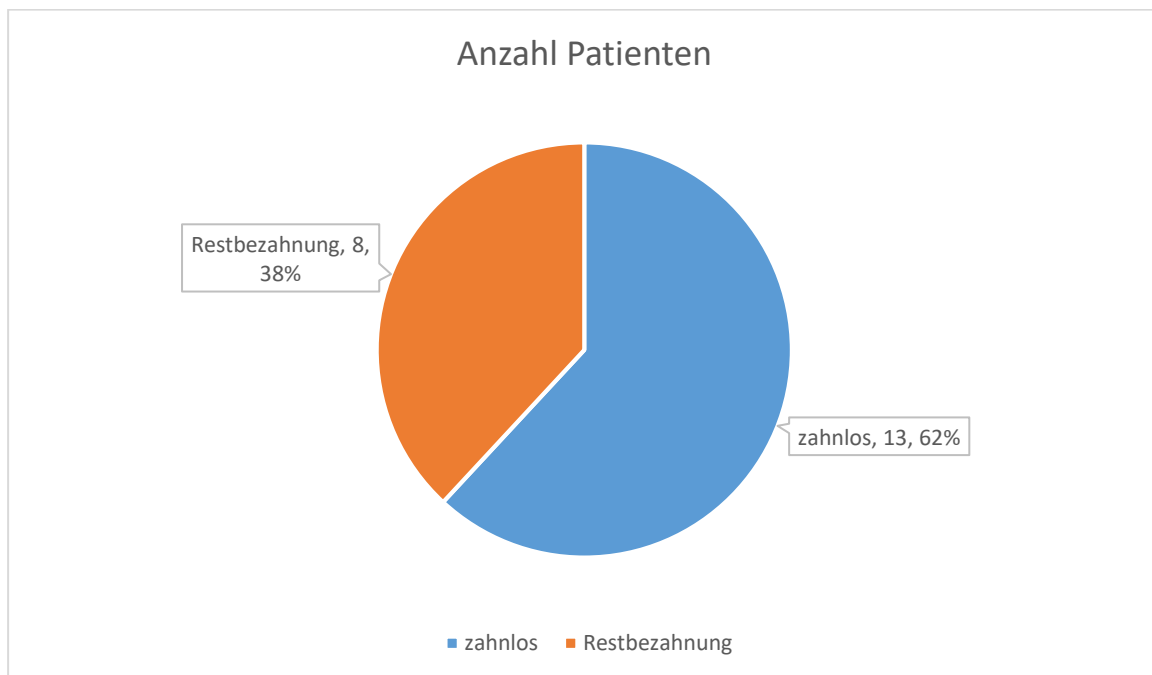


Abbildung 3-7: Verteilung der Patienten nach vorhandener Bezahnung (>3 verbleibende Zähne im Unterkiefer)

Postoperativ fanden sich acht Patienten mit verbleibender Bezahnung im Unterkiefer, die restlichen 13 waren vollkommen zahnlos.

3.2. Auswertung der axiographischen Ergebnisse

Von 32 aufeinanderfolgenden fibulatransplantierten Patienten konnten schlussendlich 21 Fälle ausgewertet und analysiert werden (Gründe für den Ausfall wurden oben beschrieben, siehe **Abbildung 3-1**).

3.2.1. Maximale Kieferöffnung

Die Durchschnittswerte für die Kieferöffnung ergaben $30,11 \pm 11,45$ mm zum Zeitpunkt T₁, $21,44 \pm 7,26$ mm zum Zeitpunkt T₂ und $26,26 \pm 9,67$ mm zum Zeitpunkt T₃. Die relativen Differenzen betragen $\Delta_1 = -26,34 \pm 19,77$ %, $\Delta_2 = 19,08 \pm 29,63$ % und $\Delta_3 = -7,41 \pm 32,99$ %. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nur zwischen T₂ und T₁ nachgewiesen werden ($p < 0,001$). Zwischen T₁ und T₃ konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden ($p = 0,073$) (**Tabelle 3-1**).

3.2.2. Protrusion

Die Durchschnittswerte der mandibulären Protrusion beliefen sich auf $7,2 \pm 4,16$ mm zum Zeitpunkt T₁, $4,81 \pm 3,37$ mm bei T₂ und $5,45 \pm 3,39$ mm bei T₃. Die relativen Differenzen betragen $\Delta_1 = -24,25 \pm 37,69$ %, $\Delta_2 = 16,80 \pm 60,67$ % und $\Delta_3 = -5,86 \pm 64,93$ %. Wie bei der Kieferöffnung ergab sich bei der Protrusion eine statistische Signifikanz nur bei der Änderung zwischen T₂ und T₁ ($p < 0,007$), nicht aber zwischen T₃ und T₁ ($p = 0,092$). (**Tabelle 3-1**)

3.2.3. Laterotrusion

Bei den Laterotrusionsbewegungen nach *rechts* wurden durchschnittliche Werte von $7,2 \pm 3,82$ mm bei T₁, $4,81 \pm 3,69$ mm bei T₂ und $6,1 \pm 2,77$ mm zum Zeitpunkt T₃ gemessen. Die relativen Differenzen betragen $\Delta_1 = -11,56 \pm 47,05$ %, $\Delta_2 = 25,17 \pm 66,34$ % und $\Delta_3 = 14,45 \pm 95,15$ %. Eine signifikante Reduktion konnte zwischen den Zeitpunkten T₂ und T₁ ($p < 0,009$), nicht aber zwischen T₃ und T₁ ($p = 0,36$) festgestellt werden.

Bei den Laterotrusionsbewegungen nach *links* wurden durchschnittliche Werte von $7,97 \pm 4,17$ mm bei T₁, $6,39 \pm 3,75$ mm bei T₂ und $7,14 \pm 3,89$ mm zum Zeitpunkt T₃ gemessen. Die relativen Differenzen betragen dementsprechend $\Delta_1 = -6,12 \pm 49,34$ %,

$\Delta_2 = 9,12 \pm 47,70$ % und $\Delta_3 = 7,39 \pm 57,67$ %. Eine signifikante Reduktion wurde zwischen keinen Zeitpunkten festgestellt ($p_{T_3-T_1} = 0,36$ und $p_{T_2-T_1} = 0,102$) (**Tabelle 3-1**).

Messungen	T ₁		T ₂		T ₃	
	Mittelwert [mm] ±SA	p-Wert	Mittelwert [mm] ±SA	p-Wert (T ₁ / T ₂)	Mittelwert [mm] ±SA	p-Wert (T ₁ / T ₃)
Kieferöffnung	30,11 ± 11,45	/	21,14 ± 7,26	<0,001	26,26 ± 9,67	0,073
Protrusion	7,2 ± 4,16	/	4,81 ± 3,37	0,007	5,45 ± 3,39	0,092
Laterotrusion rechts	7,2 ± 3,82	/	4,81 ± 3,69	0,009	6,1 ± 2,77	0,36
Laterotrusion links	7,97 ± 4,17	/	6,39 ± 3,75	0,102	7,14 ± 3,89	0,154
Differenzwerte						
Messungen	Differenz Δ T ₂ - T ₁		Differenz Δ T ₃ - T ₂		Differenz Δ T ₃ - T ₁	
	Differenz [%]	±SA	Differenz [%]	±SA	Differenz [%]	±SA
Kieferöffnung	-26,34	± 19,77	19,08	± 29,63	-7,41	± 32,99
Protrusion	-24,25	± 37,69	16,80	± 60,67	-5,86	± 64,93
Laterotrusion rechts	-11,56	± 47,05	25,17	± 66,34	14,45	± 95,15
Laterotrusion links	-6,12	± 49,34	9,12	± 47,70	7,39	± 57,67

Tabelle 3-1: Resultate und relative Differenz der axiographischen Messungen zu den Zeitpunkten T₁, T₂ und T₃ ($[\Delta = (T_3 - T_1) / T_1] * 100\%$).

3.2.4. Deflexion

Eine präoperative Deflexion konnte in 13 Fällen festgestellt werden (Abweichung von der Mittellinie $d > 1$ mm). In sieben Fällen war eine Deflexion nach links vorhanden ($2,47 \pm 1,22$ mm), in weiteren sechs nach rechts ($2,37 \pm 1,66$ mm). Dabei konnte eine präoperative Deflexion zum Zeitpunkt T_3 korrigiert werden. Andererseits wurde in sieben Fällen eine postoperative Deflexion (T_3) beobachtet, die präoperativ nicht vorhanden war ($2,48 \pm 1,19$ mm). In Summe konnte allerdings kein statistisch signifikanter Anstieg der Inzidenz von Deflexionen im prä-/postoperativen Vergleich gefunden werden.

3.3. Univariate lineare Regressionsanalyse

Anhand der univariaten Regressionsanalyse konnte nur eine signifikante Korrelation zwischen den Prädiktoren Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle (OSCC) und prä- bzw. postoperative Strahlentherapie (RTx) mit der maximalen Kieferöffnung festgestellt werden. Für die OSCC Gruppe ergab sich ein Signifikanzwert von $p = 0,018$ bei einem 95-prozentigen Konfidenzintervall ($-59,55 < CI < -6,33$) in Korrelation mit der Änderung der Kieferöffnung. Dem gegenüber konnte für die anderen axiographischen Messgrößen Protrusion ($p = 0,338$; 95% CI -87,36 bis 31,51), Laterotrusion rechts ($p = 0,162$; 95% CI -143,51 bis 25,87) und Laterotrusion links ($p = 0,854$; 95% CI -58,86 bis 49,24) keine statistische Signifikanz erkannt werden.

Ebenso ergab sich eine signifikante Korrelation der prä- bzw. postoperativen Bestrahlung mit der Änderung der Kieferöffnung. Dementsprechend wurden Signifikanzwerte von $p = 0,026$ (95% CI 4,56 bis 64,46) für die präoperative RTx und $p = 0,049$ (95% CI - 65,55 bis - 0,72) für die postoperative RTx Gruppe berechnet. Ähnlich wie bei der OSCC Gruppe konnte auch hier kein statistisch signifikanter Zusammenhang zu Protrusion ($p = 0,113$; 95% CI -12,97 bis 112,9, bzw. $p = 0,11$; 95% CI -120,06 bis 13,31), Laterotrusion rechts ($p = 0,109$; 95% CI - 18,13 bis 166,05, bzw. $p = 0,144$; 95% CI -170,74 bis 26,91) oder Laterotrusion links ($p = 0,346$; 95% CI -31,41 bis 85,39, bzw. $p = 0,176$; 95% CI -100,92 bis 19,85) hergestellt werden.

Auch alle weiteren Parameter wie Zeitpunkt der Rekonstruktion (primär vs. sekundär), Anzahl der Osteotomien oder Wundheilungsstörungen hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Parameter Kieferöffnung, Protrusion, Laterotrusion links und rechts (**Tabelle 3-2**).

Prä-diktoren	Kieferöffnung		Protrusion		Laterotrusion rechts		Laterotrusion links	
	p-Wert	95% CI	p-Wert	95% CI	p-Wert	95% CI	p-Wert	95% CI
OSCC vs. nOSCC	0,018*	-59,55 bis -6,33	0,338	-87,36 bis 31,51	0,162	-143,51 bis 25,87	0,854	-58,86 bis 49,24
RTx prä - OP	0,026*	4,56 bis 64,46	0,113	-12,97 bis 112,9	0,109	-18,13 bis 166,05	0,346	-31,41 bis 85,39
RTx post - OP	0,049*	-65,55 bis -0,72	0,11	-120,06 bis 13,31	0,144	-170,74 bis 26,91	0,176	-100,92 bis 19,85
1° vs. 2° Rec.	0,753	-39,4 bis 28,92	0,979	-68,23 bis 66,48	0,696	-79,63 bis 116,95	0,595	-44,05 bis 74,68
Osteotomien	0,69	-18,27 bis 12,35	0,908	-28,55 bis 31,94	0,264	-19,31 bis 66,43	0,641	-20,67 bis 32,76
WHS	0,776	-27,39 bis 36,15	0,384	-87,51 bis 35,27	0,852	-115,45 bis 66,68	0,213	-86,23 bis 20,49
Abkürzungen: OSCC = orales Plattenepithelkarzinom; nOSCC = kein Plattenepithelkarzinom; vs. = versus; RTx = Bestrahlung; 1° = primär; 2° = sekundär; Rec. = Rekonstruktion; WHS = Wundheilungsstörung								

Tabelle 3-2: Univariate lineare Regressionsanalyse relative Differenzen ΔT_3-T_1 .

Dem oben beschriebenen Ergebnis folgend war die relative Differenz zwischen der Kieferöffnung drei Monate postoperativ und präoperativ (ΔT_3-T_1) bei Patienten mit OSCC im Vergleich zu nOSCC Patienten signifikant reduziert ($p = 0,02$). Dementsprechend konnte eine

relative Reduktion der Kieferöffnung ($\Delta_3 = -24,67 \pm 17,25 \%$) gemessen werden, bei nOSCC Fällen kam es zu einer relativen Zunahme ($\Delta_3 = 8,37 \pm 36,62 \%$). Bei präoperativ bestrahlten Patienten konnte eine relative Zunahme beobachtet werden ($\Delta_3 = 2,45 \pm 34,14 \%$), im Unterschied zu den postoperativ Bestrahlten ($\Delta_3 = -32,45 \pm 9,19 \%$). In beiden Fällen war der Einfluss im Vergleich zu den jeweils nicht-bestrahlten Patienten signifikant ($p = 0,02$ bzw. $p = 0,0014$), wobei die präoperativ Nicht-Bestrahlten eine relative Abnahme der Kieferöffnung ($\Delta_3 = -32,07 \pm 8,27 \%$) aufwiesen. Die postoperativ Nicht-Bestrahlten wiesen eine mittelwertig minimale Zunahme auf ($\Delta_3 = 0,41 \pm 33,98 \%$). Auch die Differenz zwischen prä- und postoperativer Bestrahlung ergab eine statistische Signifikanz von $p = 0,032$. Bei allen weiteren Prädiktoren konnten keine statistisch signifikanten Korrelationen gefunden werden (**Tabelle 3-3** und **Abbildung 3-8**).

Prädiktoren		Anzahl	T ₁ ±SD [mm]	T ₃ ±SD [mm]	ΔT ₃ -T ₁ ±SD [%]
OSCC vs. nOSCC	OSCC	10	30,99 ± 13,72	22,54 ± 8,54	-24,67 ± 17,25*
	nOSCC	11	29,32 ± 9,55	29,65 ± 9,75	8,37 ± 36,62
RTx prä - OP	RTx	15	25,84 ± 10,14	25,67 ± 11,07	2,45 ± 34,14*
	no RTx	6	40,8 ± 6,67	27,75 ± 5,23	-32,07 ± 8,27
RTx post - OP	adj. RTx	5	38,38 ± 3,43	25,86 ± 2,73	-32,45 ± 9,19*
	no RTx	16	27,53 ± 11,91	26,39 ± 11,08	0,41 ± 33,98
1° vs. 2° Rec.	primär	15	33,21 ± 10,75	28,55 ± 8,78	-5,93 ± 37,69
	sekundär	6	22,38 ± 10,02	20,53 ± 10,17	-11,13 ± 18,79
Abkürzungen:					
OSCC = orales Plattenepithelkarzinom; nOSCC = kein Plattenepithelkarzinom; vs. = versus;					
RTx = Bestrahlung; adj. = neoadjuvant; 1° = primär; 2° = sekundär; Rec. = Rekonstruktion					

Tabelle 3-3: Statistische Analyse der relativen Differenzen der Kieferöffnung.

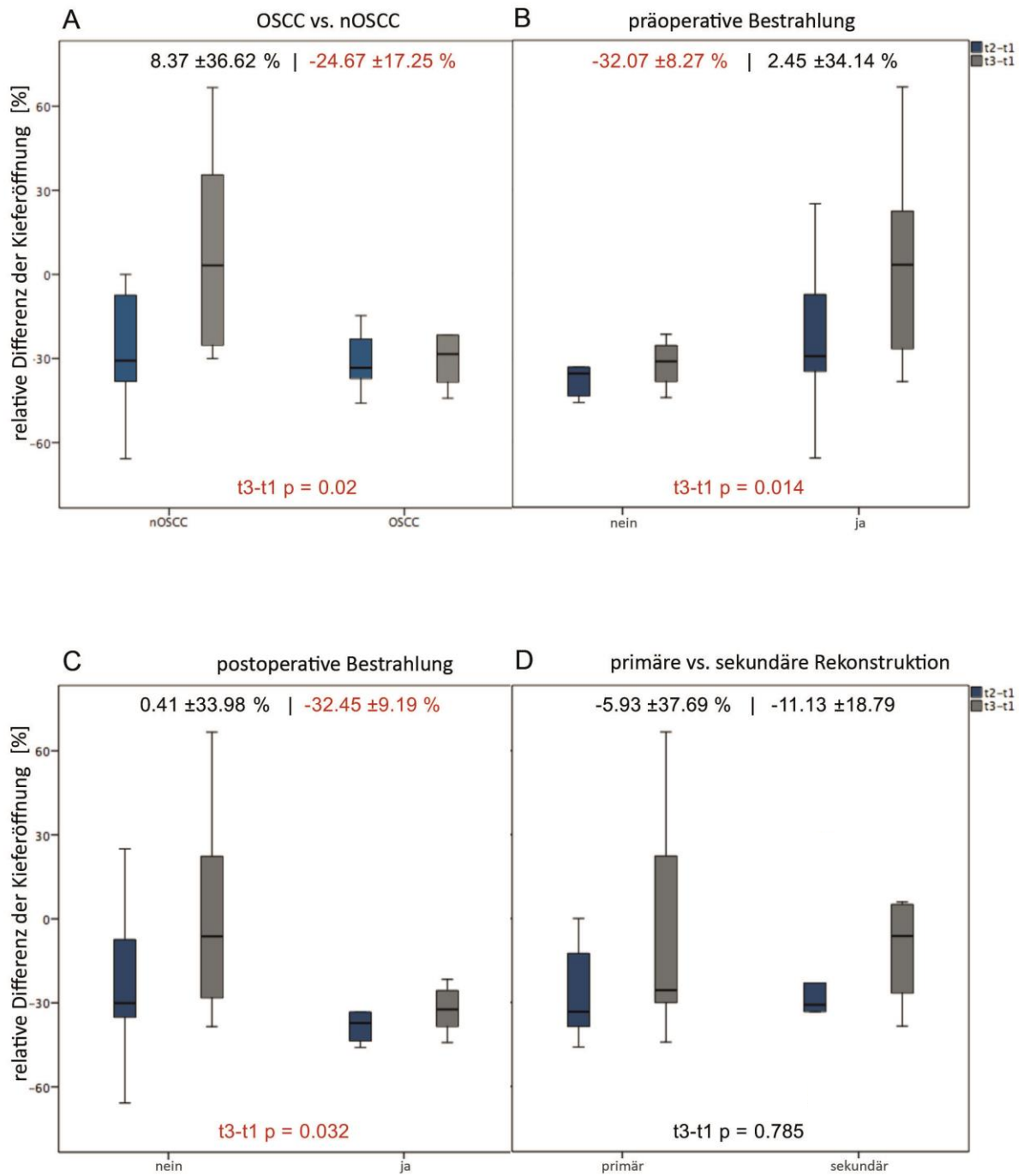


Abbildung 3-8: Vergleich der Differenzen Δ_1 und Δ_3 in Abhängigkeit der Parameter OSCC vs. nOSCC, präoperative Bestrahlung (ja/nein), postoperative Bestrahlung (ja/nein), sowie primäre vs. sekundäre Rekonstruktion

3.4. Multivariate lineare Regressionsanalyse

Mit der multivariaten Regressionsanalyse wurde die Signifikanz der zuvor in der univariaten Analyse signifikanten Prädiktoren überprüft. Dabei ergab sich kein statistisch signifikanter Einfluss der analysierten Faktoren OSCC ($p = 0,422$; 95% CI -81,37 bis 36,06), präoperative RTx ($p = 0,326$; 95% CI -45,78 bis 128,43) und postoperative RTx ($p = 0,766$; 95% CI -61,96 bis 82,42) auf die Kieferöffnung. Ebenso verhielt es sich bei den weiteren Prädiktoren Rekonstruktionszeitpunkt, Anzahl der Osteotomien und Wundheilungsstörungen. Auf die Protrusion und die Laterotrusionsbewegungen nach rechts und links konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden (**Tabelle 3-4**). Diese Resultate wurden durch eine Bravais-Pearson-Korrelation bestätigt, anhand der eine signifikante Korrelation der untersuchten Prädiktoren nachgewiesen werden konnte (**Tabelle 3-5**).

Prä-diktoren	Mundöffnung		Protrusion		Laterotrusion rechts		Laterotrusion links	
	p-Wert	95% CI	p-Wert	95% CI	p-Wert	95% CI	p-Wert	95% CI
OSCC vs. nOSCC	0,422	-81,37 bis 36,06	0,515	-91,99 bis 175,29	0,764	-233,94 bis 175,57	0,566	-89,11 bis 156,40
RTx prä - OP	0,326	-45,78 bis 128,43	0,321	-103,25 bis 293,28	0,799	-266,91 bis 340,61	0,956	-177,37 bis 186,85
RTx post - OP	0,766	-61,96 bis 82,42	0,843	-179,82 bis 148,84	0,942	-260,45 bis 243,08	0,386	-213,88 bis 87,99
1° vs. 2° Rec.	0,833	-52,06 bis 63,65	0,413	-183,51 bis 79,88	0,934	-209,68 bis 193,85	0,662	-146,18 bis 95,75
Osteotomien	0,112	-34,23 bis 3,99	0,835	-47,81 bis 39,22	0,702	-54,51 bis 78,83	0,765	-34,29 bis 45,65
WHS	0,943	-30,35 bis 28,38	0,395	-94,16 bis 39,52	0,513	134,44 bis 70,37	0,343	-89,49 bis 33,29
Abkürzungen:								
OSCC = orales Plattenepithelkarzinom; nOSCC = kein Plattenepithelkarzinom; vs. = versus; RTx = Bestrahlung; 1° = primär; 2° = sekundär; Rec. = Rekonstruktion; WHS = Wundheilungsstörung								

Tabelle 3-4: Multivariate lineare Regressionsanalyse der relativen Differenzen $\Delta T_3 - T_1$.

Prädiktoren		OSCC nOSCC	vs.	RTx prä OP	RTx post OP
OSCC nOSCC	Korrelationskoeffizient	1		-0,663	0,586
	p-Wert	/		0,001	0,005
RTx prä OP	Korrelationskoeffizient	-0,663		1	-0,884
	p- Wert	0,001		/	<0,001
RTx post OP	Korrelationskoeffizient	0,586		-0,884	1
	p- Wert	0,005		<0,001	/
Abkürzungen:					
OSCC = orales Plattenepithelkarzinom; nOSCC = kein Plattenepithelkarzinom; vs. = versus;					
RTx = Bestrahlung					

Tabelle 3-5: Bravais-Pearson-Korrelationsanalyse.

3.5. Auswertung des CMD-Fragebogens

Drei Patienten (14,3 %) gaben zum ersten Untersuchungszeitpunkt an Kiefergelenksschmerzen zu empfinden. Bei allen drei wurde zum Zeitpunkt T₃ keine Schmerzen mehr diagnostiziert, allerdings wurden in einem vorher schmerzfreien Fall postoperativ Schmerzen festgestellt.

Verspannungen wurden bei acht Patienten (38,1 %) zum Zeitpunkt T₁, zwölf (57,1 %) zum Zeitpunkt T₂ und 13 zum Zeitpunkt T₃ (61,9 %) aufgezeichnet.

Ein Knacken oder Reiben war zum präoperativen Zeitpunkt in vier Fällen (19 %) vorhanden, wobei nur einer davon zum letzten Untersuchungszeitpunkt (T₃) persistent war. Insgesamt wurde bei drei Patienten (14,3 %) zum Zeitpunkt T₃ ein Knacken diagnostiziert.

Subjektive Limitationen fanden sich zum Zeitpunkt T₁ bei 13 Patienten (61,9 %), 16 (76,2 %) zum Zeitpunkt T₂ und 15 (71,4 %) zum Zeitpunkt T₃.

Von den acht im Unterkiefer bezahnten Patienten wurde zum Zeitpunkt T₁ bei sieben (87,5 %) ein bilateraler Normalbiss und bei einem eine Mittellinienabweichung von >2 mm gemessen. Zum Zeitpunkt T₃ wurde bei allen Patienten mit Restbezahnung ein bilateraler Normalbiss erhoben.

Kreuz- oder Kopfbisse wurden postoperativ in keinem Fall festgestellt.

Jeweils ein Patient gab an, vor der Operation geknirscht bzw. gepresst zu haben (9,5 %). Zum postoperativen Zeitpunkt T₃ gaben zwei Patienten an zu knirschen und einer gab an zu pressen. Auf einer Stressskala von null bis zehn (0 = kein Stress, 10 = größtmöglicher Stress), wurden zum präoperativen Zeitpunkt T₁ sechs Patienten (28,6 %) evaluiert, die nach eigenen Angaben unter keinem Stress litten. Zum Zeitpunkt T₃ waren es zwölf Patienten (57,1 %). Im Mittel gaben die Patienten zum Zeitpunkt T₁ $3,76 \pm 3,38$ Punkte auf der Stressskala an, zum Zeitpunkt T₃ waren es $2,24 \pm 2,64$ Punkte.

4. Diskussion

4.1. CAD/CAM-assistierte Fibulatransplantate zur Unterkieferrekonstruktion – der Goldstandard?

4.1.1. Diskussion der Ergebnisse

Das Fibulatransplantat wird von vielen Autoren zum heutigen Zeitpunkt als Standard zur Rekonstruktion von segmentförmigen Unterkieferdefekten angesehen [Hidalgo et al., 2002; Chim et al., 2010; Hayden et al., 2012; Moubayed et al., 2014; Weitz et al., 2016]. Eine Vielzahl an Studien konnte die Effizienz von CAD/CAM-unterstützten Operationstechniken in Bezug auf Genauigkeit der knöchernen Passung, Operationszeit oder Ischämiezeit [Gil et al., 2015; Stirling Craig et al., 2015; Wang et al., 2016] beschreiben.

Nun stellt sich die Frage, ob auch das funktionelle Resultat für den Patienten verbessert werden kann. Dies ist insofern von großer Bedeutung, da ein Unvermögen sich verbal zu artikulieren oder selbstständig peroral zu ernähren, in einer massiven psychischen und physischen Belastung für den Patienten resultieren würde [Lydiatt et al., 2008; Misono et al., 2008].

In einer retrospektiven Studie fanden Hidalgo und Pusic heraus, dass sich der Großteil (70 %) der Patienten (n = 20), deren Mandibulardefekte mit Fibulatransplantaten rekonstruiert wurden, mit normaler Kost ernähren konnten, sowie ein zufriedenstellendes Ergebnis in Bezug auf Ästhetik und Sprache zehn Jahre postoperativ erzielt werden konnte [Hidalgo et al., 2002].

Eine adäquate Kieferöffnung kann dafür als Grundlage angesehen werden. In der Literatur wird die durchschnittliche aktive Kieferöffnung bei Gesunden mit 40-50 mm angegeben [Lehmann, 2008], bzw. 40-60 mm bei Männern und 35-55 mm bei Frauen [Rieder, 1978]. Allerdings ist die maximale Kieferöffnung physiologisch bedingt abhängig vom Alter [Boozar et al., 1984]. Das Alter der untersuchten Patienten lag zwischen 49 und 70 Jahren ($60,24 \pm 5,71$ Jahre). Gallagher et al. gaben in dieser Altersgruppe die durchschnittliche maximale Kieferöffnung mit 40,1 – 41,4 mm an [Gallagher et al., 2004].

Als eingeschränkte Kieferöffnung wird eine Schneidekantendistanz (SKD) von $d < 40$ mm angesehen, allerdings kann auch das subjektive Gefühl einer eingeschränkten Kieferöffnung des Patienten zur Analyse herangezogen werden [Schiffman et al., 2014]. In einer Studie von Scott et al. wurde eine maximale SKD von 35 mm vorausgesetzt, um eine adäquate Rehabilitation bei Patienten mit onkologischer Diagnose zu erreichen [Scott et al., 2008]. Dies

scheint ein guter Kompromiss zu sein, wenn man bedenkt, dass die Kieferöffnung selbst bei gesunden Probanden in dieser Altersgruppe im Bereich von knapp über 40 mm liegt.

Nimmt man diesen Parameter als objektivierbaren Maßstab, so konnte bei drei von 21 Patienten (14,29%) zum Zeitpunkt T₃ eine adäquate Kieferöffnung wiederhergestellt werden. Interessanterweise gaben aber sechs der insgesamt 21 Probanden (28,58%) an, subjektiv keine Limitationen in Bezug auf Kaufunktion bzw. Kieferöffnung zu empfinden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Faktoren wie persistente Schwellungen oder radiogene Fibrosen drei Monate nach der Operation möglicherweise noch nicht auf ein endgültiges Ergebnis rückschließen lassen. Im Durchschnitt war die Kieferöffnung zum Zeitpunkt T₃ wieder beinahe auf Höhe des Ausgangsniveaus ($\Delta_3 = -7,41 \pm 32,99 \%$), nachdem am zehnten postoperativen Tag allgemein eine deutliche Reduktion gemessen wurde ($\Delta_2 = -26,34 \pm 19,77 \%$). Dies kann als Tendenz zur Rehabilitation der funktionellen Parameter angesehen werden. Diese Tendenz kann des Weiteren durch die Tatsache unterstrichen werden, dass die Änderung der Mittelwerte der Kieferöffnung, aber auch der Protrusion und der Laterotrusionsbewegungen nach rechts, zwischen dem präoperativen und dem ersten postoperativen Messpunkt statistisch signifikant reduziert war ($p < 0,001$, $p = 0,007$, $p = 0,009$). Im Vergleich dazu war die Änderung zum zweiten postoperativen Zeitpunkt zu den präoperativen Werten nicht statistisch signifikant (T₃ vs. T₁: Kieferöffnung: $p = 0,073$; Protrusion: $p = 0,092$; Laterotrusion rechts: $p = 0,36$; Laterotrusion links: $p = 0,154$).

Daher kann bestätigt werden, dass sich auch in funktioneller Hinsicht die CAD/CAM-assistierte Fibulatransplantation als Mittel der Wahl zur Rekonstruktion segmentförmiger ossärer und weichgewebiger Unterkieferdefekte einsetzen lässt.

4.1.2. Ausblick

Heutzutage gehören CAD/CAM-assistierte chirurgische Eingriffe zum klinischen Alltag - sowohl bei aufwändigen Rekonstruktion, wie freien mikrovaskulären Transplantaten, als auch bei kleineren Operationen, die ein hohes Maß an Präzision erfordern, wie etwa die Insertion von enossalen, dentalen Implantaten. Dabei wurden die Vorteile in Bezug auf Präzision, Operationsdauer und technischen Anspruch vielfach nachgewiesen [Hou et al., 2012; Schepers et al., 2015]. In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die kaufunktionelle Kieferbewegung drei Monate postoperativ zumindest der Ausgangssituation entsprach und dementsprechend langfristig eine Progression der Rehabilitation der Funktionsparameter zu erwarten ist. Ob sich die CAD/CAM-assistierte Methode positiv im Vergleich zur

konventionellen Technik abhebt, muss allerdings noch in komparativen Studien untersucht werden. Dies konnte im Zuge unserer vorgelegten Studie nicht realisiert werden, da seit 2012 in unserem Zentrum aufgrund der vielfach in der wissenschaftlichen Literatur beschriebenen Vorteile der CAD/CAM-assistierten Fibulatransplantationen nur noch vereinzelt konventionell durchgeführte angewandt wurden.

4.2. Prädiktoren der Rehabilitation

4.2.1. Diskussion der Ergebnisse

Interessant ist die Tatsache, dass ausschließlich die Prädiktoren OSCC, sowie prä-, und postoperative Radiatio einen Einfluss auf die Rehabilitation zu haben scheinen. Bei allen anderen untersuchten Prädiktoren, wie Operationszeitpunkt (primäre vs. sekundäre Rekonstruktion), Anzahl der Osteotomien und Inzidenz von Wundheilungsstörungen konnte keine statistisch signifikante Einflussnahme auf die funktionellen Kaubewegungen nachgewiesen werden.

Dabei konnte gezeigt werden, dass es bei der Diagnose Plattenepithelkarzinom zu keiner signifikanten Besserung der Kieferöffnung zum Zeitpunkt T₃ im Vergleich zu T₂ kam. Ganz im Gegensatz dazu hatten nOSCC Patienten eine deutlich geringer eingeschränkte Kieferöffnung zum Zeitpunkt T₃ im Vergleich zu T₂ (**Abbildung 3-8**). Dies verdeutlicht, dass die ursprüngliche Diagnose bzw. Indikation ein entscheidender Parameter für die Tendenz zur Rehabilitation darstellt. nOSCC Patienten haben dementsprechend eine bessere Chance auf rasche Rehabilitation im Vergleich zu Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom. Dafür spricht auch, dass vier der sechs Patienten, die keine subjektiven Einschränkungen der Kieferfunktion angaben, nOSCC Patienten waren ($4/11 = 36,36\%$). Im Vergleich gab es nur zwei Patienten aus der Plattenepithelkarzinom-Gruppe, die von keinen subjektiv empfundenen Einschränkungen berichteten ($2/10 = 20\%$). Beachtenswert ist auch, dass 72,73% der nOSCC Gruppe Osteoradionekrosen als entscheidende Diagnose zur mandibulären Rekonstruktion aufwiesen. Da in dieser Patientengruppe aufgrund einer oft ausgedehnten medizinischen Anamnese und häufig kleineren Voroperationen kein idealer Operationssitus vorgefunden wird, besteht hier ein hoher Anspruch an den Chirurgen. Besonders schwierig stellt sich die Situation bei im Vorfeld durchgeführter Neck Dissektion dar [Hanasono et al., 2009]. Insofern ist es besonders erfreulich, dass in dieser Gruppe mittels CAD/CAM-assistierter

Fibulatransplantation auch in funktioneller Hinsicht ein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt werden konnte.

Mücke et al. fanden heraus, dass die Komplikationsrate bei mikrovaskulären Transplantaten im Kopf-, Halsbereich in signifikantem Zusammenhang mit dem „Grading of patients for surgical procedures“ der American Society of Anesthesiologists (ASA-Score), sowie einer vorrausgegangenen Neck Dissektion zusammenhängen [Mücke et al., 2012]. Diese negativen Prädiktoren sind vor allem bei Patienten mit malignen Neubildungen zu erwarten. Damit könnte ein Zusammenhang zwischen der Diagnose OSCC und einer reduzierten Rehabilitationstendenz der funktionellen Parameter erklärt werden. Allerdings konnte keine statistische Signifikanz der Prädiktoren Wundheilungsstörung und Operationszeitpunkt in Bezug auf die Rehabilitation der Funktionsparameter hergestellt werden, obwohl diese Parameter durchaus auch mit den Ergebnissen von Mücke et al. vereinbar wären. Diese Tatsache lässt sich eventuell mit der relativ geringen Fallzahl unserer Studie erklären und kann daher nur mittels größer angelegter Kohortenstudien bestätigt oder widerlegt werden.

Diese Erkenntnisse sind vor allem zur Aufklärung der Patienten im Vorfeld wertvoll. Anhand der Diagnose könnte dem Patient nun eine deutliche präzisere Prognose bezüglich seiner zu erwartenden Rehabilitation der Kaufunktion vermittelt werden. Daher kann erwartet werden, dass die Regeneration der Funktionsparameter für Patienten mit Plattenepithelkarzinom deutlich länger dauern wird und nach drei Monaten mit keiner vollständig wiederhergestellten Funktion zu rechnen ist. Dem Patientenkollektiv mit nicht-malignen Diagnosen kann hingegen vorsichtig optimistisch eine relativ gute Prognose zur Rehabilitation innerhalb der ersten drei postoperativen Monate gegeben werden.

Hinsichtlich der Inzidenz von prä- und postoperativer Bestrahlung zeichnet sich ein zu erwartendes Bild ab. Patienten mit präoperativer Bestrahlung hatten zum Zeitpunkt unmittelbar vor der Operation eine deutlich eingeschränkte Mobilität der Funktionsparameter im Vergleich zu den nicht Bestrahlten ($25,84 \pm 10,14$ mm prä-RTx vs. $40,8 \pm 6,67$ mm ohne prä-RTx; $p = 0,013$). Die Werte zum Zeitpunkt T₃ sind allerdings nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($25,67 \pm 11,07$ mm prä-RTx vs. $27,75 \pm 5,23$ mm ohne prä-RTx; $p = 0,71$) (**Tabelle 3-3**). Daher kann für diese Gruppe ein positiver Trend der Rehabilitation vorhergesagt werden ($\Delta_2 = 2,45 \pm 34,14$ %, $p = 0,026$). Genau umgekehrt verhält es sich bei der Gruppe der postoperativ adjuvant Bestrahlten. Hier kam es zu einer deutlichen Reduktion von $38,38 \pm 3,43$ mm präoperativ auf $25,86 \pm 2,73$ mm zum Zeitpunkt T₃ (32,45 %). Diese Ergebnisse deuten also darauf hin, dass bei Patienten, die eine vorhergegangene Bestrahlung in der

Anamnese aufweisen, durch die Transplantation ein positiver Trend zur Wiederherstellung der Kiefermobilität geschaffen werden kann. Bei der Gruppe der postoperativ Bestrahlten muss hingegen eher mit einer Reduktion zum drei Monate postoperativen Zeitpunkt gerechnet werden. Dies lässt sich primär durch die einsetzende Fibrosierung, als auch anderer Nebenwirkungen auf elastische Gewebe und der Muskulatur im Bestrahlungsbereich der adjuvanten Strahlentherapie, erklären [Bengtson et al., 1993; Louise Kent et al., 2008; Yarnold et al., 2010]. Im Allgemeinen sind die Nebenwirkungen postoperativer Bestrahlung bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren bekannt und ausgiebig erforscht [Lee et al., 2012; Scherpenhuizen et al., 2015; Steiner et al., 2015]. Allerdings ist besonders für die Gruppe der postoperativ Bestrahlten das Untersuchungsintervall mit drei Monaten recht kurz bemessen und lässt nur ungenügend Rückschlüsse auf das endgültige Ergebnis zu. In einer Studie von van der Geer et al. wurde bei 42,3% der Probanden sechs Monate nach Beginn der Strahlentherapie die Diagnose Trismus gestellt [van der Geer et al., 2016]. Laut Nagaraja et al. ist daher ein frühzeitiges Beginnen von physiotherapeutischen Maßnahmen zur Rehabilitation bzw. zum Erhalt der Mobilität der craniomandibulären Funktionseinheit sinnvoll. Beschrieben werden eine maximale interinzisale Kieferöffnung von 35 mm bei Patienten, die sofortigen Rehabilitationsmaßnahmen unterzogen wurden, 29 mm bei denen, die nicht regelmäßig zu den physiotherapeutischen Übungen erschienen [Nagaraja et al., 2016]. Der Einfluss von „Dynamaplast Trismus System (DTS)“ wurde von Kamstra et al. untersucht. Dieses System wird in Intervallen getragen und führt zu einer passiven Dehnung der bei kaufunktionellen Bewegungen beteiligten Muskulatur. In dieser Studie wurden 18 Patienten nach einer Therapie von Kopf-, Halstumoren zur 16-wöchigen Anwendung von DTS angehalten. Dabei ergab sich eine Verbesserung der maximalen Kieferöffnung um $7,1 \pm 4,7$ mm nach einem Ausgangswert von $22,6 \pm 7,6$ mm [Kamstra et al., 2016]. Dies unterstreicht die Relevanz der physiotherapeutischen Betreuung hinsichtlich der funktionellen Rehabilitation von bestrahlten Patienten, besonders, aber nicht ausschließlich, der postoperativ bestrahlten Gruppe.

Eine weitere wichtige zu klärende Frage war, wie das funktionelle Ergebnis mit dem Operationszeitpunkt korreliert. In jüngster Zeit wurde in unserem Zentrum vermehrt primär nach Unterkieferresektion bzw. -ablation rekonstruiert. 15 der 21 Patienten wurden zum selben Zeitpunkt reseziert und rekonstruiert (= primär: 71,4%).

Diese Entwicklung dürfte der Tatsache geschuldet sein, dass aufgrund des präoperativen, vollständigen Stagings ein adäquater Sicherheitsabstand für die Resektion maligner Veränderungen gewählt werden kann. Daher ist die Wahrscheinlichkeit einer R0-Resektion in

der Regel sehr hoch und es kann problemlos die Rekonstruktion im selben Eingriff durchgeführt werden [Mücke et al., 2010]. Die Vorteile dieser Vorgehensweise liegen auf der Hand, da dem Patienten ein zusätzlicher operativer Eingriff erspart wird und die ursprüngliche Anatomie unmittelbar wiederhergestellt werden kann. Außerdem wird innerhalb kürzester Zeit die Osteosyntheseplatte entlastet und dadurch die Wahrscheinlichkeit eines Plattenbruchs minimiert. Außerdem wird die Zeit zur vollständigen dentalen Rehabilitation potentiell verkürzt, da kein zweiter großer operativer Eingriff erforderlich ist. Nachteil der primären Rekonstruktion ist die verbleibende Restwahrscheinlichkeit, trotz intraoperativer Knochenzytologie [Nieberler et al., 2016] und eines ausreichenden Sicherheitsabstandes, einer non-R0-Resektion, die erst nach der Rekonstruktion pathohistologisch gesichert wird. Diese Situation stellt sich natürlich nur im Falle einer malignen Neoplasie bzw. bei Erkrankungen mit hoher Rezidivwahrscheinlichkeit (z. B. Ameloblastom-Subtypen, etc.) dar [Basat et al., 2015]. Als Kontraindikation einer immediären knöchernen Rekonstruktion werden Lymphknotenmetastasen der Level IV und V (Klassifizierung der „American Academy of Otolaryngology“), extrakapsuläres Wachstum von Lymphknotenmetastasen, Tumor-Staging T3 bzw. T4 (Klassifikation nach „Union internationale contre le cancer, UICC“) oder unklares intramedulläres Wachstum angesehen [Lin et al., 2014]. Der aktuelle wissenschaftliche Stand gibt aber keinen Hinweis auf eine negative Beeinflussung durch sofortige Rekonstruktion in Hinblick auf Rezidiv- oder Überlebensrate der Transplantate [Hanken et al., 2015b].

In funktioneller Hinsicht konnte in unserer Studie allerdings kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Zeitpunkt der Rekonstruktion und der Rehabilitation der Mobilität der craniomandibulären Funktionseinheit nachgewiesen werden (Kieferöffnung ΔT_3-T_1 : $p = 0,753$), d. h. es kann ein vergleichbares Ergebnis wie bei der sekundären Rekonstruktion erwartet werden. Daher kann auch aus funktioneller Sicht bedenkenlos eine primäre Rekonstruktion erfolgen, sofern in der präoperativen Planung eine R0-Resektion absehbar ist. Dadurch kann dem Patienten ein weiterer, umfangreicher operativer Eingriff erspart bleiben. Interessanterweise konnte auch für die Anzahl der Osteotomien keine statistisch signifikante Korrelation zu den Funktionsparametern hergestellt werden. Aufgrund der unterschiedlichen Defektausdehnungen, die indirekt die Anzahl der nötigen Osteotomien bedingen, könnte man erwarten, dass mehrere Osteotomien einen großen negativen Einfluss auf die Rehabilitation ausüben. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass für beobachteten Trismus bei Patienten mit großen rekonstruktiven Maßnahmen (a) eine Bestrahlung, (b) Tumordinfiltration und (c) Operationsnarben im Bereich der Kaumuskulatur verantwortlich gemacht werden [van der Geer

et al., 2016]. Bei ausgedehnteren zu rekonstruierenden Defekten (= mehreren Osteotomien) ist grundsätzlich mit einer vermehrten postoperativen Vernarbung zu rechnen, da zwangsläufig ein größeres Wundareal entsteht. Dahingehend könnte vermutet werden, dass eine größere Anzahl an Osteotomien eine höhere Inzidenz von Trismus bedingt und somit zu einer vergleichsweise verminderten Kieferöffnung führt. Tatsächlich konnte aber in unserer Studie keine statistische Korrelation des Prädiktors Anzahl der Osteotomien auf die Änderung der Funktionsparameter zwischen T₃ und T₁ nachgewiesen werden ($p = 0,69$; CI 95%) (**Tabelle 3-2**). Allerdings war eine Abhängigkeit der absoluten Werte der Kieferöffnung zum präoperativen ($p = 0,004$) bzw. zweiten postoperativen Untersuchungszeitpunkt ($p = 0,011$) von der Anzahl der Osteotomien (keine oder eine vs. mehrere) vorhanden (**Tabelle 7-2**). Dies lässt sich dahingehend interpretieren, dass zwar aufgrund ausgedehnterer Defektsituation eine stärker eingeschränkte Kieferöffnung zu erwarten ist, allerdings kein Einfluss auf die Rehabilitation vorhanden zu sein scheint. Daher nimmt, wie zu erwarten, die Ausdehnung des Defekts durchaus Einfluss auf die absolute Mobilität der craniomandibulären Einheit, allerdings nicht auf die Rehabilitationstendenz. Dementsprechend kann davon ausgegangen werden, dass sich auch bei ausgedehnten Defekten die Kaufunktion wiederherstellen lässt, allerdings muss mit einer längeren Regenerationszeit gerechnet werden. Diese Resultate unterstreichen die in der Literatur angegebene, hohe Erfolgsrate selbst in komplexen Fällen, in Bezug auf morphologische Passgenauigkeit der CAD/CAM-assistierte mikrovaskuläre Transplantation zur Unterkieferrekonstruktion [Hanken et al., 2015a; Schepers et al., 2016; Tarsitano et al., 2016].

4.2.2. Ausblick

In dieser Arbeit konnten bereits einige entscheidende Parameter für die Rehabilitation der Kaufunktion entschlüsselt werden (OSCC vs nOSCC, Radiatio). Dies ermöglicht eine gezieltere Aufklärung und Prognose für Patienten, die eine Rekonstruktion der Mandibula mittels mikrovaskulärem Fibulatransplantat benötigen. Nachdem ein entscheidender Zusammenhang zwischen der funktionellen Situation und psychischen Problemen, wie Angstzustände, Depressionen und unvollständiges Bewältigen von Diagnosen, besonders bei Patienten mit malignen Entitäten, besteht [Hassanein et al., 2001], ist für diese Gruppe eine wissenschaftlich gestützte Prognose von hoher Relevanz. Für die ersten drei Monate postoperativ kann nun eine relativ präzise Aussage getroffen werden, wie sich die kauffunktionelle Rehabilitation entwickeln wird. Trotz allem wäre eine längerfristige

Prognostizierbarkeit sicherlich sinnvoll und wünschenswert. Prospektive Studien mit längerem Untersuchungsintervall liegen derzeit nach Wissen des Autors allerdings nicht vor.

4.3. Funktionelle Rehabilitation aus dentaler Sicht

Das abschließende Ziel jeder Unterkieferrekonstruktion stellt eine adäquate Rehabilitation der Kau- und Sprechfunktion nicht nur aus muskulärer, sondern auch aus dentaler Sicht, dar [Moscoso et al., 1994; Smolka et al., 2008]. Grundsätzlich lassen sich Implantat-getragene, festsitzende Versorgungen von herausnehmbaren, Schleimhaut-getragenen (= konventionelle) Prothesen unterscheiden. Auch eine Mischform, sogenannte herausnehmbare, Implantat-unterstützte Prothesen finden im klinischen Alltag Gebrauch. Die funktionellen Unterschiede (Kaufunktion, Sprache, Schluckakt) der jeweiligen Rehabilitationssysteme wurden bereits zahlreich in der wissenschaftlichen Fachliteratur diskutiert. So konnte festgestellt werden, dass hinsichtlich der kaufunktionellen Leistung die Implantat-getragenen bzw. -unterstützten Prothesen deutliche bessere Ergebnisse erzielten, als das konventionelle Pendant [Roumanas et al., 2006; Tang et al., 2008; Ciocca et al., 2015b]. In Bezug auf den Schluckakt konnten keine signifikanten Unterschiede erkannt werden, ebenso verhielt es sich in Hinblick auf das Artikulationsvermögen [Tang et al., 2008]. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass Patienten ohne jegliche prothetische Versorgung deutlich schlechter abschnitten, bezüglich Kaufunktion, Artikulation und Schluckakt. So konnte sich der Großteil der dental unversorgten Patienten nur flüssig oder über Sonden ernähren [Tang et al., 2008]. Trotz allem wurden keine Differenzen in der „Quality of Life“ (QoL) anhand des „Head and Neck Questionnaire“ (H&N30) der unterschiedlichen Versorgungen gefunden [Tang et al., 2008; Ciocca et al., 2015b].

In unserer Studie schnitten die Probanden hinsichtlich ihrer Kieferöffnung, die als Grundlage für eine adäquate Kaufunktion angesehen werden kann, deutlich schlechter ab, als die Vergleichswerte in der Literatur. Allerdings ist das Outcome dieser Studien zur Kauffunktion nicht in direkten Vergleich zu unserer zu setzen, da (a) das Follow-up Intervall deutlich länger gewählt war (bis zu 11 Jahre) [Hidalgo et al., 2002], (b) die Patienten unserer Studie noch keinerlei dentale Versorgung erhalten hatten und (c) zum heutigen Zeitpunkt in keiner dem Autor bekannten Studie, vergleichbare axiographische Messungen durchgeführt wurden.

4.3.1. Implantate zur dentalen Rehabilitation

Aufgrund des hohen kortikalen Anteils der Fibula eignet sich diese hervorragend zur Insertion enossaler Implantate. Tatsächlich sind in der Literatur Erfolgsraten von enossalen Implantaten in freien Fibulatransplantaten (FFT) ähnlich denen in der nativen Mandibula (94 % [Schmelzeisen et al., 1996], 89 % [Rohner et al., 2003], 93,1 % [Chiapasco et al., 2006], 86-99 % [Anne-Gaelle et al., 2011]) zu finden. Trotz dieser hervorragenden Ergebnisse der Implantate liegt die Quote an erfolgreich prothetisch versorgten Patienten deutlich niedriger [Anne-Gaelle et al., 2011]. Smolka et al. beschrieben in ihrer Studie eine Überlebensrate von 92 % der Implantate während nur 42,9 % der Patienten eine funktionstüchtige dentale Versorgung erhielten [Smolka et al., 2008]. Faktoren für eine inkomplette oder nicht-erfolgreiche prothetische Versorgung waren vor allem eine mangelnde Kooperation der Patienten (30,4%), gefolgt von Tumorrezidiven (14,3%). Eine akkurate Prognose bezüglich der Dauer einer Rehabilitation, wie sie durch unsere Studie ermöglicht wird, könnte eventuell einen größeren Anteil an Patienten dazu bewegen, sich einer vollständigen dentalen Rehabilitation zu unterziehen. Smolka et al. gaben an, dass finanzielle Beweggründe zu vernachlässigen waren, da die öffentliche Krankenversicherung in der Schweiz alle Folgekosten bei Tumorpatienten abdecken würde [Smolka et al., 2008]. In Deutschland findet sich eine ähnliche Situation: Laut dem fünften Buch des Sozialgesetzbuches wird im Paragraph 28 festgelegt, dass bei Ausnahmeindikationen, wie sie z.B. bei Tumorpatienten vorliegt, die Versorgung mit Implantaten, sowie deren Suprakonstruktionen, als Kassenleistung zu behandeln ist (§28 Abs. 2 Satz 9 SGB V).

Wie schon oben beschrieben gilt die festsitzende, Implantat-getragene Versorgung in Bezug auf die Kaufunktion als überlegen. Deshalb sollte versucht werden, je nach Durchführbarkeit in Bezug auf chirurgische und soziale Gegebenheiten, enossale Implantate und eine damit verbundene dentale Versorgung einzugliedern. Als wichtiger Aspekt gilt in diesem Zusammenhang die Bestrahlungstherapie im Kopf- und Halsbereich. Bekannt ist der negative Einfluss einer radiogenen Xerostomie auf Funktionalität und die Akzeptanz von acrylbasierten, herausnehmbaren Prothesen [Mericske-Stern et al., 1999]. Hinsichtlich des Einflusses einer Strahlentherapie auf die Überlebens- bzw. Erfolgsrate von dentalen Implantaten besteht in der Literatur kein Konsens [Granström et al., 1993; Granström et al., 1994]. Allerdings konnte bereits in einigen Studien gezeigt werden, dass eine Bestrahlung der Kopf- und Halsregion den Erfolg einer dentalen Rehabilitation nicht maßgeblich beeinflusst [Rohner et al., 2003; Iizuka et al., 2005; Chiapasco et al., 2006; Smolka et al., 2008]. Andererseits wurde die 5-Jahres-

Überlebensrate von Implantaten bei Patienten mit manifester Osteoradionekrose (ORN) deutlich niedriger angegeben, als bei Kontrollgruppen (48,3 % ORN vs. 92,3 % bestrahlt, ohne manifeste ORN) [Mancha de la Plata et al., 2012].

Bei der Insertion von enossalen Transplantaten scheint also nicht mehr so sehr die Osseointegration im Vordergrund zu stehen, sondern eher das Management des Weichgewebes [Anne-Gaëlle et al., 2011]. Durch die Resektion von Unterkiefersegmenten und die Insertion des Fibulatransplantats kann nur die Hautinsel des Transplantates bzw. die restliche vorhandene Mukosa zur weichgewebigen Deckung der Implantate herangezogen werden. Aufgrund der nicht vorhandenen Befestigung am knöchernen Untergrund, wie es bei physiologischer befestigter Gingiva („attached gingiva“) der Fall ist, kommt es zu einer erhöhten Mobilität des Weichgewebes, wodurch eine ordnungsgemäße Einheilung der Implantate erschwert wird [Kumar et al., 2016b]. Hinzu kommt in vielen Situationen eine deutliche Reduktion des vestibulären Spatiums und eine inadäquate Dicke des periimplantären Weichgewebes. Diese Faktoren können unbehandelt zu schlechter Hygienefähigkeit, hyperplastischem periimplantären Gewebe und fortschreitenden periimplantären Entzündungen mit Knochenverlust führen. Dadurch kann es zum Verlust von Implantaten und der dentalen Versorgung kommen [Chiapasco et al., 2006; Kumar et al., 2016c]. Aus diesen Gründen sind vor der Insertion enossaler Implantate in der Regel korrektive Eingriffe wie eine Lappenausdehnung oder Vestibulumplastiken notwendig.

In diesem Sinne erscheint das CAD/CAM-assistierte Fibulatransplantat von Vorteil zu sein, da im selben operativen Eingriff durch virtuell geplante Bohrschablonen die enossalen Implantate eingesetzt werden können. Da sich dadurch die Dauer bis zum Abschluss der vollständigen Rehabilitation verkürzen lässt, kann diese Vorgehensweise nur empfohlen werden. Hinsichtlich der Überlebensrate werden keine signifikanten Unterschiede zwischen primärer und sekundärer Implantation beschrieben [Jackson et al., 2016]. Interessant wäre in diesem Zusammenhang zu untersuchen, ob sich eine frühzeitige dentale Rehabilitation positiv auf die myofunktionelle Regeneration auswirkt. Dies könnte ebenso in Studien wie unserer mit längerem Untersuchungsintervall bestätigt werden. Unsere vorgelegte Studie lässt diesbezüglich leider keine validen Rückschlüsse zu, da zu unserem letzten Untersuchungszeitpunkt (drei Monate postoperativ) bei keinem der Patienten eine prothetische Versorgung eingegliedert war.

4.3.2. Konventionelle dentale Rehabilitation

Bezüglich der Kaufunktion wird in der Literatur durchwegs angegeben, dass die Patienten ein gewisses Maß an Funktionalität erreichen konnten, allerdings mit deutlichen Einschränkungen im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen [Marunick et al., 1992; Patel et al., 1996; Garrett et al., 2006; Roumanas et al., 2006]. Ein normales Niveau an Kaufunktion konnte in der Regel nicht erreicht werden [Curtis et al., 1997]. In Bezug auf die QoL und die Zufriedenheit mit dem ästhetischen Resultat konnten befriedigende Ergebnisse erzielt werden [Patel et al., 1996; Hidalgo et al., 2002; Garrett et al., 2006].

Diese Erkenntnisse lassen in Anbetracht unserer Ergebnisse den Rückschluss zu, dass nach fortlaufender Regeneration der kauffunktionellen Parameter, wie sie oben beschrieben wurden, auch mit nicht-Implantat-getragenen Zahnersatz ein zufriedenstellendes, kostengünstigeres Resultat für den Patienten erreicht werden kann.

4.3.3. Funktionalität ohne prothetische Versorgung

Patienten ohne prothetische Versorgung schneiden in Bezug auf Kauffunktion und die Möglichkeit einer konventionellen Diät deutlich schlechter ab als die Vergleichsgruppen. Das Vorhandensein einer Restdentition (>3 Zähne im Unterkiefer) kann eine Ernährung ohne Sonden bzw. ausschließlicher Flüssignahrung ermöglichen [Tang et al., 2008].

Für völlig zahnlose Patienten (in unserer Studie n = 13; 62%) (**Abbildung 3-7; S.29**) empfiehlt sich dementsprechend eine möglichst frühzeitige dentale Rehabilitation anzustreben, um eine adäquate perorale Ernährung zu ermöglichen. Dementsprechend kann bei Patienten mit Restbezahnung durchaus über eine konventionelle prothetische Versorgung nachgedacht werden, da sich hier in der Regel eine vernünftige Verankerung der Prothese ohne enossale Implantate erzielen lässt. Bei im Unterkiefer zahnlosen Patienten ist oft eine Implantat-gestützte Versorgung besser geeignet, um die Kauffunktion und ein normales Ernährungsmuster wiederherzustellen. Diese Entscheidung ist mit dem Patienten nach Abwägen der Vor- und Nachteile der verschiedenen Optionen, wie oben besprochen, zu fällen.

4.4. Ausblicke Richtung Prefabrication und Tissue Engineering

Das heute als Goldstandard angesehene Verfahren, ausgedehnte Gewebedefekte mit autologen Transplantaten zu versorgen, geht mit teils deutlichen Nachteilen wie Morbidität der Entnahmestelle, sowie oft unzureichenden ästhetischen und funktionellen Ergebnissen einher

[Wiltfang et al., 2016]. Obwohl die heutzutage als integraler Bestandteil des Behandlungskonzepts angesehene CAD/CAM-Technologie die Operationsdauer, die Passung der knöchernen Segmente sowie die gesamte Transplantatmorphologie deutlich verbessern konnte [Avraham et al., 2014; Sieira Gil et al., 2015; Stirling Craig et al., 2015; Tarsitano et al., 2016; Weitz et al., 2016], besteht nach wie vor eine nicht unerhebliche Donorsite-Morbidität [Feuvrier et al., 2016].

Aktuell wird großer wissenschaftlicher Aufwand betrieben, Methoden wie Prefabrication und Tissue Engineering (TE) in den klinischen Alltag zu implementieren. Erste klinische Erfolge im Bereich der Unterkieferrekonstruktion mittels CAD/CAM geformten Titangitter, xenogenem Knochenersatzmaterial und rekombinantem human bone morphogenetic protein 2 (rhBMP-2) wurden kürzlich beschrieben [Wiltfang et al., 2016]. Dabei wurde der dem knöchernen Defekt mittels dreidimensionalen Computertomographiedaten angepassten Titangerüst am Omentum majus des Patienten implantiert. Nach drei Monaten Einheilphase wurde das mit Osteoid besiedelte Gerüst zur mandibulären Defektdeckung erfolgreich transplantiert und in einem Fallbericht publiziert [Wiltfang et al., 2016].

4.5. Limitationen

Trotz allem bestehen auch in dieser Studie einige Limitationen. Das ursprünglich geplante Protokoll einer Vergleichsgruppe konventionell operierter Unterkieferrekonstruktionen konnte nicht durchgeführt werden, da seit 2012 in unserem Zentrum keine konventionellen Therapiekonzepte mehr angewendet werden. Dies ergibt sich aus den bereits oben geschilderten intraoperativen Vorteilen und den heutzutage überschaubaren Kosten der CAD/ CAM-Technologie.

Des Weiteren wäre natürlich eine höhere Fallzahl wünschenswert gewesen. Die ursprünglich veranschlagten 40 Patienten in zwei Jahren zu untersuchen gelang uns beinahe mit 32 Untersuchungen zum Zeitpunkt T₁. Allerdings führte eine sehr hohe Ausfallquote (T₁-T₃) von 34,38% zu einer deutlich geringeren Fallzahl als ursprünglich erhofft. Ein entscheidender Faktor war in diesem Hinblick mit Sicherheit der hohe Anteil an Diagnosen mit niedrigen Fünf-Jahres-Überlebensraten von unter 50% [Kumar et al., 2016a]. In einigen anderen Fällen erfolgte die weitere Nachsorge im jeweiligen Heimatland bzw. -ort. Dadurch war uns die Durchführung eines vollständigen Untersuchungsprotokolls nicht möglich.

Schlussendlich könnte das postoperative Untersuchungsintervall von drei Monaten zu gering gewählt sein, da postoperative Schwellungen und Vernarbungen durchaus zu einer

Verfälschung der tatsächlichen langfristigen Einschränkungen der Kieferfunktion führen können. Dies gilt insbesondere für Patienten, die einer prä- oder postoperativen Bestrahlung zugeführt wurden.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Dissertation war es, die funktionellen Ergebnisse des craniomandibulären Systems nach Unterkieferrekonstruktion mittels CAD/CAM-assistierten Fibulatransplantaten zu untersuchen und zu evaluieren. Zum derzeitigen Stand der Wissenschaft liegen keine Untersuchungen vor, die sich mit der Rehabilitation der Kaufunktion und weiterer, funktional entscheidender Parameter in einer objektivierbaren Form auseinandersetzen. Mit unserer Studie legen wir eine Analyse dieser Parameter mit Hilfe von axiographischen Messungen vor.

Es wurden prospektiv 32 aufeinanderfolgende Patientenfälle im Zeitraum von Juli 2014 bis Januar 2016 in unserem Zentrum untersucht, deren Unterkiefer mittels CAD/CAM-assistiertem Fibulatransplantat mikrovaskulär rekonstruiert wurden. Axiographische Messungen wurden unmittelbar präoperativ (T_1), sowie zehn Tage (T_2) und drei Monate postoperativ (T_3) durchgeführt. Außerdem wurden jeweils klinische, für das craniomandibuläre System wichtige, Funktionsparameter erhoben. Schlussendlich konnten 21 valide Patientenfälle über eine Beobachtungszeitraum von drei Monaten in die Untersuchung eingeschlossen und statistisch mittels uni- und multivariaten linearen Regressionsanalysen untersucht werden.

Die analysierten Parameter zeigten insgesamt keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen Messzeitpunkten T_1 und T_3 . Mit Hilfe der univariaten Regression konnte ein Zusammenhang zwischen der ursprünglichen Diagnose (OSCC vs. nOSCC), sowie einer prä- oder postoperativen Bestrahlung auf die Änderung der Kieferöffnung nachgewiesen werden ($p = 0,018$, $p = 0,026$ und $p = 0,049$). Alle weiteren Prädiktoren schienen in unserer Studie keinen Einfluss auf die Funktionsparameter zu haben (Rekonstruktionszeitpunkt, $p = 0,753$; Anzahl an Osteotomien, $p = 0,69$; Wundheilungsstörungen, $p = 0,776$).

Den Ergebnissen entsprechend kann daher für Patienten mit nicht-maligner Diagnose die beste Prognose in Bezug auf die funktionelle Rehabilitation des craniomandibulären Systems gegeben werden. Auch für Patienten, die präoperativ bestrahlt wurden, lässt sich drei Monate postoperativ eine Tendenz zur Regeneration der Funktionsparameter prognostizieren. Für den Patienten wird somit eine präzise Aufklärung über den Verlauf der Rehabilitation der funktionellen Kapazität des craniomandibulären Systems ermöglicht.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Anne-Gaelle, B., Samuel, S., Julie, B., Renaud, L., & Pierre, B. (2011). Dental implant placement after mandibular reconstruction by microvascular free fibula flap: current knowledge and remaining questions. *Oral Oncol*, 47(12), 1099-1104.
- 2 Avraham, T., Franco, P., Brecht, L. E., Ceradini, D. J., Saadeh, P. B., Hirsch, D. L., & Levine, J. P. (2014). Functional outcomes of virtually planned free fibula flap reconstruction of the mandible. *Plast Reconstr Surg*, 134(4), 628e-634e.
- 3 Bahr, W., Stoll, P., & Wachter, R. (1998). Use of the "double barrel" free vascularized fibula in mandibular reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg*, 56(1), 38-44.
- 4 Basat, S. O., Oreroglu, A. R., Orman, C., Aksan, T., Uscetin, I., & Akan, M. (2015). Recurrent Ameloblastoma in the Free Fibula Flap: Review of Literature and an Unusual Case Report. *J Maxillofac Oral Surg*, 14(3), 821-825.
- 5 Bengtson, B. P., Schusterman, M. A., Baldwin, B. J., Miller, M. J., Reece, G. P., Kroll, S. S., Robb, G. L., & Goepfert, H. (1993). Influence of prior radiotherapy on the development of postoperative complications and success of free tissue transfers in head and neck cancer reconstruction. *Am J Surg*, 166(4), 326-330.
- 6 Bernhardt, O., Schiffman, E. L., & Look, J. O. (2007). Reliability and validity of a new fingertip-shaped pressure algometer for assessing pressure pain thresholds in the temporomandibular joint and masticatory muscles. *J Orofac Pain*, 21(1), 29-38.
- 7 Bhat, S. (2012). Biophysical pain model and TMD diagnosis. *J Orofac Pain*, 26(3), 250; author reply 250-252.
- 8 Bi, Z. G., Han, X. G., Fu, C. J., Cao, Y., & Yang, C. L. (2008). Reconstruction of large limb bone defects with a double-barrel free vascularized fibular graft. *Chin Med J (Engl)*, 121(23), 2424-2428.
- 9 Bianchi, B., Ferri, A., Ferrari, S., Leporati, M., Copelli, C., Ferri, T., & Sesenna, E. (2013). Mandibular resection and reconstruction in the management of extensive ameloblastoma. *J Oral Maxillofac Surg*, 71(3), 528-537.
- 10 Bluebond-Langner, R., & Redett, R. J. (2011). Phalloplasty in complete aphallia and ambiguous genitalia. *Semin Plast Surg*, 25(3), 196-205.
- 11 Boozer, C. H., Ferraro, E. F., & Weinberg, R. (1984). The effects of age, race and sex on the interincisal measurement. *Ann Dent*, 43(2), 5-7.

- 12 Brown, J. S., Barry, C., Ho, M., & Shaw, R. (2016). A new classification for mandibular defects after oncological resection. *Lancet Oncol*, 17(1), e23-30.
- 13 Campion, G. G. (1905). Some Graphic Records of Movements of the Mandible in the Living Subject. *Dental Cosmos*, 47(1), 39-42.
- 14 Cattaneo, R., Catagni, M., & Johnson, E. E. (1992). The treatment of infected nonunions and segmental defects of the tibia by the methods of Ilizarov. *Clin Orthop Relat Res*(280), 143-152.
- 15 Chen, Z. W., & Yan, W. (1983). The study and clinical application of the osteocutaneous flap of fibula. *Microsurgery*, 4(1), 11-16.
- 16 Chiapasco, M., Biglioli, F., Autelitano, L., Romeo, E., & Brusati, R. (2006). Clinical outcome of dental implants placed in fibula-free flaps used for the reconstruction of maxillo-mandibular defects following ablation for tumors or osteoradionecrosis. *Clin Oral Implants Res*, 17(2), 220-228.
- 17 Chim, H., Salgado, C. J., Mardini, S., & Chen, H. C. (2010). Reconstruction of mandibular defects. *Semin Plast Surg*, 24(2), 188-197.
- 18 Ciocca, L., Mazzoni, S., Fantini, M., Persiani, F., Marchetti, C., & Scotti, R. (2012). CAD/CAM guided secondary mandibular reconstruction of a discontinuity defect after ablative cancer surgery. *J Craniomaxillofac Surg*, 40(8), e511-515.
- 19 Ciocca, L., Mazzoni, S., Marchetti, C., & Scotti, R. (2015a). The concept of Prosthetically Guided Maxillofacial and Implant Surgery for maxillary reconstruction. *J Oral Implantol*.
- 20 Ciocca, L., Tarsitano, A., Mazzoni, S., Gatto, M. R., Marchetti, C., & Scotti, R. (2015b). Evaluation of Masticatory Efficiency and QoL Improvements After Prosthetic Rehabilitation of Mandibular Cancer Patients Reconstructed with a Fibula Free Flap. *Int J Prosthodont*, 28(4), 418-424.
- 21 Clayton, J. A., & Beard, C. C. (1986). An electronic, computerized pantographic reproducibility index for diagnosing temporomandibular joint dysfunction. *J Prosthet Dent*, 55(4), 500-505.
- 22 Cornelius, C. P., Giessler, G. A., Wilde, F., Metzger, M. C., Mast, G., & Probst, F. A. (2016). Iterations of computer- and template assisted mandibular or maxillary reconstruction with free flaps containing the lateral scapular border--Evolution of a biplanar plug-on cutting guide. *J Craniomaxillofac Surg*, 44(3), 229-241.

- 23 Curtis, D. A., Plesh, O., Miller, A. J., Curtis, T. A., Sharma, A., Schweitzer, R., Hilsinger, R. L., Schour, L., & Singer, M. (1997). A comparison of masticatory function in patients with or without reconstruction of the mandible. *Head Neck, 19*(4), 287-296.
- 24 Dautel, G., Duteille, F., & Merle, M. (2001). Use of osteocutaneous "double-barrel fibular flaps" in limb reconstruction: four clinical cases. *Microsurgery, 21*(7), 340-344.
- 25 Dworkin, S. F. (2010). Research Diagnostic criteria for Temporomandibular Disorders: current status & future relevance. *J Oral Rehabil, 37*(10), 734-743.
- 26 Dworkin, S. F., & LeResche, L. (1992). Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord, 6*(4), 301-355.
- 27 Dworkin, S. F., LeResche, L., & Von Korff, M. R. (1990). Diagnostic studies of temporomandibular disorders: challenges from an epidemiologic perspective. *Anesth Prog, 37*(2-3), 147-154.
- 28 Ferreira, J. J., Zagalo, C. M., Oliveira, M. L., Correia, A. M., & Reis, A. R. (2014). Mandible reconstruction: History, state of the art and persistent problems. *Prosthet Orthot Int.*
- 29 Feuvrier, D., Sagawa, Y., Jr., Beliard, S., Pauchot, J., & Decavel, P. (2016). Long-term donor-site morbidity after vascularized free fibula flap harvesting: Clinical and gait analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg, 69*(2), 262-269.
- 30 Gallagher, C., Gallagher, V., Whelton, H., & Cronin, M. (2004). The normal range of mouth opening in an Irish population. *J Oral Rehabil, 31*(2), 110-116.
- 31 Gardner E, G. D. O. R. R. (1966). *Anatomy* (Third ed.). Philadelphia: Saunders.
- 32 Garrett, N., Roumanas, E. D., Blackwell, K. E., Freymiller, E., Abemayor, E., Wong, W. K., Gerratt, B., Berke, G., Beumer, J., 3rd, & Kapur, K. K. (2006). Efficacy of conventional and implant-supported mandibular resection prostheses: study overview and treatment outcomes. *J Prosthet Dent, 96*(1), 13-24.
- 33 Gil, R. S., Roig, A. M., Obispo, C. A., Morla, A., Pages, C. M., & Perez, J. L. (2015). Surgical planning and microvascular reconstruction of the mandible with a fibular flap using computer-aided design, rapid prototype modelling, and precontoured titanium reconstruction plates: a prospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg, 53*(1), 49-53.
- 34 Gilbert, A. (1981). Free vascularized bone grafts. *Int Surg, 66*(1), 27-31.
- 35 Goh, J. C., Mech, A. M., Lee, E. H., Ang, E. J., Bayon, P., & Pho, R. W. (1992). Biomechanical study on the load-bearing characteristics of the fibula and the effects of fibular resection. *Clin Orthop Relat Res*(279), 223-228.

- 36 Granström, G., Bergström, K., Tjellström, K., & Brånemark, P. (1994). A detailed study of titanium implants lost in irradiated tissues. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 9(6), 653-662.
- 37 Granström, G., Tjellström, A., Brånemark, P. I., & Fornander, J. (1993). Bone-anchored reconstruction of the irradiated head and neck cancer patient. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 108(4), 334-343.
- 38 Haeseker, B. (1991). Van Meekeren and his account of the transplant of bone from a dog into the skull of a soldier. *Plast Reconstr Surg*, 88(1), 173-174.
- 39 Hallock, G. G. (1999). The anatomy of the extended peroneal venous system. *Plast Reconstr Surg*, 104(4), 976-983.
- 40 Hanasono, M. M., Barnea, Y., & Skoracki, R. J. (2009). Microvascular surgery in the previously operated and irradiated neck. *Microsurgery*, 29(1), 1-7.
- 41 Hanken, H., Schablowsky, C., Smeets, R., Heiland, M., Sehner, S., Riecke, B., Nourwali, I., Vorwig, O., Grobe, A., & Al-Dam, A. (2015a). Virtual planning of complex head and neck reconstruction results in satisfactory match between real outcomes and virtual models. *Clin Oral Investig*, 19(3), 647-656.
- 42 Hanken, H., Wilkens, R., Riecke, B., Al-Dam, A., Tribius, S., Kluwe, L., Smeets, R., Heiland, M., Eichhorn, W., & Grobe, A. (2015b). Is immediate bony microsurgical reconstruction after head and neck tumor ablation associated with a higher rate of local recurrence? *J Craniomaxillofac Surg*, 43(3), 373-375.
- 43 Hassanein, K. A., Musgrove, B. T., & Bradbury, E. (2001). Functional status of patients with oral cancer and its relation to style of coping, social support and psychological status. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 39(5), 340-345.
- 44 Hayden, R. E., Mullin, D. P., & Patel, A. K. (2012). Reconstruction of the segmental mandibular defect: current state of the art. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 20(4), 231-236.
- 45 He, Y., Zhang, Z. Y., Zhu, H. G., Wu, Y. Q., & Fu, H. H. (2011). Double-barrel fibula vascularized free flap with dental rehabilitation for mandibular reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg*, 69(10), 2663-2669.
- 46 Heiser, W., Stainer, M., Reichegger, H., Niederwanger, A., & Kulmer, S. (2004). Axio-graphic findings in patients undergoing orthodontic treatment with and without premolar extractions. *Eur J Orthod*, 26(4), 427-433.

- 47 Hidalgo, D. A. (1989). Fibula free flap: a new method of mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 84(1), 71-79.
- 48 Hidalgo, D. A., & Pusic, A. L. (2002). Free-flap mandibular reconstruction: a 10-year follow-up study. *Plast Reconstr Surg*, 110(2), 438-449; discussion 450-431.
- 49 Hirigoyen, M. B., Urken, M. L., & Weinberg, H. (1995). Free flap monitoring: a review of current practice. *Microsurgery*, 16(11), 723-726; discussion 727.
- 50 Hjørtting-Hansen, E. (2002). Bone grafting to the jaws with special reference to reconstructive preprosthetic surgery. A historical review. *Mund Kiefer Gesichtschir*, 6(1), 6-14.
- 51 Hölzle, F., Rau, A., Loeffelbein, D. J., Mucke, T., Kesting, M. R., & Wolff, K. D. (2010). Results of monitoring fasciocutaneous, myocutaneous, osteocutaneous and perforator flaps: 4-year experience with 166 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 39(1), 21-28.
- 52 Horiuchi, K., Hattori, A., Inada, I., Kamibayashi, T., Sugimura, M., Yajima, H., & Tamai, S. (1995). Mandibular reconstruction using the double barrel fibular graft. *Microsurgery*, 16(7), 450-454.
- 53 Hou, J. S., Chen, M., Pan, C. B., Wang, M., Wang, J. G., Zhang, B., Tao, Q., Wang, C., & Huang, H. Z. (2012). Application of CAD/CAM-assisted technique with surgical treatment in reconstruction of the mandible. *J Craniomaxillofac Surg*, 40(8), e432-437.
- 54 Houdek, M. T., Wagner, E. R., Wyles, C. C., Nanos, G. P., 3rd, & Moran, S. L. (2015). New options for vascularized bone reconstruction in the upper extremity. *Semin Plast Surg*, 29(1), 20-29.
- 55 Iizuka, T., Hafliger, J., Seto, I., Rahal, A., Mericske-Stern, R., & Smolka, K. (2005). Oral rehabilitation after mandibular reconstruction using an osteocutaneous fibula free flap with endosseous implants. Factors affecting the functional outcome in patients with oral cancer. *Clin Oral Implants Res*, 16(1), 69-79.
- 56 Jackson, R. S., Price, D. L., Arce, K., & Moore, E. J. (2016). Evaluation of Clinical Outcomes of Osseointegrated Dental Implantation of Fibula Free Flaps for Mandibular Reconstruction. *JAMA Facial Plast Surg*, 18(3), 201-206.
- 57 Jankelson, B., Swain, C. W., Crane, P. F., & Radke, J. C. (1975). Kinesiometric instrumentation: a new technology. *J Am Dent Assoc*, 90(4), 834-840.
- 58 Jewer, D. D., Boyd, J. B., Manktelow, R. T., Zuker, R. M., Rosen, I. B., Gullane, P. J., Rotstein, L. E., & Freeman, J. E. (1989). Orofacial and mandibular reconstruction with

- the iliac crest free flap: a review of 60 cases and a new method of classification. *Plast Reconstr Surg*, 84(3), 391-403; discussion 404-395.
- 59 Jones, N. F., Monstrey, S., & Gambier, B. A. (1996). Reliability of the fibular osteocutaneous flap for mandibular reconstruction: anatomical and surgical confirmation. *Plast Reconstr Surg*, 97(4), 707-716; discussion 717-708.
- 60 Jones, N. F., Swartz, W. M., Mears, D. C., Jupiter, J. B., & Grossman, A. (1988). The "double barrel" free vascularized fibular bone graft. *Plast Reconstr Surg*, 81(3), 378-385.
- 61 Joseph, S. T., Thankappan, K., Buggaveeti, R., Sharma, M., Mathew, J., & Iyer, S. (2015). Challenges in the reconstruction of bilateral maxillectomy defects. *J Oral Maxillofac Surg*, 73(2), 349-356.
- 62 Kaariainen, M., Kuuskeri, M., Gremoutis, G., Kuokkanen, H., Miettinen, A., & Laranne, J. (2016). Utilization of Three-Dimensional Computer-Aided Preoperative Virtual Planning and Manufacturing in Maxillary and Mandibular Reconstruction with a Microvascular Fibula Flap. *J Reconstr Microsurg*, 32(2), 137-141.
- 63 Kamstra, J. I., Reintsema, H., Roodenburg, J. L., & Dijkstra, P. U. (2016). Dynasplint Trismus System exercises for trismus secondary to head and neck cancer: a prospective explorative study. *Support Care Cancer*, 24(8), 3315-3323.
- 64 Klett, R. (2008). Die elektronische Kiefergelenksregistrierung. Retrieved 11.04.2015, 2015, from http://www.freecorder.de/fileadmin/xbf_daten/Kiefergelenkregistrierung.pdf
- 65 Kumar, M., Nanavati, R., Modi, T. G., & Dobariya, C. (2016a). Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *J Cancer Res Ther*, 12(2), 458-463.
- 66 Kumar, V. V., Ebenezer, S., Kammerer, P. W., Jacob, P. C., Kuriakose, M. A., Hedne, N., Wagner, W., & Al-Nawas, B. (2016b). Implants in free fibula flap supporting dental rehabilitation - Implant and peri-implant related outcomes of a randomized clinical trial. *J Craniomaxillofac Surg*.
- 67 Kumar, V. V., Jacob, P. C., Kekatpure, V., Hedne, N., Koch, F. P., & Kuriakose, M. A. (2016c). The Jugaad Technique for Jaw Reconstruction: Denture Based Inverse Planning. *J Maxillofac Oral Surg*, 15(3), 346-348.
- 68 Lee, R., Slevin, N., Musgrove, B., Swindell, R., & Molassiotis, A. (2012). Prediction of post-treatment trismus in head and neck cancer patients. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 50(4), 328-332.

- 69 Lehmann, K. H., E; Wenz, HJ;. (2008). *Zahnärztliche Propädeutik. Einführung in die Zahnheilkunde* (11. ed.). Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag.
- 70 Lin, C. H., Kang, C. J., Tsao, C. K., Wallace, C. G., Lee, L. Y., Lin, C. Y., Wang, H. M., Ng, S. H., Yen, T. C., & Liao, C. T. (2014). Priority of fibular reconstruction in patients with oral cavity cancer undergoing segmental mandibulectomy. *PLoS One*, 9(4), e94315.
- 71 Lin, C. H., Wei, F. C., Levin, L. S., Su, J. I., Fan, K. F., Yeh, W. L., & Hsu, D. T. (1997). Free composite serratus anterior and rib flaps for tibial composite bone and soft-tissue defect. *Plast Reconstr Surg*, 99(6), 1656-1665.
- 72 Liu, X. J., Gui, L., Mao, C., Peng, X., & Yu, G. Y. (2009). Applying computer techniques in maxillofacial reconstruction using a fibula flap: a messenger and an evaluation method. *J Craniofac Surg*, 20(2), 372-377.
- 73 Look, J. O., Schiffman, E. L., Truelove, E. L., & Ahmad, M. (2010). Reliability and validity of Axis I of the Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD) with proposed revisions. *J Oral Rehabil*, 37(10), 744-759.
- 74 Lopes, S. L., Costa, A. L., Gamba Tde, O., Flores, I. L., Cruz, A. D., & Min, L. L. (2015). Lateral pterygoid muscle volume and migraine in patients with temporomandibular disorders. *Imaging Sci Dent*, 45(1), 1-5.
- 75 Louise Kent, M., Brennan, M. T., Noll, J. L., Fox, P. C., Burri, S. H., Hunter, J. C., & Lockhart, P. B. (2008). Radiation-induced trismus in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*, 16(3), 305-309.
- 76 Lydiatt, W. M., Denman, D., McNeilly, D. P., Puumula, S. E., & Burke, W. J. (2008). A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the prevention of major depression during treatment for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 134(5), 528-535.
- 77 Mancha de la Plata, M., Gias, L. N., Diez, P. M., Munoz-Guerra, M., Gonzalez-Garcia, R., Lee, G. Y., Castrejon-Castrejon, S., & Rodriguez-Campo, F. J. (2012). Osseointegrated implant rehabilitation of irradiated oral cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg*, 70(5), 1052-1063.
- 78 Marunick, M. T., Mathes, B. E., & Klein, B. B. (1992). Masticatory function in hemimandibulectomy patients. *J Oral Rehabil*, 19(3), 289-295.
- 79 McLean, D. H., & Buncke, H. J., Jr. (1972). Autotransplant of omentum to a large scalp defect, with microsurgical revascularization. *Plast Reconstr Surg*, 49(3), 268-274.

- 80 Mericske-Stern, R., Perren, R., & Raveh, J. (1999). Life table analysis and clinical evaluation of oral implants supporting prostheses after resection of malignant tumors. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 14(5), 673-680.
- 81 Misono, S., Weiss, N. S., Fann, J. R., Redman, M., & Yueh, B. (2008). Incidence of suicide in persons with cancer. *J Clin Oncol*, 26(29), 4731-4738.
- 82 Monstrey, S., Hoebeke, P., Selvaggi, G., Ceulemans, P., Van Landuyt, K., Blondeel, P., Hamdi, M., Roche, N., Weyers, S., & De Cuypere, G. (2009). Penile reconstruction: is the radial forearm flap really the standard technique? *Plast Reconstr Surg*, 124(2), 510-518.
- 83 Moscoso, J. F., Keller, J., Genden, E., Weinberg, H., Biller, H. F., Buchbinder, D., & Urken, M. L. (1994). Vascularized bone flaps in oromandibular reconstruction. A comparative anatomic study of bone stock from various donor sites to assess suitability for enosseous dental implants. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 120(1), 36-43.
- 84 Moubayed, S. P., L'Heureux-Lebeau, B., Christopoulos, A., Sampalis, J. S., Letourneau-Guillon, L., Bissada, E., Guertin, L., Harris, P. G., Danino, A. M., & Ayad, T. (2014). Osteocutaneous free flaps for mandibular reconstruction: systematic review of their frequency of use and a preliminary quality of life comparison. *J Laryngol Otol*, 128(12), 1034-1043.
- 85 Mücke, T., Loeffelbein, D. J., Kolk, A., Wagenpfeil, S., Kanatas, A., Wolff, K. D., Mitchell, D. A., & Kesting, M. R. (2013). Comparison of outcome of microvascular bony head and neck reconstructions using the fibular free flap and the iliac crest flap. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 51(6), 514-519.
- 86 Mücke, T., Rau, A., Weitz, J., Ljubic, A., Rohleder, N., Wolff, K. D., Mitchell, D. A., & Kesting, M. R. (2012). Influence of irradiation and oncologic surgery on head and neck microsurgical reconstructions. *Oral Oncol*, 48(4), 367-371.
- 87 Mücke, T., Rohleder, N. H., Rau, A., Ritschl, L. M., Kesting, M., Wolff, K. D., Mitchell, D. A., & Loeffelbein, D. J. (2015). The value of perioperative antibiotics on the success of oral free flap reconstructions. *Microsurgery*, 35(7), 507-511.
- 88 Mücke, T., Wolff, K. D., Wagenpfeil, S., Mitchell, D. A., & Holzle, F. (2010). Immediate microsurgical reconstruction after tumor ablation predicts survival among patients with head and neck carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 17(1), 287-295.
- 89 Muramatsu, K., Ihara, K., Shigetomi, M., & Kawai, S. (2004). Femoral reconstruction by single, folded or double free vascularised fibular grafts. *Br J Plast Surg*, 57(6), 550-555.

- 90 Nagaraja, S., Kadam, S. A., Selvaraj, K., Ahmed, I., & Javarappa, R. (2016). Trismus in head and neck cancer patients treated by telecobalt and effect of early rehabilitation measures. *J Cancer Res Ther*, *12*(2), 685-688.
- 91 Nieberler, M., Haussler, P., Kesting, M. R., Kolk, A., Deppe, H., Weirich, G., & Wolff, K. D. (2016). Clinical Impact of Intraoperative Cytological Assessment of Bone Resection Margins in Patients with Head and Neck Carcinoma. *Ann Surg Oncol*, *23*(11), 3579-3586.
- 92 Ohrbach, R., Turner, J. A., Sherman, J. J., Mancl, L. A., Truelove, E. L., Schiffman, E. L., & Dworkin, S. F. (2010). The Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders. IV: evaluation of psychometric properties of the Axis II measures. *J Orofac Pain*, *24*(1), 48-62.
- 93 Paknahad, M., & Shahidi, S. (2015). Association between mandibular condylar position and clinical dysfunction index. *J Craniomaxillofac Surg*.
- 94 Patel, S. G., Deshmukh, S. P., Savant, D. N., & Bhatena, H. M. (1996). Comparative evaluation of function after surgery for cancer of the alveolobuccal complex. *J Oral Maxillofac Surg*, *54*(6), 698-703; discussion 703-694.
- 95 Peled, M., El-Naaj, I. A., Lipin, Y., & Ardekian, L. (2005). The use of free fibular flap for functional mandibular reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg*, *63*(2), 220-224.
- 96 Rammelsberg, P., Pospiech, P. R., Jager, L., Pho Duc, J. M., Bohm, A. O., & Gernet, W. (1997). Variability of disk position in asymptomatic volunteers and patients with internal derangements of the TMJ. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, *83*(3), 393-399.
- 97 Reyhler, H., & Iriarte Ortabe, J. (1994). Mandibular reconstruction with the free fibula osteocutaneous flap. *Int J Oral Maxillofac Surg*, *23*(4), 209-213.
- 98 Ribuffo, D., Atzeni, M., Saba, L., Guerra, M., Mallarini, G., Proto, E. B., Grinsell, D., Ashton, M. W., & Rozen, W. M. (2010). Clinical study of peroneal artery perforators with computed tomographic angiography: implications for fibular flap harvest. *Surg Radiol Anat*, *32*(4), 329-334.
- 99 Rieder, C. E. (1978). Maximum mandibular opening in patients with and without a history of TMJ dysfunction. *J Prosthet Dent*, *39*(4), 441-446.
- 100 Rohner, D., Bucher, P., & Hammer, B. (2013). Prefabricated fibular flaps for reconstruction of defects of the maxillofacial skeleton: planning, technique, and long-term experience. *Int J Oral Maxillofac Implants*, *28*(5), e221-229.

- 101 Rohner, D., Jaquiery, C., Kunz, C., Bucher, P., Maas, H., & Hammer, B. (2003). Maxillofacial reconstruction with prefabricated osseous free flaps: a 3-year experience with 24 patients. *Plast Reconstr Surg*, *112*(3), 748-757.
- 102 Roumanas, E. D., Garrett, N., Blackwell, K. E., Freymiller, E., Abemayor, E., Wong, W. K., Beumer, J., 3rd, Fueki, K., Fueki, W., & Kapur, K. K. (2006). Masticatory and swallowing threshold performances with conventional and implant-supported prostheses after mandibular fibula free-flap reconstruction. *J Prosthet Dent*, *96*(4), 289-297.
- 103 Sadove, R. C., & McRoberts, J. W. (1992). Total phallic reconstruction with the free fibula osteocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg*, *89*(5), 1001.
- 104 Schepers, R. H., Kraeima, J., Vissink, A., Lahoda, L. U., Roodenburg, J. L., Reintsema, H., Raghoobar, G. M., & Witjes, M. J. (2016). Accuracy of secondary maxillofacial reconstruction with prefabricated fibula grafts using 3D planning and guided reconstruction. *J Craniomaxillofac Surg*, *44*(4), 392-399.
- 105 Schepers, R. H., Raghoobar, G. M., Vissink, A., Stenekes, M. W., Kraeima, J., Roodenburg, J. L., Reintsema, H., & Witjes, M. J. (2015). Accuracy of fibula reconstruction using patient-specific CAD/CAM reconstruction plates and dental implants: A new modality for functional reconstruction of mandibular defects. *J Craniomaxillofac Surg*, *43*(5), 649-657.
- 106 Scherpenhuizen, A., van Waes, A. M., Janssen, L. M., Van Cann, E. M., & Stegeman, I. (2015). The effect of exercise therapy in head and neck cancer patients in the treatment of radiotherapy-induced trismus: A systematic review. *Oral Oncol*, *51*(8), 745-750.
- 107 Schiffman, E., Ohrbach, R., Truelove, E., Look, J., Anderson, G., Goulet, J. P., List, T., Svensson, P., Gonzalez, Y., Lobbezoo, F., Michelotti, A., Brooks, S. L., Ceusters, W., Drangsholt, M., Ettlin, D., Gaul, C., Goldberg, L. J., Haythornthwaite, J. A., Hollender, L., Jensen, R., John, M. T., De Laat, A., de Leeuw, R., Maixner, W., van der Meulen, M., Murray, G. M., Nixdorf, D. R., Palla, S., Petersson, A., Pionchon, P., Smith, B., Visscher, C. M., Zakrzewska, J., Dworkin, S. F., International Rdc/Tmd Consortium Network, I. a. f. D. R., & Orofacial Pain Special Interest Group, I. A. f. t. S. o. P. (2014). Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Groupdagger. *J Oral Facial Pain Headache*, *28*(1), 6-27.

- 108 Schmelzeisen, R., Neukam, F. W., Shirota, T., Specht, B., & Wichmann, M. (1996). Postoperative function after implant insertion in vascularized bone grafts in maxilla and mandible. *Plast Reconstr Surg*, 97(4), 719-725.
- 109 Schouman, T., Bertolus, C., Chaine, C., Ceccaldi, J., & Goudot, P. (2014). [Surgery guided by customized devices: reconstruction with a free fibula flap]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale*, 115(1), 28-36.
- 110 Schusterman, M. A., Reece, G. P., Miller, M. J., & Harris, S. (1992). The osteocutaneous free fibula flap: is the skin paddle reliable? *Plast Reconstr Surg*, 90(5), 787-793; discussion 794-788.
- 111 Scott, B., Butterworth, C., Lowe, D., & Rogers, S. N. (2008). Factors associated with restricted mouth opening and its relationship to health-related quality of life in patients attending a Maxillofacial Oncology clinic. *Oral Oncol*, 44(5), 430-438.
- 112 Seidenberg, B., Rosenak, S. S., Hurwitt, E. S., & Som, M. L. (1959). Immediate reconstruction of the cervical esophagus by a revascularized isolated jejunal segment. *Ann Surg*, 149(2), 162-171.
- 113 Shaw, R. J., Kanatas, A. N., Lowe, D., Brown, J. S., Rogers, S. N., & Vaughan, E. D. (2004). Comparison of miniplates and reconstruction plates in mandibular reconstruction. *Head Neck*, 26(5), 456-463.
- 114 Shen, Y., Sun, J., Li, J., Shi, J., & Ow, A. (2012). Long-term results of partial double-barrel vascularized fibula graft in symphysis for extensive mandibular reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg*, 70(4), 983-991.
- 115 Shpitzer, T., Neligan, P. C., Gullane, P. J., Freeman, J. E., Boyd, B. J., Rotstein, L. E., Brown, D. H., Irish, J. C., & Gur, E. (1997). Oromandibular reconstruction with the fibular free flap. Analysis of 50 consecutive flaps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 123(9), 939-944.
- 116 Sieira Gil, R., Roig, A. M., Obispo, C. A., Morla, A., Pages, C. M., & Perez, J. L. (2015). Surgical planning and microvascular reconstruction of the mandible with a fibular flap using computer-aided design, rapid prototype modelling, and precontoured titanium reconstruction plates: a prospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 53(1), 49-53.
- 117 Slavicek, R. (1988). Clinical and instrumental functional analysis for diagnosis and treatment planning. Part 3. Clinical functional analysis. *J Clin Orthod*, 22(8), 498-508.
- 118 Smolka, K., Kraehenbuehl, M., Eggensperger, N., Hallermann, W., Thoren, H., Iizuka, T., & Smolka, W. (2008). Fibula free flap reconstruction of the mandible in cancer patients:

- evaluation of a combined surgical and prosthodontic treatment concept. *Oral Oncol*, 44(6), 571-581.
- 119 Steiner, F., Evans, J., Marsh, R., Rigby, P., James, S., Sutherland, K., Wickens, R., Nedev, N., Kelly, B., & Tan, S. T. (2015). Mouth opening and trismus in patients undergoing curative treatment for head and neck cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 44(3), 292-296.
- 120 Stirling Craig, E., Yuhasz, M., Shah, A., Blumberg, J., Salomon, J., Lowlicht, R., Fusi, S., & Steinbacher, D. M. (2015). Simulated surgery and cutting guides enhance spatial positioning in free fibular mandibular reconstruction. *Microsurgery*, 35(1), 29-33.
- 121 Tang, J. A., Rieger, J. M., & Wolfaardt, J. F. (2008). A review of functional outcomes related to prosthetic treatment after maxillary and mandibular reconstruction in patients with head and neck cancer. *Int J Prosthodont*, 21(4), 337-354.
- 122 Tarsitano, A., Ciocca, L., Scotti, R., & Marchetti, C. (2016). Morphological results of customized microvascular mandibular reconstruction: A comparative study. *J Craniomaxillofac Surg*, 44(6), 697-702.
- 123 Tarsitano, A., Del Corso, G., Ciocca, L., Scotti, R., & Marchetti, C. (2015). Mandibular reconstructions using computer-aided design/computer-aided manufacturing: A systematic review of a defect-based reconstructive algorithm. *J Craniomaxillofac Surg*, 43(9), 1785-1791.
- 124 Taylor, G. I. (1983). The current status of free vascularized bone grafts. *Clin Plast Surg*, 10(1), 185-209.
- 125 Taylor, G. I., Miller, G. D., & Ham, F. J. (1975). The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular techniques. *Plast Reconstr Surg*, 55(5), 533-544.
- 126 Urken, M. L., Weinberg, H., Vickery, C., Buchbinder, D., Lawson, W., & Biller, H. F. (1991). Oromandibular reconstruction using microvascular composite free flaps. Report of 71 cases and a new classification scheme for bony, soft-tissue, and neurologic defects. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 117(7), 733-744.
- 127 van der Geer, S. J., Kamstra, J. I., Roodenburg, J. L., van Leeuwen, M., Reintsema, H., Langendijk, J. A., & Dijkstra, P. U. (2016). Predictors for trismus in patients receiving radiotherapy. *Acta Oncol*, 55(11), 1318-1323.
- 128 W. Stelzenmüller, J. W. (2010). *Therapie von Kiefergelenkschmerzen* (Vol. Ausgabe 2): Georg Thieme Verlag.

- 129 Wallace, C. G., Chang, Y. M., Tsai, C. Y., & Wei, F. C. (2010). Harnessing the potential of the free fibula osteoseptocutaneous flap in mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 125(1), 305-314.
- 130 Wang, Y. Y., Zhang, H. Q., Fan, S., Zhang, D. M., Huang, Z. Q., Chen, W. L., Ye, J. T., & Li, J. S. (2016). Mandibular reconstruction with the vascularized fibula flap: comparison of virtual planning surgery and conventional surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*.
- 131 Weitz, J., Bauer, F. J., Hapfelmeier, A., Rohleder, N. H., Wolff, K. D., & Kesting, M. R. (2016). Accuracy of mandibular reconstruction by three-dimensional guided vascularised fibular free flap after segmental mandibulectomy. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 54(5), 506-510.
- 132 Wiltfang, J., Rohnen, M., Egberts, J. H., Lutzen, U., Wieker, H., Acil, Y., & Naujokat, H. (2016). Man as a Living Bioreactor: Prefabrication of a Custom Vascularized Bone Graft in the Gastrocolic Omentum. *Tissue Eng Part C Methods*, 22(8), 740-746.
- 133 Wolff, K.-D. H., F. . (2005). *Raising of Microvascular Flaps* (H. Gabriele Schröder Ed. Vol. 1). Berlin Heidelberg NewYork: Springer.
- 134 Wolff, K. D. (1993). The supramalleolar flap based on septocutaneous perforators from the peroneal vessels for intraoral soft tissue replacement. *Br J Plast Surg*, 46(2), 151-155.
- 135 Wolff, K. D., Ervens, J., Herzog, K., & Hoffmeister, B. (1996). Experience with the osteocutaneous fibula flap: an analysis of 24 consecutive reconstructions of composite mandibular defects. *J Craniomaxillofac Surg*, 24(6), 330-338.
- 136 Wolff, K. D., & Stellmach, R. (1995). The osteoseptocutaneous or purely septocutaneous peroneal flap with a supramalleolar skin paddle. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 24(1 Pt 1), 38-43.
- 137 Yarnold, J., & Brotons, M. C. (2010). Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. *Radiother Oncol*, 97(1), 149-161.
- 138 Zhang, L., Sun, H., Yu, H. B., Yuan, H., Shen, G. F., & Wang, X. D. (2013). Computer-assisted orthognathic surgery combined with fibular osteomyocutaneous flap reconstruction to correct facial asymmetry and maxillary defects secondary to maxillectomy in childhood. *J Craniofac Surg*, 24(3), 886-889.
- 139 Zweifel, D. F., Simon, C., Hoarau, R., Pasche, P., & Broome, M. (2015). Are virtual planning and guided surgery for head and neck reconstruction economically viable? *J Oral Maxillofac Surg*, 73(1), 170-175.

7. Anhang

7.1. Veröffentlichungen Teile der Doktorarbeit

- 1. Axiographic results of CAD/CAM-assisted microvascular, fibular free flap reconstruction of the mandible: A prospective study of 21 consecutive cases*

Ritschl, L. M.; Mücke, T.; Fichter, A. M.; Roth, M.; Kaltenhauser, C.; Pho Duc, J. M.; Kesting, M. R.; Wolff, K. D.; Loeffelbein, D. J.

J Craniomaxillofac Surg. 2016 Nov 12. pii: S1010-5182(16)30276-1. doi: 10.1016/j.jcms.2016.11.001.

Print: J Craniomaxillofac Surg. 2017, 45(1), 113-119

7.2. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1-1: Ameloblastom R+B</i>	7
<i>Abbildung 1-2: Plattenepithelkarzinom C+R+B</i>	7
<i>Abbildung 1-3: Ameloblastom B+S+B</i>	7
<i>Abbildung 1-4: Plattenepithelkarzinom</i>	7
<i>Abbildung 2-1: Axiograph</i>	17
<i>Abbildung 2-2: Fixationshilfe</i>	18
<i>Abbildung 2-3: Patient mit appliziertem Axiographen; links: frontal, rechts: sagittal</i>	21
<i>Abbildung 3-1: Patientenkollektiv</i>	26
<i>Abbildung 3-2: Verteilung der Patienten nach Diagnose</i>	27
<i>Abbildung 3-3: Verteilung der Patienten nach Bestrahlung</i>	27
<i>Abbildung 3-4: Verteilung der Patienten nach Osteotomien, Einteilung nach Iizuka, et al. [Iizuka et al., 2005]</i>	28
<i>Abbildung 3-5: Verteilung der Patienten nach Zeitpunkt der Rekonstruktion</i>	28
<i>Abbildung 3-6: Verteilung der Patienten nach Inzidenz von Wundheilungsstörungen</i>	29
<i>Abbildung 3-7: Verteilung der Patienten nach vorhandener Bezahnung (>3 verbleibende Zähne im Unterkiefer)</i>	29
<i>Abbildung 3-8: Vergleich der Differenzen $\Delta 1$ und $\Delta 3$ in Abhängigkeit der Parameter OSCC vs. nOSCC, präoperative Bestrahlung (ja/nein), postoperative Bestrahlung (ja/nein), sowie primäre vs. sekundäre Rekonstruktion</i>	35

7.3.Sonstiger Anhang

Anzahl Osteotomien	Fälle	T ₁ ±SD [mm]	T ₃ ±SD [mm]	ΔT ₃ -T ₁ ±SD [%]
0	4	36,40 ± 13,15	34,68 ± 8,58	-4,75 ± 37,34
1	6	37,77 ± 5,66	29,60 ± 8,63	-21,66 ± 33,61
2	9	21,82 ± 9,55	20,51 ± 8,12	-6,05 ± 24,61
3	1	26,50 ± 0,00	18,20 ± 0,00	-28,91 ± 0,00
4	1	38,20 ± 0,00	32,40 ± 0,00	-15,18 ± 0,00
0 und 1	10	37,22 ± 8,71	31,63 ± 8,53	-9,24 ± 37,46
2 und mehr	11	23,65 ± 9,87	21,38 ± 8,16	-5,76 ± 30,13

Abkürzungen:
T₁: präoperative Messung, T₃: postoperative Messung, SD: Standardabweichung

Tabelle 7-1: Mittelwerte der Kieferöffnung in Abhängigkeit der Anzahl der Osteotomien.

Prädiktor		T ₁ : p-Wert	T ₃ : p-Wert
Anzahl Osteotomien	<2 vs. >2	0,004 (CI: 95%) *	0,011 (CI: 95%) *
Schmerzinzidenz	Nein vs. Ja	0,389 (CI: 95%)	0,914 (CI: 95%)
Restbezaehlung	>3 Zähne im UK vs. <3 Zähne im UK	-	0,003 (CI: 95%) *

Tabelle 7-2: Weitere univariate lineare Regressionsanalyse der Kieferöffnung.

7.4.Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1-1: Defektklassifikationen nach Brown et al. / Abbildungen aus [Brown et al., 2016]</i>	5
<i>Tabelle 1-2: Defektklassen</i>	7
<i>Tabelle 3-1: Resultate und relative Differenz der axiographischen Messungen zu den Zeitpunkten T_1, T_2 und T_3 ($[\Delta = (T_3 - T_1) / T_1] * 100\%$).</i>	31
<i>Tabelle 3-2: Univariate lineare Regressionsanalyse relative Differenzen $\Delta T_3 - T_1$.</i>	33
<i>Tabelle 3-3: Statistische Analyse der relativen Differenzen der Kieferöffnung</i>	34
<i>Tabelle 3-4: Multivariate lineare Regressionsanalyse der relativen Differenzen $\Delta T_3 - T_1$.</i>	37
<i>Tabelle 3-5: Bravais-Pearson-Korrelationsanalyse.</i>	38
<i>Tabelle 7-1: Mittelwerte der Kieferöffnung in Abhängigkeit der Anzahl der Osteotomien</i>	69
<i>Tabelle 7-2: Weitere univariate lineare Regressionsanalyse der Kieferöffnung.</i>	69

Studie Neomandibula_prospektiv

Orofazialer Funktionsstatus nach Unterkieferrekonstruktion

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

OP-Datum:

Untersuchungszeitpunkt		
1.Prä-OP	2. erste Post-OP	3. zweite Post-OP
Datum:	Datum:	Datum:

Anamnese

Symptome					
Schmerzen	Verspannungen	Knacken	Reiben	Limitation	Sonstiges
Ja <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>
Nein <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Beschwerden/Schmerzen					
Schmerzscala <input type="checkbox"/> -- <input type="checkbox"/> -- <input type="checkbox"/> -- <input type="checkbox"/> -- <input type="checkbox"/> -- <input type="checkbox"/> -- <input type="checkbox"/> -- <input type="checkbox"/> -- <input type="checkbox"/> -- <input type="checkbox"/> -- <input type="checkbox"/> -- <input type="checkbox"/>					
kein Schmerz		0	5	10	stärkste vorstellbare Schmerzen
Schmerzbeginn					
Schmerzlokalisierung (nur Hauptlokalisierung)	Kiefergelenk <input type="checkbox"/>	Muskel <input type="checkbox"/>	Zähne <input type="checkbox"/>	Kopf <input type="checkbox"/>	HWS <input type="checkbox"/>
Art des Schmerzes (mehrere Möglichkeiten)	Lokalisierbar <input type="checkbox"/>	Diffus <input type="checkbox"/>	Pulsierend <input type="checkbox"/>	Abhaltend <input type="checkbox"/>	Einseitig <input type="checkbox"/> Beidseitig <input type="checkbox"/>
Häufigkeit des Schmerzes	Täglich <input type="checkbox"/>	1-3x/Woche <input type="checkbox"/>	4-6x/Woche <input type="checkbox"/>	Gelegentlich <input type="checkbox"/>	Keine Schmerzen <input type="checkbox"/>
Schmerzzeitpunkt (mehrere Möglichkeiten)	Unter Belastung <input type="checkbox"/>	In Ruhe <input type="checkbox"/>	Morgens <input type="checkbox"/>	Mittags <input type="checkbox"/>	Abends <input type="checkbox"/>

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

Anhang 1: Untersuchungsbogen zur Bestimmung von craniomandibulären Dysfunktionen

(S. 1/2)

Studie Neomandibula_prospektiv

Habits					
Knirschen		Pressen		Stress	
Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

Untersuchungsbefund

Kiefergelenksfunktion			Palpationsbefund der Kiefergelenke		
Mundöffnung (SKD)mm		Präaurikulär	Rechts <input type="checkbox"/>	Links <input type="checkbox"/>
Deflexionmm re.mm li.		Intraaurikulär	Rechts <input type="checkbox"/>	Links <input type="checkbox"/>
Deviationmm re.mm li.		Verzahnung Angle Klasse I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> Frontal offener Biss <input type="checkbox"/>		
Protrusionmm				
Laterotrusionmm re.mm li.		Normalbiss Kopfbiss Kreuzbiss		
Zahnstatus			Unilat. <input type="checkbox"/>	Unilat. <input type="checkbox"/>	Unilat. <input type="checkbox"/>
Befund			Bilat. <input type="checkbox"/>	Bilat. <input type="checkbox"/>	Bilat. <input type="checkbox"/>
	8 7 6 5 4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8			
	8 7 6 5 4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8			
Befund					
Abrasionen			Impressionen und Zungenlage		
	Rechts	Links		Rechts	Links
Frontzähne			Zungenimpres. durch Zähne		
Eckzähne			Wangenimpres.		
Prämolaren			Zunge zw. Frontzähnen		
Molaren			Zunge zw. Seitenzähnen		

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

Anhang 2: Untersuchungsbogen zur Bestimmung von craniomandibulären Dysfunktionen

(S. 2/2)

8. Curriculum Vitae

Name: Clemens Kaltenhauser

Geburtsdatum: 09.01.1992

Geburtsort: Braunau am Inn

Schulbesuch: 1998-2002 Volksschule Neukirchen/Enknach
2002-2010 Bundesrealgymnasium Braunau

Studium: 2011-2016 Studium der Zahn-, Mund- & Kieferheilkunde an der Ludwig-Maximilians-Universität München
08/2016 Abschluss mit Staatsexamen der Zahnmedizin

Tätigkeiten: 02/2017 Vorbereitungsassistent Praxis Dr. Ferdinand Ott in München/Neuperlach

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich für die ausgezeichnete Unterstützung, sowohl in fachlicher, als auch in inspirierender und motivierender Form, die ich von allen Beteiligten erfahren habe, bedanken. Ohne diese Hilfe erscheint es kaum möglich, ein so komplexes Thema wie eine Promotionsarbeit in diesem kurzen Zeitraum abzuschließen.

Besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. Dr. Denys Loeffelbein und meinem Betreuer Dr. Dr. Lucas Ritschl. Einerseits für die ausführliche kollegiale Zusammenarbeit, aber auch für das engagierte Feedback zu praktisch jeder Tages- und Nachtzeit. Es war eine Freude mit euch zu arbeiten!

Des Weiteren möchte ich mich natürlich bei Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff für die Möglichkeit an seiner Klinik diese Studie durchzuführen bedanken. Manchmal war es eine Herausforderung, meine Untersuchungen zeitlich mit dem täglichen Stationsbetrieb unter einen Hut zu bekommen, trotzdem wurden meine Unternehmungen von den diensthabenden Ärzten immer mit Wohlwollen behandelt. Dafür möchte ich mich ganz besonders bedanken. Natürlich dürfen auch die Damen und Herren des Pflegepersonals nicht unerwähnt bleiben, die trotz des eigenen dichten Zeitplans immer wieder eine freie Minute für mich geopfert haben. Vielen Dank!

Das entscheidende Instrument unserer Untersuchungen, den Axiograph, durften wir uns dankenswerterweise äußerst unbürokratisch von unserem Kollegen Dr. Jean-Marc Pho Duc aus der Zahnklinik der Ludwig-Maximilians-Universität leihen.

Ein ganz besonderer Dank gebührt allen Patienten, die sich die Zeit genommen haben, sich im Rahmen unserer Studie untersuchen zu lassen. Besonders in persönlich schweren Zeiten, die oft mit einer Operation dieses Ausmaßes einhergehen, weiß ich dieses Engagement besonders zu schätzen. Ohne diesen Einsatz wäre diese Form von Wissenschaft gar nicht möglich.

Auch meinem Mitstreiter Christopher Schmid möchte ich an dieser Stelle danken. Gemeinsam mit unseren Betreuern konnten wir ein Untersuchungsprotokoll ersinnen, welches als Grundlage unserer beider Studien diente.

Zu guter Letzt möchte ich mich natürlich herzlichst bei meinen Eltern bedanken, die mir einen der zeitintensivsten und -aufwendigsten Studiengänge in einer wunderschönen Stadt, die ihresgleichen sucht, ermöglicht haben. Sie waren und sind zu jeder Zeit für mich da, haben mir mit interessierten Ohren zugehört und standen mir jederzeit zur Seite.