

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Ehrenfeld

**Spezielle Aspekte der Bildgebung und
bildgebungsbasierter computergestützter Verfahren
in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie**

Der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
als kumulative Habilitationsschrift

vorgelegt von

Dr. med. Dr. med. dent. Florian Andreas Probst

aus

Dachau

2017

1. Einleitung	3
2. Wesentliche Ergebnisse und Diskussion	7
2.1 CAD/CAM-Verfahren in der Zahnmedizin	7
2.2 Bildgebung in der MKG-Chirurgie	12
2.3 Bildgebungsbasierte computergestützte MKG-Chirurgie	37
3. Zusammenfassung und Ausblick	72
4. Verzeichnis der Publikationen zum Habilitationsthema	74
5. Literaturverzeichnis	78
6. Appendix	94
6.1 Abkürzungen	94
6.2 Vollständiges Schriftenverzeichnis	97
6.3 Danksagung	105

1. Einleitung

Die Bildgebung nimmt einen herausragenden Stellenwert in der Medizin ein und spielt in allen klinischen Fächern sowohl im Rahmen der Diagnostik, der Therapie und des Therapiemonitorings eine wichtige Rolle. Im Allgemeinen werden durch die medizinische Bildgebung verschiedenste Strukturen des menschlichen Körpers zur Darstellung gebracht. Es existieren dabei eine Reihe unterschiedlicher Verfahren, welche üblicherweise nach der Art der Bilderzeugung unterteilt werden. So können entsprechende Bilddaten beispielsweise durch Röntgenstrahlen, Kernspinresonanz, Radionuklide, Ultraschall oder sichtbares Licht entstehen. Eine besondere Bedeutung haben Röntgenverfahren inne, da es sich hierbei um ionisierende Strahlen handelt, welche eine schädliche Wirkung auf den menschlichen Organismus ausüben können. Die Klassifizierungen bildgebender Methoden kann auch durch die Eigenschaft der Bilddaten an sich vorgenommen werden. Hier ist unter anderem zu unterscheiden zwischen resultierenden zweidimensionalen Bilddaten, wie sie durch Projektionsradiographien entstehen, und dreidimensionalen Bilddaten, welche aus der Schnittbilddiagnostik resultieren. Bei bildgebenden Verfahren kann zudem unterschieden werden zwischen der anatomischen Bildgebung, bei der lediglich strukturelle Daten erfasst werden und der sogenannten funktionellen Bildgebung, bei welcher Aussagen über physiologische Prozesse wie Perfusionsverhältnisse oder Stoffwechselaktivitäten getroffen werden können. Kombinationen, sogenannte Hybrid-Verfahren wie das PET/CT, sind ebenfalls etabliert. Insgesamt gibt es nicht eine singuläre ideale bildgebende Methode, vielmehr wird die Auswahl der Technik immer durch die jeweilige Fragestellung beeinflusst wobei sich die Verfahren teilweise ergänzen.

In Analogie zu anderen klinischen Fächern sind bildgebende Verfahren auch aus der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie nicht mehr wegzudenken. Nach der flächendeckenden Verbreitung von Computersystemen haben sich in den 1980er und 1990er Jahren Schnittbildverfahren wie die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) etablieren können. Diese Verfahren wurden rasch in die diagnostischen Abläufe der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (MKG-Chirurgie) integriert. Im Gegensatz zu konventionellen Röntgenaufnahmen ermöglichen Schnittbilder eine überlagerungsfreie und maßstabgetreue Darstellung mit hoher Orts- und Kontrastauflösung (Dammann et al. 2014). Zudem sind sie eine wertvolle Grundlage für die Operationsplanung und -durchführung. Aufgrund ihrer reduzierten Aussagekraft und möglicher irreführender Interpretationsmöglichkeiten spielen konventionelle Röntgenbilder bei der Diagnostik des Schädels, der Orbitae und der Nasennebenhöhlen eine immer untergeordnetere Rolle und sind von Schnittbildverfahren nahezu vollständig abgelöst wurden (*AWMF: Radiologische Diagnostik im Kopf-Hals-Bereich. Leitlinien der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG). AWMF Leitlinienregister 039–022 bis 039–090. www.awmf.de (last accessed on 2 January 2014)*). Anders verhält es sich mit der Diagnostik im Zahn- und Kieferbereich, wo das Orthopantomogramm (OPT) und intraorale Zahnaufnahmen nach wie vor die primäre Bildgebung der Wahl sind (Dammann et al. 2014). Gleichwohl ist bei ausgedehnten zystischen und anderen Kieferläsionen, Neoplasien, bei der Traumadiagnostik sowie zur weiterführenden Implantatplanung eine Schnittbilddiagnostik indiziert (*AWMF: Dentale Volumetomographie. Leitlinien der Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK). AWMF Leitlinienregister Nr. 083–005. www.awmf.de (last accessed on 2 January 2014)*); *AWMF: Radiologische Diagnostik im Kopf-Hals-Bereich. Leitlinien der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG). AWMF Leitlinienregister 039–022 bis 039–090.*

www.awmf.de (last accessed on 2 January 2014); European Commission: Radiation Protection 172: Cone Beam CT for Dental and Maxillofacial Radiology. Evidence based guidelines. http://www.sedentexct.eu/files/radiation_protection_172.pdf (last accessed on 2 January 2014). Während die führenden Schnittbildverfahren zur Darstellung der Weichgewebe in diesem Zusammenhang die kontrastmittelgestützte Computertomographie sowie die Magnetresonanztomographie sind, kommt zur Bildgebung im Hochkontrastbereich, insbesondere zur Knochendarstellung, die Computertomographie in Niedrigdosistechnik zur Anwendung. Als Alternative zur Diagnostik im Hochkontrastbereich der Zahn- und Kieferregion hat sich mittlerweile die digitale Volumentomographie (DVT) etabliert (Dammann et al. 2014). Im Gegensatz zu CT-Untersuchungen, die schon lange eine große Rolle bezüglich der Bildgebung in der MKG-Chirurgie spielen, sind MRT-Untersuchungen eher Spezialindikationen vorbehalten. Dies liegt im Wesentlichen daran, dass häufig Fragestellungen bezüglich der knöchernen Verhältnisse beantwortet werden sollen. Indikationen für den Gebrauch der MRT sind beispielsweise onkologische Fragestellungen und die Darstellung von Pathologien der Kiefergelenke.

Entsprechend des Moore-schen Gesetzes, nachdem sich die Komplexität integrierter Schaltkreise regelmäßig verdoppelt, haben sich die Rechner- und Softwareleistungen in den letzten Jahren rasch verbessert. Die Kombination aus computergestützter dreidimensionaler Bildgebung und Fortschritten bei der Rechnerleistung ebnete in der Medizin folglich den Weg für Verfahren des Computer-Aided Design (CAD) und des Computer-Aided Manufacturing (CAM), welche Einzug in den Alltag der Zahnmedizin und in die klinische Routine der MKG-Chirurgie gefunden haben. Unter CAD/CAM-Verfahren versteht man allgemein computergestützte Fertigungsprozesse, bei denen mittels entsprechender CAD-

Software ein virtuelles Entwurfsmodell entwickelt (“designed”) wird, welches sich anschließend durch einen elektronisch unterstützten Fertigungsprozess in die Realität umsetzen lässt. Die Bezeichnung CAD/CAM ist eine Kombination der Begriffe Computer-Aided Design, CAD, und Computer-Aided Manufacturing, CAM. CAD beschreibt in diesem Zusammenhang die virtuelle Formgebung, CAM steht für die physikalische Umsetzung durch Rapid Prototyping Verfahren.

Im Rahmen der vorliegenden Habilitationsarbeit wurden spezielle Aspekte computergestützter Verfahren in der restaurativen Zahnmedizin, der Bildgebung im Kiefer- und Gesichtsbereich und der bildgebungsbasierten computergestützten MKG-Chirurgie bearbeitet. Schwerpunkte lagen auf neuartigen Anwendungsbereichen für die MRT im Kiefer- und Gesichtsbereich, auf CAD/CAM-Anwendungen und patientenspezifischen Implantaten im Rahmen der rekonstruktiven MKG-Chirurgie sowie auf CAD/CAM-unterstützten Verfahren des Tissue Engineering.

2. Wesentliche Ergebnisse und Diskussion

2.1 CAD/CAM-Verfahren in der Zahnmedizin

CAD/CAM-Verfahren eignen sich in besonderer Weise für die restaurative Zahnmedizin. So wurde zu Beginn der 2000er Jahre immer mehr deutlich, dass computerassistierte maschinelle Verfahren das Potential haben, bei relativ geringem Zeitaufwand und Kosten, Zahnersatz mit reproduzierbaren Eigenschaften herzustellen und zudem den Einsatz neuer Werkstoffe, wie Zirkonoxidkeramiken, zu unterstützen. Das bildgebende Korrelat bei zahnmedizinischen CAD/CAM-Anwendungen zur Erfassung morphologischer Informationen ist die Digitalisierung von Zahnformen mittels Oberflächenscannern wie Laserscansystemen oder optischen intraoralen Scansystemen. Die ersten verfügbaren Systeme erforderten stets eine hohe Interaktion des Anwenders mit dem digitalen System, so dass Hilfsmittel zur schnelleren Konturierung der wiederherzustellenden Zahnmorphologie notwendig wurden. Ein Lösungsansatz ist die Achsenspiegelung von kontralateralen Zähnen bzw. Zahnformen. Darüber hinaus können mathematische Verfahren zur vollautomatischen Berechnung von Zahnoberflächen dienen.

Auch wenn das Prinzip der Spiegelung plausibel erscheint, lagen lange Zeit keine objektiven dreidimensionalen morphologischen Daten vor, die ein solches Konzept, insbesondere für den Frontzahnbereich, validieren konnten. Als Grundlage eigener Studien wurde eine digitale Datenbank natürlicher Formen von Oberkiefer-Frontzähnen erstellt (Probst und Mehl 2008, Probst et al. 2012a). Hierzu wurden Abformungen bei Patienten mit vollständig karies- und restaurationsfreien Zähnen

genommen und diese mit einem 3D-Oberflächenscanner (Laserscansystem) digitalisiert.

Anhand dieser Datenbank erfolgte ein Oberflächenvergleich von Vestibularflächen symmetrisch gegenüberliegender Frontzähne sowie von Frontzähnen des gleichen Zahntyps unterschiedlicher Probanden. Zu vergleichende Zahnoberflächen wurden mittels eines „Best-Fit-Algorithmus“ automatisiert übereinander gelagert und anhand von 3D-Ähnlichkeitsmaßen verglichen. Dabei bestätigte sich, dass gegenüberliegende Zähne derselben Probanden signifikant um den Faktor 2-3 (hinsichtlich des verwendeten Ähnlichkeitsmaßes) ähnlicher waren (Probst und Mehl 2008, Probst et al. 2012a).

Zudem wurde konkret überprüft, ob sich das Prinzip der Achsenspiegelung eignet, die Form eines Zahnes virtuell mit Hilfe der Form des gespiegelten gegenüberliegenden Zahnes des gleichen Typs zu rekonstruieren. Beispielsweise wird die Form des Zahnes 21 (linker oberer mittlerer Schneidezahn) zur Medianebene gespiegelt und die resultierende morphologische Information genutzt den Zahn 11 (rechter oberer mittlerer Schneidezahn) zu rekonstruieren. Hierzu wurde bei unveränderten Frontzahnreihen des Oberkiefers (Zähne 13 bis 23) ein Zahn virtuell entfernt, und mittels automatisierter Achsenspiegelung und gegebenenfalls zusätzlicher manueller Positionierung in die zuvor entstandene virtuelle Zahnlücke rekonstruiert. Nach Vergleich des ursprünglich gelöschten Zahnes mit dem virtuell rekonstruierten Zahn zeigte sich bei weniger als 5 % der verglichenen Oberflächenpunkte eine Differenz von mehr als 250 µm und eine zufriedenstellende Passung hinsichtlich der approximalen und okklusalen Passung (Probst und Mehl 2008). Dies gilt für obere mittlere Schneidezähne, obere seitliche Schneidezähne und Eckzähne.

Neben der objektiven metrischen Passgenauigkeit wurde das Konzept der Achsenspiegelung morphologischer Informationen auch hinsichtlich des visuellen Eindrucks untersucht. Dazu wurden sowohl originale Frontzahnansichten des Oberkiefers, als auch Ansichten nachdem der obere mittlere Schneidezahn durch die Form des gespiegelten symmetrisch gegenüberliegenden Zahnes rekonstruiert wurde, subjektiv visuell durch Zahnärzte als harmonisch oder weniger harmonisch bewertet. Nach Auswertung einer fünfstufigen Ordinalskala (sehr harmonischer Eindruck bis sehr wenig harmonisch) zeigte sich, dass die mittels Spiegelsymmetrie rekonstruierten Ansichten der Frontzähne mit statistischer Signifikanz (Wilcoxon-Test, $p < 0,05$) harmonischer beurteilt wurden, als die Originalansichten (Probst und Mehl 2008). Dieses eher überraschende Ergebnis unterstreicht den Stellenwert der Symmetrie auf die dentale Ästhetik (Brunzel et al. 2006).

Grundlage einer jeden Untersuchung zur Spiegelsymmetrie von Zahnoberflächen ist die Verwendung geeigneter Ähnlichkeitsmaße. Lineare Parameter, die beispielsweise Längen- oder Längen-Breitenverhältnisse beschreiben, wurden lange Zeit verwendet, um Form und Symmetrien von Zahnoberflächen zu beschreiben und zu vergleichen (Mavroskoufis und Ritchie 1980, Alwazzan 1995). Diese einfachen Parameter reichen jedoch nicht aus um die komplexe dreidimensionale Morphologie von Zahnoberflächen adäquat zu repräsentieren. Zudem ergeben sich mögliche Ungenauigkeiten durch die ungenügende Reproduzierbarkeit bei der Wahl von Messpunkten. Für die vorgenannten Arbeiten wurden deshalb Ähnlichkeitsmaße benutzt, die dreidimensionale Oberflächen deutlich besser repräsentieren. Hierzu müssen zunächst die Zahnoberflächen möglichst kongruent superpositioniert werden. Dies geschieht über einen Minimierungsalgorithmus der vielfach Rotations- und Translationsbewegungen ausführt (Mehl et al. 1997). Zunächst wurde als

Ähnlichkeitsmaß die Standardabweichung der Punkte von zwei Zahnoberflächen mit den geringsten Abständen im dreidimensionalen Raum herangezogen („3D diff SD“). Jedem Oberflächenpunkt eines Zahnes wurde der am nächsten liegende Punkt des anderen Zahnes zugeordnet und die jeweiligen Abstände gemessen. Die Differenz der Oberflächen kann dabei durch eine farblich kodierte Darstellung visualisiert werden, wodurch Bereiche hoher oder niedriger Abweichung ortskodiert werden können. Weil beim Ähnlichkeitsvergleich über die Standardabweichungen Ausreißer im Quadrat überschätzt werden, wurde das sogenannte „Shape Similarity Measure“ eingeführt, bei dem Abweichungen in linearer Weise erfasst werden. Nach möglichst deckungsgleicher Übereinanderlagerung zu vergleichender Zähne wurde jeder Punkt (x, y, z_1) einer Zahnoberfläche mit dem entsprechenden Punkt (x, y, z_2) der zu vergleichenden Zahnoberfläche gegenübergestellt. Aus den Differenzen der jeweiligen z-Werte wurde die Summe aus den positiven Volumenabweichung mit dem Absolutwert der negativen Volumenabweichung gebildet und durch die darunter liegende und der Labialfläche der Frontzähne entsprechenden Fläche des Differenzbildes geteilt (Probst et al. 2012a, Litzenburger et al. 2013). Obwohl mit dem Ähnlichkeitsmaß „Shape Similarity Measure“ brauchbare objektive metrische Aussagen über Ähnlichkeiten von Zahnoberflächen möglich sind, korreliert es nur mittelmäßig mit der visuellen Wahrnehmung von professionellen Beobachtern (Zahnärzten) (Probst et al. 2012a). Neben wissenschaftlichen Fragestellungen können Ähnlichkeitsmaße in Zukunft auch eine wichtige Rolle zur Qualitätskontrolle bei klinischen CAD/CAM-Anwendungen übernehmen (Probst et al. 2012a).

Der Nutzung der Spiegelsymmetrie zur Rekonstruktion von Zahnoberflächen sind allerdings Grenzen gesetzt, z.B. wenn keine morphologischen Informationen von der Gegenseite verfügbar sind. In der Anfangszeit der CAD/CAM-Technologie war stets

eine umfangreiche Anwenderinteraktion notwendig und computerbasierte Methoden zur Oberflächengestaltung entwarfen lediglich stereotype und unnatürliche Zahnoberflächen. Eine Lösung stellte ein mathematisches Modell zur vollautomatischen Berechnung von Zahnoberflächen dar, das sogenannte „biogenerische Zahnmodell“ (Mehl et al. 2005b, Mehl et al. 2005a). Dieses statistische Modell basiert auf multivariaten statistischen Modellen (Korrespondenzanalyse und Hauptkomponentenanalyse) und ermöglicht die mathematische Beschreibung aller Zähne eines bestimmten Zahntypus. In einer eigenen Arbeit wurde die Anwendbarkeit dieses Modells evaluiert (Litzenburger et al. 2013). Ziel dieser Studie war es, Kauflächen welche vollautomatisch computergestützt durch das biogenerische Modell berechnet wurden mit Kauflächen zu vergleichen, die konventionell von Zahntechnikern aufgewachst wurden. Dazu wurden bei fünf gesunden Probanden, bei denen keinerlei Veränderungen der natürlichen Zahnformern vorlagen, Abformungen des Ober- und Unterkiefers genommen, jeweils Gipsmodelle erstellt und die Zahnoberflächen mit einem Laserscanverfahren digitalisiert. Von jedem Proband wurde ein Molar per Zufall ausgewählt und eine Inlay- bzw. Onlay-Präparation durchgeführt und die Zähne nochmals eingescannt. Nun erfolgte je präpariertem Zahn die konventionelle physische Kauflächenrekonstruktion durch jeweils fünf Zahntechniker (n=25) sowie die vollautomatische virtuelle Kauflächengestaltung mittels Computer-Aided Design, CAD, durch das Biogenerische Modell. Mittels zuvor validiertem Ähnlichkeitsmaß (Probst et al. 2012a) wurden die jeweiligen Übereinstimmungen zur Ausgangskaufäche berechnet. Dabei zeigte sich, dass in 22 von 25 Fällen die Rekonstruktion durch die CAD-Software ähnlichere Werte im Vergleich zur Ursprungsfläche hervorbrachte. Der Durchschnittswert des Ähnlichkeitsmaßes war bei der CAD-Rekonstruktion signifikant niedriger als bei der konventionellen

Kauflächengestaltung ($222,0 \pm 47,7 \mu\text{m}$ vs. $310,2 \pm 78,8 \mu\text{m}$, $p < 0,05$, one-way ANOVA). Es konnte damit gezeigt werden, dass das hier eingesetzte automatisierte CAD-Verfahren zur Kauflächengestaltung der konventionellen Technik mindestens ebenbürtig oder möglicherweise überlegen erscheint. Eine Limitation dieser Studie ist, dass die approximalen Verhältnisse und insbesondere die resultierende Okklusion und funktionelle Aspekte nicht berücksichtigt wurden.

2.2 Bildgebung in der MKG-Chirurgie

Bei ausgedehnten Kieferläsionen, in der dentalen Implantologie, bei Neoplasien, in der Traumadiagnostik sowie in der rekonstruktiven Gesichtschirurgie sind Schnittbildverfahren fester Bestandteil der mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Diagnostik. Während CT-Untersuchungen in diesem Zusammenhang schon länger eine herausragende Rolle einnehmen, sind MRT-Untersuchungen neben onkologische Fragestellungen und zur Kiefergelenksdiagnostik bisher einigen wenigen Spezialindikationen vorbehalten. Dies liegt im Wesentlichen daran, dass im klinischen Alltag fachbedingt häufig Fragestellungen bezüglich der knöchernen Verhältnisse beantwortet werden sollen, wozu sich in erster Linie die Computertomographie in Niedrigdosistechnik sowie die digitale Volumetomographie (DVT) eignen. MRT-Verfahren eignen sich sehr gut zur differenzierten Darstellung der Weichgewebe und haben gegenüber der CT den bedeutenden Vorteil nicht mit einer Strahlenbelastung des Patienten einherzugehen. Als nachteilig können neben der nur eingeschränkt möglichen Beurteilung von knöchernen Strukturen, insbesondere kortikalen Knochens, sowie der Artefaktanfälligkeit durch metallische

Zahnrestorationen unter anderem lange Untersuchungszeiten und hohe Kosten genannt werden. Zudem müssen spezielle Kontraindikationen, wie das Vorhandensein eines Herzschrittmachers, beachtet werden (Bovenschulte et al. 2012).

Beim Mundhöhlenkarzinom kann zum routinemäßigen Staging, d.h. zur Festlegung der lokalen Tumorausdehnung und des zervikalen Lymphknotenstatus, statt einer kontrastmittelgestützten Computertomographie eine Magnetresonanztomographie durchgeführt werden. Ebenso kann die MRT in der Tumornachsorge und zur Rezidiverkennung eingesetzt werden (Wolff et al. 2012). Darüber hinaus wird die MRT Untersuchung bei anderen primär die Weichgewebe betreffenden Neoplasien, wie Speicheldrüsentumoren, eingesetzt (Attye et al. 2016). Die Darstellung von Weichgewebezysten, wie u.a. Dermoidzysten, Ranulae oder mediane und laterale Halszysten gelingt mit der Magnetresonanztomographie ebenso in der Regel mit guter Aussagekraft (Zander und Smoker 2014, Kyriakidou et al. 2015).

Neben der Darstellung neoplastischer und zystischer Veränderungen der Speicheldrüsen kann die MR-Sialographie ein wertvolles diagnostisches Mittel bei der Sialolithiasis bzw. obstruktiven Sialadenitis sein. Mittels stark T2 gewichteter Sequenzen kann dabei, unter Verzicht auf eine intraduktale oder intravenöse Kontrastmittelgabe, eine nicht-invasive Darstellung des Speichelgangsystems erfolgen (Vogl et al. 2014). Von ebenfalls großem Wert sind MRT Verfahren, im speziellen die MR-Angiographie, bei der Darstellung vaskulärer Malformationen in der Mund-, Kiefer- und Gesichtsregion (Colletti et al. 2014, Judith et al. 2014). Die Indikation zur MRT Diagnostik besteht ebenso bei ausgedehnten Weichgewebstraumata der Gesichtsregion und zur Abschätzung der Beteiligung der Augenmuskulatur bei Orbitawandfrakturen (Loba et al. 2011).

Als Goldstandard etabliert hat sich die MRT zur Darstellung von Weichgewebsveränderungen in der Kiefergelenksregion, sprich zur Bildgebung von Pathologien des Diskus, des Bandapparates und der Kapsel. Dabei stellen mögliche Verlagerungen des Discus articularis eine wichtige Indikation zur MRT-Diagnostik dar. In einer aktuellen Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass MRT Aufnahmen im Vergleich zu gängigen klinischen Untersuchungsprotokollen deutlich besser geeignet sind, um Diskusverlagerungen mit und ohne Reposition zu diagnostizieren (Pupo et al. 2016). Weitere Indikationen für den Einsatz der MRT im Kiefergelenksbereich sind entzündlich-rheumatische sowie degenerative Erkrankungen (Pescavage-Thomas und Walker 2014). Sollen simultan Aussagen bezüglich der knöchernen Strukturen und des Weichgewebes des Kiefergelenkes getroffen werden stellt die Kombination aus CT und MRT, bei der diese beiden Modalitäten miteinander fusioniert werden, eine interessante Option dar (Al-Saleh et al. 2016).

Während die Domäne von MRT Untersuchungen in der Mund-Kiefer-Gesichtsregion die Visualisierung pathologischer Weichgewebsveränderungen ist, gibt es auch Indikationen zur Beurteilung primärer intraossärer Prozesse, so beispielsweise zur Bildgebung von Knochentumoren wie dem Osteosarkom der Kiefer (Thariat et al. 2012). Bei intraossären inflammatorischen Prozessen wie der Unterkieferosteomyelitis kann die MRT ebenso ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel sein (Kaneda et al. 1995, Lee et al. 2003). Beispiel hierfür ist die Bisphosphonat- bzw. Medikamenten assoziierten Osteonekrose der Kiefer (BRONJ, MRONJ) (Probst et al. 2015a).

Darüber hinaus zeigen einige Studien in wie weit odontogene Tumoren und Kieferzysten magnetresonanztomographisch dargestellt werden können (Minami et al. 1996, Hisatomi et al. 2003, Konouchi et al. 2006, Sumi et al. 2008, Yanagi et al.

2010, Srinivasan et al. 2012, Fujita et al. 2013). Dabei wurden vielversprechende Möglichkeiten zur Differenzierung zwischen Ameloblastomen und Keratozysten aufgezeigt (Konouchi et al. 2006, Sumi et al. 2008, Srinivasan et al. 2012, Fujita et al. 2013). Ziel einer eigenen Studie (Probst et al. 2015b) war es, zu untersuchen, ob mittels MRT eine präoperative Unterscheidung zwischen den häufig vorkommenden Keratozysten und odontogenen Zysten möglich ist. Beide Entitäten präsentieren sich typischerweise als zystische Läsionen der Kiefer, die häufig zufällig auf Panoramaschichtaufnahmen detektiert werden. Abhängig von der Ausdehnung und Topographie der zystischen Läsion, ihrer Erscheinungsform als einkammerig oder mehrkammerig, der Relation zu den Zahnstrukturen, möglichen Zahnresorptionen und den Charakteristika der Läsionsgrenzen kann eine Kategorisierung erfolgen. Eine wirklich exakte präoperative Diagnosesstellung anhand von Panoramaschichtaufnahmen aber auch anhand einer computertomographischen Bildgebung ist jedoch nicht zuverlässig möglich (Scholl et al. 1999, Dunfee et al. 2006, de Avila et al. 2009, Schussel et al. 2011). Eine solche Differenzierung hat jedoch einen hohen Stellenwert im klinischen Management, da sich das therapeutische Vorgehen bei Vorliegen einer odontogenen Zyste zu dem Vorgehen bei einer Keratozyste deutlich unterscheidet. Keratozysten neigen im Vergleich zu odontogenen Zysten zu Rezidiven weshalb ein invasiveres operatives Vorgehen üblich ist (Kaczmarzyk et al. 2012). Lediglich eine zweizeitige Intervention, mit histopathologischer Diagnosesicherung vorab, kann eine zuverlässige Abklärung vor der vollständigen Entfernung der Läsion ermöglichen. Deshalb war es das Ziel einer eigenen Studie zu untersuchen, ob es Parameter bei MRT Verfahren gibt, die sich eignen, zwischen odontogenen Zysten und Keratozysten zu differenzieren.

Hierzu wurden bei 20 Patienten mit histopathologisch bestätigten Keratozysten (n=10) oder odontogenen Zysten (n=10), darunter radikuläre und folliculäre Zysten,

präoperative MRT Untersuchungen retrospektiv und verblindet durch zwei Radiologen nachuntersucht. Axiale T1- und T2-gewichtete Aufnahmen, axiale und coronale fettgesättigte T2-STIR (Short-Tau Inversion Recovery) Sequenzen sowie kontrastmittel-gestützte, fettgesättigte T1 gewichtete Sequenzen (Gadolinium-DTPA, Magnevist; Bayer Schering, Berlin, Deutschland) in axialer und coronaler Schichtung kamen dabei zur Anwendung. Die Schichtdicke betrug 4 mm. Zwei Radiologen, die über die jeweiligen histopathologischen Ergebnisse im Unklaren waren, analysierten unabhängig voneinander die vorliegenden MRT Sequenzen. Die Signalintensität (SI) von Bindegewebe, Muskulatur und Liquor diente in den nativen T1- und T2-gewichteten Bildern als Referenz und wurde als geringe SI für Bindegewebe, mittelstarke SI für Muskulatur und hohe SI für Liquor in T2-gewichteten Aufnahmen definiert.

Sowohl die Signalintensität als auch die Homogenität der Binnenstrukturen und der Grenzen der Kieferläsionen wurde auf STIR-Sequenzen, nativen T1- und T2-gewichteten Bildern und kontrastunterstützten T1-gewichteten Bildern bewertet. Zudem wurde analysiert, ob die Läsionen ein- oder mehrkammerig waren, wie die Dicke der Läsionsgrenzen ausgeprägt war und ob sich der Inhalt der Läsionen eher als zystisch, solide oder gemischt präsentierte. Die Zielvariablen wurden in einer standardisierten Tabelle als vorhanden oder nicht vorhanden dokumentiert. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen odontogenen Zysten und Keratozysten hinsichtlich der Zielvariablen wurden mittels exakten Tests nach Fischer bestimmt. Die Interrater-Reliabilität bzw. Urteilerübereinstimmung wurde über die Bestimmung des Cohens Kappa und des Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten überprüft ($p < 0,05$).

Die Signalintensität in T2-gewichteten Bildern war in den meisten Fällen sowohl bei Keratozysten als auch bei odontogenen Zysten hoch, es zeigte sich kein klarer Trend

bezüglich der Homogenität. Im Gegensatz dazu tendierten T1-gewichtete Bilder dazu, eine mittlere Signalintensität aufzuweisen. Die Unterscheidung zwischen Keratozysten und odontogenen Zysten war auf T1-gewichteten Bildern nicht möglich. Allerdings bestand bei T1-gewichteten Bildern eine Tendenz zu Heterogenität bezüglich Keratozysten und zu Homogenität bezüglich odontogener Zysten. Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,02$), bezogen auf die Beobachtungen eines Untersuchers. Die Interrater Übereinstimmung war jedoch sehr gering (Cohens Kappa 0,1).

Es bestand ein signifikanter Unterschied in der Signalintensität von kontrastverstärkten T1-gewichteten Bildern der Wände bzw. Grenzen der Läsionen. In den meisten Fällen zeigten die odontogenen Zysten eine hohe Signalintensität, entsprechend einer starken Kontrastmittelaufnahme, während die Keratozysten eine geringe Signalintensität aufwiesen ($p < 0,02$ bzw. $p < 0,01$). Die Interrater Übereinstimmung war hoch (Cohens Kappa 0,75; Spearmans Rangkorrelationskoeffizient $r = 0,91$). Die Darstellung der Wandbereiche odontogener Zysten war bei den kontrastverstärkten T1-gewichteten Bildern in den meisten Fällen homogen, während die Wandstrukturen der Keratozysten in nahezu gleichem Maße homogen oder heterogen waren. Alle Keratozysten, die sich auf kontrastverstärkten T1-gewichteten Bildern der Läsionswände mit einer hohen Signalintensität präsentierten hatten ein heterogenes Erscheinungsbild. Die Signalintensität der Binnenstrukturen war überwiegend intermediär, ohne signifikante Unterschiede. Dies galt auch für Homogenität der Binnenstrukturen. In den meisten Fällen wurden Läsionen als zystisch oder, seltener, als gemischt zystisch-solid dargestellt. Ein rein solides Erscheinungsbild der Läsionen war selten und es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Keratozysten und odontogenen Zysten. Bezüglich der

Wanddicken zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Alle Zysten und die meisten Keratozysten waren einkammerig.

In einer frühen Studie von Minami et al. 1996 zeigten Keratozysten meist heterogene Signale, mittlere oder hohen T1-gewichtete Signalintensitäten und mittlere T2-gewichtete Signalintensitäten. Odontogene Zysten hatten niedrige bis mittlere Signalintensität auf T1-gewichteten Bildern und hohe Signalintensität auf T2-gewichteten Bildern. Hisatomi et al. 2003 berichten, dass Keratozysten eine mittlere bis hohe Signalintensität auf T1-gewichteten Bildern und heterogene gering bis stark ausgeprägte Signale auf T2-gewichteten Bildern aufwiesen. Odontogene Zysten hatten eine vergleichbare homogene Signalintensität sowohl auf T1- als auch T2-gewichteten Bildern. Konouchi et al. 2006 berichten, dass Keratozysten zu heterogenen mittelstarken bis hohen Signalintensitäten auf T1-gewichteten Bildern und zu hohen Signalintensität bei T2-gewichteten Bildern tendieren. Odontogene Zysten zeigten eine homogene niedrige Signalintensitäten auf T1-gewichteten Bildern und homogene hohe Signalintensitäten auf T2-gewichteten Bildern. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen sowohl für Keratozysten als auch odontogene Zysten eine Tendenz zu mittleren SI auf T1-gewichteten Bildern und zu hohen SI auf T2-gewichteten Bildern, was mit anderen Studien übereinstimmt. Es zeigte sich, dass eine Differenzierung zwischen Keratozysten und odontogenen Zysten, basierend auf der Betrachtung der Signalintensität auf T1- oder T2-gewichteten Bildern, nicht möglich ist. Die Analyse der Homogenität scheint vielversprechender zu sein, wobei Keratozysten eher heterogene Signalintensitäten und odontogene Zysten eher homogene Signalintensitäten aufweisen. Ebenso wenig tragen die Zielvariablen Ein- oder Mehrkammerigkeit, Dicke der Läsionsgrenzen und Präsentation des Inhalts der Läsionen (zystisch, solide oder gemischt) zur Differenzierung bei.

Entsprechend den Ergebnissen unserer Untersuchung scheinen kontrastmittel-gestützte Bilder das größte Potential für die MRT gestützte Unterscheidung zwischen Keratozysten und odontogene Zysten zu haben. Bisher wurde sowohl bei Keratozysten als auch odontogenen Zysten lediglich über eine Signalverstärkung im Bereich der Läsionswand berichtet, ohne wesentliche Unterschiede zwischen den Entitäten aufzuzeigen (Minami et al. 1996, Konouchi et al. 2006, Sumi et al. 2008). Unsere Ergebnisse zeigen dezidiert eine hohe Signalintensität bei odontogenen Zysten wogegen Keratozysten eine schwache Signalintensität aufweisen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant und scheint daher ein wichtiges Mittel zur Diskriminierung zwischen den beiden Entitäten zu sein. Dieses Ergebnis wird durch die Übereinstimmung zwischen beiden Beobachtern hervorgehoben. Während sich odontogene Zysten vorwiegend mit einer homogenen Signalanreicherung darstellen, zeigen Keratozysten sowohl homogene als auch heterogene Signale bezüglich der Läsionsgrenze, wobei der Unterschied nicht statistisch signifikant war. Interessanterweise waren bei den wenigen Keratozysten die eine hohe Signalanreicherung der Läsionsgrenzen aufwiesen die Signale heterogen ausgeprägt. Bezüglich der Kontrastverstärkung im Zentrum der Läsionen ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen, wobei Keratozysten zu heterogenen Signalen und odontogene Zysten zu homogenen Signalen neigten.

Zusammengefasst stellte unsere Arbeitsgruppe fest, dass die Signalintensität der Zystenwand bei kontrastmittel-gestützten T1-gewichtete MRT Bildern ein geeignetes Merkmal ist, um eine präoperative Differenzierung zwischen odontogenen Zysten und Keratozysten zu erreichen, wobei die Wand odontogener Zysten deutlich homogenere und stärkere Signalintensitäten aufweist als bei Keratozysten (Abb. 1, s.S. 20).

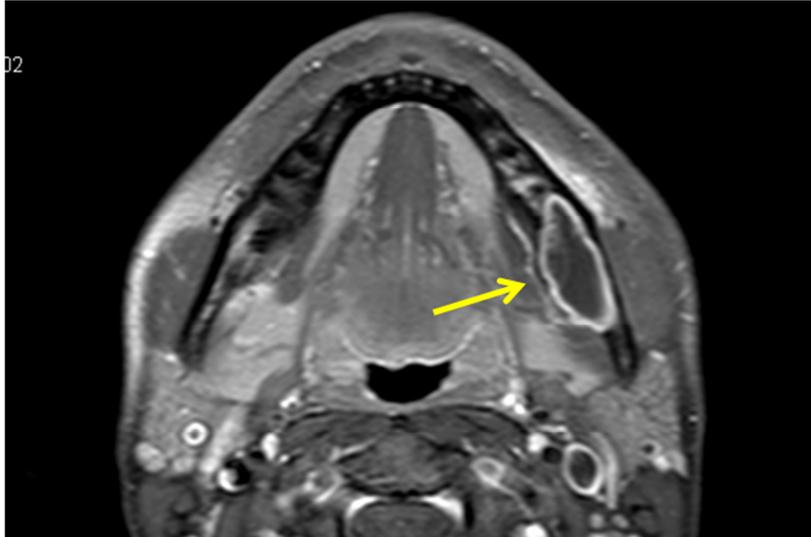


Abb. 1. Radikuläre Zyste im Bereich des Unterkiefers links (siehe gelber Pfeil): starkes und homogenes Signal der Zystenwand in einer kontrastmittel-gestützten T1-gewichteten MRT-Sequenz.

Dieses Ergebnis hat insofern klinische Relevanz, da die Therapie von Keratozysten zur Vermeidung von Rezidiven invasiver ist als bei odontogenen Zysten und die präoperative Differenzierung unterschiedliche therapeutische Herangehensweisen zulässt. Trotzdem bleibt die histopathologische Untersuchung selbstverständlich weiterhin der Goldstandard zur Diagnosesicherung. Eine verbesserte Differenzierung beider Entitäten könnte zukünftig durch diffusionsgewichtete MRT-Sequenzen oder die dynamische kontrastverstärkte MRT erreicht werden.

Die MRT-Diagnostik eignet sich auch zur Darstellung und Einordnung der Stafne-Kavität, auch latente Knochenhöhle des Unterkiefers genannt (Probst et al. 2014). Es handelt sich dabei nicht um eine Zyste sondern um eine entwicklungsbedingte Knochenmulde, die sich typischerweise lingual im Bereich des Unterkiefers, vor dem Kieferwinkel und unterhalb des Mandibularkanals, befindet (Probst et al. 2014). Die Stafne-Kavität hat eine Prävalenz von ca. 0,5 % und wird vorwiegend bei Männern in der vierten bis sechsten Lebensdekade beobachtet (Bornstein et al. 2009, Sisman et

al. 2012). Als Ursache wird anhaltender mechanischer Druck durch die Glandula submandibularis diskutiert (Campos et al. 2004, Shimizu et al. 2006, Sisman et al. 2012). Im OPT erscheint diese Knochenläsion als gut abgegrenzte unilokuläre Radiotransluzenz (Barak et al. 1993, Shimizu et al. 2006, Kopp et al. 2010, Probst et al. 2014). Obwohl die Lokalisation und das radiologische Erscheinungsbild in vielen Fällen eindeutig sind, kann die ergänzende MRT-Untersuchung die Diagnosestellung unterstützen. Dabei zeigt sich typischerweise Drüsengewebe der Glandula submandibularis in einer lingualen Einbuchtung des Unterkiefers in oben genannter Lokalisation (Probst et al. 2014). Im Untersuchungsprotokoll wurden T2- und Protonen-gewichtete Sequenzen sowie T1-gewichtete Sequenzen vor und nach Kontrastmittelgabe verwendet, welche sich gut zur Darstellung des Drüsengewebes eignen. Wie jüngst berichtet können Stafne-Kavitäten eine erhebliche Größenprogredienz aufweisen, weshalb bildgebende Verlaufskontrollen prinzipiell indiziert erscheinen (Prechtel et al. 2013).

Wie bereits beschrieben ist gerade bei Weichgewebssystemen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich, wie beispielsweise Ranulae, Dermoidzysten oder medianen und lateralen Halszysten, die MRT von großer Bedeutung (Zander und Smoker 2014, Kyriakidou et al. 2015). Ranulae sind bläuliche, prallelastische und mit Schleim gefüllte zystische Raumforderungen, welche in der Regel von der Glandula sublingualis ausgehen. Entsprechend ihres Ausbreitungsmusters unterscheidet man folgende drei Typen: die klassische Fröschleingeschwulst (sog. Sublingualranula), die oberhalb des M. mylohyoideus liegt, die sog. Tauchranula (englisch „plunging ranula“) mit Schwellung in der Submental- bzw. Submandibularloge kaudal der Mundbodenmuskulatur sowie eine Kombination der beiden Formen mit

gleichzeitigem Vorliegen einer intraoralen und submentalen bzw. submandibulären Schwellung. Diese Kombinationsform kann als sublinguale Tauchranula (englisch „sublingual-plunging ranula“) bezeichnet werden (Schiel et al. 2013a). Ätiologisch werden sowohl primäre dysgenetische Differenzierungsstörungen als auch sekundäre traumatische Verletzungen des Speicheldrüsengangsystems mit Schleimaustritt in das Interstitium diskutiert. Im Gegensatz zur Sublingualranula ist die Tauchranula ein seltenes Krankheitsbild, die Inzidenz wird auf etwa 2,5/100.000 pro Jahr geschätzt (Morton et al. 2010). In einem Fallbericht konnte herausgestellt werden, wie mittels MRT die Topographie einer Ranula eindeutig dargestellt und zwischen einer klassischen Ranula („Fröscheingeschwulst“), einer Tauchranula und einer sublingualen Tauchranula sowie anderen Pathologien differenziert werden kann (Morton et al. 2010, Schiel et al. 2013a). In dem beschriebenen Fall wurde zur weiterführenden bildgebenden Diagnostik einer Schwellung des Submental- bzw. Submandibularbereichs sowie des lateralen Mundbodens wurde eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Kopf-Halsbereiches mit Kontrastmittelgabe durchgeführt. Es konnte eine homogene nicht die Mittellinie überschreitende zystische Raumforderung ventral der Glandula submandibularis rechts dargestellt werden, die in den T1-gewichteten Sequenzen ein intermediäres Signal zum umliegenden Muskelgewebe und in den T2-gewichteten Sequenzen ein stark hyperintenses Signal aufwies. Die Ranula präsentierte sich mit einer kräftig kontrastmittelaufnehmenden Kapsel.

Die MRT hat ihre hervorragende Fähigkeit zur Darstellung des peripheren Nervensystems, beispielsweise zur Visualisierung von Nervschäden, vielfach bewiesen (Stoll et al. 2009, Caranci et al. 2013, Ohana et al. 2014). Im Rahmen

eines eigenen Studienprojektes war es das Ziel darzulegen ob die MRT geeignet ist auch den im klinischen Alltag der MKG-Chirurgie bedeutsamen N. alveolaris inferior abzubilden, insbesondere in Anwesenheit Artefakt produzierender Metalle (Probst et al. 2017). Verletzungen des sensiblen N. alveolaris inferior gehören zu den typischen Komplikationen im Rahmen mkg-chirurgischer Eingriffe und zahnärztlicher Behandlungen im Bereich des Unterkiefers. Solche ereignen sich beispielsweise im Rahmen orthognather Eingriffe wie der sagittalen Spaltung des Unterkiefers, bei der operativen Zahnentfernung, bei der Insertion dentaler Implantate, im Rahmen von Wurzelkanalbehandlungen aber auch bei der Durchführung von Leitungsanästhesien (Westermarck et al. 1998, Bartling et al. 1999, Seo et al. 2005, Pogrel 2007, Hillerup et al. 2011). Verletzungen des N. alveolaris inferior können sowohl durch eine Unterbrechung der externen Kontinuität, als auch durch eine Kompression oder Traktion bedingt sein. Als Folge resultieren Sensibilitätsdefizite mit dem Auftreten einer Hypästhesie bzw. Anästhesie oder sensible Reizerscheinungen wie Dysästhesie, Hyperästhesie oder Allodynie. Obwohl im Gegensatz zu Röntgenaufnahmen und CT-Untersuchungen mittels MRT eine direkte Nervvisualisierung möglich ist, ist die MRT aktuell weder im Rahmen der präoperativen Planung zur Abschätzung der Lokalisation des N. alveolaris inferior und anderer sensibler Äste des N. trigeminus noch zum postoperativen Assessment nach mutmaßlicher Nervverletzung etabliert. Ein möglicher Grund dafür mag in der Artefaktbildung durch metallische Implantate wie festsitzende zahnärztliche Restaurationen, kieferorthopädische Apparaturen oder dentale Implantate liegen (Krasny et al. 2012, Cassetta et al. 2014a, Cassetta et al. 2014b, Cassetta et al. 2014c, Weckx et al. 2015). Metallartefakte werden im Wesentlichen durch die magnetische Suszeptibilität metallischer Implantaten verursacht. Darunter versteht man die Tendenz in einem externen Magnetfeld magnetisiert zu werden. Die

entstehende Feldinhomogenität um das entsprechende Metall verändert dabei die Phase und die Frequenz der lokalen Spins (Gupta et al. 2015). Aufgrund der Suszeptibilitätsdifferenz zwischen Titan und dem umgebenden Gewebe induzieren metallische Implantate große Verzerrungen des lokalen Magnetfeldes (Lüdeke et al., 1985). Metalle mit einer höheren magnetischen Suszeptibilität (rostfreier Stahl oder Kobalt-Chrom) erzeugen größere Artefakte als Metalle mit geringerer magnetischer Suszeptibilität wie Titan (Gupta et al., 2015). Trotzdem können Titanimplantate in Abhängigkeit von den Akquisitionsparametern starke Artefakte an der MRT erzeugen (Romner et al., 1989, Olsrud et al., 2005).

Ziel unserer Studie war es, Möglichkeiten und Grenzen der Darstellung des N. alveolaris inferior mittels MRT, unter besonderer Berücksichtigung von Metallartefakten, zu untersuchen (Probst et al. 2017). Die Untersuchung bestand aus einem vorbereitenden Teil, mit der Kombination von in-vitro Analysen und in vivo Untersuchungen gesunder Probanden, bei dem die Untersuchungsparameter der MRT Sequenzen in Bezug auf Metallartefakte optimiert werden sollten, und einem in vivo Teil, in welchem Patienten mit einer Sensibilitätsstörung im Versorgungsgebiet des N. alveolaris inferior nach chirurgischen Maßnahmen untersucht wurden. Vor der MRT Untersuchung wurden relevante demographische und klinische Informationen wie z.B. Art der vorangegangenen chirurgischen Eingriffe, Art, Verlauf und Intensität der Sensibilitätsstörung sowie Bildgebungen dokumentiert. Die radiologische Untersuchung berücksichtigte den Verlauf und die Kontinuität des N. alveolaris inferior, den Verlauf des N. lingualis, strukturelle Korrelate der Sensibilitätsstörung, knöcherne Strukturen, Ödeme und Hämatome innerhalb des Mandibularkanals, metallische Materialien wie dentale Implantate oder Osteosynthesematerial, das Ausmaß metallischer Artefakte vor und nach Optimierung der MRT-Sequenzen

sowie generelle Informationen über die Bildqualität unabhängig von Artefaktbildungen.

Im in vitro Studienteil wurde mittels MRT-Untersuchung eines dentalen Implantates ein geeignetes Studienprotokoll zur Reduzierung von Metallartefakten durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten mit einem 3 Tesla MRT-Gerät unter Verwendung einer 12-Kanal Kopfspule. Das Implantat wurde dabei in eine mit geringen Mengen Gadolinium DTPA-versetzte 0,9%ige Kochsalzlösung gegeben um physiologische Relaxationszeiten zu erreichen. Neben der Verwendung von Standardtechniken wie der Turbo-Spin-Echo- (TSE) und der Gradient-Echo-Sequenzen (GRE) wurden neuartige Techniken zur Reduktion von Metallartefakten eingesetzt. Diese sogenannten WARP Sequenzen (Softwarepaket zur Verfügung gestellt durch die Firma Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) mit implementiertem view angle tilting (VAT) (Cho et al., 1988, Butts et al., 2005) and slice-encoding metal artifact correction (SEMAC) (Lu et al., 2009, Hargreaves et al., 2010) basieren auf Turbo-Spin-Echo Sequenzen. Dabei wurden Parameter, wie z.B. eine hohe Bandbreite und ein hoher Turbofaktor entsprechend angepasst um durch Metall verursachte Artefakte möglichst gering zu halten. Durch die VAT Technik können vor allem Artefakte, welche innerhalb der Untersuchungsebene stattfinden, reduziert werden. Dabei wird ein zusätzlicher Gradient während des Signalausleseprozesses angewandt. Dieser wird in Ausleserichtung gekippt, um die durch das Metall entstandenen „Chemical shift – Verschiebungen“ zu kompensieren. SEMAC korrigiert Artefakte, welche durch die Ebene hindurch, das heißt durch mehrere Bilder verlaufen. Durch die Anwendung einer zusätzlichen Phasenkodierung, welche vor der Signalauslesung erfolgt, kann ein verlagertes Signal wiedergewonnen werden (Lu et al., 2009). Die Anzahl der dazu nötigen Slice encoding steps variiert bei unterschiedlichen Artefaktgrößen und ist direkt proportional zur

Bildaquisitionszeit. Zur Sequenzoptimierung wurden unterschiedliche Anzahlen an SEMAC encoding steps (4-10 steps) getestet. Die Artefaktvolumina wurden ausgemessen für Standard- und für WARP Sequenzen. Daraufhin wurden die Unterschiede in den Volumina berechnet.

Es zeigten sich die nachfolgend aufgeführten in vitro Ergebnisse. In der Gradienten-Echo Sequenz (GRE) war das Artefakt erwartungsgemäß am größten. Wurde die GRE Sequenz durch eine Standard Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TSE) ersetzt, konnte eine Artefaktreduktion um 36,6 % erreicht werden. Unter Verwendung der WARP-Sequenz mit implementiertem view angle tilting (VAT) und slice-encoding metal artifact correction (SEMAC), konnte sogar eine Artefaktreduktion um 69,1 % im Vergleich zur GRE erreicht werden. Vergleicht man diese optimierte WARP Sequenz (mit VAT und SEMAC) mit der Standard TSE Sequenz ergibt sich eine Reduktion der Artefaktvolumina um 51,2 % (Abb. 2). Es zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen der Nutzung der WARP-Sequenz mit implementiertem VAT und der WARP-Sequenz mit implementiertem VAT sowie zusätzlichem SEMAC.

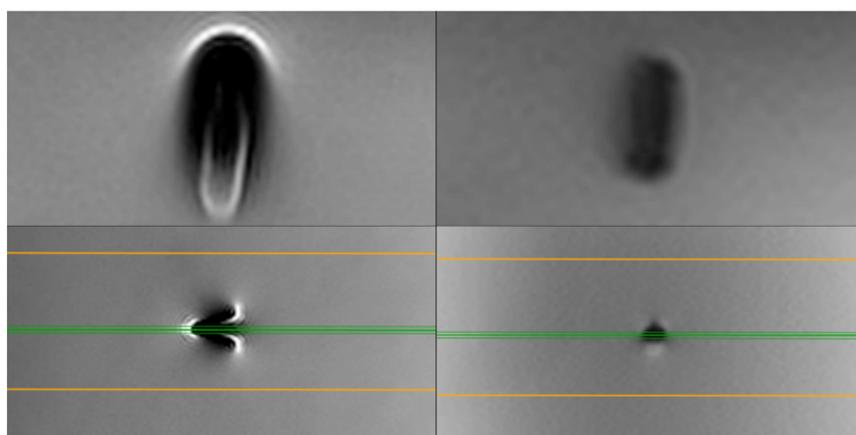


Abb. 2. MRT-Untersuchung eines Implantates in einer mit geringen Mengen Gadolinium DTPA versetzten 0,9%igen Kochsalzlösung. Links: Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TSE) mit ausgeprägtem Artefakt (oben: Längsschnitt durch Implantat, unten: Querschnitt durch Implantat). Rechts: Deutliche Artefaktreduktion mittels WARP-Sequenz mit implementiertem view angle tilting (VAT) und slice-encoding metal artifact correction (SEMAC) (oben: Längsschnitt durch Implantat, unten: Querschnitt durch Implantat).

Anschließend erfolgten die vorbereitenden in vivo Untersuchungen bei drei gesunden Probanden zur weiteren Optimierung der Untersuchungsparameter unter Berücksichtigung von Metallartefakten (ein Proband ohne metallische Implantate, zwei Probanden mit festsitzendem kieferorthopädischem Retainer welcher jeweils zu deutlichen Metallartefakten führte). Daraufhin wurden in vivo Untersuchungen an vier Patienten mit klinisch manifesten Sensibilitätsstörungen im Versorgungsgebiet des N. alveolaris inferior nach operativen Eingriffen durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten an einem 3 Tesla MRT-Gerät unter Verwendung einer 12-Kanal Kopfspule. Zusätzlich wurde eine 4-Kanal Oberflächenspule auf dem Unterkieferbereich appliziert um das Signal-zu-Rauschverhältnis zu verbessern (Hayes et al., 1996). Ein Proband wurde an einem 1,5 Tesla MRT-Gerät untersucht, um zu prüfen, ob sich die Bildqualität bei niedrigerer Magnetfeldstärke und folglich geringeren Suszeptibilitätseffekten verbessert. Die Bilderfassung begann zunächst mit axialen Sequenzen um den Verlauf des N. alveolaris inferior zu identifizieren und anschließend die Ebene von parasagittalen Sequenzen daran anpassen zu können. Durch die Anwendung von 3D Sequenzen wie VIBE (Volume Interpolated Breath-hold Examination, eine fettunterdrückte T1 gewichtete GRE-Sequenz) und CISS (Constructive Interference in Steady State, eine stark T2 gewichtete GRE-Sequenz) konnten bei metallfreien Patienten gekrümmte Rekonstruktionen errechnet werden, welche an den individuellen Nervenverlauf angepasst waren. Die genannten GRE-Sequenzen sind technisch bedingt sehr anfällig für Suszeptibilitätsunterschiede und folglich nicht bei im Untersuchungsgebiet präsentem Metall geeignet. Die Aufnahmen wurden im OsiriX[®] DICOM image viewer (Pixmeo Labs., Geneva, Switzerland) betrachtet und ausgewertet.

Bei allen Probanden zeigte sich in vivo prinzipiell eine sehr gute Darstellbarkeit des N. alveolaris inferior, wobei sich selbst kleinere Verzweigungen zu den Apices der Zähne erkennen ließen (Abb. 3). Bei den Probanden mit metallischen Implantaten konnte die Artefaktbildung mit Hilfe der WARP-Sequenz und implementiertem VAT deutlich reduziert werden. Die Maßnahmen zur Artefaktreduktion führten jedoch zu einer Verschlechterung der allgemeinen Bildqualität durch eine gewisse Unschärfe, den sogenannten „Blurring“-Effekt. Dieser Nebeneffekt fiel durch die schlechtere Auflösung in niedrigerer Feldstärke auf dem 1,5-Tesla Gerät deutlich stärker ins Gewicht als auf dem 3,0-Tesla MRT Gerät.

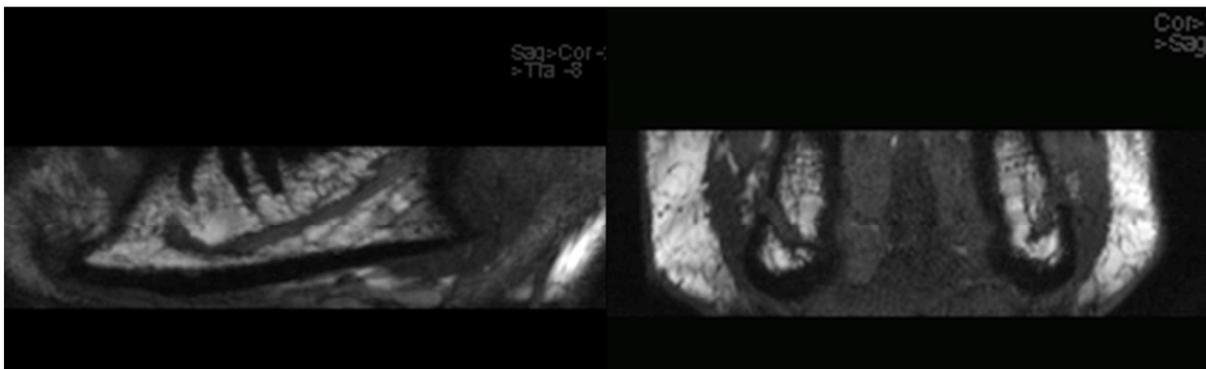


Abb. 3. Hochauflösende Darstellung des N. alveolaris inferior in einer parasagittalen Rekonstruktion mittels 3D CISS-Sequenz. Gleiche Sequenz zur Darstellung des N. alveolaris inferior kurz vor dem Foramen mentale in einer koronaren Schicht.

Bei einem Patienten mit bilateraler Anästhesie der Unterlippe nach sagittaler Spaltung des Unterkiefers im Rahmen einer Dysgnathieoperation zeigte sich ein plötzlicher Abbruch des N. alveolaris inferior im anterioren Bereich der Osteotomie. Zudem zeigten parasagittale T2-gewichtete Sequenzen mit Fettsättigung (T2 STIR) die bildmorphologisch typischen Kriterien eines Neuroms im Bereich des proximalen Stumpfs des linken Nervs als radiologisches Korrelat für die vom Patienten angegebenen chronischen Schmerzen im Unterkieferbereich links. Bei einem

weiteren Patienten mit Dysästhesie und Schmerzen nach operativer Weisheitszahnentfernung im Unterkiefer konnte eine erhaltene Kontinuität des N. alveolaris inferior belegt werden. Ein anderer Patient präsentierte sich mit schmerzhafter Anästhesie der Unterlippe zwei Jahre nach Implantatinsertion regio 46. Mittels DVT zeigte sich, dass das Implantat den Mandibularkanal penetrierte. Bei Begutachtung der GRE- und Standard TSE-Sequenz ergaben sich ausgeprägte Suszeptibilitätsartefakte um das Implantat herum, so dass keine Aussagen bezüglich des N. alveolaris inferior in regio 46 getroffen werden konnten. Im Gegensatz dazu konnte unter Verwendung der artefakt-reduzierenden TSE-Sequenz mit implementiertem VAT und SEMAC der proximale Nervverlauf bis an die posteriore Implantatoberfläche, an welcher der Nerv endete, nachvollzogen werden. Der distale Nerventeil war nicht abgrenzbar, was durch die Atrophie aufgrund retrograder Waller'sche Degeneration erklärbar ist. Bei einem weiteren Patienten bestand zwei Tage nach operativer Entfernung des N. alveolaris inferior eine Hypästhesie im Bereich des entsprechenden Versorgungsgebietes. Bei der MRT Untersuchung war in den Standardsequenzen eine ununterbrochene Kontinuität des Nervs erkennbar. Zwei Wochen postoperativ zeigte sich die Gefühlsstörung als vollständig rückläufig. Zudem waren Suszeptibilitätsartefakte erkennbar, die aus einer Hämatombildung im Bereich der umgebenden Weichgewebe resultierten.

Die Verletzung des N. alveolaris inferior ist eine typische Komplikation im Rahmen chirurgischer Eingriffe im Unterkieferbereich und kann mit für den Patienten belastenden dauerhaften Gefühlsstörungen und neuropathischen Schmerzen einhergehen. Normalerweise erfolgt die präoperative Beurteilung des N. alveolaris inferior anhand von Röntgenbildern und CT-Aufnahmen indirekt über die knöcherne Struktur des Mandibularkanals mit seiner kortikalen Begrenzung. Nicht selten, beispielsweise bei zystischen Prozessen, kann die Begrenzung, zumindest teilweise,

nicht eindeutig bestimmt werden und somit nicht oder unzureichend auf den tatsächlichen Nervverlauf geschlossen werden (de Oliveira-Santos et al. 2012). Im Gegensatz dazu ergibt sich über die MRT-Bildgebung die Möglichkeit zur direkten Nerven-Visualisierung. Somit kann künftig bei unklarem Nervenverlauf die Anfertigung einer MRT in Erwägung gezogen werden, gegebenenfalls könnte eine Fusionierung der MRT mit dem vorangeschalteten CT hilfreich sein. Leider limitieren Suszeptibilitätsartefakte durch häufig vorkommende metallische Implantate bzw. Zahnrestorationen die Aussagekraft der MRT. Sequenzen wie WARP mit VAT und SEMAC können in solchen Fällen genutzt werden um die Artefaktbildung unter Beibehaltung einer vernünftigen Bildqualität zu verringern.

Beim Auftreten postoperativer Gefühlsstörungen müssen ein zuwartendes Vorgehen mit der Möglichkeit einer spontanen Regeneration gegen eine frühe Exploration mit gegebenenfalls mikrochirurgischer Nervreadaptation abgewogen werden. Durch die direkte Visualisierung des N. alveolaris inferior mittels MRT ist es möglich, die Art der Schädigung einzugrenzen und dem Kliniker eine adäquate Bildgebung als Hilfestellung für die Entscheidung über das weitere Management an die Hand zu geben (Terumitsu et al. 2011, Cassetta et al. 2014a, Probst et al. 2017). Allerdings sind die Untersuchungen zeitaufwendig und selbst unter Anwendung von Spezialtechniken durch metallische Artefakte in der Nähe des Nervverlaufs in Ihrer Aussagekraft mehr oder weniger eingeschränkt, was möglicherweise ein Grund dafür ist, dass sich die MRT-Bildgebung im Hinblick auf die genannten Fragestellungen bisher nicht im klinischen Alltag etabliert hat. Die hier vorgestellten Techniken zur Artefaktreduktion, sprich WARP mit VAT und SEMAC, haben ihre prinzipielle Eignung in der Orthopädie und Neurochirurgie bereits unter Beweis gestellt. In der vorliegenden Pilotstudie zeigten diese Techniken nun auch ihre Eignung zur Reduktion von Artefakten aufgrund von metallischen Implantaten in der Kieferregion

(Jungmann et al. 2015, Friedrich et al. 2016, Probst et al. 2017). Bei der Verwendung dieser Techniken muss eine gewisse Einschränkung der Qualität des gesamten Bildes in Kauf genommen werden, was sich bei Aufnahmen mit 3,0-Tesla MRT Geräten jedoch nicht wesentlich auf die Aussagekraft bezüglich des N. alveolaris inferior auswirkt.

Hinsichtlich der beschriebenen Pilotstudie lässt sich zusammenfassend sagen, dass die MRT in der Lage ist den N. alveolaris inferior direkt zu visualisieren. Indikationen hierzu können sowohl präoperativ bei undefinierter Abgrenzung des Mandibularkanals als auch postoperativ zur Abklärung einer möglichen iatrogenen Nervenschädigung bestehen. Die Einschränkungen durch Suszeptibilitätsartefakte, welche v.a. durch metallische Gegenstände in der Nähe des N. alveolaris inferior hervorgerufen werden, können durch neuartige Verfahren wie WARP-Sequenzen mit VAT und SEMAC reduziert werden. In weiteren Studien sollten die bisherigen MRT-Protokolle weiter optimiert werden. Darüber hinaus erscheint eine Fusionierung von MRT- mit CT-Bilddaten, insbesondere was die präoperative Bildgebung betrifft, als sinnvoll.

Der Bildgebung kommt auch bei der häufig auftretenden Bisphosphonat assoziierten Osteonekrose der Kiefer (BRONJ) bzw. Medikamenten assoziierten Osteonekrose der Kiefer (MRONJ) eine wesentliche Rolle bei der Diagnosestellung und der Planung des Therapieablaufs zu (Probst et al. 2015a). Während das OPT als Basisbildgebung fungiert, liefern DVT, CT oder MRT dreidimensionale Informationen über die Ausdehnung von Nekrosen und sind zur präoperativen Planung von z.B. Nekroseabtragung und Sequestrotomie wertvoll.

Typische röntgenologische Zeichen im OPT, dem DVT oder dem CT sind Sklerosierungen, ein prominent wirkender Mandibularkanal, Osteolysen und Sequesterbildung (Chiandussi et al. 2006, Morag et al. 2009, Popovic und Kocar 2010, Stockmann et al. 2010, Wilde et al. 2012) (Abb. 4, s.S. 32). Insbesondere Sklerosierungen sind häufig anzutreffende Veränderungen aller BRONJ-Stadien und können sowohl umschrieben mit gut abgrenzbarer Sklerosezone auftreten sowie auch in diffuser Ausprägung große Anteile des Kiefers umfassen (Phal et al. 2007, Arce et al. 2009, Hutchinson et al. 2010, Rocha et al. 2012). Ein weiteres typisches Zeichen sind persistierende Extraktionsalveolen aufgrund der insuffizienten Knochenremodelling bei der BRONJ Erkrankung. Charakteristische radiologische Zeichen einer beginnenden MRONJ, bei der noch kein Knochen exponiert ist, sind Sklerosierungen (Bisdas et al. 2008, Hutchinson et al. 2010). Im Vergleich zu osteomyelitischen Veränderungen sind reaktive Periost-veränderungen jedoch nicht typisch für Frühstadien der MRONJ (Hutchinson et al. 2010, Wilde et al. 2012). Bei fortgeschrittenen Nekrosen finden sich mitunter pathologische Unterkieferfrakturen oder Zeichen der Sinusitis maxillaris (Phal et al. 2007). Die genannten radiologischen Merkmale sind ebenso in der CT und DVT zu erkennen. Darüber hinaus lassen sich in der Schnittbilddiagnostik konkretere Aussagen über Lage und Ausdehnung affektierter Kieferareale treffen. Im Gegensatz zur CT scheinen OPT-Aufnahmen die Dimension einer osteo-nekrotischen Läsion zu unterschätzen und kleinere Sequester werden eher übersehen (Bianchi et al. 2007, Bisdas et al. 2008, Mast et al. 2012).

Frühe und mittlere MRONJ-Stadien stellen sich in der MRT Bildgebung mit einer verminderten Signalintensität auf T1-gewichteten Bildern und mit variabler Signalintensität auf T2-gewichteten Bildern, STIR-Sequenzen und kontrastmittelgestützten Bildern dar (Khosla et al. 2007, Bisdas et al. 2008) (Abb. 4). In späteren Stadien dominieren verringerte Signalintensitäten auf T2-gewichteten Bildern als

bildgebende Korrelate für stärker ausgeprägte nekrotische Knochenareale. Während die Detektierbarkeit und Quantifizierung von MRONJ Veränderungen in CT und MRT im Vergleich zu konventionellen Aufnahmen deutlich erhöht ist, ist die Möglichkeit zur exakten Vermessung von MRONJ Läsionen bei beiden Schnittbildverfahren limitiert (Stockmann et al. 2010). Ein eindeutiger Nachweis, dass die MRT der CT bei der Vermessung der Nekroseausdehnung überlegen ist existiert derzeit nicht. Nuklearmedizinische Methoden, wie die Knochenszintigraphie oder die SPECT (single photon emission computed tomography) runden das Spektrum der Bildgebung ab, dienen möglicherweise zur Früherkennung und zum Verlaufsmontoring, sind derzeit jedoch kein Standard in der MRONJ-Bildgebung (Chiandussi et al. 2006, Wilde et al. 2009).

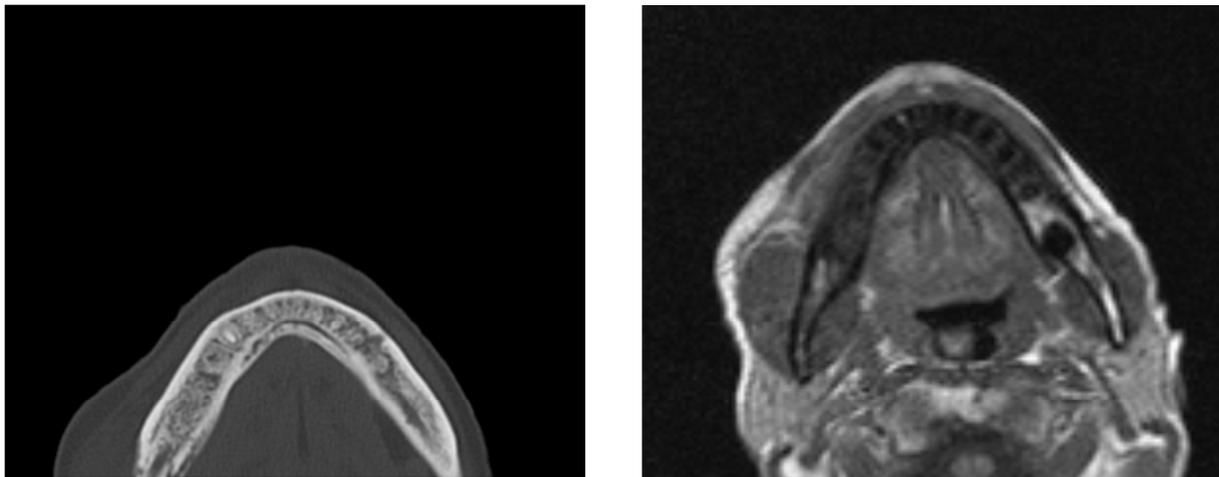


Abb. 4. Patient mit ausgeprägter MRONJ des Unterkiefers. Links: CT-Bild mit Sklerosierungen, Kortikalisperforationen, und Periostreaktion. Rechts: MRT-Bildgebung mit verminderten Signalintensität des Knochens in der T1-Wichtung.

Es existiert eine Vielzahl an Studien, die sich mit der klinischen Relevanz der Computertomographie beschäftigen. Im Rahmen dieses Habilitationsprojektes wurden zwei Arbeiten verfasst, bei denen die CT eine entscheidende diagnostische Rolle innehatte.

So erfolgte im Rahmen einer eigenen retrospektiven Studie mit 174 Patienten, die aufgrund einer einseitigen symptombehafteten Sinusitis maxillaris (Definition nach Rosenfeld 2007, American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery) operiert wurden, eine Korrelation von demographischen, anamnestischen, klinischen, histopathologischen und radiologischen bzw. computertomographischen Daten um jeweils die der Sinusitis zugrunde liegende Ursache zu erkennen (Rosenfeld et al. 2007, Troeltzsch et al. 2015). Typische computertomographische Zeichen der akuten Sinusitis maxillaris sind Verschattungen mit Schleimhautschwellung und Flüssigkeitsspiegeln im Bereich des betroffenen Kieferhöhlen. Zudem können weitere Nasennebenhöhlen betroffen sein. Bei der chronischen Form finden sich neben den typischen Mukosaverdickungen des öfteren verdickte und sklerosierte Knochenwände im Sinne von reaktiven Knochenveränderungen. Zudem können sich Hinweise auf die Ursache der Sinusitis ergeben wie das Vorliegen odontogener Entzündungsursachen, Verlegung der osteomeatalen Einheit, Kieferhöhlenzysten, oder Fremdkörper.

Ein Eckpfeiler der eigenen Studie war die Analyse der CT-Aufnahmen nach Maillet et al. (Maillet et al. 2011). Dabei werden Sinusbefunde in CT und DVT prinzipiell in unterschiedliche Kategorien unterteilt: 1) normales Erscheinungsbild ohne umschriebene Schleimhautschwellung oder mit einer gleichförmigen Mukosaverdickung von weniger als 2 mm, 2) odontogene Sinusitis mit lokal zu einer odontogenen Entzündungsursache zuordenbaren Schleimhautverdickung, 3) nicht-

odontogene Sinusitis ohne Bezug zu einer odontogenen Entzündungsursache und 4) Sinusitis mit potentieller odontogener Entzündungsursache jedoch ohne eindeutige Zuordnung bzw. Relation zur Mukosaverdickung. Im Rahmen der Studie wurden zur Ursachenzuordnung zusätzlich zu den radiologischen Merkmalen ebenso relevante anamnestische, klinische und histopathologische Befunde mit in Betracht gezogen. Insgesamt zeigte sich erwartungsgemäß, dass die große Mehrheit der Sinusitiden odontogenen Ursprungs war. Immerhin in 7,5 % der Fälle wurden implantologische und präimplantologisch-augmentative Verfahren als Ursache gewertet (Troeltzsch et al. 2015). Bei erstgenanntem sind hauptsächlich periimplantäre Entzündungen als mögliche Ursache von Belang, die Symptomatik stellt sich erst nach einigen Jahren ein. Darüber hinaus konnte geschlussfolgert werden, dass auch Operationen im Mittelgesichtsbereich, bei denen die Integrität der Sinus gestört war, wie Dysgnathieoperationen oder Versorgung bei Mittelgesichtsfrakturen, als Risikofaktor für eine Sinusitis maxillaris gelten können.

Bei Logenabszessen der Kopf-Hals-Region stellt nach wie vor die Inzision und Drainage in Intubationsnarkose das Standardtherapieverfahren dar. Bei einer Reihe solcher Logenabszesse wird die Inzision üblicherweise über die äußere Gesichtsbzw. Halshaut durchgeführt. Als Alternative zur Inzision bietet sich die Punktion mit perkutaner Katheterisierung als minimal-invasives Verfahren an. Diese stellt in anderen medizinischen Disziplinen, wie etwa der Abdominalchirurgie, bereits ein etabliertes Verfahren dar. Ziel eines Pilotversuches war es die perkutane Katheterisierung auf den Mund-, Kiefer- Gesichtsbereich zu übertragen, um gegebenenfalls diese Methodik im Fachgebiet etablieren zu können (Probst et al. 2013). Nach kontrastmittelverstärkter CT und nachfolgender Katheterisierung in Seldinger-Technik zeigte sich, dass eine ausreichende Drainage gewährleistet

werden konnte. Durch die Minimierung des Operationstraumas können Patienten ohne Nachbeatmung und gegebenenfalls auch in Lokalanästhesie behandelt werden. Zudem kann die Wahrscheinlichkeit für intraoperative Komplikationen wie Nervenschädigungen minimiert und typische Narbenzüge im Gesichts- und Halsbereich vermeiden werden. Zu betonen ist der Stellenwert der präoperativen CT-Diagnostik (Abb. 5), da vor der Punktion das Vorliegen eines Abszesses bestätigt werden und zudem die Konfiguration (ein- oder mehrkammrig) und Topographie der Abszessformation bestimmt werden kann, was eine Voraussetzung für das geschilderte minimalinvasive Verfahren ist (Flynn et al. 2006, Freling et al. 2009).



Abb. 5. Kontrastmittel-gestützte CT. Darstellung eines perimandibulären Abszesses rechts als hypodenses Areal mit Ring-Enhancement um den posterioren Anteil des Unterkieferkorpus rechts.

2.3 Bildgebungsbasierte computergestützte MKG-Chirurgie

Computergestützte Rekonstruktionen von Ober- und Unterkiefer

Bei bildgebungsbasierten computergestützten Techniken zur Planung und Durchführung von Operationen in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie ist es in den letzten fünf bis zehn Jahren zu großen Fortschritten gekommen. Verschiedene Teilbereiche der MKG-Chirurgie profitieren von computergestützten Verfahren. Dies sind neben der dentalen Implantologie sowohl die orthogante Chirurgie als auch die kraniofaziale Traumatologie und rekonstruktive Chirurgie. Als Überbegriff für computergestützte Verfahren hat sich der Terminus „Computergestützte Chirurgie“ bzw. englischsprachig “Computerassisted Surgery (CAS)” etabliert. Aufgrund des Komplexitätsgrades bei der Operationsplanung und deren Umsetzung nehmen plastisch wiederherstellende Eingriffe eine besondere Rolle in der MKG-Chirurgie ein. Dabei stehen derzeit Rekonstruktionen von Knochenstrukturen im Vordergrund. Indikationen zu rekonstruktiven Maßnahmen im Bereich der knöchernen Strukturen des Unter- und Oberkiefers sowie des Mittelgesichts sind überwiegend segmentale Defekte aufgrund ablativer tumorchirurgischer Eingriffe. Ausgedehnte Defekte des Oberkiefers und Unterkieferkontinuitätsdefekte werden typischerweise mit autologen mikrochirurgischen Knochentransplantaten, häufig in Kombination mit einer Weichgewebekomponente, chirurgisch versorgt. Im Oberkiefer- und Mittelgesichtsbereich stehen alternativ prothetisch-epithetische Lösungen in Form von Obturatoren oder Gesichtsepithesen zur Verfügung. Bei Unterkieferkontinuitätsdefekten können als Alternative eine Überbrückung von Defekten mit einer lasttragenden Rekonstruktionsplatte oder, in ausgewählten Fällen, temporär mittels Fixateur externe in Erwägung gezogen werden.

Aus mund-, kiefer- und gesichtschirurgischer Sicht sind es häufig Mundhöhlenkarzinome mit Knocheninfiltration die umfangreiche rekonstruktive Maßnahmen im knöchernen Gesichtsschädelbereich nach sich ziehen. Andere maligne Erkrankungen wie Osteosarkome oder Knochenmetastasen der Kiefer spielen eine untergeordnete Rolle. Darüber hinaus können benigne Knochentumore wie das Ameloblastom, die Keratozyste, das ameloblastische Fibroodontom, das Myxoms oder tumorähnliche Läsionen ausgedehnte Kieferdefekte hinterlassen.

Neben Neoplasien führt nicht selten die Osteoradionekrose des Unterkiefers zu großen instabilen Kieferarealen, pathologischen Frakturen und letztlich großdimensionierten Defekten. Aufgrund der kompromittierten Gewebequalität mit schlechter Heilungstendenz im bestrahlten Kopf- und Halsbereich und oftmals fehlenden Optionen zum mikrovaskulären Gefäßanschluss erweisen sich hier rekonstruktive Maßnahmen als äußerst problematisch. Neben der Osteoradionekrose sind es in jüngerer Zeit häufiger auch Medikamenten-assoziierte Osteonekrosen (MRONJ) die umfangreiche rekonstruktive Maßnahmen erfordern. Ebenso können Osteomyelitiden und Trümmerfrakturen beachtliche Kieferdefekte bedingen. Eine gängige Klassifikation von Unterkieferdefekten ist die Klassifikation nach Urken et al. (1991), wobei der Unterkiefer in die Bereiche Kondylenregion (Condyle, C), Ramus mandibulae (Ramus, R), Corpus mandibulae (Body, B) und Symphyse (Symphysis, S) eingeteilt wird. Oberkieferdefekte werden beispielsweise nach Brown und Shaw (2010) eingeteilt, wobei sowohl das vertikale als auch das horizontale Defektausmaß in die Klassifikation mit einfließen. Zur Rekonstruktion umfangreicher Defekte der Kiefer- und Gesichtsregion haben sich seit den 1980er Jahren mikrochirurgisch reanastomosierte Transplantate etabliert. Abhängig vom Defekttyp sind das Fibulatransplantat, das Beckenkammtransplantat und das Skapulatransplantat häufig im klinischen Alltag zur Anwendung kommende Optionen.

Operative Maßnahmen zur Wiederherstellung von größeren Anteilen des Gesichtsschädels sind komplex und erfordern vom ausführenden Chirurgen fundierte Kenntnisse und ein hohes Maß an Erfahrung. Die herkömmliche Operationsplanung basiert auf dem klinischen Eindruck sowie konventionellen Röntgenbildern und der Schnittbilddiagnostik. Eine weiterführende Aufbereitung von dreidimensionalen Bilddaten im Sinne einer Segmentierung und virtuellen Simulation von OP-Schritten erfolgt dabei nicht. Die Verwirklichung der geplanten rekonstruktiven Schritte wird während der Operation häufig im Sinne eines „trial and error“-Verfahrens umgesetzt. Hierfür können improvisierte und intraoperativ erstellte Schablonen für die Defektabmessung und Übertragung der Dimension und Form in die Spenderregion des gewählten Transplantates eingesetzt werden. Ganz im Gegensatz dazu fußt die Planung bei der computergestützten Chirurgie obligat auf einem dreidimensionalen Bilddatensatz im DICOM-Format, welcher mittels CT oder DVT generiert werden kann. Nach dem Import der 3D-Bilddaten in ein entsprechendes Planungsprogramm erfolgt eine virtuelle Planung am Computer. Zunächst erfolgt der Segmentierungsvorgang, bei dem knöcherne Bereiche bzw. Zähne von den umgebenden Strukturen herausgefiltert werden. Anschließend kann ein virtuelles dreidimensionales Modell der Ist-Situation des Gesichtsschädels unter Darstellung knöcherner Veränderungen wie beispielsweise bei Tumorinfiltrationen, bei Segmentfehlstellungen sowie bei bereits bestehenden Defektregionen erstellt werden. Dieses 3D-Modell wird üblicherweise im STL-Format abgespeichert und weiterverarbeitet. Die STL-Schnittstelle ist die Standardschnittstelle von CAD/CAM-Systemen und stellt einen Industriestandard dar. Geometrische Informationen werden über das STL-Format für die spätere Fertigung mittels Rapid-Prototyping-Verfahren bereitgestellt. Bei geplanter ablativer Tumorthherapie werden die knöchernen Resektionsgrenzen virtuell festgelegt. Dabei sollte darauf geachtet

werden, dass Änderungen der Grenzen während der Operationen weitestgehend in den intraoperativen Ablauf integrierbar sind. Nach Festlegung der resultierenden Defektsituation kann die virtuelle Konstruktion des knöchernen Transplantates durchgeführt werden. Damit folgt nun das eigentliche „Computer-aided design, CAD“ (Abb. 6, s.S. 41). Neben der Auswahl eines geeigneten Abschnittes der Spenderregion wird die Anzahl der gewünschten Transplantatsegmente definiert. Nicht zu vernachlässigen bei der Planung sind eine geeignete Orientierung der Weichgewebsanteile und des Gefäßstiels des Transplantates. Ebenso wichtig ist es die spätere kaufunktionelle Rehabilitation mit zu berücksichtigen. Prinzipiell existieren hierfür zwei unterschiedlichen Herangehensweisen, das sogenannte „Foreward Planning“ sowie das „Backward Planning“. Welche Strategie verfolgt wird hängt von den knöchernen Verhältnissen im Gesichtsschädelbereich beziehungsweise der Defektkonfiguration sowie vom dentalen Status und den Okklusionsverhältnissen ab. Vorrangiges Ziel des „Foreward Planning“ ist es, die ursprüngliche Knochensituation wiederherzustellen, was intakte Rahmenbedingungen mit weitgehend unveränderter mandibulo-maxillärer Relation voraussetzt und sich folglich besonders für primäre Rekonstruktionen nach ablativer Tumortherapie eignet. Wenn dagegen Kenntnisse über die natürliche Knochensituation nicht vorliegen, kann auf „Backward Planning“ zurückgegriffen werden, wobei die implantatgetragene kaufunktionelle Rehabilitation im Mittelpunkt steht und Ausgangspunkt des gesamten Planungsablaufes ist (Okay et al. 2013). Durch die Fusionierung von CT-Daten mit zusätzlichen okklusalen Daten entsteht ein kombiniertes „Gesichtsschädel-Okklusions-Modell“ bei dem neben knöchernen Informationen auch die Kauflächen detailliert repräsentiert werden.

Eine genaue Umsetzung der virtuellen Planung in die reale Operationssituation ist die Voraussetzung für alle erfolgreichen computergestützten Operationsverfahren

und deshalb von überragender Bedeutung. Für den Transfer gibt es unterschiedliche Hilfsmittel und Techniken wie Stereolithographiemodelle, Osteotomie-Schablonen (sogenannte „Cutting Guides“), individualisierte CAD/CAM-gefertigte Implantate, die intraoperative Bildgebung sowie Verfahren der intraoperativen Navigation. Diese Verfahren können einzeln eingesetzt oder auch kombiniert werden.

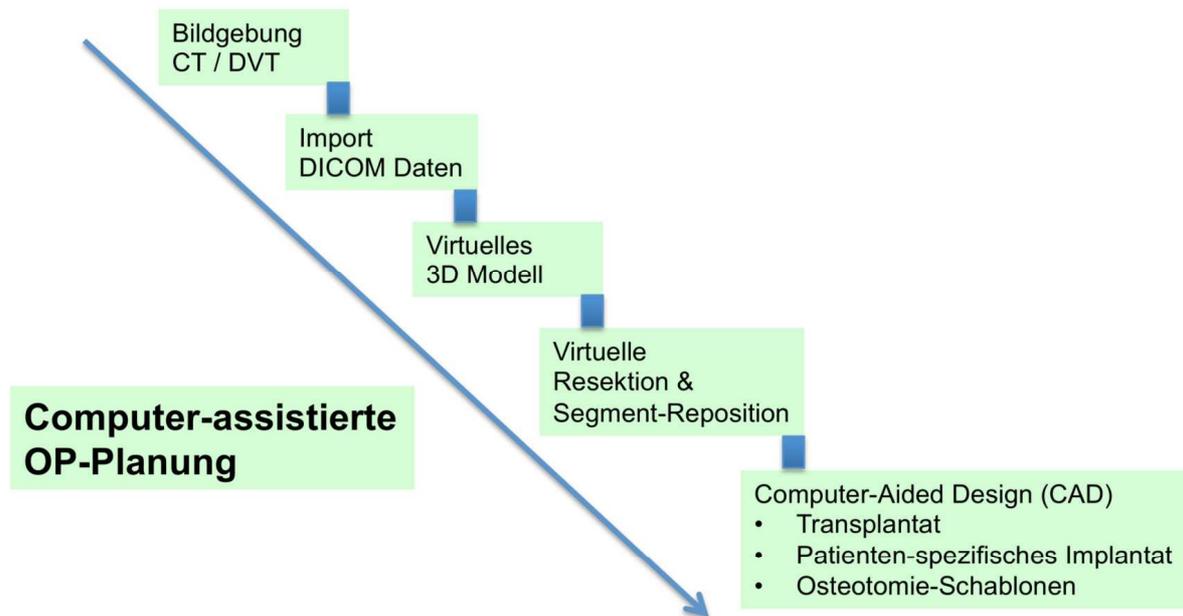


Abb. 6. Schemazeichnung computer-assistierte Operationsplanung.

Stereolithographiemodelle, abgekürzt STL-Modelle, sind CAD/CAM-gefertigte physische Nachbildungen von Anteilen des Schädels oder von virtuell veränderten Schädelformen und virtuell konstruierten Transplantaten. Während STL-Modelle anfangs in erster Linie als „begreifbare“ Hilfsmittel zur räumlichen Veranschaulichung der Ist-Situation und damit als Grundlage zur Planung und OP-Simulation dienen, können mittlerweile in der Regel alle Planungsschritte in einem vollständig virtuellen Umfeld erfolgen. Nach wie vor können STL-Modelle, die entweder die Ist-Situation oder die postoperativ geplante Situation wiedergeben, als präoperative Vorlage für

das manuellen Vorbiegen von Osteosynthesematerialien oder zur intraoperativen Plausibilitätskontrolle eingesetzt werden. Unabhängig davon haben STL-Modelle einen Stellenwert zur Veranschaulichung für Patienten und in der ärztlichen Aus- und Weiterbildung (Abb. 7).

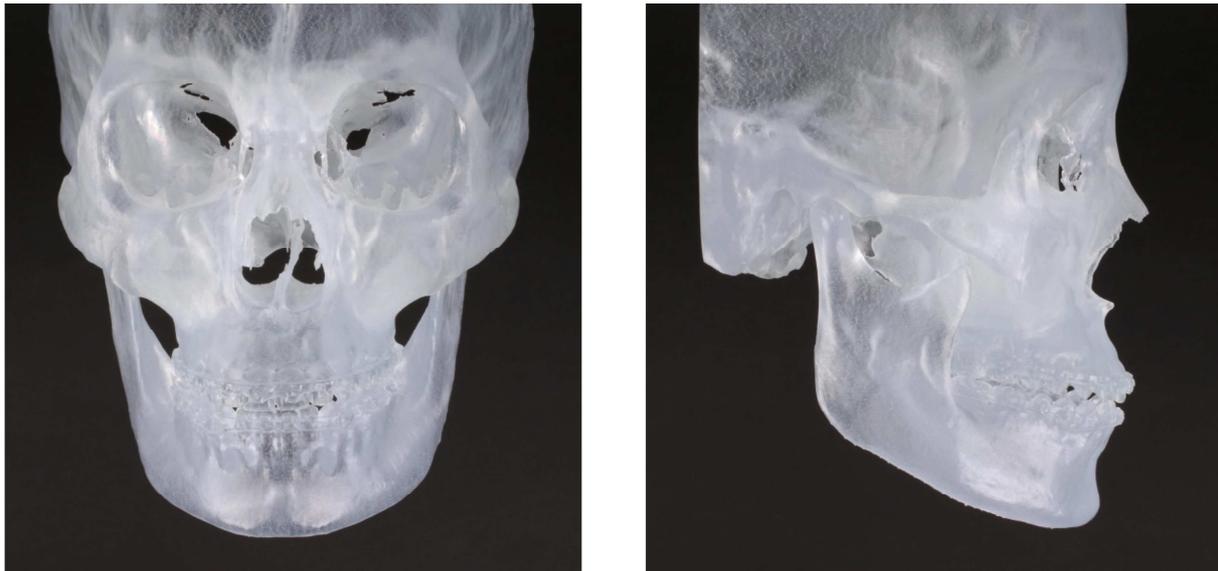


Abb. 7. STL-Modell des Gesichtsschädels mit Ansicht von vorne und seitlich.

Osteotomie-Schablonen, sogenannte „Osteotomy Guides“ oder „Cutting Guides“ sind wichtige Hilfsmittel um die virtuelle Planung in die Operationssituation umzusetzen. Sie ermöglichen die präzise und reproduzierbare Übertragung einer Osteotomielinie während einer Operation. Neben der Position wird auch die Ausrichtung der Osteotomieebene übertragen. Dazu sind Osteotomie-Schablonen üblicherweise mit geeigneten Führungen wie Schlitzten oder Flanschen versehen, die eine der virtuellen Planung entsprechenden Winkelung bzw. Anschrägung der Osteotomieebene vorgeben. Um Übertragungsfehler zu vermeiden sollte die Positionierung der Schablonen eindeutig und reproduzierbar sein. Deshalb muss auf eine ausreichend große Kontaktfläche der Schablonen mit der knöchernen Unterlage geachtet werden sowie darauf, dass knöcherne Ränder oder Einkerbungen gefasst werden können.

Nach der Positionierung sollten die Schablonen zudem mit Schrauben oder Klemmen auf der Knochenoberfläche fixiert werden. Folgende Arten von Osteotomie-Schablonen können unterschieden werden: Resektionsschablonen oder auch „Resection-Guides“, Schablonen zur Entnahme und Segmentierung von Knochentransplantaten, sogenannte „Segmentation-Guides“ sowie Schablonen zur Verlagerung von Knochensegmenten, sogenannte Positionierungsschablonen. Resektions- und Transplantatentnahmeschablonen können derart aufeinander abgestimmt werden, dass intraoperative Anpassungen der Resektionsgrenzen und somit auch der Transplantatdimensionen ermöglicht werden. (Cornelius et al. 2015b, Wilde et al. 2015a)

Neben Stereolithographiemodellen und Osteotomie-Schablonen nehmen individualisierte CAD/CAM-gefertigte Implantate, sogenannte „Patient specific implants, PSI“, eine immer wichtigere Rolle bei computergestützten Rekonstruktionen ein. Einsatzgebiete sind die orthognathe Chirurgie, Traumatologie und primäre/sekundäre Wederherstellungschirurgie (Stoor et al. 2014, Cornelius et al. 2015b, Gander et al. 2015, Mazzoni et al. 2015, Schepers et al. 2015, Wilde et al. 2015b, Probst et al. 2016, Suojanen et al. 2016, Probst et al. 2017). Hinsichtlich rekonstruktiver Maßnahmen im Gesichtsschädelbereich sind folgende Einsatzbereiche relevant: Rekonstruktionsplatten für den Unterkiefer zur Anwendung mit und ohne knöcherne Transplantate, Osteosyntheseplatten im Mittelgesichtsbereich mit der Möglichkeit zur Transplantatverankerung und/oder als solide Formkörper oder in Gitterstruktur zur alloplastischen Rekonstruktion von Anteilen des Mittelgesichtes oder der Kalotte (Cornelius et al. 2015b, Schepers et al. 2015, Wilde et al. 2015b, Jonkergouw et al. 2016, Probst et al. 2016).

Patientenspezifische Implantate werden zumeist aus Titan gefertigt. Dies trifft insbesondere für Osteosyntheseplatten und Orbitaimplantate zu. Daneben können

alloplastische Implantate auch aus Kunststoffen wie PEEK (Polyetheretherketon) angefertigt werden (Guevara-Rojas et al. 2014, Alonso-Rodriguez et al. 2015, Gerbino et al. 2015). Grundsätzlich kann die CAD/CAM-Fertigung individualisierter Implantate in einem subtraktiven oder additiven Rapid Prototyping Herstellungsverfahren erfolgen. Während bei subtraktiven Verfahren das gewünschte Implantat aus einer Grundform herausgefästä wird (z.B. CNC-Fräsung) werden bei den additiven Verfahren dreidimensionale Konstrukte Schicht für Schicht aufgebaut. Hierzu zählen Verfahren des 3D-Drucks (3D-Printing) wie selektives Lasersintern (Selective Lasersintering, SLS) oder Fused Deposition Modeling (FDM). Aktuell finden sowohl die CNC-Fräsung als auch das selektive Lasersintern (SLS) Anwendung zur Herstellung patientenspezifischer Implantate für den Gesichtsschädelbereich. Das SLS hat den Vorteil jede erdenkliche Bauform konstruieren zu können. Ob sich beide Verfahren hinsichtlich mechanischen und biologischen Eigenschaften der fabrizierten Implantate unterscheiden ist derzeit noch nicht ausreichend geklärt.

Ein wichtiges fachspezifisches Anwendungsgebiet patientenspezifischer Implantate ist die lasttragende Überbrückung von Unterkieferdefekten. Die Rekonstruktion des Unterkiefers nimmt im mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Aufgabenspektrum eine wichtige Rolle ein, wobei häufig eine lasttragende Osteosynthese zur Stabilisierung eingesetzt werden muss (Goh et al. 2008). Hier ist zwischen dem Vorliegen einer defektähnlichen Situation (z.B. bei Trümmerfrakturen, Frakturen des atrophischen Unterkiefers oder Pseudarthrosen), eines marginalen Defektes und einem segmentalen bzw. Unterkieferkontinuitätsdefekt zu unterscheiden (Probst et al. 2012b). Bei letztgenannter Situation kann eine rein alloplastische Rekonstruktion zur knöchernen Überbrückung, gegebenenfalls in Kombination mit einem Weichgewebetransplantat, oder eine knöcherne Rekonstruktion mit einem autologen Transplantat

und zusätzlicher Stabilisierung über eine Rekonstruktionsplatte erfolgen. Insbesondere erstere Option geht mit einem deutlich erhöhten Risiko für Plattenbrüche, extra- und intraoraler Fistelbildungen sowie Plattenexpositionen einher. Zudem ist die Applikation von konventionellen, industriell vorgefertigten („off the shelf“) Rekonstruktionsplatten umständlich und zeitintensiv und bedingt umfangreiche Biege manöver, was die Wahrscheinlichkeit für Ermüdungsbrüche erhöht. Patientenspezifische Platten haben das Potential diese beschriebenen Unzulänglichkeiten zu beheben. Vorläufer reiner patientenspezifischer, komplett CAD/CAM-gefertigter Platten sind anatomisch vorgeformte winkelstabile Rekonstruktionsplatten zur Überbrückung von Defektzonen im Unterkiefer (Probst et al. 2012b). Diese lasttragenden Osteosyntheseplatten formen die durchschnittliche Kontur der Lateralfläche des seitlichen Unterkiefers nach und müssen im klinischen Einsatz nur geringfügig der Geometrie des Unterkiefers angepasst werden. Ein erster Vertreter dieser Plattengeneration war die Matrix Mandible Preformed Reconstruction Plate (MMPRP) der Firma DePuy Synthes® (Paoli, USA). Die Form der Platte basiert auf der morphometrischen Auswertung von über 2000 CT-Datensätzen, wobei sich anhand multivariater statistischer Methoden eine Einordnung in drei Größen mit jeweiliger Errechnung einer Durchschnittsform etabliert hat. Damit kann die Mehrzahl der natürlichen Unterkieferformen repräsentiert werden (Metzger et al. 2011).

Ziel einer eigenen Untersuchung war es die Handhabung sowie die klinischen Ergebnisse bei der Verwendung der MMPRP zu überprüfen (Abb. 8, s.S. 46). Im Rahmen einer Kohortenstudie wurden 71 Patienten, bei denen MMPRP an zwei deutschen Universitätskliniken appliziert wurden, in die Studie eingeschlossen. Es wurden die Indikationen und zugrunde liegenden Pathologien für die Plattenapplikation, der Defekttyp nach Urken et al. (1991) sowie die Art der Rekonstruktion ausgewertet. Die initiale Passgenauigkeit des nicht biegbaren

Mittelstückes der Platten wurde anhand einer Ordinalskala (0-3) bewertet. Zudem wurde die Zeit analysiert, die notwendig war, um die Platte an die Lateralfäche des Unterkiefers anzubiegen. Postoperative Komplikationen wie Plattenexpositionen, Lockerungen von Platten und Schrauben, Plattenbrüche sowie Auftreten von intra- und extraoralen Fisteln wurden erfasst.

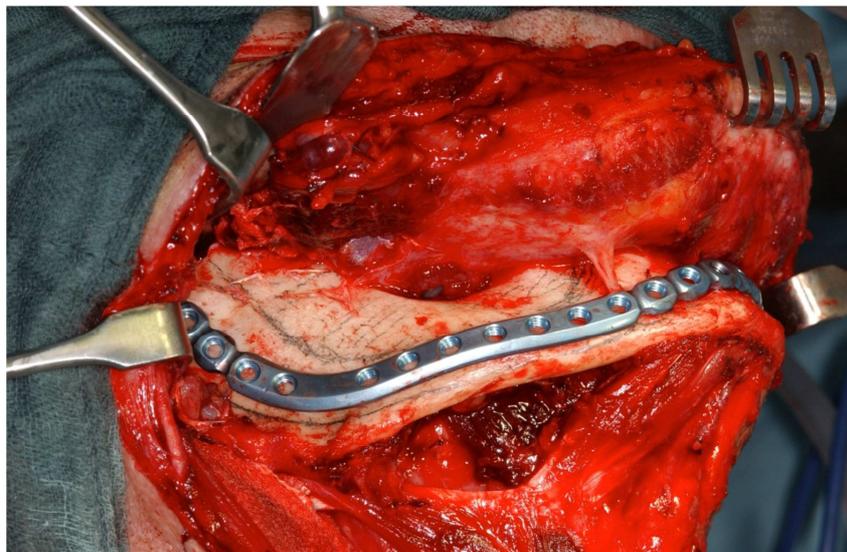


Abb. 8. Matrix Mandible Preformed Reconstruction Plate (MMPRP). Die MMPRP wurde vor der Knochenresektion an die Lateralfäche des Unterkiefers angebogen.

Die zugrunde liegenden Pathologien waren Mundhöhlenkarzinome (n=32), Osteosarkome (n=3), eine Knochenmetastase, gutartige Knochentumore (n=4), Osteoradionekrosen (n=11), Bisphosphonat assoziierte Osteonekrosen (n=4), Osteomyelitiden (n=2), Frakturen (n=3) und Pseudarthrosen des Unterkiefers (n=10). In 45 Fällen wurden die Platten zur Überbrückung eines Unterkieferkontinuitätsdefektes eingesetzt, in 8 Fällen lagen marginale Knochen defekte vor und in 17 Fällen war der Unterkiefer soweit instabil („defektähnliche Situation“), dass eine lasttragende Osteosynthese indiziert war. Bei den segmentalen Unterkieferdefekten wurden in 25 Fällen MMPRP ohne knöchernerne Transplantate

insetiert. Die Defekte waren mehrheitlich sowohl im Ramus- und Korpusbereich (n=38), aber auch nur im Korpusbereich (n=18), im Ramus-, Korpus und Symphysenbereich (n=10), im Korpus und Symphysenbereich (n=2) sowie im Kondylen-, Ramus-, Korpus und Symphysenbereich (n=1) lokalisiert. In 38 Fällen wurden mittelgroße (medium size) MMPRP, gefolgt von großen (n=17) und kleinen (n=14) MMPRP eingesetzt. Die Nachsorgeperiode lag bei durchschnittlich 11,8 Monaten. Insgesamt wurden 24 Patienten im Kieferbereich bestrahlt (13 vor der MMPRP-Applikation, 11 danach). Bei den nachbeobachteten 70 Patienten waren keine Plattenfrakturen evident. Bei 51 Patienten stellten sich keine postoperativen Komplikationen ein. Plattenexpositionen waren in 10 Fällen beobachtbar, bei vier Patienten zeigten sich Lockerungen des Osteosynthesematerials. In sieben Fällen konnte eine intra- und extraorale Fistelbildung ohne Plattenexposition beobachtet werden. 15 der 19 Fälle mit auftretenden postoperativen Komplikationen waren bei bestrahlten Patienten zu beobachten. Die durchschnittliche Zeit zur Plattenanbringung betrug 13,1 Minuten (Spanne 4 bis 42 Minuten). Die initiale Passgenauigkeit wurde als zufriedenstellend beurteilt. Bei einer der 71 eingeschlossenen Patienten war die initiale Passung derart ungenügend, dass letztlich eine konventionelle Rekonstruktionsplatte eingebracht werden musste. Bei 10 Patienten konnten die MMPRP über einen intraoralen Zugang insetiert werden. Letztlich ergaben sich in der vorgestellten eigenen Kohortenstudie Hinweise darauf, dass die anatomische Präformierung von Unterkieferrekonstruktionsplatten das Risiko für Plattenbrüche senkt. Frakturen von konventionellen Unterkieferrekonstruktionsplatten werden mit einer Häufigkeit von bis zu 10% beobachtet (Shibahara et al. 2002, Gellrich et al. 2004, Katakura et al. 2004, Lopez et al. 2004). Ausgiebige Biegeprozeduren gelten als wichtiger Risikofaktor, da hierbei residualer mechanischer Stress v.a. an den Einkerbungen der Plattenstruktur entsteht (Martola

et al. 2007). Aufgrund der Präformierung der MMPRP werden hier Anbiegeprozesse minimiert was das Risiko für Ermüdungsbrüche vermindern könnte. Zwar wurden in unserem Patientengut keine Plattenfrakturen gesehen, jedoch traten andere typische Komplikationen von Rekonstruktionsplatten, wie Plattenexposition oder Fistelbildung in einer Häufigkeit auf, wie sie auch in der Literatur angegeben werden (Alonso del Hoyo et al. 1994, Cordeiro und Hidalgo 1994, Nicholson et al. 1997, Arden et al. 1999, Klotch et al. 1999, Gellrich et al. 2004, Lopez et al. 2004). Entsprechend den eigenen Daten sowie im Hinblick auf die Literatur ist die Bestrahlungstherapie hierfür als herausragender Risikofaktor zu nennen (Cordeiro und Hidalgo 1994, Nicholson et al. 1997, Gellrich et al. 2004, Lopez et al. 2004, Probst et al. 2012b). Modifikationen des Plattendesigns scheinen bezüglich Expositionsrate und orokutaner Fistelbildung eher einen limitierten Einfluss zu haben. Die Passgenauigkeit des nicht biegbaren Mittelteils der Platten wurde überwiegend als zufriedenstellend bewertet. Die Präformierung der Platte erleichtert erheblich die Handhabung bei der Applikation und kann zu einer Verkürzung der Operationsdauer beitragen.

Darüber hinaus konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass die Präformierung der Matrix Mandible Preformed Reconstruction Plate (MMPRP) eine Applikation über die Mundhöhle, also eine transorale Applikation, in geeigneten Fällen deutlich vereinfacht bzw. erst ermöglicht (Probst et al. 2012b, Schiel et al. 2013b). Dies kann insbesondere bei Frakturen, Pseudarthrosen oder Osteonekrosen eine Option sein. Durch die Vermeidung eines extraoralen Zugangs lassen sich ausgedehnte Narben im Halsbereich vermeiden. Möglicherweise wird das Risiko für Wundheilungsstörungen und Ausbildung von intra- und extraoralen Fisteln, insbesondere bei Osteonekrosen, verringert. Zudem verkürzt sich die Operationszeit und die Gefahr der Schädigung des R. marginalis mandibulae des N. facialis ist möglicherweise

verringert (Probst et al. 2012b). Allerdings sollte nicht unerwähnt bleiben, dass das Einfädeln der Platte unter den N. mentalis ein gewisses eigenes Schädigungspotenzial mit sich bringt.

Als alternative Option zur Verwendung bereits von Werk ab präformierter Platten, wie der MMPPR, können konventionelle („off the shelf“) Rekonstruktionsplatten präoperativ an einem individuellen STL-Modell des Unterkiefers angebogen werden (Lethaus et al. 2012). Dies kann ebenso zu einer intraoperativen Zeitersparnis führen, allerdings muss präoperativ Zeit zur Konturierung investiert werden und es entsteht ebenso, wie bei konventionellen Platten, relevanter mechanischer Stress durch multiple Biegevorgänge.

Die auf die präformierten Platten folgende Entwicklungsstufe sind vollständig CAD/CAM-gefertigte patientenspezifische Rekonstruktionsplatten, auch patient specific mandible reconstruction plates (PSMPs) genannt. Während präformierte Platten noch mehr oder weniger angebogen werden müssen, nehmen PSMP durch ihre Fertigung unmittelbar die geplante Form an. CAD/CAM-gefertigte Rekonstruktionsplatten können prinzipiell subtraktiv aus einem Titanblock heraus gefräst werden (CNC-Fräsen) oder wie beim selektiven Lasersintern (Selective Lasersintering, SLS), einem additiven Verfahren, schichtweise aufgebaut werden. Der digitale Workflow unterscheidet sich prinzipiell nicht zwischen diesen beiden Verfahren.

Wie bereits zuvor beschrieben werden mittels CT oder DVT generierte DICOM Daten in ein Planungsprogramm importiert und entsprechend aufbereitet und segmentiert. Bei ablativen tumorchirurgischen Eingriffen folgt die Festlegung von Resektionsgrenzen. Vorliegende Dislokationen von Kieferabschnitten werden unter Beachtung einer regelrechten Kondylen-Fossa-Relation virtuell ausgeglichen. Ist ein

autologes Knochentransplantat geplant, wird dieses im Sinne des CAD virtuell geformt und an den Defektbereich angepasst. Wenn kein Knochentransplantat vorgesehen ist werden die noch vorhandenen und noch nicht resezierten Knochenanteile als Vorlage genommen. Ist schon ein Defekt vorhanden kann die am ehesten passende Unterkieferform, beispielsweise durch Spiegelung von der Gegenseite, als Orientierung für die Positionierung und Konturierung der Platte verwendet werden. Dabei ist insbesondere die spätere kaufunktionelle Wiederherstellung zu berücksichtigen. Unter Herausstellung wichtiger anatomischer Strukturen im virtuellen Gesichtsschädelmodell, wie Zahnwurzeln oder des N. alveolaris inferior, kann der definitive Plattenverlauf und die Anzahl, Position und Angulation der Plattenlöcher bzw. die Länge der Schrauben bestimmt werden. Daneben kann auch die Mögliche Überschneidungen von Schrauben mit später geplanten dentalen Implantaten sollten vermieden werden. Nach Festlegung der Plattenstärke, die typischerweise zwischen 2,0 und 2,5 mm liegt, ist das CAD der Platte abgeschlossen. Eine präzise und reproduzierbare intraoperative Positionierung der Platte muss gewährleistet werden um die virtuelle Planung in die OP-Situation zu transferieren und letztlich eine hohe Passgenauigkeit der Rekonstruktionsplatte ermöglichen zu können. Dafür sind entsprechende Übertragungshilfen unabdingbar. Hierfür ist es praktikabel Resektionsschablonen so zu planen, dass sie neben der Festlegung der Resektionsgrenzen auch als Transferhilfe für die Plattenposition dienen. Über Bohrzylinder in den Osteotomieschablonen, in welche Bohrhülsen des Osteosynthese-Sets eingesetzt werden können, erfolgt das Bohren der Plattenlöcher. Perforationen in den Bohrzylindern erlauben zudem beim Bohrvorgang Spülflüssigkeit zur Kühlung einzubringen. Noch bevor man die Platte am Unterkiefer fixiert wird somit die genaue Plattenposition durch das mittels Osteotomieschablone geführte Bohren der

Schraubenlöcher definiert. Auch Transplantat-Entnahmeschablonen können mit den Bohrführungshilfen versehen werden, und damit die einzelnen Segmente des Transplantates, wie vorab virtuell geplant, mit der Platte vereinigt werden (Cornelius et al. 2015b, Wilde et al. 2015a) (Abb. 9).

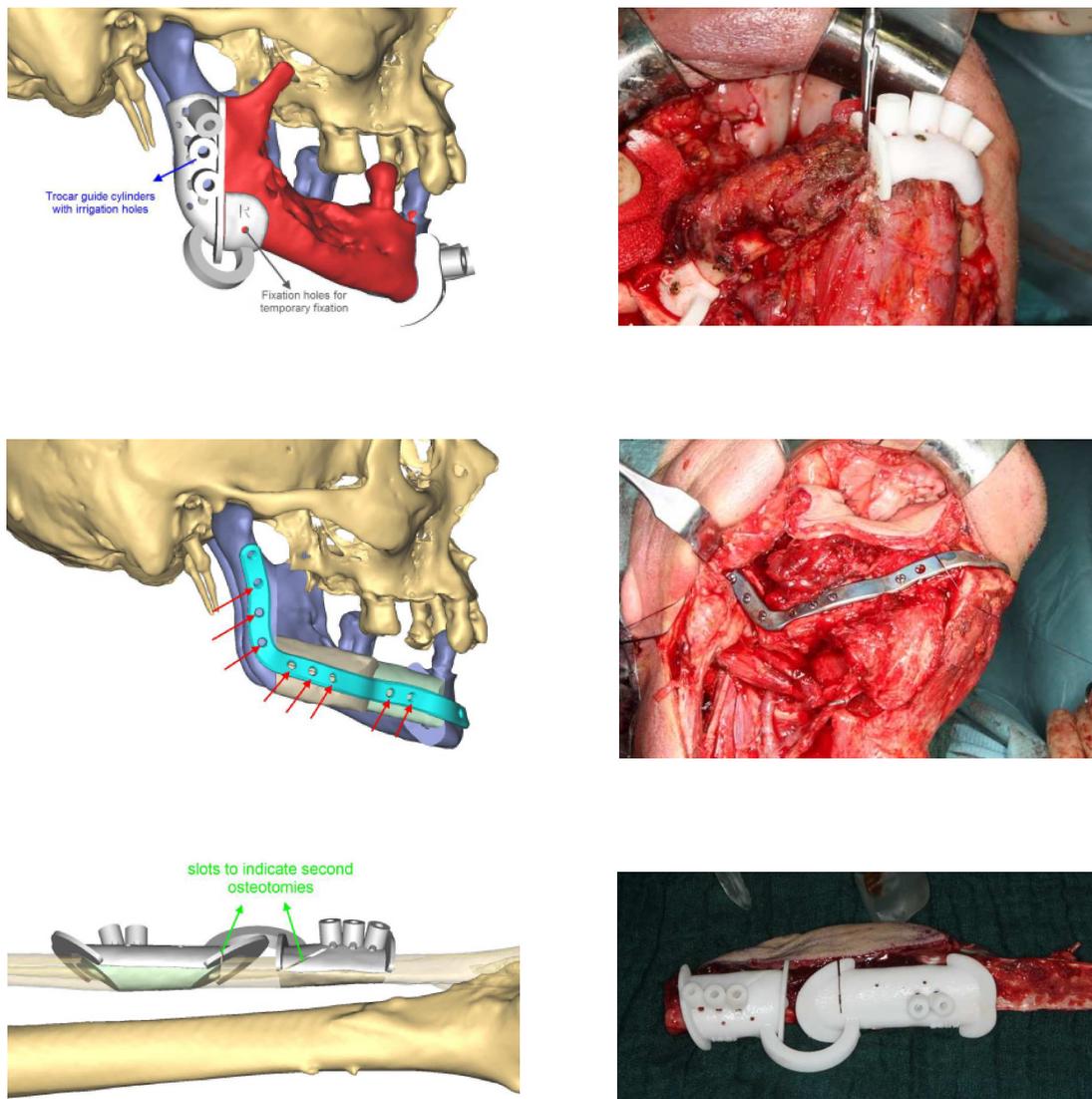


Abb. 9. Unterkieferrekonstruktion mit mikrovaskulär anastomosiertem Fibulatransplantat und CAD/CAM-gefertigter patienten-spezifischer Rekonstruktionsplatte. Oben links: Virtuell geplante Resektionsschablonen (weiß) mit Bohrzylindern für die Insertion von Bohrhülsen. Oben rechts: Resektionsschablonen am Kieferwinkel und im Symphenbereich in situ. Mitte links: Virtuell geplantes Fibulatransplantat mit patienten-spezifischer Rekonstruktionsplatte. Mitte rechts: Patienten-spezifische Rekonstruktionsplatte mit Fibulatransplantat im Unterkieferbereich in situ. Unten links: Virtuell geplante Transplantatentnahme-Schablone. Unten rechts: Entnahmeschablone für das Fibulatransplantat in situ.

Im Rahmen einer multizentrischen Studie sollte der Ablauf der Planung und operativen Umsetzung bei CAD/CAM-gefertigten patientenspezifischen Rekonstruktionsplatten (patient specific mandible reconstruction plates, PSMPs) aufgezeigt werden (Wilde et al. 2015a) (Abb. 10). Zudem sollten die Ausdehnung der Defekte, die Art der Rekonstruktionen und die verwendeten Plattenstärken (2,0 oder 2,5 mm Dicke) verzeichnet werden. Die Passung der Platten und der verwendeten Osteotomie-Schablonen wurde durch den Chirurgen auf einer Ordinalskala (sehr gut, gut, zufriedenstellend, unbrauchbar) bewertet. Ebenso wurden die klinischen Ergebnisse ausgewertet. Hierbei wurden die prä- und postoperative Okklusionsverhältnisse, die radiologisch bestimmte postoperative Position der Kiefergelenke und auftretende Komplikationen analysiert.

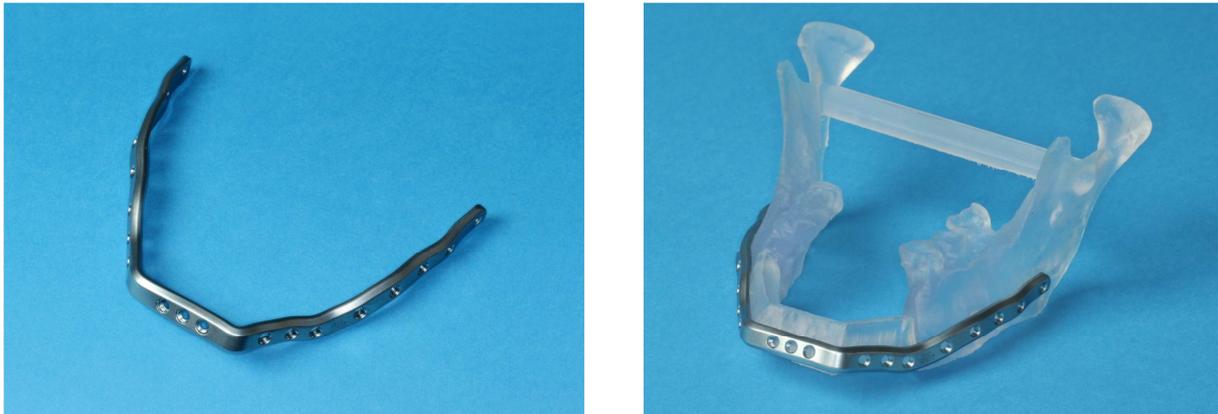


Abb. 10. CAD/CAM-gefertigte patientenspezifische Rekonstruktionsplatte (PSMP). Links: Alleinige PSMP. Rechts: PSMP am entsprechendem STL-Modell angebracht.

Bei insgesamt 30 von 32 geplanten Fällen wurden PSMPs inseriert. Die interaktiven Planungssitzungen (Webmeeting) mit den industriellen Partnern dauerten durchschnittlich 35 Minuten (Spanne 20 bis 75 Minuten). Die Indikation zur Unterkieferrekonstruktion basierte auf dem Vorliegen von Mundhöhlenkarzinomen (n=11), einem Ameloblastom, sekundären Unterkieferdefekten (n=5),

Osteoradionekrosen (n=8), BRONJ (n=3) und Unterkieferfrakturen (n=2). Dabei wurden in sechzehn Fällen mikrovaskulär reanastomosierte Knochentransplantate verwendet (Fibulatransplantat n=11, Beckentransplantat n=3, Skapulatransplantat n=2). In zwei Fällen wurde ein avaskuläres Beckenkammtransplantat mit einer PSMP kombiniert, während in weiteren sieben Fällen die alleinige Defektüberbrückung mit einer Rekonstruktionsplatte ohne knöchernen Rekonstruktion erfolgte. Bei 5 Patienten wurden PSMPs zur Stabilisierung des Unterkiefers eingebracht. Bei 21 Platten wurde eine Plattendicke von 2,5 mm und in 9 Fällen eine Plattendicke von 2,0 mm gewählt. Die Operationszeit betrug durchschnittlich 422 Minuten (Spanne 140 bis 986 Minuten). In sechs der ursprünglich geplanten Fälle konnte die präoperative Planung nicht genauso ausgeführt werden wie geplant, in zwei Fällen (n=2/32) hiervon wurde die PSMP nicht implantiert. In den allermeisten Fällen wurde die Plattenpassung (n=29/32) sowie auch die Passung der Osteotomieschablonen als gut oder sehr gut bewertet (Resektionsschablonen n=27/30, Transplantatentnahme-Schablonen n=14/16). Nur 11 der 30 Patienten hatten postoperativ eine beurteilbare Okklusion. Bei sechs dieser Fälle wurde eine regelrechte Okklusion beibehalten oder etabliert, bei einem Patienten kam es zu einer regelrechten postoperativen Okklusion nach vorbestehender präoperativer Okklusionsstörung, bei drei Patienten entstanden Okklusionsstörungen neu und bei einem Patienten persistierte eine vorbestehende Okklusionsstörung postoperativ. Bei einem Patienten kam es bildmorphologisch zu einer Fehlpositionierung im Kiefergelenkbereich, bei drei Patienten konnte eine vorbestehende Fehlpositionierung behoben werden, bei einem weiteren Patienten gelang dies nicht. Sechs Monate postoperativ traten in vier Fällen extraorale Plattenexpositionen auf, wobei in drei dieser Fälle ein Unterkieferdefekt nur mit PSMPs ohne knöchernen Transplantate versorgt wurde. In diesen Fällen sowie in zwei weiteren Fällen mit ausgeprägter Entzündungssymptomatik bzw. Fistelbildung

und Lockerung des Osteosynthesematerials wurden die Platten ganz oder teilweise wieder entfernt. In einem weiteren Fall kam es zu einem partiellen Transplantatverlust (Beckenkammtransplantat) (Wilde et al. 2015a).

Durch die vorliegende Studie konnte neben dem offensichtlich Vorteil der PSMP, nämlich das Umgehen jeglicher manueller Biegeprozeduren, der Arbeitsablauf und das breite Anwendungsspektrum von patientenspezifischen Rekonstruktionsplatten aufgezeigt werden. Im Vergleich zu manuell gebogenen Rekonstruktionsplatten scheinen PSMP eine höhere Genauigkeit aufzuweisen (Wilde et al. 2015a, Wilde et al. 2015b). Weitere Vorteile patientenspezifischer Platten sind die Möglichkeit die Anzahl, Position und Angulation der Plattenlöcher bzw. die Länge der Schrauben entsprechend den anatomischen Gegebenheiten individuell festzulegen.

Die computergestützte Planung und Operation trug in fast allen Fällen dazu bei, eine regelrechte postoperative Kondylenposition zu erreichen. Neben der Zeit welche die virtuelle Planung beansprucht muss auch die Zeit für die CT-Daten-Akquise, den Datentransfer und das Einverständnis zur finalen Planung in Betracht gezogen werden. Alles in allem gehen die Autoren davon aus, dass der Vorteil durch die Verkürzung der Operationszeit deutlich den Nachteil des erhöhten präoperativen Planungsaufwandes überwiegt. Dieser Vorteil ist allerdings nicht einfach zu quantifizieren und bemisst sich nicht nur an den reinen Planungs- und Operationszeiten. Aspekte wie klinisches Ergebnis und Patientenzufriedenheit dürfen hierbei nicht außer Acht gelassen werden. Aufgrund dessen, dass keine manuelle Konturierung der vollständig CAD/CAM-gefertigten Platten notwendig ist und somit im Vergleich zu konventionellen Platten und präformierten Platten (MMPRP) keinerlei mechanischer Stress entsteht wird das Risiko für Ermüdungsbrüche weiter reduziert. Allerdings stehen biomechanische Untersuchungen zu patientenspezifischen Platten derzeit noch aus. Weiterhin ist die Kosten-Nutzen-Relation zu diskutieren. Hier sind

die Vorteile durch möglicherweise verbesserte Operationsergebnisse und mögliche Kosteneinsparung durch verkürzte Operationszeiten gegen die Kosten für die virtuelle Planung und die Herstellung der Operationshilfen, die in Deutschland je nach Fall in einer Größenordnung zwischen 1500 und 5000 Euro pro Patient liegen, gegenüber zu stellen. Insgesamt kann man zusammenfassen, dass patientenspezifische Rekonstruktionsplatten ein breites Anwendungsgebiet und etliche Vorteile im Vergleich zu den herkömmlichen Rekonstruktionsplatten aufweisen. Um abschätzen zu können in wie weit es sinnvoll ist CAD/CAM-gefertigte Implantate im Rahmen der Standardversorgung einzusetzen sollten zukünftige Studien die Passgenauigkeit, funktionelle und ästhetische Aspekte, den Einfluss auf die Lebensqualität und Patientenzufriedenheit sowie die Kosten-Nutzen-Relation näher analysieren.

Ein weiterer entscheidender Vorteil von CAD/CAM-gefertigten Rekonstruktionsplatten ist, dass sie die Kontinuität des digitalen Workflows im Rahmen der computergestützten Chirurgie gewährleisten, der durch die Verwendung konventioneller Rekonstruktionsplatten unterbrochen wird. Während es bei der Verwendung konventioneller Platten regelmäßig zu Inkongruenzen zwischen Platte und knöchernen Transplantatanteilen kommt, kann die Plattengeometrie präzise an die virtuell geplante Transplantatform angepasst werden, was in einem Artikel unserer Arbeitsgruppe ausführlich beschrieben wird (Cornelius et al. 2015b). Patientenspezifische Platten sind somit als logische Erweiterung im Portfolio computergestützter Operationen zu verstehen. Sie erlauben weitere Verbesserungen hinsichtlich Präzision und zeitlicher Effizienz. Knöcherne Transplantate können, während sie noch in der Entnahmeregion vaskularisiert sind, durch Transplantatentnahmeschablonen segmentiert und anschließend im Entnahme-

bereich an eine CAD/CAM-gefertigte patientenspezifische Rekonstruktionsplatte fixiert werden (Cornelius et al. 2015b). Nach Absetzen des Gefäßstiels wird dann das Transplantat-Platten-Konstrukt im Ganzen in den Unterkieferdefektbereich gesetzt und am verbliebenen Unterkiefer fixiert. Dadurch lassen sich Ischämiezeiten von Transplantaten reduzieren.

Ein gängiger Kritikpunkt bei der Verwendung von Osteotomieschablonen und individueller Osteosyntheseplatten ist, dass bei Veränderungen der Planung, wie beispielsweise bei erweiterter knöcherner Resektion, die computer-assistierte Planung hinfällig wird. Wenn es sich jedoch um moderate Erweiterungen des Resektionsausmaßes handelt, können diese durch eine von vornherein großzügig dimensioniert konstruierte Plattenlänge mit zusätzlichen Plattenlöchern im Unterkiefer- und Transplantatbereich sowie bei entsprechender Gestaltung der Osteotomieschablonen mit einer großzügigeren Transplantatentnahme ausgeglichen werden. Weitere Limitationen ergeben sich möglicherweise aus logistischen Gegebenheiten durch lange Planungs-, Produktions- und Transportzeiten. Dies spielt insbesondere für primäre Rekonstruktionen bei ablativen tumorchirurgischen Eingriffen eine nicht zu unterschätzende Rolle.

Computergestützt geplante und individuell geformte Rekonstruktionsplatten können neuartige Konzepte ermöglichen oder alte Methoden wiederbeleben. Bisher scheiterten Versuche, Rekonstruktionsplatten an der Lingualseite des Unterkiefers anzubringen und damit, insbesondere in Situationen in denen die umgebenden Weichgewebe kompromittiert sind (z.B. durch narbige Einziehungen, Voroperationen, Bestrahlungstherapie), das Risiko einer Plattenexposition zu reduzieren. Eine Ursache war die schwierige Handhabung mit umständlichen intraoperativen

Konturierungsmaßnahmen. Unter Verwendung der CAD/CAM-Technologie ist es mittlerweile problemlos möglich, Rekonstruktionsplatten so zu formen, dass sie der Lingualfläche des Unterkiefers präzise anliegen (Abb. 11). In einer eigenen Fallserie sollten die Machbarkeit und die klinischen Ergebnisse bei der Applikation CAD/CAM-gefertigter lingualseitig applizierter Rekonstruktionsplatten gezeigt werden (Probst et al. 2016). Hierzu wurden die Indikationen und zugrunde liegenden Pathologien für die Plattenapplikation, Risikofaktoren, der Defektyp nach Urken et al. 1991, die Art der Rekonstruktion sowie die Art der patientenspezifischen Platte (CNC- oder SLS-Fertigung, Plattenstärke) erfasst. Zudem wurde die Passgenauigkeit der Platten anhand einer Ordinalskala (0-3) bewertet und postoperativerde Komplikationen wie Plattenexpositionen, Lockerungen von Platten und Schrauben, Plattenbrüche sowie Auftreten von intra- und extraoralen Fisteln erfasst.

Insgesamt wurden 8 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 68,8 Jahren eingeschlossen. Die Nachbeobachtungszeit betrug 15,3 Monate. Die ursprünglichen Pathologien waren Mundhöhlenkarzinome (n=2), Bisphosphonat assoziierte Osteonekrosen (n=2), Osteomyelitiden (n=2) und Frakturen im hochatrophen Unterkiefer (n=2). Als Risikofaktoren für eine Plattenexposition und Fistelbildungen lagen eine stattgehabte Bestrahlungstherapie (n=2) sowie ausgeprägte Narbenbildung und Einziehungen der Weichgewebe im Halsbereich, u.a. nach multiplen Voroperationen, vor (n=6). Bei den zwei traumatologischen Fällen war die Stabilität des Unterkiefers aufgrund von Frakturen im hochatrophen Unterkiefer mit Luhr Klasse III stark herabgesetzt. In diesen beiden Fällen wurden die Platten intraoperativ gebogen was viel Zeit für die umfangreichen Biegemaneuver beanspruchte. In den anderen Fällen wurde eine Platte an einem STL-Modell präoperativ angebogen (n=1), bzw. wurden vollständig CAD/CAM-gefertigte Platten inseriert (n=5). Alle patientenspezifischen Platten wiesen intraoperativ eine

unmittelbare und gute bis sehr gute Passung am Unterkiefer auf, die postoperative Bildgebung mittels CT bestätigte den intraoperativen Eindruck. Insgesamt wurde der Applikationsprozess als praktikabel und gut durchführbar beschrieben. Die Insertion von Osteosyntheseschrauben auf der Lingualseite des Unterkiefers kann im Vergleich zur lateralen Anbringung allerdings problematisch sein, da hier die Halsgewebe ein Hindernis darstellen. Hier kann die Nutzung von Winkelbohrern und –schraubendrehern von Hilfe sein. Es traten keine neuen Sensibilitätsstörungen im Verlauf des N. alveolaris inferior auf, wozu die virtuelle Vorplanung der genauen Schraubenlokalisation beitrug. In 7/8 Fällen war der postoperative Verlauf komplikationslos. In einem Fall trat eine frühzeitige Plattenexposition im Zusammenhang mit einem Tumorrezidiv auf.

Da die verwendeten patientenspezifischen Platten nicht manuell nachgebogen werden müssen und somit kein mechanischer Stress induziert wird kann gemutmaßt werden, dass sich dies prinzipiell von Vorteil auf die Häufigkeit von Plattenfrakturen auswirkt. Darüber hinaus weisen die Platten keine Einkerbungen und weniger Löcher auf, was die Stabilität weiter erhöhen dürfte. Aktuell liegen allerdings keine Daten über die biomechanischen Verhältnisse bei der Lingualpositionierung von Rekonstruktionsplatten vor. Die Applikation von Rekonstruktionsplatten an der Basalseite des Unterkiefers wies jedoch keine substantiellen Unterschiede hinsichtlich biomechanischer Erwägungen im Vergleich zu konventionell an der Lateralseite des Unterkiefers fixierten Platten auf (Roser et al. 2010).

Indikationen zur lingualen Plattenpositionierung bestehen insbesondere bei Patienten mit einem hohen Risiko für die Entstehung von Plattenexpositionen und Fistelbildungen. Dies ist im Speziellen bei kompromittierten Weichgewebsverhältnissen aufgrund mehrfacher Voroperationen und oder erfolgter Radiotherapie, bei der alloplastischen Überbrückung von segmentalen Defekten mit

einer Rekonstruktionsplatte (sogenannte „stand-alone“ Versorgung) und bei Frakturversorgungen im hochatrophen Unterkiefer der Fall. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die ersten klinischen Erfahrungen unserer Arbeitsgruppe bezüglich Handhabung, Genauigkeit und Komplikationsraten zur Versorgung mit CAD/CAM-gefertigten lingualseitig positionierten Rekonstruktionsplatten vielversprechend sind wobei größere Fallzahlen und Langzeitergebnisse noch ausstehen (Probst et al. 2016).



Abb. 11. CAD/CAM-gefertigte Rekonstruktionsplatte für die Applikation an der Lingualseite des Unterkiefers. Links: Am STL-Modell in situ. Rechts: Lingualseitige Fixierung am Patienten.

Computerassistierte Verfahren tragen zur Konturierung von mikrovaskulär reanastomosierten Transplantaten bei und können die Planungs- und Operationsvorgänge bei umfangreichen Rekonstruktionen des Gesichtsschädels unterstützen. Als Grundlage dienen wiederum CT-basierte Datensätze, aus denen, nach entsprechender Segmentierung, ein virtuelles Defektmodell des Gesichtsschädels konstruiert wird. Durch zusätzliche CT-Aufnahmen der Transplantatentnahmeregion, typischerweise Fibula, Becken oder Skapula, wird zudem ein virtuelles Modell der Transplantatregion erstellt. Anschließend werden beide Modelle so aufeinander abgestimmt, dass ein präzise in den Defektbereich passendes Transplantat konstruiert werden kann. Durch CAD/CAM-gefertigte Operationsschablonen kann

nachfolgend die virtuelle Planung genau in die OP-Situation übertragen werden. Die korrekte Umsetzung der virtuellen Planung in die Operationssituation ist als Schlüsselpunkt bei der computergestützten Chirurgie zu verstehen. Während computerassistierte Verfahren zunächst zur Rekonstruktionen mit Fibula- oder Beckenkammtransplantaten genutzt wurden (Roser et al. 2010, Zheng et al. 2012, Seruya et al. 2013, Ayoub et al. 2014, Modabber et al. 2014, Tarsitano et al. 2014, Ciocca et al. 2015, Schepers et al. 2015, Chang et al. 2016), beschreibt unsere Arbeitsgruppe erstmalig die Möglichkeit zur virtuellen Planung von Skapulatransplantaten und die Umsetzung mit Hilfe geeigneter physikalischer Operationshilfen (Cornelius et al. 2015a). Dass computergestützte Verfahren zur Unterkieferrekonstruktion zunächst nur im Zusammenhang mit Fibula- und Beckentransplantaten beschrieben wurden liegt mutmaßlich u.a. daran, dass Osteotomie-Schablonen (Cutting-Guides) potentiell mit der für die Durchblutung des knöchernen lateralen Skapularandes wichtigen Muskelmanschette interferieren können, während Entnahme-Schablonen deutlich unproblematischer auf der Lateralseite des Os ilium oder der Fibula angebracht werden können. Im Rahmen einer Fallserie sollte die Realisierbarkeit einer virtuellen Planung und Konstruktion von Skapulatransplantaten inklusive der Umsetzung in die Operation mit Hilfe geeigneter Transferhilfen wie Osteotomieschablonen gezeigt werden. Neben demographischen Daten und Informationen zu den Pathologien und resultierenden Defekttypen wurden die Konfiguration des Transplantates, das Design der Entnahme-Schablone (Cutting-Guide) sowie die Art der Osteosynthese und mögliche Komplikationen erfasst. 12 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 55,7 Jahren wurden eingeschlossen. Die ursprünglichen Pathologien waren Mundhöhlenkarzinome (n=8), ein Osteosarkom, ein Ameloblastom, eine Osteoradionekrose und ein Hyänenbiss. Bei neun Patienten wurde eine Sekundärrekonstruktion

durchgeführt. Zusätzlich zur Knochenkomponente wurde in 8 Fällen ein zusätzlicher über die subskapuläre Gefäßachse versorgter Weichgewebeanteil mitentnommen. Bei zehn Patienten wurde die Rekonstruktion im Unterkieferbereich und bei zwei Patienten im Oberkieferbereich durchgeführt. Die knöchernen Defektlängen variierten von 3,4 bis 10 cm. Die Knochentransplantate bestanden aus einem (n=2), zwei (n=6) oder drei (n=4) Segmenten. In fünf Fällen erfolgt die Fixation des knöchernen Transplantatanteils über CAD/CAM-gefertigte Platten, in den anderen Fällen wurden die Platten anhand vorliegender STL-Modelle manuell vorgebogen. Die ursprünglich verwendeten Entnahmeschablonen waren derart gestaltet, dass lediglich die Rahmenform der Transplantate ausgeschnitten werden konnte und die Segmentierung freihändig erfolgen musste. In allen weiteren Fällen wurden die Entnahmeschablonen so gestaltet, dass neben der Transplantatentnahme auch eine schablonengeführte Segmentierung geführt werden konnte. Relativ einfach war es möglich eine schablonengeführte Separierung der Skapulaspitze vom lateralen Skapularand, mit ihren jeweiligen Versorgungen über die A. circumflexa scapulae bzw. den Ramus angularis, durchzuführen. In vier Fällen konnte neben einer Osteotomie zur Abtrennung der Skapulaspitze auch eine Osteotomie zur Segmentierung im Bereich der Muskelmanschette, welche zur sicheren Durchblutung des Knochenanteils erhalten werden musste, erfolgen. Hierfür wurden biplanare Entnahmeschablonen verwendet (Abb. 12, s.S. 62). Diese waren aus zwei Komponenten aufgebaut, einer Basiskomponente zur Osteotomie des gesamten Transplantates, sowie einer darauf aufsteckbaren Schablone für die Segmentierung. Die Segmentierungsschablone erlaubte dabei sowohl eine Osteotomie zur Abtrennung der Skapulaspitze als auch eine Osteotomie zur Segmentierung im Bereich der Muskelmanschette (Abb. 12, s.S. 62). Vor der Segmentierung wurde das gesamte Transplantat mit Entnahmeschablone in toto entnommen (Abb. 12, s.S. 62).

Als erste Segmentierung erfolgte dann von medial her die Osteotomie im Bereich der Muskelmanschette. Schmale Streifen der infraglenoidalen Muskelmanschette wurden dafür über der Osteotomiestelle abpräpariert und anschließend eine Keilosteotomie innerhalb des entstehenden Muskeltunnels über die flächenartigen Führungshilfen durchgeführt. Die zweite Osteotomie erfolgte unter Nutzung schlitzartiger Führungen von posterior, was unproblematisch war, da an dieser Stelle Muskulatur nicht erhalten werden musste und die Osteotomiestelle nach Abpräparation der posterioren Muskulatur gut überblickbar war. Nach der Segmentierung konnte die aufsteckbare zweite Komponente der Schablone abgenommen und die definitive Rahmenform des Transplantates ausgesägt werden.

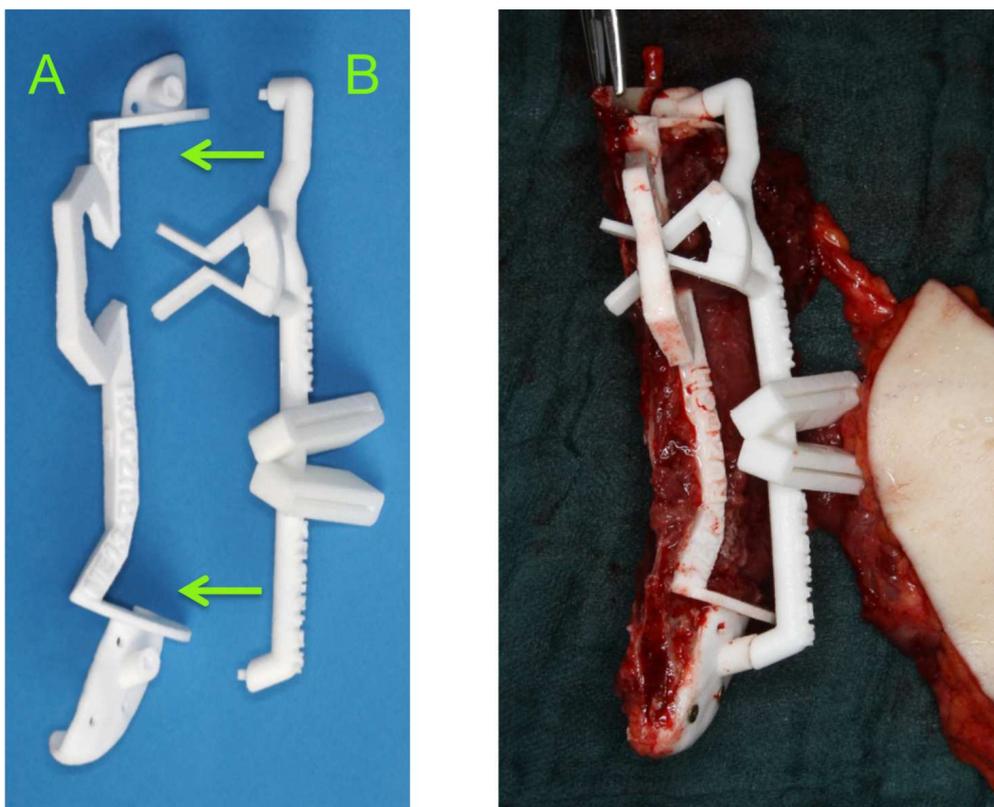


Abb. 12. Biplanarer Cutting-Guide zur Entnahme und dreifachen Segmentierung eines Skapulatransplantates zur Unterkieferrekonstruktion. Links: A) Basiskomponente und B) darauf aufsteckbare Segmentierungskomponente des Guides. Rechts: Skapula-Knochensegment mit Weichgewebe und aufgeschraubtem komplettem Cutting-guide.

Bei den Osteotomien war generell auf eine ausreichende Länge der Sägen zu achten. Es mussten keine Osteotomien manuell adjustiert werden und es zeigte sich jeweils eine gute Passung in den Defektbereich, wobei die Osteotomieebenen einen flächenartigen Kontakt zueinander hatten. Alles in allem konnte die Studie zeigen, wie Entnahmeschablonen in Form eines zweiteiligen biplanaren CAD/CAM-gefertigten Cutting-Guides so angefertigt und positioniert werden können, dass die Muskelmannschette im lateralen Skapulabereich erhalten bleiben kann und damit die Perfusion des darunter liegenden Knochens (muskulo-periostale Gefäße aus der A. circumflexa scapulae) nicht gefährdet wird.

CAD/CAM-Technologie im Zusammenhang mit Biomaterialien und Verfahren des Tissue Engineering

CAD/CAM-Verfahren können im Rahmen der computergestützten Chirurgie nicht nur dazu eingesetzt werden, um patientenspezifische Platten anzufertigen oder die Konturierung von Transplantaten zu unterstützen. Vielmehr besteht erhebliches Potential durch die Kombination der CAD/CAM-Technologie mit dem Einsatz von Biomaterialien und Verfahren des Tissue Engineering.

In einer eigenen Arbeit beschreiben wir die knöcherne Rekonstruktion im Bereich der Kalvaria durch ein CAD/CAM-gefertigtes patientenspezifisches Implantat (Probst et al. 2010). Bei einem Patienten mit einem persistierenden Defekt der Kalvaria, resultierend aus der operativen Therapie einer einseitigen Kraniosynostose, erfolgte die CAD/CAM-Herstellung und Insertion eines biodegradierbaren Implantates. Der

vorliegende Defekt der Kalvaria war am Kreuzungsbereich von Sutura sagittalis und Sutura coronalis lokalisiert. Nach CT-Bildgebung und virtueller computerassistierter Formgebung erfolgte mittels Fused Deposition Modeling (FDM) die Herstellung eines PCL-TCP-Implantates aus einem Gemisch von 80 % Poly- ϵ -Caprolacton (PCL) und 20 % Tricalciumphosphat (TCP). Das FDM-Verfahren ist eine additive Rapid Prototyping Technologie bei der Implantate aus einzelnen Monofilamenten aufgebaut werden. PCL-TCP-Implantate weisen eine dreidimensionale Innenarchitektur mit dreieckigen Poren auf (Hutmacher et al. 2001, Sawyer et al. 2009). Nach Defektdarstellung konnte das Implantat passgenau eingesetzt und anschließend mit resorbierbaren Pins befestigt werden. Es kam zu einer komplikationslosen Einheilung, eine CT-Kontrolle sechs Monate postoperativ zeigte eine fortschreitende ossäre Konsolidierung. PCL-TCP-Implantate gehören zu den sogenannten Komposit-Implantaten, die einerseits aus Keramiken wie TCP und andererseits aus biodegradierbaren Polymeren wie PCL, Polyhydroxybutyrat (PHB), Polyglykoliden oder Polilaktiden aufgebaut sind. Solche biodegradierbaren Komposit-Konstrukte haben ansprechende mechanische wie biologische Eigenschaften. Diese gewährleisten anfänglich eine ausreichende lokale Stabilität und werden während des Heilungsprozesses kontinuierlich zugunsten des sich regenerierenden Knochengewebes resorbiert (Zhou et al. 2007, Sawyer et al. 2009, Probst et al. 2010) (Zhao et al. 2011, Probst et al. 2010, Schieker et al. 2007). Beim alleinigen Einsatz biodegradierbarer Implantate steht hinsichtlich des fördernden Einflusses auf die Knochenregeneration die Osteokonduktion im Vordergrund. Dies bedeutet, dass eine Anlagerung und Zellverteilung von osteogenetischen Zellen an Biomaterialien wie beispielsweise PCL-TCP-Implantate bzw. deren Einwandern in und die Anhaftung an Biomaterialien zu einer Knochenneubildung führen kann (Damien und Parsons 1991, Cornell und Lane 1998, Lane et al. 1999).

Sollen ausgedehntere und großvolumigere Anteile des kraniofazialen Knochens regeneriert werden, ist die alleinige Anwendung von Biomaterialien bzw. Knochenersatzmaterialien nicht zielführend. Nach wie vor sind hierfür autologe Transplantate als Goldstandard anzusehen. Autologe Knochen-Transplantate haben jedoch etliche Nachteile wie eine Morbidität im Bereich der Spenderregion und quantitative Limitationen (Laurencin et al. 2006).

Perspektivisch könnten Verfahren des Tissue Engineering eine gleichwertige Alternative zu autologen Transplantaten hinsichtlich der Therapie großdimensionierter Defekte der kranio-maxillo-fazialen Region sein. Im Vergleich zur alleinigen Verwendung von Knochenersatzmaterialien besteht beim Tissue Engineering das Potential auch größere Anteile des Schädelskeletts rekonstruieren zu können. Unter dem Begriff Tissue Engineering Anwendungen versteht man allgemein „Verfahren mit denen geschädigte oder erkrankte Gewebe mit natürlichen oder synthetischen Gewebenachahmungen imitiert werden. Diese Nachbildungen sind entweder bereits initial voll funktionsfähig oder bilden die benötigte Funktion in vivo aus“ (zitiert aus <http://www.nature.com/subjects/tissue-engineering>). Beim Knochen Tissue Engineering, englisch Bone Tissue Engineering (BTE), ist es das Ziel, biologisch und biomechanisch funktionsfähiges Knochengewebe herzustellen. Grundpfeiler dieser Technologie sind:

- Gerüste als Matrix, auch Scaffolds oder Leitschienen genannt
- Osteogene Zellen, z.B. Osteoblasten und deren Vorläuferstufen wie Osteoprogenitorzellen und Stammzellen
- Wachstums- und Differenzierungsfaktoren
- Strategien zur Vaskularisation von BTE-Konstrukten.

Für rekonstruktive Eingriffe im Kiefer-, Gesichts- und Schädelbereich kann es aber nicht nur das Ziel sein, funktionales Knochengewebe zu generieren, vielmehr muss ebenso die komplexe Morphologie im Kiefer-, Gesichts- und Schädelbereich wiederhergestellt werden, was sowohl für Funktion und Ästhetik von großer Bedeutung ist. An dieser Stelle bietet sich in ausgezeichneter Weise die Kombination von Verfahren des Tissue Engineering mit der CAD/CAM-Technologie an.

Ziel eines eigenen Tissue Engineering Projektes war es, eine Regeneration im Bereich ausgedehnter Kieferdefekte mit zellbesiedelten patientenspezifischen Implantaten zu erreichen. Das Projekt bestand aus 3 Teilbereichen:

- 1) die Etablierung einer geeigneter Scaffoldtechnologie mit CAD/CAM-Fertigung aus Tricalciumphosphat (TCP) und einem Polymer,
- 2) die Etablierung der Gewinnung und Isolation geeigneter osteogener Stammzellen aus dem Knochenmark oder Fettgewebe, deren Expansion und osteogene Differenzierung mit nachfolgender Besiedelung der Scaffolds und
- 3) die Testung des etablierten Ansatzes in einem Großtiermodell, im Speziellen an einem Critical-Size-Defect (CSD) im Unterkiefer von Minischweinen.

Für den ersten Schritt sollte eine geeignete Matrix, die Grundlage aller Tissue Engineering Ansätze, etabliert werden. Calciumphosphate wie Tricalciumphosphat (TCP) sind keramische Biomaterialien und werden bereits längere Zeit auf dem Gebiet der Knochenregeneration eingesetzt (Barrere et al. 2006). Diese können problemlos mittels Rapid Prototyping Verfahren CAD/CAM-gefertigt hergestellt werden (Khalyfa et al. 2007, Gbureck et al. 2008, Will et al. 2008, Suwanprateeb et

al. 2009, Warnke et al. 2010). Dabei ist es möglich eine komplexe Innenstruktur mit Verbindungskanälen, sogenannte „interconnective channels“, und einer hohen Porosität zwischen 50 % und 90 % herzustellen (Karageorgiou und Kaplan 2005, Butscher et al. 2011). Solch hochgradig poröse Leitschienen oder Scaffolds mit Kanalstrukturen gelten als wichtige Voraussetzung für eine ausreichende Nährstoffversorgung, den Austausch von Stoffwechselprodukten und die Anlagerung osteogener Zellen innerhalb des Scaffolds sowie für das Einsprossen vaskulärer Strukturen. TCP ist zudem biodegradierbar, osteokonduktiv und besitzt eine gute Biokompatibilität (Arnold et al. 2002). Allerdings ist TCP ein sprödes Biomaterial und weist nur eine mäßig hohe mechanische Stabilität auf. Aus Vorarbeiten war bekannt, dass die Infiltration von TCP-Gerüsten mit Biopolymeren zu einer Verbesserung der mechanischen Eigenschaften führen kann (Bendix 1998, Lam et al. 2002, Van de Valde und Kiekens 2002). Im Rahmen der Etablierung einer geeigneten Scaffoldtechnologie für weitere in vitro und in vivo Versuche sollte die CAD/CAM-Fertigung von porösen TCP-Scaffolds mit Kanalstrukturen und der Einfluss der Infiltration mit unterschiedlichen Polymeren auf die biologischen und mechanischen Eigenschaften getestet werden (Cornelsen et al. 2016).

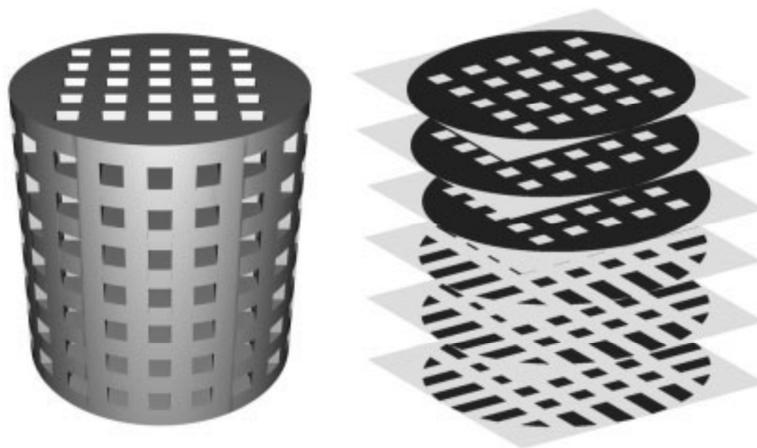


Abb. 13. Schichtweiser Aufbau der Scaffoldarchitektur (Tricalciumphosphat) durch 3D-Printing.

Mittels hochauflösender CAD/CAM-Fertigung wurden die TCP-Gerüste in einem additiven 3D-Printing-Verfahren Schicht für Schicht aufgebaut (Seitz et al. 2005, Cornelsen et al. 2016) und waren mit senkrecht zueinander und miteinander verbundenen Kanälen mit einem quadratischen Durchmesser von $463,6 \pm 25,3 \mu\text{m}$ (elektronenmikroskopische Bestimmung) versehen (Abb. 13 und 14, s.S. 67f).

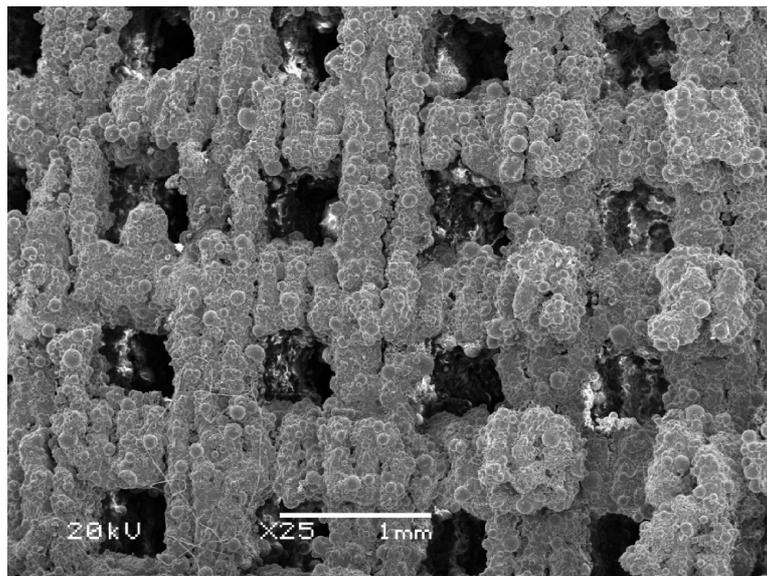


Abb. 14. REM Darstellung (25fache Vergrößerung) der Oberfläche eines mit Resomer® RG 503 H infiltrierten TCP-Gerüsts. Zu erkennen sind die Kanäle mit einem quadratischen Durchmesser von ca. $450 \mu\text{m}$ (Maßstabsbalken $1000 \mu\text{m}$).

Die Druckfestigkeit wurde mittels eines uniaxialen Testsystems (Fa. Zwick, Ulm, Deutschland) getestet. Nicht infiltrierte TCP-Scaffolds wiesen eine Druckfestigkeit von $1,92 \pm 0,38 \text{ MPa}$ auf. Die TCP-Scaffolds wurden zusätzlich mit folgenden Biopolymeren infiltriert: Poly(L-lactide-co-glycolide) (Resomer® LG 824 S), Poly(L-lactide-co-D,L-lactide) (Resomer® LR 706 S), Poly(D,L-lactide-co-glycolide) (Resomer® RG 503 H) sowie Polyhydroxybutyrate, PHB. Die mittels Verdrängung von Flüssigkeit bestimmte Makroporosität (Archimedisches Prinzip) der mit Resomer® RG 503 H infiltrierten TCP-Gerüste lag bei $70,12 \pm 0,80 \%$ (5 %

Polymerlösung) bzw. $74,21 \pm 0,81$ % (2,5 % Polymerlösung). Es zeigte sich eine deutliche Steigerung der Druckfestigkeit der Polymer-infiltrierten Scaffolds im Vergleich zu alleinigen TCP-Scaffolds: $2,38 \pm 0,34$ MPa (Resomer® LG 824 S), $3,41 \pm 0,71$ MPa (PHB), $4,49 \pm 0,69$ MPa (Resomer® RG 503 H) und $7,36 \pm 0,57$ MPa (Resomer® LR 706 S). Während die reinen TCP-Gerüste während extensiver mechanischer Belastung in viele Teile zerbröckelten blieben die infiltrierten Scaffolds intakt.

Zur Testung der Biokompatibilität wurden die unterschiedlichen Gerüste mit einer Osteoblast-like-Zelllinie (MC3T3) mit 3000 Zellen über 3 Tage besiedelt und das Zellüberleben mittels Live-dead-assay ausgewertet. Zu erkennen war insgesamt ein gutes Zellüberleben, insbesondere bei TCP-PHB- und TCP-RG 503H-Scaffolds mit ca. 95% (Abb. 15).

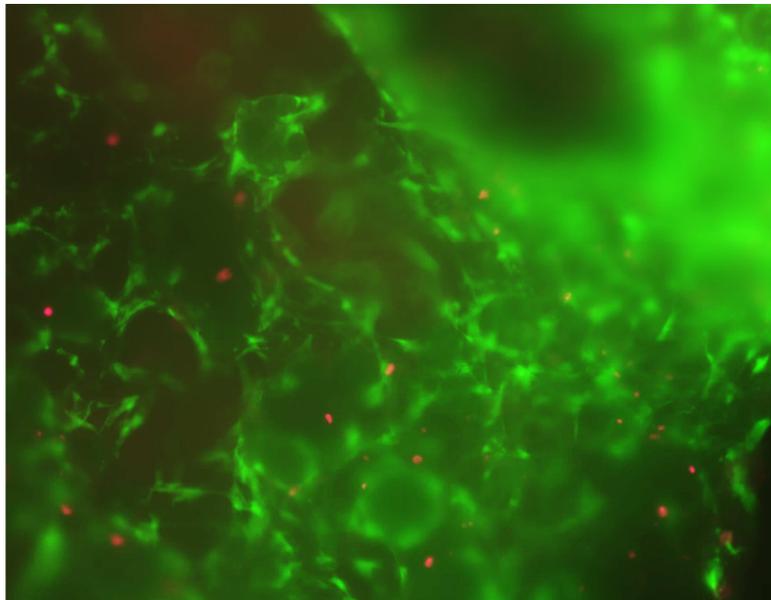


Abb. 15. Live-dead-assay. Fluoreszenz-mikroskopische Darstellung des Zellüberlebens auf einem mit Resomer® RG 503 H infiltrierten TCP-Gerüst. Grüne Zellen entsprechen vitalen Zellen, rote Zellen entsprechen avitalen Zellen.

Es ließ sich zusammenfassen, dass eine Polymerinfiltration von TCP-Gerüsten dessen mechanische Eigenschaften deutlich verbessert. Die entstehenden TCP-Polymer-Kompositgerüste weisen eine gute Biokompatibilität auf. Alles in allen stellten TCP-Gerüste, die mit Resomer® RG 503 H bzw. PHB infiltriert waren die aussichtsreichsten Scaffolds für die weiteren Abschnitte des gesamten TE-Projektes dar. Der oben genannte weiterführende in vitro Abschnitt (Teil 2) sowie der in vivo Abschnitt (Teil 3) des TE-Projektes sind großteils abgeschlossen und finden sich in Vorbereitung zur Publikation.

Parallel zu dem eben vorgestellten in vitro und in vivo TE-Projekt entwickelte unsere Arbeitsgruppe ein Konzept zum Einsatz des Knochen Tissue Engineering als Alternative zur Kieferspaltosteoplastik (Berger et al. 2015), einer häufig indizierten sekundären Prozedur bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (Rychlik et al. 2012). Aktuell ist nach wie vor die autologe Knochen transplantation, beispielsweise aus dem Bereich des Beckenkamms, der Goldstandard für die Kieferspaltosteoplastik (Rychlik und Wojcicki 2012). Um eine Entnahmemorbidity zu vermeiden wären Alternativen wie die Förderung der Knochenregeneration durch Verfahren des Tissue Engineering wünschenswert (Eufinger und Leppanen 2000). Somit war es das Ziel unserer Arbeitsgruppe einem möglichen TE-Ansatz durch in vitro Voruntersuchungen den Weg zu ebnen.

Zunächst wurden fünf bereits ohnehin existierende und repräsentative DVT-Aufnahmen von Kieferspaltdefekten ausgewählt. CAD/CAM-basiert wurden dann, entsprechend der Geometrie des Defektes mit dem Biopolymer PHB infiltrierte TCP-Scaffolds hergestellt. Dies ließ sich ohne größere Probleme umsetzen, die physikalischen Gerüste waren bezüglich Form und Größe nahezu identisch zu den

virtuellen Vorlagen. Die Scaffolds konnten mit über 90 % der applizierten Stammzellen (hMSCs) besiedelt werden. Anschließend wurden die Scaffolds mit humanen mesenchymalen Stammzellen (human mesenchymal stem cells, hMSCs) besiedelt, wobei pro cm³ Scaffoldvolumen ca. 110.000 Zellen aufgebracht und unter statischen Bedingungen kultiviert wurden. Zellüberleben und Proliferationsrate wurden im zeitlichen Verlauf am 1., 7., 14. und 21. Tag nach der Besiedelung bestimmt. Das Zellüberleben wurde mittels Live-dead-assay gemessen, die Proliferationsrate mittels WST-Test. Über einen Zeitraum von 21 Tagen nahm die Anzahl der vitalen Zellen um einen Faktor größer 10 zu ($p < 0.01$). Die Anzahl avitaler Zellen erhöhte sich auch über die Zeit, blieb im Vergleich zu den lebenden Zellen jedoch konstant niedrig. Bezüglich der Zellproliferation ergab sich über einen Zeitraum von 21 Tagen ein Anstieg etwa um den Faktor 8 ($p < 0.01$). Bei der REM-Untersuchung der besiedelten Scaffolds zeigte sich eine gleichmäßig dichte und mehrschichtige Verteilung der hMSCs auf den Scaffolds. Zudem erfolgte die Bestimmung der osteogenen Differenzierungskapazität auf den Scaffolds. Mittels ALP activity assay wurde die osteogene Differenzierung am 1. und am 21. Tag nach der Besiedlung gemessen. Zudem erfolgte der Vergleich mit einer entsprechenden Kontrolle ohne Differenzierungsmedium. Hier zeigte sich am 1. Tag kein statistisch signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe. Nach 21 Tagen stieg die ALP Aktivität jedoch etwa um den Faktor 5 an und unterschied sich signifikant von der Kontrollgruppe ($p < 0.01$). Letztlich konnte die prinzipielle Eignung eines Tissue Engineering Ansatzes zur Regeneration des nicht knöchern konsolidierten Kieferspaltes demonstriert werden und somit eine mögliche Alternative zur konventionellen Kieferspaltosteoplastik, mit Übertragung von autologem Knochenmaterial z.B. vom Beckenkamm, aufgezeigt werden.

3. Zusammenfassung und Ausblick

Computergestützte Verfahren haben in der Zahnmedizin und Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie in den letzten Jahren einen großen Aufschwung erlebt. Im Rahmen des vorliegenden Habilitationsprojektes wurden spezielle Fragestellungen computergestützter Verfahren in der restaurativen Zahnmedizin, in der Bildgebung des Kiefer- und Gesichtsbereichs sowie in der computergestützten MKG-Chirurgie wissenschaftlich bearbeitet. Eine weitere Etablierung computerassistierter Verfahren für diagnostische und therapeutische Zwecke in der MKG-Chirurgie ist im Umfeld der fortschreitenden Digitalisierung in allen Lebensbereichen absehbar.

Hinsichtlich der Bildgebung könnte es zu einem steigenden Stellenwert der MRT in Zahnmedizin und MKG-Chirurgie kommen. Hier sind Fortschritte insbesondere bei der Darstellung peripherer Nerven im MKG-Bereich sowie bei der Detektion von Knochenveränderungen denkbar.

Tissue Engineering des Knochens ist komplex und hat multiple Einflussfaktoren. Bisher konnte noch kein Konzept reproduzierbar die Wiederherstellung großdimensionierter knöcherner Kiefer- und Gesichtsschädelbereiche unter klinischen Bedingungen gewährleisten. In Zukunft sind hierfür weitere Fortschritte durch die geeignete Kombinationen von Stammzellen und Wachstums- bzw. Differenzierungsfaktoren wie BMPs (bone morphogenic proteins) oder VEGF (vascular endothelial growth factor), durch verbesserte Vaskularisierungsstrategien von Scaffolds sowie durch verbesserte Scaffoldmaterialien und eine optimierte Gerüstinnenarchitektur zu erwarten.

Nach den bisher überwiegend positiven Erfahrungen bei der computergestützten Planung und Operationsumsetzung von Rekonstruktionen im Gesichtsschädelbereich ist es an der Zeit, mögliche Fehlerquellen und Schwachstellen kritisch

herauszuarbeiten. Zudem sollten randomisierte prospektive und multizentrische Studien neben den postulierten Vorteilen wie Präzision und verkürzte OP-Zeiten auch Aspekte der Lebensqualität zu evaluieren. Darüber hinaus könnten in naher Zukunft neben weiteren Verbesserungen bei der intraoperativen Navigation erste Machbarkeitsstudien im Bereich der Augmented Reality sowie der Robotik folgen.

4. Verzeichnis der Publikationen zum Habilitationsthema

Probst M, Richter V, Ganter C, Weitz J, Troeltzsch M, Kirschke JS, Cornelius CP, Zimmer C, **Probst FA**.

Magnetic resonance imaging of the inferior alveolar nerve with special regard to metal artifact reduction.

J Craniomaxillofac Surg. 2017 Apr;45(4):558-569. [IF 2016: 1.583]

Cornelsen M, **Probst FA**, Schwarz, C, Burian, E, Troeltzsch M, Otto S, Schieker M, Seitz H.

Mechanical and Biological Effects of Infiltration with Biopolymers on 3D printed Tricalcium Phosphate Scaffolds.

Dental Materials Journal. 2016. Accepted. [IF 2016: 1.073]

Probst FA, Metzger M, Ehrenfeld M, Cornelius C-P.

CAD/CAM procedures facilitate the lingual application of mandible reconstruction plates.

Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2016 Sep;74(9):1879-95. [IF 2016: 1.916]

Cornelius CP, Giessler GA, Wilde F, Metzger MC, Mast G, **Probst FA**.

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. 2016 Mar;44(3):229-41. [IF 2016: 1.583]

Wilde F, Hanken H, **Probst F**, Schramm A, Heiland M, Cornelius CP.

Multicenter study on the use of patient-specific CAD/CAM reconstruction plates for mandibular reconstruction.

Int J Comput Assist Radiol Surg. 2015 Dec;10(12):2035-51. [IF 2015: 1.827]

Troeltzsch M, Pache C, Troeltzsch M, Kaeppler G, Ehrenfeld M, Otto S, **Probst F**.

Etiology and clinical characteristics of symptomatic unilateral maxillary sinusitis: A review of 174 cases.

J Craniomaxillofac Surg. 2015 Oct;43(8):1522-9. [IF 2015: 1.592]

Berger M, **Probst F**, Schwartz C, Cornelsen M, Seitz H, Ehrenfeld M, Otto S.

A concept for scaffold-based tissue engineering in alveolar cleft osteoplasty.

J Craniomaxillofac Surg. 2015 Jul;43(6):830-6. [IF 2015: 1.592]

Cornelius CP, Smolka W, Giessler GA, Wilde F, **Probst FA**.

Patient-specific reconstruction plates are the missing link in computer-assisted mandibular reconstruction: A showcase for technical description.

J Craniomaxillofac Surg. 2015 Jun;43(5):624-9. [IF 2015: 1.592]

Probst FA, Probst M, Pautke Ch, Kaltsi E, Otto S, Schiel S, Troeltzsch M, Ehrenfeld M, Cornelius CP, Müller-Lisse UG.

Magnetic resonance imaging: a useful tool to distinguish between keratocystic odontogenic tumours and odontogenic cysts.

Br J Oral Maxillofac Surg. 2015 Mar;53(3):217-22. [IF 2015: 1.237]

Probst FA, Probst M, Maistrelli IZ, Otto S, Troeltzsch M.

Imaging characteristics of a Stafne bone cavity--panoramic radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging.

Oral Maxillofac Surg. 2014 Sep;18(3):351-3.

Probst FA, Otto S, Sachse R, Cornelius CP.

Minimally-invasive catheter drainage of submandibular abscesses.

Br J Oral Maxillofac Surg. 2013 Oct;51(7):e199-200. [IF 2013: 1.133]

Schiel S, Otto S, Pautke C, Cornelius CP, **Probst FA**.

Simplified transoral load-bearing osteosynthesis with preformed mandible reconstruction plates.

Craniomaxillofac Trauma Reconstr. 2013 Sep;6(3):211-4.

Schiel S, Mayer P, Ehrenfeld M, **Probst FA**.

Transoral approach for sublingual-plunging ranula.

HNO. 2013 Jul;61(7):669-72. [IF 2013: 0.538]

Probst FA, Litzemberger AP, Richter MJ, Mehl AC.

Similarity measure for quality control of dental CAD/CAM-applications.

Comput Biol Med. 2012a Nov;42(11):1086-90. [IF 2012: 1.162]

Probst FA, Mast G, Ermer M, Gutwald R, Schmelzeisen R, Pautke C, Otto S, Schiel S, Ehrenfeld M, Cornelius CP, Metzger MC.

MatrixMANDIBLE preformed reconstruction plates--a two-year two-institution experience in 71 patients.

J Oral Maxillofac Surg. 2012b Nov;70(11):e657-66. [IF 2012: 1.333]

Litzenburger AP, Hickel R, Richter MJ, Mehl AC, **Probst FA**.

Fully automatic CAD design of the occlusal morphology of partial crowns compared to dental technicians' design.

Clin Oral Investig. 2013 Mar;17(2):491-6. [IF 2013: 2.285]

Probst FA, Hutmacher DW, Müller DF, Machens HG, Schantz JT.

Calvarial reconstruction by customized bioactive implant.

Handchir Mikrochir Plast Chir. 2010 Dec;42(6):369-73. [IF 2010: 0.488]

Probst FA, Mehl A.

CAD reconstruction using contralateral mirrored anterior teeth: a 3-dimensional metric and visual evaluation.

Int J Prosthodont. 2008 Nov-Dec;21(6):521-3. [IF 2008: 1.374]

5. Literaturverzeichnis

Al-Saleh, M.A., Alsufyani, N.A., Saltaji, H., Jaremko, J.L., Major, P.W. MRI and CBCT image registration of temporomandibular joint: a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 45 (2016) 30

Alonso del Hoyo, J., Fernandez Sanroman, J., Rubio Bueno, P., Diaz Gonzalez, F.J., Gil-Diez Usandizaga, J.L., Monje Gil, F., Naval Gias, L., Costas Lopez, A., Monzon Cardozo, R. Primary mandibular reconstruction with bridging plates. *J Craniomaxillofac Surg* 22 (1994) 43-48

Alonso-Rodriguez, E., Cebrian, J.L., Nieto, M.J., Del Castillo, J.L., Hernandez-Godoy, J., Burgueno, M. Polyetheretherketone custom-made implants for craniofacial defects: Report of 14 cases and review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg* 43 (2015) 1232-1238

Alwazzan, K.A. Variation in mesiodistal crown width and amount of tooth exposure between right and left maxillary anterior teeth. *Egypt Dent J* 41 (1995) 1283-1286

Arce, K., Assael, L.A., Weissman, J.L., Markiewicz, M.R. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 67 (2009) 75-84

Arden, R.L., Rachel, J.D., Marks, S.C., Dang, K. Volume-length impact of lateral jaw resections on complication rates. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125 (1999) 68-72

Arnold, U., Lindenhayn, K., Perka, C. In vitro-cultivation of human periosteum derived cells in bioresorbable polymer-TCP-composites. *Biomaterials* 23 (2002) 2303-2310

Attye, A., Tropres, I., Rouchy, R.C., Righini, C., Espinoza, S., Kastler, A., Krainik, A. Diffusion MRI: literature review in salivary gland tumors. *Oral Dis* (2016)

Ayoub, N., Ghassemi, A., Rana, M., Gerressen, M., Riediger, D., Holzle, F., Modabber, A. Evaluation of computer-assisted mandibular reconstruction with vascularized iliac crest bone graft compared to conventional surgery: a randomized prospective clinical trial. *Trials* 15 (2014) 114

Barak, S., Katz, J., Mintz, S. Anterior lingual mandibular salivary gland defect--a dilemma in diagnosis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 31 (1993) 318-320

Barrere, F., van Blitterswijk, C.A., de Groot, K. Bone regeneration: molecular and cellular interactions with calcium phosphate ceramics. *Int J Nanomedicine* 1 (2006) 317-332

Bartling, R., Freeman, K., Kraut, R.A. The incidence of altered sensation of the mental nerve after mandibular implant placement. *J Oral Maxillofac Surg* 57 (1999) 1408-1412

Bendix, D. Chemical synthesis of polylactide and its copolymers for medical applications. *Polym Degrad Stabil* 59 (1998) 128-135

Berger, M., Probst, F., Schwartz, C., Cornelsen, M., Seitz, H., Ehrenfeld, M., Otto, S. A concept for scaffold-based tissue engineering in alveolar cleft osteoplasty. *J Craniomaxillofac Surg* 43 (2015) 830-836

Bianchi, S.D., Scoletta, M., Cassione, F.B., Migliaretti, G., Mozzati, M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 104 (2007) 249-258

Bisdas, S., Chambron Pinho, N., Smolarz, A., Sader, R., Vogl, T.J., Mack, M.G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clin Radiol* 63 (2008) 71-77

Bornstein, M.M., Wiest, R., Balsiger, R., Reichart, P.A. Anterior Stafne's bone cavity mimicking a periapical lesion of endodontic origin: report of two cases. *J Endod* 35 (2009) 1598-1602

Bovenschulte, H., Schluter-Brust, K., Liebig, T., Erdmann, E., Eysel, P., Zobel, C. MRI in patients with pacemakers: overview and procedural management. *Dtsch Arztebl Int* 109 (2012) 270-275

Brunzel, S., Kern, M., Freitag, S., Wolfart, S. Aesthetic effect of minor changes in incisor angulation: an internet evaluation. *J Oral Rehabil* 33 (2006) 430-435

Butscher, A., Bohner, M., Hofmann, S., Gauckler, L., Muller, R. Structural and material approaches to bone tissue engineering in powder-based three-dimensional printing. *Acta Biomater* 7 (2011) 907-920

Campos, P.S., Panella, J., Crusoe-Rebello, I.M., Azevedo, R.A., Pena, N., Cunha, T. Mandibular ramus-related Stafne's bone cavity. *Dentomaxillofac Radiol* 33 (2004) 63-66

Caranci, F., Briganti, F., La Porta, M., Antinolfi, G., Cesarano, E., Fonio, P., Brunese, L., Coppolino, F. Magnetic resonance imaging in brachial plexus injury. *Musculoskelet Surg* 97 Suppl 2 (2013) S181-190

Cassetta, M., Pranno, N., Barchetti, F., Sorrentino, V., Lo Mele, L. 3.0 Tesla MRI in the early evaluation of inferior alveolar nerve neurological complications after mandibular third molar extraction: a prospective study. *Dentomaxillofac Radiol* 43 (2014a) 20140152

Cassetta, M., Pranno, N., Di Carlo, S., Sorrentino, V., Stagnitti, A., Pompa, G. The use of high resolution magnetic resonance on 3.0-T system in solid/multicystic ameloblastoma surgical planning. Case report. *Ann Ital Chir* 85 (2014b) 219-224

Cassetta, M., Pranno, N., Pompa, V., Barchetti, F., Pompa, G. High resolution 3-T MR imaging in the evaluation of the trigeminal nerve course. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 18 (2014c) 257-264

Chang, E.I., Jenkins, M.P., Patel, S.A., Topham, N.S. Long-Term Operative Outcomes of Preoperative Computed Tomography-Guided Virtual Surgical Planning for Osteocutaneous Free Flap Mandible Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 137 (2016) 619-623

Chiandussi, S., Biasotto, M., Dore, F., Cavalli, F., Cova, M.A., Di Lenarda, R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol* 35 (2006) 236-243

Ciocca, L., Marchetti, C., Mazzoni, S., Baldissara, P., Gatto, M.R., Cipriani, R., Scotti, R., Tarsitano, A. Accuracy of fibular sectioning and insertion into a rapid-prototyped bone plate, for mandibular reconstruction using CAD-CAM technology. *J Craniomaxillofac Surg* 43 (2015) 28-33

Colletti, G., Valassina, D., Bertossi, D., Melchiorre, F., Vercellio, G., Brusati, R. Contemporary management of vascular malformations. *J Oral Maxillofac Surg* 72 (2014) 510-528

Cordeiro, P.G. und Hidalgo, D.A. Soft tissue coverage of mandibular reconstruction plates. *Head Neck* 16 (1994) 112-115

Cornelius, C.P., Giessler, G.A., Wilde, F., Metzger, M.C., Mast, G., Probst, F.A. 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* (2015a)

Cornelius, C.P., Smolka, W., Giessler, G.A., Wilde, F., Probst, F.A. Patient-specific reconstruction plates are the missing link in computer-assisted mandibular reconstruction: A showcase for technical description. *J Craniomaxillofac Surg* 43 (2015b) 624-629

Cornell, C.N. und Lane, J.M. Current understanding of osteoconduction in bone regeneration. *Clin Orthop Relat Res* (1998) S267-273

Cornelsen, M., Probst, F.A., Schwarz, C., Burian, E., Troeltzsch, M., Otto, S., Schieker, M., Seitz, H. Mechanical and Biological Effects of Infiltration with Biopolymers on 3D printed Tricalciumphosphate Scaffolds *Dent Mater J* (2016)

Damien, C.J. und Parsons, J.R. Bone graft and bone graft substitutes: a review of current technology and applications. *J Appl Biomater* 2 (1991) 187-208

Dammann, F., Bootz, F., Cohnen, M., Hassfeld, S., Tatagiba, M., Kosling, S. Diagnostic imaging modalities in head and neck disease. *Dtsch Arztebl Int* 111 (2014) 417-423

de Avila, E.D., de Molon, R.S., Massucato, E.M., Hochuli-Vieira, E. Relationship between the prevalence of the dentigerous cyst and the odontogenic keratocyst tumor and the current etiologic hypothesis. *J Craniofac Surg* 20 (2009) 2036-2040

de Oliveira-Santos, C., Souza, P.H., de Azambuja Berti-Couto, S., Stinkens, L., Moyaert, K., Rubira-Bullen, I.R., Jacobs, R. Assessment of variations of the mandibular canal through cone beam computed tomography. *Clin Oral Investig* 16 (2012) 387-393

Dunfee, B.L., Sakai, O., Pistey, R., Gohel, A. Radiologic and pathologic characteristics of benign and malignant lesions of the mandible. *Radiographics* 26 (2006) 1751-1768

Eufinger, H. und Leppanen, H. Iliac crest donor site morbidity following open and closed methods of bone harvest for alveolar cleft osteoplasty. *J Craniomaxillofac Surg* 28 (2000) 31-38

Flynn, T.R., Shanti, R.M., Levi, M.H., Adamo, A.K., Kraut, R.A., Trieger, N. Severe odontogenic infections, part 1: prospective report. *J Oral Maxillofac Surg* 64 (2006) 1093-1103

Freling, N., Roele, E., Schaefer-Prokop, C., Fokkens, W. Prediction of deep neck abscesses by contrast-enhanced computerized tomography in 76 clinically suspect consecutive patients. *Laryngoscope* 119 (2009) 1745-1752

Friedrich, B., Wostrack, M., Ringel, F., Ryang, Y.M., Forschler, A., Waldt, S., Zimmer, C., Nittka, M., Preibisch, C. Novel Metal Artifact Reduction Techniques with Use of Slice-Encoding Metal Artifact Correction and View-Angle Tilting MR Imaging for Improved Visualization of Brain Tissue near Intracranial Aneurysm Clips. *Clin Neuroradiol* 26 (2016) 31-37

Fujita, M., Matsuzaki, H., Yanagi, Y., Hara, M., Katase, N., Hisatomi, M., Unetsubo, T., Konouchi, H., Nagatsuka, H., Asami, J.I. Diagnostic value of MRI for odontogenic tumours. *Dentomaxillofac Radiol* 42 (2013) 20120265

Gander, T., Essig, H., Metzler, P., Lindhorst, D., Dubois, L., Rucker, M., Schumann, P. Patient specific implants (PSI) in reconstruction of orbital floor and wall fractures. *J Craniomaxillofac Surg* 43 (2015) 126-130

Gbureck, U., Holzel, T., Biermann, I., Barralet, J.E., Grover, L.M. Preparation of tricalcium phosphate/calcium pyrophosphate structures via rapid prototyping. *J Mater Sci Mater Med* 19 (2008) 1559-1563

Gellrich, N.C., Suarez-Cunqueiro, M.M., Otero-Cepeda, X.L., Schon, R., Schmelzeisen, R., Gutwald, R. Comparative study of locking plates in mandibular reconstruction after ablative tumor surgery: THORP versus UniLOCK system. *J Oral Maxillofac Surg* 62 (2004) 186-193

Gerbino, G., Zavatiero, E., Zenga, F., Bianchi, F.A., Garzino-Demo, P., Berrone, S. Primary and secondary reconstruction of complex craniofacial defects using polyetheretherketone custom-made implants. *J Craniomaxillofac Surg* 43 (2015) 1356-1363

Goh, B.T., Lee, S., Tideman, H., Stoelinga, P.J. Mandibular reconstruction in adults: a review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 37 (2008) 597-605

Guevara-Rojas, G., Figl, M., Schicho, K., Seemann, R., Traxler, H., Vacariu, A., Carbon, C.C., Ewers, R., Watzinger, F. Patient-specific polyetheretherketone facial

implants in a computer-aided planning workflow. *J Oral Maxillofac Surg* 72 (2014) 1801-1812

Gupta, A., Subhas, N., Primak, A.N., Nittka, M., Liu, K. Metal artifact reduction: standard and advanced magnetic resonance and computed tomography techniques. *Radiol Clin North Am* 53 (2015) 531-547

Hillerup, S., Jensen, R.H., Ersboll, B.K. Trigeminal nerve injury associated with injection of local anesthetics: needle lesion or neurotoxicity? *J Am Dent Assoc* 142 (2011) 531-539

Hisatomi, M., Asaumi, J., Konouchi, H., Shigehara, H., Yanagi, Y., Kishi, K. MR imaging of epithelial cysts of the oral and maxillofacial region. *Eur J Radiol* 48 (2003) 178-182

Hutchinson, M., O'Ryan, F., Chavez, V., Lathon, P.V., Sanchez, G., Hatcher, D.C., Indresano, A.T., Lo, J.C. Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 68 (2010) 2232-2240

Hutmacher, D.W., Schantz, T., Zein, I., Ng, K.W., Teoh, S.H., Tan, K.C. Mechanical properties and cell cultural response of polycaprolactone scaffolds designed and fabricated via fused deposition modeling. *J Biomed Mater Res* 55 (2001) 203-216

Jonkergouw, J., van de Vijfeijken, S.E., Nout, E., Theys, T., Van de Castele, E., Folkersma, H., Depauw, P.R., Becking, A.G. Outcome in patient-specific PEEK cranioplasty: A two-center cohort study of 40 implants. *J Craniomaxillofac Surg* 44 (2016) 1266-1272

Judith, N., Ulrike, E., Siegmund, R., Matthias, N., Jurgen, H. Current concepts in diagnosis and treatment of venous malformations. *J Craniomaxillofac Surg* 42 (2014) 1300-1304

Jungmann, P.M., Ganter, C., Schaeffeler, C.J., Bauer, J.S., Baum, T., Meier, R., Nittka, M., Pohlig, F., Rechl, H., von Eisenhart-Rothe, R., Rummeny, E.J., Woertler, K. View-Angle Tilting and Slice-Encoding Metal Artifact Correction for Artifact Reduction in MRI: Experimental Sequence Optimization for Orthopaedic Tumor Endoprostheses and Clinical Application. *PLoS One* 10 (2015) e0124922

Kaczmarzyk, T., Mojsa, I., Stypulkowska, J. A systematic review of the recurrence rate for keratocystic odontogenic tumour in relation to treatment modalities. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41 (2012) 756-767

Kaneda, T., Minami, M., Ozawa, K., Akimoto, Y., Utsunomiya, T., Yamamoto, H., Suzuki, H., Sasaki, Y. Magnetic resonance imaging of osteomyelitis in the mandible. Comparative study with other radiologic modalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 79 (1995) 634-640

Karageorgiou, V. und Kaplan, D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials* 26 (2005) 5474-5491

Katakura, A., Shibahara, T., Noma, H., Yoshinari, M. Material analysis of AO plate fracture cases. *J Oral Maxillofac Surg* 62 (2004) 348-352

Khalyfa, A., Vogt, S., Weisser, J., Grimm, G., Rechtenbach, A., Meyer, W., Schnabelrauch, M. Development of a new calcium phosphate powder-binder system for the 3D printing of patient specific implants. *J Mater Sci Mater Med* 18 (2007) 909-916

Khosla, S., Burr, D., Cauley, J., Dempster, D.W., Ebeling, P.R., Felsenberg, D., Gagel, R.F., Gilsanz, V., Guise, T., Koka, S., McCauley, L.K., McGowan, J., McKee, M.D., Mohla, S., Pendrys, D.G., Raisz, L.G., Ruggiero, S.L., Shafer, D.M., Shum, L., Silverman, S.L., Van Poznak, C.H., Watts, N., Woo, S.B., Shane, E., American Society for, B., Mineral, R. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 22 (2007) 1479-1491

Klotch, D.W., Gal, T.J., Gal, R.L. Assessment of plate use for mandibular reconstruction: has changing technology made a difference? *Otolaryngol Head Neck Surg* 121 (1999) 388-392

Konouchi, H., Asami, J., Yanagi, Y., Hisatomi, M., Kawai, N., Matsuzaki, H., Kishi, K. Usefulness of contrast enhanced-MRI in the diagnosis of unicystic ameloblastoma. *Oral Oncol* 42 (2006) 481-486

Kopp, S., Ihde, S., Bienengraber, V. Differential diagnosis of stafne idiopathic bone cyst with Digital Volume Tomography (DVT). *J Maxillofac Oral Surg* 9 (2010) 80-81

Krasny, A., Krasny, N., Prescher, A. Anatomic variations of neural canal structures of the mandible observed by 3-tesla magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 36 (2012) 150-153

Kyriakidou, E., Howe, T., Veale, B., Atkins, S. Sublingual dermoid cysts: case report and review of the literature. *J Laryngol Otol* 129 (2015) 1036-1039

Lam, C.X.F., Mo, X.M., Teoh, S.H., Hutmacher, D.W. Scaffold development using 3D printing with a starch-based polymer. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 20 (2002) 49-56

Lane, J.M., Tomin, E., Bostrom, M.P. Biosynthetic bone grafting. *Clin Orthop Relat Res* (1999) S107-117

Laurencin, C., Khan, Y., El-Amin, S.F. Bone graft substitutes. *Expert Rev Med Devices* 3 (2006) 49-57

Lee, K., Kaneda, T., Mori, S., Minami, M., Motohashi, J., Yamashiro, M. Magnetic resonance imaging of normal and osteomyelitis in the mandible: assessment of short inversion time inversion recovery sequence. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 96 (2003) 499-507

Lethaus, B., Poort, L., Bockmann, R., Smeets, R., Tolba, R., Kessler, P. Additive manufacturing for microvascular reconstruction of the mandible in 20 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 40 (2012) 43-46

Litzenburger, A.P., Hickel, R., Richter, M.J., Mehl, A.C., Probst, F.A. Fully automatic CAD design of the occlusal morphology of partial crowns compared to dental technicians' design. *Clin Oral Investig* 17 (2013) 491-496

Loba, P., Kozakiewicz, M., Elgalal, M., Stefanczyk, L., Broniarczyk-Loba, A., Omulecki, W. The use of modern imaging techniques in the diagnosis and treatment planning of patients with orbital floor fractures. *Med Sci Monit* 17 (2011) CS94-98

Lopez, R., Dekeister, C., Sleiman, Z., Paoli, J.R. Mandibular reconstruction using the titanium functionally dynamic bridging plate system: A retrospective study of 34 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 62 (2004) 421-426

Maillet, M., Bowles, W.R., McClanahan, S.L., John, M.T., Ahmad, M. Cone-beam computed tomography evaluation of maxillary sinusitis. *J Endod* 37 (2011) 753-757

Martola, M., Lindqvist, C., Hanninen, H., Al-Sukhun, J. Fracture of titanium plates used for mandibular reconstruction following ablative tumor surgery. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 80 (2007) 345-352

Mast, G., Otto, S., Mucke, T., Schreyer, C., Bissinger, O., Kolk, A., Wolff, K.D., Ehrenfeld, M., Sturzenbaum, S.R., Pautke, C. Incidence of maxillary sinusitis and oro-antral fistulae in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 40 (2012) 568-571

Mavroskoufis, F. und Ritchie, G.M. Variation in size and form between left and right maxillary central incisor teeth. *J Prosthet Dent* 43 (1980) 254-257

Mazzoni, S., Bianchi, A., Schiariti, G., Badiali, G., Marchetti, C. Computer-aided design and computer-aided manufacturing cutting guides and customized titanium plates are useful in upper maxilla waferless repositioning. *J Oral Maxillofac Surg* 73 (2015) 701-707

Mehl, A., Blanz, V., Hickel, R. Biogeneric tooth: a new mathematical representation for tooth morphology in lower first molars. *Eur J Oral Sci* 113 (2005a) 333-340

Mehl, A., Blanz, V., Hickel, R. A new mathematical process for the calculation of average forms of teeth. *J Prosthet Dent* 94 (2005b) 561-566

Mehl, A., Gloger, W., Kunzelmann, K.H., Hickel, R. A new optical 3-D device for the detection of wear. *J Dent Res* 76 (1997) 1799-1807

Metzger, M.C., Vogel, M., Hohlweg-Majert, B., Mast, H., Fan, X., Rudell, A., Schlager, S. Anatomical shape analysis of the mandible in Caucasian and Chinese for the production of preformed mandible reconstruction plates. *J Craniomaxillofac Surg* 39 (2011) 393-400

Minami, M., Kaneda, T., Ozawa, K., Yamamoto, H., Itai, Y., Ozawa, M., Yoshikawa, K., Sasaki, Y. Cystic lesions of the maxillomandibular region: MR imaging distinction of odontogenic keratocysts and ameloblastomas from other cysts. *AJR Am J Roentgenol* 166 (1996) 943-949

Modabber, A., Ayoub, N., Mohlhenrich, S.C., Goloborodko, E., Sonmez, T.T., Ghassemi, M., Loberg, C., Lethaus, B., Ghassemi, A., Holzle, F. The accuracy of computer-assisted primary mandibular reconstruction with vascularized bone flaps: iliac crest bone flap versus osteomyocutaneous fibula flap. *Med Devices (Auckl)* 7 (2014) 211-217

Morag, Y., Morag-Hezroni, M., Jamadar, D.A., Ward, B.B., Jacobson, J.A., Zwetchkenbaum, S.R., Helman, J. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a pictorial review. *Radiographics* 29 (2009) 1971-1984

Morton, R.P., Ahmad, Z., Jain, P. Plunging ranula: congenital or acquired? *Otolaryngol Head Neck Surg* 142 (2010) 104-107

Nicholson, R.E., Schuller, D.E., Forrest, L.A., Mountain, R.E., Ali, T., Young, D. Factors involved in long- and short-term mandibular plate exposure. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123 (1997) 217-222

Ohana, M., Moser, T., Moussaoui, A., Kremer, S., Carlier, R.Y., Liverneaux, P., Dietemann, J.L. Current and future imaging of the peripheral nervous system. *Diagn Interv Imaging* 95 (2014) 17-26

Okay, D.J., Buchbinder, D., Urken, M., Jacobson, A., Lazarus, C., Persky, M. Computer-assisted implant rehabilitation of maxillomandibular defects reconstructed with vascularized bone free flaps. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 139 (2013) 371-381

Petscavage-Thomas, J.M. und Walker, E.A. Unlocking the jaw: advanced imaging of the temporomandibular joint. *AJR Am J Roentgenol* 203 (2014) 1047-1058

Phal, P.M., Myall, R.W., Assael, L.A., Weissman, J.L. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *AJNR Am J Neuroradiol* 28 (2007) 1139-1145

Pogrel, M.A. Damage to the inferior alveolar nerve as the result of root canal therapy. *J Am Dent Assoc* 138 (2007) 65-69

Popovic, K.S. und Kocar, M. Imaging findings in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Radiol Oncol* 44 (2010) 215-219

Prechtel, C., Stockmann, P., Neukam, F.W., Schlegel, K.A. Enlargement of a Stafne cyst as an indication for surgical treatment - a case report. *J Craniomaxillofac Surg* 41 (2013) 270-273

Probst, F.A., Hutmacher, D.W., Muller, D.F., Machens, H.G., Schantz, J.T. [Calvarial reconstruction by customized bioactive implant]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 42 (2010) 369-373

Probst, F.A., Litzemberger, A.P., Richter, M.J., Mehl, A.C. Similarity measure for quality control of dental CAD/CAM-applications. *Comput Biol Med* 42 (2012a) 1086-1090

Probst, F.A., Mast, G., Ermer, M., Gutwald, R., Schmelzeisen, R., Pautke, C., Otto, S., Schiel, S., Ehrenfeld, M., Cornelius, C.P., Metzger, M.C. MatrixMANDIBLE preformed reconstruction plates--a two-year two-institution experience in 71 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 70 (2012b) e657-666

Probst, F.A. und Mehl, A. CAD reconstruction using contralateral mirrored anterior teeth: a 3-dimensional metric and visual evaluation. *Int J Prosthodont* 21 (2008) 521-523

Probst, F.A., Metzger, M.C., Ehrenfeld, M., Cornelius, C.P. CAD/CAM procedures facilitate the lingual application of mandible reconstruction plates. *J Craniomaxillofac Surg* (2016)

Probst, F.A., Otto, S., Sachse, R., Cornelius, C.P. Minimally-invasive catheter drainage of submandibular abscesses. *Br J Oral Maxillofac Surg* 51 (2013) e199-200

Probst, F.A., Probst, M., Bisdas, S. Imaging Modalities and Characteristics in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. In: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. Otto, S. (Hrsg.). Springer, 2015a, 63-77

Probst, F.A., Probst, M., Maistrelli, I.Z., Otto, S., Troeltzsch, M. Imaging characteristics of a Stafne bone cavity--panoramic radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging. *Oral Maxillofac Surg* 18 (2014) 351-353

Probst, F.A., Probst, M., Pautke, C., Kaltsi, E., Otto, S., Schiel, S., Troeltzsch, M., Ehrenfeld, M., Cornelius, C.P., Muller-Lisse, U.G. Magnetic resonance imaging: a useful tool to distinguish between keratocystic odontogenic tumours and odontogenic cysts. *Br J Oral Maxillofac Surg* 53 (2015b) 217-222

Probst, M., Richter, V., Weitz, J., Kirschke, J.S., Ganter, C., Troeltzsch, M., Nittka, M., Cornelius, C.P., Zimmer, C., Probst, F.A. Magnetic resonance imaging of the inferior alveolar nerve with special regard to metal artifact reduction. *J Craniomaxillofac Surg* 45 (2017) 558-569

Pupo, Y.M., Pantoja, L.L., Veiga, F.F., Stechman-Neto, J., Zwir, L.F., Farago, P.V., De Luca Canto, G., Porporatti, A.L. Diagnostic validity of clinical protocols to assess

temporomandibular disk displacement disorders: a meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 122 (2016) 572-586

Rocha, G.C., Jaguar, G.C., Moreira, C.R., Neves, E.G., Fonseca, F.P., Pedreira, E.N. Radiographic evaluation of maxillofacial region in oncology patients treated with bisphosphonates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 114 (2012) S19-25

Rosenfeld, R.M., Andes, D., Bhattacharyya, N., Cheung, D., Eisenberg, S., Ganiats, T.G., Gelzer, A., Hamilos, D., Haydon, R.C., 3rd, Hudgins, P.A., Jones, S., Krouse, H.J., Lee, L.H., Mahoney, M.C., Marple, B.F., Mitchell, C.J., Nathan, R., Shiffman, R.N., Smith, T.L., Witsell, D.L. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 137 (2007) S1-31

Roser, S.M., Ramachandra, S., Blair, H., Grist, W., Carlson, G.W., Christensen, A.M., Weimer, K.A., Steed, M.B. The accuracy of virtual surgical planning in free fibula mandibular reconstruction: comparison of planned and final results. *J Oral Maxillofac Surg* 68 (2010) 2824-2832

Rychlik, D. und Wojcicki, P. Bone graft healing in alveolar osteoplasty in patients with unilateral lip, alveolar process, and palate clefts. *J Craniofac Surg* 23 (2012) 118-123

Rychlik, D., Wojcicki, P., Kozlik, M. Osteoplasty of the alveolar cleft defect. *Adv Clin Exp Med* 21 (2012) 255-262

Sawyer, A.A., Song, S.J., Susanto, E., Chuan, P., Lam, C.X., Woodruff, M.A., Hutmacher, D.W., Cool, S.M. The stimulation of healing within a rat calvarial defect by mPCL-TCP/collagen scaffolds loaded with rhBMP-2. *Biomaterials* 30 (2009) 2479-2488

Schepers, R.H., Raghoobar, G.M., Vissink, A., Stenekes, M.W., Kraeima, J., Roodenburg, J.L., Reintsema, H., Witjes, M.J. 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 (2015) 649-657

Schiel, S., Mayer, P., Ehrenfeld, M., Probst, F.A. [Transoral approach for sublingual-plunging ranula]. *HNO* 61 (2013a) 669-672

Schiel, S., Otto, S., Pautke, C., Cornelius, C.P., Probst, F.A. Simplified transoral load-bearing osteosynthesis with preformed mandible reconstruction plates. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr* 6 (2013b) 211-214

Scholl, R.J., Kellett, H.M., Neumann, D.P., Lurie, A.G. Cysts and cystic lesions of the mandible: clinical and radiologic-histopathologic review. *Radiographics* 19 (1999) 1107-1124

Schussel, J.L., Stramandinoli, R.T., Dissenha, J.L., Avila, L.F., Sassi, L.M. Retrospective study of 25 cases of keratocystic odontogenic tumor: epidemiology and treatment. *J Contemp Dent Pract* 12 (2011) 100-103

Seitz, H., Rieder, W., Irsen, S., Leukers, B., Tille, C. Three-dimensional printing of porous ceramic scaffolds for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 74 (2005) 782-788

Seo, K., Tanaka, Y., Terumitsu, M., Someya, G. Characterization of different paresthesias following orthognathic surgery of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 63 (2005) 298-303

Seruya, M., Fisher, M., Rodriguez, E.D. Computer-assisted versus conventional free fibula flap technique for craniofacial reconstruction: an outcomes comparison. *Plast Reconstr Surg* 132 (2013) 1219-1228

Shibahara, T., Noma, H., Furuya, Y., Takaki, R. Fracture of mandibular reconstruction plates used after tumor resection. *J Oral Maxillofac Surg* 60 (2002) 182-185

Shimizu, M., Osa, N., Okamura, K., Yoshiura, K. CT analysis of the Stafne's bone defects of the mandible. *Dentomaxillofac Radiol* 35 (2006) 95-102

Sisman, Y., Miloglu, O., Sekerci, A.E., Yilmaz, A.B., Demirtas, O., Tokmak, T.T. Radiographic evaluation on prevalence of Stafne bone defect: a study from two centres in Turkey. *Dentomaxillofac Radiol* 41 (2012) 152-158

Srinivasan, K., Seith Bhalla, A., Sharma, R., Kumar, A., Roychoudhury, A., Bhutia, O. Diffusion-weighted imaging in the evaluation of odontogenic cysts and tumours. *Br J Radiol* 85 (2012) e864-870

Stockmann, P., Hinkmann, F.M., Lell, M.M., Fenner, M., Vairaktaris, E., Neukam, F.W., Nkenke, E. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig* 14 (2010) 311-317

Stoll, G., Bendszus, M., Perez, J., Pham, M. Magnetic resonance imaging of the peripheral nervous system. *J Neurol* 256 (2009) 1043-1051

Stoor, P., Suomalainen, A., Lindqvist, C., Mesimäki, K., Danielsson, D., Westermark, A., Kontio, R.K. Rapid prototyped patient specific implants for reconstruction of orbital wall defects. *J Craniomaxillofac Surg* 42 (2014) 1644-1649

Sumi, M., Ichikawa, Y., Katayama, I., Tashiro, S., Nakamura, T. Diffusion-weighted MR imaging of ameloblastomas and keratocystic odontogenic tumors: differentiation by apparent diffusion coefficients of cystic lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 29 (2008) 1897-1901

Suojanen, J., Leikola, J., Stoor, P. The use of patient-specific implants in orthognathic surgery: A series of 32 maxillary osteotomy patients. *J Craniomaxillofac Surg* (2016)

Suwanprateeb, J., Sanngam, R., Suvannapruk, W., Panyathanmaporn, T. Mechanical and in vitro performance of apatite-wollastonite glass ceramic reinforced hydroxyapatite composite fabricated by 3D-printing. *J Mater Sci Mater Med* 20 (2009) 1281-1289

Tarsitano, A., Mazzoni, S., Cipriani, R., Scotti, R., Marchetti, C., Ciocca, L. The CAD-CAM technique for mandibular reconstruction: an 18 patients oncological case-series. *J Craniomaxillofac Surg* 42 (2014) 1460-1464

Terumitsu, M., Seo, K., Matsuzawa, H., Yamazaki, M., Kwee, I.L., Nakada, T. Morphologic evaluation of the inferior alveolar nerve in patients with sensory disorders by high-resolution 3D volume rendering magnetic resonance neurography on a 3.0-T system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 111 (2011) 95-102

Thariat, J., Julieron, M., Bouchet, A., Italiano, A., Schouman, T., Marcy, P.Y., Odin, G., Lacout, A., Dassonville, O., Peyrottes-Birstwises, I., Miller, R., Thyss, A., Isambert, N. Osteosarcomas of the mandible: are they different from other tumor sites? *Crit Rev Oncol Hematol* 82 (2012) 280-295

Troeltzsch, M., Pache, C., Troeltzsch, M., Kaeppler, G., Ehrenfeld, M., Otto, S., Probst, F. Etiology and clinical characteristics of symptomatic unilateral maxillary sinusitis: A review of 174 cases. *J Craniomaxillofac Surg* 43 (2015) 1522-1529

Van de Valde, K. und Kiekens, P. Biopolymers: Overview of several properties and consequences on their application. *Polym Test* 21 (2002) 433-442

Vogl, T.J., Al-Nawas, B., Beutner, D., Geisthoff, U., Gutinas-Lichius, O., Naujoks, C., Reich, R., Schroder, U., Sproll, C., Teymoortash, A., Ussmuller, J., Wittekindt, C., Zenk, J., Fischer, S. Updated S2K AWMF guideline for the diagnosis and follow-up of obstructive sialadenitis--relevance for radiologic imaging. *Rofo* 186 (2014) 843-846

Warnke, P.H., Seitz, H., Warnke, F., Becker, S.T., Sivananthan, S., Sherry, E., Liu, Q., Wiltfang, J., Douglas, T. Ceramic scaffolds produced by computer-assisted 3D printing and sintering: characterization and biocompatibility investigations. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 93 (2010) 212-217

Weckx, A., Agbaje, J.O., Sun, Y., Jacobs, R., Politis, C. Visualization techniques of the inferior alveolar nerve (IAN): a narrative review. *Surg Radiol Anat* (2015)

Westermark, A., Bystedt, H., von Konow, L. Inferior alveolar nerve function after mandibular osteotomies. *Br J Oral Maxillofac Surg* 36 (1998) 425-428

Wilde, F., Hanken, H., Probst, F., Schramm, A., Heiland, M., Cornelius, C.P. Multicenter study on the use of patient-specific CAD/CAM reconstruction plates for mandibular reconstruction. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 10 (2015a) 2035-2051

Wilde, F., Heufelder, M., Lorenz, K., Liese, S., Liese, J., Helmrich, J., Schramm, A., Hemprich, A., Hirsch, E., Winter, K. Prevalence of cone beam computed tomography imaging findings according to the clinical stage of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 114 (2012) 804-811

Wilde, F., Steinhoff, K., Frerich, B., Schulz, T., Winter, K., Hemprich, A., Sabri, O., Kluge, R. Positron-emission tomography imaging in the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 107 (2009) 412-419

Wilde, F., Winter, K., Kletsch, K., Lorenz, K., Schramm, A. Mandible reconstruction using patient-specific pre-bent reconstruction plates: comparison of standard and transfer key methods. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 10 (2015b) 129-140

Will, J., Melcher, R., Treul, C., Travitzky, N., Kneser, U., Polykandriotis, E., Horch, R., Greil, P. Porous ceramic bone scaffolds for vascularized bone tissue regeneration. *J Mater Sci Mater Med* 19 (2008) 2781-2790

Wolff, K.D., Follmann, M., Nast, A. The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *Dtsch Arztebl Int* 109 (2012) 829-835

Yanagi, Y., Asaumi, J., Unetsubo, T., Ashida, M., Takenobu, T., Hisatomi, M., Matsuzaki, H., Konouchi, H., Katase, N., Nagatsuka, H. Usefulness of MRI and dynamic contrast-enhanced MRI for differential diagnosis of simple bone cysts from true cysts in the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 110 (2010) 364-369

Zander, D.A. und Smoker, W.R. Imaging of ectopic thyroid tissue and thyroglossal duct cysts. *Radiographics* 34 (2014) 37-50

Zheng, G.S., Su, Y.X., Liao, G.Q., Chen, Z.F., Wang, L., Jiao, P.F., Liu, H.C., Zhong, Y.Q., Zhang, T.H., Liang, Y.J. Mandible reconstruction assisted by preoperative virtual surgical simulation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 113 (2012) 604-611

Zhou, Y., Hutmacher, D.W., Sar-Lim, V., Lim, T.M. In vitro bone engineering based on polycaprolactone and polycaprolactone–tricalcium phosphate composites. *Polym Int* 56 (2007) 333-342

6. Appendix

6.1 Abkürzungen

3D	dreidimensional
Abb.	Abbildung
ALP	Alkalische Phosphatase
ANOVA	Varianzanalyse, von englisch „analysis of variance“
BMP	bone morphogentic protein
BRONJ	Bisphosphonat assoziierte Osteonekrose der Kiefer
BTE	Bone Tissue Engineering
CAD	Computer-Aided Design
CAD/CAM	Computer-Aided Design / Computer-Aided Manufacturing
CAM	Computer-Aided Manufacturing
CAS	Computerassistierte Chirurgie oder computergestützte Chirurgie, von englisch „Computerassisted Surgery“
CISS	Constructive Interference in Steady State
CNC	Computerized Numerical Control
CT	Computertomographie
CSD	Critical-Size-Defect
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
DVT	Digitale Volumentomographie
FDM	Fused Deposition Modeling
GRE	Gradient-Echo-Sequenz

hMSC	humane mesenchymale Stammzellen, englisch „human mesenchymal stem cells“
M.	Musculus
MKG-Chirurgie	Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
MMPRP	Matrix Mandible Preformed Reconstruction Plate
MRONJ	Medikamenten assoziierte Osteonekrose der Kiefer
MRT	Magnetresonanztomographie
MSC	mesenchymale Stammzellen, englisch „mesenchymal stem cells“
N.	Nervus
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie / Computertomographie
PSI	Patientenspezifisches Implantat, englisch „patientspecific implant“
REM	Rasterelektronenmikroskop
OP	Operation
OPT	Orthopantomogramm
PCL	Poly- ϵ -Caprolacton
PEEK	Polyetheretherketon
PHB	Polyhydroxybutyrat
PSMP	Patientenspezifische Rekonstruktionsplatte, englisch „patient specific mandible reconstruction plates“
SEMAC	slice-encoding metal artifact correction
SI	Signalintensität
SLS	Selektives Lasersintern, englisch „selective lasersintering“
STL	Stereolithographie
STIR	Short-Tau Inversion Recovery

TCP	Tricalciumphosphat
TE	Tissue Engineering
TSE	Turbo-Spin-Echo-Sequenz
VAT	view angle tilting
VEGF	vascular endothelian growth factor
VIBE	Volume Interpolated Breath-hold Examination
WST	water soluble tetrazolium

6.2 Vollständiges Schriftenverzeichnis

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor (PubMed gelistet)

1. Probst M, Richter V, Ganter C, Weitz J, Troeltzsch M, Kirschke JS, Cornelius CP, Zimmer C, **Probst FA**. Magnetic resonance imaging of the inferior alveolar nerve with special regard to metal artifact reduction. J Craniomaxillofac Surg. 2017 Apr;45(4):558-569. [IF 2016: 1.583]
2. Cornelsen M, **Probst FA***, Schwarz, C, Burian, E, Troeltzsch M, Otto S, Schieker M, Seitz H. Mechanical and Biological Effects of Infiltration with Biopolymers on 3D printed Tricalcium Phosphate Scaffolds. Dental Materials Journal. 2016. Accepted. [IF 2016: 1.073]
3. **Probst FA**, Metzger M, Ehrenfeld M, Cornelius C-P. CAD/CAM procedures facilitate the lingual application of mandible reconstruction plates. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2016 Sep;74(9):1879-95. [IF 2016: 1.916]
4. Cornelius CP, Giessler GA, Wilde F, Metzger MC, Mast G, **Probst FA**. 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. 2016 Mar;44(3):229-41. [IF 2016: 1.583]
5. Troeltzsch M, Pache C, Troeltzsch M, Kaeppler G, Ehrenfeld M, Otto S, **Probst F**. Etiology and clinical characteristics of symptomatic unilateral maxillary sinusitis: A review of 174 cases. J Craniomaxillofac Surg. 2015 Oct;43(8):1522-9. [IF 2015: 1.592]
6. **Probst FA**, Probst M, Pautke Ch, Kaltsi E, Otto S, Schiel S, Troeltzsch M, Ehrenfeld M, Cornelius CP, Müller-Lisse UG. Magnetic resonance imaging: a useful tool to distinguish between keratocystic odontogenic tumours and

odontogenic cysts. Br J Oral Maxillofac Surg. 2015 Mar;53(3):217-22. [IF 2015: 1.237]

7. **Probst FA**, Litzenburger AP, Richter MJ, Mehl AC. Similarity measure for quality control of dental CAD/CAM-applications. Comput Biol Med. 2012 Nov;42(11):1086-90. [IF 2012: 1.162]
8. **Probst FA**, Mast G, Ermer M, Gutwald R, Schmelzeisen R, Pautke C, Otto S, Schiel S, Ehrenfeld M, Cornelius CP, Metzger MC. MatrixMANDIBLE preformed reconstruction plates--a two-year two-institution experience in 71 patients. J Oral Maxillofac Surg. 2012 Nov;70(11):e657-66. [IF 2012: 1.333]
9. Litzenburger AP, Hickel R, Richter MJ, Mehl AC, **Probst FA**. Fully automatic CAD design of the occlusal morphology of partial crowns compared to dental technicians' design. Clin Oral Investig. 2013 Mar;17(2):491-6. [IF 2013: 2.285]
10. **Probst FA**, Mehl A. CAD reconstruction using contralateral mirrored anterior teeth: a 3-dimensional metric and visual evaluation. Int J Prosthodont. 2008 Nov-Dec;21(6):521-3. [IF 2008: 1.374]

* Geteilte Erstautorenschaft

Originalarbeiten als Koautor (PubMed gelistet)

1. Bissinger O, **Probst FA**, Wolff KD, Jeschke A, Weitz J, Deppe H, Kolk A. Comparative 3D micro-CT and 2D histomorphometry analysis of dental implant osseointegration in the maxilla of minipigs. J Clin Periodontol. 2017 Apr;44(4):418-427. [IF 2016: 3.477]
2. Semper-Hogg W, Fuessinger MA, Schwarz S, Ellis E 3rd, Cornelius CP, **Probst F**, Metzger MC, Schlager S. Virtual reconstruction of midface defects using statistical shape models. J Craniomaxillofac Surg. 2017 Apr;45(4):461-466. [IF 2016: 1.583]

3. Burian E, **Probst F**, Palla B, Riedel C, Saller MM, Cornelsen M, König F, Schieker M, Otto S. Effect of hypoxia on the proliferation of porcine bone marrow-derived mesenchymal stem cells and adipose-derived mesenchymal stem cells in 2- and 3-dimensional culture. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017 Mar;45(3):414-419. [IF 2016: 1.583]
4. Panya S, Fliefel R, **Probst F**, Tröltzsch M, Ehrenfeld M, Schubert S, Otto S. Role of microbiological culture and polymerase chain reaction (PCR) of actinomyces in medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg.* 2017 Mar;45(3):357-363. [IF 2016: 1.583]
5. Bissinger O, Kirschke JS, **Probst FA**, Stauber M, Wolff KD, Haller B, Götz C, Plank C, Kolk A. Micro-CT vs. Whole Body Multislice Detector CT for Analysing Bone Regeneration in an Animal Model. *PLoS One.* 2016 Nov 23;11(11):e0166540. [IF 2016: 2.806]
6. Troeltzsch M, Cagna D, Stähler P, **Probst F**, Kaeppler G, Troeltzsch M, Ehrenfeld M, Otto S. Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: Is there an association to peri-implantitis? *J Craniomaxillofac Surg.* 2016 Dec;44(12):1945-1951. [IF 2016: 1.583]
7. Troeltzsch M, **Probst FA**, Knösel T, Hofacher V, Mast G, Ehrenfeld M, Otto S. Clinical and pathological parameters predicting recurrence of facial basal cell carcinoma: a retrospective audit in an advanced care center. *Int J Dermatol.* 2016 Nov;55(11):1281-8. [IF 2016: 1.56]
8. Otto S, Troeltzsch M, Burian E, Mahaini S, **Probst FA**, Pautke C, Ehrenfeld M, Smolka W. Ibandronate treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible - offering pain relief and new insights into the pathogenesis. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015 Nov;43(9):1837-42. [IF 2015: 1.592]
9. Berger M, **Probst F**, Schwartz C, Cornelsen M, Seitz H, Ehrenfeld M, Otto S.

A concept for scaffold-based tissue engineering in alveolar cleft osteoplasty. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015 Jul;43(6):830-6. [IF 2015: 1.592]

10. Wilde F, Hanken H, **Probst F**, Schramm A, Heiland M, Cornelius CP. Multicenter study on the use of patient-specific CAD/CAM reconstruction plates for mandibular reconstruction. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2015 Dec;10(12):2035-51. [IF 2015: 1.827]
11. Troeltzsch M, Knösel T, Woodlock T, Troeltzsch M, Pianka A, **Probst FA**, Mast G, Ehrenfeld M, Otto S. Are There Clinical or Pathological Parameters of Maxillary Oral Squamous Cell Carcinoma With an Influence on the Occurrence of Neck Node Metastasis? An Appraisal of 92 Patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Jan;74(1):79-86. [IF 2016: 1.916]
12. Otto S, Tröltzsch M, Jambrovic V, Panya S, **Probst F**, Ristow O, Ehrenfeld M, Pautke C. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *J Craniomaxillofac Surg.* 2015 Jul;43(6):847-54. [IF 2015: 1.592]
13. Pianka A, Knösel T, **Probst FA**, Troeltzsch M, Woodlock T, Otto S, Ehrenfeld M, Troeltzsch M. Vascular endothelial growth factor receptor isoforms: are they present in oral squamous cell carcinoma? *J Oral Maxillofac Surg.* 2015 May;73(5):897-904. [IF 2015: 1.631]
14. Troeltzsch M, **Probst F**, Troeltzsch M, Ehrenfeld M, Otto S. Conservative management of medication-related osteonecrosis of the maxilla with an obturator prosthesis. *J Prosthet Dent.* 2015 Mar;113(3):236-41. [IF 2015: 1.515]
15. Troeltzsch M, Knösel T, Eichinger C, **Probst F**, Troeltzsch M, Woodlock T, Mast G, Ehrenfeld M, Otto S. Clinicopathologic features of oral squamous cell carcinoma: do they vary in different age groups? *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Jul;72(7):1291-300. [IF 2014: 1.425]

16. Schiel S, Mayer P, **Probst F**, Otto S, Cornelius CP. Transoral open reduction and fixation of mandibular condylar base and neck fractures in children and young teenagers--a beneficial treatment option? J Oral Maxillofac Surg. 2013 Jul;71(7):1220-30. [IF 2013: 1.28]

Kasuistiken/Case Reports/Technical Reports (PubMed gelistet)

1. Cornelius CP, Smolka W, Giessler GA, Wilde F, **Probst FA**. Patient-specific reconstruction plates are the missing link in computer-assisted mandibular reconstruction: A showcase for technical description. J Craniomaxillofac Surg. 2015 Jun;43(5):624-9. [IF 2015: 1.592]
2. Schiel S, Otto S, Pautke C, Cornelius CP, **Probst FA**. Simplified transoral load-bearing osteosynthesis with preformed mandible reconstruction plates. Craniomaxillofac Trauma Reconstr. 2013 Sep;6(3):211-4.
3. **Probst FA**, Hutmacher DW, Müller DF, Machens HG, Schantz JT. Calvarial reconstruction by customized bioactive implant. Handchir Mikrochir Plast Chir. 2010 Dec;42(6):369-73. [IF 2010: 0.488]
4. **Probst FA**, Probst M, Maistrelli IZ, Otto S, Troeltzsch M. Imaging characteristics of a Stafne bone cavity--panoramic radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging. Oral Maxillofac Surg. 2014 Sep;18(3):351-3.
5. Schiel S, Mayer P, Ehrenfeld M, **Probst FA**. Transoral approach for sublingual-plunging ranula. HNO. 2013 Jul;61(7):669-72. [IF 2013: 0.538]
6. **Probst FA**, Otto S, Sachse R, Cornelius CP. Minimally-invasive catheter drainage of submandibular abscesses. Br J Oral Maxillofac Surg. 2013 Oct;51(7):e199-200. [IF 2013: 1.133]

7. **Probst FA**, Koch M, Lohmeyer J, Machens HG, Schantz JT. Tuberculous extensor tenosynovitis of the hand. Arch Orthop Trauma Surg. 2012 Aug;132(8):1141-5. [IF 2012: 1.358]

Übersichtsartikel/Reviews (PubMed gelistet)

1. Troeltzsch M, Troeltzsch M, **Probst FA**, Ristow O, Ehrenfeld M, Otto S. Current concepts in salvage procedures of failing microvascular flaps - is there a superior technique? Insights from a systematic review of the literature. Int J Oral Maxillofac Surg. 2016 Nov;45(11):1378-1387. [IF 2016: 1.918]
2. Troeltzsch M, Pache C, **Probst FA**, Troeltzsch M, Ehrenfeld M, Otto S. Antibiotic concentrations in saliva: a systematic review of the literature, with clinical implications for the treatment of sialadenitis. J Oral Maxillofac Surg. 2014 Jan;72(1):67-75. [IF 2014: 1.425]

Buchkapitel/Book Chapters

1. **Probst FA**, Probst M, Bisdas S. Imaging Modalities and Characteristics in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. In: Otto S, ed. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. Berlin: Springer, 2015: 63-77.
2. Cornelius C-P, **Probst F**, Mast G. Neck Dissection. Manual Kopf-Hals-Malignome, 5. Auflage. Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München, 2014.
3. **Probst FA**, Lim TC, Hutmacher DW, Schantz JT. Calvarial Reconstruction by Computer-Aided Design of Bioactive Scaffolds. In: Schantz JT, Hutmacher DW, eds. A Manual for Current Therapies in Regenerative Medicine. World Scientific Publishing, 2013: 93-109.

Sonstige Veröffentlichungen (nicht PubMed gelistet, Letter to the Editor)

1. Otto S, Tröltzsch M, **Probst FA**, Burian E, Ristow O, Arens D, Nehrass D, Stoddart MJ, Pautke C, Ehrenfeld M. Von der Zellkultur über das Großtiermodell zur Optimierung der klinischen Prophylaxe und Therapie medikamenten-assoziiertes Kiefernekrosen. MKG-Chirurg. 2016; 9(3):191-195.
2. Troeltzsch M, Kriegelstein S, **Probst FA**, Troeltzsch M Otto S, Ehrenfeld M. Knochen und Skelettsystem - von der Embryologie bis zur Osteoporose. Teil 2: Grundlagen der Traumatologie, Frakturheilung und Prinzipien der Osteosynthese. Die Quintessenz. 2016; 67(2):211-221.
3. Troeltzsch M, Eichhorn M, **Probst FA**, Messlinger K, Otto S, Troeltzsch M. Ein Überblick über Morphologie, Physiologie und Pathophysiologie des Knochens und Skelettsystems - von der Embryologie bis zur Osteoporose. Teil 1: Anatomie, Histologie, Physiologie und Pathophysiologie des Knochens und seiner Umbauvorgänge. Die Quintessenz. 2016; 67(1):83-93.
4. Schiel S, Mayer P, **Probst FA**, Otto S, Cornelius CP. Letter to the editor. J Oral Maxillofac Surg. 2014 Feb;72(2):237-8.
5. Troeltzsch M, Gassling V, **Probst F**, Mayer P, Pache C, Gruber R, Otto S, Troeltzsch M. Ästhetische Medizin des Gesichts – Ein Überblick über Grundlagen sowie nicht operative und operative Möglichkeiten Teil 1: Klinisch relevante Grundlagen, Anatomie und Physiologie des Alterungsprozesses im Gesicht. Die Quintessenz. 2014; 65(6):733-739.
6. **Probst FA**, Burian E, Fliefel R, Ehrenfeld M, Otto S. Future Options for Reconstruction of Extensive Bony Defects in the Craniomaxillofacial Region Using CAD/CAM-Constructed Biological Scaffolds. OP-Journal 2013; 29(2): 164-174.

7. **Probst FA**, Smolka W, Tolksdorf F, Mast G, Cornelius, C-P. External Pin Fixation for the Temporary Bridging of Defect Zones in the Mandible. OP-Journal 2013; 29(2): 147-155.
8. Schiel S, **Probst F**, Mayer P, Kaeppler G, Cornelius C-P. Condylar Base and Neck Fractures in Children and Adolescents – A Plea for Transoral Endoscopically Assisted Management of Severe Dislocations and Luxations. OP-Journal 2013; 29(2): 156-163.
9. Cornelius C-P, **Probst FA**, Rathgeber JPC, Metzger M. Lingual Plating On the Osteosynthesis of Atrophic Mandible Fractures – Options for Hardware Downsizing, Lingual Plating. OP-Journal 2013; 29(2): 164-174.

6.3 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Dr. Michael Ehrenfeld für die uneingeschränkte Unterstützung des Habilitationsprojektes an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der LMU München.

Ich möchte mich ebenso bei all jenen bedanken, die mich im Rahmen meines Habilitationsprojektes unterstützt haben und mit denen ich wissenschaftlich zusammenarbeiten durfte. Mein Dank gilt dabei auch den Mitgliedern des Labors für Experimentelle Chirurgie und Regenerative Medizin der LMU München.

Weiterhin möchte ich meinen Kollegen Herrn Professor Dr. Dr. Albert Mehl, Herrn Professor Dr. Dr. Carl-Peter Cornelius, Herrn PD Dr. Dr. Sven Otto sowie Herrn Dr. Dr. Matthias Tröltzsch für die intensive und ausgezeichnete langjährige wissenschaftliche Zusammenarbeit sowie für die Gesprächsbereitschaft und die fruchtbaren Diskussionen danken.

Nicht zuletzt danke ich meiner Frau Dr. Monika Probst einerseits für die wissenschaftliche Zusammenarbeit im Bereich der bildgebenden Verfahren aber noch viel mehr für die immerwährende Geduld und Unterstützung in all den Jahren.