

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Norbert R. Kübler

# Symmetriestimmung hart- und weichgeweblicher Strukturen in der Dysgnathiechirurgie von Asymmetrien mit PEEK-Augmentationen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Dr. med. dent. Valentin Kerkfeld  
2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Ulrich Meyer

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Rita Depprich

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

*Simultaneous PSI-Based Orthognathic and PEEK Bone Augmentation Surgery Leads to Improved Symmetric Facial Appearance in Craniofacial Malformations.* Kerkfeld, V.; Schorn, L.; Depprich, R.; Lommen, J.; Wilkat, M.; Kübler, N.; Rana, M.; Meyer, U. , Journal of Personalized Medicine. **12**(10): p. 1653, 2022.

Gewidmet Hanna und Elena.

## Zusammenfassung

Kraniofaziale Fehlbildungen führen zu teils erheblichen funktionellen und ästhetischen Beeinträchtigungen des Gesichtsschädels. Die orthognathe Chirurgie zielt darauf ab, ein möglichst harmonisches und symmetrisches Gesicht zu rehabilitieren. Aufgrund der komplexen Anatomie des Viscerocraniums kann durch eine rein hartgewebliche Veränderung die weichgewebliche Symmetrie häufig nicht suffizient erreicht werden. Daher ist die kraniofaziale Chirurgie bemüht, nach der hartgeweblichen Rehabilitation auch die weichgewebliche Symmetrie herzustellen.

In den letzten Jahren etablierte sich zu diesem Zweck zunehmend die Weichgewebsaugmentation mittels Polyetheretherketon-Implantaten (PEEK-Implantaten). Trotz der sehr guten chirurgischen Ergebnisse hat dieses Verfahren jedoch den Nachteil, dass sich der Patient nach dem ersten orthognathen Eingriff einer zweiten Operation zur symmetrischen Weichgewebsanpassung mit PEEK-Implantaten unterziehen muss. Die aktuellen Fortschritte im Bereich der computerassistierten Chirurgie ermöglichen nun eine exaktere Planung und Vorhersage, so dass ein einzeitiges Verfahren mit simultaner orthognather und augmentativer Chirurgie zur Rehabilitation einer symmetrischen hart- und weichgeweblichen Symmetrie möglich erscheint.

Es stellte sich die Frage, ob dieses Verfahren zu schlechteren Symmetrienergebnissen führt als das konventionelle zweizeitige Verfahren. Ziel der vorliegenden Studie war es daher, das Ergebnis der Gesichtssymmetrie nach dem ein- und zweizeitigen Verfahren bei Patienten mit kraniofazialen Fehlbildungen zu vergleichen.

Um das Ergebnis der beiden unterschiedlichen chirurgischen Ansätze zu bewerten, wurde ein Vergleich von fünf verschiedenen Gruppen dysgnather Patienten (A) mit und ohne Laterognathie, (B) mit und ohne syndromale Erkrankung sowie (C) einzeitiger und zweizeitiger operativer Versorgung durchgeführt ( $n = 30$ ). Die Analysen umfassten konventionelle Fernröntgen-anteriorposterior-Aufnahmen sowie *en face* Fotografien vor und neun Monate nach dem Eingriff.

Die einzeitige orthognathe und augmentative Chirurgie führt im Vergleich mit dem konventionellen zweizeitigen Verfahren zu besseren Ergebnissen im Hinblick auf die Weichgewebssymmetrie (6,5 %P [3,2–9,8 %P] ( $p < 0,01$ )).

Aufgrund der geringen Anzahl und der heterogen ausgeprägten kraniofazialen Fehlbildungen des Patientenkollektivs lässt sich lediglich eine eingeschränkte Aussage bilden. Die Daten deuten jedoch darauf hin, dass das einzeitige Verfahren mindestens zu einem vergleichbaren Outcome in Bezug auf die Gesichtssymmetrie führt.

Diese Pilotstudie zeigt, dass das einzeitige Vorgehen zu vergleichbaren Ergebnissen wie das konventionelle, zweizeitige Verfahren führen kann. Zukünftige, multizentrische und groß angelegte Studien können weitere Aufschlüsse bereiten.

## Abstract

Craniofacial malformations can lead to severe functional and aesthetic impairments of the facial skull. Orthognathic surgery aims to rehabilitate a face that is as harmonious and symmetrical as possible. Due to the complex anatomy of the viscerocranium, soft tissue symmetry often cannot be sufficiently achieved by a purely hard tissue modification. Therefore, craniofacial surgery strives to establish soft tissue symmetry after hard tissue rehabilitation.

In recent years, soft tissue augmentation using polyetheretherketone implants (PEEK implants) has become increasingly established for this purpose. However, despite the very good surgical results, this procedure has the disadvantage that the patient must undergo a second operation for symmetrical soft tissue augmentation with PEEK implants after the first orthognathic procedure. This prolongs treatment time, reduces compliance, and presents a second surgical and anesthesiologic risk for the patient. Current advances in computer-assisted surgery now enable more accurate planning and prediction, so that a single-stage procedure with simultaneous orthognathic and augmentative surgery for rehabilitation of symmetrical hard- and soft-tissue symmetry appears feasible.

The question arose whether the single-stage simultaneous orthognathic and augmentative procedure leads to worse symmetry results than the conventional two-stage procedure. Therefore, the aim of the present study was to compare the outcome of facial symmetry after the single- and two-stage procedures in patients with craniofacial malformations.

To evaluate the outcome of the two different surgical approaches, a comparison of five different groups was performed with a combination of the parameters (A) with vs. without laterognathia, (B) syndromic vs. non-syndromic, and (C) single-stage vs. two-stage procedure ( $n = 30$ ). Retrospective analyses included conventional cephalometric anteriorposterior radiographs and *en face* photographs before and nine months after surgery.

Single-stage orthognathic and augmentation surgery led to better results in terms of soft tissue symmetry compared to the conventional two-stage procedure (6.5 %P [3.2-9.8 %P] ( $p < 0.01$ )).

Due to the small number and varying degree of craniofacial malformations in the patient population, only a limited conclusion can be formed. However, the data suggest that the single-stage procedure leads to at least a comparable outcome in terms of facial symmetry.

This pilot study shows that the single-stage procedure can lead to comparable results as the conventional two-stage procedure. In the future, multicenter and large-scale studies may provide further insight.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>BSSO</b>	<i>Bilateral sagittal split osteotomy</i>
<b>CAD</b>	<i>computer-aided design</i>
<b>CAM</b>	<i>computer-aided manufacturing</i>
<b>DVT</b>	Digitale Volumentomographie
<b>FGF</b>	<i>Fibroblast growth factor</i>
<b>FGFR</b>	<i>Fibroblast growth factor receptor</i>
<b>FOA</b>	Frontoorbitales Advancement
<b>FRAP</b>	Fernröntgen-anteriorposterior-Aufnahme
<b>FRS</b>	Fernröntgen-Seit-Aufnahme
<b>OSAS</b>	<i>Obstructive sleep apnea syndrome</i>
<b>PEEK</b>	Polyetheretherketon
<b>PSI</b>	Patientenspezifisches Implantat

# Inhaltverzeichnis

Zusammenfassung .....	I
Abstract .....	II
Abkürzungsverzeichnis .....	III
Inhaltverzeichnis.....	IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Kraniofaziale Fehlbildungen .....	1
1.1.1 Physiologische Schädelentwicklung.....	4
1.1.2 Ätiopathogenese .....	5
1.1.3 Einteilung.....	6
1.2 Chirurgische Maßnahmen .....	10
1.2.1 Historie.....	10
1.2.2 Konventionelle kraniofaziale Chirurgie.....	11
1.2.3 Gewebersatzverfahren .....	14
1.2.4 Modelloperation .....	16
1.2.5 Computerassistierte Chirurgie (CAD/CAM) .....	17
1.2.6 PEEK-basierte Knochenaugmentation .....	18
1.3 Ziel der Arbeit.....	19
2 Publierte Originalarbeit.....	20
3 Diskussion .....	21
3.1 Ergebnisdiskussion .....	22
3.2 Methodendiskussion.....	23
3.3 Ausblick.....	24
3.4 Schlussfolgerungen.....	25
4 Literatur- und Quellenverzeichnis.....	26



# 1 Einleitung

Die chirurgische Versorgung von Patienten mit fazialen Asymmetrien - ob syndromaler oder nicht-syndromaler Genese - zielt auf die möglichst harmonische und symmetrische Gestaltung des Gesichtes ab. Symmetrie ist dabei definiert als perfekte Übereinstimmung zwischen rechter und linker Gesichtshälfte (1). Die Wichtigkeit eines harmonischen Erscheinungsbildes zeigt sich nicht zuletzt in der Tatsache, dass Kinder mit kraniofazialen Fehlbildungen häufig nicht nur funktionellen Beeinträchtigungen, sondern auch großen psychosozialen Angriffen ihres Umfeldes ausgesetzt sind (2). Insbesondere das Viscerocranium als knöchernes Gerüst des Gesichtes ist für die Funktion der Kopforgane sowie das Aussehen des Menschen elementar.

## 1.1 Kraniofaziale Fehlbildungen

Kraniofaziale Fehlbildungen sind definiert als kongenitale Fehlbildungen des Schädels (3). Sie lassen sich unterteilen in Dysplasien und Dysostosen. Dysplasien kennzeichnen sich durch eine unzureichende Differenzierung des Gewebes, während Dysostosen durch eine gestörte Knochenbildung charakterisiert sind (4).

Die Schädelentwicklung entsteht durch sechs paarig angelegte Äste, Kiemenbögen oder auch Visceralbögen genannt. Diese beinhalten jeweils Anteile der drei embryonalen Keimblätter, dem Ekto-, Meso- und Entoderm. Demnach lassen sich für jeden der sechs Kiemenbögen einzelne Strukturen wie Knochen, Muskeln und Nerven zuordnen (5). Mesenchymale Proliferationen führen zur typischen Schädel- und insbesondere Gesichtsentwicklung. Das weitere knöcherne Wachstum des Viscero- und Neurocraniums unterliegt komplexen Prozessen. So weist der Schädel eines Neugeborenen physiologisch Suturen und Fontanellen auf, die dem wachsenden Hirn ausreichend und zunehmend Platz im Neurocranium ermöglichen (6).

Unterentwicklung der Kiemenbögen führen zu Kiemenbogenerkrankungen mit hypoplastischen Viscerocrania. Fehlerhafte Verschmelzungen der Kiemenbögen münden in Spalten. Ein vorzeitiger Verschluss der Suturen, als Ausdruck einer Dysostose, wird als Synostose bezeichnet. Je nach Lokalisation werden Faziostynostosen am Mittelgesicht, Kraniosynostosen an der Calvaria sowie gemischte Faziokraniosynostosen beschrieben (7). Kraniosynostosen können zu teils erheblichen Deformationen des Neuro- oder Viscerocraniums führen.

Leidet ein Patient unter mehreren Symptomen, vor allem Fehlbildungen, können diesen Patienten gewisse Syndrome zugeordnet werden. Syndrome (altgriechisch *syndromé* „Zusammentreffen [mehrerer Symptome]“ (8)) bezeichnen das gleichzeitige Auftreten mehrerer, typischer Symptome. Historisch sind die Syndrome nach ihren Erstbeschreibern benannt, die den jeweiligen Erkrankungen einen Symptomkomplex zugeordnet haben. Cohen Jr (9) zeigte 1975 einen ätiologischen und symptomorientierten Überblick über kraniofaziale Syndrome. Eine

weitergehende Unterteilung in zwei Hauptgruppen kann die kraniofaziale Ausprägung weiter präzisieren (10):

- Kraniofaziale Syndrome mit Kiemenbogenerkrankungen
- Kraniofaziale Syndrome mit Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten
- Kraniofaziale Syndrome mit Kraniosynostosen

Für die rein chirurgische Behandlung der kraniofazialen Fehlbildung ist die Definition eines Syndroms zwar weniger relevant, da sich die Therapie vornehmlich an der Ausprägung der Fehlbildung orientiert, die intrasyndromal sehr heterogen ausfallen kann. Allerdings ist die Benennung eines Syndroms für den interdisziplinären Austausch, die Prognoseabschätzung und die genetische Komponente sehr hilfreich (11). Zudem kann sie den Umgang mit der Krankheit für Betroffene und Angehörige verbessern.

### Kiemenbogenerkrankungen

Der 1. Kiemenbogen, auch Mandibularbogen genannt, enthält skelettal die Mandibula, Teile der Maxilla und des Mittelohrs. Zudem entstehen aus ihm die Kaumuskeln und der N. mandibularis (12). Bleibt die Entwicklung eines Kiemenbogens aus oder ist unterrepräsentiert, entstehen Kiemenbogenerkrankungen (13).

Das häufigste Krankheitsbild stellt dabei die Dysostosis otomandibularis, auch hemifaziale Mikrosomie genannt, dar. Hier kommt es mit einer Prävalenz von ca. 1:4000 Geburten zur einseitigen (selten beidseitigen) Unterentwicklung der Maxilla, der Mandibula, dem Kiefergelenk sowie dem Ohr (14).

Eine weitere Ausprägung einer typischen Kiemenbogenerkrankung stellt die Dysostosis mandibulofacialis, auch Treacher-Collins-Syndrom oder Franceschetti-Syndrom genannt, dar. Unterentwicklungen der ersten beiden Kiemenbögen führen zu den pathognomonischen Jochbein-Hypoplasien (15).

### Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten

Bei einer fehlerhaften Verschmelzung der Kiemenbögen entstehen Spalten. Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten stellen häufigere Fehlbildungen dar, die als dysontogenetische (altgriechisch *dys-* „Miss-“, *ón, óntos* „das Bestehende“, *génésis* „das Entstehen“ (8)) Aberration des Normalzustandes intrauterin entstehen. Davon abzugrenzen sind später eintretende Wachstumsstörungen auf dem Boden der intrauterinen Fehlbildung. Diese entstehen im Bereich der ersten beiden Viszeralbögen und ihrer angrenzenden Furchen (16). Ätiologisch kommen sowohl genetische als auch exogene Einflüsse in Betracht, wobei die exakte Ätiologie bislang ungeklärt bleibt (17). Aktuell wird daher ein multifaktorielles genetisches System angenommen (18), bei dem eine genetische Prädisposition vorliegt, die eine Vulnerabilität durch exogene Einflüsse erhöht und so zur Ausbildung von Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten führt.

Die durch die Spalte entstandene Funktionseinschränkung hat nachteilige Effekte auf die Entwicklung des Viscerocraniums. Dabei beschränken sich diese Fehlbildungen lediglich auf die Kiefersegmente, die von der unmittelbaren Spalte

beeinträchtigt sind. Das endogene Wachstumsverhalten zeigt sich normal, während infolge des Muskelungleichgewichts und des Narbenzuges nach Operationen die Wachstumsvektoren fehlgeleitet werden. Spaltpatienten erleiden durch die vertikale Entwicklungshemmung so eine maxilläre Retrognathie, während die Mandibula ebenfalls unterentwickelt sein kann oder – bei regelrechtem mandibulärem Wachstum – pseudoprogen erscheint (16).

### Kraniosynostosen

Kraniosynostosen bezeichnen die prämatüre Schädelnahtverknöcherung, die nicht nur Folgen auf die direkt der pathologischen Suture benachbarten Knochen haben, sondern sich auch komplex auf die weiteren Knochen des Viscero- und Neurocraniums auswirken. Sie stellen daher die komplexesten Fehlbildungen dar, so dass diese in dieser Arbeit detailliert dargestellt werden.

Der Schädel und insbesondere das Gesicht weichen teils stark vom Normskelett ab. Dies führt zu ästhetischen und funktionellen Einschränkungen. Neben einer inadäquaten geistigen Entwicklung ist überdies eine Steigerung des intrakraniellen Drucks eine ernstzunehmende Konsequenz von Kraniosynostosen (19). Dies führt zu Folgeschäden wie einem Papillenödem, was eine Optikusatrophie bedingt und schließlich in einer Amaurosis enden kann (20). Des Weiteren wird eine mögliche Beeinflussung des zentralnervösen Atmungszentrums mit einhergehenden Apnoen diskutiert (21, 22).

Faziosynostosen führen zwar ebenfalls zu somatischen Einschränkungen wie erschwerter Atmung und Malokklusionen (23), ziehen aber zudem erhebliche ästhetische Einschränkungen mit gravierenden psychosozialen Auswirkungen für die Betroffenen nach sich (2).

Eine möglichst frühzeitige Therapie mit dem Ziel der funktionellen und ästhetischen Verbesserung ist daher nicht nur zur Sicherung überlebenswichtiger Funktionen, sondern auch aus psychosozialen Aspekten essenziell. Die moderne Chirurgie bietet durch computerassistierte Augmentationen sehr gute Verfahren, um diese therapeutischen Ziele zu unterstützen (24).

Die häufigsten Vertreter kraniofazialer Syndrome mit typischen Kraniosynostosen sind (25):

- Crouzon-Syndrom
- Apert-Syndrom
- Pfeiffer-Syndrom
- Muenke-Syndrom
- Saethre-Chotzen-Syndrom

An dieser Stelle sei noch der Hinweis gegeben, dass die meisten Kraniosynostosen nicht mit assoziierten Syndromen auftreten, sondern ein isoliertes Symptom darstellen und sporadisch auftreten (10, 26). Dies ist auch in der Patienten- und Angehörigenkommunikation wichtig.

### 1.1.1 Physiologische Schädelentwicklung

Zum Verständnis der Gesichtsfehlbildungen und den Therapieprinzipien ist die Kenntnis der physiologischen Gesichtsentwicklung wichtig. Die Entwicklungsvorgänge sind dabei sowohl in ihrer zeitlichen als auch örtlichen Abfolge größtenteils geklärt.

Der überwiegende Teil des knöchernen Schädels, das Viscero- und Neurocranium, entwickelt sich durch desmale Ossifikation. Die Schädelbasis als Teil des Neurocraniums entsteht hingegen durch chondrale Ossifikation (27).

Genetische Faktoren beeinflussen unterschiedlich die desmale, vor allem aber die chondrale Ossifikation, so dass sich syndromale Erkrankungen auf dem Boden genetischer Defekte komplex in kraniofazialen Fehlbildungen manifestieren (28). Die Schädelbasis als Ausgangspunkt aller knöchernen Schädelstrukturen nimmt eine besondere Bedeutung für die gesamte Schädelentwicklung ein. Zudem ist sie durch die chondrale Ossifikation in besonderem Maße genetischen Schäden unterworfen. Den größten Einfluss auf die Ausprägung des Mittelgesichts hat zwar das Viscerocranium, allerdings beeinflusst die Schädelbasis sein Wachstum erheblich (29, 30). Der ossifizierte Knochen wird durch appositionelles und adaptives Wachstum vergrößert und remodelliert. Das Knochenwachstum entsteht grundlegend durch drei verschiedene Vorgänge, die parallel, nacheinander oder isoliert je nach Knochen ablaufen (16):

- Wachstum unterhalb des Periosts
- Wachstum bindegewebig zwischen zwei Knochen (sutural)
- Wachstum knorpelig zwischen zwei Knochen (synchondral)

Da viele syndromale Erkrankungen mit genetisch-bedingten Deformitäten der Schädelbasis einhergehen, zeigt sich eine Fehlbildung des Mittelgesichts häufig als Leitsymptom dieser.

#### Entwicklung des Neurocraniums

Das Neurocranium lässt sich hinsichtlich seiner Entwicklung vor allem in die desmal ossifizierte Schädelkapsel sowie die chondrale ossifizierte Schädelbasis unterteilen. Für das Schädelbasiswachstum sind die Synchondrosen verantwortlich (31).

Die desmal ossifizierten Knochenanteile der Calvaria sind untereinander bindegewebig durch Suturen und Fontanellen verbunden. Die Entwicklung und Formgebung der Schädelkapsel wird maßgeblich durch diese bindegewebigen Verbindungen bestimmt. Neben einem geringen Anteil an appositionellem Wachstum entsteht vor allem an den Rändern der Suturen Knochenwachstum, das die immense Volumenzunahme des Hirngewebes ermöglicht. Eine Verdoppelung der Schädelkapazität findet in den ersten neun Lebensmonaten statt (31). Dieser Wachstumsreiz der Schädelkapsel durch die sich vergrößernden Hirnlapfen wird als funktionelle Matrix beschrieben (32).

## Entwicklung des Viscerocraniums

Das Viscerocranium ist postpartal zunächst nur rudimentär entwickelt. Es unterliegt diversifizierten Einflüssen, entwickelt sich grundlegend bis zum siebten Lebensjahr und erreicht mit der Pneumatisation der Sinus paranasales seine endgültige Ausdehnung in der Pubertät (33). Anschließend findet größtenteils lediglich appositionelles Wachstum statt. Die komplexe Entwicklung entsteht zum einen durch die vielfältigen Verbindungen zum restlichen Schädel an der Sutura frontomaxillaris, Sutura zygomaticomaxillaris und Sutura zygomaticotemporalis pterygopalatina (33).

Zum anderen sorgen angrenzende Organe für weitreichende morphologische Veränderungen (34, 35). Mit der Dentition beginnt die Apposition der Alveolarfortsätze, die die beiden Kiefer in allen drei Raumrichtungen deutlich vergrößert. Nachdem im Alter von acht Jahren das Wachstum des Neurocraniums weitgehend abgeschlossen ist, führt das progrediente Wachstum des Viscerocraniums zur sogenannten Schnauzenbildung. Das Viscerocranium wächst insgesamt deutlich in eine ventro-kaudale Lage. Dies entsteht multifaktoriell (36): Es kommt zu einer Translation der Kiefer nach ventrokaudal. Zudem verlängert das wachsende Hirn die Fossa cranii anterior und schiebt im Rahmen der Appositionsvorgänge den nasomaxillären Komplex ebenfalls nach ventrokaudal. Die Dentition führt zu deutlich appositionellem Wachstum beider Kiefer, da sich die Alveolarfortsätze in kraniokaudaler Richtung ausbreiten. Das Wachstum des Vomer transferiert die Maxilla nach kaudal und verlängert sich in ventraler Richtung (ventro-kaudale Rotation). Das wachsende Auge dehnt die Orbita (37).

### Übergang vom Neuro- zum Viscerocranium: Synchondrosis sphenoccipitalis

Den Übergang vom Neuro- zum Viscerocranium stellt die Schädelbasis dar. Der Boden der Fossa cranii stellt gleichzeitig das Dach des nasomaxillären Komplexes dar. Die Schädelbasis entwickelt sich chondral und unterliegt damit stark genetischen Einflüssen (38). Zentraler Punkt des Schädelbasiswachstums stellt die Synchondrosis sphenoccipitalis dar (39). Während die anderen Synchondrosen der Schädelbasis frühzeitig in Suturen umgewandelt werden, bleibt die Synchondrosis sphenoccipitalis lange postnatal erhalten und verknöchert erst nach der Pubertät (40). Die Sutura sphenoccipitalis liegt anatomisch zwischen dem Os sphenoidale und dem Os occipitale und stellt damit den Übergang und das Wachstumszentrum zwischen dem Neuro- und Viscerocranium dar. Dies erklärt das Leitsymptom der Mittelgesichtshypoplasie bei Patienten mit vorzeitigem Synchondrosenschluss (41).

### 1.1.2 Ätiopathogenese

Der größte Teil der Calvaria wird desmal ossifiziert, indem sich Mesenchymzellen kondensieren, zu Osteoblasten differenzieren und eine mineralisierte Matrix bilden. Die Knochenplatten dehnen sich mit dem Hirnwachstum, ohne sich mit den benachbarten Knochenplatten zu vereinigen (27). An der Verbindung zweier



Knochenplatten entsteht eine funktionelle Struktur, die als Sutura (lateinisch *sutura* „Naht“ (8)) bezeichnet wird. Sie sorgt dafür, dass sich die Knochenplatten nicht vereinigen, so dass sich das Hirngewebe ungehindert ausdehnen kann. Diese Funktion unterliegt einem stark regulierten Prozess auf zellulärer Ebene (Rekrutierung, Proliferation, Differenzierung und Apoptose der Osteoprogenitorzellen). Jede Störung dieser Regulation führt zu einem verfrühten oder verspäteten Suturenverschluss (42). Experimentelle Studien zeigen, dass Zellen in den Suturen funktionelle Rezeptoren für u. a. *Fibroblast growth factors* (FGF) vorweisen (43). Zudem konnte gezeigt werden, dass die FGF-Signalkaskade einen enormen Einfluss auf die Proliferation, Differenzierung und Apoptose der Osteoblasten-Zellreihe hat (44-46). Eine Überexpression an *Fibroblast growth factor receptor* (FGFR) zur prä-maturen Ossifikation kann Kraniosynosten bedingen. Eine weitere wichtige Signalkaskade ist der *TWIST1 factor*, der die Osteoblasten-Differenzierung hemmt. Eine Downregulierung kann ebenfalls zur Genese von Kraniosynostosen führen (42).

Patienten mit syndromalen Kraniosynostosen zeigen vermehrt eine autosomal dominante Mutation im *Fibroblast growth factor receptor* Gen (FGFR-Gen), wobei es sich meist um eine *Gain-of-function*-Mutation handelt (47). Die FGFR-Gene lassen sich in Subtypen aufteilen. Mutationen im *FGFR-1*-Gen kommen beim Pfeiffer-Syndrom vor (48), während Mutationen im *FGFR-2*-Gen sowohl beim Apert- (49), Crouzon- (50) als auch Pfeiffer-Syndrom (48, 50) beobachtet werden. Bei der Achondroplasie sowie dem Muenke-Syndrom liegt eine Mutation des *FGFR-3*-Gens vor (51, 52). Dem Saethre-Chatzen-Syndrom obliegt eine *Loss-of-function*-Mutation des *TWIST1*-Gens (53).

Die genetische Untersuchung der historisch rein symptomatisch klassifizierten syndromalen Kraniosynostosen deutet stark auf eine große Bedeutung der *FGFR*- und *TWIST1*-Gene hin. Allerdings ist die komplette Signalkaskade weiterhin Bestandteil aktueller Forschung. Zudem wird vermutet, dass weitere Faktoren die Pathogenese des gestörten Suturenverschlusses beeinflussen (42).

### 1.1.3 Einteilung

Kraniofaziale Synostosen können in Kraniosynostosen, Faziosynostosen oder kombinierte Kraniofaziosynostosen untergliedert werden (54). Erste Erkenntnisse über das Wachstum des Neuro- und Viscerocraniums entlang der Suturen datieren auf das späte 18. Jahrhundert zurück (55). Von Sömmerring (55) erkannte früh, dass ein ausbleibendes Suturenwachstum zu Malformationen führte. Rund ein halbes Jahrhundert später trieb Virchow (56) die Forschung voran und prägte den noch heute verwendeten Begriff der Kraniosynostosen. Er teilte die kranialen Fehlbildungen anhand ihres Erscheinungsbildes ein. Virchow erkannte, dass das Knochenwachstum perpendicular zur betroffenen Schädelnaht gehemmt ist. Parallel zu der betroffenen Sutura kommt es jedoch zu einer verstärkten Ausdehnung. Virchows primäre Vermutung war, dass inflammatorische Prozesse zu einer

Verklebung der Suturen führt (57). Die genaue Ursache der Synostosen ist Gegenstand aktueller genetischer Forschung.

Auf Basis der Erkenntnisse von Virchow etablierte sich die bis heute verwendete Klassifikation der Kraniosynostosen anhand der phänotypischen Schädelform durch Marchac et al. (58) (Tabelle 1).

Schädeldeformität		Betroffene Suture
<b>Trigonocephalus</b>	„Dreieckschädel“	Sutura frontalis
<b>Plagiocephalus</b>	„Schiefschädel“	Sutura coronalis / lambdoidea (einseitig)
<b>Oxycephalus</b>	„Spitzschädel“	Sutura coronalis (beidseitig)
<b>Brachycephalus</b>	„Kurzschädel“	Sutura coronalis (beidseitig)
<b>Scaphocephalus</b>	„Langschädel“	Sutura sagittalis

Tabelle 1: Einteilung der Kraniosynostosen mit der jeweils betroffenen Suture.

Diese vereinfachte Einteilung erlaubt eine erste Orientierung, wobei Kombinationen und unterschiedliche Ausprägungen der Kraniosynostosen das klinische Bild oft weniger eindeutig darstellen lassen.

### *Trigonocephalus*

Dem Trigonocephalus (altgriechisch *trigōnos* „dreieckig“, *kephalē* „Kopf“ (8)), liegt eine frühzeitige Verknöcherung der Sutura frontalis zugrunde, die aufgrund ihrer anatomischen Lage auch „metopische Naht“ (altgriechisch *meta* „zwischen“, *ōps* „Auge“ (8)) genannt wird. Es entsteht das Bild eines Keilschädels durch das dreieckig geformte Os frontale im horizontalen Schnitt. Die verdickte fronto-mediane Knochenleiste entwickelt sich oft schon intrauterin, so dass die Synostose häufig bereits kurz nach der Entbindung festgestellt werden kann. Die resultierende fronto-laterale Wachstumshemmung sorgt für den typischen Hypotelorismus. Auswirkungen auf die zentralnervöse Entwicklung werden selten beschrieben (11, 59, 60).

Der Trigonocephalus stellt mit einer Inzidenz von 1:15000 eine eher seltene Kraniosynostose dar. Allerdings ist die Inzidenz in den letzten Jahrzehnten gestiegen, wobei der Grund dafür nicht abschließend geklärt ist (61).

### *Plagiocephalus*

Bei einem Plagiocephalus (altgriechisch *plágios* „schief“, *kephalē* „Kopf“ (8)) kommt es durch eine einseitige Synostose der Sutura coronalis (Plagiocephalus anterior) bzw. der Sutura lambdoidea (Plagiocephalus posterior) zu einem Schiefschädel (62). Diese meist schon bei der Geburt sichtbare Schädeldeformität wird klinisch häufig als Lagerungs- oder Geburtsschaden missinterpretiert. Die anfänglich oft geringe Asymmetrie entwickelt sich mit der Zeit zu deutlichen Deformitäten (63).

Bei einem Befall der Sutura coronalis im Rahmen des Plagiocephalus anterior wird das Wachstum des Mittelgesichts auf der betroffenen Seite gesteigert, so dass sich die Augenachse zur kontralateralen Seite kippt, während sich die Okklusionsebene nach ipsilateral neigt. Auf der ipsilateralen Seite ist die Stirn zudem

aufgrund des Wachstumsstopps abgeflacht (64). Die konsekutiv höher gelagerten und verdrehten Supraorbitalwülste bilden das für diese Krankheit typische röntgenologische Bild, das als *Harlequin eye* (65) bekannt ist.

Der sehr seltene Plagiozephalus posterior macht sich klinisch durch eine okzipitale Abflachung bemerkbar und kann eine leichte Gesichtsskoliose mit sich bringen. Da sich die Sutura lambdoidea bis in die Schädelbasis hineinzieht, wird das äußere Ohr in der Entwicklung nach ventro-kaudal gezogen (66, 67).

Mit neurologischen Einschränkungen ist in der Regel nicht zu rechnen. Neben dem synostotischen Plagiozephalus ist dieses Krankheitsbild deutlich häufiger lagerungsbedingt. Die Differentialdiagnose ist äußerst wichtig, da sich lagerungsbedingte Deformitäten meist spontan mit dem Kindeswachstum legen, während synostotische Deformitäten ohne chirurgische Therapie nicht ausheilen können (68).

### *Oxyzephalus*

Die für den Oxyzephalus (altgriechisch *oxýs* „spitz“, *kephalē* „Kopf“ (8)) ursächliche Sutura wird in der Literatur uneinheitlich angegeben, bezieht sich jedoch meist auf die beidseitige Synostose der Suturae coronales. Durch den Wachstumsantrieb in Richtung Sutura coronalis entsteht eine hohe, flache Stirn (69).

Die Erkrankung wird erst recht spät in der Kindesentwicklung entdeckt. Aufgrund des erhöhten intrakraniellen Druckes können neurologische Auswirkungen nicht ausgeschlossen werden (69).

### *Brachycephalus*

Der Brachycephalus (altgriechisch *brachýs* „kurz“, *kephalē* „Kopf“ (8)) zeigt sich als kurzer, breiter Schädel. Es liegt eine beidseitige Synostose der Suturae coronales vor, die eine Abflachung der Stirn und des Hinterhaupts mit sich bringt. Im Gegensatz zum Oxyzephalus fusionieren jedoch die Schädelbasisnähte und die Sagittalnaht, so dass sich die Kalotte nicht in die Höhe ausdehnen kann. Kompensatorisch steht das Stirnbein hervor und ist verbreitert. Das Breitenwachstum sorgt zudem für einen Hypertelorismus mit dem röntgenologischen *Harlequin sign* (65). Die Fehlentwicklung hemmt das Wachstum des Os sphenoidale, so dass sich diese Kraniosynostose nicht nur auf das Neuro-, sondern auch auf das Viscerocranium auswirkt. Dies stellt einen Übergang in die Krankheitsentität der Faziokraniosynostosen dar. Die Maximalvariante ist dabei der Triphyllozephalus (altgriechisch *triá* „drei“, *phýllon* „Blatt“, *kephalē* „Kopf“ (8)), das meist auf einer kompletten Verknöcherung aller Schädelnähte, der Pansynostose, beruht.

Aufgrund der teilweise starken intrakraniellen Druckerhöhungen bei diesem Krankheitsbild ist mit neurologischen Entwicklungsstörungen zu rechnen (69).

### *Skaphozephalus*

Verknöchern die Sagittalnähte vorzeitig, entsteht ein Skaphozephalus (altgriechisch *skaphis* „Kahn“, *kephalē* „Kopf“ (8)). Aufgrund der Wachstumshemmung in transversaler Richtung entsteht ein von anterior nach posterior langgezogener



Schädel. In der Betrachtung von frontal ist der schmale Schädel mit hoher Stirn charakteristisch.

### Symptomatik

Die Symptomatik, unter der Patienten mit Kraniosynostosen leiden, ist sehr heterogen. Sie hängt von dem Zeitpunkt, der Anzahl und der Lokalisation der prämaternen Synostosen ab. Aufgrund der Wachstumshemmung ergeben sich diverse Pathologien, die sowohl zu funktionellen als auch ästhetischen Beeinträchtigungen führen (16).

### Zentralnervös

Aufgrund des schnellen Hirnwachstums in den ersten Lebensmonaten ist das Mitwachsen des Neurocraniums obligat (6). Bei prämaternen Synostosen entsteht ein Missverhältnis aus vorhandenem und benötigtem intrakraniellm Volumen, so dass es zu einem Anstieg des intrakraniellen Drucks kommt. Dies führt im Extremfall zu Ischämien (19, 70).

### Okular

Der gesteigerte intrakranielle Druck begünstigt schwerwiegende Augenschädigungen. Zunächst kommt es durch den Druck zu einem Papillenödem, das wiederum eine Optikusatrophie bedingt. In letzter Konsequenz kann der Patient erblinden (20, 70).

Störungen der Schädelbasisentwicklung im Rahmen der Kraniosynostosen führen zu einer Mittelgesichtshypoplasie. So breitet sich das Gesicht in transversaler Richtung aus. Zudem wachsen die Orbitaltrichter nicht suffizient. Es entsteht ein Hypertelorismus und Exophthalmus (71). Die Folge können ein Protrusio bulbi mit insuffizientem Lidschluss sein, was den Schutz der Cornea reduziert und zu Erosionen der Cornea sowie später Visusbeeinträchtigungen führen kann (72).

### Atmung

Die mangelnde Entwicklung des Schädels führt zu einer Enge im Naso- und Oropharynx. Dies behindert die Nasenatmung, die insbesondere für Säuglinge obligat ist, so dass sie zur Mundatmung übergehen (73) oder sogar postnatal tracheotomiert werden müssen (74). Zudem resultieren bei mangelnder Tubenbelüftung durch die pharyngeale Enge Paukenergüsse mit Mittelohrentzündungen (75). Viele Patienten leiden am *Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS)* (21, 23, 76). Säuglinge mit Kraniosynostosen können außerdem an zentralen Apnoen leiden. Die Pathogenese ist noch nicht vollends geklärt, jedoch wird der intrazerebrale Druck auf das Atmungszentrum als Störquelle diskutiert (77).

### *Stomatognath*

Neben den funktionellen Problemen stellen die ästhetischen Beeinträchtigungen einen hohen Leidensdruck für die Patienten dar. Kraniosynostosen führen durch die mangelnde ventrokaudale Rotation (siehe *Entwicklung des Viscerocraniums*) des Mittelgesichts sehr oft zu hypoplastischen Maxillae, die in einer Angle III-Malokklusion mit frontal-offenem Biss münden. Die Mandibula ist typischerweise von der Wachstumseinschränkung nicht betroffen, so dass sie relativ progeniert erscheint (16).

### *Psychosozial*

Fehlbildungen des Gesichts führen zu einer verzerrten Wahrnehmung des eigenen Körperbildes und damit konsekutiv zu einem gesunkenen Selbstbewusstsein. Dieses wird durch negative Wahrnehmungen aus dem sozialen Umfeld, auch durch Vorbild- und Autoritätspersonen wie den Eltern oder Lehrern, noch weiter gesteigert. Daher sind Patienten mit kraniofazialen Fehlbildungen sehr anfällig für psychosoziale Angriffe (2). In der Gesellschaft werden somatische kraniofaziale Fehlbildungen oft irrtümlicherweise mit geistiger Retardierung assoziiert. Dies zeigt sich auch historisch, da Patienten mit Apert-Syndrom bis weit in das 19. Jahrhundert auch im wissenschaftlichen Umfeld mit einer geistigen Behinderung in Zusammenhang gebracht wurden. Magnan et al. (78) definierten 1892 die mentale Retardierung sogar als Majorkriterium für die Diagnose des Apert-Syndroms, was erst knapp ein Jahrhundert später widerlegt wurde (79). Später folgende Studien zeigten, dass der Intellekt von Patienten mit Apert-Syndrom in erster Linie vom Zeitpunkt der Erstoperation sowie dem familiären Umfeld abhängen (80, 81). Dies zeigt, wie wichtig die soziale Fürsorge sowie die korrekte operative Therapie auch für die mentale Entwicklung kraniofazial fehlgebildeter Kinder ist.

## **1.2 Chirurgische Maßnahmen**

Patienten mit kraniofazialen Malformationen weisen teils tiefgreifende Deformitäten des hart- und weichgeweblichen Schädels auf, die oft mit skelettalen Dysgnathien einhergehen. Daher ist die Rehabilitation eines harmonischen Gesichts häufig mit orthognather Chirurgie verbunden. In den letzten Jahren konnte durch neue chirurgische Verfahren auch dem Bestreben nachgegangen werden, die weichgewebliche Symmetrie durch zusätzliche Augmentationen zu verbessern.

### 1.2.1 Historie

Bereits aus dem 19. Jahrhundert sind einige Fallberichte über die Behandlung von Dysgnathiepatienten überliefert. 1849 hat Hullihen (82) den ersten orthognathen Eingriff dokumentiert. Im weiteren Verlauf lassen sich bereits 1897 symmetrische Ostektomien nachweisen, die zu einer Verkleinerung des Unterkiefers führten. Blair führte mit Hilfe der Kieferorthopäden Whipple und Angle die erste Unterkieferverlagerung durch, die als „St. Louis-Prozedur“ bekannt wurde (83). Um onkologische Operationen im Mittelgesicht suffizient durchführen zu können,

mobilisierte Cheever (84) bereits 1867 den Oberkiefer chirurgisch, um einen operativen Zugang zu schaffen, und legte damit den Grundstein für die maxilläre orthognathe Chirurgie.

Große Fortschritte in der orthognathen Chirurgie wurden in den 1920er und 1930er Jahren erzielt. Als wichtige Meilensteine gelten:

- die erste frontale segmentale Osteotomie durch Cohn-Stock (85) (1921)
- die Oberkieferverlagerung durch Wassmund (86) (1927) und Axhausen (87) (1934)

Aufgrund der vielen kraniofazialen Verletzungen während des Zweiten Weltkriegs ruhte die weitere Entwicklung der orthognathen Chirurgie zunächst. Bis in die 1950er Jahre wurden jedoch neue bahnbrechende chirurgische Verfahren etabliert, die auch heute noch klinisch weit verbreitet sind:

- die systematische Erweiterung der segmentalen Osteotomien durch Kölle (1950)
- die bilaterale sagittale Spaltung (*Bilateral sagittal split osteotomy; BSSO*) durch Obwegeser (88) (1955)
- Le Fort I Osteotomie durch Bell (1975) (89)

Die Entwicklung der orthognathen Chirurgie wurde dabei stets von der Weiterentwicklung kieferorthopädischer und anästhesiologischer Techniken begleitet. Erst durch die Etablierung festsitzender kieferorthopädischer Apparaturen wurden weitere therapeutische Möglichkeiten gestattet. Infolge der zunehmenden interdisziplinären Zusammenarbeit mit der Anästhesie konnten Eingriffe regelhaft und risikoarm in Intubationsnarkose durchgeführt werden.

Im weiteren Verlauf wurden die Techniken der orthognathen Chirurgie weiter verfeinert. Dazu gehören die Einführung moderner Osteosyntheseverfahren zur ausreichenden dreidimensionalen Stabilisierung von Knochenfragmenten, die Etablierung der Piezochirurgie und der Einsatz der Distraktionsosteogenese. Seit den 1990er Jahren hat sich auch die dreidimensionale Röntgentechnik, die digitale Volumentomographie (DVT), in der klinischen Anwendung durchgesetzt. Dies ermöglicht seitdem nicht nur eine präzise Diagnose und Therapieplanung vor der Operation, sondern auch eine Rekonstruktion kraniofazialer Defekte mit CAD/CAM-gestützten Verfahren.

### 1.2.2 Konventionelle kraniofaziale Chirurgie

Unter kraniofazialer Chirurgie versteht man kombinierte Eingriffe des Neuro- und Viscerocraniums. Üblicherweise werden diese Operationen daher interdisziplinär durch die Neuro- und Kieferchirurgie durchgeführt. Die Therapie kraniofazialer Fehlbildungen soll in erster Linie die Form und Funktion des Schädels betroffener Patienten rekonstruieren. Sie hat sich in den letzten Jahrzehnten rasant entwickelt und ist Gegenstand aktueller Forschungen.

Das Grundprinzip der kieferchirurgischen Interventionen sind Osteotomien des Gesichtsschädels. Um größere ossäre Verlagerungen durchführen zu können, erhielt die Distraktionsosteogenese Einzug in die Kieferchirurgie. Aufgrund der

Fortschritte in der Werkstoffkunde sowie der computerassistierten Chirurgie sind mittlerweile auch patientenspezifische Implantate aus Kunststoff verfügbar, die das Schädelskelett gezielt augmentieren, um eine ideale Gesichtssymmetrie zu erzielen.

### Mittelgesichtsosteotomien

Das Mittelgesicht kann an verschiedenen Stellen osteotomiert und verlagert werden, wobei sich die Osteotomielinien im Mittelgesicht an den von Le Fort (90) gefundenen Loci typici orientieren. So wird die Maxilla vom kraniofazialen Skelett separiert und kann in den drei Raumrichtungen verschoben sowie rotiert werden.

Le Fort I Osteotomien werden häufig im Rahmen von Kieferverlagerungsoperationen durchgeführt, um die Position der Oberlippe, die Nasenbasis sowie Nasenspitze zu verändern, ohne die Orbita oder das Jochbein zu verändern (89, 91).

Mithilfe der Le Fort II Osteotomie kann die Maxilla mitsamt dem Mittelgesichtszentrum bewegt werden. Dies ist u. a. bei einer zentralen Mittelgesichtshypoplasie von Nutzen, wenn das zentrale Mittelgesicht vorverlagert werden soll (92).

Sind weitere Strukturen wie die Orbita und die Jochbeine betroffen, bietet sich die Le Fort III Osteotomie zur Korrektur des gesamten Mittelgesichts an (7).

### Mandibuläre Osteotomien

Es haben sich viele operative Verfahren etabliert, die die Rami mandibulae als kiefergelenktragenden Teil vom zahntragenden Corpus mandibulae trennen und neu positionieren, um Form und Funktion des unteren Gesichtsdrittels zu verbessern (88, 93, 94). Dabei hat sich die *Bilateral sagittal split osteotomy (BSSO)* weitgehend durchgesetzt. Sie bietet den Vorteil einer breiten interfragmentären Knochenanlagerungsfläche mit gleichzeitiger Schonung des N. mandibularis.

### Distractionsosteogenese

Die Verlagerung des knöchernen Skeletts ist durch die dargestellten Osteotomien prinzipiell unbegrenzt. Allerdings muss das Weichgewebe mit verlagert werden, was zum einen chirurgisch die Verlagerung limitiert, zum anderen aber bei zu massiven Verlagerungen zu Rezidiven im Sinne der kontinuierlichen biologischen Rückverlagerung führt. Daher hat sich in den letzten Jahrzehnten die Distractionsosteogenese etabliert, um knöchernen Deformitäten suffizient zu korrigieren (95). Mit Hilfe der Distractionsosteogenese ist es möglich, körpereigenes Gewebe direkt an der Stelle des Defekts zu ersetzen. So kann auch nach Abschluss des Wachstums noch Knochen neu gebildet werden. Das Behandlungsprinzip geht auf den russischen Chirurgen G. A. Ilizarov zurück, der eher zufällig auf dieses Operationsverfahren stieß (96). Das Verfahren wurde von Snyder et al. (97) weiterentwickelt und in den 1990er Jahren von McCarthy et al. (98) an die Bedürfnisse der Kieferchirurgie angepasst.

Heute ist die Distraktionsosteogenese bei der Korrektur kraniofazialer Fehlbildungen unverzichtbar. Sie ermöglicht die Rekonstruktion knöcherner Defekte ohne die Durchführung einer autologen oder allogenen Transplantation. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt jedoch nicht nur in der Bildung von neuem Knochengewebe, sondern in der kontinuierlichen Mitentwicklung des umliegenden Gewebes. Insbesondere auch das Weichgewebe kann sich so langfristig an die neue Ausdehnung anpassen und reduziert damit die mögliche Rezidivneigung erheblich.

Die Distraktionsosteogenese lässt sich zeitlich in drei verschiedene Phasen einteilen. Zunächst wird der betreffende Knochen osteotomiert, so dass ein künstlicher Frakturspalt entsteht. An jedem Ende des Fragments wird ein Anker gesetzt und mit einem Distraktor verbunden. Nach der Osteotomie sollte der Frakturspalt ruhen, damit sich in ihm aus dem Hämatom ein distrahierbares Blastem entwickeln kann. Dieses Blastem ist stark vaskularisiert und durch eine große Neoangiogenese gekennzeichnet (99). Nun folgt die Phase der aktiven Distraction. Dabei bildet sich kontinuierlich Regenerationsgewebe am Frakturspalt (Kallus) und wächst mit diesem mit. Die Dauer dieser Phase ist patientenindividuell sowie je nach gewünschter Distraktionslänge und -frequenz unterschiedlich. Schließlich werden der Knochen und der Frakturspalt mit Hilfe des Distraktors stabilisiert und fixiert. Diese Konsolidierungsphase dauert etwa zwei bis drei Monate. Sobald die Frakturheilung abgeschlossen ist, kann der Distraktor entfernt werden (100, 101).

Die Vorteile der Distraktionsosteogenese sind mannigfaltig. Sie kann während des Wachstums durchgeführt werden, was anderen therapeutischen Maßnahmen verwehrt bleibt. Darüber hinaus kann sie bei syndromalen Patienten frühzeitig eingesetzt werden, um typische Komorbiditäten wie Atemnot, mangelnde Sprachentwicklung und Schluckstörungen zu verhindern (4). Neuartige Verfahren wie die PEEK-basierte Knochenaugmentation ersetzen dieses seit Jahrzehnten bewährte Verfahren nicht, sondern erweitern es. Damit bleibt die Distraktionsosteogenese eine etablierte und zugleich vielversprechende chirurgische Methode in der Behandlung von angeborenen und erworbenen kraniofazialen Fehlbildungen.

#### Frontoorbitales Advancement

Zur chirurgischen Korrektur von Kraniosynostosen hat sich das frontoorbitale Advancement (FOA) nach Mühling (102) etabliert. Es werden sowohl das Os frontale als auch die Orbitae nach ventral verlagert. Der kombinierte neuro- und kieferchirurgische Eingriff wird etwa zwischen dem sechsten und zwölften Lebensmonat durchgeführt. Das Behandlungsprinzip erfolgt dabei kausal, indem die Suturen osteotomiert werden und somit dem wachsenden Hirn temporär weiteres Wachstum ermöglichen (11).



### 1.2.3 Gewebersatzverfahren

Um fehlendes oder verlorenes Gewebe zu ersetzen, bieten sich viele verschiedene Gewebersatzverfahren an, die jeweils charakteristische Vor- und Nachteile sowie individuelle Indikationsbereiche besitzen. Dazu zählen die Transplantation und die Implantation.

Als Transplantation (lat. *trans-* = „(hin)über“; *plantatio* = „Pflanzung, Bettung“ (8)) bezeichnet man die Verpflanzung organischen Materials. Sie hat zum Zweck, Gewebedefekte zu reparieren, indem Zellen, Gewebe, Organe oder ganze Organismen entnommen und anschließend defektfüllend eingesetzt werden. Dabei bieten sich verschiedene Quellen als Ursprungsgewebe an (11):

- autogene Transplantate (auch: autolog)
- allogene Transplantate (auch: homolog)
- xenogene Transplantate

Zur eindeutigen Richtungsbestimmung der Transplantation werden Spender und Empfänger definiert. Dem Spender wird dabei Gewebe entnommen, das anschließend dem Empfänger eingepflanzt wird. Bei der Bewertung von Transplantationstechniken ist besonders auf die Immunreaktion zu achten, da jede Insertion von Gewebe eine gewisse immunologische Komponente im Sinne einer Abstoßungsreaktion mit sich bringt.

Die Implantation (lat. *im-* = „(hin)ein“; *plantatio* = „Pflanzung, Bettung“ (8)) bezeichnet die Insertion synthetischen Materials.

#### Autogenes Transplantat

Autogene (gr. *autós-* = „selbst“; *génesis* = „Bildung“ (8)) Transplantate werden demselben Spender entnommen, der auch die Transplantation erhält. Demnach wird körpereigenes Gewebe desselben Organismus an den eigenen Defektort platziert. Autogene Transplantationen haben den großen Vorteil, dass keine Abstoßungsreaktion zu erwarten ist. Das Immunsystem toleriert körpereigenes Gewebe mit größtmöglichen Einheilungschancen. Allerdings führt die Entnahme von gesundem Gewebe zwangsläufig zu einem Defekt an der Entnahmestelle. Dies wiederum reduziert die maximale Größe des potenziellen Gewebersatzes (103). Dennoch greift die plastische und wiederherstellende Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie auf ein breites Angebot an autogenen Transplantationstechniken zurück, die sich über viele Jahrzehnte bewährt haben. Freie Transplantate, die vollständig aus ihrem Gewebbett herausgelöst werden, bieten sich dabei bei der Behandlung kleinerer Defekte an. Gestielte Transplantate ermöglichen hingegen sogar die Reparatur größerer Defekte, da die arterielle Versorgung mit dem Ursprung des Transplantats aufrechterhalten wird. Mikrochirurgische Transplantate dienen ebenfalls der Versorgung größerer Defekte, werden jedoch von der ursprünglichen arteriellen Versorgung abgeschnitten und am Insertionsort an die ortsständige Blutversorgung angeschlossen (4, 11, 104).

### Allogenes Transplantat

Allogene (gr. *állos-* = „anders“; *génesis* = „Bildung“ (8)) Transplantate werden einem anderen Organismus derselben Spezies entnommen und anschließend dem kranken Organismus zur Defektheilung inseriert. Der Spenderorganismus erkennt das Gewebe als fremd, so dass es durch das Immunsystem zu Abstoßungsreaktionen kommt. Therapeutisch kann man der Abstoßungsreaktion prinzipiell durch Veränderung des Transplantats oder durch Beeinflussung des Immunsystems im Sinne einer Immunsuppression entgegenwirken (11, 105). Bei dem Einsatz allogenen Materials sind zudem ethische Fragen zu beachten (106).

### Xenogenes Transplantat

Xenogene (gr. *xénos* = „fremd“; *génesis* = „Bildung“ (107)) Transplantate werden einem Organismus einer anderen Spezies entnommen und anschließend im kranken Organismus inseriert. Die Charakteristika dieser Transplantation folgen denen des allogenen Verfahrens, die Abstoßungsreaktion ist aufgrund der Spezienungleichheit jedoch deutlich stärker ausgeprägt (11). Um xenogene Gewebe dennoch erfolgreich einsetzen zu können, werden sie oftmals denaturiert oder ihre organischen Komponenten entfernt (108).

### Alloplastisches Implantat

Alloplastische (gr. *állos-* = „anders“; *plástein* = „formen, bilden“ (8)) Implantate sind rein synthetischen Ursprungs, wobei bei der Materialwahl eine fehlende oder lediglich gering ausgeprägte immunologische Reaktogenität von hohem Interesse ist. Da keine Entnahme nötig ist, bleiben auch die möglichen Entnahmeschäden oder ethischen Fragen aus.

Der Einsatz von alloplastischen Transplantaten wird als sicher, stabil, langlebig und kostengünstig bewertet (109). Dennoch verbleiben Risiken. So kann es im Rahmen von Entzündungen zu Transplantatverlusten kommen, wobei das Risiko durch eine großzügige Weichgewebendeckung minimiert werden kann (110, 111).

Beim alloplastischen Verfahren kommen verschiedene Materialien zum Einsatz, die zu einer erheblichen Erweiterung des Therapiespektrums in der plastischen und wiederherstellenden Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie führen (11):

- Keramik
- Metall
- Kunststoff (u. a. Polyetheretherketon)

Keramikimplantate werden in nicht-resorbierbar (Hydroxylapatit) und resorbierbar (Tricalciumphosphat, Siliziumdioxid) unterteilt (11).

Metallimplantate bestehen meist aus Titan und werden in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie ubiquitär eingesetzt. Bei Rekonstruktionen können sie temporäre Defekte überbrücken (z. B. Unterkieferdefekte) oder Knochenfragmente fixieren (z. B. als Osteosynthesematerial). Weit verbreitet sind in diesem Zusammenhang auch patientenspezifische Implantate, wie sie für die Kiefergelenksrekonstruktion oder bei Orbitabodenfrakturen eingesetzt werden (11).

Kunststoffimplantate können aus den unterschiedlichsten Materialien bestehen und werden indikationsspezifisch ausgewählt. So sind u. a. Polyethylen (Medpor), Polymethylmethacrylat, Silikon und Gore-Tex vertreten. In der Regel findet ein fibrotischer Umbau an der Oberfläche der Implantate statt, so dass die Implantate dauerhaft bindegewebig eingefasst (11).

Seit Ende der 1990er Jahre hat sich der thermoplastische Kunststoff Polyetheretherketon (PEEK) als alloplastisches Material im medizinischen Einsatz etabliert (112). Vorangegangen waren lange Untersuchungen im Hinblick auf die Biokompatibilität dieses in den 1980er Jahren entdeckten Werkstoffs (113). Das Material findet neben der Orthopädie, der Wirbelsäulen Chirurgie und der Neurochirurgie auch vermehrt in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie (114) seine Anwendung (115).

Der Erfolg dieses Materials entstammt den nahezu idealen Eigenschaften, die sich am natürlichen Vorbild orientiert. Im Laufe der Evolution hat der Mensch ein Endoskelett in Leichtbauweise mit Knochen entwickelt, die zugleich zug- und druckelastisch sind. PEEK ähnelt in seinem Aufbau knöchernen Strukturen (116, 117). Neben seinen guten mechanischen Eigenschaften ist es thermisch stabil (118), radiotransluzent (119) und MR-geeignet (120). Es lässt sich außerdem mittels computerassistierter Verfahren (s. u.) herstellen und kann auf lange Sicht hin sogar Implantate aus Titan oder Keramik substituieren (115).

Einen der ersten Fälle zur klinischen Anwendung im Bereich der kraniofazialen Chirurgie veröffentlichten Scolozzi et al. (121) im Jahr 2007. Sie setzten patientenspezifische PEEK-Implantate im Rahmen einer komplexen orbito-fronto-temporalen Rekonstruktion nach Trauma ein. In den Folgejahren entstand eine Vielzahl weitreichender Fachpublikationen und die klinische Anwendung von PEEK-Implantaten in der kraniofazialen Chirurgie etablierte sich immer weiter (122-124).

Wie jede rekonstruktive Maßnahme birgt auch die PEEK-Implantation Risiken. Einer Meta-Studie zufolge liegt die Gesamtkomplikationsrate bei 15,3 % (125). Am häufigsten werden ein nicht zufriedenstellendes ästhetisches Ergebnis (10 %) sowie Infektionen (7 %) angegeben. Dem Infektionsrisiko kann jedoch durch entsprechende antibiotische Abschirmungsmaßnahmen entgegengewirkt werden (126). Bei Betrachtung der großen Vorzüge durch dieses Augmentationsmaterial scheinen die Komplikationen insgesamt eher in den Hintergrund zu rücken (127).

#### 1.2.4 Modelloperation

Kraniofaziale Fehlbildungen gehen oft mit Dysgnathien einher. Die chirurgische Versorgung dysgnather Patienten zielt darauf ab, die zahntragenden knöchernen Segmente des Gesichtsschädels in eine neue, orthognathe Position zu versetzen. Vor der chirurgischen Intervention ist aufgrund der Komplexität der Okklusion in Abhängigkeit von der Gesichtsanatomie eine sorgfältige Planung unabdingbar. Daher sind präoperativ zunächst Zahnmodelle herzustellen, die in einer sogenannten Modelloperation mittels Artikulator in der patientenspezifischen Kieferrelation zugeordnet werden. Anschließend werden die Modelle analog zur



späteren operativen Umstellung bewegt. Die dabei erreichten Kieferrelationen werden über Splinte verschlüsselt, die intraoperativ als Vorlage für die Kieferverlagerung dienen. Diese sind für die Operation buchstäblich maßgeblich, da vor allem bei bimaxillären Umstellungsosteotomien nur so der Transfer der geplant Umstellung auf das tatsächliche chirurgische Outcome möglich ist. Zur weitergehenden skelettalen Analyse werden zudem Fernröntgenbilder lateral (FRS) und anteriorposterior (FRAP) hinzugezogen (128, 129).

### 1.2.5 Computerassistierte Chirurgie (CAD/CAM)

Die traditionelle Modelloperation ist der Goldstandard der orthognathen Chirurgie und bei einfachen Patientenfällen ausreichend. Allerdings unterliegt die klassische Modelloperation mit Gipsmodellen einigen systemimmanenten Nachteilen. Die herkömmliche Modelloperation ist nicht dreidimensional. Wenngleich dreidimensionale Gipsmodelle ihre Anwendung finden, lässt die zweidimensionale Charakteristik der FRS- und FRAP-Aufnahmen keine Evaluation der Schädelbasis zu, was gerade bei syndromalen Patienten grundlegend für die Morphogenese ist. Des Weiteren sind für die Herstellung der Modelloperation viele techniksensitive Schritte nötig (Anfertigung der Gipsmodelle, Bissregistrierung, Transfer des Gesichtsbogens, Einartikulieren, Segmentieren, Repositionieren, Splintherstellung). Fehler in einem dieser Schritte ziehen sich, teils exponentiell, entlang des gesamten Planungsprozesses (130).

Durch den breiten Einsatz dreidimensionaler Bildgebung mit deutlich verbesserter Bildqualität und reduzierter Strahlendosis hat sich in den letzten Jahren die computerassistierte Chirurgie, als Teil des engl. *Computer-aided design (CAD)* und *Computer-aided manufacturing (CAM)*, etabliert. Moderne Software bietet die Möglichkeit, auf Basis des dreidimensionalen Datensatzes virtuelle Modelloperationen durchzuführen (131, 132). Intraoperativ können Osteotomien und Verlagerungen navigationsgestützt kontrolliert und teilweise ausgerichtet werden.

Die dreidimensionale Computertomographie kann omnidirektional verlagert und rotiert werden. Oberflächliche Schichten können zur Übersichtlichkeit und Identifikation tieferer Strukturen entfernt werden. Dies ermöglicht eine gute Evaluation der Schädelbasis, die einen enormen Einfluss auf die Mittelgesichtsentwicklung hat (siehe Kapitel *Übergang vom Neuro- zum Viscerocranium: Synchrondrosia sphenoccipitalis*). Anatomische Landmarken können vom Behandler gewählt und Ebenen, wie die vertikale Mittelgesichtsebene, definiert werden. Anhand dieser sind Spiegelungen der Gesichtsseiten oder Überlagerungen von Normschädeln durchführbar. Mittels Spiegelung wird die (gesunde) Gesichtshälfte über die erkrankte Gesichtshälfte projiziert. Dieses Verfahren bietet sich bei hemifazialen Erkrankungen an. Sind jedoch beide Gesichtshälften betroffen, kann mittels Überlagerungsstrategie ein größenadjustierter Normschädel über den Patientenschädel projiziert werden (11). Eine anschließende virtuelle Modelloperation geschieht mit Hilfe der virtuellen Segmentierung der Schädelknochen, die ihrerseits eine Rotation sowie Verlagerung dieser ermöglicht. Aus diesen Planungsdaten werden

anschließend patientenspezifische Splinte, Bohrschablonen und weitere Hilfsmittel hergestellt, die die intraoperative Orientierung unterstützen.

Nach Abschluss der Planung erhält der Behandler eine Übersicht und die entsprechenden patientenspezifischen Schneid- und Bohrschablonen.

### Planungsaspekte

Bei der Therapie komplexer kraniofazialer Fehlbildungen sind klinische, biologische, chirurgische und anatomische Aspekte zu berücksichtigen. Häufig ist eine größere Knochenverschiebung notwendig, so dass eine Distractionsosteogenese zu überlegen ist. Spezielle anatomische Defizite (wie der aplastische Ramus bei Kiemenbogenerkrankungen) müssen erkannt und durch geeignete Osteotomien behandelt werden. Die meisten kraniofazial deformierten Schädel weisen eine erhebliche Abweichung in allen drei Raumrichtungen auf, was zu entsprechend tiefgreifenden Gesichtsasymmetrien führt. Auf Basis der Spiegelungs- oder Überlagerungsstrategien wird die ideale hartgewebliche Gesichtskonfiguration simuliert, indem der Schädel virtuell osteotomiert und verlagert wird. Dabei wird kritisch hinterfragt, ob die geplante Verschiebung im Rahmen der biologischen Grenzen möglich sind oder ob Distractionsosteogenesen durchgeführt werden sollten. Anschließend wird evaluiert, ob die Osteotomien und die Anlage von Distractionsapparaturen chirurgisch machbar sind.

#### 1.2.6 PEEK-basierte Knochenaugmentation

Auch bei ausreichender Planung und guter chirurgischer Umsetzung der orthognathen Verfahren zeigte sich, dass zwar die knöchernerne Symmetrie gut erreicht werden konnte, die weichgewebliche Symmetrie jedoch nicht (133-135). Dies liegt teilweise an der unvermeidlichen Ablösung der am Viscerocranium adhärenen Muskulatur, was zu erheblichen Weichteildefekten führt (136). Die Augmentation dieser weichgeweblichen Defekte kann aufgrund der raschen Entwicklung auf dem Gebiet der Werkstoffkunde sowie der computerassistierten Chirurgie mit PEEK-Implantaten begegnet werden (121, 122, 124, 137). Viele Studien haben bereits die Verbesserungen von Gesichtsasymmetrien nach orthognathen Eingriffen durch dieses Augmentationsverfahren nachgewiesen (138-140). Saponaro et al. (141) zeigten, dass insbesondere die Weichgewebssymmetrie verbessert werden konnte.

Augmentationen auf Basis alloplastischer Implantate haben den Vorteil, dass sie im Gegensatz zu autologem Material keinen Defekt an der Entnahmestelle verursachen und praktisch unbegrenzt verfügbar sind (142). PEEK-Implantationen werden in einem zweiten Schritt nach der primären kraniofazialen Operation im Sinne eines zweizeitigen Verfahrens durchgeführt (143). So müssen sich Patienten ein zweites Mal der chirurgischen und anästhesiologischen Prozedur aussetzen, was gerade bei der schwierigen Atemwegssituation risikobehaftet ist (144). Zudem verlängert sich hierdurch die Gesamtdauer der Therapie, was die Patientencompliance und -zufriedenheit gefährdet (145).

Die einzeitige orthognathe und augmentative Therapie könnte diese Nachteile auflösen, indem in einer einzigen Operation sowohl die knöchernen Segmente verlagert als auch die weichgeweblichen Defizite durch PEEK-Implantate augmentiert werden. Dies erfordert jedoch eine exakte Planung mit guter chirurgischer Expertise, um die Weichteildefizite bestimmen zu können.

### **1.3 Ziel der Arbeit**

Bislang wurden Patienten mit kraniofazialen Fehlbildungen zunächst einer orthognathen Operation unterzogen, auf die eine Korrektur der Asymmetrie mit PEEK-Implantaten in einem zweiten Ansatz erfolgte. Bis heute hat keine Studie den klinischen Nutzen einer gleichzeitigen orthognathen und augmentativen Therapie in der kraniofazialen Chirurgie im Hinblick auf die Gesichtssymmetrie untersucht.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es daher, zu untersuchen, ob ein standardisiertes Protokoll der PSI-basierten orthognathen Chirurgie mit gleichzeitiger PEEK-Knochenaugmentation die Gesichtssymmetrie des Weich- und Hartgewebes verbessert.

## **2 Publierte Originalarbeit**

*Simultaneous PSI-Based Orthognathic and PEEK Bone Augmentation Surgery Leads to Improved Symmetric Facial Appearance in Craniofacial Malformations.* Kerkfeld, V., et al., Journal of Personalized Medicine. **12**(10): p. 1653, 2022.

### 3 Diskussion

Die kraniofaziale Chirurgie blickt auf eine mehr als 150 Jahre bestehende Historie mit stetig fortschreitender Technik zurück. Kontinuierlich erhielten chirurgische Innovationen wie die Distraktionsosteogenese und Transplantationsmöglichkeiten Einzug in die kraniofaziale Chirurgie, die sich in der Praxis bewährten und das Repertoire der Chirurgie enorm erweiterten. Diese und weitere Techniken im Bereich der Augmentation sorgen für die sich immer weiter verbessernde kraniofaziale Chirurgie, die Betroffenen hilft, funktionelle, ästhetische und soziale Beeinträchtigungen durch ihre Erkrankung zu reduzieren.

Bei der Wiederherstellung anlagebedingter oder traumatischer Gesichtsddefekte haben sich bereits unterschiedliche Augmentationsverfahren etabliert. Autogene, allogene oder xenogene Ersatzmaterialien sollen dabei im Gesichtsbereich zum einen das Volumen aufbauen, zum anderen die Kopforgane schützen. Jedes Ersatzmaterial besitzt dabei unterschiedliche Vor- und Nachteile. Alloplastische Ersatzmaterialien erfreuen sich dabei einer immer größeren Zufriedenheit, da im Gegensatz zu autologem Gewebe kein Entnahmedefekt auftritt, sie eine gute Biokompatibilität aufweisen und die Materialquelle praktisch unerschöpflich ist. Derzeit sind klinisch vor allem die alloplastischen Titan-Implantate führend. Titan-Meshes können größere Volumina augmentieren, sind leicht, biokompatibel und weisen eine hohe mechanische Festigkeit auf (146). Allerdings lassen Titan-Implantate intraoperativ nur wenig Bearbeitung zu, sind radioopak und interferieren mit diagnostischen und therapeutischen Bestrahlungen. In den letzten Jahren hat sich ein neuer Kunststoff, Polyetheretherketon (PEEK), als alloplastisches Material im medizinischen Einsatz etabliert. Es lässt sich intraoperativ bearbeiten, ist radiotransparent und hat kaum Einfluss auf ionisierende Strahlung (119). Es gilt daher als idealer Werkstoff in der Augmentationschirurgie (147).

Parallel zu den Innovationen im Bereich der Werkstoffkunde hat auch der Einzug der computerassistierten Chirurgie die kraniofaziale Therapie maßgeblich verbessert. Die digitale dreidimensionale Planung erhöhte die Patientensicherheit, verbesserte das Outcome und reduzierte die OP-Zeiten (148). Diese Technologie ermöglicht auch die Herstellung patientenspezifischer Implantate, die vorab computerassistiert gestaltet und hergestellt werden und anschließend passgenau am Patientensitus eingesetzt werden können. Üblicherweise wird zunächst das knöchernen Skelett im Rahmen der orthognathen Chirurgie geplant und nach der Einheilungszeit eine Reevaluation des weichgeweblichen Ergebnisses vollzogen. Nach einer erneuten computerassistierten Planung kann so gezielt unterrepräsentiertes Gewebe durch patientenspezifische PEEK-Implantate aufgebaut werden, um ein funktionelles und ästhetisches Gesamtergebnis zu erhalten.

Die Augmentation mittels PEEK-Implantaten ist eine der neuesten operativen Verfahren in der kraniofazialen Chirurgie. PEEK-Implantationen werden jedoch aktuell erst in einem zweiten Schritt nach der primären kraniofazialen Operation im Sinne eines zweizeitigen Verfahrens eingesetzt, was zu einer größeren

Morbidität sowie reduzierter Patientencompliance und -zufriedenheit führt (143-145). Im Rahmen einer fortwährenden Weiterentwicklung der chirurgischen Verfahren stellte sich also die Frage, ob der Schritt vereinfacht werden kann, indem einzeitig kombiniert orthognath und augmentativ operiert wird. Gerade das Symmetrie-Outcome spielt dabei eine zentrale Rolle, da die präoperative Planung im einzeitigen Verfahren die weichgeweblichen Veränderungen nach skelettaler Umstellung antizipieren muss. Kaipatur et al. (149) zeigten, dass die Computersimulationen der weichgeweblichen Veränderung nach orthognathen Eingriffen möglich ist, sich die einzelnen Vorhersagefehler jedoch kumulieren und so trotz geringer einzelner Messungengenauigkeiten große Differenzen entstehen können.

### 3.1 Ergebnisdiskussion

Die Ergebnisse der durchgeführten Studie zeigen, dass alle Patienten mit präoperativerfazialer Asymmetrie von der chirurgischen Intervention profitierten, unabhängig davon, ob sie ein- oder zweizeitig operiert wurden. Insbesondere die weichgewebliche Symmetrie konnte so hergestellt werden. Das Patientenkollektiv, das sich dem einzeitigen kombiniert orthognathen und augmentativen Verfahren unterzog, hatte nach dem Eingriff eine nahezu ideale Gesichtssymmetrie mit weniger als  $2^\circ$  Abweichung. Diese Abweichungen entsprechen den Abweichungen von bis zu  $1,3 \pm 0,3^\circ$ , die Song et al. (150) bei gesunden Patienten als symmetrisch definiert haben und deckt sich auch mit weiteren Studien (151).

Dysgnathie-Patienten ohne vorherige Asymmetrie wiesen keine Veränderungen der Gesichtssymmetrie auf. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die orthognathe Chirurgie bei nicht laterognathen Patienten auf die Verbesserung der sagittalen Mittelgesichtsstrukturen abzielt, aber in erster Linie keine Auswirkungen auf die Gesichtsstrukturen in frontaler Ansicht hat. Dies stellten auch Ko et al. (152) in ihrer Studie zur Auswirkung orthognather Chirurgie auf die Gesichtssymmetrie fest.

Das Patientenkollektiv mit der größten Symmetrieverbesserung stellten die syndromal erkrankten, laterognathen Probanden dar. Dies unterstreicht zwar, dass dieses Patientenkollektiv am meisten von der operativen Korrektur profitiert. Allerdings ist zu beachten, dass es sich dabei um absolute Verbesserungen handelt, die von einer sehr großen Asymmetrie aus kommen. Somit sind die Verbesserungen zwar groß, im Verhältnis zu ihrem Ausgangswert jedoch zu relativieren.

Die gleichzeitige Augmentation mit PEEK-Implantaten hatte keine Auswirkung auf die Hartgewebesymmetrie, verbesserte aber das Ergebnis im Weichgewebe. Dies ist nicht verwunderlich, da die PEEK-Implantate radiotransluzent sind und insofern die Ergebnisse der knöchernen Analyse nicht beeinflussen.

Symmetrieverbesserungen auf Ebenen, die kranial des Tragus liegen, wurden nicht beobachtet, obwohl Augmentationen im Mittelgesicht durchgeführt wurden. Dies ist überraschend, da erwartet wurde, dass Augmentationen im Mittelgesicht auch zu signifikanten Verbesserungen in diesem Bereich führen würden. Ein Grund dafür könnte sein, dass trotz Augmentation der Orbitaländer die lateralen



Augenbrauen als Hautanhängsel asymmetrisch bleiben, auch wenn das darunter liegende Weichgewebe symmetrischer geworden ist. Zur Analyse der weichgeweblichen Symmetrie wurden jedoch die lateralen Augenbrauen verwendet, so dass es hier zu Interpretationsfehlern kommen kann. Auch die Bipupillarlinie wird durch die Augmentation der Orbitaländer nicht verändert, sondern nur durch Verlagerung der Bulbi oculi. Dies wurde jedoch im Rahmen der hier durchgeführten Operation nicht intendiert. Ebenso sind am Tragus keine relevanten Veränderungen festzustellen, da hier keine orthognathen oder augmentativen Veränderungen vorgenommen wurden. Dementsprechend sind Veränderungen der Mittelgesichtssymmetrie zu erwarten, die aber mit der durchgeführten Analyse möglicherweise nicht ausreichend berücksichtigt wurden und daher nicht eindeutig nachgewiesen werden können.

Bei zwei von acht Patienten wurden Implantatexpositionen vorgefunden, was einer Komplikationsrate von 25 % ( $n = 8$ ) entspricht. In einer groß angelegten Meta-Analyse von PUNCHAK et al. (125) zeigte sich lediglich eine Komplikationsrate von 15,3 % ( $n = 183$ ) auf der Basis des bisherigen, zweizeitigen Therapieverfahrens. Hieraus könnte eine höhere Komplikationsrate durch das einzeitige Verfahren abgeleitet werden. Allerdings können aufgrund der geringen Probandenzahl in der hier durchgeführten Studie keine statistisch signifikanten Vergleiche dazu angestellt werden. Hier könnte zukünftig eine Studie mit einer größer angelegten Probandenzahl oder eine Meta-Analyse, die die Komplikationsrate beim einzeitigen Verfahren untersucht, Aufschluss bringen. Klinisch konnten die Implantatexpositionen im Rahmen der üblichen Kontrolluntersuchungen ambulant mittels Lokalanästhesie behoben werden und hatten keine langfristigen Folgen für das Ergebnis. In Fallberichten über patientenindividuelle PEEK-Knochenaugmentationen des Unterkiefers stellten Arcas Pons et al. (153) fest, dass in der langfristigen Nachbeobachtung nach dem ersten Heilungsprozess keine Infektionen, Unverträglichkeiten oder Expositionen der PEEK-Implantate auftraten. Dies deckt sich mit unseren Beobachtungen.

### 3.2 Methodendiskussion

Kraniofaziale Fehlbildungen stellen ein seltenes Krankheitsbild dar, so dass die Anzahl der Probanden reduziert ist. Zudem wurden nur Patienten nach Abschluss des Wachstums in die Studie aufgenommen, um Interferenzen der chirurgischen Veränderungen mit den durch das biologische Wachstum entstehenden Veränderungen zu vermeiden. Des Weiteren wurden die Patienten nicht nach Geschlecht und Alter getrennt beobachtet. Rossi et al. (154) zeigten, dass das Alter keinen Einfluss auf die Gesichtsasymmetrie haben. Ebenso konnte gezeigt werden, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf die Gesichtsasymmetrie hat (155, 156). Aus diesem Grund muss die Inhomogenität der Probanden eher nicht als Confounder interpretiert werden.

Die Analysen anhand von posterior-anterior Röntgenaufnahmen ist eine zuverlässige Methode zur Detektion hartgeweblicher Gesichtssymmetrien und

wurde so u. a. schon von Trpkova et al. (157) vorgenommen. Ebenso liefert die Analyse von *en-face*-Fotografien zuverlässige Informationen über die weichgewebliche Gesichtssymmetrie (150). In einem Systematic Review stellten Yousefi et al. (158) fest, dass bei reiner Betrachtung der Asymmetrie die Analyse mit einem dreidimensionalen Datensatz der mit einer posterior-anterioren Kephalmetrie nicht überlegen ist. Dennoch gibt es Studien, die nicht auf die hier verwendete Mittelgesichtsanalyse auf zweidimensionaler Darstellung zurückgreifen, sondern eine paarweise Messung von bilateralen Gesichtsmarkmalen durchführen, um Informationen über die komplette Asymmetrie in allen drei Raumrichtungen zu erhalten (159-161). In der vorliegenden Studie wurden die Daten jedoch bewusst auf eine zweidimensionale Analyse reduziert, um eine homogene und vergleichbare Auswertung der frontalen Symmetrie zu ermöglichen und störende Effekte aufgrund von Aberrationen in den anderen Raumrichtungen zu eliminieren. Zukünftig könnten jedoch weitere Studien die Veränderungen auch in sagittaler Richtung untersuchen.

Sowohl das chirurgische als auch das analytische Verfahren waren standardisiert. Alle chirurgischen Eingriffe wurden von demselben Chirurgen und alle Messungen von demselben Untersucher vorgenommen. So konnte eine hohe interne Validität ohne Interferenzen durch unterschiedliche Behandler oder Untersucher erzielt werden. Ein Zeugnis dessen sind u. a. die konsistenten Messwerte bei anatomischen Parametern, die durch den chirurgischen Eingriff nicht verändert wurden. Die hohe interne Validität geht jedoch zu Lasten einer geringen externen Validität, so dass die vorliegenden Studienergebnisse nur sehr eingeschränkt auf ein größeres Patientenkollektiv übertragen werden können. Künftige Meta-Analysen oder Multicenter-Studien können hier unterschiedliche Chirurgen und Probanden mit einbinden, um die externe Validität zu steigern.

### 3.3 Ausblick

Diese Studie zeigt, dass die orthognathe chirurgische Korrektur mit gleichzeitiger Augmentation durch PEEK-Implantate möglich ist und zu vergleichbaren symmetrischen Verbesserungen führen kann, wie das bisherige, zweizeitige Verfahren.

Allerdings bleiben einige Fragen offen, die mit den vorliegenden Studienergebnissen noch nicht beantwortet werden können. So trifft diese Studie keine Aussage darüber, wie sich die sagittalen Gesichtsparemeter durch das vorgestellte Therapieverfahren verhalten. Dies ist unter anderem vor dem Hintergrund interessant, dass Kaipatur et al. (149) zeigten, vor allem die Unterlippe werde in der Computersimulation oft fehlerbehaftet simuliert.

Zudem bleibt unklar, welchen Einfluss das hier gewählte Konzept auf mögliche Komplikationen wie Implantatexpositionen, Patientenzufriedenheit und -compliance haben.

Auch ist eine gesundheitsökonomische Betrachtung bei dem einzeitigen Verfahren interessant, da dieses weniger personelle Ressourcen einbinden und daher



geringere Kosten für das Gesundheitssystem bedeuten könnte. Narita et al. (162) zeigen, dass die virtuelle Planung bei der orthognathen Chirurgie mit geringeren Kosten einhergeht und gleichzeitig die operative Dauer reduziert. Resnick et al. (163) beziffern die Kosten für die orthognathe chirurgische Therapie bei der virtuellen Planung auf 2796,- \$ (bei  $194 \pm 14$  Minuten) und im konventionellen Verfahren auf 3519,- \$ (bei  $541 \pm 100$  Minuten), so dass durch die virtuelle Planung 20 % Kosten sowie 64 % Zeit eingespart werden kann. Wrzosek et al. (164) vermuten sogar, dass die Zeit um bis zu 91 % reduziert werden kann. Im Vergleich mit anderen alloplastischen Materialien, wie Titan-Meshes, werden dem PEEK-Implantat allerdings die höchsten Kosten zugerechnet (165). Dieser Nachteil kann durch die deutlich reduzierte Behandlungszeit ausgeglichen werden.

Das recht neue Verfahren der PEEK-Augmentation bietet noch viele unbeantwortete Fragen. Gerade das hier vorgestellte, einzeitige Verfahren sollte im Rahmen weiterer Studien im Hinblick auf Komplikationen, Gesundheitsökonomie sowie dem funktionellen und ästhetischen Ergebnis untersucht werden. Zudem sind Meta- sowie Multicenter-Studien zu überlegen, um eine hohe externe Validität und damit Übertragbarkeit auf das allgemeine Patientenkollektiv zu generieren.

### **3.4 Schlussfolgerungen**

Die gleichzeitige orthognathe und augmentative Therapie in der kraniofazialen Chirurgie führt in der vorliegenden Studie zu einer vergleichbaren Gesichtssymmetrie wie das bislang verwendete zweizeitige Verfahren.

Das zweizeitige Augmentationsverfahren wird im Bereich der kraniofazialen Chirurgie bereits vielfach angewendet und es ließen sich in der vorliegenden Studie bislang keine negativen Auswirkungen durch das einzeitige Vorgehen feststellen. Es sollten jedoch weitere Studien folgen, die etwaige Komplikationen sowie weitere Faktoren wie die Evaluation durch Patienten und Behandler weiter in den Fokus rücken. Zudem ist aufgrund des vorliegenden Studiendesigns keine direkte Übertragbarkeit auf die Allgemeinheit anwendbar.

## 4 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Kronmiller, J.E. *Development of asymmetries*. in *Seminars in orthodontics*. 1998. Elsevier.
2. Belfer, M.L., et al., *Appearance and the influence of reconstructive surgery on body image*. *Clinics in Plastic Surgery*, 1982. **9**(3): p. 307-315.
3. Oakes, W., *Craniosynostosis*. Serafin D, Georgiade NG (eds), *Pediatric Plastic Surgery*. St Louis, CV Mosby, 1984. **1**: p. 404-439.
4. Hausamen, J., J. Becker, and F. Neukam, *Curriculum Mund,-Kiefer,-Gesichtschirurgie Band III*. Quintessenz Verlags-GmbH, 2004. **1**: p. 378.
5. Moore, K., et al., *Embryologie: Entwicklungsstadien-Frühentwicklung-Organogenese-Klinik*. 2013: " Elsevier, Urban&FischerVerlag".
6. Cohen Jr, M.M., *Sutural biology and the correlates of craniosynostosis*. *American journal of medical genetics*, 1993. **47**(5): p. 581-616.
7. Tessier, P., *The definitive plastic surgical treatment of the severe facial deformities of craniofacial dysostosis: Crouzon's and Apert's diseases*. *Plastic and reconstructive surgery*, 1971. **48**(5): p. 419-442.
8. Triepel, H., et al., *Die Fachwörter der Anatomie, Histologie und Embryologie: Ableitung und Aussprache*. 2013: Springer-Verlag.
9. Cohen Jr, M.M., *An etiologic and nosologic overview of craniosynostosis syndromes*. *Birth defects original article series*, 1975. **11**(2): p. 137-189.
10. Buchanan, E.P., A.S. Xue, and L.H.J. Hollier, *Craniofacial Syndromes*. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2014. **134**(1): p. 128e-153e.
11. Schwenzer, N. and M. Ehrenfeld, *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*. 2010: Georg Thieme Verlag.
12. Samandari, F. and J.K. Mai, *Curriculum funktionelle Anatomie für Zahnmediziner*. 1995: Quintessenz.
13. Poswillo, D., *The pathogenesis of the first and second branchial arch syndrome*. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1973. **35**(3): p. 302-328.
14. Burglen, L., et al. *Oto-mandibular dysplasias: genetics and nomenclature of syndromes*. in *Annales de Chirurgie Plastique et Esthetique*. 2001.
15. Cobb, A.R., et al., *The surgical management of Treacher Collins syndrome*. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2014. **52**(7): p. 581-589.

16. Horch, H.-H. and A. Neff, *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie: Praxis der Zahnheilkunde Band 10-Studienausgabe*. 2022: Elsevier Health Sciences.
17. Watkins, S.E., et al., *Classification, epidemiology, and genetics of orofacial clefts*. *Clinics in plastic surgery*, 2014. **41**(2): p. 149-163.
18. Tolarova, M., *Genetics, gene carriers, and environment*. *Risk Assessment in Dentistry*. Chapel Hill: University of North Carolina, 1990: p. 116-79.
19. David, L.R., et al., *Cerebral perfusion defects secondary to simple craniosynostosis*. *The Journal of craniofacial surgery*, 1996. **7**(3): p. 177-185.
20. Renier, D., et al., *Intracranial pressure in craniostenosis*. *Journal of neurosurgery*, 1982. **57**(3): p. 370-377.
21. Driessen, C., et al., *Does central sleep apnea occur in children with syndromic craniosynostosis?* *Respiratory physiology & neurobiology*, 2012. **181**(3): p. 321-325.
22. Xie, C., S. De, and A. Selby, *Management of the airway in Apert syndrome*. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2016. **27**(1): p. 137-141.
23. Caron, C., et al., *Obstructive sleep apnoea in craniofacial microsomia: a systematic review*. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2015. **44**(5): p. 592-598.
24. Burge, J., et al., *Application of CAD/CAM prefabricated age-matched templates in cranio-orbital remodeling in craniosynostosis*. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2011. **22**(5): p. 1810-1813.
25. Jones, K.L., M.C. Jones, and M. Del Campo, *Smith's recognizable patterns of human malformation*. 2013: Elsevier Health Sciences.
26. Lajeunie, E., et al., *Mutation screening in patients with syndromic craniosynostoses indicates that a limited number of recurrent FGFR2 mutations accounts for severe forms of Pfeiffer syndrome*. *European Journal of Human Genetics*, 2006. **14**(3): p. 289-298.
27. Schulte, E. and U. Schumacher, *Prometheus LernAtlas der Anatomie: Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 2015: Thieme.
28. Wilkie, A.O. and G.M. Morriss-Kay, *Genetics of craniofacial development and malformation*. *Nature Reviews Genetics*, 2001. **2**(6): p. 458-468.
29. Nie, X., *Cranial base in craniofacial development: developmental features, influence on facial growth, anomaly, and molecular basis*. *Acta Odontologica Scandinavica*, 2005. **63**(3): p. 127-135.
30. Cendekiawan, T., R.W. Wong, and A.B.M. Rabie, *Relationships between cranial base synchondroses and craniofacial development: a review*. *The Open Anatomy Journal*, 2010. **2**(1).

31. Melsen, B., *The cranial base: the postnatal development of the cranial base studied histologically on human autopsy material*. Acta Odontol. Scand., 1974. **32**(62): p. 9-126.
32. Moss, M.L., *Growth of the calvaria in the rat. The determination of osseous morphology*. American Journal of Anatomy, 1954. **94**(3): p. 333-361.
33. Anderhuber, W., A. Weiglein, and G. Wolf, *Nasal cavities and paranasal sinuses in newborns and children*. Acta anatomica, 1992. **144**(2): p. 120-126.
34. Friede, H., *Normal development and growth of the human neurocranium and cranial base*. Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery, 1981. **15**(3): p. 163-169.
35. Powell, T.V. and A.G. Brodie, *Closure of the spheno-occipital synchondrosis*. The Anatomical Record, 1963. **147**(1): p. 15-23.
36. Downs, W., *Quantitative and qualitative variations in facial growth*. Vistas in Orthodontics, 1962.
37. McGrath, J., et al., *Differential closure of the spheno-occipital synchondrosis in syndromic craniosynostosis*. Plastic and reconstructive surgery, 2012. **130**(5): p. 681e-689e.
38. Van Limborgh, J., *The role of genetic and local environmental factors in the control of postnatal craniofacial morphogenesis*. Acta Morphol Neerl Scand, 1972. **10**: p. 37-47.
39. Crawford, D., R. Ensor, and J. Dorst, *The chondrocranium in achondroplasia. Development of the basicranium*. Bethesda: US Department of Health, Education and Welfare Publication NIH, 1976: p. 76-989.
40. Fanghänel, J., et al., *Waldeyer Anatomie des Menschen*. 2009: de Gruyter Berlin, Boston.
41. Diedrich, P., *Kieferorthopädie I. orofaziale Entwicklung und Diagnostik. Unter Mitarbeit von W. Bauer. Studienausg. der 4. Aufl., München, Urban und Fischer, 2000. 2005, München, Jena: Elsevier, Urban und Fischer (Praxis der Zahnheilkunde, Bd. 11, 1)*.
42. Marie, P.J., K. Kaabeche, and H. Guenou, *Roles of FGFR2 and twist in human craniosynostosis: insights from genetic mutations in cranial osteoblasts*. Craniofacial Sutures, 2008. **12**: p. 144-159.
43. Debiais, F., et al., *The effects of fibroblast growth factor-2 on human neonatal calvaria osteoblastic cells are differentiation stage specific*. Journal of bone and mineral research, 1998. **13**(4): p. 645-654.
44. Dailey, L., et al., *Mechanisms underlying differential responses to FGF signaling*. Cytokine & growth factor reviews, 2005. **16**(2): p. 233-247.

45. Ornitz, D.M. and P.J. Marie, *FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease*. *Genes & development*, 2002. **16**(12): p. 1446-1465.
46. Ornitz, D.M., *FGF signaling in the developing endochondral skeleton*. *Cytokine & growth factor reviews*, 2005. **16**(2): p. 205-213.
47. Robin, N.H., M.J. Falk, and C.R. Haldeman-Englert, *FGFR-related craniosynostosis syndromes*. 2011.
48. Schell, U., et al., *Mutations in FGFR1 and FGFR2 cause familial and sporadic Pfeiffer syndrome*. *Human molecular genetics*, 1995. **4**(3): p. 323-328.
49. Wilkie, A.O., et al., *Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome*. *Nature genetics*, 1995. **9**(2): p. 165-172.
50. Rutland, P., et al., *Identical mutations in the FGFR2 gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes*. *Nature genetics*, 1995. **9**(2): p. 173-176.
51. Shiang, R., et al., *Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia*. *Cell*, 1994. **78**(2): p. 335-342.
52. Muenke, M., et al., *A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome*. *American journal of human genetics*, 1997. **60**(3): p. 555.
53. Howard, T.D., et al., *Mutations in TWIST, a basic helix-loop-helix transcription factor, in Saethre-Chotzen syndrome*. *Nature genetics*, 1997. **15**(1): p. 36-41.
54. Tessier, P., *Relationship of craniostenoses to craniofacial dysostoses, and to faciostenoses: a study with therapeutic implications*. *Plastic and reconstructive surgery*, 1971. **48**(3): p. 224-237.
55. Von Sömmerring, S., *Vom Baue des menschlichen Körpers, Vol. 1 Frankfurt*. Germany: Varrentrapp und Wenner, 1791.
56. Virchow, R., *Knochenwachstum und Schädelformen, mit besonderer Rücksicht auf Cretinismus*. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin*, 1858. **13**(4): p. 323-357.
57. Virchow, R., *Über den Cretinismus, namentlich in Franken, und über pathologische Schädelformen*. *Verh Phys Med Ges Würzburg*, 1851. **2**: p. 230-256.
58. Marchac, D. and D. Renier, *Craniosynostosis*. *World journal of surgery*, 1989. **13**(4): p. 358-365.
59. Mühling, J., *Osteotomies for treating developmental disorders of the neurocranium and visceral cranium*. *Fortschritte der Kieferorthopädie*, 1991. **52**(1): p. 15-20.

60. Mühling, J., *Kraniofaziale Chirurgie*, S. 403-426 In: Hausamen JE, Machtens E, Reuther J: *Kirschnersche allgemeine und spezielle Operationslehre. Mund-Kiefer und Gesichtschirurgie*, Springer, 1995.
61. van der Meulen, J., et al., *The increase of metopic synostosis: a pan-European observation*. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2009. **20**(2): p. 283-286.
62. Whitaker, L.A., et al., *Craniosynostosis: an analysis of the timing, treatment, and complications in 164 consecutive patients*. *Plastic and reconstructive surgery*, 1987. **80**(2): p. 195-212.
63. Kumar Sharma, R., *Craniosynostosis*. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 2013. **46**(1).
64. Mesa, J.M., et al., *Reconstruction of unicoronal plagiocephaly with a hypercorrection surgical technique*. *Neurosurgical focus*, 2011. **31**(2): p. E4.
65. Benson, M.L., et al., *Primary craniosynostosis: imaging features*. *AJR. American journal of roentgenology*, 1996. **166**(3): p. 697-703.
66. Smartt Jr, J.M., et al., *Analysis of differences in the cranial base and facial skeleton of patients with lambdoid synostosis and deformational plagiocephaly*. *Plastic and reconstructive surgery*, 2011. **127**(1): p. 303-312.
67. Pollack, I.F., H.W. Losken, and P. Fasick, *Diagnosis and management of posterior plagiocephaly*. *Pediatrics*, 1997. **99**(2): p. 180-185.
68. Hansen, M. and J.B. Mulliken, *Frontal plagiocephaly. Diagnosis and treatment*. *Clinics in plastic surgery*, 1994. **21**(4): p. 543-553.
69. Bristol, R.E., G.P. Lekovic, and H.L. Rekate. *The effects of craniosynostosis on the brain with respect to intracranial pressure*. in *Seminars in pediatric neurology*. 2004. Elsevier.
70. Renier, D., *Intracranial pressure in craniosynostosis: Pre-and postoperative recordings-correlation with functional results*. *Scientific foundations and surgical treatment of craniosynostosis*, 1989: p. 263-269.
71. Bertelsen, T.I., *The premature synostosis of the cranial sutures*. *Acta ophthalmologica. Supplementum*, 1958. **36**(Suppl 51): p. 1-176.
72. Touzé, R., D. Bremond-Gignac, and M. Robert, *Ophthalmological management in craniosynostosis*. *Neurochirurgie*, 2019. **65**(5): p. 310-317.
73. Griese, M. and D. Reinhardt, *Infekte der oberen Luftwege*, in *Therapie der Krankheiten im Kindes-und Jugendalter*. 2004, Springer. p. 845-851.
74. Brenner, H. and H. Kraus, *Craniosynostosis*, in *Progress in Neurological Surgery*. 1971, Karger Publishers. p. 429-469.
75. Couloigner, V. and S.A. Khalfallah, *Craniosynostosis and ENT*. *Neurochirurgie*, 2019. **65**(5): p. 318-321.



76. Driessen, C., et al., *How does obstructive sleep apnoea evolve in syndromic craniosynostosis? A prospective cohort study*. Archives of disease in childhood, 2013. **98**(7): p. 538-543.
77. Balk, R.A., et al., *Sleep apnea and the Arnold-Chiari malformation*. American Review of Respiratory Disease, 1985. **132**(4): p. 929-930.
78. Magnan, V. and V. Galippe, *Accumulation de stigmates physiques chez un débile*. 1892: Typ. Gaston Née.
79. Galli, M.L., *Apert syndrome does not equal mental retardation*. The Journal of pediatrics, 1976. **89**(4): p. 691.
80. Patton, M., J. Goodship, and R. Hayward, *Intellectual development in Apert's syndrome: a long term follow up of 29 patients*. J Med Genet, 1988. **25**: p. 164-167.
81. Lefebvre, A., F. Travis, and E. Arndt, *A psychiatric profile before and after reconstructive surgery in children with Apert's syndrome*. Br J Plast Surg, 1986. **39**: p. 510-513.
82. Hullihen, S.P., *Case of elongation of the under jaw and distortion of the face and neck, caused by a burn, successfully treated*. The American journal of dental science, 1849. **9**(2): p. 157.
83. Webster, J., *In Memoriam Vilray Papin Blair, 1871-1955*. Plastic and Reconstructive Surgery, 1956. **18**(2): p. 83-112.
84. Cheever, D., *Naso-pharyngeal polypus, attached to the basilar process of occipital and body of the sphenoid bone successfully removed by a section, displacement, and subsequent replacement and reunion of the superior maxillary bone*. Boston Med Surg J, 1867. **8**(162): p. 72.
85. Cohn-Stock, G., *Die chirurgische Immediatregulierung der Kiefer, speziell die chirurgische Behandlung der Prognathie*. Vjschr Zahnheilk Berlin, 1921. **37**: p. 320-354.
86. Wassmund, M., *Frakturen und Luxationen des Gesichtsschädels: unter besonderer Berücksichtigung der Komplikationen des Hirnschädels; ihre Klinik und Therapie; praktisches Lehrbuch*. 1927: Meusser.
87. Axhausen, G., *Zur Behandlung veralteter disloziert verheilte Oberkieferbrüche*. Dtsch Zahn Mund Kieferheilk, 1934. **1**: p. 334.
88. Obwegeser, H., *Zur Operationstechnik bei der Progenie und anderer Unterkieferanomalien*. Dtsch, Z. Mund. Kieferheilk., 1955. **23**: p. 1-26.
89. Bell, W., *Le Fort I osteotomy for the correction of dentofacial deformities*. J Oral Surg, 1975. **33**: p. 412.
90. Le Fort, R., *Etude expérimentale sur les fractures de la mâchoire supérieure*. Revue Chirurgio, 1901. **23**: p. 208.

91. Obwegeser, H., *Surgical correction of small or retrodisplaced maxillae the "dish-face" deformity*. Plastic and reconstructive surgery, 1969. **43**(4): p. 351-365.
92. Lakin, G.E. and H.K. Kawamoto Jr, *Le Fort II osteotomy*. Journal of Craniofacial Surgery, 2012. **23**(7): p. S22-S25.
93. Spiessl, B., *Osteosynthesis in sagittal osteotomy using the Obwegeser-Dal Pont method*. Fortschritte der Kiefer-und Gesichts-Chirurgie, 1974. **18**: p. 145-148.
94. Kostečka, F., *A contribution to the surgical treatment of open-bite*. International Journal of Orthodontia and Dentistry for Children, 1934. **20**(11): p. 1082-1092.
95. Meyer, U., J. Kleinheinz, and U. Joos, *Biomechanical and clinical implications of distraction osteogenesis in craniofacial surgery*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2004. **32**(3): p. 140-149.
96. Stallings, J., et al., *An introduction to distraction osteogenesis and the principles of the Ilizarov method*. Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology, 1998. **11**(02): p. 59-67.
97. Snyder, C.C. and G.A. Levine, *Mandibular lengthening by gradual distraction: preliminary report*. Plastic and Reconstructive Surgery, 1973. **51**(5): p. 506-508.
98. McCarthy, J.G., et al., *Lengthening the human mandible by gradual distraction*. Plastic and reconstructive surgery, 1992. **89**(1): p. 1-8; discussion 9.
99. Samchukov, M.L., J.B. Cope, and A.M. Cherkashin, *Craniofacial distraction osteogenesis*. 2001.
100. Ilizarov, G.A., *Transosseous osteosynthesis: theoretical and clinical aspects of the regeneration and growth of tissue*. 2012: Springer Science & Business Media.
101. Sato, M., et al., *Mechanical tension-stress induces expression of bone morphogenetic protein (BMP)-2 and BMP-4, but not BMP-6, BMP-7, and GDF-5 mRNA, during distraction osteogenesis*. Journal of Bone and Mineral Research, 1999. **14**(7): p. 1084-1095.
102. Mühling, J., *Zur operativen Behandlung der prämaturnen Schädelnahtsynostosen*. 1986.
103. Tessier, P., *Autogenous bone grafts taken from the calvarium for facial and cranial applications*. Clinics in plastic surgery, 1982. **9**(4): p. 531-538.
104. Myeroff, C. and M. Archdeacon, *Autogenous bone graft: donor sites and techniques*. JBJS, 2011. **93**(23): p. 2227-2236.
105. Ellis III, E. and D.P. Sinn, *Use of homologous bone in maxillofacial surgery*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 1993. **51**(11): p. 1181-1193.



106. Abouna, G.M., *Ethical issues in organ transplantation*. Medical Principles and Practice, 2003. **12**(1): p. 54-69.
107. Fremdwörterbuch, D., *Wissenschaftlicher Rat der Dudenredaktion*. Mannheim: Dudenverlag, 1997.
108. Martins, S.C.R., et al., *Histologic and histomorphometric analysis of two biomaterials of xenogenous origin for maxillary sinus elevation: a clinical study*. Quintessence International, 2021. **52**(3): p. 248.
109. Martinez, J.M., *Use of multiple alloplastic implants for cosmetic enhancement of structural maxillofacial hypoplasia*. Aesthetic Surgery Journal, 2003. **23**(6): p. 433-440.
110. Loyo, M. and L.E. Ishii, *Safety of alloplastic materials in rhinoplasty*. JAMA Facial Plastic Surgery, 2013. **15**(3): p. 162-163.
111. van de Vijfeijken, S.E., et al., *Autologous bone is inferior to alloplastic cranioplasties: safety of autograft and allograft materials for cranioplasties, a systematic review*. World neurosurgery, 2018. **117**: p. 443-452. e8.
112. Kurtz, S.M. and J.N. Devine, *PEEK biomaterials in trauma, orthopedic, and spinal implants*. Biomaterials, 2007. **28**(32): p. 4845-4869.
113. Scotchford, C.A., et al., *Use of a novel carbon fibre composite material for the femoral stem component of a THR system: in vitro biological assessment*. Biomaterials, 2003. **24**(26): p. 4871-4879.
114. Zanotti, B., et al., *Cranioplasty: review of materials*. Journal of Craniofacial Surgery, 2016. **27**(8): p. 2061-2072.
115. Panayotov, I.V., et al., *Polyetheretherketone (PEEK) for medical applications*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2016. **27**(7): p. 1-11.
116. Fan, J., et al., *Influence of interphase layer on the overall elasto-plastic behaviors of HA/PEEK biocomposite*. Biomaterials, 2004. **25**(23): p. 5363-5373.
117. Kizuki, T., T. Matsushita, and T. Kokubo, *Apatite-forming PEEK with TiO<sub>2</sub> surface layer coating*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2015. **26**(1): p. 1-9.
118. Lin, T., et al., *Glass peek composite promotes proliferation and osteocalcin production of human osteoblastic cells*. Journal of biomedical materials research, 1997. **36**(2): p. 137-144.
119. Lommen, J., et al., *Reduction of CT Artifacts Using Polyetheretherketone (PEEK), Polyetherketoneketone (PEKK), Polyphenylsulfone (PPSÜ), and Polyethylene (PE) Reconstruction Plates in Oral Oncology*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2022.
120. Sobieraj, M.C., S.M. Kurtz, and C.M. Rimnac, *Notch sensitivity of PEEK in monotonic tension*. Biomaterials, 2009. **30**(33): p. 6485-6494.

121. Scolozzi, P., A. Martinez, and B. Jaques, *Complex orbito-fronto-temporal reconstruction using computer-designed PEEK implant*. Journal of Craniofacial Surgery, 2007. **18**(1): p. 224-228.
122. Kim, M.M., K.D. Boahene, and P.J. Byrne, *Use of customized polyetheretherketone (PEEK) implants in the reconstruction of complex maxillofacial defects*. Archives of facial plastic surgery, 2009.
123. Goodson, M., et al., *Use of two-piece polyetheretherketone (PEEK) implants in orbitozygomatic reconstruction*. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2012. **50**(3): p. 268-269.
124. Jalbert, F., et al., *One-step primary reconstruction for complex craniofacial resection with PEEK custom-made implants*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2014. **42**(2): p. 141-148.
125. Punchak, M., et al., *Outcomes following polyetheretherketone (PEEK) cranioplasty: systematic review and meta-analysis*. Journal of Clinical Neuroscience, 2017. **41**: p. 30-35.
126. Deng, L., Y. Deng, and K. Xie, *AgNPs-decorated 3D printed PEEK implant for infection control and bone repair*. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2017. **160**: p. 483-492.
127. Ridwan-Pramana, A., et al., *Porous polyethylene implants in facial reconstruction: outcome and complications*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2015. **43**(8): p. 1330-1334.
128. Anwar, M. and M. Harris, *Model surgery for orthognathic planning*. British journal of oral and maxillofacial surgery, 1990. **28**(6): p. 393-397.
129. Mesa, J., *Atlas of operative craniofacial surgery*. 2019: Thieme Medical Publishers.
130. Olszewski, R. and H. Reychler, *Limitations of orthognathic model surgery: theoretical and practical implications*. Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale, 2004. **105**(3): p. 165-169.
131. Choi, J.-Y., K.-G. Song, and S.-H. Baek, *Virtual model surgery and wafer fabrication for orthognathic surgery*. International journal of oral and maxillofacial surgery, 2009. **38**(12): p. 1306-1310.
132. Laure, B., et al., *Virtual 3D planning of osteotomies for craniosynostoses and complex craniofacial malformations*. Neurochirurgie, 2019. **65**(5): p. 269-278.
133. Bailey, L., F. Collie, and R. White Jr, *Long-term soft tissue changes after orthognathic surgery*. The International journal of adult orthodontics and orthognathic surgery, 1996. **11**(1): p. 7-18.
134. Betts, N.J. and K.F. Dowd, *Soft tissue changes associated with orthognathic surgery*. Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics, 2000. **8**(2): p. 13-38.

135. Jung, J., et al., *Three dimensional evaluation of soft tissue after orthognathic surgery*. *Head & face medicine*, 2018. **14**(1): p. 1-8.
136. Vásquez, B., et al., *Histopathological analysis of unilateral condylar hyperplasia: difficulties in diagnosis and characterization of the disease*. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2016. **45**(5): p. 601-609.
137. Rammos, C.K., et al., *Patient-specific polyetheretherketone implants for repair of craniofacial defects*. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2015. **26**(3): p. 631-633.
138. Olate, S., et al., *Patient Specific Implants to Solve Structural Facial Asymmetry After Orthognathic Surgery*. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2021. **32**(3): p. e269-e271.
139. Scolozzi, P., *Computer-aided design and computer-aided modeling (CAD/CAM) generated surgical splints, cutting guides and custom-made implants: Which indications in orthognathic surgery?* *Revue de stomatologie, de chirurgie maxillo-faciale et de chirurgie orale*, 2015. **116**(6): p. 343-349.
140. Staal, F., et al., *Patient-specific implant for residual facial asymmetry following orthognathic surgery in unilateral craniofacial microsomia*. *Craniofacial trauma & reconstruction*, 2016. **9**(3): p. 264-267.
141. Saponaro, G., et al., *Custom made onlay implants in peek in maxillofacial surgery: A volumetric study*. *Child's Nervous System*, 2020. **36**(2): p. 385-391.
142. Neovius, E. and T. Engstrand, *Craniofacial reconstruction with bone and biomaterials: review over the last 11 years*. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*, 2010. **63**(10): p. 1615-1623.
143. Lee, J.H., L.B. Kaban, and M.J. Yaremchuk, *Refining post-orthognathic surgery facial contour with computer-designed/computer-manufactured alloplastic implants*. *Plastic and reconstructive surgery*, 2018. **142**(3): p. 747-755.
144. Garcia-Marcinkiewicz, A.G. and P.A. Stricker, *Craniofacial surgery and specific airway problems*. *Pediatric Anesthesia*, 2020. **30**(3): p. 296-303.
145. Nurminen, L., T. Pietilä, and H. Vinkka-Puhakka, *Motivation for and satisfaction with orthodontic-surgical treatment: a retrospective study of 28 patients*. *The European Journal of Orthodontics*, 1999. **21**(1): p. 79-87.
146. Sarraf, M., et al., *A state-of-the-art review of the fabrication and characteristics of titanium and its alloys for biomedical applications*. *Bio-design and Manufacturing*, 2021: p. 1-25.
147. Verma, S., et al., *Developments of PEEK (Polyetheretherketone) as a biomedical material: A focused review*. *European Polymer Journal*, 2021. **147**: p. 110295.
148. Chen, Z., et al., *A meta-analysis and systematic review comparing the effectiveness of traditional and virtual surgical planning for orthognathic surgery: based on randomized*

- clinical trials*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2021. **79**(2): p. 471. e1-471. e19.
149. Kaipatur, N.R. and C. Flores-Mir, *Accuracy of computer programs in predicting orthognathic surgery soft tissue response*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2009. **67**(4): p. 751-759.
  150. Song, W.-C., et al., *Horizontal angular asymmetry of the face in korean young adults with reference to the eye and mouth*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2007. **65**(11): p. 2164-2168.
  151. Perrett, D.I., et al., *Symmetry and human facial attractiveness*. Evolution and human behavior, 1999. **20**(5): p. 295-307.
  152. Ko, E.W.-C., C.S. Huang, and Y.R. Chen, *Characteristics and corrective outcome of face asymmetry by orthognathic surgery*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2009. **67**(10): p. 2201-2209.
  153. Arcas Pons, A., et al., *Mandibular angle augmentation using customized PEEK implants and guides generated with 3D Planning and Printing: case estudies*. Annals of Case Reports, 2020, vol. 14, p. 511, 2020.
  154. Rossi, M., E. Ribeiro, and R. Smith, *Craniofacial asymmetry in development: an anatomical study*. The Angle Orthodontist, 2003. **73**(4): p. 381-385.
  155. Namano, S., et al., *Angular asymmetries of the human face*. International Journal of Prosthodontics, 2000. **13**(1).
  156. Giovanoli, P., et al., *Three-dimensional video-analysis of facial movements in healthy volunteers*. British journal of plastic surgery, 2003. **56**(7): p. 644-652.
  157. Trpkova, B., et al., *Craniofacial asymmetry and temporomandibular joint internal derangement in female adolescents: a posteroanterior cephalometric study*. The Angle orthodontist, 2000. **70**(1): p. 81-88.
  158. Yousefi, F., et al., *Comparison efficiency of posteroanterior cephalometry and cone-beam computed tomography in detecting craniofacial asymmetry: A systematic review*. Contemporary Clinical Dentistry, 2019. **10**(2): p. 358.
  159. Ferrario, V.F., et al., *Distance from symmetry: a three-dimensional evaluation of facial asymmetry*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1994. **52**(11): p. 1126-1132.
  160. Garrahy, A.M., *Three-dimensional assessment of dentofacial deformity in children with clefts*. 2002, University of Glasgow.
  161. McIntyre, G. and P. Mossey, *Asymmetry of the parental craniofacial skeleton in orofacial clefting*. Journal of orthodontics, 2002. **29**(4): p. 299-305.

162. Narita, M., et al., *Utilization of desktop 3D printer-fabricated "Cost-Effective" 3D models in orthognathic surgery*. Maxillofacial plastic and reconstructive surgery, 2020. **42**(1): p. 1-7.
163. Resnick, C.M., et al., *Is there a difference in cost between standard and virtual surgical planning for orthognathic surgery?* Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2016. **74**(9): p. 1827-1833.
164. Wrzosek, M., et al., *Comparison of time required for traditional versus virtual orthognathic surgery treatment planning*. International journal of oral and maxillofacial surgery, 2016. **45**(9): p. 1065-1069.
165. Binhammer, A., et al., *Comparative cost-effectiveness of cranioplasty implants*. Plastic Surgery, 2020. **28**(1): p. 29-39.