

Diplomarbeit

**Die navigierte Dekortikation bei
Osteonekrosen im Mund- und Kieferbereich:
Eine neue Methode**

eingereicht von

Christoph Muck Klaus Barthel

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

Dr. med. univ.

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits
Klinische Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie**

unter der Anleitung von

Dr. Dr. Jürgen Wallner

Priv.-Doz. Dr. Dr. Matthias Feichtinger

Graz, 31.05.2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 31.05.2017

Christoph Barthel e.h.

Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei meinen Eltern und meinen beiden Brüdern für die Unterstützung. Bei Herrn DDr. Jürgen Wallner, sowie bei Herrn DDr. Knut Reinbacher bedanke ich mich für die Überlassung des Themas und für die Betreuung meiner Diplomarbeit, sowie bei Herrn Priv.-Doz. DDr. Matthias Feichtinger für die Zweitbetreuung der Arbeit und Herrn Priv.-Doz. DDr. Wolfgang Zemann für die Unterstützung an der Klinik.

Vorwort

Mit Beginn der Erforschung von Therapien und Medikamenten im Zusammenhang mit der Tumorthherapie bricht ein neues Zeitalter in der Medizin an. Medikamente werden nicht mehr alleinig als Therapeutikum verabreicht. Auch die Auswirkungen der Therapie auf die Lebensqualität der PatientInnen werden erforscht, um gegebenenfalls diese Nebenwirkungen zu lindern, beziehungsweise zu minimieren und die Lebensqualität der PatientInnen zu verbessern.

Insbesondere die Medikamente, die zur Therapie von malignen Erkrankungen verwendet werden, können auf Grund ihrer Nebenwirkungen eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen PatientInnen verursachen.

Die Radiotherapie als Teil der Behandlungsmethoden von Tumoren ist nachgewiesenermaßen für die starken Einschränkungen der Lebensqualität, wie beispielsweise Schmerzen im Bereich der betroffenen Region und Schleimhautveränderungen, verantwortlich.

Das Auftreten von Nebenwirkungen bei der Applikation von Bisphosphonaten, die zur Therapie bei osteolytischen Prozessen verwendet werden, ist in den letzten Jahren sehr ausführlich erforscht und publiziert worden. Im Viszerokranium, dem Arbeitsgebiet der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, sind dabei offenliegende Knochenbereiche häufig beschrieben. Die Forschung wurde deshalb insbesondere durch die Fachvertreter der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie sowie der Zahnheilkunde vorangetrieben; entscheidende Schritte zur Früherkennung, zur Prophylaxe und zur Therapie der Osteonekrose wurden auch von den assoziierten Fachgebieten (Zahnheilkunde, Allgemeinmedizin, HNO) erzielt.

Insbesondere die Erforschung der Ursache, der Pathophysiologie und der Prophylaxemöglichkeit lassen eine Verbesserung der Lebensqualität für die PatientInnen erwarten und verbessern die Erfolge auch für die TherapeutInnen.

Als Folge einer Tumorthherapie oder einer präventiven Therapie von Osteoporose tritt häufig eine Osteonekrose im Bereich des Kiefers auf. In dieser Diplomarbeit wird eine chirurgische Therapieoption zur Abtragung und Entfernung der nekrotischen Knochenbereiche vorgestellt, die neuartig ist und hohe Erfolgsraten vorweisen kann.

Diese „navigierte Dekortikation“ im Bereich des Gesichtsschädels ist das Operationsverfahren, das eine erfolgreiche Behandlungsoption bei Osteonekrose darstellt.

Gliederung

Danksagung	3
Vorwort	4
Gliederung	5
1 Abkürzungen und deren Erklärungen	6
2 Abbildungsverzeichnis	7
3 Tabellenverzeichnis	8
4 Zusammenfassung	9
5 Abstract	11
6 Einleitung	13
6.1 Osteonekrose	13
6.1.1 Osteochemonekrose	14
6.1.2 Osteoradionekrose	14
6.1.3 Osteoradiochemonekrose	15
6.2 Arterielle Gefäßversorgung im Kieferbereich	16
6.3 Pathophysiologie der Osteonekrose	16
6.4 Diagnostik der Osteonekrose	19
6.4.1 Klinische Untersuchung	19
6.4.2 Radiologische Untersuchung	21
6.5 Therapie der Osteonekrose	28
7 Zielsetzung	30
8 Material und Methoden	31
8.1 Erstellung des Kollektivs	31
8.2 Technische Durchführung	33
8.2.1 Präoperative Planung	33
8.2.2 Intraoperatives Setup	36
8.2.3 Operative Therapie	40
8.3 Kontrolle des Therapieerfolges	42
9 Ergebnisse und Resultate	44
10 Diskussion	51
11 Conclusio	59
12 Literaturverzeichnis	60

1 Abkürzungen und deren Erklärungen

AAOMS	American association of oral maxillofacial surgery
BRONJ	bisphosphonate-related osteo necrosis of the jaws
CBCT	cone-beam Computertomographie
CD	compact disc
CMF	cranio-maxillo-facial
CT	Computertomographie
d	day / Tag
Diagn.	Diagnose (zeitpunkt)
li	links
m	männlich / male gender
MKG	Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
MRONJ	medication-related osteo necrosis of the jaws
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NaF	Natriumfluorid
OK	Oberkiefer
OP	Operation
OPG	Orthopantomogramm
PET	Positronen-Emission-Tomographie
PET/CT	Positronen-Emission-Tomographie mit Computertomographie
RANKL	Receptor Activator of NF-κB Ligand
re	rechts
regio	Region (anatomisch)
SPECT	Single photon emission Computertomographie
StealthStation TREON plus®	StealthStation TREON plus® von Medtronic®
SteriStrip™	™ by 3M™
UK	Unterkiefer
VAS	visual analog scale / Visuelle Analog Skala
W	weiblich / female gender

2 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 OSTEONEKROSE IM UNTERKIEFER	13
ABBILDUNG 2 ARTERIELLE GEFÄßVERSORGUNG IM KIEFERBEREICH (25)	16
ABBILDUNG 3 EINTEILUNG MRONJ NACH DER AAOMS 2009 (35).....	19
ABBILDUNG 4 FLUORDESOXYGLUCOSE (45).....	24
ABBILDUNG 5 POSITRONENZERFALL MODIFIZIERT NACH (49).....	25
ABBILDUNG 6 PET- UND PET/CT- HYPOPHARYNXKARZINOM (59)	27
ABBILDUNG 7 STEALTHSTATION® MODIFIZIERT NACH MEDTRONIC, LOUISVILLE.....	34
ABBILDUNG 8 IMPORT DER PET/CT BILDER IM ROHDATENFORMAT	35
ABBILDUNG 9 SCHNITTBILDOPTIMIERUNG UND 3D- DARSTELLUNG	35
ABBILDUNG 10 OPTISCHES TRACKING (64)	36
ABBILDUNG 11 NAVIGATIONSREFERENZ (ROT MARKIERT).....	37
ABBILDUNG 12 SYSTEMREFERENZIERUNGSPUNKT ROT MARKIERT	38
ABBILDUNG 13 REFERENZIERUNGSPROZESS (65).....	39
ABBILDUNG 14 REFERENZIERUNG NAVIGATIONSSTIFT (ROT MARKIERT) 39	
ABBILDUNG 15 NAVIGATIONSMODUL AN STRYKER® BOHRER (ROT MARKIERT)	40
ABBILDUNG 16 KONTROLLE DES RESEZIERTEN AREALS.....	41
ABBILDUNG 17 RESEKTIONSKONTROLLE MITTELS POINTER (ROT MARKIERT)	42
ABBILDUNG 18 SPEICHELDICHTE NAHT NACH ERFOLGTER RESEKTION .	43
ABBILDUNG 19 ANTEIL DER NAVIGIERTEN DEKORTIKATIONEN AM GESAMTEN PATIENTINNENKOLLEKTIV MIT EINER OSTEONEKROSE .	45
ABBILDUNG 20 GESCHLECHTERVERTEILUNG NAVIGIERTE DEKORTIKATION.....	46
ABBILDUNG 21 ALTERSGRUPPENVERTEILUNG NACH GESCHLECHT	47
ABBILDUNG 22 VERTEILUNG KIEFERNEKROSE IN QUADRANTEN UND GESCHLECHT.....	48
ABBILDUNG 23 OSTEONEKROSE RECHTER UNTERKIEFER REGIO 47-48..	49

3 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 NAVIGIERTE DEKORTIKATION PATIENTINNEN VON 2009 BIS 2016	44
TABELLE 2 PATIENTINNENVERTEILUNG NAVIGIERTE DEKORTIKATION....	45
TABELLE 3 ALTERSVERTEILUNG	47
TABELLE 4 VERTEILUNG DER KIEFERNEKROSEOPERATIONEN	48

4 Zusammenfassung

Titel: Die navigierte Dekortikation bei Osteonekrosen im Mund- und Kieferbereich: Eine neue Methode

Osteonekrosen der Kieferknochen können im Zusammenhang mit verschiedenen onkologischen Therapieformen auftreten.

So beobachtet man Osteochemonekrosen im Mund- und Kieferbereich bei der Applikation von Bisphosphonaten und RANK- Ligand Inhibitoren. Diese Medikamente finden Anwendung bei osteolytischen Metastasen und werden prophylaktisch auch gegen Osteoporose appliziert.

Als Folge der Strahlentherapie, die in der onkologischen Behandlung von Kopf-Hals- Tumoren eingesetzt wird, werden Osteoradionekrosen als mögliche Therapiekomplication diagnostiziert.

Bei der Kombination von Chemotherapie und Radiotherapie zur Behandlung von Malignomen in der Kopf- Hals- Region kann es zu sogenannten Osteoradiochemonekrosen kommen.

Eine weitere, aber sehr seltene Ursache für Osteonekrosen am Kieferknochen sind Infektionen, sogenannte abszedierende Osteomyelitiden.

Auf Grund der Progredienz einer Osteonekrose und der dabei auftretenden Schmerzen ist ein therapeutisches Eingreifen indiziert und medizinisch notwendig. Bisher wurde je nach Therapeut und Ausmaß der Kiefernekrose das Gebiet konservativ oder mittels einer chirurgischen Intervention unterschiedlichen Ausmaßes therapiert. Die bekanntesten Verfahren sind die Fluoreszenz- gesteuerte Resektion und die makroskopische Resektion des nekrotischen Knochengewebes.

Ein neueres, bislang in diesem Zusammenhang nicht verwendetes Operationsverfahren ist die [^{18}F]NaF- PET/CT- navigierte Dekortikation. In der Literatur sind daher auch keine Ergebnisse zum Therapieerfolg des Verfahrens bekannt. In der vorliegenden retrospektiven Studie wird der Therapieerfolg und die Anwendung der operativen Technik anhand vorliegender PatientInnenfälle der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit, klinische Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Medizinischen Universität Graz von 2009 bis 2016 evaluiert. Dabei erfolgt die makroskopische Resektion des nekrotischen Knochengewebes mit Hilfe dieses computergestützten Navigationssystems.

Außerdem wurden Limitationen der Operationstechnik aufgezeigt sowie der Ablauf und die Handhabung des Therapieverfahrens beschrieben.

Von 111 PatientInnen wurden mittels [¹⁸F]NaF- PET/CT- navigierter Dekortikation 18 PatientInnen in 19 Operationen von 2009 bis 2016 behandelt.

Bei 17 PatientInnen (94%) zeigte sich in der Abschlusskontrolle ein erfolgreiches operatives Ergebnis und eine vollständige Remission der Erkrankung.

Der verbleibende Patient zeigte eine vollständige Remission der Osteonekrose, wird jedoch erst im Juni 2017 abschließend untersucht.

Die Arbeit demonstrierte ein gehäuftes Auftreten der Osteonekrose bei Männern (67%); das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation lag bei 65 Jahren. Insgesamt war der Unterkiefer mit 72,5% häufiger von der Osteonekrose betroffen als der Oberkiefer.

Die [¹⁸F]NaF- PET/CT- navigierte Dekortikation ist eine neue erfolgreiche operative Therapiemethode zur Behandlung der Osteonekrose. Diese Form der Therapie gewährleistete unter Navigationskontrolle eine intraoperative Darstellung des Ausmaßes der nekrotischen Anteile und schonte gleichzeitig Knochensubstanz durch minimale Invasivität.

Abstract

Title: The navigated debridement of osteonecrosis in the oral and jaw region: A novel method

Osteonecrosis of the jaws occurs together with different oncological treatment methods.

Osteochemonecrosis can be diagnosed at the jaws when applying bisphosphonates and RANKL- inhibitors. These drugs are used against osteolytic metastasis and are being applied as prophylactic measures in terms of the treatment of osteoporosis in menopause.

After radiation therapy, used as a treatment option for head and neck tumors, the osteoradionecrosis can be diagnosed as a complication of therapy.

The combination of chemotherapy and radiation therapy as part of the tumor care in the head and neck region can induce osteoradiochemonecrosis.

Another very rare cause for necrosis at the jaw bones is a severe infection, resulting in osteomyelitis, so called abscess- forming osteomyelitis.

Because of the progression of osteonecrosis and the pain induced, therapeutic measurements are indicated and necessary.

Up to now depending on the therapist and the extension of the osteonecrosis of the jaw, the affected region can be handled through conservative treatment or with a surgical approach of various extent. The most commonly known procedures are the fluorescence- guided bone resection and the macroscopic debridement of the necrotic bone.

A newer operating technique is the [¹⁸F]NaF- PET/CT- navigated debridement, which has not been used in this context up to date and therefore no data exists in literature. This thesis evaluates retrospectively the success and application of this operating method on patients from 2009 until 2016 at the university clinic of dentistry and oral health, clinical department of cranio- maxillo- facial surgery Graz.

The macroscopic debridement of the necrotic bone tissue is achieved with this computer- aided navigation system.

The limitations of this method and the process of resection as well as the handling of the operating method are being demonstrated in this paper.

Out of a total of 111 patients 18 were treated with the [¹⁸F]NaF- PET/CT- navigated debridement in 19 operations from 2009 until 2016. 17 patients (94%) out of

these 18 patients showed a successful and complete resection of the necrotic tissue and a complete remission of the disease at their final examination.

The remaining patient also shows complete remission, but will have his final examination in June 2017.

This paper shows an increased occurrence of osteonecrosis in men (67%); the average age at the time of conducting the operation was 65 years. In total 72,5% of the osteonecrosis was diagnosed in the lower jaw and therefore it occurred more often than in the upper jaw.

The [¹⁸F]NaF- PET/CT- navigated debridement is a new, successful operating method for the treatment of osteonecrosis. This therapeutical approach allows under constant navigational monitoring an intraoperative demonstration of the boundaries of the necrotic tissue and allows also a preserving resection by being minimally invasive.

5 Einleitung

5.1 Osteonekrose

Die Osteonekrose ist ein Krankheitsbild, das das pathologische Zugrundegehen von Knochengewebe beschreibt. Dem gegenüber steht der physiologische Knochenabbau, der zum permanenten Erneuerungsvorgang der Knochenmatrix gehört. Die Physiologie des Knochenumbaus besteht bei gesunden PatientInnen aus einem Gleichgewicht von Knochenabbau und Knochenaufbau. Durch Osteoklasten und Osteoblasten wird die Knochenmatrix nach Belastungen abgebaut und wieder aufgebaut. Um die Matrix ihrer physiologischen Belastung oder einer Fehlbelastung anzupassen wird die gealterte Matrix ausgetauscht. Bei der Osteonekrose geht Knochengewebe zugrunde, entweder durch Schädigung der Knochensubstanz, durch die Beeinträchtigung der Gefäßversorgung oder durch die Störung der knochenumbauenden Zellen (1). Der Vorgang der Osteonekrose wird in drei Ursachengruppen unterteilt, die septische, die aseptische und die posttraumatische Knochennekrose (2). Die Medikamenten-assoziierte Osteonekrose der Kiefer (MRONJ, *Abb. 1*) zählt zur Gruppe der aseptischen Osteonekrosen (3).

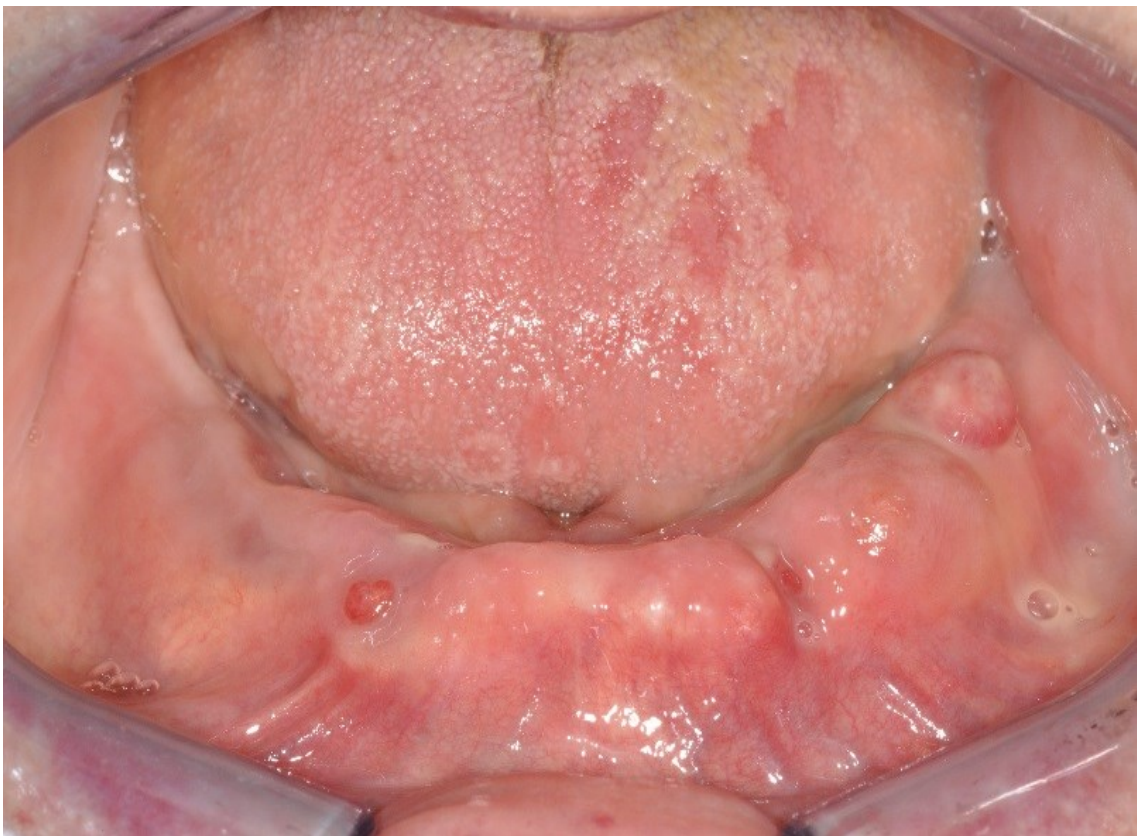


Abbildung 1 Osteonekrose im Unterkiefer

Die für die Operationstechnik relevanten Osteonekrosen können eingeteilt werden in die Osteochemonekrose, die Osteoradioneckrose und die Osteoradiochemonekrose (4). Des Weiteren kann eine Osteonekrose als Resultat von Entzündungsvorgängen im Knochen entstehen, die Osteomyelitis (5).

5.1.1 Osteochemonekrose

Zum Formenkreis der Osteochemonekrosen zählt die Osteonekrose, die durch die Wirkmechanismen der antiresorptiven medikamentösen Therapie am Knochen hervorgerufen werden (6).

Eine wesentliche Gruppe von Chemotherapeutika sind die Bisphosphonate und RANKL- Inhibitoren, die zum Auftreten der Osteochemonekrose maßgeblich beitragen (7).

Die Bisphosphonate wirken als Osteoklasteninhibitoren, indem sie sich vermehrt in den Resorptionslakunen anlagern und die Osteoklasten in der Folge hemmen (8). Dies führt zu einer Abnahme des Knochenabbaus. Sie werden vor allem bei der Therapie von osteolytischen Metastasen intravenös beim Prostatakarzinom, beim Mammakarzinom und beim Multiplem Myelom und peroral zur primär-, sekundär- und tertiärprophylaktischen Therapie der Osteoporose bei Frauen in der Postmenopause eingesetzt (9). Wirkstoffe sind hier beispielsweise Alendronat, Ibandronat, Zoledronat (10-12).

Eine Osteochemonekrose liegt vor, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (13, 14):

1. Ein seit mehr als 8 Wochen freiliegender Knochen oder Knochen, der durch eine intra- oder extraorale Fistel erreicht werden kann und im Mund-, Kiefer und Gesichtsbereich besteht.
2. Eine bestehende oder abgeschlossene Behandlung mit antiresorptiven (Bisphosphonate oder monoklonale Antikörper) oder antineovaskularisierenden Medikamenten durchgeführt wurde.
3. Keine vorausgegangene Strahlentherapie oder keine eindeutige metastatische Erkrankung im Bereich der Kiefer existiert.

5.1.2 Osteoradioneckrose

Die Osteoradioneckrose beschreibt die Nekrose des Knochengewebes bei Strahlentherapie. Die Osteoradioneckrose ist definiert als ein bestrahlter Knochen, der

nekrotisch ist und zum Mundboden, zur Mundhöhle oder dem Mundvorhof exponiert ist, innerhalb von drei Monaten nicht heilt und auch bei Ausbleiben eines Tumorzidivs erneut auftritt (15, 16).

Eine weitere Definition legt fest, dass eine Osteoradionekrose vorliegt, wenn mehr als 1 cm exponierter Knochen in einem Bestrahlungsfeld vorhanden ist, bei dem keine Anzeichen auf Heilung innerhalb von sechs Monaten diagnostiziert werden kann (17, 18).

Eine Tumorerkrankung im Kopf- Hals- Bereich, die mit einer Bestrahlung behandelt wird, kann zu dieser strahleninduzierten Nekrose des Knochens führen (19). Sie entsteht durch eine Schädigung der knochenversorgenden Gefäße; dabei kommt es durch die Strahlendosis zu einer ausgeprägten Entzündung ebendieser. Durch Fortschreiten der Entzündungsvorgänge werden die Gefäße weiter irreversibel geschädigt, sodass durch strahlungsgeschädigte Gefäße keine Blutversorgung des davon abhängigen Gewebes mehr erfolgen kann. Die Folge am nicht versorgten Knochen ist der Untergang des Knochengewebes, die ischämische Nekrose (20).

5.1.3 Osteoradiochemonekrose

Bei Tumoren in der Kopf- Hals- Region hat sich im Laufe der Optimierung der Therapie etabliert, dass eine Kombination aus Bestrahlungstherapie und Chemotherapie ein optimales, therapeutisches Ergebnis erzielt (21, 22). In Folge kann es auf Grund der Kombination von Chemotherapeutikum und Radiatio zu einer Nekrose im Bereich eines oder beider Kiefer kommen (23).

5.2 Arterielle Gefäßversorgung im Kieferbereich

Die arterielle Versorgung der Kiefer (*Abb. 2*) ist entscheidend für die Ätiopathogenese der Osteonekrose der Kiefer. Durch eine vaskulär bedingte Ischämie kommt es zu einer Nekrose im Bereich des Anteils des Kiefers, der von der jeweiligen Arterie beziehungsweise Arteriole versorgt wird (24).

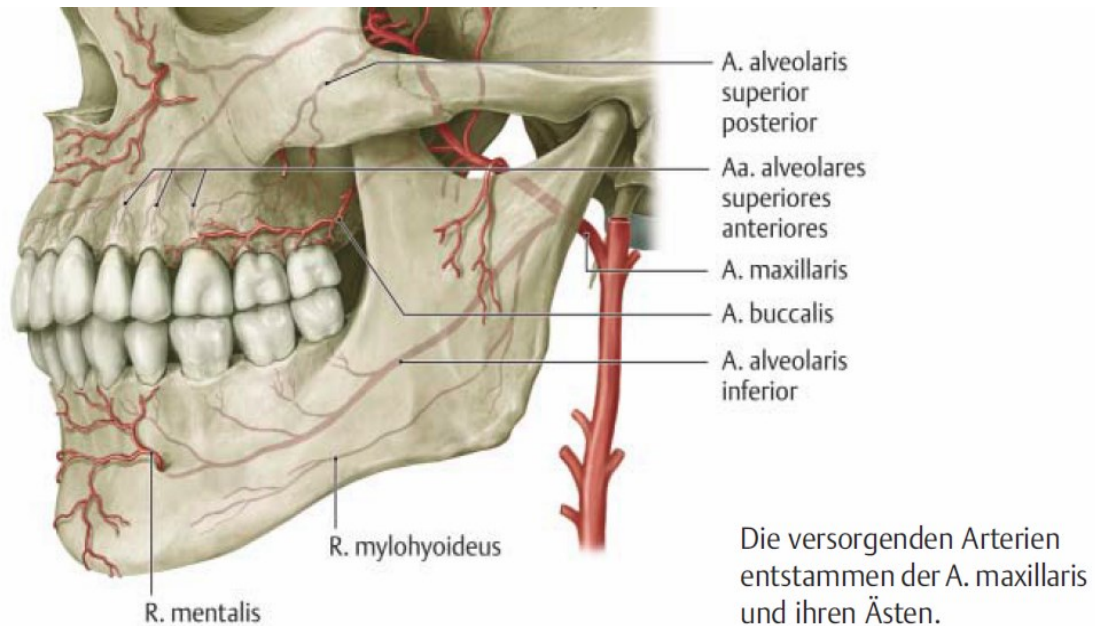


Abbildung 2 Arterielle Gefäßversorgung im Kieferbereich (25)

5.3 Pathophysiologie der Osteonekrose

Eine Nekrose des Knochens kann entweder aseptisch oder septisch oder post-traumatisch entstehen.

Zur septischen Osteonekrose zählt die Nekroseentstehung durch eine Infektion. Insbesondere die Kieferknochen sind hierbei von Osteonekrosen betroffen, da sie in der Mundhöhle nur begrenzt geschützt sind. Wegen der geringen Mucosadicke und auf Grund von chronischen auftretenden Entzündungen sind sie anfälliger für Osteonekrosen. Zumeist geht der Osteonekrose eine Verletzung oder Perforation der Mucosa voraus, wie zum Beispiel bei einer Druckstelle durch eine Prothese. Der Unterkiefer ist von der Osteonekrose häufiger betroffen, als der Oberkiefer. Der Oberkiefer weist eine höhere Gefäßversorgung auf (*Abb. 2*) und hat haupt-

sächlich eine spongiöse Struktur. Der Unterkiefer hingegen besitzt eine dicke Kortikalis und im Gegensatz zum Oberkiefer eine gering ausgeprägte Gefäßversorgung (26).

Die aseptischen Nekrosen können im Kieferbereich, wie bereits erwähnt, durch Radiatio oder Chemotherapie oder aus Kombination beider entstehen.

Die Pathophysiologie der Osteonekrose durch Bisphosphonate, also durch Chemotherapie, ist bisher noch nicht vollständig beschrieben. Es gibt mehrere theoretische Ansätze zur Erklärung der Entstehung (24).

Die erste Theorie beschreibt eine eintretende Hypersuppression der Osteoblasten. Bisphosphonat wirkt inhibitorisch auf die Osteoklasten. Hierbei imitiert das Bisphosphonat, das keine Stickstoffgruppe enthält, das strukturähnliche Pyrophosphat der Adenosintriphosphat-Synthese zur Energiegewinnung im Rahmen des Abbaus von Knochensubstanz. Da das Bisphosphonat nicht weiter verstoffwechselt wird, akkumuliert es und erreicht eine für Osteoklasten toxische Konzentration, welche zum Absterben dieser führt. Durch das Gleichgewicht an Osteoklasten und Osteoblasten und deren gegenseitigen Stimulierungs- und Inhibierungsmechanismus kann das Zugrundegehen der Osteoklasten zu einer Hemmung der Osteoblasten führen (1, 24, 27, 28).

Eine weitere Theorie formuliert, dass es auf Grund der Hemmung der Expression zu einer Inhibierung des vascular epithelial growth factor (VEGF) kommt und dies in weiterer Folge zu einer avaskulären Ischämie führt und anschließend eine Nekrose eintritt. Bei TumorpatientInnen konnte dieser antiangiogenetische Effekt nachgewiesen werden (29, 30).

Die dritte Theorie basiert auf der Annahme, dass es durch die Kumulation von Bisphosphonaten an den Kieferknochen zu einer Schädigung von gingivalen Keratinozyten kommt, was zur Exposition des Knochens beiträgt (26, 31). Exponierter Knochen in der Mundhöhle ist dem bakteriellen Milieu ausgesetzt.

Hilfreich für das weitere Verständnis der Pathophysiologie der Osteonekrose ist die Entdeckung, dass es insbesondere durch ein saures Milieu am Knochen zu einer Nekrose kommt. Ursächlich können hierfür die verbesserten Eigenschaften für Vermehrung der Bakterien sein oder die aktivierenden Eigenschaften auf die Bisphosphonate (32, 33).

Eine pH- Wert- Verschiebung ins saure Milieu wird vorwiegend durch die Stoffwechseländerung bei Entzündungen begünstigt. Im Alter ist dies häufig als Folge von Parodontitiden zu beobachten (34).

Auf Grund der entzündlichen Veränderungen sind die Kieferknochen bei einer Bisphosphonattherapie besonders häufig von einer Nekrose betroffen.

5.4 Diagnostik der Osteonekrose

5.4.1 Klinische Untersuchung

Auf Grund des gehäuften Auftretens von Medikamenten- induzierten Osteonekrosen im Bereich der Kiefer erstellt die amerikanische Fachgesellschaft für Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie (AAOMS) ein Staging mit Therapieansätzen (Abb. 3) der sogenannten MRONJ (medication- related osteonecrosis of the jaw) (14).

Bei dem Staging handelt es sich um eine Methode, die die klinischen Merkmale einer Osteonekrose im Gesichtsbereich standardisiert. Dann werden die zugehörigen Therapieansätze dazu korreliert.

Anhand der klinischen Parameter, wie zum Beispiel dem Umfang des freiliegenden Knochens, kann bereits abgeschätzt werden, in welchem Stadium die Krankheit sich aus Sicht der AAOMS befindet.

Staging and treatment strategies of osteonecrosis of the jaw

Staging	Treatment strategy
At risk category Patient under treatment with either oral or IV BFT, with no apparent necrotic bone	<ul style="list-style-type: none"> No treatment indicated Patient education
Stage 0 No clinical evidence of necrotic bone, but non-specific clinical findings and symptoms	<ul style="list-style-type: none"> Systemic management, including the use of pain medication and antibiotics
Stage 1 Exposed necrotic bone in asymptomatic patients with no evidence of infection	<ul style="list-style-type: none"> Oral antibacterial mouth rinse Clinical follow-up on a quarterly basis Patient education and review of indications for continued BFT use
Stage 2 Exposed necrotic bone with infection as evidenced by pain and erythema, with or without purulent drainage	<ul style="list-style-type: none"> Symptomatic treatment with oral antibiotics Oral antibacterial mouth rinse Pain control Superficial debridement to relieve soft tissue irritation
Stage 3 Exposed necrotic bone in patients with pain and erythema and one or more of the following: exposed and necrotic bone extending beyond the region of alveolar bone, such as inferior border and ramus in the mandible, maxillary sinus or zygoma in the maxilla, resulting in pathologic fracture, extra-oral fistula, oral antral/oral nasal communication, or osteolysis extending to the inferior border of the mandible or to the maxillary sinus floor	<ul style="list-style-type: none"> Oral antibacterial mouth rinse Antibiotic therapy and pain control Debridement/surgical resection for prolonged relieve of pain and infection

Abbildung 3 Einteilung MRONJ nach der AAOMS 2009 (35)

In die „At risk category“ (Risikokategorie) fallen PatientInnen, die eine orale oder intravenöse Bisphosphonattherapie erhalten, beziehungsweise erhalten haben, bei denen aber keine sichtbare Knochennekrose vorhanden ist. Diese PatientInnen bedürfen der Aufklärung, eine Therapie ist nicht indiziert.

In „Stage 0“ (Stadium 0) fallen PatientInnen, die keinen klinischen Nachweis von nekrotischem Knochen haben, jedoch osteonekrosespezifische klinische Zeichen und Symptome aufweisen. Hier ist die Therapie ein systemisches Management der Erkrankung mit Verwendung von Schmerzmitteln und Antibiotika.

In „Stage 1“ (Stadium 1) werden PatientInnen eingeordnet, bei denen ein freiliegender Knochen diagnostizierbar ist, er/sie jedoch selbst asymptomatisch sind und kein Anhalt für eine Infektion besteht. Hierbei sind orale, antibakterielle Mundspülungen Mittel der Wahl, sowie vierteljährliche ärztliche Kontrollen und Aufklärung der Patientin oder des Patienten. Die Reevaluierung der Indikation zur Gabe von Bisphosphonaten sollte erfolgen.

Im „Stage 2“ (Stadium 2) haben die PatientInnen freiliegenden, nekrotischen Knochen mit typischen Infektionszeichen, die sich durch Schmerzen und Rötung äußern. Eiteransammlung kann dabei auftreten oder auch fehlen. Interveniert wird mit symptomatischer, oraler Antibiotikagabe, mit oraler antibakterieller Mundspülung. Schmerztherapie und oberflächliches Abtragen erfolgen, um das Weichgewebe zu entlasten.

Das „Stage 3“ (Stadium 3) ist definiert als das Vorhandensein von freiliegendem, nekrotischem Knochen in Verbindung mit Schmerzen und Rötung und eines oder mehrere der folgenden Kriterien: freiliegender, nekrotischer Knochen, der sich über den Bereich des Alveolarknochens hinweg ausgebreitet hat, wie zum Beispiel zum Unterrand und Ramus mandibulae, in die Kieferhöhle oder zum Os zygomaticum und in der Folge zu einer pathologischen Fraktur führt, extra-orale Fistel, Mundvorhof- und Mundhöhlenverbindung / Mund- und Nasenhöhlenverbindung, oder Osteolyse, die sich bis zum Unterrand der Mandibula oder dem Boden der Kieferhöhle ausbreitet. Die Behandlung dieses Stadiums besteht aus antibakterieller Mundspülung mit antibiotischer Abschirmung und Schmerzmedikation, sowie der chirurgischen Intervention zur Schmerz- und Entzündungslinderung.

5.4.2 Radiologische Untersuchung

Um die Diagnostik der Osteonekrose und die Darstellung deren zweidimensionaler und dreidimensionaler Ausbreitung durchzuführen, stehen eine Reihe von radiologischen Verfahren zur Verfügung, die bereits hinsichtlich ihrer klinischen Anwendbarkeit etabliert sind.

Es existieren die zweidimensionalen Bildgebungsverfahren, die dreidimensionalen Bildgebungsverfahren und die nuklearmedizinisch unterstützten Verfahren der Bildgebung.

Orthopantomographie:

Das Orthopantomogramm (OPG) wird im Orthopantomographen erzeugt. Er besteht aus einer Röntgenquelle und einem Detektor, die um die darzustellende Region rotieren. Für eine Kieferaufnahme rotiert die Röntgenquelle von rechts buccal nach okzipital und weiter nach links buccal. Die Detektoreinheit rotiert gegengleich starr montiert dazu. Beim analogen OPG ist an der Detektoreinheit ein Spalt angebracht, damit der kontinuierlich, die Kopfstrukturen durchleuchtende Röntgenstrahl sequentiell den dahinter vorbeiziehenden Röntgenfilm belichtet. Das Strahlenbündel ist keilförmig und trifft senkrecht auf den Röntgenfilm. Das OPG dient im Falle der Osteonekrose der Kiefer zur groben Abschätzung des Ausmaßes der Infiltration des Knochens. Im OPG können Substanzdefekte oder Veränderungen der Kortikalis des Unterkiefers und des Oberkiefers bereits erkannt werden. Auf Grund der zweidimensionalen Aufnahme des Bildes kann jedoch keine Aussage über die dritte Dimension, nämlich die Größe und Ausbreitung in den Mundraum oder nach vestibulär getroffen werden. Auch eine exakte Abgrenzung zu gesunden Strukturen kann nicht erfolgen. Strukturen stellen sich im OPG nur auf Grund von Dichteunterschieden nebeneinanderliegender Strukturen beim Durchgang von Röntgenstrahlung als Änderung des Grauwerts im Bild dar. Veränderungen der Knochendichte erfolgen nur sehr langsam, ausgenommen bei Knochenbrücheignissen (28, 36, 37).

Zur dreidimensionalen Bildgebung der Osteonekrose gehört die Computertomographie, und das Cone-beam Computertomogramm – im deutschen Sprachraum häufig als digitale Volumentomographie, bzw. DVT, bezeichnet und die Magnetresonanztomographie.

Computertomographie:

Bei der Computertomographie (CT) wird durch zwei Strahlenquellen und zwei oder mehrerer Detektoren der Körper in zwei Schnittebenen dargestellt. Es wird dabei die Intensität der Röntgenstrahlen nach dem Durchgang durch das Gewebe gemessen.

Die dritte Schnittebene kann mithilfe einer Computersoftware aus den zwei aufgenommenen Schnittebenen rekonstruiert werden. Durch den Tischvorschub kann so der ganze Körper dreidimensional, radiologisch dargestellt werden (38).

Besonders für die Abschätzung von Veränderungen am Knochen ist die CT sehr gut geeignet. Jedoch ist hier oftmals im Hinblick auf die Kiefernekrose eine genaue Abgrenzung zwischen vitalem und erkranktem Gewebe nur schwer zu treffen, sodass daraus häufig keine präzisen Vorgaben für die Resektion möglich sind (28, 36, 37).

Cone- beam Computertomographie:

Als Sonderform der CT hat in der Zahnheilkunde das Cone- beam Computertomographieverfahren seine Anwendung gefunden.

Hier wird, vergleichbar zum OPG, eine Röntgenquelle und ein Detektor verwendet, die gegengleich rotiert. Im Gegensatz zum OPG wird bei der Cone- beam- CT jedoch eine kegelförmige Strahlenemission gewählt. Aus den Detektorwerten wird dann das dreidimensionale Bild errechnet.

Auf Grund der dreidimensionalen Darstellung in der Kopf-Hals-Region hat dieses Verfahren einen Vorteil, sowohl gegenüber dem OPG (mit der zweidimensionalen Darstellung) und gegenüber der CT (mit der höheren Strahlenbelastung) (39, 40).

Wie bei der Computertomographie und Orthopantomographie werden bei der Cone- beam Computertomographie die ossäre Läsion gut dargestellt werden, aber die Grenzen der Ausbreitung der Entzündungsreaktion und der Nekrose können nicht exakt abgrenzt werden (37).

Magnetresonanztomographie:

Eine weitere, räumliche Darstellungstechnik in der Radiologie zur Abschätzung der Ausbreitung der Osteonekrose stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) dar. Bei der Magnetresonanztomographie werden mittels eines pulsierenden Magnetfeldes die Spins der Kerne eines Atoms gemessen. Spins sind hierbei die

Rotationen der Kerne um die eigene Achse. Für die Messung wird ein Körper in das Magnetfeld des MR- Geräts eingebracht und die Spins richten sich alle parallel und unidirektional im Magnetfeld der MRT aus. In diesem Magnetfeld werden nun kurze Radioimpulse eingebracht, die die parallel ausgerichteten Spins stören. Bei der MRT werden die Auslenkungen gemessen, die zustande kommen, sobald der Radioimpuls vorbei ist und sich die einzelnen Atome wieder im Magnetfeld ausrichten. Diese unterschiedlichen Zeiten werden als Signal detektiert, und mit einer speziellen Software des Computers wird daraus ein Schnittbild erzeugt. Je höher der Anteil der Wasserstoff- Atome des Gewebes ist, umso höher ist das Signal, das emittiert wird. Zur Verbesserung der Aufnahmen für ein bestimmtes Gewebe können die Signale gefiltert werden oder andere Spulen verwendet werden. Die MRT wird bevorzugt zur Darstellung von Weichgewebe mit hohem Anteil an Wasser verwendet (41).

Das Knochengewebe weist kaum Wasser auf. Somit eignet sich die MRT, um den periostären Entzündungsprozess im Bereich des Kiefers zu detektieren. Infiltrate im Knochen können jedoch nur begrenzt dargestellt werden. Somit kann die Ausbreitung der Nekrose des Kiefers nur eingeschränkt beurteilt werden (37).

Positronen- Emissions- Tomographie/Computertomographie:

Als spezielles, nuklearmedizinisch gestütztes Diagnostikverfahren dient die Kombination aus Positronen- Emissions- Tomographie und CT, die als PET/CT bekannt ist. Heutzutage findet für therapeutische Zwecke hauptsächlich die Kombination aus PET und CT eine Anwendung (42, 43). Für das Positronenemissionstomogramm wird ein beta+ Radionuklid mit einem nicht strahlenden Trägerstoff kombiniert und verwendet (44).

Als beta+ Radionuklid wird in der Nuklearmedizin ein Isotop verwendet, das beim Zerfall ein positiv geladenes Teilchen (Positron) emittiert. Als häufigstes Radionuklid wird das ¹⁸Fluor verwendet, das im Rahmen des Zerfallsprozesses in ¹⁸O und ein Positron zerfällt (45). Um das Ausgangsradioklid ¹⁸Fluor an die für die Diagnostik gewünschte Stelle zu manövrieren, behilft man sich des körpereigenen Stoffwechsels. Im Rahmen von Entzündungen oder erhöhten Umbauvorgängen im Körper, die typisch für Entzündungen oder Tumore sind, verwendet man entsprechende vom Körper benötigte Stoffwechseledukte, die modifiziert werden, um sich im Zielgewebe anzureichern und dort detektiert werden zu können. Dazu wird im

Falle der FDG-PET/CT (Fluordesoxyglucose-PET/CT) ein Zucker modifiziert (Abb. 4), dass eine Hydroxylgruppe (-OH Gruppe) durch ein ^{18}F -Radionuklid (rot markiert) ersetzt wird (46).

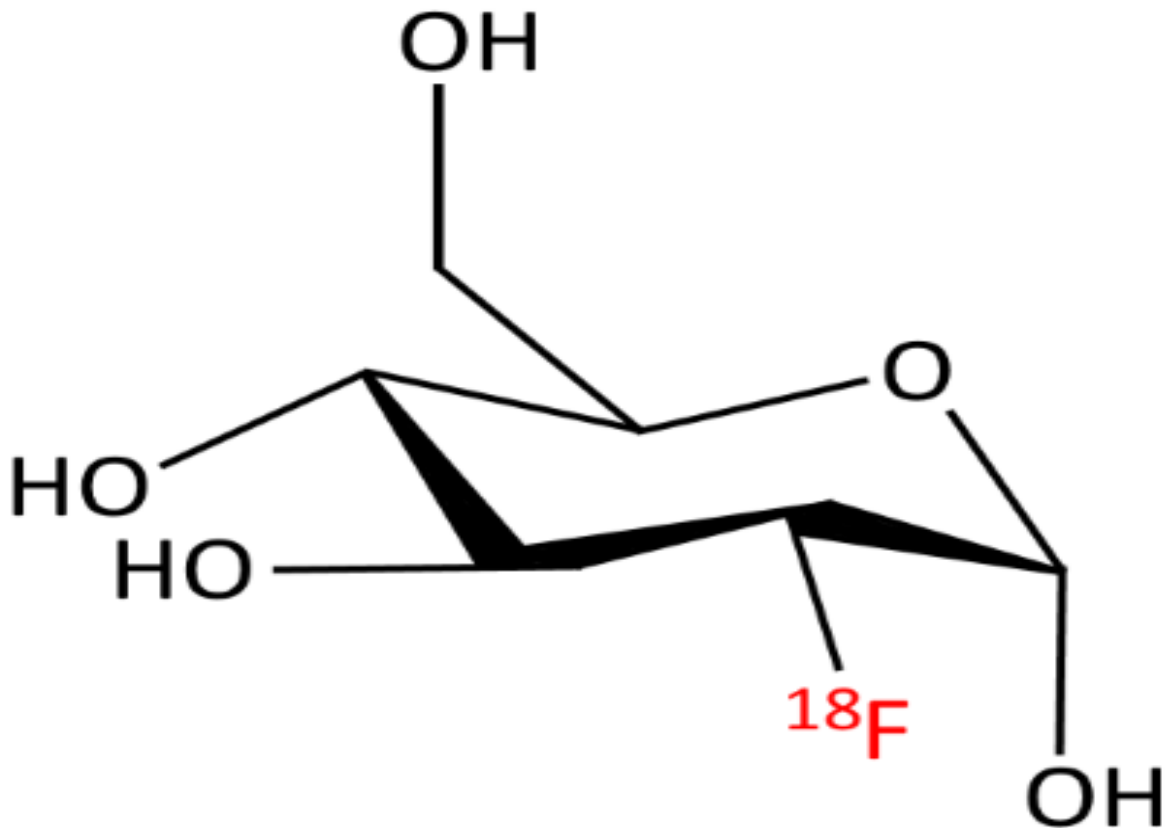


Abbildung 4 Fluordesoxyglucose (47)

Das ^{18}F Fluordesoxyglucose Molekül wird auch als Radiopharmakon bezeichnet und setzt sich aus dem modifizierten vom Körper benötigten Stoffwechseledukt Glukose und dem Radionuklid ^{18}F Fluor zusammen. Die Glukose ist der Carrier für das Radionuklid ^{18}F Fluor (48).

Dem Patient oder der Patientin wird liegend im Rahmen der PET/CT- Untersuchung das Radiopharmakon in eine Extremitätenvene verabreicht; je nach Körpergewicht zwischen 185 – 379 Megabecquerel. Während der 50 – 75 Minuten Ruhezeit, soll der Patient wegen ansonsten negativer Stoffwechselbeeinflussung nur gewärmt und in Ruhe liegen (49).

Das Prinzip der Detektion beruht auf dem Zerfall des instabilen Radionuklids, bei dem ein Proton (P) in ein Neutron (N, verbleibt im Nuklid), ein Neutrino (ν) wird emittiert) und ein Positron (e^+ , wird ebenfalls emittiert) zerfällt. Das emittierte Positron trifft im anreichernden Gewebe auf ein Elektron und emittiert dabei in jeweils entgegengesetzte Richtungen (180 Grad zueinander) zwei gamma Quanten (Abb. 5). Diese können von den Detektoren nur wahrgenommen werden, wenn sie genau gegenüber voneinander auf die Detektorplatte treffen (Koinzidenz). Wenn der Winkel nicht genau 180 Grad entspricht, spricht man von Streustrahlung, die für die Detektion nicht brauchbar ist und für das entstehende Detektorbild nicht mit einberechnet wird (50).

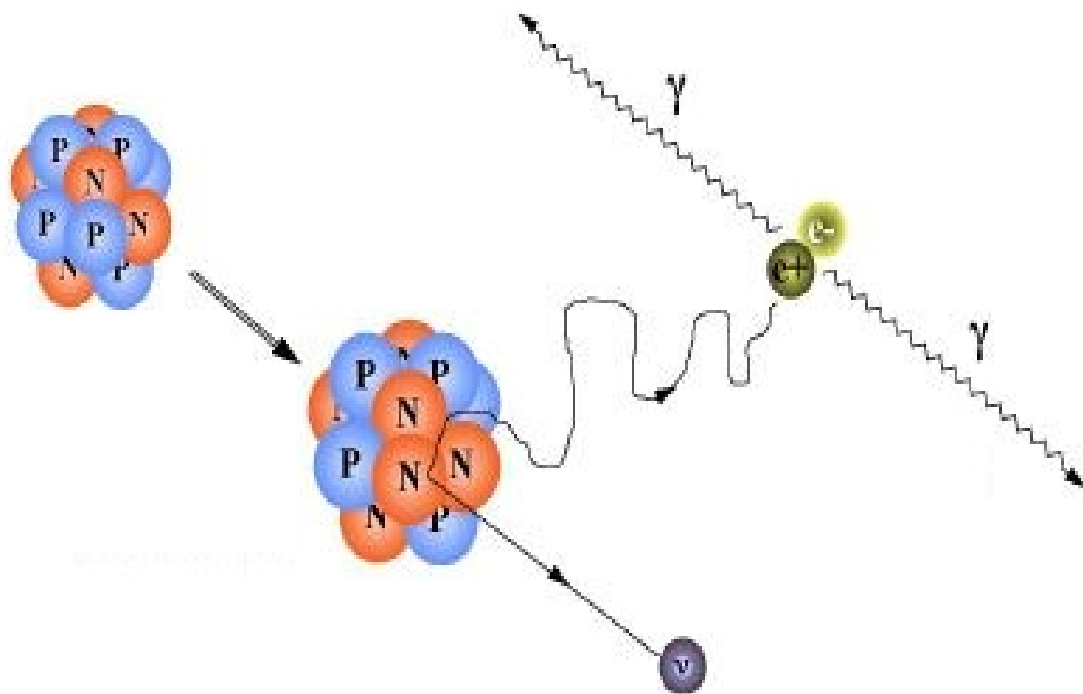


Abbildung 5 Positronenzerfall modifiziert nach (51)

Aus den entstandenen Punkten, die von den einander gegenüberliegenden Detektorbereichen erkannt werden, kann nun ein Bild der Aktivität des Zerfalls durch ein Rechensystem erstellt werden (52).

Die PET stellt eine funktionelle Darstellung der Vorgänge im Körper dar. So werden nur Stoffwechselfvorgänge registriert. Bei der PET/CT sind die Computertomographieeinheit und die PET- Einheit für die Aufnahme nacheinander befestigt. So wird der Patient zuerst mittels CT aufgenommen und direkt im Anschluss werden die PET- Aufnahmen erstellt (53).

So wird gewährleistet, dass die funktionellen Aufnahmen aus der PET einem morphologischen Korrelat zugeordnet werden können.

Bei der FDG- PET/CT- Untersuchung ist zu beachten, dass Gewebe mit physiologisch hohem Glukoseverbrauch auch eine erhöhte Stoffwechselaktivität in den PET/CT- Aufnahmen vorweisen; dazu zählt beispielsweise das Gehirn (*Abb. 6*), das Herz und die Muskulatur (54).

Speziell für das Knochengewebe ist der knochensensitive [^{18}F]NaF- Tracer hilfreich. Dieser lagert sich spezifisch in den Zellen des aktiven Knochenstoffwechsels ein und ist daher bei der Beurteilung von Osteonekrosen vorteilhaft. Der aktive Knochenstoffwechsel im Randbereich der Nekrose mit den Entzündungsvorgängen spielt hierbei eine besonders wichtige Rolle (55). Der Tracer hat eine Halbwertszeit von 109,7 Minuten (56). In den ersten ein bis zwei Stunden werden 20% des Tracers über die Niere ausgeschieden. Eine Stunde nach intravenöser Applikation befinden sich nur noch 10% des Tracers in der Blutbahn (49).

Der [^{18}F]NaF- Tracer ähnelt den $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - markierten Phosphonaten, die in der Knochenszintigraphie verwendet werden (57).

Der [^{18}F]NaF- Tracer reichert sich ausschließlich in aktiven Arealen des Knochenumbaus an und besitzt kaum Interferenzen mit vitalem Gewebe (49, 58, 59).

Auf Grund der modernen radiologischen Technik mit einer großen Rechnerkapazität der Geräte ist durch die Kombination der drei Schnittebenen der Computertomographie (horizontal, coronar und axial) eine dreidimensionale Berechnung möglich. Dies ermöglicht eine exakte räumliche präoperative Darstellung nekrotischer Knochenbezirke zur Planung (53, 60).

Im Folgenden sind eine PET- und eine PET/CT-Sequenz eines Hypopharynx-Karzinoms dargestellt (Abb. 6).

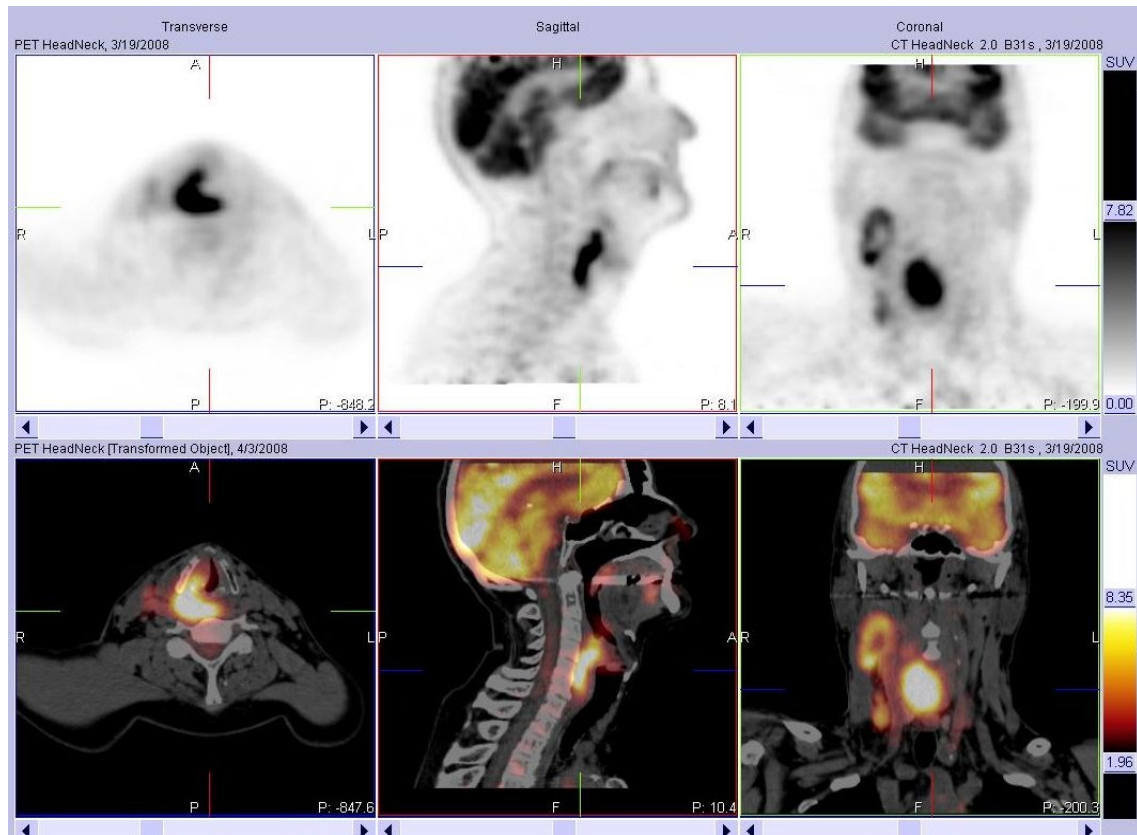


Abbildung 6 PET- und PET/CT- Hypopharynxkarzinom (61)

In der oberen Bildreihe erkennt man die Aufnahmen der PET der Kopf-Hals-Region (vom oberen Rand des Corpus callosum bis Brustwirbelkörper TH4). Hierbei sind die groben anatomischen Strukturen abgebildet, jedoch lässt sich eine genauere Lokalisation der aktiven Läsion und deren Beziehung zur Umgebung aus diesen Bildern nicht eindeutig entnehmen. Werden nun die PET- Aufnahmen und die CT- Aufnahmen zusammengeführt, dann können die aktiven Strukturen anatomisch zugeordnet werden und in Kontext gesetzt werden. Dies ist in der unteren Bilderreihe dargestellt. Aus diesen kombinierten Bildern kann nun eine dreidimensionale Operationsplanung erfolgen.

Für die Darstellung der Osteonekrose im Bereich der Kiefer hat sich das [^{18}F]NaF-PET/CT als Mittel der Wahl erwiesen. Es bietet eine dreidimensionale Darstellung des betroffenen Gewebes, die sich zur Operationsplanung gut eignet. Da der Tracer das Ausmaß der Nekrose gut darstellen kann und mit umgebendem, unauffälligem Gewebe nicht interagiert, ist er für die Festlegung der Grenzen optimal, um eine schonende, vollständige Resektion zu erreichen.

5.5 Therapie der Osteonekrose

Zumeist wird bei der Behandlung der Osteonekrose je nach Stadium der Erkrankung im Bereich der Kiefer auf zwei verschiedene Herangehensweisen zurückgegriffen.

Zum einen wird eine konservative Therapie bis einschließlich Stadium 1 der Klassifikation nach der AAOMS in Betracht gezogen und durchgeführt (14). Dazu zählt die Applikation von Antibiotika und Mundspülungen, die zu einer Besserung führen soll. Diese Therapieoption führt zu einer kurzfristigen Verbesserung der Symptomatik, verhindert das Fortschreiten der Erkrankung, und in 50% der Fälle kommt es zu einem Verschluss der Mucosa über dem freiliegenden Knochen (62, 63). Die Osteonekrose selbst bleibt bestehen.

Zum anderen wird laut der AAOMS ab Stadium 2 eine chirurgische Herangehensweise empfohlen; es gibt verschiedene Arten der chirurgischen Therapien, jedoch gibt es keinen Goldstandard in der chirurgischen Therapie der Osteonekrose im Kieferbereich (13). Die lange Zeit verwendeten Verfahren zum Abtragen des betroffenen, abgestorbenen Knochens sind die Osteotomie und Sequesterotomie. Bei der Osteotomie wird der makroskopisch erkennbare, nekrotische Knochen entfernt. Bei der Sequesterotomie wird vom Körper abgegrenzter, nekrotisch veränderter Knochen segmental entfernt. Nach der Entfernung sollte vitales Knochenmaterial an der Oberfläche liegen; zumeist blutet es aus diesem durch die funktionierende Durchblutung. Diese Form der chirurgischen Sanierung hat sich mit einer Erfolgsrate von 80% als relativ erfolgreich herausgestellt (24). Es kann dabei nicht eindeutig festgestellt werden, dass die Resektion des nekrotischen Knochens vollständig durchgeführt worden ist und es ist daher unsicher, ob und in welchem Ausmaß gewebsschonend reseziert worden ist (63).

Als weitere Option der Behandlung der Osteonekrose der Kiefer kann die hyperbare Sauerstofftherapie angeführt werden (64).

Als Neuheit in der chirurgischen Therapie der Kiefernekrose wurde 2009 von Pautke et al. die Fluoreszenz gesteuerte Resektion vorgestellt (65). Diese Technik bildet die Grundlage für das nachfolgend beschriebene operative Verfahren.

Mittels einer Fluoreszenz- Anfärbung wird der Bereich der Nekrose dargestellt und kann visuell abgrenzbar mithilfe eines Osteotomie modellierenden Instruments entfernt werden. Kontrolliert wird der Erfolg der Resektion intraoperativ mit einer Kamera, die den fluoreszierenden Farbstoff detektieren kann.

Viele dieser Methoden weisen hohe Rezidivraten auf. Deshalb wurde in Kooperation mit der Nuklearmedizinischen Abteilung der Medizinischen Universität Graz an der klinischen Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Medizinischen Universität Graz ein neuartiges Verfahren zur dreidimensionalen, navigierten Resektion von Osteonekrosen entwickelt.

Das Verfahren der navigierten Dekortikation im Mund- und Kieferbereich wird bislang in seiner Anwendung zur Therapie der Osteonekrose in Mund- und Gesichtsbereich in der Literatur nicht beschrieben.

6 Zielsetzung

Für das Verfahren der navigierten Dekortikation mit Hilfe der [^{18}F]NaF- PET/CT sind bislang keine Daten bekannt. Weiters findet das Verfahren zur Behandlung von Osteonekrosen in der klinischen Routine im Mund- und Kieferbereich keine Anwendung. Ziel dieser Arbeit ist daher die Evaluierung des Therapieerfolges der navigierten Dekortikation mit Hilfe der [^{18}F]NaF- PET/CT zur Osteonekrosetherapie im Mund- und Kieferbereich. Ebenso soll dieses neue operative Verfahren im Operationsablauf beschrieben werden. Dabei soll die vollständige Sanierung und die gewebsschonende, minimal- invasive Resektion des nekrotischen Knochens, die Beseitigung der Schmerzen und die rasche, erfolgreiche Induktion der Wundheilung, sowie die Entzündungsfreiheit durch den Einsatz dieser Methode beschrieben werden.

7 Material und Methoden

7.1 Erstellung des Kollektivs

In der vorliegenden, retrospektiven Arbeit wurde das PatientInnenkollektiv untersucht, das seit Beginn der Anwendung der navigierten Dekortikation an der klinischen Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Medizinischen Universität Graz vorhanden war. Der Zeitraum erstreckte sich von Juni 2009 bis Juli 2016.

Eingeschlossen wurden PatientInnen mit einer Osteonekrose im Kieferbereich, die zum Zeitpunkt der Operation das 18. Lebensjahr vollendet hatten. Zudem wurden nur PatientInnen für die retrospektive Studie eingeschlossen, die in der oben genannten Abteilung mittels der navigierten Dekortikation operativ behandelt worden waren. Bei diesen Eingeschlossenen handelte es sich um mindestens zweimal erfolglos konventionell dekortizierte oder operativ behandelte PatientInnen mit Osteonekrose. Dabei erfolgte die Indikation zur konventionellen Dekortikation in Abhängigkeit des klinisch radiologischen Grades der Erkrankung sowie des allgemeinmedizinischen Zustandes.

Ausgeschlossen wurden PatientInnen, die nicht mit navigierter Dekortikation behandelt wurden und die zum Zeitpunkt der Operation jünger als 18 Jahre waren. Nicht in diese Arbeit aufgenommen wurden PatientInnen, die die Behandlung abgebrochen haben oder nur eine Teilbehandlung bekommen haben. Als weiteres Ausschlusskriterium galt eine Osteonekrose bedingte Defektdeckung mit mikrovaskulären Transplantaten. Chronisch entzündliche Knochenveränderungen (Osteomyelitis) wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Die Datenauswertung erfolgte als deskriptive Statistik, die mit Tabellen und Grafiken unterstützt wurde. Verwendet wurden hierbei Minimum, Maximum, Durchschnitt, Median und Prozentwerte.

Der Therapieerfolg wurde klinisch anhand des Mucosaverschlusses und der Entzündungsfreiheit beurteilt, radiologisch mittels OPG. Zusätzlich wurde postoperativ die Schmerzqualität mittels Visueller Analog Skala (VAS) erhoben. Die Kontrolle des Therapieerfolges erfolgte außerdem nach 3 und 6 Monaten mittels Knochenszintigraphie. Kontrollintervalle fanden postoperativ nach 1, 2, 4, 6 und 12 Monaten statt.

Die abschließende Untersuchung erfolgte 12 Monate postoperativ und definierte den Abschluss der Untersuchung.

Erhoben wurde zudem der Tag der Diagnosestellung, um den Abstand zwischen Diagnose und operativer Versorgung festzuhalten.

Intraoperativ wurden Abstriche entnommen, die durch die Abteilung für Infektiologie befundet wurden. Die Erstellung eines Antibiotogramms ermöglichte eine postoperative, gezielte und effektive antibiotische Therapie.

7.2 Technische Durchführung

7.2.1 Präoperative Planung

Die Diagnose der Osteonekrose wurde klinisch und mit Hilfe von bildgebenden Verfahren von einem Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie gestellt.

Nach erfolgter Diagnosestellung wurde bei jedem Patient und jeder Patientin eine [¹⁸F]NaF- PET/CT- Aufnahme mit einem [¹⁸F]NaF- Tracer der Kopf- Hals Region angefertigt. Die Befundung der Bilder erfolgt ausschließlich durch einen Facharzt für Nuklearmedizin der Universitätsklinik für Radiologie MedUni Graz. Im Anschluss an die Befundung erfolgte die jeweilige Operationsplanung, die Besprechung und die Beratung mit der Aufklärung der Patientin/des Patienten. Im Rahmen der detaillierten Operationsplanung erfolgte die Anfertigung eines Splints bei Vorliegen einer Läsion im Unterkiefer. Dieser dient später als Referenzierung, da im Falle einer navigierten Resektion der Unterkiefer physiologischerweise mit den Kiefergelenken mobil war. Am Tag vor der Operation wurden die [¹⁸F]NaF- PET/CT- Aufnahmen in gemeinsamer Abstimmung zwischen der Nuklearmedizinischen Abteilung der Universitätsklinik für Radiologie MedUni Graz und der klinischen Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie MedUni Graz auf die StealthStation® (*Abb. 7*) transferiert. Bereits am Vortag der Operation konnten Zugangswege in axialer, coronarer und sagittaler Schnittebene geplant und dreidimensional virtuell dargestellt werden.



Abbildung 7 StealthStation® modifiziert nach Medtronic, Louisville

Anhand der drei Schnittebenen der PET/CT (coronar, axial und sagittal, *Abb. 8*) werden diese in der StealthStation TREON plus® der Firma Medtronic, Louisville, USA zu einer dreidimensionalen Rekonstruktion zusammengesetzt (*Abb. 9*). Wichtig ist dabei, dass die Oberfläche und die Referenzierungspunkte des Gesichts glatt dargestellt werden: die Stirn, die Nase und das Kinn.

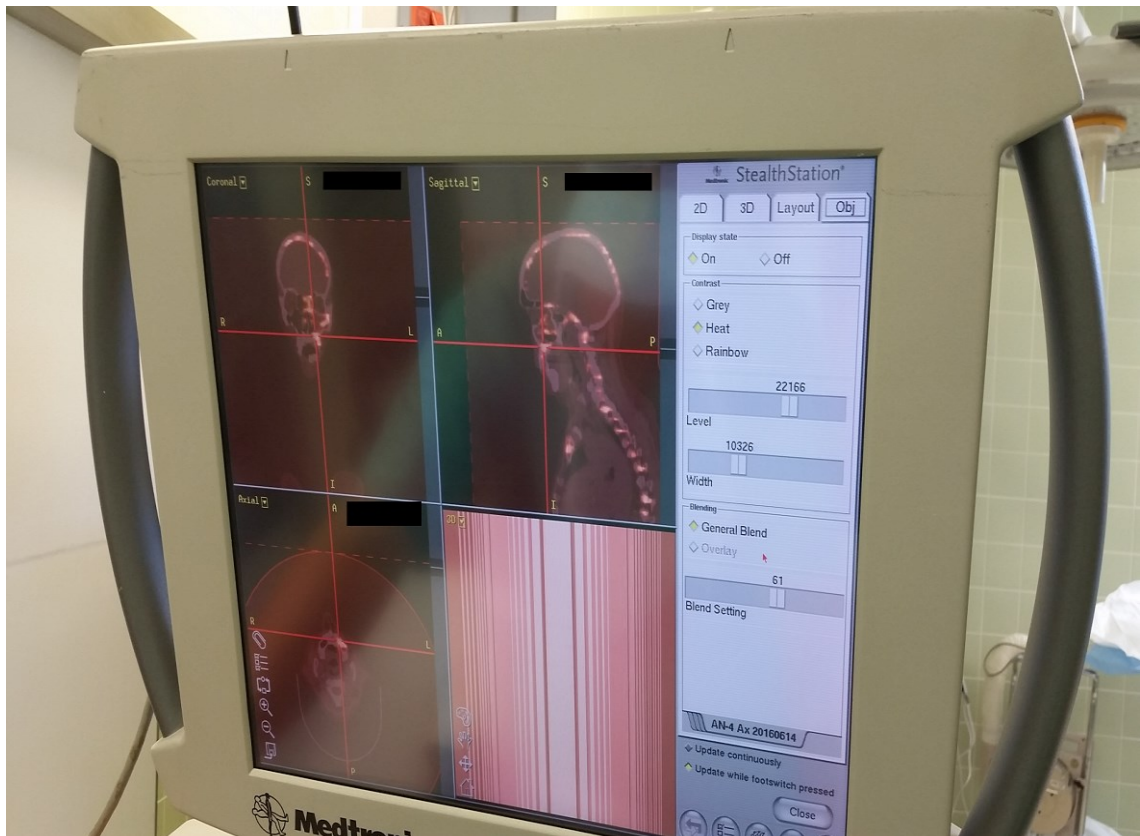


Abbildung 8 Import der PET/CT Bilder im Rohdatenformat

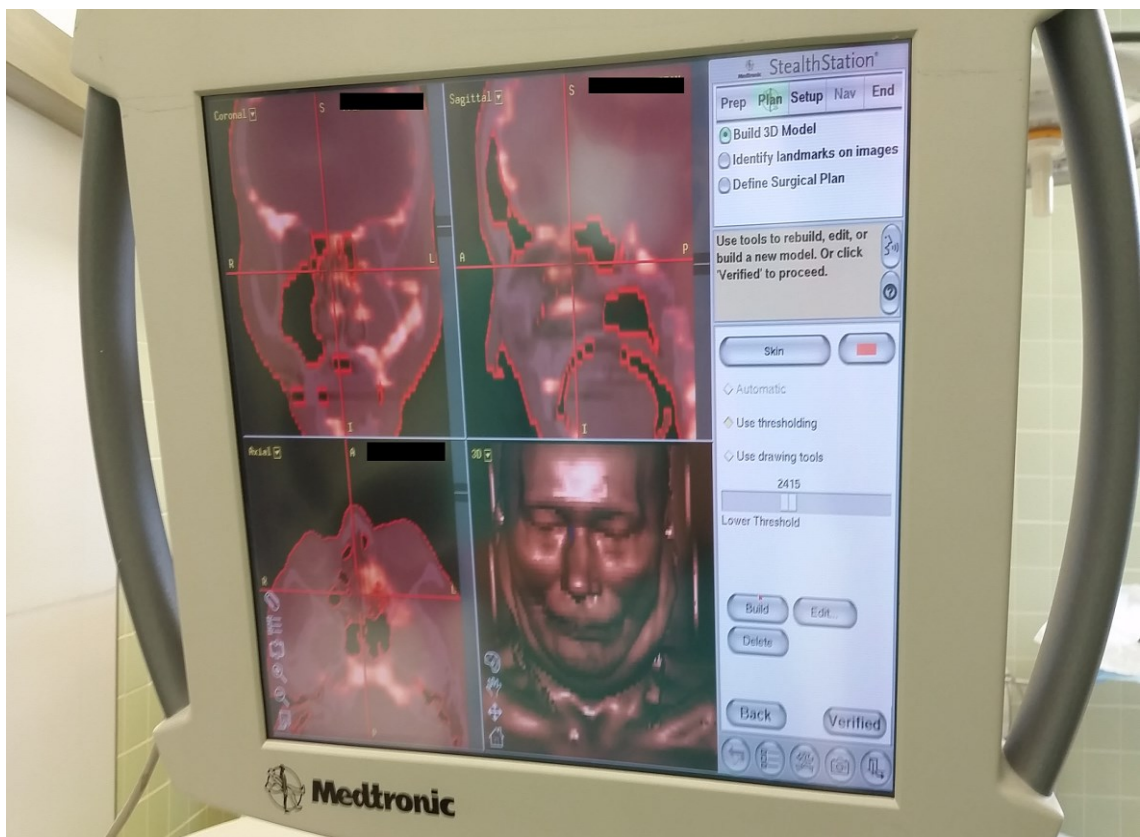


Abbildung 9 Schnittbildoptimierung und 3D- Darstellung

7.2.2 Intraoperatives Setup

Für die StealthStation® sind optische und elektromagnetische Systeme verfügbar. Die StealthStation TREON plus® der Firma Medtronic an der klinischen Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Medizinischen Universität Graz funktioniert durch ein passives, infrarot optisches Trackingsystem. Dabei verfolgen drei Kameras (in der Abb. 7 mit drei roten Pfeilen markiert) die jeweiligen Referenzsysteme und messen direkt visuell den Abstand.

Die Kameraeinheit wurden im Bereich des Fußes der liegenden Patientin oder des liegenden Patienten so positioniert, dass die Kameraeinheit das Gesicht der Patientin oder des Patienten optimal aufnehmen konnten; die Optik der Kameras zeigt in Richtung des PatientInnenGesichts (Abb. 10).



Abbildung 10 Optisches Tracking (66)

Bei der Intubation war zu beachten, dass der Tubus nasal auf der kontralateralen Seite ausgeleitet wurde, um das Sichtfeld der StealthStation® nicht zu behindern und den Referenzierungsvorgang für die Navigationskamera zu ermöglichen („line of sight“). Nach Vorbereitung und anästhesiologischer Versorgung der Patientin/des Patienten erfolgte die Inzision zum Anbringen eines Referenzierungsterns

(dynamic reference frame) im Bereich des Haaransatzes hochfrontal und auf der linken Seite (Abb. 11). Dieser Inzision folgte eine Präparation bis zum Periost der Schädelkalotte. Anschließend wurde der Referenzierungstern mit einer Schraube an der Schädelkalotte befestigt. Die Ausrichtung des Referenzierungsterns erfolgte in Richtung der Kamera des StealthStation Systems TREON plus® der Firma Medtronic.

Der Splint im Unterkiefer diente als Referenzpunkt für die Navigation am Unterkiefer, denn ohne Splint wäre auf Grund der Mobilität des Unterkiefers ein Referenzieren nicht möglich gewesen.

Als alternative Möglichkeit könnte der Referenzierungstern am Unterkiefer angebracht werden. Auf diese Weise wird der Handlungsspielraum in der Mundhöhle stark einschränkt.

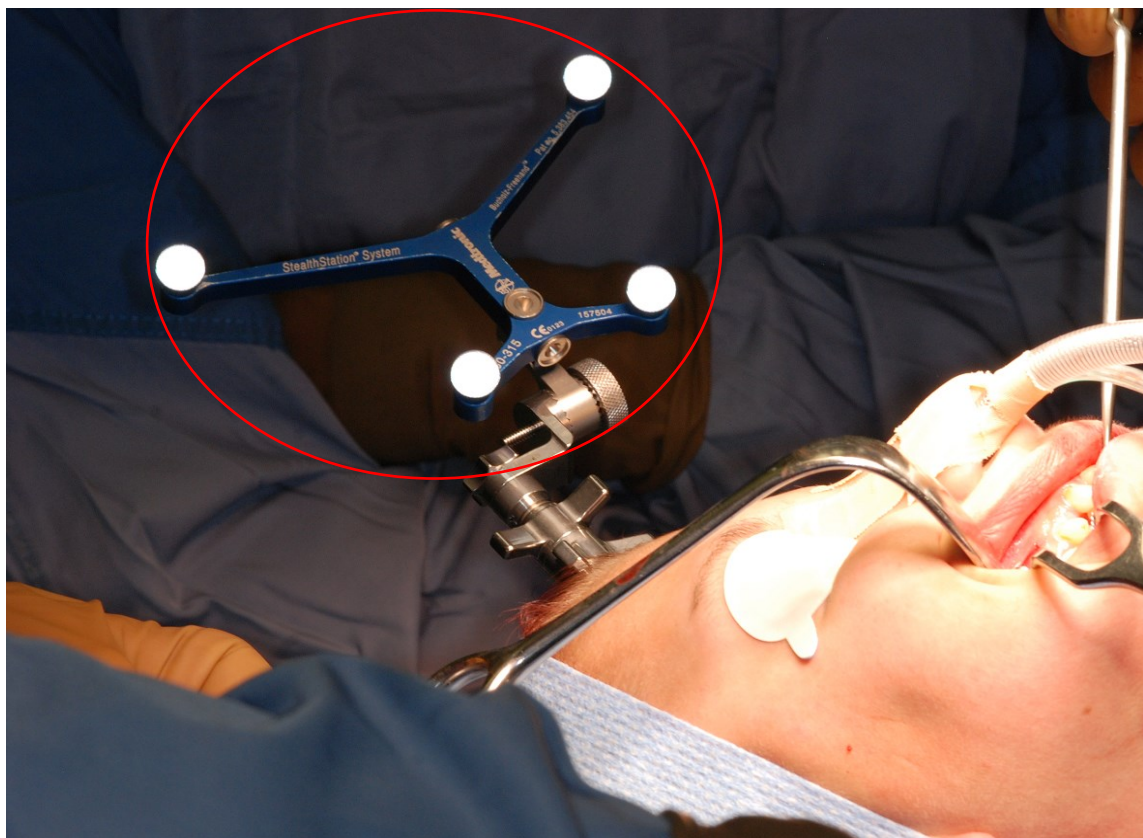


Abbildung 11 Navigationsreferenz (rot markiert)

Im Anschluss an das Anbringen der Navigationsreferenz wurde die Kamera im Bereich des Fußes des Patienten oder der Patientin aufgestellt und hindernisfrei in Richtung des Gesichts positioniert („line of sight“).

Als nächster Schritt erfolgte die Referenzierung des Systems der StealthStation®. Dazu wurde ein geeichter (standardisierter) Stift verwendet und in die dafür vorgesehene Position am Navigationsstern (Abb. 12) gesteckt bis das System mit Hilfe der Kamera den Stern lokalisiert hatte.



Abbildung 12 Systemreferenzierungspunkt rot markiert

Im Anschluss an die Systemreferenzierung wurde die virtuelle Darstellung („tracing“) des Gesichts der Patientin oder des Patienten durchgeführt. Die Oberfläche des Gesichts wurde nach Vorgabe des Systems durch taktiles Referenzieren mit einem entsprechend standardisierten Instrument genau definiert und anatomisch lokalisiert (Abb. 13). Um eine optimale Lokalisierung zu ermöglichen, sollten mindestens 300 Referenzpunkte eingelesen werden. Diese werden automatisch mit dem errechneten dreidimensionalen Modell der StealthStation® überlagert und im Anschluss auf die Aufnahmen der CT zurückgerechnet (Abb. 14).

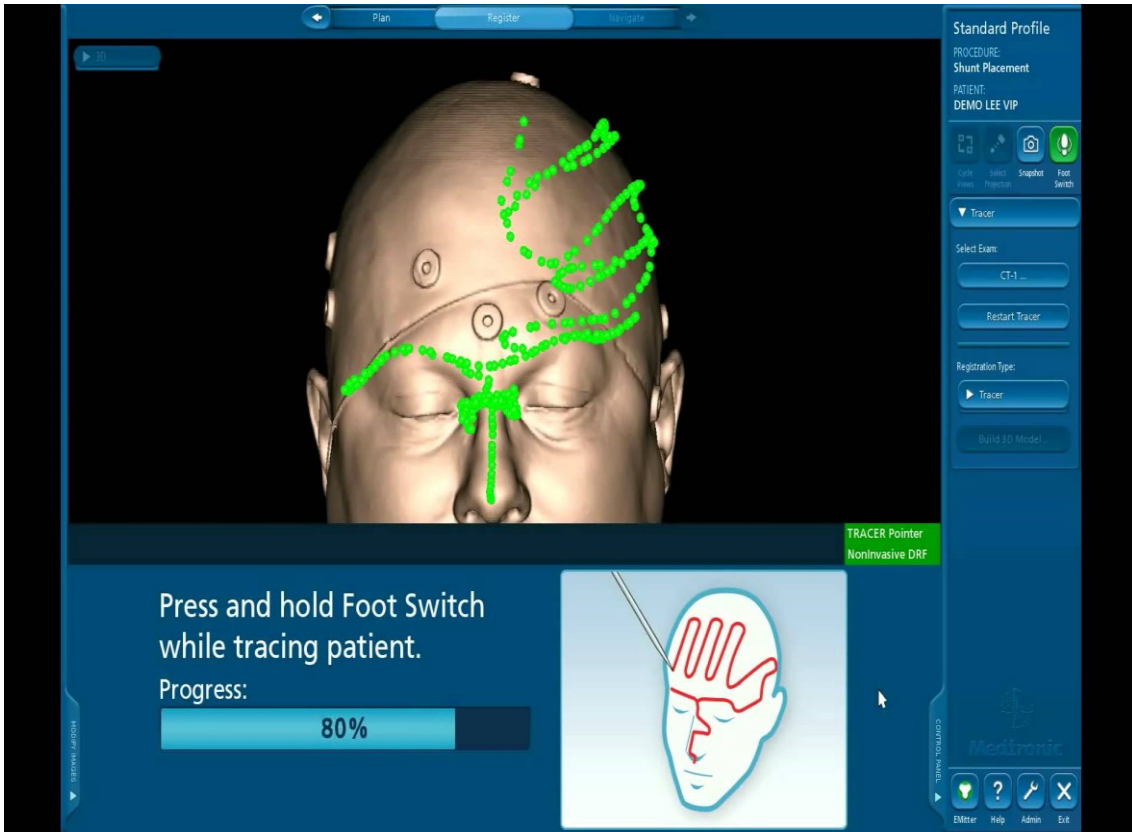


Abbildung 13 Referenzierungsprozess (67)



Abbildung 14 Referenzierung Navigationsstift (rot markiert)

Nach dem Tracing der Oberfläche des Gesichtes wurde die Kalibrierung geeichter Referenzierungsmodule an rotierenden Instrumenten durchgeführt (Abb. 15).



Abbildung 15 Navigationsmodul an Stryker® Bohrer (rot markiert)

7.2.3 Operative Therapie

Zu Operationsbeginn erfolgte ein Schleimhautschnitt intraoral im Bereich des zu therapierenden Areals. Bei ausgeprägter Osteonekrose wurden zuerst die nicht erhaltungswürdigen Zähne entfernt. Der Knochen wurde durch einen Schleimhautschnitt freigelegt und das Mucoperiost entlang des Periosts mit einem Freer Instrument frei präpariert. Zum Aufsuchen der Läsion und zur Vergleichbarkeit mit dem klinischen Befund wurde vor Therapiebeginn die Position des Navigationsstiftes (navigation probe) auf dem Monitor überprüft, ob die makroskopische Lokalisation der Monitorposition entspricht. Anschließend wurde mit dem rotierenden Instrument begonnen, das nekrotische Gewebe abzutragen. Am Bildschirm der StealthStation® konnte die Position der Fräse kontinuierlich in der virtuellen Rekonstruktion angezeigt werden. Dadurch wurde es ermöglicht den Resektionsfortschritt nachzuvollziehen und die Grenze der Läsion zu identifizieren. Reseziert wurde bis die Ränder der Läsion erreicht waren, die im [^{18}F]NaF- PET/CT darge-

stellt wurden. Durch vorsichtiges und dünn-schichtiges Abtragen der abgestorbenen Anteile unter permanenter Kontrolle am Bildschirm, wurde nekrotischer Knochen reseziert bis die uptake-Areale vollständig entfernt worden waren (Abb. 16). Variierende Größen der Instrumente gewährleisteten dabei eine präzise und knochenschonende Abtragung.

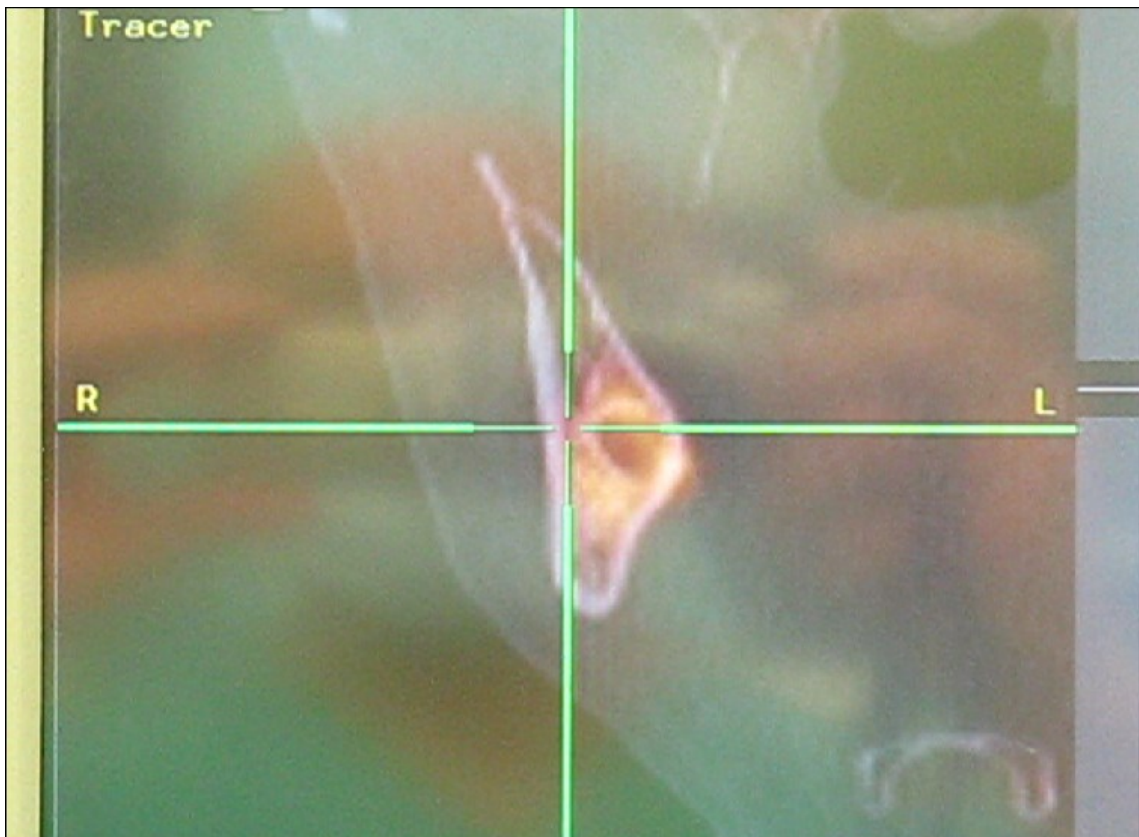


Abbildung 16 Kontrolle des resezierten Areals

7.3 Kontrolle des Therapieerfolges

Um den Erfolg der Methode zu beurteilen, wurde im Anschluss an die chirurgische Sanierung eine Resektionskontrolle durchgeführt. Dazu wurde der Pointer (*Abb. 17*) verwendet.

Danach erfolgte die Glättung scharfer Knochenkanten und die Wunde wurde speicheldicht verschlossen (*Abb. 18*). Nach der Entfernung des Referenzierungsterns von der Schädelkalotte wurde die Inzision hochfrontal mittels Einzelknopfnahnt verschlossen und mit SteriStrips® versorgt.

Postoperativ erfolgte eine zielgerichtete antibiotische Abschirmung auf Basis der mikrobiologischen Befunde. Am ersten postoperativen Tag wurde ein OPG angefertigt. Für die Zeit des stationären Aufenthaltes erfolgten tägliche Wundnahebehandlungen. Die enorale Nähte wurden am achten bis zehnten Tagen postoperativ entfernt. Nach 6 Wochen erfolgte eine Vergleichsorthopantomographie. Nach drei und sechs Monaten erfolgte im Rahmen der Nachuntersuchung je eine Knochenszintigraphieaufnahme des therapierten Gebietes.

Die klinischen und radiologischen Kontrollen wurden im Intervall von zwei, vier, sechs und zwölf Monaten durchgeführt.

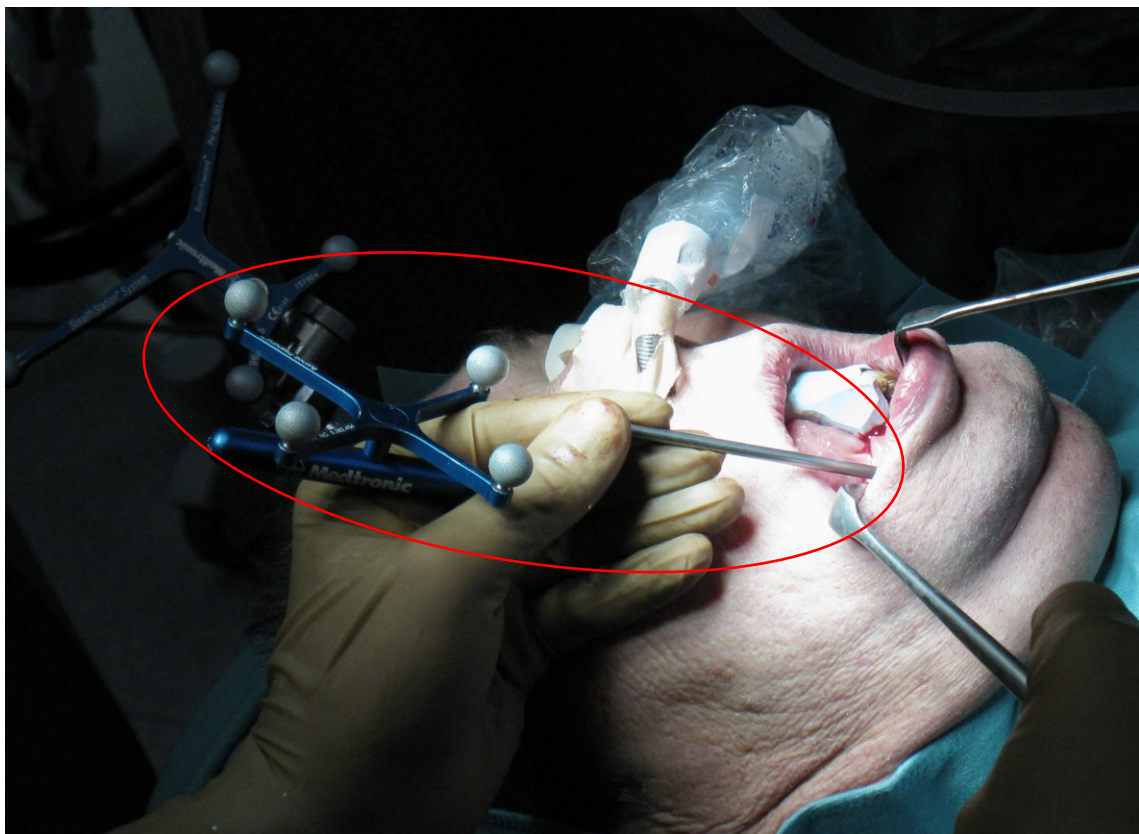


Abbildung 17 Resektionskontrolle mittels Pointer (rot markiert)

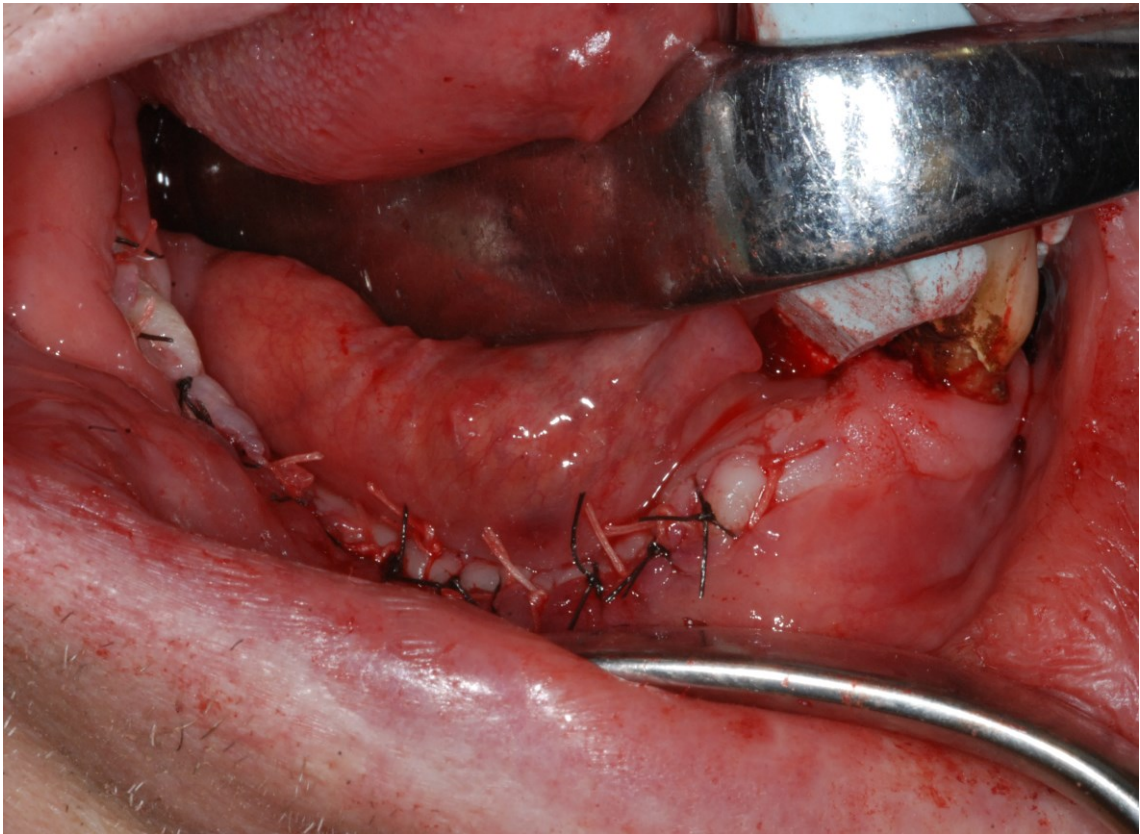


Abbildung 18 Speicheldichte Naht nach erfolgter Resektion

8 Ergebnisse und Resultate

An der klinischen Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Medizinischen Universität Graz befanden sich 111 (100%) PatientInnen von Januar 2009 bis Juli 2016 auf Grund von Osteonekrosen im Mund- und Kieferbereich in Behandlung. Von diesen 111 PatientInnen wurden 18 PatientInnen (16%) entsprechend der Einschluss- und Ausschlusskriterien mit navigierter Dekortikation behandelt (*Tab. 1*). Die verbleibenden 93 wurden mit anderen Therapieverfahren versorgt (*Abb. 19*). In sämtlichen Fällen, die mit der neuen operativen Methode versorgt wurden, konnte zu jeder Kontrolluntersuchung eine vollständige Mukosadeckung, Entzündungsfreiheit und unauffällige radiologische Verhältnisse (OPG und Knochenszintigraphie), frei von Osteonekrose festgestellt werden.

Tabelle 1 Navigierte Dekortikation PatientInnen von 2009 bis 2016

	Geschlecht	Alter	Diagn.	Lokalisation	OP	Diagn.* bis OP
1	w	80	01.07.2009	UK re (reg 44)	13.10.2009	104 d
2	w	68	03.02.2009	OK re (regio 13-14)	28.07.2009	175 d
		70	10.12.2010	OK re (regio 13-14)	30.03.2011	110 d
3	m	36	07.06.2011	UK re (regio 45-47)	18.08.2011	72d
4	m	60	20.09.2011	UK re (regio 46)	19.01.2012	121 d
5	m	79	23.04.2011	OK re (regio 31-36)	13.06.2012	417 d
6	m	54	27.08.2012	UK re (regio 44-48)	02.10.2012	36 d
7	m	60	25.04.2013	UK re (regio 43-48)	16.05.2013	21 d
8	w	66	03.05.2013	OK li (regio 22-27)	11.06.2013	39 d
9	m	63	16.08.2013	UK li (regio 38)	09.09.2014	389 d
10	w	56	23.08.2013	UK li (regio 34-35)	15.10.2013	53 d
11	m	69	03.04.2014	UK re (regio 43)	13.05.2014	40 d
12	w	88	21.06.2014	UK li (regio 36)	22.07.2014	31 d
13	m	75	14.10.2014	UK re (regio 46-48)	13.04.2015	181 d
14	m	67	17.09.2013	UK re (regio 31-47)	14.04.2015	574 d
15	m	69	11.03.2015	UK li+re (regio 33-48)	04.05.2015	54 d
16	m	45	16.11.2015	UK li (regio 31-37)	16.12.2015	30 d
17	w	68	08.09.2015	OK li+re (regio 12-23)	18.01.2016	132 d
18	m	63	14.04.2016	OK li (regio 24-25)	18.07.2016	65 d

*Zeitraum von Erstdiagnose der Osteonekrose bis zur operativen Therapie mit Hilfe der navigierten Dekortikation

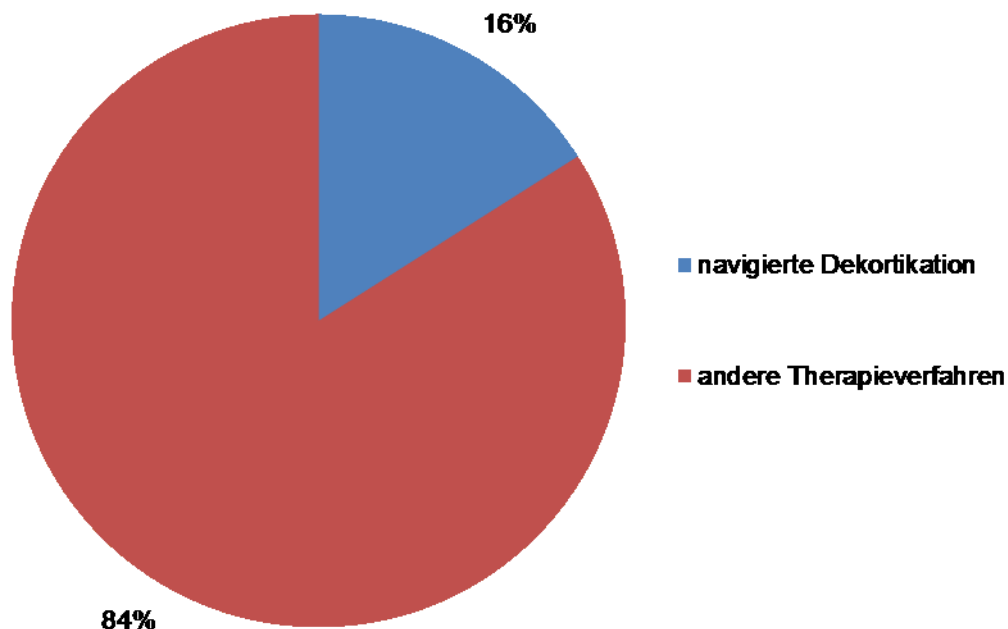


Abbildung 19 Anteil der navigierten Dekortikationen am gesamten PatientInnenkollektiv mit einer Osteonekrose

Bei der vorliegenden Evaluierung der Operationstechnik handelte es sich um das PatientInnenkollektiv, das mit navigierter Dekortikation im angegebenen Zeitraum behandelt wurde. Aus diesem Grund betrug die Anzahl an StudienteilnehmerInnen 18. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Operation betrug 139 Tage (\pm 154 Tage). Das Maximum betrug 574 Tage, das Minimum 21 Tage.

Insgesamt wurden 18 PatientInnen behandelt, von denen 6 (33%) weiblich und 12 (66%) männlich (*Tab. 2* und *Abb. 20*) waren.

Tabelle 2 PatientInnenverteilung navigierte Dekortikation

PatientInnen	Anzahl	Anteil
Insgesamt	18	100%
Weiblich	6	33%
Männlich	12	67%

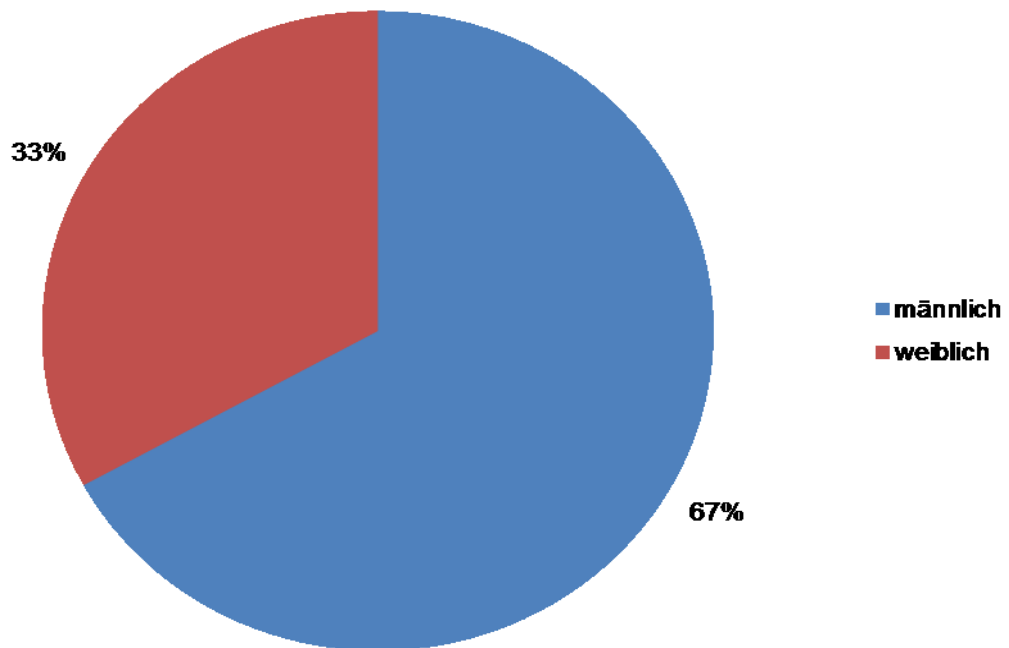


Abbildung 20 Geschlechterverteilung navigierte Dekortikation

Der Altersdurchschnitt betrug zum Zeitpunkt der jeweiligen chirurgischen Intervention 65 Jahre (\pm 12 Jahre); von 19 Operationen wurden 14 Operationen (74%) bei PatientInnen über einem Alter von 60 Jahren durchgeführt (Tab. 3 und Abb. 21).

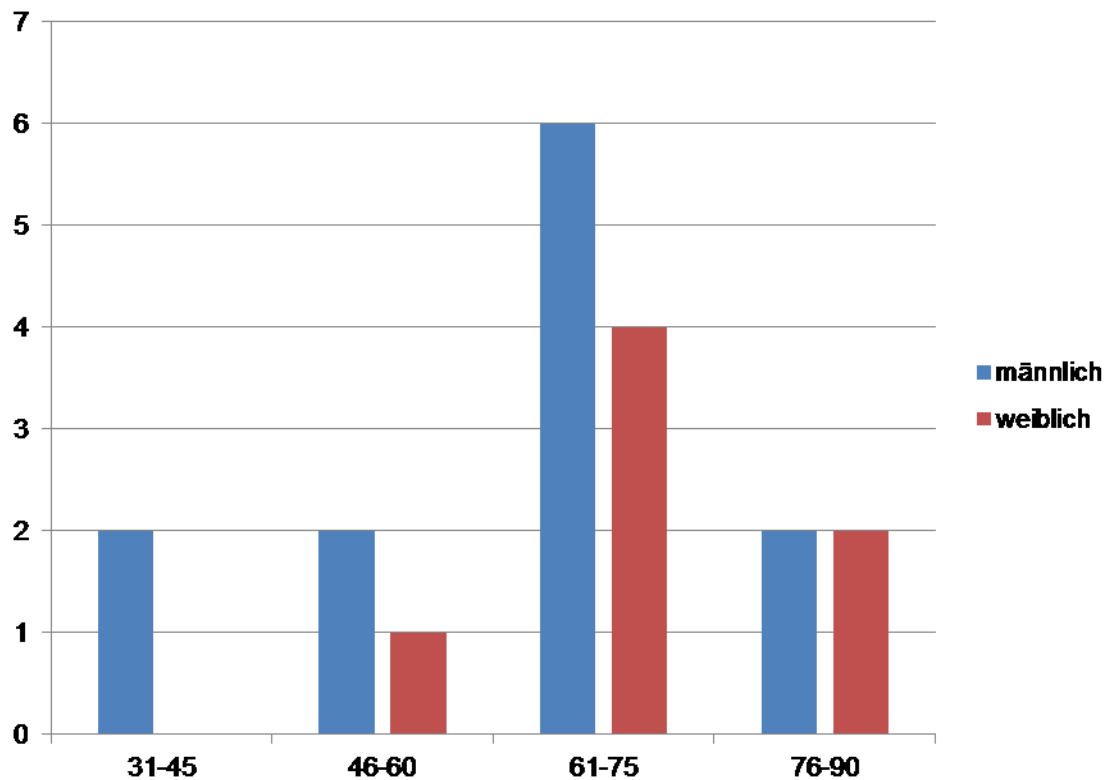


Abbildung 21 Altersgruppenverteilung nach Geschlecht

Tabelle 3 Altersverteilung

Alter am Operationstag	Jahre
Minimum	36
Maximum	88
Durchschnittsalter	65

Der jüngste Patient, Nummer 3, war zum Zeitpunkt seiner Operation 36 Jahre alt, die älteste Patientin, 88 Jahre alt.

Insgesamt wurden 19 Operationen durchgeführt, eine Patientin wurde zweimal operiert. Nachfolgend wurden die durchgeführten Operationen nach Quadranten und Geschlecht tabellarisch (*Tab. 4*) und graphisch dargestellt (*Abb. 22*). Bei Frauen wurde dreimal (14%) im 1. Quadranten operiert, zweimal (9%) im 2., zweimal (9%) im 3. Quadranten und einmal im 4. Quadranten (4,5%). Damit machte der Oberkiefer beim weiblichen Geschlecht einen Gesamtanteil an Operationen von 23% aus, der Unterkiefer einen Anteil von 13,5%. Bei den Männern wurde keine Operation (0%) im 1. Quadranten durchgeführt, eine (4,5%) im 2., fünf (23%) im 3. und acht (36%) im 4. Bei den Männern fanden 4,5% der gesamten Operationen im Oberkiefer statt, 59% im Unterkiefer.

Tabelle 4 Verteilung der Kiefernekroseoperationen

Operationen				
Anzahl (Anteil)	1.Quadrant	2.Quadrant	3.Quadrant	4.Quadrant
Weiblich	3 (14%)	2 (9%)	2 (9%)	1 (4,5%)
Männlich	0 (0%)	1 (4,5%)	5 (23%)	8 (36%)
Insgesamt	4 (14%)	3 (13,5%)	7 (32%)	11 (40,5%)
	27,5%		72,5%	

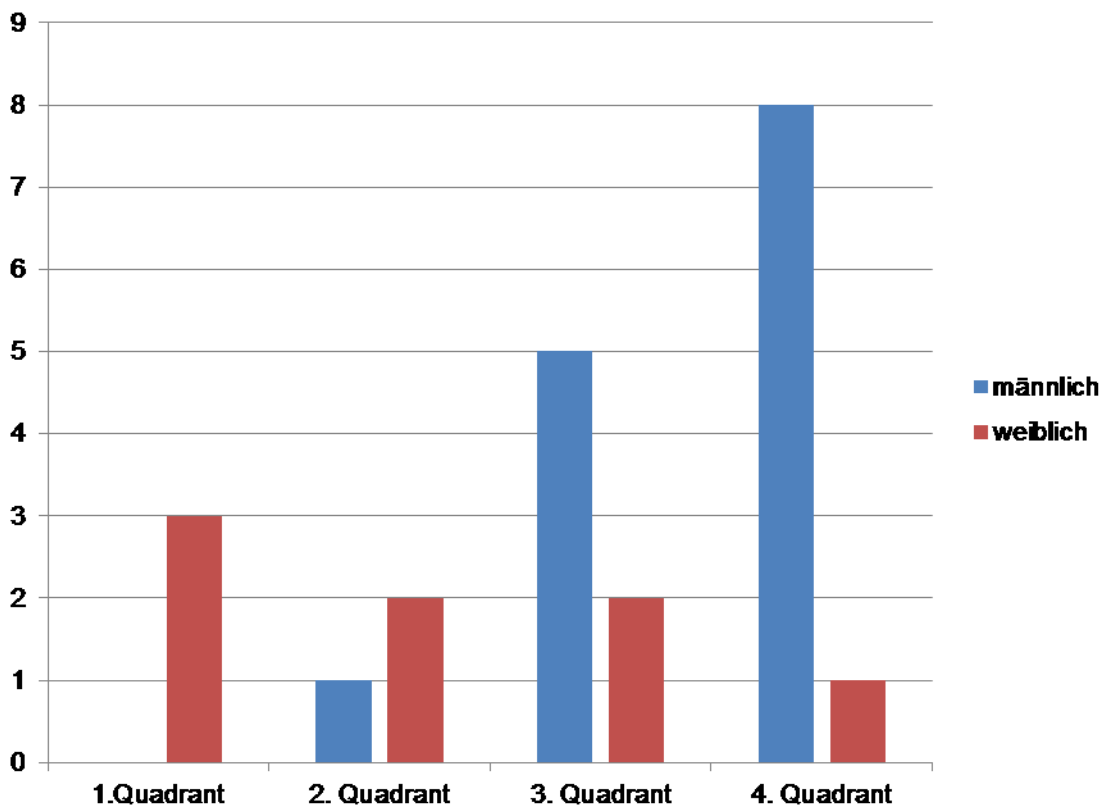


Abbildung 22 Verteilung Kiefernekrose in Quadranten und Geschlecht

Bei den insgesamt 19 Operationen wurden 22 Quadranten chirurgisch versorgt; bei drei PatientInnen befand sich nekrotisches Gewebe über je zwei Quadranten hinweg. Der Unterkiefer war in insgesamt 72,5% der Fälle häufiger betroffen, als der Oberkiefer (27,5%); der 4. Quadrant wurde am häufigsten versorgt (40,5%) (Abb. 23)

Beim männlichen Geschlecht fanden sich 13 Läsionen im Unterkiefer. Dies repräsentierte einen geschlechtsspezifischen Anteil von 93%. Im Oberkiefer wurde lediglich ein Mann einmal operiert.

Beim weiblichen Geschlecht war der Unterkiefer dreimal von einer Osteonekrose betroffen (geschlechtsspezifischer Anteil = 37,5%), die verbleibenden sechs Resektionen erfolgten im Oberkiefer (Anteil = 62,5%).



Abbildung 23 Osteonekrose rechter Unterkiefer regio 47-48

Bei einer Patientin (Nummer 8) und einem Patienten (Nummer 6) wurde zusätzlich eine Therapie in der hyperbaren Sauerstoffkammer für jeweils 7 Sitzungen angeordnet und durchgeführt, um eine verzögerte Wundheilung zu beschleunigen.

17 der 18 eingeschlossenen PatientInnen wurden entsprechend den definierten Intervalluntersuchungen im Follow-up erfolgreich ambulant kontrolliert.

Da Patient 18 erst im Juli 2016 behandelt wurde, wird die abschließende Kontrolluntersuchung auf Grund der zeitlichen Intervallabfolge in diesem Fall erst im Juli 2017 erfolgen. In sämtlichen Fällen konnte zu jeder Kontrolluntersuchung eine vollständige Mukosadeckung, Entzündungsfreiheit und unauffällige radiologische Verhältnisse (OPG und Knochenszintigraphie) festgestellt werden, mit Ausnahme der Abschlusskontrolle von Patient 18. Das Auftreten von Schmerzen wurde in 17 von 18 Fällen postoperativ verneint (VAS 0) bei Abschlusskontrolle nach 12 Monaten. In diesen Fällen besteht keine erhöhte Schmerzwahrnehmung.

Patient 18 gab auch bei der Nachuntersuchung zum Zeitpunkt des Abschlusses der Arbeit (6 Monate postoperativ) Schmerzfreiheit an.

9 Diskussion

In dieser Arbeit wurde die operative Behandlungsmethode der [¹⁸F]NaF- navigierten Dekortikation retrospektiv von 2009 bis 2016 in Bezug auf Therapieerfolg und Schmerzfreiheit untersucht.

Bisher gibt es keine eindeutige oder aussagekräftige Definition zum Therapieablauf der einzelnen Stadien der MRONJ (Medication- related osteonecrosis of the jaw) (11). Auf Grund unterschiedlicher klinischer Präsentation der Osteonekrose von Fall zu Fall kann eine exakte Stadien- Einteilung nicht gewährleistet werden. So muss die Kiefernekrose, adaptiert an ihrer Größe und Ausbreitung, therapiert werden. Die Beeinträchtigung der Patientin/des Patienten wird im Staging nicht wiedergegeben. Das Staging der AAOMS (siehe *Abb. 3*) findet noch keine einheitlich verwendeten Therapieansätze, die die Größe der Läsion berücksichtigen und die Beeinträchtigungen der Patientin/des Patienten miteinbeziehen (14, 63).

In dieser Studie mit 18 TeilnehmerInnen betrug der Anteil an Frauen 33%, der Anteil an Männern 67%. Im Gegensatz zu einer Untersuchung von Filleul et al. 2010 ist in der vorliegenden Untersuchung der Anteil von an Kiefernekrose erkrankten Männern höher, als der Anteil an Frauen. Filleul et al. untersuchten ein großes PatientInnenkollektiv, die vorliegende Arbeit umfasst 18 PatientInnen.

Vorwiegend im höheren Alter kommt es zur Ausbildung einer Nekrose des Knochens im Rahmen der Therapie von malignen Erkrankungen, wie zum Beispiel beim Mammakarzinom, beim Prostatakarzinom und beim Multiplen Myelom, sowie bei Osteoporose als nicht- maligne Erkrankung (68, 69).

In dieser Arbeit lag der Altersdurchschnitt der PatientInnen bei 65 Jahren. Dies deckte sich auch mit dem Auftreten von Osteonekrose bei groß angelegten Studien (70-73).

Die bereits in mehreren Studien belegten Daten zur Verteilung der Osteonekrose in den beiden Kiefern mit Schwerpunkt im Unterkiefer zeigen sich auch in dieser Analyse der Daten (74-76). Mit einem prozentualen Anteil von 72,5% an den gesamten operierten PatientInnen mit Nekrosen stellt die Region des Unterkiefers den Großteil als Ausprägungsort für die Nekrose dar (75).

Wahrscheinlich stellt die unterschiedliche arterielle und venöse Versorgung von Oberkiefer und Unterkiefer Gründe für das gehäufte Auftreten der Nekrose im Un-

terkiefer dar. Das Mittelgesicht ist von seiner Gefäßversorgung mit Arteriae maxillares und anderen besser mit Gefäßen versorgt, als der Unterkiefer mit Arteriae mandibulares. Der Oberkiefer besteht zudem vorwiegend aus spongiöser Knochenmatrix mit dünner Kortikalis, hingegen ist der Unterkiefer von einer dicken Kortikalis umgeben. Die höhere Inzidenz von Osteonekrosen im Unterkiefer gegenüber dem Oberkiefer wird in mehreren Studien bestätigt (77-79).

Außerdem wurde in dieser retrospektiven Studie untersucht, wie groß der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Operation mittels [¹⁸F]NaF- navigierter Dekortikation war. Im Durchschnitt dauerte es 139 Tage (± 154 Tage) von der Erstdiagnose der Osteonekrose bis zur navigierten Resektion. Im Gegensatz zu anderen operativen Verfahren, die zwischen einem und drei Tagen nach Diagnosestellung durchgeführt werden, handelt es sich bei der [¹⁸F]NaF- navigierten Dekortikation nicht um eine Methode der ersten Wahl, sondern um eine Therapiemöglichkeit nach vorausgegangen frustrierten Operationsergebnissen. Die Intervalle zwischen Diagnosestellung und dem Zeitpunkt der navigierten Dekortikation variieren zudem sehr stark. Die Indikationsstellung zur Operation mittels [¹⁸F]NaF- PET/CT- navigierter Dekortikation wird auf den individuellen Zustand des Patienten oder der Patientin sowie auf den klinisch- radiologischen Grad der Erkrankung abgestellt.

Im Gegensatz zu konventionellen Therapieoptionen, die in bereits vorhandenen Studien in der Literatur untersucht wurden, ist die [¹⁸F]NaF- navigierte Dekortikation als neues dreidimensionales chirurgisches Verfahren in der Literatur noch nicht erwähnt.

Der Vorteil und der Erfolg der [¹⁸F]NaF- PET/CT- navigierten Dekortikation besteht in der präzisen und vollständigen Resektion der Kiefernekrose bei deren gleichzeitig minimal- invasiver und gewebeschonender Entfernung. Dieser Vorteil wird über das Verfolgen der Resektion am Bildschirm der StealthStation TREON plus® gewährleistet.

Früher wurden Szintigraphie- Aufnahmen zur präoperativen Vorbereitung durch den Chirurgen verwendet. Die anschließende Operation erfolgte ohne präzise Abgrenzungsmöglichkeiten intraoperativ, da das Untersuchungsergebnis nicht 1:1 in den OP- Situs übertragen werden konnte.

Auch im Gegensatz zur Fluoreszenz- gesteuerten Knochenresektion kann bei der [¹⁸F]NaF- navigierten Dekortikation intraoperativ die Resektion ohne Applikation

von fluoreszierendem Farbstoff überprüft werden (65). Zudem kann über den Bildschirm die Resektion mitverfolgt und dokumentiert werden.

Eine weitere alternative Methode ist die Abtragung der Läsion mit anschließender Dekontamination mittels HELBO® Laser.

Nachteile der Resektion mittels Vorbereitung durch Szintigraphie, Fluoreszenzgesteuerter Knochenresektion und Resektion und Dekontamination mittels HELBO® Laser ist die fehlende Überprüfung der Resektionsränder (80, 81).

Mehrfache Dekortikationen führen dabei häufig zu funktionellen Einschränkungen, ästhetischen Defiziten, sowie unter Umständen zur Notwendigkeit für mikrovaskuläre Transplantate.

Die operative Technik der navigierten Dekortikation nutzt das nuklearmedizinisch-radiologische Verfahren [¹⁸F]NaF- PET/CT mit dem [¹⁸F]NaF- Tracer zur Sicherung und Umschreibung der Ausbreitung einer Kiefernekrose. Die Bilder werden in der StealthStation TREON plus® in ein dreidimensionales Modell umgerechnet und geben dem Operateur intraoperativ die Möglichkeit an den Läsionsgrenzen exakt zu resezieren und zum Abschluss der Operation diese Ränder auf Nekrosefreiheit zu überprüfen.

Eine weitere Schwierigkeit in der Diagnostik der Osteonekrose besteht in der exakten Bildgebung für die präoperative Planung der Operation. Bisher kann kein konventionelles radiologisches Verfahren das Ausmaß der Erkrankungen und die Grenzen der Veränderung exakt darstellen. Dies erschwert eine vollständige und zugleich gewebsschonende Resektion.

Das SPECT/CT würde eine sehr gute Darstellung der Läsion bieten, jedoch können diese Bilder intraoperativ derzeit noch nicht angewandt werden.

Otto et. Al haben sich 2010 damit beschäftigt, dass das saure Milieu im Mundraum, hervorgerufen beispielsweise durch Parodontitiden, dazu beiträgt, dass sich Bisphosphonatlager ausbilden und zu einer Osteonekrose führen (24, 34). Eine Anwendung dieser Informationen für ein radiologisches Bildgebungsverfahren wäre zu erforschen, um diese Prozesse genauer darstellen zu können und somit die Ausbreitung der Osteonekrose besser beurteilen zu können.

Mit Hilfe des Natrium-Fluorid Tracers bietet das [¹⁸F]NaF- PET/CT eine gute diagnostische Möglichkeit, um die Ränder der Läsion bzw. Nekrose präzise und exakt darstellen zu können (49).

Ein weiterer Vorteil der neuen Technik der [^{18}F]NaF- PET/CT- navigierten Dekortikation besteht in der Minimierung der intraoperativen Vorbereitung. So kann am Tag vor der Operation bereits die [^{18}F]NaF- PET/CT- Aufnahmen eingespielt werden und durch das dreidimensional errechnete Modell der operative Zugangsweg geplant werden.

Die Literatur liefert drei Optionen zur Therapie der Osteonekrose, deren Erfolgsraten über 80% liegen: Teriparatide (ein Parathormon) (81,5%), Wachstumsfaktoren (81,5%) und eine ausgedehnte Segmentresektion mit mikrovaskulärem Transplantat (82,1%) (81).

Die Substanz Teriparatide nimmt Einfluss auf den Knochenstoffwechsel, ist jedoch nach vorausgehender Strahlentherapie kontraindiziert. Dadurch minimiert sich das Anwendungsgebiet von Teriparatide bei Osteonekrose und schließt den Teil der PatientInnen mit Osteoradionekrose aus (82).

Ausgedehnte Operationen haben den Nachteil, ein hohes Risiko für die Patientin/den Patienten darzustellen (Operationsdauer, Komplikationen, Blutverlust etc.) (83). Die navigierte Dekortikation bietet hierbei den Vorteil, dass Aufbau und Vorbereitung des Systems lange dauern, dies jedoch präoperativ geschehen kann. Ein geübter Operateur benötigt für die Initialisierung des Systems zum Zeitpunkt des Schnittes 20 Minuten. Auf diese Weise kann das Operationsrisiko für die Patientin/den Patienten gesenkt werden. Aufgrund der visuellen Resektionsrandkontrolle und der anatomischen Lokalisierbarkeit kann der operative Eingriff minimalinvasiv und zeitsparend ablaufen.

Die [^{18}F]NaF- navigierte Dekortikation des Oberkiefers und Unterkiefers war in dieser Untersuchung anhand der definierten Beurteilungskriterien in 94% der Fälle erfolgreich. Bei dem verbleibenden Patienten (6%) steht die Abschlusskontrolle 12 Monate postoperativ noch aus. Dies lässt bei weiter fortschreitender Wundheilung analog dem bisherigen Verlauf den Anstieg der Erfolgsquote der Operation auf 100% erwarten.

In dieser Untersuchung wurden 18 PatientInnen mit dem beschriebenen neuen Verfahren behandelt. Im Gegensatz dazu wurde laut Filleul et al 2010 in deren Untersuchung an einem großen Kollektiv die Therapie mit Teriparatide an 22 PatientInnen durchgeführt, die Therapie mit Wachstumsfaktoren an 75 und eine ausgedehnte Operation mit mikrovaskulärem Transplantat bei 207 PatientInnen (69). Demnach wird in der Literatur gezeigt, dass andere Therapieverfahren zur Beurtei-

lung des Behandlungserfolges der Osteonekrose mit höheren Fallzahlen aber geringerer Erfolgsquote durchgeführt wurden. Aus diesem Grund kann die Aussagekraft dieser Arbeit durch die Fallzahl von 18 PatientInnen limitiert werden. Vergleicht man jedoch die Ergebnisse anderer Therapiestrategien aus größeren Studien (69, 80, 81) mit der vorliegenden Untersuchung, werden ähnliche Aussagen bezugnehmend auf den Therapiererfolg getroffen.

Trotz der genannten Vorteile kann dieses Verfahren nicht uneingeschränkt zur Anwendung kommen. Bestimmte Grenzen sind für seine routinemäßige Anwendung zu beachten.

Die Elimination des [^{18}F]NaF- Tracers erfolgt renal und steht im Vordergrund. Insbesondere bei der Applikation des [^{18}F]NaF- Tracers bei PatientInnen mit Niereninsuffizienz muss auf die Ausscheidung geachtet werden. Da innerhalb der ersten beiden Stunden bereits 20% des Tracers über die Niere und den Harn ausgeschieden wird, muss besonders die Nierenfunktion vor der Untersuchung bestimmt werden. Niereninsuffizienz oder ein Nierenversagen schränken die Indikation bis zur absoluten Kontraindikation ein (49, 84). In diesen Fällen ist eine navigierte Dekortikation nicht möglich. Besonders bei PatientInnen mit maligner Grunderkrankung muss insbesondere darauf geachtet werden, um Wechselwirkungen und Therapiefolgen einer zytostatischen Therapie abschätzen zu können.

Das StealthStation® System benötigt Aufnahmen in guter, ungestörter Qualität, aus denen auch die Oberfläche des Gesichtes der Patientin/des Patienten glatt und scharf errechnet werden kann. Diese Bilder werden verwendet, um die reale Oberfläche des Gesichtes der Patientin/des Patienten mit den Daten der Kamera abgleichen und zuordnen zu können. Mit dem dreidimensionalen Relief kann die Läsion präzise in den Koordinaten zugeordnet werden, die eine präzise Erkennung der Läsion ermöglicht und damit eine optimale Abtragung des nekrotischen Gewebes durchgeführt werden kann.

Für eine sehr gute Aussagekraft der [^{18}F]NaF- PET/CT- Aufnahmen muss die Blende des Tomographen an die Hintergrundaktivität angepasst werden. Für eine gute, referenzierte Darstellung zur Vorbereitung einer navigierten Dekortikation wurden die Aufnahme und Verarbeitung der [^{18}F]NaF- PET/CT- Aufnahmen in allen Fällen durch einen erfahrenen Nuklearmediziner durchgeführt und zur Verfügung gestellt.

Problematisch stellen sich für die nuklearmedizinischen Aufnahmen die Lokalisation im Kopf-Hals-Bereich dar, da die Lage und Dauer der [^{18}F]NaF- PET/CT-Aufnahmen für die Patientin/den Patienten sehr unbequem sind und bereits bei kleinen Bewegungen Unschärfen und Artefakte erzeugt werden (49, 58, 60). Eine Fixierung des Kopfes und die Optimierung der Aufnahmetechnik bewirkt eine Verbesserung der Aufnahme.

Die [^{18}F]NaF- PET/CT- navigierte Dekortikation kann nur durchgeführt werden, wenn es ein radiologisches Verfahren gibt, das eine dreidimensionale Darstellung erlaubt und dabei auch eine operative Zugänglichkeit realisierbar ist. Die Kamera der StealthStation TREON plus® muss mit den Instrumenten zu verbinden sein und der Bereich zwischen Operationsgebiet und Kamera muss hindernisfrei sein („line of sight“). Durch den Zugang zu dem beschränkten Operationsgebiet im Kiefer- und Gesichtsbereich kommt es vor, dass der Operateur gelegentlich ein Hindernis für die Kamera der StealthStation® darstellt. Diese technischen Voraussetzungen limitieren das Anwendungsgebiet der navigierten Dekortikation (85).

Für die [^{18}F]NaF- PET/CT- Aufnahmen und Operationen im Bereich des Oberkiefers ist die navigierte Dekortikation sehr gut anwendbar; für Operationen im Bereich des Unterkiefers müssen für die [^{18}F]NaF- PET/CT- Aufnahmen und die Operation eine Splint angefertigt werden, da der Unterkiefer mobil ist.

Bei der navigierten Dekortikation handelt es sich um ein sehr empfindliches, aufwendiges und teures System. Wie in der Beschreibung bereits aufgezeigt wird, kann es bei dem visuellen Verfahren der StealthStation® TREON plus mit der optischen Messung zu Störungen durch die Reflexionen an Metalloberflächen kommen (85).

Ein weiterer Nachteil sind die langen Vorbereitungszeiten von meist 20 Minuten, die das System zum Start und Einlesen der Daten benötigt, sowie zum Verknüpfen der Kameras mit den Instrumenten. Darüber hinaus stellt die Anschaffung der nötigen StealthStation® TREON plus eine finanzielle Hürde für Institutionen und Kliniken dar.

Die [^{18}F]NaF- PET/CT- Aufnahmen benötigen [^{18}F]NaF, das sehr teuer in der Herstellung ist. Im Gegensatz dazu ist das $^{99\text{m}}\text{Tc}$ leichter verfügbar und ermöglicht für die Darstellung des Knochenstoffwechsels eine ähnlich gute Auflösung (57). Das SPECT/CT ist kostengünstiger (86), jedoch kann der Bilddatensatz nicht in das Navigationssystem der StealthStation® eingespielt werden und ist somit für die

Navigation derzeit nicht anwendbar. Eine Veränderung der Datensätze für die Anwendung im Navigationssystem der StealthStation® wäre vereinfachend.

Gelegentlich kann die Intubation bei der Dekortikation nicht nasal und auf der kontralateralen Seite der Läsion durchgeführt werden. Eine Optimierung der anästhesiologischen Möglichkeiten der Intubation ist für die Verbesserung der Bedingungen der chirurgischen Intervention vereinfachend. Die fiberoptische, nasale Intubation kann angewendet werden, um zum Beispiel bei schwierigen anatomischen Gegebenheiten die Patientin/den Patienten intubieren und beatmen zu können (87).

Der Erfolg der Therapie wird laut Definition mit der erfolgreichen Mucosabedeckung nach einer Intervention, ohne freiliegenden Knochen und ausbleibender Entzündung bei zufriedenstellendem radiologischen Befund festgelegt (81). In dieser Arbeit wurde bei 17 der 18 PatientInnen ein objektiver Therapieerfolg beschrieben; Patient Nummer 18 kann erst im Juli 2017 abschließend beurteilt werden, da erst dann die 12 Monate postoperativer Zeit vergangen sind.

Alle PatientInnen gaben bei ihren Kontrolluntersuchungen an, schmerzfrei und beschwerdefrei zu sein; das Schmerzniveau auf der VAS ist null.

In dieser Arbeit wurde eindeutig gezeigt, dass es sich bei der mittels [¹⁸F]NaF-PET/CT- navigierten Dekortikation um ein erfolgreiches Therapiekonzept handelt. Weitere Untersuchungen sind an größeren PatientInnen- Kollektiven notwendig, um den Behandlungserfolg noch besser beurteilen zu können.

Weiterführend könnten Untersuchungen hinsichtlich der Epidemiologie und Mundhygiene durchgeführt werden, um einen Rückschluss zu ermöglichen, inwieweit die Vorsorge in Bezug auf Osteonekrose geschlechterspezifisch auftritt und so eine unterschiedliche Inzidenz zwischen Männern und Frauen zustande kommt.

Wie die zeitliche Abfolge zwischen Diagnose und navigierter Dekortikation Einfluss auf das Ergebnis der Behandlung und die Verbesserung der Lebensqualität hat, wurde bislang ebenfalls noch nicht untersucht.

Die Technik der navigierten Dekortikation kann möglicherweise durch zusätzliche Verwendung eines Laserverfahrens zur Präzisionssteigerung verbessert werden. Auch eine Verbesserung der intraoperativen Diagnostik ist in Zukunft mit höher entwickelter Computerunterstützung möglich.

Die Übertragung der navigierten Technik in andere Operationsgebiete wird ebenfalls einen Fortschritt darstellen.

10 Conclusio

Zusammenfassend kann der [^{18}F]NaF- PET/CT- navigierten Dekortikation im untersuchten Anwendungsgebiet ein erfolgversprechendes Ergebnis zugerechnet werden. Eine erfolgreiche Behandlung der Osteonekrose und damit eine Verbesserung der Lebensqualität wurden in 95% der Fälle gezeigt.

Eine Langzeit- Beobachtung mit Follow-up steht nach dieser Untersuchung noch aus, um den bisherigen Erfolg weiterhin zu dokumentieren.

11 Literaturverzeichnis

1. Helmberg A. Knochen-Stoffwechsel. In: Biocenter DoM PIMU, editor. 2016. p. 8.
2. Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, Breedveld F. Oxford textbook of rheumatology: Oxford university press; 1993.
3. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(22):4253-4.
4. Adamietz IA. Maligne Rezidive im Kopf-Hals-Bereich: Diagnostik-Therapie-Pflege und soziales Umfeld; mit 30 Tabellen: Schattauer Verlag; 2003.
5. Scholten M. Die Ätiologie der chronischen Kieferosteomyelitis unter besonderer Berücksichtigung der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose: Bonn, Univ., Diss., 2010; 2010.
6. Stenzl A, Fehm T, Hofbauer LC, Jakob F. Knochenmetastasen: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie-Unter Mitarbeit von T. Todenhöfer: Springer-Verlag; 2014.
7. Otto S, Sotlar K, Ehrenfeld M, Pautke C. Osteonecrosis of the jaw as a possible rare side effect of annual bisphosphonate administration for osteoporosis: a case report. *Journal of medical case reports*. 2011;5(1):1.
8. Siegenthaler W. Klinische Pathophysiologie. 1970.
9. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. Pharmakologie und Toxikologie: von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie: Springer Science & Business Media; 2012.
10. Clézardin P, Ebetino FH, Fournier PG. Bisphosphonates and cancer-induced bone disease: beyond their antiresorptive activity. *Cancer research*. 2005;65(12):4971-4.
11. Bartl R. Osteoporose–Diagnostik, Prävention und Therapie. *Lege artis-Das Magazin zur ärztlichen Weiterbildung*. 2012;2(03):174-81.
12. Reid DM, Devogelaer J-P, Saag K, Roux C, Lau C-S, Reginster J-Y, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009;373(9671):1253-63.
13. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(5):2-12.
14. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014;72(10):1938-56.
15. Wilke I, Becker S. Osteonekrose-Pathologische Grundlagen. *Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen*. 2007;14(1):3-6.
16. Hansen T, Kunkel M, Springer E, Walter C, Weber A, Siegel E, et al. Actinomycosis of the jaws—histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Archiv*. 2007;451(6):1009-17.
17. Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1983;41(6):351-7.
18. Madrid C, Abarca M, Bouferrache K. Osteoradionecrosis: an update. *Oral oncology*. 2010;46(6):471-4.

19. Blochberger P, Kielbassa AM. Strahlentherapie im Kopf-und Halsbereich: Implikationen für Zahnärzte, HNO-Ärzte und Radiotherapeuten: Schlütersche; 2004.
20. Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *British Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2008;46(8):653-60.
21. Dietzsch S, Melzer R, Boehm A, Wolf U, Kortmann R, Fuchs M. Schluckstörungen nach Kopf-Hals-Tumorthherapie und die Möglichkeiten der IMRT. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 2011;90(11):657-62.
22. Scherer E, Sack H. Strahlentherapie: Radiologische Onkologie: Springer-Verlag; 2013.
23. Krifka F, Drommer R, Kristen K, Hothorn L, Zöller J. Vergleichende Untersuchungen zweier Patientengruppen mit primären Mundhöhlenkarzinomen aus dem Zeitraum 1981-1989. *Fortschr Kiefer Gesichtschir*. 1991;37:40-3.
24. Otto S, Pautke C, Hafner S, Hesse R, Reichardt LF, Mast G, et al. Pathologic fractures in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw—review of the literature and review of our own cases. *Craniofacial Trauma and Reconstruction*. 2013;6(03):147-54.
25. Wurzinger LJ. *Duale Reihe Anatomie*. Thieme Verlag, Stuttgart; 2010. p. 930.
26. Wehrhan F, Stockmann P, Nkenke E, Schlegel KA, Guentsch A, Wehrhan T, et al. Differential impairment of vascularization and angiogenesis in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw-related mucoperiosteal tissue. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2011;112(2):216-21.
27. Hagelauer NJI. *Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer: In-vitro-Untersuchungen zur Pathologie und zu möglichen Therapieansätzen*: Universitätsbibliothek Mainz; 2014.
28. Jaquiere C, Williger B. Bisphosphonate und Kiefernekrose. *Zahnarzt-Praxis: Fortschritte der Zahnmedizin*. 2009;6:2-4.
29. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2003;61(9):1115-7.
30. Santini D, Vincenzi B, Avvisati G, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, et al. Pamidronate induces modifications of circulating angiogenetic factors in cancer patients. *Clinical Cancer Research*. 2002;8(5):1080-4.
31. Pabst AM, Ziebart T, Koch FP, Taylor KY, Al-Nawas B, Walter C. The influence of bisphosphonates on viability, migration, and apoptosis of human oral keratinocytes—in vitro study. *Clinical oral investigations*. 2012;16(1):87-93.
32. Mawardi H, Giro G, Kajiya M, Ohta K, Almazrooa S, Alshwaimi E, et al. A role of oral bacteria in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Journal of dental research*. 2011;90(11):1339-45.
33. Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson D, et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *Journal of Clinical Investigation*. 1991;88(6):2095.
34. Otto S, Pautke C, Opelz C, Westphal I, Drosse I, Schwager J, et al. Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;68(11):2837-45.
35. Passeri LA, Bértolo MB, Abuabara A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(4):401-7.

36. Cohnen M. Kopf-Hals-Radiologie: Georg Thieme Verlag; 2012.
37. Probst FA, Probst M, Bisdas S. Imaging Modalities and Characteristics in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Springer; 2015. p. 63-77.
38. Kalender WA. Computertomographie. Siemens AG/Publicis MCD, Erlangen. 2000.
39. Hirschfelder U. Radiologische Übersichtsdarstellung des Gebisses: Dental-CT versus Orthopantomographie. Fortschritte der Kieferorthopädie. 1994;55(1):14-20.
40. Treister NS, Friedland B, Woo S-B. Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 2010;109(5):753-64.
41. Reiser M, Semmler W. Magnetresonanztomographie: Springer-Verlag; 2013.
42. Cohade C, Osman M, Leal J, Wahl RL. Direct comparison of 18F-FDG PET and PET/CT in patients with colorectal carcinoma. Journal of Nuclear Medicine. 2003;44(11):1797-803.
43. Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, Zuriel L, Kollender Y, Lerman H, et al. Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with 18F-fluoride PET/CT and comparison between 18F-fluoride PET and 18F-fluoride PET/CT. Journal of Nuclear Medicine. 2004;45(2):272-8.
44. Schubiger PA, Lehmann L, Friebe M. PET chemistry: Springer; 2007.
45. Tilley D, Weller H, Cheves C, Chasteler R. Energy levels of light nuclei A= 18–19. Nuclear Physics A. 1995;595(1):1-170.
46. Miller PW, Long NJ, Vilar R, Gee AD. Synthese von 11C-, 18F-, 15O- und 13N-Radiotracer für die Positronenemissionstomographie. Angewandte Chemie. 2008;120(47):9136-72.
47. Hong H, Sun J, Cai W. Anatomical and molecular imaging of skin cancer. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2008;1:1-17.
48. Vallabhajosula S, editor 18 F-labeled positron emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: an overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization. Seminars in nuclear medicine; 2007: Elsevier.
49. Hellwig D, Krause BJ, Schirrmeister H, Freesmeyer M. Skelettdiagnostik mittels 18F-Natriumfluorid-PET und-PET/CT. Nuklearmedizin. 2010;49(5):195-201.
50. Phelps ME, Mazziotta J, Schelbert H. Positron emission tomography: Los Alamos National Laboratory; 1988.
51. Badawi R. Introduction to PET physics. Retrieved November. 1999;9:2013.
52. Ahmed SN. Physics and engineering of radiation detection: Academic Press; 2007.
53. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. The Journal of nuclear medicine. 2000;41(8):1369.
54. Cook GJ, Fogelman I, Maisey MN, editors. Normal physiological and benign pathological variants of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron-emission tomography scanning: potential for error in interpretation. Seminars in nuclear medicine; 1996: Elsevier.
55. Raje N, Woo S-B, Hande K, Yap JT, Richardson PG, Vallet S, et al. Clinical, radiographic, and biochemical characterization of multiple myeloma patients with osteonecrosis of the jaw. Clinical Cancer Research. 2008;14(8):2387-95.

56. Le Bars D. Fluorine-18 and medical imaging: Radiopharmaceuticals for positron emission tomography. *Journal of fluorine chemistry*. 2006;127(11):1488-93.
57. Blake GM, Park-Holohan S-J, Cook GJ, Fogelman I, editors. Quantitative studies of bone with the use of ¹⁸F-fluoride and ^{99m}Tc-methylene diphosphonate. *Seminars in nuclear medicine*; 2001: Elsevier.
58. Farmakis G, Hellwig D. F-18-Fluorid-Skelettdiagnostik mit PET, PET/CT und PET/MRT. *Der Nuklearmediziner*. 2016;39(01):22-9.
59. Guggenberger R, Fischer D, Metzler P, Andreisek G, Nanz D, Jacobsen C, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: comparison of disease extent on contrast-enhanced MR imaging, [¹⁸F] fluoride PET/CT, and conebeam CT imaging. *American Journal of Neuroradiology*. 2013;34(6):1242-7.
60. Schirrmeister H, Guhlmann C, Traeger H, Kotzerke J, Reske S, Elsner K, et al. ¹⁸F-PET imaging: Frequency, distribution and appearance of skeletal metastases. *Roentgenpraxis*. 1999;52(1):19-25.
61. Regensburg U. *Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie 2012* [updated 07.11.2012. Available from: http://www.uniklinikum-regensburg.de/kliniken-institute/nuklearmedizin/Allgemeine_Informationen/Diagnostik_und_Therapie/index.php.
62. Otto S, Baumann S, Ehrenfeld M, Pautke C. Successful surgical management of osteonecrosis of the jaw due to RANK-ligand inhibitor treatment using fluorescence guided bone resection. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2013;41(7):694-8.
63. Pautke C. *Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws*: Springer; 2015. p. 79-91.
64. Bagan JV, Scully C, Zapater E, Basterra J, Bagan L. Osteoradionecrosis of the jaws. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. 2011;9(1):47-53.
65. Pautke C, Bauer F, Tischer T, Kreutzer K, Weitz J, Kesting M, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(3):471-6.
66. Medtronic. StealthStation Surgical Navigation System 2017 [Available from: <http://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/neurological/surgical-navigation-systems/stealthstation.html>].
67. Medtronic. StealthStation EM Navigation [Available from: https://www.youtube.com/watch?v=s0HoK5J1_-g].
68. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *Journal of clinical Oncology*. 2005;23(34):8580-7.
69. Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2010;136(8):1117-24.
70. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007;22(10):1479-91.
71. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(32):5356-62.

72. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clinical therapeutics*. 2007;29(8):1548-58.
73. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *British journal of haematology*. 2006;134(6):620-3.
74. Assaf AT, Smeets R, Riecke B, Weise E, Groebe A, Blessmann M, et al. Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in consideration of primary diseases and concomitant therapies. *Anticancer research*. 2013;33(9):3917-24.
75. Otto S, Kwon T-G, Assaf AT. Definition, clinical features and staging of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws*: Springer; 2015. p. 43-54.
76. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2012;40(4):303-9.
77. Bisdas S, Pinho NC, Smolarz A, Sader R, Vogl T, Mack M. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clinical radiology*. 2008;63(1):71-7.
78. Fehm T, Felsenberg D, Krimmel M, Solomayer E, Wallwiener D, Hadji P. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients: recommendations for prevention and treatment. *The Breast*. 2009;18(4):213-7.
79. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2005;63(11):1567-75.
80. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2015;44(5):568-85.
81. Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, Contardo L, Tirelli G, Vescovi P, et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral oncology*. 2014;50(11):1049-57.
82. Subbiah V, Madsen V, Raymond A, Benjamin R, Ludwig J. Of mice and men: divergent risks of teriparatide-induced osteosarcoma. *Osteoporosis international*. 2010;21(6):1041-5.
83. Schreiber H, Bartsch W, Tippelmann W, Rüdiger H. Operationsdauer und Operationsrisiko. *Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie*. 1965;310(1):53-63.
84. Bastawrous S, Bhargava P, Behnia F, Djang DS, Haseley DR. Newer PET application with an old tracer: role of 18F-NaF skeletal PET/CT in oncologic practice. *Radiographics*. 2014;34(5):1295-316.
85. Wallner J, Reinbacher KE, Pau M, Feichtinger M. Intermuscular pterygoid-temporal abscess following inferior alveolar nerve block anesthesia—A computer tomography based navigated surgical intervention: Case report and review. *Annals of maxillofacial surgery*. 2014;4(1):110.
86. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single-and multi-field-of-view SPECT, 18F-

fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine*. 2006;47(2):287-97.

87. Turley R, Puscas L. 9 Airway Management: Anesthetic and Perioperative Considerations. *Essentials of Craniomaxillofacial Trauma*. 2012:117.