

Aus dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit der Klinik für
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
- plastische Operationen -
des Klinikums Ludwigshafen

Direktor: Priv. Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Horst E. Umstadt

Botulinumtoxin-Injektion als Rezidiv-Prävention nach Unterkiefer-Vorverlagerung



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
gesamten Humanmedizin (Dr. med.)
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Dr. med. dent. Falk-Friedrich von Haussen

aus Marburg/Lahn

Marburg 2009

**Angenommen im Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 15.07.2009**

Gedruckt mit der Genehmigung der Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: PD Dr. Dr. H. E. Umstadt

Koreferent: PD Dr. C. Kühne

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Botulinumtoxin	1
1.1.1 Botulismus	1
1.1.2 Aufbau und Wirkung von Botulinumtoxin	2
1.1.3 Veränderungen an den Nervenendigungen nach Applikation des Toxins	4
1.1.4 Immuno-resistenz	5
1.1.5 Indikationen von Botulinumtoxin	5
1.2 Dysgnathie	6
2 Fragestellung	13
3 Material und Methoden	15
3.1 Patientenkollektiv	15
3.2 Einschlusskriterien	15
3.3 Vorbereitungen vor der Operation	16
3.3.1 Präoperative Untersuchungen und Injektion von Botulinumtoxin	16
3.3.1.1 1 Injektionstechnik des Botulinumtoxins	16
3.3.2 Präoperative Modelloperation	19
3.4 Umstellungsosteotomie des Unterkiefers	19
3.5 Postoperative Behandlung der Patienten	22
3.6 Nebenwirkungen	23
3.7 Fernröntgenseitenbild	24
3.7.1 Vergrößerungsfaktor	25
3.7.2 Festsetzung der Referenzstrecke im Bereich der Schädelbasis	26
3.8 Kephalometrische Referenzpunkte und Messstrecken	27
3.9 Auswertungen der Fernröntgenseitenbilder	28
3.9.1 Hilfsmittel zur Vermessung der Fernröntgenseitenbilder	28
3.9.2 Streckenvermessung der Fernröntgenseitenbilder	28
3.10 Statistische Auswertung	32
3.10.1 Signifikanzniveau	32
3.10.2 Mittelwertberechnung und Median	33
3.10.3 Standardabweichung und Varianz	33
3.10.4 Korrelationsanalyse	33

3.10.5 Kolmogrov-Smirnov-Test	34
3.10.6 Bestimmung des Methodenfehlers	34
4 Ergebnisse	35
4.1 Methodenfehler nach Dahlberg	35
4.2 Altersverteilung des Patientenkollektivs	35
4.3 Test auf Normalverteilung	36
4.4 Ergebnisse der Korrelationsanalyse	39
4.4.1 Korrelation zwischen den Strecken A, B, C und dem SNB-Winkel zum Zeitpunkt vor der Operation	39
4.4.2 Korrelation zwischen den Differenzen der Strecke A, B, C und des SNB-Winkels vor und nach der Operation	40
4.5 Mittelwerte	41
4.6 Mittelwertvergleiche mit t-Test	50
4.6.1 Mittelwertvergleich der Messstrecke A	50
4.6.2 Mittelwertvergleich der Messstrecke B	52
4.6.3 Mittelwertvergleich der Messstrecke C	53
4.6.4 Mittelwertvergleich des SNB-Winkel	54
5 Diskussion	55
5.1 Auswahl der relevanten Messstrecken	56
5.2 Verminderung des Rezidivs durch Variationen in der Fixation der Segmente	57
5.3 Verminderung des Rezidivs durch Variationen in der Operationsmethode	58
5.4 Verminderung des Rezidivs durch Variationen in der Mobilisierung	58
5.5 Auswahl der Osteosynthesemethode und des Mobilisationszeitpunktes	59
5.6 Verminderung des Rezidives durch kieferorthopädische Vorbehandlung	60
5.7 Muskelzug als Ursache des Rezidivs	60
5.8 Botulinumtoxin zur Ruhigstellung der suprahyoidalen Muskulatur	61
5.9 Anwendungen von Botulinumtoxin	63
5.10 Präoperative Injektion von Botulinumtoxin	64
5.11 Dosis des injizierten Botulinumtoxins	66
5.12 Nebenwirkungen von Botulinumtoxin	66
5.13 Veränderungen an den Nervenendigungen durch Botulinumtoxin	68
5.14 Langzeiteffekte nach Injektion von Botulinumtoxin	68

5.15 Kosten-Nutzen der einmaligen Applikation von Botulinumtoxin	69
6 Zusammenfassung	70
7 Summary	72
8 Schussbemerkung	74
9 Literaturverzeichnis	75

1 Einleitung

1.1 Botulinumtoxin

1.1.1 Botulismus

Botulinumtoxin ist das seit etwa 150 Jahren stärkste bekannte Gift (Kessler 1997, Lamanna 1969). Es ist ein von dem Bakterium *Clostridium botulinum* unter anaeroben Bedingungen gebildetes Neurotoxin. Beim Menschen verursacht es den so genannten Botulismus. Botulismus ist eine systemisch verlaufende Nahrungsmittelvergiftung, die nicht selten tödlich endet. Erstmals wurde diese Erkrankung von Justinus Kerner vor etwa 150 Jahren beschrieben. Der Entdecker des Botulismus, der Mikrobiologe van Ermengem aus Belgien (1897) entdeckte das Bakterium erstmals im Stuhl von erkrankten Patienten, die Wurst konsumierte hatten. Neben dieser Form des durch die Serotypen A, B und E hervorgerufenen Botulismus existieren allerdings noch weitere Formen wie der Säuglingsbotulismus und der Wundbotulismus. Der durch die Serotypen A und B hervorgerufene Botulismus tritt bei Säuglingen in den ersten acht Lebensmonaten aufgrund der fehlenden Darmflora auf. Beim Wundbotulismus, der durch den Serotyp A hervorgerufen wird, wird das Toxin im nekrotischen Gewebe von Wunden unter anaeroben Bedingungen produziert. Es handelt sich um eine Infektion mit einer daraus folgenden Intoxikation. Symptome des Botulismus treten 12-36 Stunden nach Aufnahme des Toxins auf. Zu den ersten unspezifischen Symptomen gehören Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen sowie Diarrhoe. Anschließend treten Ophthalmoplegie, bulbäre Störungen, Atemmuskellähmung sowie eine Tetraparese auf. Zusätzlich sind Symptome wie Mydriasis, Mund und Augentrockenheit, Darmatonie, Herzrhythmusstörungen, Anhidrose sowie Blasenstörungen zu finden.

Nach Diagnose durch Nachweis im Stuhl, Serum oder der aufgenommenen Nahrung der betroffenen Patienten, besteht die Therapie in der Substitution des trivalenten Antitoxins und der intensivmedizinischen Versorgung, unter Umständen mit Beatmung.

1.1.2 Aufbau und Wirkung von Botulinumtoxin

Botulinumtoxin ist ein von dem anaerob wachsenden Bakterium *Clostridium botulinum* produzierter Proteinkomplex. Es gibt insgesamt 7 Serotypen des Botulinumtoxins (BTX), die mit den Buchstaben A-G bezeichnet werden. Die verschiedenen Serotypen wurden durch die Abwesenheit von Kreuz-Neutralisationen identifiziert (Anti-A Antitoxin neutralisiert nicht die Effekte von BTX B) (Arnon 2001).

Das in der Medizin routinemäßig verwendete Botulinumtoxin Typ A enthält den potentesten Serotyp A, der 900 kDa groß ist, während der Typ B nur 700 kDa groß ist (Sakaguchi 1983). Der Serotyp A ist nicht nur der potenteste, sondern auch der Serotyp mit der längsten Wirkdauer. Die für den Menschen letale Dosis beträgt 0,1 - 1 µg Neurotoxin. Seit 2001 ist neben dem Typ A ebenfalls der Typ B für die Patientenbehandlung zugelassen.

Der Proteinkomplex des Botulinumtoxins besteht aus dem eigentlichen Neurotoxin, aus Haemagglutininen sowie aus einem nicht toxischen Protein. Das Neurotoxin ist eine Zink bindende Endoprotease, die aus einer über eine Disulfid-Brücke und ionischen Kräften verbundenen leichten und schweren Kette aufgebaut ist. Die übrigen Bestandteile dienen der Stabilisierung des Toxins. Das Neurotoxin wird durch Proteolyse aus der inaktiven, einkettigen Form in seine aktive Form, ein zweikettiges Protein, überführt.

In der Medizin wird Botulinumtoxin zurzeit ausschließlich lokal zur Injektion verwendet, eine enterale Aufnahme über den Gastrointestinaltrakt ist jedoch ebenfalls möglich. Der Wirkungsmechanismus ist ein Prozess, der in 3 Schritten erfolgt und zwar der Bindung, der Internalisation und der anschließenden Hemmung der Acetylcholin Freisetzung (Simpson 1986).

Nach Aufnahme des Botulinumtoxins in den Organismus erfolgt im ersten Schritt eine spezifische Bindung der schweren Kette an Sialoglykoprotein-Rezeptoren der Plasmamembran cholinergischer Nervenzellen. Anschließend erfolgt die Internalisation des Toxins in das Neuron über Rezeptor-vermittelte Endozytose.

Durch den niedrigeren pH-Wert im Zellinneren kommt es zu einer Konformationsänderung des Neurotoxins. Das N-terminale Ende der schweren Kette formiert einen Kanal in die Endosomenmembran, durch die das Neurotoxin in das Zytosol gelangt (*Abbildung 1.1*). Im Zytosol kommt es zu einer Trennung der leichten von der schweren Kette durch zelleigene Reduktionsenzyme.

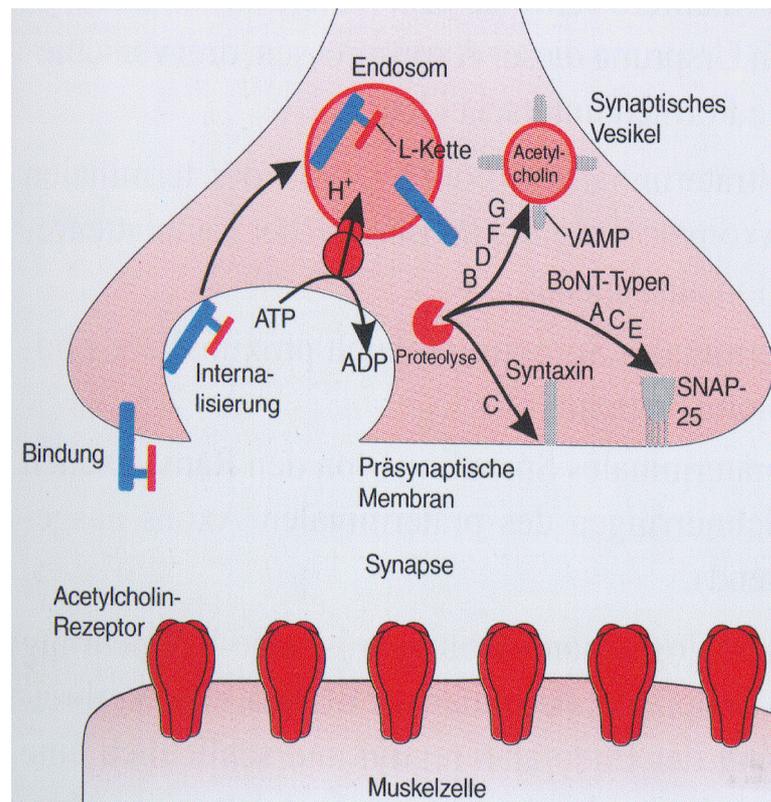


Abb. 1.1: Wirkungsmechanismus von Botulinumtoxin. Nach erfolgter Bindung und Internalisierung wird Botulinumtoxin im Endosom in seine leichte und eine schwere Kette gespalten. Nach erfolgter Spaltung unterbindet die freigesetzte leichte Kette die Acetylcholin Ausschüttung in den synaptischen Spalt.

Die leichte Kette wandert Richtung Axonmembran und spaltet im Bereich der terminalen Axone cholinergischer Neurone spezifisch eine Aminosäurebindung im Fusionskomplex, der die Bindung und Verschmelzung der Acetylcholin enthaltene Vesikel mit der präsynaptischen Membran reguliert (Oguma 1995).

Der Fusionskomplex besteht aus den drei Proteinen VAMP (vesicle associated membrane protein), SNAP-25 (synaptosomal-associated protein of 25kD) und Syntaxin (Blasi 1993). Die leichten Ketten von Botulinumtoxin Typ A, C und E spalten SNAP-25, während die leichten Ketten von Typ B, D, F und G VAMP spalten und die leichten Ketten von Typ C Syntaxin spalten (Abbildung 1.2).

Die Funktion des Fusionskomplexes wird durch die Inaktivierung von nur einem der drei Proteine verhindert. Ohne die Verschmelzung der Vesikel mit der

Plasmamembran ist eine Acetylcholinausschüttung in den synaptischen Spalt nicht möglich (Humeau 2000) (Abbildung 1.1).

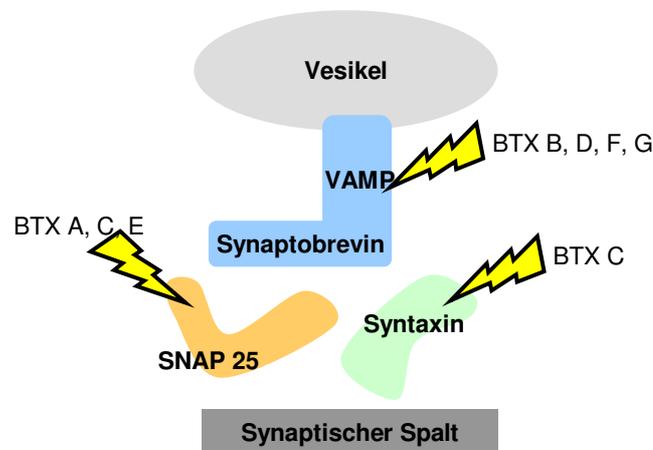


Abb. 1.2: Interaktionen der einzelnen Botulinumtoxin (BTX) Serotypen . Die Serotypen A, C und E inhibieren SNAP 25. Der Serotyp C spaltet Syntaxin, während die Serotypen B, D, F und G VAMP spalten.

Die Hemmung der Ausschüttung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt führt im Skelettmuskel zu einer neuromuskulären Blockade mit schlaffer Lähmung und an den parasympatischen Nervenendigungen zur Funktionsstörung parasympatischer Organe und zur Atonie der glatten Muskulatur.

Der Abbau des Toxins erfolgt über intraneuronale, zelleigene Proteasen. Nach Inaktivierung der Toxine kommt es zu einer Neubildung der Fusionsproteine. Es erfolgt also keine irreversible Schädigung des Neurons. Nach Inaktivierung der Toxine kommt es zu einer Restitution. Nach etwa 4-6 Monaten ist diese Veränderung komplett reversibel.

1.1.3 Veränderungen an den Nervenendigungen nach Applikation des Toxins

Neben der Spaltung des Toxins kommt es nach etwa sieben bis zehn Tagen zum kollateralen Sprouting, einer Verbreiterung und letztendlich zu einer Vermehrung der motorischen Endplatte in der Muskulatur (Olney 1988). Während die Wirkung von

Botulinumtoxin nach vier bis sechs Monaten verschwunden ist, kann das Sprouting bis zu drei Jahre anhalten (Fagien 2001).

Dabei wird zwischen ultraterminalem, terminalem und präterminalem Sprouting unterschieden. Beim ultraterminalen Sprouting findet man eine Clusterbildung der Acetylcholin Vesikel an der terminalen Axonverzweigung im Bereich der Endplattenregion. Beim terminalen Sprouting beginnt die Clusterbildung gleich proximal an der Endplatte, während sie beim präterminalen Sprouting von den Ranvierschen Schnürringen des präterminalen Axons ausgeht.

1.1.4 Immuno-resistenz

Als ein bakterielles Protein ist Botulinumtoxin in der Lage eine Immunantwort zu provozieren (Setler 2000). Es wurde beobachtet, dass mit Botulinumtoxin behandelte Patienten neutralisierende Antikörper bildeten, die die Wirkung des Toxins zum Teil oder komplett inaktivierten.

Bei 3-5% der Patienten mit zervikaler Dystonie wurde die Bildung von neutralisierenden Antikörpern beobachtet (Greene 1994, Jankovic 1995, Zuber 1993). Allerdings ist das Risiko geringer, je niedriger die injizierte Dosis und umso größer der Abstand zwischen den applizierten Dosen ist. Hinzu kommt, dass Patienten, die Antikörper gegen den Serotyp A bilden, vom Einsatz des Serotyps B profitieren, da keine Kreuzresistenz zwischen den Serotypen existiert (Brin 1999, Lew 1997).

1.1.5 Indikationen von Botulinumtoxin

In den letzten Jahren gab es ein großes Interesse die Anwendung von Botulinumtoxin auf ein breites Spektrum von Muskel-basierten Fehlfunktionen zu erweitern und zu nutzen. Es wurden Versuche zur Kontrolle von Gang Beschwerden, Achalasien, Anismus, Stottern sowie spastischer Blasenlähmung durchgeführt.

Nicht nur Migränekopfschmerzen und chronische Schmerzen, sondern auch unkoordinierte Muskelkontraktionen wie oromandibuläre Dystonien, zervikale

Dystonie (Lew 1997) und Masseter sowie Temporalis Hypertrophien wurden mit Botulinumtoxin behandelt (Jankovic 1997, Silberstein 2000).

Botulinumtoxin Typ A (BTX-A) wurde das Mittel der Wahl zur Behandlung von Blepharospasmus (NIH 1991). Über Jahre wurde der Gebrauch von BTX-A zur Behandlung von Muskelschmerzen wie Torticollis und mit Schmerzen assoziierter Skelettmuskel Hyperaktivität (Moore 1991, Raj 1997) dokumentiert. Es wurden nicht nur die Muskelaktivität, sondern auch die Schmerzen signifikant reduziert (Raj 1997, Childers 1998). Bei Patienten mit myofazialen Schmerzen konnte der Schmerz ebenso signifikant reduziert werden (Acquadro 1994). Nicht nur Patienten mit myofazialen Schmerzen, sondern auch mit myogenen, orofazialen Schmerzen profitieren von der Applikation des Toxins (Freund 1998, 1999, 2000).

Botulinumtoxin A ermöglicht eine zwar zeitlich begrenzte, jedoch nebenwirkungsarme Möglichkeit zur Korrektur muskulärer Hyperaktivitäten und deren Folgen. Zur Behandlung von hyperaktiver Muskulatur, fehlgesteuerter Muskulatur oder Muskulatur, deren Ansatz oder Ursprung durch operative Maßnahmen verändert wird, stehen Verfahren zur Verfügung die chirurgische Maßnahmen unterstützen und unter Umständen sogar ersetzen können.

Durch partielle oder auch totale Chemodenervierung von bestimmten Muskeln können gestörte muskuläre Gleichgewichte wieder harmonisiert werden oder gezielt muskuläre Gleichgewichte verlassen werden, um bestimmte unterstützende Effekte nach chirurgischen Maßnahmen zu erreichen (Umstadt 2002).

1.2 Dysgnathie

Es werden verschiedene Formen der Dysgnathie unterschieden. Eine Dysgnathie stellt eine Abweichung der normwertigen Kieferstellung im Verhältnis zur Schädelbasis dar. Sie kann sowohl im Unter- als auch im Oberkiefer oder kombiniert in beiden Kiefern auftreten. Dysgnathien können symmetrisch oder asymmetrisch auftreten. Steht der Kiefer im Vergleich zur Norm zu weit vor spricht man von einer Prognathie, liegt der Kiefer zurück ist von einer Retrognathie die Rede.

Ende des 19. Jahrhunderts teilte *Angle (1899)* die sagittalen, intermaxillären Kieferlagebeziehungen anhand des Okklusionsbefunds in drei Klassen ein:

Neutralverzahnung	Klasse I
Distalverzahnung	Klasse II
Mesialverzahnung	Klasse III

Ausschlaggebend war damals die Verzahnung der ersten Molaren. Trotz ihrer Unzulänglichkeiten ist diese Unterteilung der sagittalen Kieferbeziehung noch heute weltweit gültig.

Nach Einführung der Röntgenkephalometrie wurde neben der reinen Okklusionsbeurteilung die direkte Analyse der skelettalen Kieferstrukturen mit einbezogen, die eine Unterteilung in Anomalien der skelettalen Klasse I, der skelettalen Klasse II und skelettalen Klasse III ermöglichte.

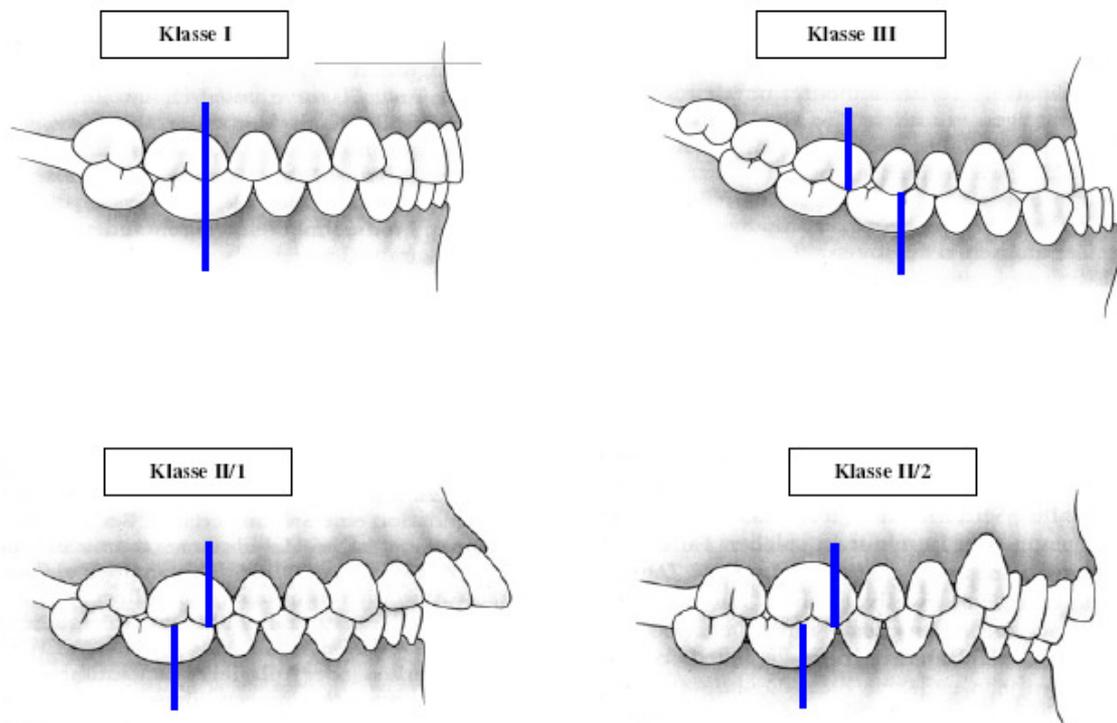


Abb. 1.3: Angel-Klassifikation aus W.Hoffmann-Axthelm, Lexikon der Zahnmedizin, Quintessenz Berlin, 1995

Als Dysgnathien der Klasse II werden Anomalien bezeichnet, die sich durch Rücklage des Unterkiefers in Relation zu den skelettalen Strukturen des Oberkiefers auszeichnen. Man unterscheidet hierbei zwischen der Klasse II/1, der distal Okklusion mit offenem Biss und der Klasse II/2, der distal Okklusion mit tiefem Biss.

Bei leichter Ausprägung der Dysgnathie kann eine rein kieferorthopädische Therapie indiziert sein. Hier erfolgt die Korrektur eines durch die Dysgnathie bedingten Fehlbisses teils über die kieferorthopädische Bewegung der Kiefer und teils durch dentale Kompensation durch Kippung der Zähne. Bestehen größere skelettale Abweichungen, so sind diese nur mit einem kombinierten kieferorthopädischem, kieferchirurgischen Vorgehen sinnvoll zu therapieren.

Die Dysgnathien der Klasse II, die auch als mandibuläre Retrognathie bezeichnet wird, stellt heute die am häufigsten operierte, skelettale Anomalie des Menschen dar. Die Ursprünge kieferorthopädischer Chirurgie stammen aus dem Jahr 1849, als der Amerikaner Hüllihen eine Segmentosteotomie im Unterkiefer durchführte. Er entfernte beidseits aus einer Lücke zwischen den Prämolaren und Eckzähnen einen V-förmigen Knochenkeil und verband diese Ostektomien durch eine horizontale Osteotomie unter den Frontzähnen. So konnte er anschließend den Alveolarfortsatz nach hinten bringen. Die Fixation erfolgte über dentale Drahtligaturen. Anschließend nahm er eine Wachsabformung der Unterkieferzähne und stellte auf dem Gipsmodell eine Silberplatte her, die das Frontsegment zusätzlich stabilisieren sollte (Hüllihen 1849).

Blair beschreibt zwei verschiedene Verfahren zur Korrektur einer mandibulären Pro- und Retrognathie (Blair 1907). Zur Vorverlagerung des retrognathen Unterkiefers führte er eine Osteotomie des aufsteigenden Astes auf beiden Seiten unter Schonung des Nerven-Gefäßbündels oberhalb des Canalis mandibulae durch. Postoperativ erfolgte eine intermaxilläre Fixierung mit Drahtligaturen.

Zur Rückverlagerung des prognathen Unterkiefers erfolgte eine Ostektomie des Corpus mandibulä (Blair 1906). Im Prämolarenbereich wurde beidseits ein Knochensegment entfernt, der anteriore Teil zurück verlagert und dieser durch intermaxilläre Drahtligaturen fixiert. Zusätzlich wurde weiches Guttapercha zwischen die Zahnreihen gebracht, welches in situ aushärtete und als Splint fungierte.

Lindemann und Bruhn beschreiben ein ähnliches Verfahren zur horizontalen Osteotomie des Ramus, wobei die Osteotomie durch eine kleine Inzision unter dem Ohr mit einer Stichtsäge erfolgte (Bruhn 1921).

Die entscheidende Entwicklung zu den heutigen Operationsverfahren zur Korrektur von Fehlstellungen des Unterkiefers legte Obwegeser 1955 mit seiner durch Trauner beschriebenen Technik der intraoralen sagittalen Spaltung des Unterkiefers (Trauner 1955). Modifiziert wurde dieses Verfahren 1958 durch Dal Pont (Dal Pont 1958). Er

beschreibt die retromolare, sagittale Osteotomie des Unterkiefers mit einer vertikalen Osteotomie im Bereich der bukkalen Kortikalis. Diese Technik bietet eine deutlich größere Überlappungsfläche der Knochensegmente und kann sowohl zur Unterkiefer Vorverlagerung als auch zur Rückverlagerung verwendet werden.

Eine weitere Modifikation der Operation nach Obwegeser erfolgte durch Hunsuck (1968). Er führte die Osteotomie der medialen Kortikalis des Ramus ascendens nur bis knapp hinter das Foramen mandibulae durch. Durch diese Technik kann auf die Ablösung des Muskulus pterygoideus medialis verzichtet werden. Die postoperativen Komplikationen sind durch dieses Vorgehen geringer und die Blutversorgung des Fragments durch das Anliegen des Periostes sicherer (Epker 1977).

Neben guten, ästhetischen (Flanery 1985) und funktionellen Ergebnissen bezüglich der Kiefergelenke und der Kaumuskulatur (Umstadt 1998) spielt die Stabilität des postoperativen Ergebnisses eine entscheidende Rolle in der Behandlung. Neben dem Verlust der ästhetischen Verbesserung des Profils, kann ein Rezidiv in Richtung der Ausgangssituation negative Auswirkungen auf das Kiefergelenk und die Kaumuskulatur haben.

Hinsichtlich des Rezidivs wird zwischen Frührezidiv und Spätrezidiv unterschieden. Beim Spätrezidiv handelt es sich meist um ein Teilrezidiv, welches als eine partielle skelettale Rückbewegung, entgegengesetzt der Verlagerungsrichtung mit begleitender dentoalveolärer Kompensation (Austermann 1991), definiert wird.

Das Spätrezidiv tritt ab der sechsten postoperativen Woche bis zwei Jahre post operationem auf. Während das Frührezidiv in Nahe zu allen Fällen aufgrund von Operationsfehlern auftritt, sind beim Spätrezidiv eine nicht adaptierte Kaumuskulatur, mangelhafte Interkuspitation (Austermann 1991) und der Zug des suprahyoidalen Muskelkomplexes als ursächlich zu sehen (Carlson 1987).

Das Ausmaß des Spätrezidivs korreliert eng mit der Strecke der Vorverlagerung. Das bedeutet das Ausmaß des Rezidives bei Unterkiefervorverlagerungen ist von der Strecke der Verlagerung abhängig (Will 1989, Kierl 1990). Weitere Faktoren, die das Ausmaß des Rezidivs beeinflussen, sind die orthodontische Vorbehandlung, die Operationsmethode, die intraoperative Segmentpositionierung und die Fixationsmethode der Segmente.

Zur Rezidivprophylaxe wurde von Steinhäuser (1973) die Myotomie der suprahyoidalen Muskulatur ab einer Vorverlagerungsstrecke von 8-10 mm vorgeschlagen. Die Wirksamkeit dieser Maßnahme ist von Carlson (1987) in einer

Studie an Affen belegt worden. Eine Myotomie führte allerdings zu einer irreversiblen Veränderung der Mundbodenarchitektur und zu Narbenbildung mit konsekutiver Narbenkontraktion (Ellis 1999).

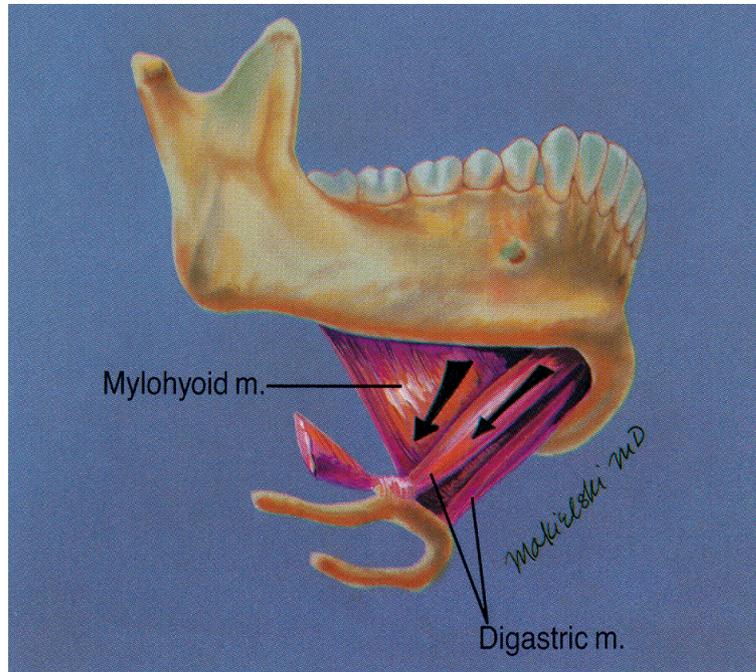


Abb. 1.4: Das skelettale Rezidiv, das entweder ossär oder artikulär bedingt ist, wird verursacht durch die suprahyoidale Muskulatur, zu der der Musculus mylohyoideus sowie der Musculus digastricus zu zählen sind. Der Zug beider Muskelstränge ist entgegen gesetzt der Verlagerungsstrecke des Unterkiefers und kann somit ein Rezidiv verursachen.

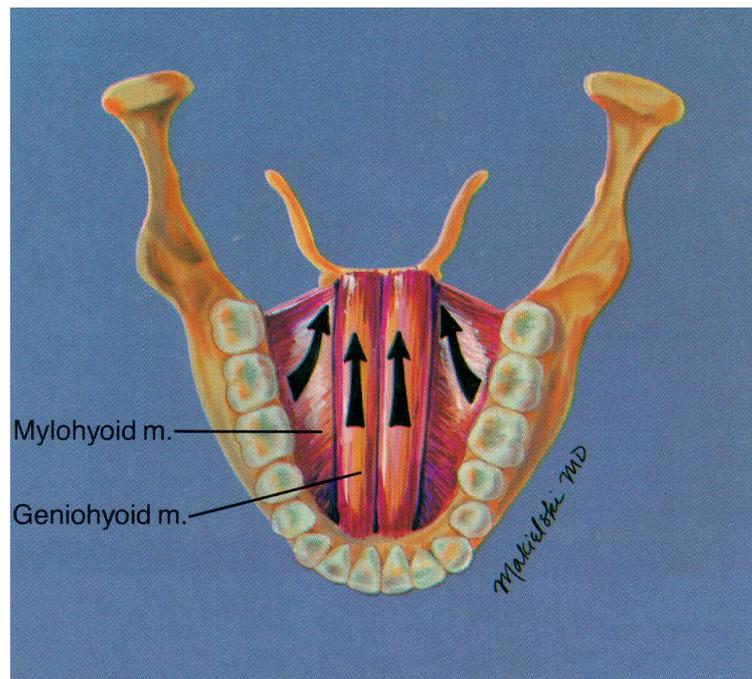


Abb. 1.5: Das skelettale Rezidiv, das entweder ossär oder artikulär bedingt ist, wird verursacht durch die suprahyoidale Muskulatur, zu der der Musculus mylohyoideus und der Musculus geniohyoideus zu zählen sind.

Zusätzlich bringt die Myotomie im postoperativen Verlauf das Risiko einer Nachblutung und Hämatombildung im vorderen Mundboden sowie der Schädigung der Ausführungsgänge der Unterkieferspeicheldrüse mit sich. Daher ist diese Methode ebenfalls mit einer Komplikationsrate belastet. Die Alternative einer Überkorrektur stellt eine potentielle Gefährdung für die Kiefergelenke dar und kann zu bleibenden, durch Degeneration verursachten Schäden führen.

Durch eine Unterkiefervorverlagerung wird sowohl der Musculus geniohyoideus als auch der Musculus digastricus gedehnt und verlängert.

Die retral gerichteten Kräfte des Musculus geniohyoideus sowie des vorderen Bauches des Musculus digastricus (*Abbildung 1.6*), die bei einer Unterkiefervorverlagerung den Unterkiefer wieder in die alte Position zurückziehen, betragen etwa 1400g. Während nach exzessivem Stripping der suprahyoidalen Muskulatur am Unterkieferansatz nur noch Kräfte von bis zu 790 g auf den Unterkiefer einwirken (Ellis 1994).

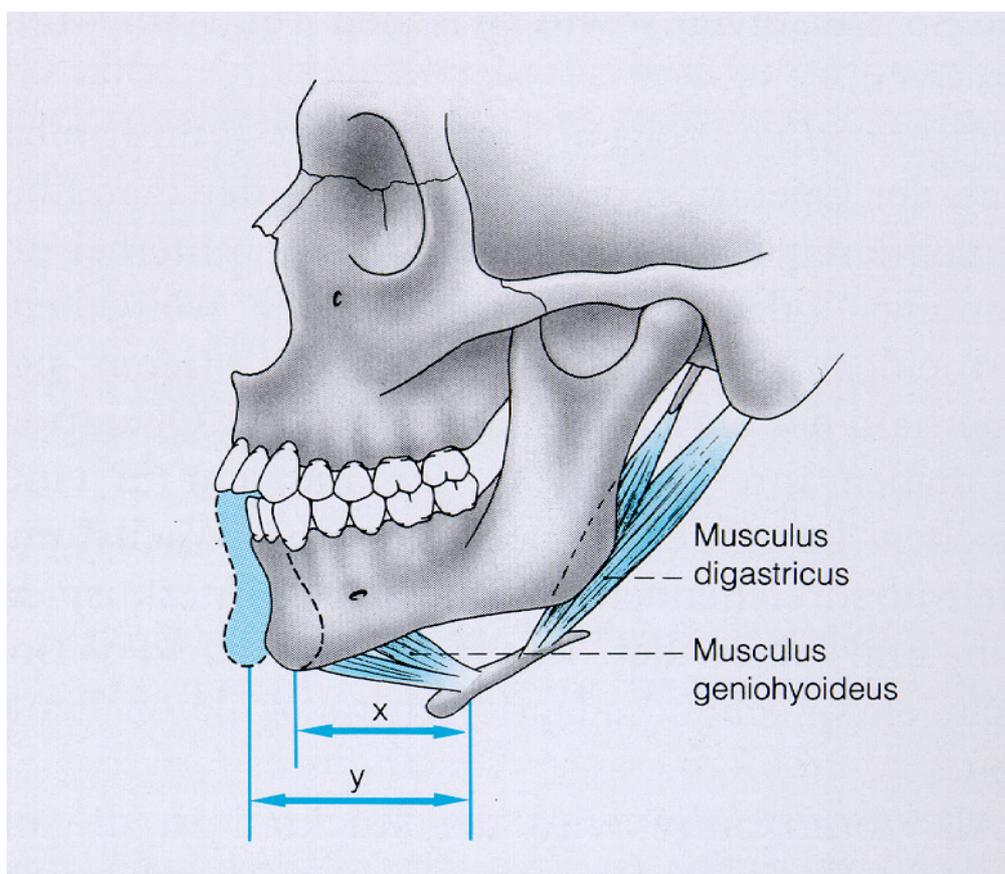


Abb. 1.6: Durch die Unterkiefervorverlagerung wird der Zug auf den Musculus geniohyoideus und den Musculus digastricus erhöht es kommt zu einer Streckung der Muskulatur von Länge X zur Länge Y.

2 Fragestellung

Nach langstreckigen, operativen Unterkiefervorverlagerungen bei Patienten mit einer ausgeprägten mandibulären Retrognathie besteht in der Regel eine Tendenz zur Rezidivierung in die ursprüngliche Kieferposition. Zur Verhinderung oder Reduktion von Rezidiven erfolgte in der Vergangenheit bei langstreckigen Vorverlagerungen des Unterkiefers eine Myotomie der suprahyoidalen Muskulatur. Alternativ erfolgte eine Überkorrektur, bei der folgende Rezidive eingeplant wurden.

An der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Giessen und Marburg, Standort Marburg wurde in der Zeit von 1999-2006 zur Reduktion des Rezidivs bei langstreckigen Unterkiefervorverlagerungen die suprahyoidale Muskulatur mittels Botulinumtoxin temporär ruhig gestellt, um so einem Rezidiv wenig invasiv entgegen zu wirken. In der Arbeit sollten alle Patienten, die in diesem Zeitraum eine Unterkiefervorverlagerung von mehr als 7 mm nach Planung erhalten hatten und die mit Botulinumtoxin nach der von PD. Dr. Dr. Umstadt entwickelten Methoden behandelt wurden, an Hand der vorhandenen Fernröntgenseitenbilder (Fernröntgenbild des Schädels von lateral), die zur Verlaufskontrolle systematisch angefertigt wurden, nachuntersucht werden.

Die Arbeit sollte zeigen, ob die temporäre Aktivitätsreduktion der suprahyoidalen Muskulatur mit Botulinumtoxin im Vergleich zur traditionellen invasiven Methode der Myotomie eine gleichwertige oder bessere Reduktion der Rezidivtendenz des Unterkiefers zur Folge hat.

Die erhobenen Daten sollten mit den in der Literatur genannten Werten für die Rezidivrate verglichen werden. Eine prospektive Studie mit einer Kontrollgruppe wurde von der Ethikkommission mit der Begründung abgelehnt, dass es sich um eine Arzneimittelzulassungsstudie handle, die nach AMG-Richtlinien durchgeführt werden müsse.

Insgesamt wurden im oben genannten Zeitraum 23 Patienten, die den oben genannten Kriterien entsprachen, operiert. Es sollten alle Fernröntgenseitenbilder der Patienten, zu denen im Normalfall ein präoperatives Bild, ein postoperatives Bild sowie Bilder von Kontrollen nach sechs Wochen, nach drei Monaten, nach sechs Monaten, nach einem Jahr und Bilder von Kontrollen nach zwei Jahren, ausgewertet werden.

Um eine Vergleichbarkeit der Bilder der einzelnen Patienten im Verlauf zu gewährleisten, sollte vor Auswertung eine Referenzstrecke im Bereich der Schädelbasis bestimmt werden, die durch die Operation nicht beeinträchtigt wird.

Zur Bestimmung des Rezidivs des Unterkiefers sollten insgesamt drei verschiedene Strecken und ein Winkel im Bereich des Unterkiefers gemessen werden. Im Einzelnen sind das der SNB-Winkel, die Strecke vom Pogonion zum posterioren Gonion und die Strecke vom Gnathion zum Condylon. Weiterhin sollte der posterior airway space bestimmt werden.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 23 Patienten mit Botulinumtoxin vor erfolgter Dysgnathie Operation behandelt. 16 Patienten waren weiblich und 7 Patienten männlich. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 28,7 Jahre. Der jüngste Patient war 19 Jahre und der älteste Patient war 41 Jahre alt.

Alle Patienten erhielten vor der Operation eine kieferorthopädische Vorbehandlung mit dentaler Dekompensation und separater Ausformung der Zahnbögen von Ober- und Unterkiefer. Die kieferorthopädische Vorbehandlung wurde in allen Fällen sechs Wochen vor der Operation abgeschlossen. Die Multibandapparatur befand sich bei allen Patienten zum Operationszeitpunkt noch in situ. Das Patientenkollektiv wurde nach erfolgter Injektion nach der bisher verwendeten Operationsmethode ohne Überkorrektur und ohne Myotomie behandelt.

Alle Patienten erhielten vor der Operation und der Injektion von Botulinumtoxin eine ausführliche Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen und Risiken der Operation und der Injektion, sowie ein Aufklärung über die möglichen Alternativen. Da es sich um einen so genannten „Off-Label-Use“ handelte, wurden spezielle Aufklärungsformulare entwickelt, in denen insbesondere auf die Risiken und Alternativen des Behandlungsverfahrens hingewiesen wurde.

3.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für die Untersuchung erfüllten nach klinischer und cephalometrischer Analyse Patienten mit Unterkiefervorverlagerungen, die mehr als 7 mm Vorverlagerungsstrecke erwarten ließen. Nach cephalometrischer Analyse sollte eine reine mandibuläre Retrognathie kombiniert mit einer Eugnathie im Oberkiefer vorliegen. Zum Operationszeitpunkt sollte das skelettale Wachstum abgeschlossen sein und in der gleichen Operation sollte keine simultane Genioplastik erfolgen. Patienten mit Zweitoperationen wurden nicht in die Untersuchung aufgenommen.

3.3 Vorbereitungen vor der Operation

3.3.1 Präoperative Untersuchungen und Injektion von Botulinumtoxin

Es wurde bei allen Patienten präoperativ eine klinische, kieferchirurgische Untersuchung durchgeführt, die routinemäßig im Rahmen einer Unterkiefer-Umstellungs-Osteotomie bei jedem Patienten durchgeführt wird.

Von jedem Patienten wurde im Vorfeld der Operation ein Fernröntgenseitenbild (FRS) des Schädels zur Planung erstellt. Zusätzlich wurden das FRS mit Röntgenkontrollen in zwei Ebenen im Bereich der Osteotomie ergänzt, dem Orthopantomogramm (OPG) sowie einer Aufnahme nach Clementschitsch.

An dem Fernröntgenseitenbild (FRS) wurde die Strecke, um die der Unterkiefer vorverlagert werden sollte, normwertorientiert und nach dentalen sowie auch ästhetischen Gesichtspunkten festgelegt. Die Strecke wurde nach cephalometrischer Analyse mit Hilfe des digitalen Planungsprogrammes DFP-Planner (Dentofacial Planner Plus Vers 2.02 Thoughtslinger Corp.) bestimmt. Es wurde der Analysemodus MKG-Chirurgie verwendet.

Am Abend vor der Operation wurden den Patienten Elektro-Myo-Gramm (EMG) - gesteuert 50 Maus Units (MU) Dysport (Ipsen, Ettlingen, Deutschland) in den Musculus geniohyoideus und in die vorderen Bäuche des Muskulus digastricus injiziert. Durch EMG-gesteuerte Applikation des Toxins wurde ein zielgerechtes Plazieren des Toxins gewährleistet.

3.3.1.1 Injektionstechnik des Botuliumtoxins

Durch die gezielte Elektro-Myo-Gramm (EMG)-gesteuerte temporäre Lähmung der suprahyoidalen Muskulatur konnte der nach dorsal gerichtete Muskelzug reduziert werden.

Die EMG-gesteuerte Injektion wurde bilateral durchgeführt. Durch die Injektion wurden beidseits die beiden Musculi geniohyoidei und die vorderen Bäuche der Musculi digastrici in ihrer Aktivität reduziert.

Anhand der EMG-Ableitung konnte die korrekte Injektion von Botulinumtoxin kontrolliert werden. Durch eine sterile Monopolar-Lumen-Elektrode (50 x 0.45 mm,

Medtronic GmbH, Düsseldorf, Deutschland), die an ein portables EMG-Gerät (Keypoint Version 2.12, Medtronic GmbH, Düsseldorf, Deutschland) angeschlossen war, konnte die Muskelaktivität während der Injektion gemessen werden. Bei der Durchführung des EMGs wird die elektrische Aktivität im ruhenden Muskel, die Spontan-Aktivität, und die Aktivität bei unterschiedlich starken, willkürlichen Muskelanspannungen in Form von Muskel-Aktionspotentialen abgeleitet und gemessen. Die Ableitungen der Muskel-Aktionspotentiale werden als Spikes dargestellt. Um die korrekte Lage der Kanüle zu finden, wurde der Unterkiefer vom Behandler nach vorne gezogen und der Patient aufgefordert den Unterkiefer aktiv zurück zu ziehen (*Abbildung 3.3*). Bei dem Versuch der Retralbewegung des Unterkiefers wird die suprahyoidale Muskulatur, in die die Injektion erfolgen soll, aktiviert und das EMG-Gerät (*Abbildung 3.1*) zeigt vermehrte Spikes. Diese Spikes wurden aufgezeichnet und gespeichert.

Insgesamt erfolgte die Injektion von 50 MU Dysport (Ipsen, Ettlingen, Deutschland) gleichmäßig verteilt auf beiden Seiten.



Abb. 3.1: Ableitungen eines EMG Gerätes.

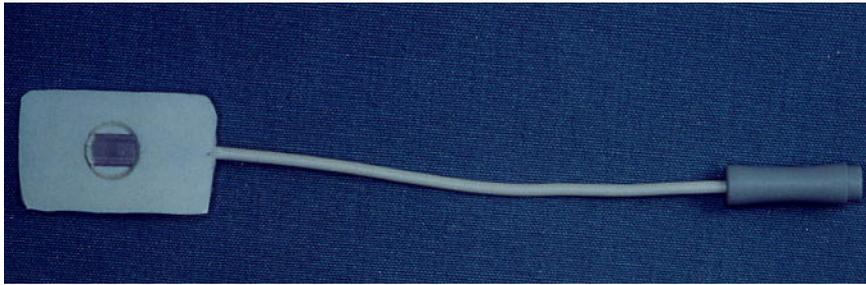


Abb. 3.2: EMG – Klebeelektrode.

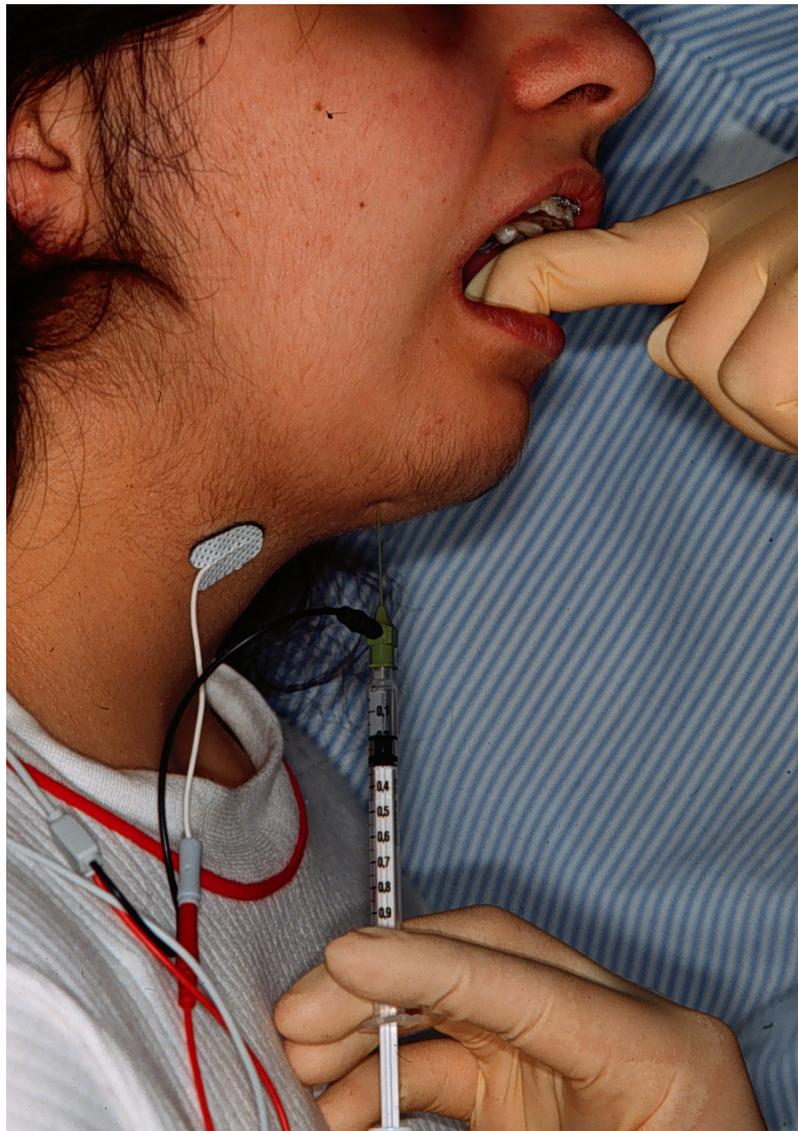


Abb. 3.3: EMG-gesteuerte Injektion von Botulinumtoxin.

3.3.2 Präoperative Modelloperation

Bei allen Patienten wurde zur Operationsplanung eine Bißregistrierung mit Hilfe eines Beauty Pink Wachsbisses (Moyco Technologies Inc., Pennsylvania, USA) ohne Zahnkontakt in zentrischer Kondylenposition vorgenommen

Zur Modellherstellung erfolgte eine Abformung beider Kiefer mit Alginat Abformmaterial Aroma Fine DF III (GC Corporation, Tokyo, Japan). Um eine Abhebung der Abdruckmasse vom Abdrucklöffel zu verhindern, erfolgte eine Ausblockung der Multibandapparaturen mit Schutzwachs (Dentaurum, Ispringen, Deutschland).

Die Modelloperation wurde nach schädel- und gelenkbezüglich einartikulierten Superhartgipsmodellen nach Gesichtsbogenübertragung in einem SAM II-Artikulator (SAM Präzisionstechnik GmbH, München) durchgeführt. Hierbei erfolgte die Umstellung der Modelle im Artikulator entsprechend der ermittelten Werte der klinischen Untersuchung und der ermittelten Werte der Fernröntgenseitenaufnahme im Planungsprogramm DFP-Planner. Die Modelloperation wurde ohne Überkorrektur der sagittalen Diskrepanz in Klasse I Verzahnung vorgenommen. Zur Übertragung der so ermittelten Okklusionsverhältnisse aus dem Artikulator auf den Patienten während der Operation erfolgte die Herstellung eines interokklusalen Operationssplintes aus Polymethymethacrylat (PMMA)- Kunststoff Palapress (Heraeus Kulzer GmbH, Hanau, Deutschland).

3.4 Umstellungsosteotomie des Unterkiefers

Bei allen Patienten wurde eine beidseitige sagittale Spaltung des Unterkiefers nach Hunsuck (Hunsuck 1968) und Epker (Epker 1977) durchgeführt. Die Osteosynthese wurde durch transorale, bikortale Minischrauben-Osteosynthese nach Turvey und Hall (Turvey und Hall 1986) durchgeführt.

Vor Beginn des Eingriffs, der in nasaler Intubationsnarkose durchgeführt wurde, wurden die beiden Operationsgebiete im Kieferwinkelbereich mit Xylocain 1% (Xylonest, Astra Zeneca, Wedel, Deutschland) in Kombination mit Adrenalin 1:200000 infiltriert. Die lokale Infiltrationsanästhesie mit Vasokonstringenz dient der besseren Operationsübersicht und Verminderung von lokalen Blutungen. Nach

erfolgreicher Infiltration der Operationsgebiete wurde auf der rechten Seite entlang der Vorderkante des aufsteigenden Astes eine Inzision vorgenommen. Die Inzision erfolgte um den endständigen Zahn herum mit mindestens zwei Millimetern Abstand von der attached Gingiva in das Vestibulum und endete am Zahn 45. Anschließend wurde der horizontale Unterkieferast nach subperiostaler Präparation dargestellt. Neben dem horizontalen Unterkieferast wurden ebenso der innere Kieferwinkel sowie der aufsteigende Ast dargestellt. Während dieser Präparation blieb der Ansatz des Musculus masseter weitgehend erhalten. Nach erfolgreicher Darstellung wurde die Innenseite des aufsteigenden Astes zwischen Incisura semilunaris und Lingula subperiostal präpariert. Vor Einsetzen der Obwegeser Haken zur Schonung des Weichgewebes sowie Darstellung des Unterkiefers, wurde der Nerveintritt des Nervus alveolaris inferior am Foramen mandibulae mit Hilfe eines Nervhakens identifiziert, um eine Durchtrennung des Nervens zu verhindern.

Nach Einsatz der Obwegeser Hakens wurde die Osteotomie der medianen Kompakta zwischen Inzision und Lingula mit Hilfe einer Lindemann-Fräse vorgenommen. Hierbei ist sowohl der Nervus lingualis als auch der Nervus alveolaris inferior geschützt, da sie sich medial des Hakens befinden. Im Anschluss an die Osteotomie der medianen Kompakta wurde die Außenkompakta zwischen Zahn 46 und 47 ebenfalls mit einer Lindemann-Fräse osteotomiert. Nach erfolgreicher Osteotomie der Innenkompakta sowie der Außenkompakta wurde mittels Drillbohrer und Lindemann-Fräse mit der sagittalen Osteotomie begonnen. Anschließend wurde mit dem Meißel nach Lambotte die sagittale Spaltung des Unterkiefers vorgenommen.

Entsprechend der Modifikation nach Hunsuck-Epker wurde die Osteotomie der Innenkompakta nicht bis zum Hinterrand des aufsteigenden Unterkieferastes, sondern bis kurz hinter das Foramen mandibulae der Kompakta der Innenseite durchgeführt. Durch diese Vorgehensweise kann ein Großteil des Musculus pterygoideus medialis an seinem Ansatz belassen werden. Im peripheren, zahntragenden Segment liegt der intakte Nervus alveolaris inferior. Sollte der Nerv teilweise im proximalen Segment verlaufen, erfolgte eine Neurolyse des Nervus alveolaris inferior aus dem proximalen Segment. Zuletzt erfolgte ein Stripping des distalen Segmentes aus der Masseter-Pterygoideus-Muskelschlinge. Anschließend wurde auf der Gegenseite entsprechend verfahren.

Nach Spaltung beider Unterkieferhälften wurde der mittlerweile mobile, periphere, zahntragende Unterkieferanteil über den vorgefertigten Splint, der in den Oberkiefer

fest eingebunden wurde, in die Zielposition gebracht und eine temporäre mandibulo-maxilläre Fixation (MMF) vorgenommen. Anschließend erfolgte die Gelenkeinstellung des proximalen Segmentes. Mittels jeweils drei transoral eingebrachter, bikortikaler Stellschrauben (Synthes 2.0, Synthes, Tuttlingen, Deutschland) erfolgte beidseits die Osteosynthese nach Turvey und Hall (Turvey 1986).

Zur Überprüfung der Okklusion, wurden anschließend die mandibulo-maxilläre Fixation (MMF) gelöst. Die Okklusion zeigt die reguläre und geplante Bißbeziehung zum Gegenkiefer. Nach erfolgter Okklusionskontrolle wurde auf beiden Seiten eine Redon-Drainage eingebracht und die Wunde schichtweise verschlossen. Eine erneute mandibulo-maxilläre Fixation (MMF) erfolgte nicht.

Während der Operation wurde keine Myotomie der suprahyoidalen Muskulatur durchgeführt, wie sie ab einer Vorverlagerungsstrecke von 7-10 mm empfohlen wird (Steinhäuser 1973).

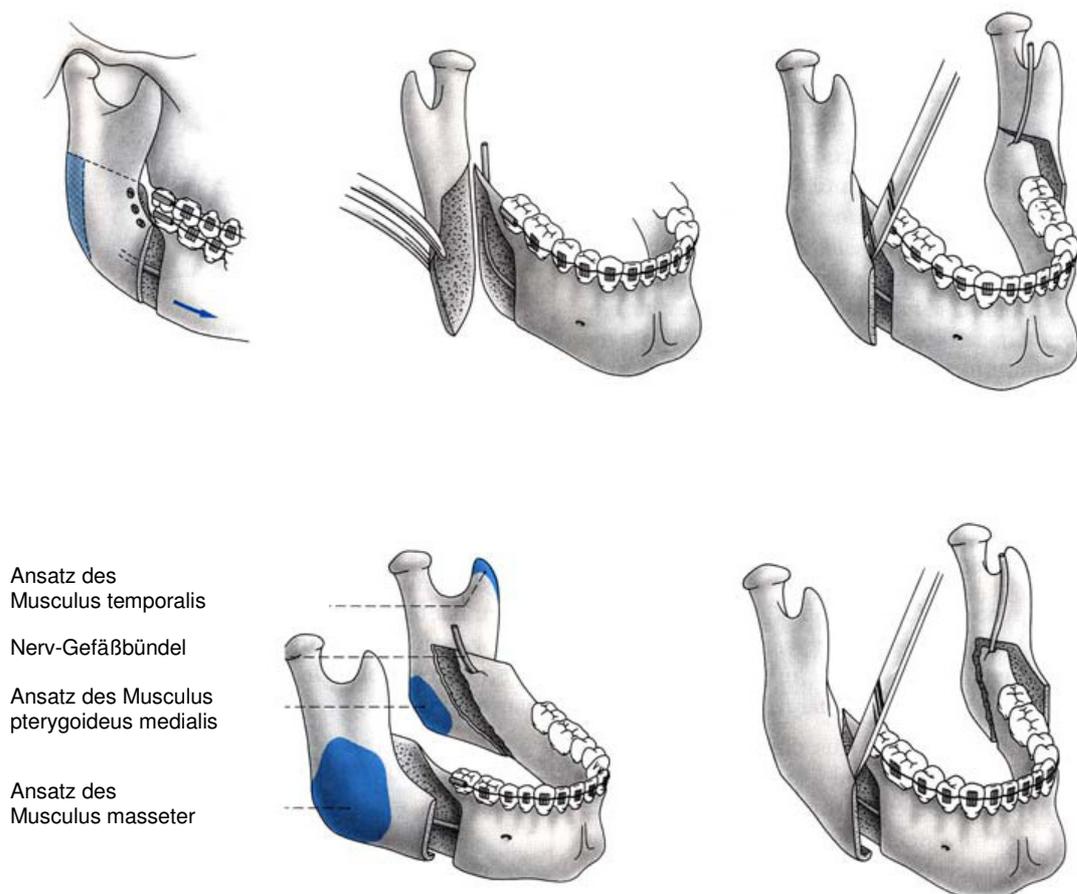


Abb.3.4 Schematische Darstellung der beidseitigen retromolaren sagittalen Spaltung des Unterkiefers. (A) Modifikation nach Obwegeser/Dal Pont, (B) Modifikation nach Hunsuck/Epker. Aus Austermann [1998].

3.5 Postoperative Behandlung der Patienten

Die Patienten wurden über den präoperativ angefertigten, die Zielposition vorgebenden Splint postoperativ stabilisiert und nicht mandibulo-maxillär fixiert.

Am postoperativen Tag erfolgte eine Röntgenkontrolle in zwei Ebenen mit einem Orthopantomogramm (OPG) und einer Aufnahme nach Clementschitsch. Das postoperative Fernröntgenseitenbild (FRS) wurde erst am siebten postoperativen Tag durchgeführt, da zu diesem Zeitpunkt mit einem Rückgang der peri- und postoperativen Schwellung gerechnet werden kann und so eine bessere Beurteilung der Weichteilsituation auf dem Röntgenbild möglich ist.

Während der täglichen klinischen Visite wurde überprüft und protokolliert, ob beim Schließen der Zahnreihen die Impressionen des interokklusalen Splints gut aufgefunden werden konnte. Falls die durch den Splint vorgesehene Position vom Soll abwich, wurde diese mit Gummizügen entsprechend korrigiert. Eine durch Gummizüge geänderte Position wurde entsprechend vermerkt und protokolliert.

Die Entfernung der Redon-Drainagen erfolgte am zweiten postoperativen Tag.

Am siebten postoperativen Tag wurden die Patienten zu aufgetretenen Nebenwirkungen nach Applikation der Botulinumtoxin Injektion befragt. Falls Nebenwirkungen aufgetreten waren, wurden diese ebenfalls protokolliert.

Zehn Tage nach erfolgter Operation wurden die Patienten aus der stationären Kontrolle entlassen. Vor der Entlassung erfolgte die Entfernung der intraoralen Nähte. Die Patienten wurden im Anschluss an die Entlassung einmal wöchentlich ambulant kontrolliert. Bei jedem dieser Kontrolltermine wurden der Splinteinbiss sowie die in Einzelfällen zusätzlich applizierten Gummizüge überprüft. Der Splinteinbiss wurde nach jeder Kontrolle protokolliert.

Der interokklusale Splint wurde insgesamt sechs Wochen in situ belassen. Zeigte sich nach der Entfernung des Splintes ein Vorkontakt einzelner Zähne, so dass keine stabile Okklusion bestand, wurde er herausnehmbar gestaltet und während der kieferorthopädischen Feineinstellung weiter getragen. Nach der Entfernung des Splints wurde von den Patienten neben einem Fernröntgenseitenbild zusätzlich ein Orthopantomogramm (OPG) sowie eine Aufnahmen nach Clementschitsch erstellt.

Im Anschluss an die Entfernung wurden alle Patienten zur kieferorthopädischen Feineinstellung an den behandelnden Kieferorthopäden zurück überwiesen.

Weitere klinische Untersuchungen und Röntgenkontrollen mittels FRS erfolgten nach sechs Wochen, drei Monaten, einem halben Jahr, einem Jahr und zwei Jahre post operationem.

Sechs Monate post operationem erfolgte die erneute stationäre Aufnahme des Patienten zur operativen Entfernung des während der Dysgnathieoperation eingebrachten Osteosynthesematerials. Dieser Eingriff erfolgte in Lokalanästhesie. Im Rahmen dieses stationären Aufenthaltes wurde zusätzlich eine MRT-Kontrolle der Kiefergelenke durchgeführt, um Verlagerungen des Diskus articularis oder regressive Veränderungen im Bereich des Kondylus zu dokumentieren.

3.6 Nebenwirkungen

Eine Woche nach Applikation des Botulinumtoxin wurden die Patienten zu aufgetretenen Nebenwirkungen befragt. Die aufgetretenen Nebenwirkungen wurden bei jedem Patienten schriftlich festgehalten. Zu erwartende Nebenwirkungen sind in erster Linie Schluckstörungen. Zusätzlich kann es bedingt durch die Wirkung von Botulinumtoxin A an sekretorischen Drüsen vorübergehend zu teilweiser Mundtrockenheit kommen, wenn das Toxin im Bereich der Unterzungen- und Unterkieferspeicheldrüse injiziert wurde. Schmerzen im Injektionsbereich sowie durch die Injektion verursachte Infektionen oder Einblutungen in die Muskulatur können ebenfalls Folge der Injektion sein. Extrem selten sind allergische Reaktionen auf das Fremdeiweiß des Medikamentes.

Zu den normalen, postoperativen Nebenwirkungen gehören postoperative Schwellung, initiales Taubheitsgefühl der Unterlippe sowie leichte Schmerzen im Bereich des Operationsgebietes. Bei Bedarf wurden den Patienten nicht-steroidale Antiphlogistika gegen die Schmerzen verabreicht. Bei keinem der behandelten Patienten musste die Behandlung aufgrund der Botulinumtoxin Applikation abgebrochen oder geändert werden.

Die angewendeten Röntgenverfahren sind Teil des standardisierten, üblichen Behandlungs- und Qualitätssicherungskonzeptes bei Dysgnathieoperationen. Die Anzahl der Aufnahmen stellen als abteilungsinterner Standard keine zusätzliche Strahlenbelastung der Patienten dar.

3.7 Fernröntgenseitenbild

Bei einer seitlichen Fernröntgenaufnahme als Basisuntersuchung des Schädels sind bestimmte Einstellungs- und Abbildungsmerkmale zu beachten. Dazu gehört als wichtiges Einstellungsmerkmal die Kopfeinstellung des Patienten. Diese Kopfeinstellung sollte horizontal der Deutschen Horizontalen (Frankfurter Horizontale) und senkrecht der Mediansagittalebene ausgerichtet sein.

Hinzu kommt, dass die Ausrichtung des Zentralstrahles senkrecht auf die Mediansagittalebene und im Zentrum des interessierenden Bereiches sowie der Filmmitte sein sollte (*Abbildung 3.5*).

Bei den Abbildungsmerkmalen ist zu beachten, dass ein Seitenbild des Gesichtsschädels im Profil mit Weichteilen sowie Knochenstrukturen dargestellt werden und die Knochen-Weichteil-Relation deutlich erkennbar sein sollte.

Um eine möglichst größengleiche Abbildung des Schädels und somit Reproduzierbarkeit des Schädels zu gewährleisten, sollte der Vergrößerungsfaktor $< 1,5$ sein.



Abb. 3.5: Fernröntgenseitenbild Aufnahme. Die Kopfeinstellung ist horizontal der Deutschen Horizontalen (Frankfurter Horizontale) und senkrecht zur Mediansagittalebene ausgerichtet. Im Profil des Schädels sind Weichteile sowie Knochenstrukturen dargestellt. Die Knochen-Weichteil-Relation ist deutlich erkennbar.

3.7.1 Vergrößerungsfaktor

Bei der Fernröntgenseitenbild Aufnahme sollte der oben genannte Vergrößerungsfaktor $< 1,5$ sein, um den Schädel möglichst größengleich darzustellen.

Zur Berechnung des Vergrößerungsfaktors wurde eine Skala, bei der der Abstand zwischen zwei Balken 0,5 cm betrug, neben dem Schädel auf dem Fernröntgenseitenbild abgebildet (*Abbildung 3.6*).

Die ebenso wie der Schädel leicht vergrößerte Skala auf dem Fernröntgenseitenbild wurden vermessen und der Faktor, um den die Skala auf dem Röntgenbild vergrößert wurde, bestimmt.

Im Anschluss an die Vermessung der Strecken wurden die gemessenen Beträge durch den Vergrößerungsfaktor dividiert, um die reellen Strecken des Schädels bestimmen zu können.



Abb. 3.6: Bestimmung des Vergrößerungsfaktors anhand einer im Fernröntgenseitenbild abgebildeten Skala. Die Skala wurde auf dem Fernröntgenseitenbild abgebildet und ebenso leicht vergrößert. Der Abstand zwischen zwei langen Balken in der Einteilung beträgt 0,5cm.

3.7.2 Festsetzung der Referenzstrecke im Bereich der Schädelbasis

Im Bereich der Schädelbasis wurde eine Referenzlinie festgelegt, die vom dorsalsten Punkt der Stirnhöhle bis zum dorsalsten Punkt der Sella turcica reicht. Diese Linie unterliegt durch die Operation keiner Veränderung und kann somit als konstant bezeichnet werden. Da vereinzelt FRS-Aufnahmen von niedergelassenen Kieferorthopäden angefertigt wurden, kann nicht von einem konstanten Vergrößerungsfaktor bei allen Bildern ausgegangen werden. Mit Hilfe der Referenzstrecke, die bei allen FRS-Bildern bestimmt wurde, ist ein Vergleich auch von Röntgenbildern mit unterschiedlichen Vergrößerungen möglich. Eine Korrektur erfolgt mit der Formel:

$$\frac{X_1}{\text{Ref}_1} = \frac{X_2}{\text{Ref}_2}$$

X_1 ist die zu korrigierende Strecke des zu vermessenden Röntgenbildes und Ref_1 ist die Referenzstrecke im Bereich der Schädelbasis desselben Bildes. X_2 ist die zu korrigierende Strecke in einem Röntgenbild des gleichen Patienten mit bekannter Vergrößerung und Ref_2 entspricht der Referenzstrecke auf diesem Röntgenbild.

3.8 Kephalometrische Referenzpunkte und Messstrecken

A: Airway space: Der posterior airway space wurde zwischen Höhe des Hyoides und dem Unterkieferrand gemessen. Hier wurde der kürzeste Abstand zwischen Kehlkopf Vorder- und Hinterwand gemessen.

B: B-Punkt: Tiefster Punkt in der Konkavität zwischen Unterkieferkörper und Alveolarfortsatz in der Mediansagittalebene.

C: Condylon: der kranialste Punkt des Kieferköpfchens.

Gn: Gnathion: Der am weitesten von der Sella entfernt gelegene Punkt der Symphyse des Unterkiefers.

N: Nasion: der anterior gelegene Punkt der Sutura nasofrontalis, am Schnittpunkt Os frontale und Os nasale; liegt in der Mediansagittalebene.

P: Pogonion: Der am weitesten anterior gelegene Punkt der Symphyse des Unterkiefers.

PG: Post gonion: Der Punkt am Übergang der äußeren Kieferwinkelbiegung zum Hinterrand des aufsteigenden Unterkieferastes.

S: Sella-Punkt: Mittelpunkt der knöchernen Krypte der Sella turcica.

3.9 Auswertungen der Fernröntgenseitenbilder

3.9.1 Hilfsmittel zur Vermessung der Fernröntgenseitenbilder

Die postoperativ angefertigten Fernröntgenseitenbilder wurden mit einem Durchlichtscanner (HP Scanjet 4670V, Hewlett Packard, Palo Alto, Ca, USA) eingescannt und anschließend mit dem Softwareprogramm UTHSCSA Image Tool vermessen. Bei Röntgenbildern mit schlechterer Qualität, die nach dem einscannen nicht eindeutig auszuwerten waren, erfolgte die Auswertung, wenn möglich durch analoges Ausmessen der Röntgenbilder mit einer Schieblehre (*Abbildung 3.7*) und die Winkelbestimmung mit einem Geodreieck. Bei Bildern, die auch analog nicht ausgewertet werden konnten, erfolgte ein Ausschluss des Patienten und seiner Daten.

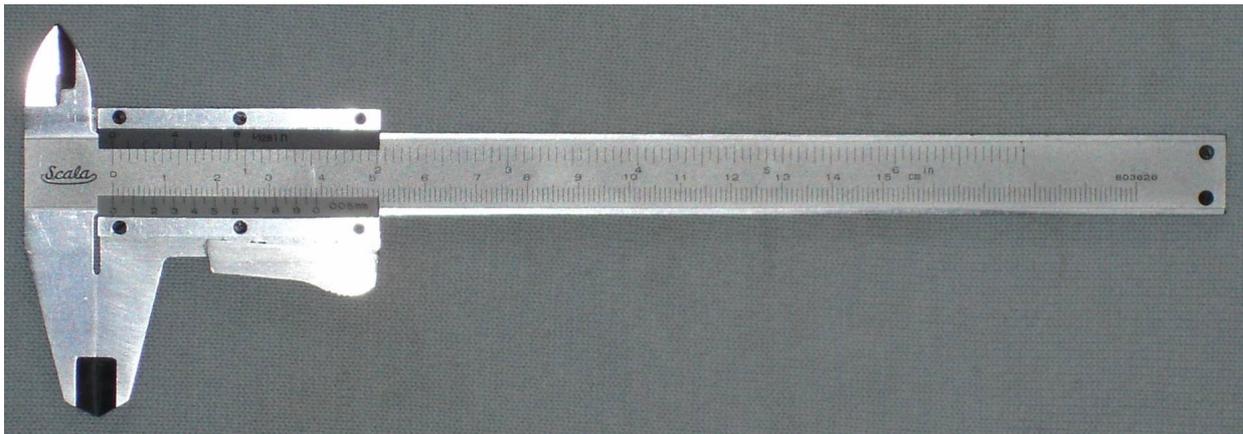


Abb. 3.7: Schieblehre zur Vermessung der Röntgenbilder

3.9.2 Streckenvermessung der Fernröntgenseitenbilder

Um das Ausmaß des Rezidivs bestimmen zu können, wurden verschiedene Punkte und Strecken ausgewählt. Zur Auswertung des Rezidivs wurde die Strecke zwischen dem am weitesten anterior gelegenen Punkt der Symphyse des Unterkiefers, dem Punkt P (Pogonion) und dem PG (Post gonion), dem Punkt am Übergang der äußeren Kieferwinkelbiegung zum Hinterrand des aufsteigenden

Unterkieferastes, gewählt (*Abbildung 3.8*). Während der Punkt B durch kieferorthopädische Behandlung verändert werden kann, sind die Punkte P und PG nicht durch eine kieferorthopädische Behandlung veränderbar und können somit als sichere Konstante verwendet werden. Diese Strecke wurde als Strecke A bezeichnet.

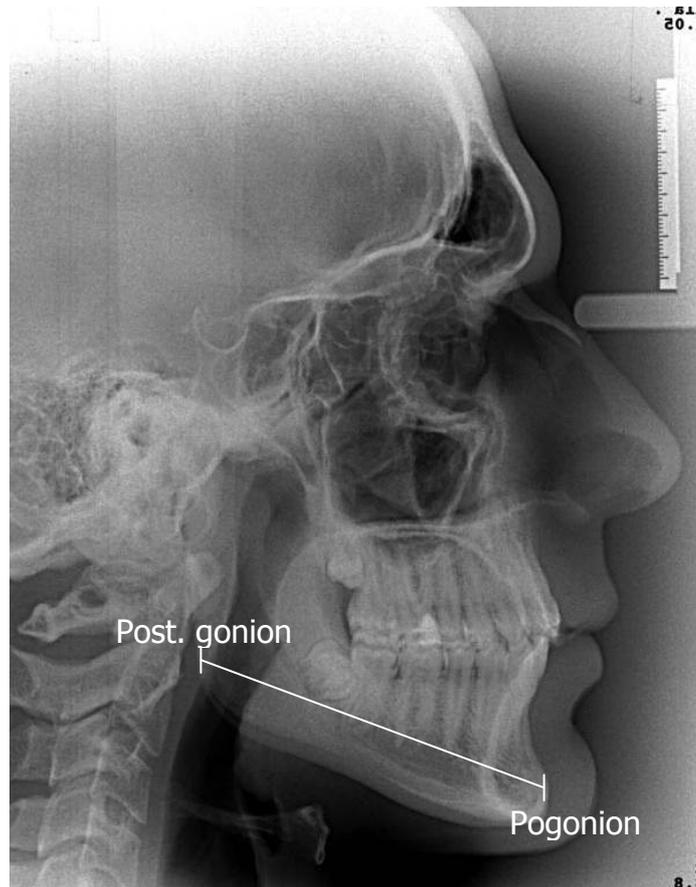


Abb. 3.8: Strecke A. Vermessung der Strecke vom Pogonion zum Post gonion.

Im Anschluss daran wurden die Strecken zwischen dem Punkt auf dem knöchernen Kinn, der sich am weitesten entfernt von der Sella befindet, dem Gnathion, zum Condylon, dem kranialsten Punkt des Kieferköpfchens, bestimmt. Die Strecke zwischen dem Gnathion und dem Condylon wurde als Strecke B bezeichnet (*Abbildung 3.9*).

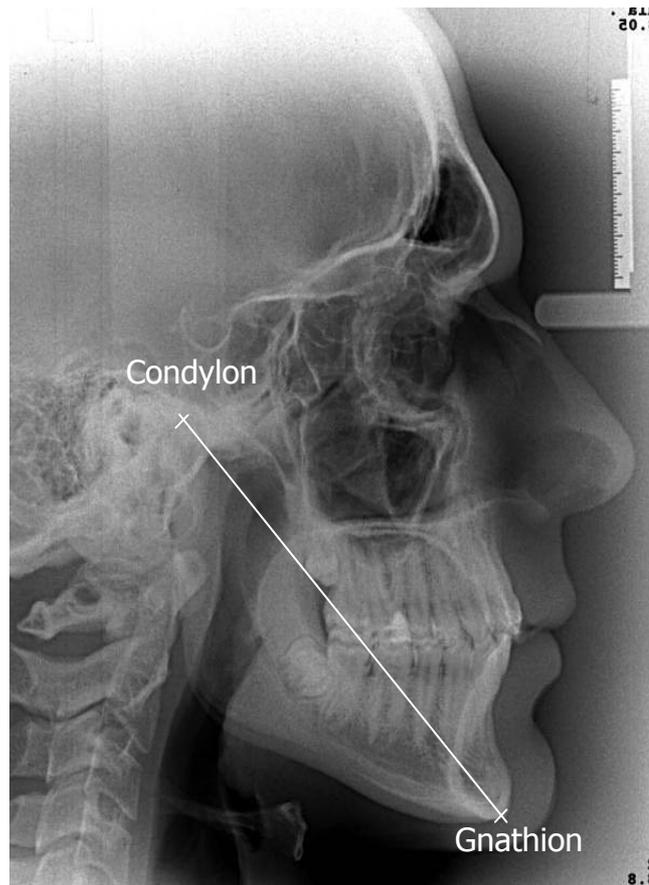


Abb. 3.9: Strecke B. Vermessung der Strecke vom Gnathion zum Condylon.

Weiterhin wurde neben der Vermessung der Strecken A und B ebenso der SNB-Winkel im Fernröntgenseitenbild bestimmt. Der SNB-Winkel stellt die sagittale Lage des Unterkiefers zur vorderen Schädelbasis dar (*Abbildung 3.10*). Normwertig beträgt der Winkel 80° . Der SNB-Winkel ist der Winkel zwischen den Strecken N-S und N-B. Der SNB-Winkel ist also der Winkel zwischen der Geraden durch den Sella-Punkt, dem Mittelpunkt der knöchernen Krypte der Sella turcica und dem Nasion (Punkt N) sowie der Verbindungslinie zwischen dem Punkt B, dem tiefsten Punkt in der Konkavität zwischen Unterkieferkörper und Alveolarfortsatz in der Mediansagittalebene, und dem Nasion.

Da der SNB-Winkel keiner Vergrößerung im Röntgenbild unterliegt, muss keine Korrektur mit Hilfe des Vergrößerungsfaktors erfolgen.



Abb. 3.10: Vermessung des SNB Winkels anhand eines Fernröntgenseitenbildes.

Weiterhin wurde neben der Vermessung der Strecken A und B, dem SNB-Winkel zusätzlich noch der posterior airway space im Fernröntgenseitenbild bestimmt. Der posterior airway space wurde zwischen Höhe des Hyoides und des Unterkieferrandes gemessen. Hier wurde der kürzeste Abstand zwischen Kehlkopf Vorder- und Hinterwand genommen (*Abbildung 3.11*).

Die Strecke des posterior airway space wurde als Strecke C bezeichnet.



Abb. 3.11: Vermessung der Strecke C, des posterior airway space anhand eines Fernröntgenseitenbildes.

3.10 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Microsoft Excel, der Software SigmaStat 3.5 sowie der Software SPSS 10.1 durchgeführt. Die ermittelten Werte wurden mit Werten aus bereits bekannter Literatur verglichen.

3.10.1 Signifikanzniveau

Das Signifikanzniveau Alpha wurde für alle statistischen Auswertungen und Tests auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Für den Fall, dass die Irrtumswahrscheinlichkeit p unter $0,05$ liegt, ist die Nullhypothese zu verwerfen.

3.10.2 Mittelwertberechnung und Median

Der Mittelwert, das arithmetische Mittel, errechnet sich aus der Summe der Einzelmesswerte geteilt durch die Fallzahl.

Der Median ist der Wert in der Mitte der Rangliste. Oberhalb und unterhalb des Median liegen gleich viele Werte. Er ist unempfindlicher gegen Ausreißer als der Mittelwert.

3.10.3 Standardabweichung und Varianz

Standardabweichung und Varianz sind Streuungsmaße und geben Aufschluss über die Präzision des Mittelwertes. Die Varianz errechnet sich durch Bildung der Differenzen der Test-Werte vom Mittelwert, Quadratur der Differenzen, Summe dieser Quadrate und anschließende Division durch die Fallzahl minus eins. Die Standardabweichung errechnet sich durch Ziehen der Wurzel aus der Varianz.

3.10.4 Korrelationsanalyse

Der Korrelationskoeffizient r zeigt den rechnerischen linearen Zusammenhang zwischen zwei Variablen. Die Werte für den Korrelationskoeffizienten liegen zwischen -1 und $+1$. Das Vorzeichen gibt an, ob eine positive oder negative Korrelation zwischen zwei Variablen besteht. Besteht eine positive Korrelation, nimmt bei Zunahme der einen Variablen die andere Variable ebenfalls zu. Wenn eine negative Korrelation besteht, nehmen bei Zunahme der einen Variablen die Werte der anderen Variablen ab. Bei Korrelationskoeffizienten um den Null-Wert muss davon ausgegangen werden, dass kein linearer Zusammenhang zwischen den Variablen besteht. Eine hohe Korrelation besteht, wenn die Werte für den Korrelationskoeffizienten im Bereich von minus 1 oder plus 1 liegen.

3.10.5 Kolmogrov-Smirnov-Test

Der Kolmogrov-Smirnov-Test vergleicht bei einer Stichprobe die kumulative Verteilung einer Variablen mit einer theoretischen Verteilung, in den angewandten Fällen mit der Normalverteilung. Fällt beim Kolmogrov-Smirnov-Test eine Abweichung von der Normalverteilung auf, ist die Variable nicht mit parametrischen Tests weiter auszuwerten, da die parametrischen Tests für Ausreißer sehr anfällig sind.

3.10.6 Bestimmung des Methodenfehlers

Um eine Aussage über die Genauigkeit der gemessenen Werte machen zu können (Intrauntersuchervarianz), wurden die Röntgenaufnahmen einen Monat nach der ersten Messung ein zweites Mal ausgewertet. Mit Hilfe der Formel nach Dahlberg (1940) wurde der Methodenfehler (MF) ermittelt.

Als Fehlerquelle der FRS- Analyse war die Definition der Referenzpunkte und -linien, sowie das Durchzeichnen und Ausmessen der Röntgenbilder zu berücksichtigen.

$$MF = \sqrt{\frac{\sum d^2}{2n}}$$

MF= Methodenfehler

d = Differenz zwischen den Doppelmessungen

n = Anzahl der untersuchten Objekte

4 Ergebnisse

4.1 Methodenfehler nach Dahlberg

Die Tabelle in *Abbildung 4.1* zeigt den errechneten Methodenfehler für alle Winkel- und Streckenmessungen. Insgesamt wurden an 23 Röntgenbildern Kontrollmessungen durchgeführt. Die Auswertung zeigt eine relativ hohe Messungenaugigkeit im Bereich der Messstrecke B im Vergleich zu den anderen Messstrecken.

Methodenfehler	N	MF
Strecke A	23	0,066cm
Strecke B	23	0,247cm
Strecke C	23	0,071cm
SNB-Winkel	23	0,57°

Abb. 4.1: Methodenfehler nach Dahlberg. Anzahl der Messungen (N), Methodenfehler (MF).

4.2 Altersverteilung des Patientenkollektives

In die Auswertung wurden insgesamt 23 Patienten aufgenommen, bei denen vor erfolgter Dysgnathieoperation nach der in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Marburg verwendeten Methode- ohne Überkorrektur eine Injektion von Botulinumtoxin in die suprahyoidale Muskulatur erfolgte. *Abbildung 4.2* gibt die Altersverteilung aller Patienten wieder. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 28,7 Jahre. Der jüngste Patient war 19 Jahre und der älteste Patient war 41 Jahre alt. Es wurde 15 weibliche und 8 männliche Patienten in die Studie aufgenommen.

Bei allen Patienten wurde vor der Operation eine kieferorthopädische Vorbehandlung mit dentaler Dekompensation und separater Ausformung der Zahnbögen von Ober- und Unterkiefer durchgeführt. Die Multibandapparatur befand sich bei allen Patienten zum Zeitpunkt der Operation der Patienten noch in situ.

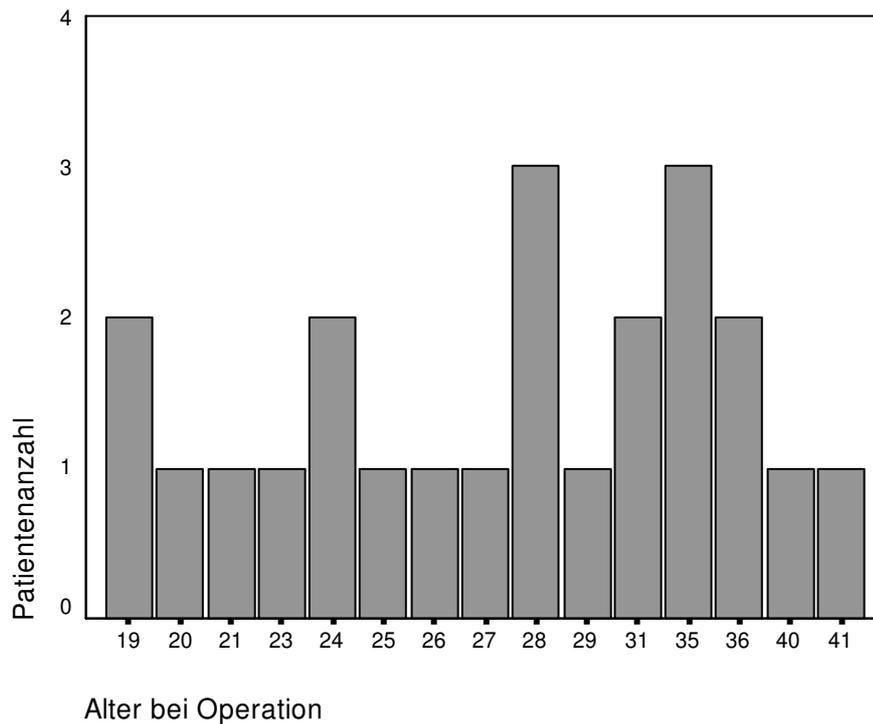


Abb. 4.2: Altersverteilung des Patientenkollektivs.

4.3 Test auf Normalverteilung

Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurden die gemessenen Werte hinsichtlich einer Abweichung von der Normalverteilung getestet. Die Tabellen der *Abbildungen 4.3-4.6* geben die Werte für die Strecken A, B, C und den SNB-Winkel an. Aus der ersten Spalte sind die Untersuchungszeitpunkte zu entnehmen. Aus der zweiten Spalte entnimmt man die errechneten p-Werte mit der eine Abweichung von der Normalverteilung der einzelnen Variablen vorliegt. In allen vermessenen Datensätzen sind keine signifikanten Abweichungen fest zu stellen. Alle vermessenen Werte sind normal verteilt.

Das bedeutet, dass alle ermittelten Werte mit weiteren parametrischen Tests ausgewertet werden konnten.

Strecke A	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
präoperativ	0,995
postoperativ	0,999
nach 6 Wochen	0,885
nach 3 Monaten	0,992
nach 6 Monaten	0,983
nach 1 Jahr	0,881
nach 2 Jahren	0,982

Abb. 4.3: Test auf Normalverteilung. Die Messwerte der Strecke A wurden zu den Zeitpunkten präoperativ, postoperativ, nach sechs Wochen, nach drei Monaten, nach sechs Monaten, nach einem Jahr sowie nach zwei Jahren auf Normalverteilung getestet.

Strecke B	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
präoperativ	0,961
postoperativ	0,883
nach 6 Wochen	0,647
nach 3 Monaten	0,976
nach 6 Monaten	0,964
nach 1 Jahr	0,997
nach 2 Jahren	0,983

Abb. 4.4: Test auf Normalverteilung. Die Messwerte der Strecke B wurden zu den Zeitpunkten präoperativ, postoperativ, nach sechs Wochen, nach drei Monaten, nach sechs Monaten, nach einem Jahr sowie nach zwei Jahren auf Normalverteilung getestet.

Strecke C	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
präoperativ	0,864
postoperativ	0,938
nach 6 Wochen	0,239
nach 3 Monaten	0,450
nach 6 Monaten	0,151
nach 1 Jahr	0,374
nach 2 Jahren	0,158

Abb. 4.5: Test auf Normalverteilung. Die Messwerte der Strecke C wurden zu den Zeitpunkten präoperativ, postoperativ, nach sechs Wochen, nach drei Monaten, nach sechs Monaten, nach einem Jahr sowie nach zwei Jahren auf Normalverteilung getestet.

SNB-Winkel	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
präoperativ	0,994
postoperativ	0,949
nach 6 Wochen	0,829
nach 3 Monaten	1,0
nach 6 Monaten	0,999
nach 1 Jahr	0,970
nach 2 Jahren	0,742

Abb. 4.6: Test auf Normalverteilung. Die Messwerte des SNB-Winkel wurden zu den Zeitpunkten präoperativ, postoperativ, nach sechs Wochen, nach drei Monaten, nach sechs Monaten, nach einem Jahr sowie nach zwei Jahren auf Normalverteilung getestet.

4.4 Ergebnisse der Korrelationsanalyse

4.4.1 Korrelation zwischen den Strecken A, B, C und dem SNB-Winkel zum Zeitpunkt vor der Operation

Die Daten der vermessenen Strecken A, B, C sowie des SNB-Winkels zum Zeitpunkt vor der Operation wurden miteinander korreliert. Es konnte eine relativ hohe Korrelation zwischen der Strecke A mit der Strecke B gefunden werden, die einen signifikanten Zusammenhang zeigt.

Während die Strecke A eng mit der Strecke B korreliert, konnte nur ein schwacher Zusammenhang zwischen der Strecke A und dem SNB-Winkel gefunden werden. Zwischen der Strecke A und der Strecke C, dem posterior Airway Space, besteht kein linearer Zusammenhang (*Abbildung 4.7*).

Während zwischen der Strecke B und der Strecke C sowie der Strecke B und dem SNB-Winkel keine hohe Korrelation besteht, ist zwischen der Strecke C und dem SNB-Winkel ein enger, fast linearer Zusammenhang fest zu stellen, der jedoch nicht signifikant ist (*Abbildung 4.7*).

		Strecke A	Strecke B	SNB- Winkel	Strecke C
Strecke A	Korrelation nach Pearson	1,0	0,792	0,566	0,31
	p-Wert		0	0,005	0,150
Strecke B	Korrelation nach Pearson	0,792	1,0	0,315	0,48
	p-Wert	0		0,144	0,020
Strecke C	Korrelation nach Pearson	0,31	0,48	0,93	1,0
	p-Wert	0,15	0,02	0,674	
SNB- Winkel	Korrelation nach Pearson	0,566	0,315	1,0	0,93
	p-Wert	0,005	0,144		0,674

Abb. 4.7: Korrelationsanalyse der zwischen den Strecken A,B,C und dem SNB-Winkel vor der Operation.

4.4.2 Korrelation zwischen den Differenzen der Strecke A, B, C und des SNB-Winkels vor und nach der Operation

Zur Korrelation der Daten vor und nach der Operation wurde die Differenz der Werte präoperativ und postoperativ bestimmt. Im Anschluss daran wurden die Differenzen der vermessenen Strecken A, B und C sowie des SNB-Winkels miteinander korreliert, also die durch die Operation erzielten Veränderungen. Wie auch schon präoperativ konnte eine relativ hohe Korrelation zwischen der Strecke C und dem SNB-Winkel gefunden werden, die in diesem Fall auch signifikant ist (*Abbildung 4.8*). Bei der Korrelation der Strecke A mit der Strecke B, der Strecke C mit dem SNB-Winkel konnte kein linearer Zusammenhang gefunden werden. Ebenso korreliert die Strecke B nicht mit der Strecke C und dem SNB-Winkel (*Abbildung 4.8*).

		Strecke A	Strecke B	SNB-Winkel	Strecke C
Strecke A	Korrelation nach Pearson	1,0	0,303	0,355	0,342
	p-Wert		0,16	0,097	0,110
Strecke B	Korrelation nach Pearson	0,303	1,0	0,146	0,258
	p-Wert	0,16		0,505	0,235
Strecke C	Korrelation nach Pearson	0,342	0,258	0,746	1,0
	p-Wert	0,110	0,235	0,0	
SNB-Winkel	Korrelation nach Pearson	0,355	0,146	1,0	0,746
	p-Wert	0,097	0,505		0,0

Abb. 4.8: Korrelationsanalyse der Differenz der Strecke A, B, C sowie des SNB-Winkels zum Zeitpunkt vor und nach der Operation.

4.5 Mittelwerte

Die Tabelle der *Abbildung 4.9* gibt die Fallzahl, die Mittelwerte, sowie Standardabweichung der Messungen der Strecke A präoperativ und zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten an.

Die Fallzahlen variieren von Untersuchungszeitpunkt zu Untersuchungszeitpunkt, da zwei Patienten zum sechs Wochen Untersuchungstermin nicht erschienen waren und zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie noch nicht alle Patienten die volle Nachbeobachtungszeit durchlaufen hatten. Eine spätere Auswertung der Studie bis alle Patienten die zweijährige Untersuchungsphase durchlaufen haben war auf Grund eines Studienabbruchs wegen eines Personalwechsels in der durchführenden Abteilung nicht möglich. Aus diesem Grund konnte eine Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren nur bei 14 Patienten erreicht werden.

Die Tabelle der *Abbildung 4.10* gibt die Fallzahl, die Mittelwerte, sowie Standardabweichung der erzielten Verlängerung der Strecke A zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten im Vergleich zum Ausgangs FRS-Bild vor der Operation an. Die Grafik der *Abbildung 4.11* zeigt die Strecke A jedes einzelnen Patienten über den Beobachtungszeitraum, während die Grafik der *Abbildung 4.12* den Verlauf der Mittelwerte zeigt.

Strecke A	Fallzahl n	Mittelwert in cm	Standardabweichung
präoperativ	23	7,84	0,707
postoperativ	23	8,44	0,673
nach 6 Wochen	20	8,48	0,699
nach 3 Monaten	22	8,49	0,679
nach 6 Monaten	22	8,47	0,700
nach 1 Jahr	18	8,32	0,728
nach 2 Jahren	14	8,27	0,711

Abb. 4.9: Mittelwerte für die Messstrecke A zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

Strecke A	Fallzahl n	Mittelwert in cm	Standardabweichung
postoperativ	23	0,59	0,278
nach 6 Wochen	20	0,66	0,241
nach 3 Monaten	22	0,66	0,257
nach 6 Monaten	22	0,62	0,252
nach 1 Jahr	18	0,55	0,269
nach 2 Jahren	14	0,56	0,303

Abb. 4.10: Mittelwerte für die Vorverlagerungsstrecke im Bereich der Messstrecke A zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

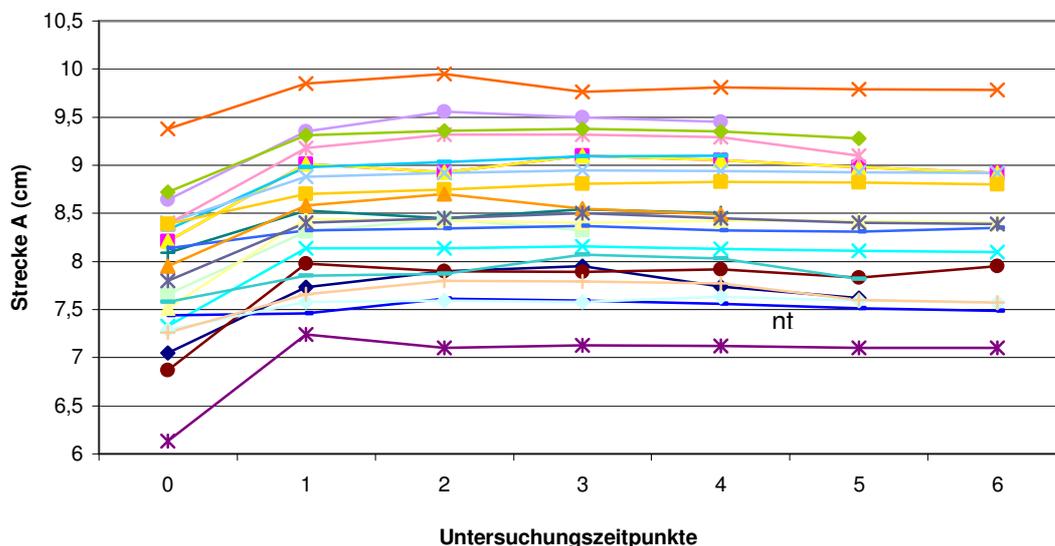


Abb. 4.11: Vermessung der Strecke A vom Pogonion zum Post gonion. Zu den Untersuchungszeitpunkten 0 = vor der Operation, 1 = nach der Operation, 2 = nach sechs Wochen, 3 = nach einem Vierteljahr, 4 = nach einem halben Jahr, 5 = nach einem Jahr, 6 = nach zwei Jahren wurden die Daten der vermessenen Strecke A aller Patienten dargestellt.

Die Mittelwerte der Strecke A zeigen postoperativ eine Vorverlagerungsstrecke von 6 mm. Diese Längenzunahme nimmt bis zum sechs Wochen Untersuchungszeitpunkt noch einen halben Millimeter weiter zu bis auf 6,5 mm Vorverlagerungsstrecke und bleibt dann bis zum Halbjahresuntersuchungszeitpunkt konstant. Nach einem Jahr kommt es dann zu einem Rückgang der Vorverlagerungsstrecke auf im Mittel 5,5 mm

und nach zwei Jahren auf 5,6 mm. Dies entspricht einem Rezidiv im Vergleich zur postoperativen Vorverlagerungsstrecke von 5 % beziehungsweise 7 %.

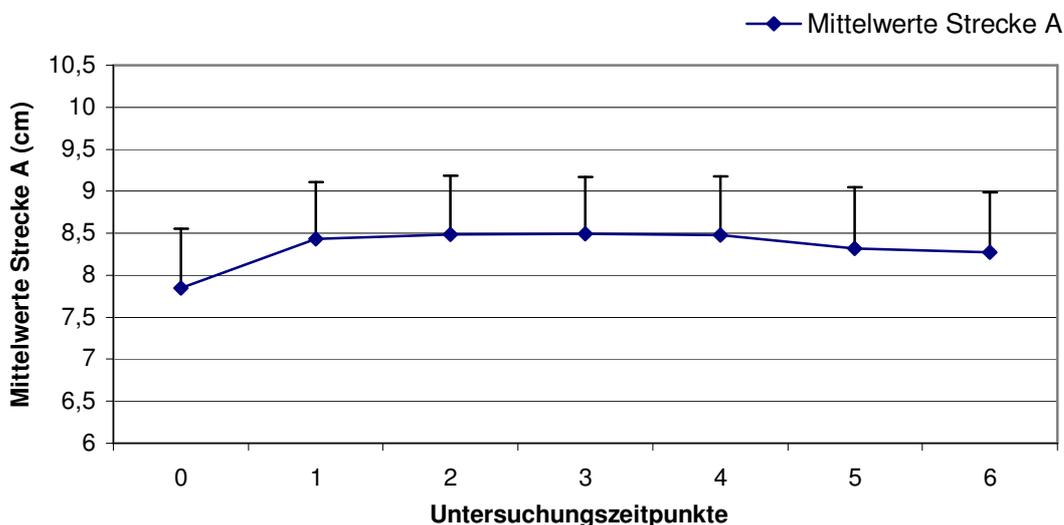


Abb. 4.12: Mittelwerte der Strecke A vom Pogonion zum Post gonion. Zu den Untersuchungszeitpunkten 0 = vor der Operation, 1 = nach der Operation, 2 = nach sechs Wochen, 3 = nach einem Vierteljahr, 4 = nach einem halben Jahr, 5 = nach einem Jahr, 6 = nach zwei Jahren wurden die Daten der vermessenen Strecke A aller Patienten gemittelt.

Die Tabellen der *Abbildungen 4.13* und *4.14* sowie die Grafiken der *Abbildungen 4.15* und *4.16* zeigen die entsprechenden Werte für die Messstrecke B, analog der Tabellen der *Abbildungen 4.9* und *4.10* sowie der Grafiken der *Abbildungen 4.11* und *4.12* für die Messstrecke A.

Die Mittelwerte für die Strecke B zeigen ähnlich den Mittelwerten für die Strecke A eine deutliche postoperative Zunahme. Auch hier kommt es nach einem Jahr zu einem geringfügigen Rezidiv von 6 %, wenn man den Ausgangswert betrachtet. Nach zwei Jahren nimmt es bis 8 % noch ein wenig zu (*Abbildung 4.14*).

Strecke B	Fallzahl n	Mittelwert in cm	Standardabweichung
präoperativ	23	11,15	0,798
postoperativ	23	11,8	0,778
nach 6 Wochen	20	11,78	0,785
nach 3 Monaten	22	11,83	0,825
nach 6 Monaten	22	11,87	0,813
nach 1 Jahr	18	11,76	0,811
nach 2 Jahren	14	11,75	0,862

Abb. 4.13: Mittelwerte für die Messstrecke B zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

Strecke B	Fallzahl n	Mittelwert in cm	Standardabweichung
postoperativ	23	0,65	0,260
nach 6 Wochen	20	0,63	0,276
nach 3 Monaten	22	0,68	0,263
nach 6 Monaten	22	0,72	0,274
nach 1 Jahr	18	0,61	0,277
nach 2 Jahren	14	0,6	0,209

Abb.4.14: Mittelwerte für die Vorverlagerungsstrecke im Bereich der Messstrecke B zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

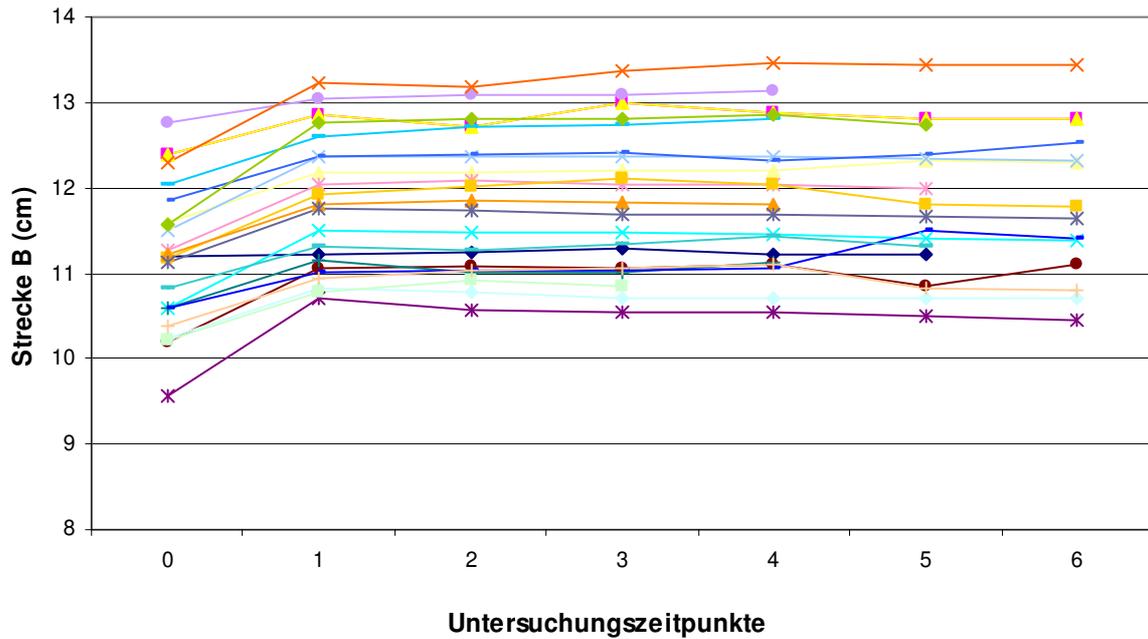


Abb. 4.14: Vermessung der Strecke B vom Gnathion zum Condylon. Zu den Untersuchungszeitpunkten 0 = vor der Operation, 1 = nach der Operation, 2 = nach sechs Wochen, 3 = nach einem Vierteljahr, 4 = nach einem halben Jahr, 5 = nach einem Jahr, 6 = nach zwei Jahren wurden die Daten der vermessenen Strecke B aller Patienten dargestellt.

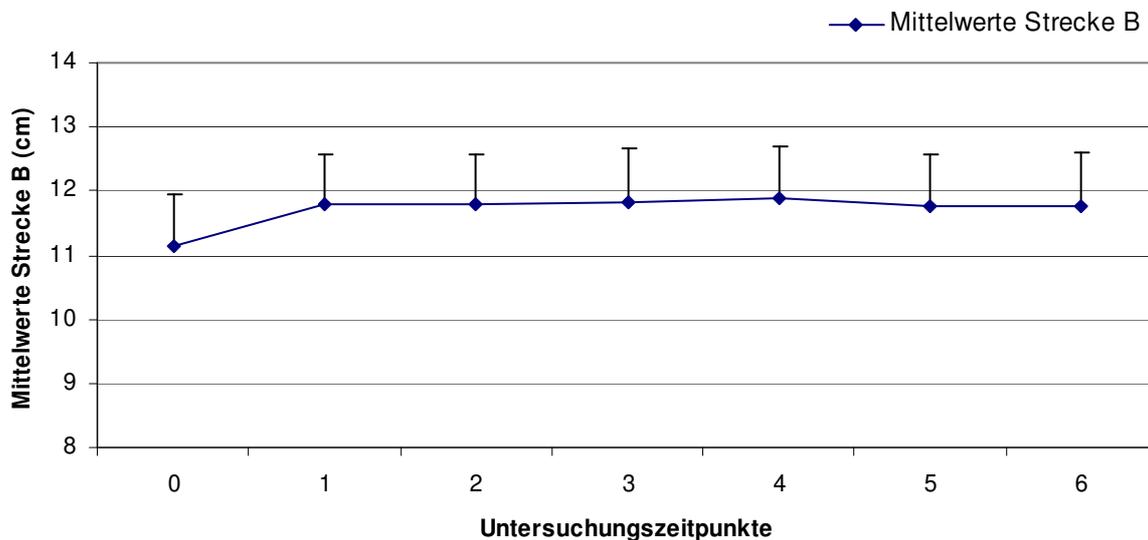


Abb. 4.15: Mittelwerte der Strecke B vom Gnathion zum Condylon. Zu den Untersuchungszeitpunkten 0 = vor der Operation, 1 = nach der Operation, 2 = nach sechs Wochen, 3 = nach einem Vierteljahr, 4 = nach einem halben Jahr, 5 = nach einem Jahr, 6 = nach zwei Jahren wurden die Daten der vermessenen Strecke B aller Patienten gemittelt.

Die Werte für die Strecke C können wie zuvor die Werte der Messstrecke A und B aus den Tabellen der *Abbildungen 4.16* und *4.17* sowie den Grafiken der *Abbildungen 4.18* und *4.19* entnommen werden.

Für die Strecke C zeigt sich ein vollkommen anderer Verlauf als für die Strecken A und B. Es kommt postoperativ zu einer, im Vergleich zu den anderen Strecken, nur geringen Längenzunahme der Strecke C. Diese steigt im weiteren Verlauf moderat an und nimmt nach einem und zwei Jahren deutlich zu. Im Bereich der Strecke C gibt es dementsprechend kein Rezidiv, sondern eine Zunahme der Messstreckenlänge.

Strecke C	Fallzahl n	Mittelwert in cm	Standardabweichung
präoperativ	23	0,88	0,260
postoperativ	23	1,12	0,336
nach 6 Wochen	20	1,12	0,340
nach 3 Monaten	22	1,15	0,352
nach 6 Monaten	22	1,2	0,361
nach 1 Jahr	18	1,23	0,335
nach 2 Jahren	14	1,31	0,410

Abb. 4.16: Mittelwerte für die Messstrecke C zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

Strecke C	Fallzahl n	Mittelwert in cm	Standardabweichung
postoperativ	23	0,24	0,271
nach 6 Wochen	20	0,24	0,283
nach 3 Monaten	22	0,27	0,268
nach 6 Monaten	22	0,32	0,221
nach 1 Jahr	18	0,35	0,214
nach 2 Jahren	14	0,43	0,317

Abb. 4.17: Mittelwerte für die Vorverlagerungsstrecke im Bereich der Messstrecke C zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

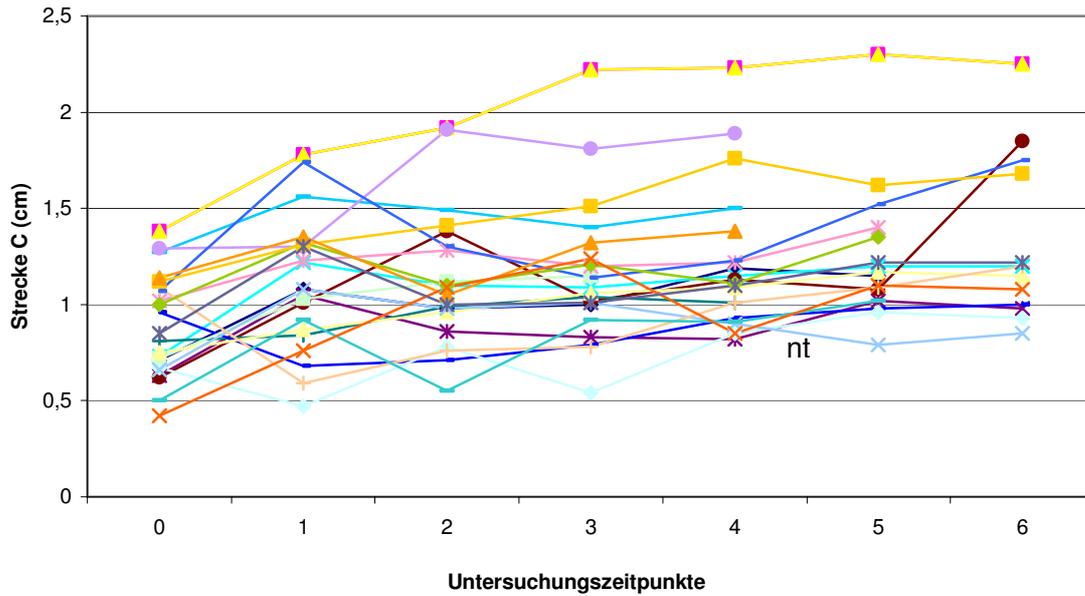


Abb. 4.18: Vermessung der Strecke C, dem vermessenen posterior airway space. Zu den Untersuchungszeitpunkten 0 = vor der Operation, 1 = nach der Operation, 2 = nach sechs Wochen, 3 = nach einem Vierteljahr, 4 = nach einem halben Jahr, 5 = nach einem Jahr, 6 = nach zwei Jahren wurden die Daten des vermessenen posterior airway spaces aller Patienten dargestellt.

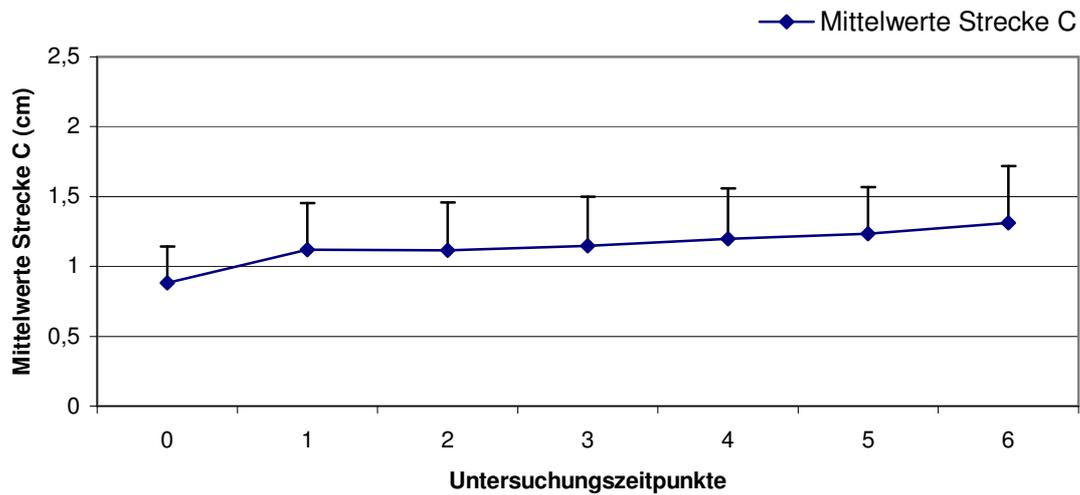


Abb. 4.19: Mittelwerte der Strecke C. Zu den Untersuchungszeitpunkten 0 = vor der Operation, 1 = nach der Operation, 2 = nach sechs Wochen, 3 = nach einem Vierteljahr, 4 = nach einem halben Jahr, 5 = nach einem Jahr, 6 = nach zwei Jahren wurden die Daten der vermessenen Strecke C aller Patienten gemittelt.

Insgesamt kommt es nach einem Jahr zu einem Längenzuwachs von 46 % und zu einem Längenzuwachs von 79 % nach zwei Jahren verglichen mit den postoperativen Werten. Mit einem Längenzuwachs von 4,3 mm nach zwei Jahren ist dieser Längenzuwachs jedoch wesentlich geringer als der im Bereich der Strecken A und B mit 5,6 und 6 mm.

SNB-Winkel	Fallzahl n	Mittelwert in °	Standardabweichung
präoperativ	23	75,9	3,97
postoperativ	23	79,4	3,98
nach 6 Wochen	20	79,5	3,89
nach 3 Monaten	22	80,1	4,21
nach 6 Monaten	22	80,0	4,23
nach 1 Jahr	18	79,3	4,11
nach 2 Jahren	14	79,0	3,97

Abb. 4.20: Mittelwerte für den SNB-Winkel zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

SNB-Winkel	Fallzahl n	Mittelwert in °	Standardabweichung
postoperativ	23	3,5	1,303
nach 6 Wochen	20	3,6	1,580
nach 3 Monaten	22	4,2	1,409
nach 6 Monaten	22	4,1	1,446
nach 1 Jahr	18	3,4	1,301
nach 2 Jahren	14	3,1	1,306

Abb. 4.21: Mittelwerte für die Vorverlagerungsgewinn in ° (Grad) im Bereich des SNB-Winkels zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten im Vergleich zur Ausgangssituation.

Die Mittelwertbetrachtung für den SNB-Winkel, die in den Tabellen der *Abbildungen 4.20* und *4.21* sowie in den Grafiken der *Abbildungen 4.22* und *4.23* dargestellt ist,

zeigt einen ähnlichen Verlauf wie die Mittelwerte für die Strecken A und B. Post operationem kommt es zu einer Zunahme des SNB-Winkels um $3,5^\circ$ auf im Mittel $79,4^\circ$. Im weiteren Beobachtungszeitraum nimmt der SNB-Winkel wie die Strecken A und B bis zur Halbjahresuntersuchung leicht zu. Nach einem halben Jahr kommt es zu einem leichten Rückgang des SNB-Winkels auf im Schnitt $79,3^\circ$. Das entspricht einem Rezidiv von 3 %. Nach zwei Jahren zeigt sich nach einem Rückgang des SNB-Winkels auf 79° mit 11 % das ausgeprägteste Rezidiv aller Beobachtungswerte.

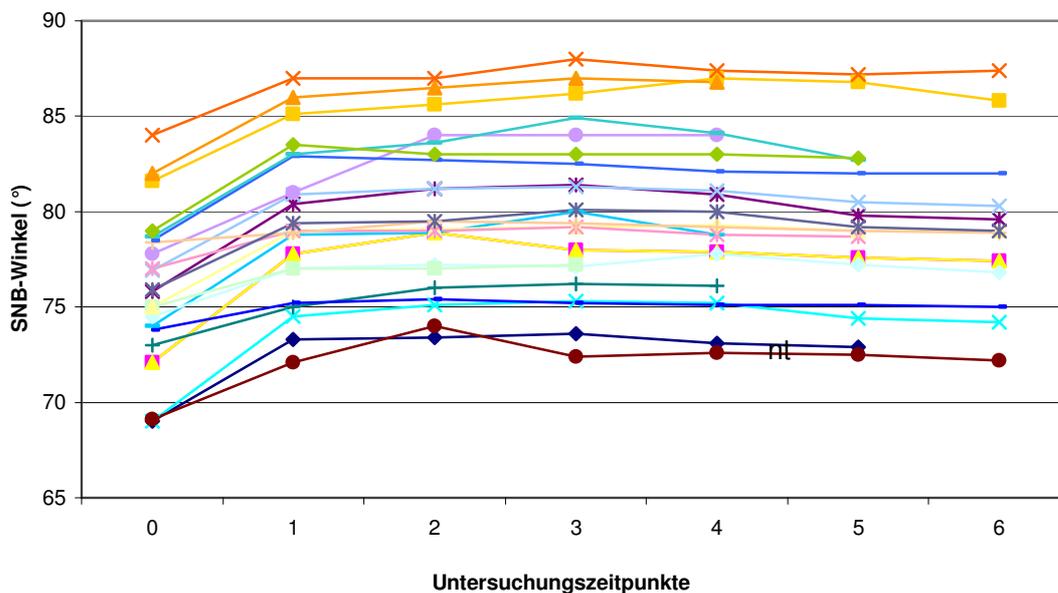


Abb. 4.22: Vermessung des SNB Winkels. Zu den Untersuchungszeitpunkten 0 = vor der Operation, 1 = nach der Operation, 2 = nach sechs Wochen, 3 = nach einem Vierteljahr, 4 = nach einem halben Jahr, 5 = nach einem Jahr, 6 = nach zwei Jahren wurden die Daten des vermessenen Winkel aller Patienten dargestellt.

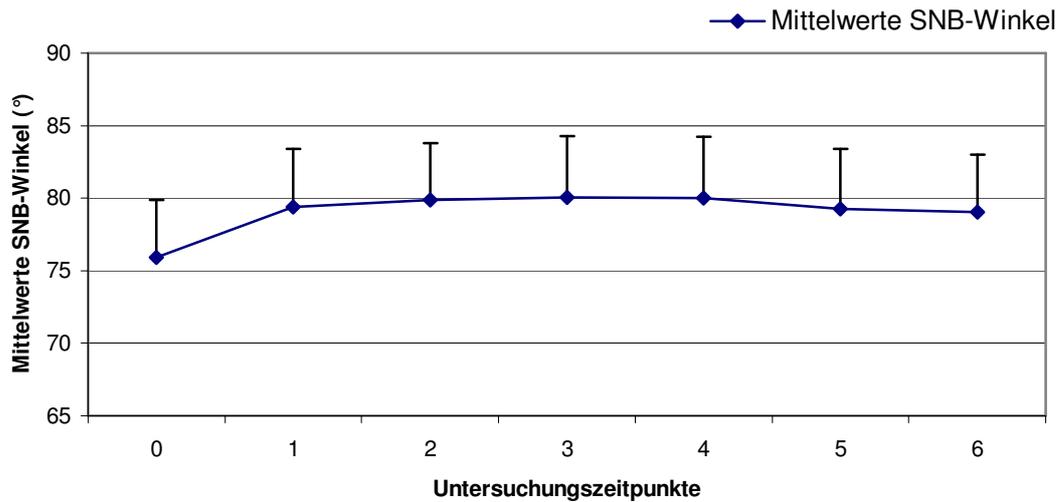


Abb. 4.23: Mittelwerte des SNB Winkels. Zu den Untersuchungszeitpunkten 0 = vor der Operation, 1 = nach der Operation, 2 = nach sechs Wochen, 3 = nach einem Vierteljahr, 4 = nach einem halben Jahr, 5 = nach einem Jahr, 6 = nach zwei Jahren wurden die Daten der vermessenen Winkel aller Patienten gemittelt.

4.6 Mittelwertvergleiche mit t-Test

Bei allen Messstrecken und dem SNB-Winkel wurde ein Vergleich der Mittelwerte vor und nach der Operation vorgenommen. Die mittleren Differenzen und die p-Werte des t-Tests können aus den Tabellen der *Abbildungen 4.24-4.27* entnommen werden. Die abnehmende Fallzahl nach einem und zwei Jahren ist mit einer nicht kompletten Nachuntersuchungszeit bei einem Teil der Patienten zu erklären.

4.6.1 Mittelwertvergleich der Messstrecke A

Der Mittelwert Vergleich mittels t-Test im Bereich der Messstrecke A zeigt mit $p = 0,006$ eine signifikante Verlängerung der mittleren Differenz von der Ausgangssituation vor der Operation zur postoperativen Situation. Die mittlere Differenz beträgt nach der Operation 0,59 cm (*Abbildung 4.24*).

Strecke A	Fallzahl n	Mittlere Differenz in cm	p-Wert
prä OP/post OP	23	0,59	0,006
prä OP/ 1 Jahr	18	0,55	0,033
prä OP/ 2 Jahre	14	0,56	0,059
post OP/ 1 Jahr	18	0,03	0,901
post OP/ 2 Jahre	14	0,03	0,924

Abb. 4.24: Ergebnisse des t-Tests für die Strecke A. Verglichen wurden die Werte vor Operation (prä OP), nach Operation (post OP), ein Jahr nach Operation und zwei Jahre nach Operation.

Im Verlauf zeigt sich nach einem Jahr ebenfalls eine signifikante Verlängerung der mittleren Differenz von 0,55 cm im Vergleich zum Ausgangswert. Zwei Jahre nach der Operation liegt die mittlere Differenz zur Ausgangssituation mit 0,56 cm nahe zu auf dem gleichen Niveau wie ein Jahr nach der Operation. Mit einem p-Wert von 0,059 ist dieser Wert mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5,9 % bei einem Signifikanzniveau von 5 % nicht signifikant (*Abbildung 4.24*). Die fehlende Signifikanz ist in diesem Fall auf die mit 14 Werten geringere Beobachtungsgruppe zurückzuführen.

Ein Vergleich des postoperativen Mittelwertes mit den mittleren Messergebnissen der Strecke A nach einem Jahr zeigt mit einer mittleren Differenz von 0,03 cm keinen signifikanten Unterschied im t-Test. Der p-Wert beträgt hier 0,901.

Auch der Vergleich des postoperativen Mittelwertes mit dem Mittelwert nach zwei Jahren zeigt bei einer mittleren Differenz von ebenfalls 0,03 cm und einem p-Wert von 0,924 keinen signifikanten Unterschied (*Abbildung 4.24*). Statistisch liegt dementsprechend kein relevantes Rezidiv vor.

4.6.2 Mittelwertvergleich der Messstrecke B

Der Mittelwertvergleich im Bereich der Messstrecke B zeigt ein ähnliches Ergebnis wie der Mittelwertvergleich im Bereich der Strecke A. Auch hier wurde der t-Test nach Student angewandt.

Strecke B	Fallzahl n	Mittlere Differenz in cm	p-Wert
prä OP/ post OP	23	0,65	0,008
prä OP/ 1 Jahr	18	0,67	0,014
prä OP/ 2 Jahre	14	0,70	0,038
post OP/ 1 Jahr	18	0,02	0,951
post OP/ 2 Jahre	14	0,004	0,991

Abb. 4.25: Ergebnisse des t-Tests für die Strecke B. Verglichen wurden die Werte vor Operation (prä OP), nach Operation (post OP), ein Jahr nach Operation und zwei Jahre nach Operation.

Ein Vergleich des präoperativen Wertes mit dem postoperativen Wert zeigt eine mittlere Vorverlagerung von 0,65 cm. Mit einem p-Wert von 0,008 zeigt sich eine signifikante Verlängerung der Strecke B nach der Operation (*Abbildung 4.25*).

Der Vergleich des präoperativen Mittelwertes mit den Werten nach einem und zwei Jahren zeigt mit einer mittleren Differenz von 0,67, beziehungsweise 0,70 cm jeweils eine signifikante Veränderung. Die p-Werte betragen 0,014 und 0,038 (*Abbildung 4.25*).

Der Vergleich des postoperativen Mittelwertes mit den Werten nach einem und zwei Jahren zeigt eine mittlere Differenz von 0,02 cm nach einem Jahr und eine minimale mittlere Differenz von 0,004 cm nach zwei Jahren. In beiden Fällen besteht im Vergleich zum postoperativen Wert mit p-Werten von 0,951 und 0,991 kein signifikanter Unterschied (*Abbildung 4.25*). Es ist also sowohl nach einem als auch nach zwei Jahren kein statistisch relevantes Rezidiv aufgetreten.

4.6.3 Mittelwertvergleich der Messstrecke C

Der Vergleich des t-Testes für die Strecke C zwischen den Zeitpunkten prä- und post operationem zeigt ebenfalls eine signifikante Verlängerung von im Mittel 0,24 cm der mittleren Differenz. Der p-Wert beträgt 0,011 (*Abbildung 4.26*).

Strecke C	Fallzahl n	Mittlere Differenz in cm	p-Wert
prä OP/ post OP	23	0,24	0,011
prä OP/ 1 Jahr	18	0,4	<0,001
prä OP/ 2 Jahre	14	0,39	0,004
post OP/ 1 Jahr	18	0,14	0,225
post OP/ 2 Jahre	14	0,23	0,140

Abb. 4.26: Ergebnisse des t-Tests für die Strecke C. Verglichen wurden die Werte vor Operation (prä OP), nach Operation (post OP), ein Jahr nach Operation und zwei Jahre nach Operation.

Auch der Vergleich der Werte nach einem und zwei Jahren mit dem Ausgangswert zeigt eine signifikante Zunahme des posterior airway space. Die mittlere Differenz beträgt nach einem Jahr 0,4 cm und nach zwei Jahren 0,39 cm. Der p-Wert beträgt <0,001 und 0,004 (*Abbildung 4.26*). Die mittlere Differenz nimmt also im längeren postoperativen Beobachtungszeitraum noch zu, im Gegensatz zu den Messstrecken A und B.

Der Mittelwertvergleich des postoperativen Wertes mit den Werten nach einem und zwei Jahren zeigen mit einer mittleren Differenz von 0,14 cm und 0,23 cm relativ große Werte im Vergleich zu den Strecken A und B, trotzdem ergibt sich keine signifikante Abweichung vom postoperativen Mittelwert. Die p-Werte liegen jedoch im Vergleich zu den p-Werten der Strecken A und B mit 0,225 und 0,14 wesentlich niedriger (*Abbildung 4.26*).

4.6.4 Mittelwertvergleich des SNB-Winkels

Die Mittelwerte des SNB-Winkels wurden ebenfalls auf statistische Abweichungen zwischen den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten mit Hilfe des t-Tests nach Student untersucht.

SNB-Winkel	Fallzahl n	Mittlere Differenz in ° (Grad)	p-Wert
prä OP/ post OP	23	3,49	0,005
prä OP/ 1 Jahr	18	3,48	0,016
prä OP/ 2 Jahre	14	3,31	0,044
post OP/ 1 Jahr	18	0,08	0,951
post OP/ 2 Jahre	14	0,19	0,901

Abb. 4.27: Ergebnisse des t-Tests für den SNB-Winkel. Verglichen wurden die Werte vor Operation (prä OP), nach Operation (post OP), ein Jahr nach Operation und zwei Jahre nach Operation.

Wie bei allen Messstrecken zuvor, zeigt sich postoperativ, im Vergleich zum Ausgangswert, eine signifikante Vergrößerung des SNB-Winkels. Die mittlere Differenz beträgt $3,5^\circ$ und der Unterschied ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,5 % signifikant (*Abbildung 4.27*).

Auch der Vergleich der Mittelwerte nach einem und zwei Jahren mit der Ausgangssituation zeigt mit p-Werten von 0,016 und 0,044 einen signifikante Abweichung. Die mittlere Differenz beträgt hier $3,48^\circ$ nach einem und $3,31^\circ$ nach zwei Jahren im Vergleich zur Situation vor der Operation (*Abbildung 4.27*).

Die mittlere Differenz zwischen dem postoperativen Wert und den Werten nach einem und zwei Jahren beträgt nach einem Jahr $0,08^\circ$ und nach zwei Jahren $0,19^\circ$. Mit p-Werten von 0,951 und 0,901 besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten (*Abbildung 4.27*). Auch im Bereich des SNB-Winkels kommt es also zu keinem statistisch relevanten Rezidiv im Laufe der Nachbeobachtungszeit.

5 Diskussion

Nach Dysgnathieoperationen mit langstreckigen Unterkiefervorverlagerungen wurde häufig das Auftreten eines Rezidivs beobachtet. In vielen verschiedenen Arbeiten konnte bisher gezeigt werden, dass das Ausmaß des aufgetretenen Rezidivs sowohl von der Vorverlagerungsstrecke als auch von der Osteosynthese der Segmente abhängig ist (Kierl 1991, Kirkpatrick 1987, Michiwaki 1990, Mommaerts 1991, Perko 1981, Perrot 1994, Will 1989).

Jedoch konnte in nur einzelnen Studien gezeigt werden, warum dieses Rezidiv auftritt. Bei der Entstehung der Rezidive spielt nach Carlson die suprahyoidale Muskulatur eine entscheidende Rolle (Carlson 1987). Die suprahyoidale Muskulatur zieht den vorverlagerten Unterkiefer mit einer Kraft von ungefähr 1400 g wieder in seine ursprüngliche Position zurück. Durch Stripping des Musculus mylohyoideus, das Ablösen der suprahyoidalen Muskulatur, ist eine Reduktion dieser Kraft auf 790 g möglich (Ellis 1994).

Es konnte gezeigt werden, dass diese Kräfte nicht nur ein Rezidiv im Bereich der Osteotomiestellen verursachen können, sondern auch Schäden am Bandapparat des Kiefergelenkes sowie des Kondylus hervorrufen können (Arnett 1992). Durch das Rezidiv des Unterkiefers in Richtung der Ausgangssituation kommt es in einigen Fällen zur Bildung einer okklusalen Fehlfunktion, welche indirekt ebenfalls zu einer Schädigung des Gelenkes führen kann.

Die Untersuchung soll zeigen, dass durch die Injektion von Botulinumtoxin in die suprahyoidale Muskulatur das skelettale Rezidiv vermindert werden kann. Durch geringeren Druck auf das Kiefergelenk wird eine Kompression im Gelenk verhindert, die eine dorsale Stellung des Kondylus zur Folge hat und so ein Teil des Rezidivs ausmacht. Dies legt eine protektive Wirkung des Botulinumtoxins auf die Kiefergelenke nahe. Des Weiteren kommt es zu einer Reduktion der Kräfte, die auf die Osteosynthese wirken.

5.1 Auswahl der relevanten Messstrecken

Da unterschiedliche, kieferorthopädische Behandlungskonzepte und Qualitäten eine dentale Vergleichbarkeit erschweren, konnte die Bestimmung nur an Hand der postoperativen FRS-Bilder vorgenommen werden. Als Messstrecken wurde die Strecke A für die Beobachtung des Rezidivverhaltens im Bereich des Unterkieferkörpers gewählt (*Abbildung 3.8*).

Strecke B zeigt das Rezidiv im Bereich der gesamten Unterkieferspange vom Gelenkköpfchen bis zur Kinnspitze (*Abbildung 3.9*). Diese Strecke unterliegt jedoch im Vergleich zu den anderen Messstrecken einer relativ hohen Messungenauigkeit mit einem Methoden Fehler von 0,25 cm. Diese Messungenauigkeit liegt in der schlechten Abbildung der Kieferköpfchen, die auf dem FRS-Bild im Bereich der Schädelbasis liegen, begründet.

Um die Lage des Unterkiefers zur Schädelbasis zu untersuchen, wurde der SNB-Winkel gemessen, der auch in verschiedenen anderen Studien verwendet wurde (Perrot 1994).

Eine Korrelation der Ausgangswerte untereinander zeigt ein zu erwartendes Ergebnis. So weisen die Strecken A und B eine hohe signifikante Korrelation auf. Ein langer Unterkieferkörper lässt demnach auch einen großen Unterkiefer in der Gesamtheit erwarten. Eine Korrelation der Strecken A und B mit dem SNB-Winkel zeigt dagegen keinen Zusammenhang, da der SNB-Wert ein Winkel ist, der unabhängig von der Größe des Patienten ist und der auch keiner Vergrößerung im Röntgenbild unterliegt.

Zusätzlich zu den Strecken und dem Winkel, die zur Feststellung des Rezidivs betrachtet wurden, erfolgte die Vermessung des posterior airway space, der Strecke C. Diese Betrachtung wurde zusätzlich vorgenommen, um den Einfluss des Botulinumtoxins auf die oberen Luftwege zu untersuchen.

Eine Korrelation des posterior airway space mit den beiden anderen Strecken zeigt keinen signifikanten Zusammenhang. Die Korrelation mit dem SNB-Winkel zeigt dagegen eine sehr hohe Korrelation. Dies zeigt, dass die Lage des Unterkiefers zur Schädelbasis eine entscheidene Rolle für die Architektur der oberen Luftwege spielt.

5.2 Verminderung des Rezidivs durch Variationen in der Fixation der Segmente

Um Rezidive zu unterbinden oder zumindest zu minimieren, wurden in verschiedenen Studien die Art und Weise der Segmentfixierung nach sagittaler Unterkieferspaltung verändert.

Es wurden verschiedene Fixationsmethoden verglichen. Es zeigte sich, dass das Rezidiv gemessen zum Pogonion Punkt durch eine Zugschraubenosteosynthese auf 11 % reduziert werden konnte, während das Ausmaß des Rezidivs bei der Drahtosteosynthese mit 45 % signifikant größer war (Mommaerts 1991). Allerdings gibt es auch Studien, die keinen Unterschied in dem Ausmaß des Rezidivs zwischen der Drahtosteosynthese und der Zugschraubenosteosynthese fanden. In beiden Gruppen betrug der prozentuale Anteil des Rezidivs 15 % (Watzke 1990). Allerdings sind die Nachteile der Zugschraubenosteosynthese in Bezug auf die Gelenke erheblich, während die Drahtosteosynthese wesentlich gelenkschonender ist.

In weiteren Studien erfolgte ein Vergleich von rigide fixierten Segmenten mit semi-rigide fixierten Segmenten. Beide Methoden wiesen ihre Vorteile aber auch Nachteile auf.

Bei der rigiden Fixation der Segmente nach Unterkiefervorverlagerung konnte das Ausmaß des Rezidivs minimiert werden (Kierl 1990). Es wurde jedoch eine hohe Korrelation zwischen der Vorverlagerungstrecke, dem Ausmaß des Rezidives sowie der Dauer des Rezidivs festgestellt (Will 1989, Kierl 1990). Ab einer Vorverlagerungstrecke von 10 cm wird empfohlen die Segmente vermehrt rigide zu fixieren sowie für einen längeren Zeitraum eine mandibulo-maxilläre Fixation der Kiefer vorzunehmen (Will 1989). Die rigide Fixation nach Unterkiefervorverlagerung ist eine sehr zuverlässige und stabile Methode (Kirkpatrick 1987). Allerdings ist bei dieser Methode eine Positionierung der Kiefergelenke in ihrer physiologischen Stellung sehr schwierig und nur bedingt möglich.

Bei der semi-rigiden Fixationsmethode wurde gezeigt, dass diese Fixationsmethode zu einer gewissen Selbsteinstellung der Kondylen und somit zu einer wesentlich schonenderen Einstellung der Kiefergelenke führt. Die semi-rigide Fixation mit Stellschraubenosteosynthese (Turvey 1986) ist neben Plattenosteosynthese (Luhr 1989) das gängigste Verfahren zur Fixation der Unterkiefersegmente und wird als gute Kompromisslösung zwischen Rigidität und Flexibilität der Fixation angesehen.

Allerdings beschreiben manche Autoren bei der semi-rigide Fixation ein größeres Ausmaß an skelettalem Rezidiv (Will 1989).

Zusammenfassend lässt sich aus den verschiedenen Operationsmethoden sowie den Variationen der Fixation schließen, dass durch den Einsatz von Botulinumtoxin das Gelenk geschont und das Rezidiv deutlich reduziert werden kann.

5.3 Verminderung des Rezidivs durch Variationen in der Operationsmethode

Eine weitere Studie versucht nicht die Art der Fixation sowie die anschließende Mobilisation, sondern die Osteotomiemethode zu variieren. So wurde an Stelle der beidseitigen, retromolaren, sagittalen Spaltung eine subapikale Totalosteotomie durchgeführt (Pangrazio-Kulbersh 2001). In diese Studie wurden Patienten mit Klasse II Malokklusion eingeschlossen. Zwischen beiden Operationsmethoden wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden, so dass beide Methoden in Bezug auf die Korrektur der Malokklusion gleich stabil sind (Pangrazio-Kulbersh 2001).

5.4 Verminderung des Rezidivs durch Variationen des Mobilisierungszeitpunktes

Perrot zeigte, dass nicht nur die Art der Fixation mit Schrauben oder Draht das Ausmaß des Rezidivs beeinflusst, sondern auch der Zeitpunkt der postoperativen Mobilisation einen erheblichen Einfluss auf die Rezidivrate ausübt. So wurde, gemessen am SNB Winkel der Patienten gezeigt, dass eine Osteosynthese mit Stellschrauben und anschließender mandibulo-maxillärer Fixation nach vierzehn Tagen die Rezidivrate auf 10 % reduzieren konnte, während die Rezidivrate nach Osteosynthese mit Stellschrauben und sofortiger postoperativer Mobilisation des Unterkiefers 16,2 % betrug. Eine noch ausgeprägtere Rezidivrate zeigte sich nach Drahtosteosynthese trotz späterer Mobilisation des Unterkiefers sechs Wochen nach Operation (Perrot 1994).

Der zeitliche Faktor der Mobilisation des Unterkiefers spielt neben der gewählten Operationsmethode also eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Rezidivs.

Obwohl ein Teil des Rezidivs auch erst nach sechs Monaten auftreten kann (Thomas 1986), entsteht der Hauptteil der Rezidive in der frühen postoperativen Phase und zwischen sechs Wochen und bis zu einem halben Jahr nach dem operativen Eingriff (Ellis 1988, Komori 1991, Olsson 1992, Pepersack 1978, Van Sickels 1986, Will 1984). Reitzik zeigte, dass die Heilung des Knochens erst nach vierundzwanzig Wochen komplett abgeschlossen ist (Reitzik 1982). Das gesamte Ausmaß des Rezidivs kann demnach erst nach einer Gesamtbehandlungszeit von zwei Jahren beurteilt werden (Carlsson 1987). Aus diesem Grund wurden alle Patienten nicht nur nach einem, sondern auch nochmals nach zwei Jahren zur Kontrolle einbestellt. Anhand der erstellten Fernröntgenseitenbilder wurde zum Abschluss das Ausmaß des Rezidivs nach einem und zwei Jahren bestimmt. Allerdings sollte immer in Betracht gezogen werden, dass eine längere Immobilisation des Gelenkes zu Schäden und bedingt durch eine Kapselschrumpfung zu dauerhafter Bewegungseinschränkung führen kann.

5.5 Auswahl der Osteosynthesemethode und des Mobilisationszeitpunktes

In der eigenen Studie wurde aufgrund der existierenden Daten und der Erfahrungen in der Vergangenheit die Stellschraubenosteosynthese angewendet. Die Abhängigkeit des Rezidivs vom gewählten Mobilisationszeitpunkt stimmte allerdings mit anderen Studienergebnissen nicht überein. Im eigenen Patientenkollektiv zeigte sich auch bei sofortiger Mobilisation keine klinisch relevante Zunahme des Rezidives. Diese Ergebnisse sind jedoch Produkt der klinischen Erfahrung und noch nicht mit einer statistischen Auswertung unterlegt.

Da die sofortige Mobilisation des Unterkiefers nach Schraubenosteosynthese, wenn überhaupt nur einen kleinen Nachteil in Bezug auf die Rezidivquote zeigt und auf der anderen Seite die sofortige Mobilisation des Unterkiefers den Vorteil der sofortigen Bewegungsmöglichkeit der Kiefergelenke bietet, die einer Kapselschrumpfung vorbeugt, erfolgte bei allen Patienten eine sofortige Mobilisation. Zudem stellt eine sofortige Mobilisation des Unterkiefers einen deutlichen, postoperativen Komfortgewinn für den Patienten dar.

5.6 Verminderung des Rezidivs durch kieferorthopädische Vorbehandlung

Die durchgeführten Studien zeigen, dass es sehr wichtig ist, während der Planung auf eine korrekte Einstellung der Frontzahnachsen zu den Kieferbasen zu achten. Zusätzlich muss in den Gesamtbehandlungsplan auch das zu erwartende Rezidiv miteinbezogen werden, um ein gutes Gesamtergebnis zu erhalten (Lindorf 1986). Leider kann das Ausmaß des Rezidivs im Vorfeld der Operation nicht immer genau bestimmt werden. Dieser Sachverhalt zeigt, dass die Planung sehr schwierig ist und das Ergebnis zum Teil ungenau sein kann.

Zur Vermeidung von postoperativen Rezidiven wurde in einer Studie vor Behandlungsbeginn eine Okklusionanalyse durchgeführt. Durch Vorbereitung der Zahnbögen auf die postoperativ angestrebte Okklusion konnte eine optimale Okklusion mit fester Verzahnung eingestellt werden und das Rezidiv signifikant reduziert werden (Höltje 1976).

5.7 Muskelzug als Ursache des Rezidivs

Aufgrund von durchgeführten Studien wird davon ausgegangen, dass die Entstehung des Rezidivs zum einen durch den starken Muskelzug der suprahyoidalen Muskulatur und zum anderen durch den Zug der sonstigen perioralen und perimandibulären Weichgewebe zustande kommt. Hierbei ist davon auszugehen, dass eine weite Vorverlagerung auch ein großes Rezidiv zur Folge hat.

Speziell das Ausmaß des Spätrezidivs korreliert sehr eng mit der Vorverlagerungsstrecke (Kierl 1990).

Zur Prävention des Rezidives wurde von Steinhäuser eine Myotomie der suprahyoidalen Muskulatur bei Patienten mit einer Vorverlagerungsstrecke von mehr als 8 mm vorgeschlagen (Steinhäuser 1973), da die suprahyoidale Muskulatur während der Unterkiefervorverlagerung um etwa 66 % der gesamten Vorverlagerungsstrecke verlängert und gedehnt wird (Carlson 1987). Aus diesem Grund ist verständlich, dass der stark gedehnte Muskel versucht durch starke Kontraktion wieder seine ursprüngliche Länge zurück zu erlangen.

Durch diese starke Verlängerung und den Zug der auf die Muskulatur einwirkt, treten Veränderungen nicht nur im Bereich der Anheftung des Muskels an den Sehnen,

sondern auch Veränderungen im Bereich der Anheftung des Muskels an den Knochen auf. Veränderungen am Muskel selber, gezeigt am histologische Präparat des Muskel digastricus, konnten nicht beobachtet werden. Die Myotomie führte dagegen zu einer irreversiblen Veränderung der Mundbodenarchitektur und zu Narbenbildung mit konsekutiver Narbenkontraktion, die wiederum zu einer erneuten Rezidivtendenz führt (Ellis 1999).

Um die Hypothese zu stützen, dass hauptsächlich die stark gedehnte Muskulatur ursächlich für einen Großteil der Rezidive ist, wurde eine Studie mit Affen durchgeführt, bei denen im Vergleich zur Kontrollgruppe die suprahyoidale Muskulatur vor Unterkiefervorverlagerung myotomiert wurde. Es konnte beobachtet werden, dass die Affen ohne erfolgte präoperative Myotomie eine Rezidivrate von 13 % aufzeigten, während in der Gruppe mit Myotomie kein Rezidiv zu beobachten war (Carlsson 1987).

Zur weiteren Unterstützung der Hypothese wurde intraoperativ gemessen, wie stark die passive Kraft ist, mit der die suprahyoidale Muskulatur sowie die Kaumuskulatur versuchen sich wieder zu verkürzen und ihre Ausgangslänge zurück zu erlangen (Ellis 1994). Ohne vorhergehende Myotomie der suprahyoidalen Muskulatur betragen die Kräfte der Muskulatur 1400 g. Im Vergleich dazu beträgt die Kraft nach einer Myotomie der Muskulatur 790 g (Ellis 1994).

Allerdings sind nicht nur die passiven Kräfte der Muskulatur eines Patienten in Narkose zu beachten, sondern auch die auftretenden Kräfte während des Wachzustandes des Patienten, denn bei einem wachen Patienten ist die Aktivität der Muskulatur wesentlich größer als in Narkose.

5.8 Botulinumtoxin zur Ruhigstellung der suprahyoidalen Muskulatur

Aufgrund der vorliegenden Daten aus den durchgeführten Studien und der trotz der vielen Variationen unbefriedigenden Rezidivraten nach weitstreckigen Unterkiefervorverlagerung wurde die Applikation von Botulinumtoxin in Erwägung gezogen. Die Methode wurde von H. E. Umstadt 1996 entwickelt und eine Pilotstudie durchgeführt. Botulinumtoxin A hemmt nach lokaler Applikation die muskuläre Aktivität und somit die entscheidenden Rezidivkräfte der elongierten Muskulatur.

Bei Betrachtung der ausgewerteten Ergebnisse der in die Studie einbezogenen Patienten im Vergleich zu existierenden, anderen Studienergebnissen von Perrot (1994), der im Vergleich mit anderen Studien die geringsten Rezidivquoten aufweist, zeigt sich um so mehr, dass das angewendete Botulinumtoxin die Rezidivquote bei sofortiger Mobilisation stark vermindert. Zu beachten ist, dass die Ergebnisse von Perrot bei durchschnittlichen Vorverlagerungsstrecken beobachtet wurden, während in der vorliegenden Studie ausschließlich weitstreckige Vorverlagerungen betrachtet wurden.

Mit Ausschluss des dorsalen Muskelzuges durch Botulinumtoxin konnte das Rezidiv deutlich gesenkt werden. So zeigt sich bei Untersuchung der Strecke A nach einem Jahr ein Rezidiv von 7 % und nach zwei Jahren ein Rezidiv von 5 %, wenn man die Mittelwerte aller Patienten betrachtet. Dies entspricht einer Reduktion des Rezidivs um gut die Hälfte verglichen mit Perrot, der nach sofortiger Mobilisation eine Rezidivquote von 16 % und mit Immobilisation eine Rezidivquote von 10 % beobachtet (Perrot 1994).

Ähnliche Werte erhält man nach Betrachtung der Strecke B. Hier zeigen sich Rezidive von 6 % nach einem Jahr und 8 % nach zwei Jahren. Beachtet werden muss jedoch, dass die Mittelwerte vor der Operation die Mittelwerte aller Patienten sind, also auch jener Patienten, bei denen die Zweijahresuntersuchung nicht durchgeführt wurden. Betrachtet man die Werte für die mittlere Differenz in *Abbildung 4.25* fällt auf, dass bei Betrachtung der 14 Patienten, die alle Untersuchungen vollständig abgeschlossen haben die mittlere Differenz zwischen postoperativem Wert und Ein-Jahres-Wert nur 0,2 mm und nach zwei Jahren 0,04 mm betragen. Das Rezidiv liegt demnach deutlich unter 6 %.

Noch extremer wirkt sich dieses statistische Phänomen im Bereich des SNB-Winkels aus, der nach einem Jahr unter Berücksichtigung aller Mittelwerte ein Rezidiv von 3 % aufweist, welches nach zwei Jahren auf 11 % ansteigt. Dies würde eine Rezidivquote von Perrot mit Fixation entsprechen (Perrot 1994). Unter Berücksichtigung aller Patienten liegt die mittlere Differenz bei 0,4°. Betrachtet man nur die 14 Patienten, die postoperativen Untersuchungen durchlaufen haben, so stellt man hier eine mittlere Differenz von nur 0,2° fest, was einem Rezidiv von 5 % entspricht.

Bei allen Strecken und Winkeln besteht nach Operation eine signifikante Abweichung von den Werten vor der Operation. Diese signifikante Änderung der Messstrecken im

Vergleich zur Ausgangssituation besteht auch noch ein und zwei Jahre postoperativ. Lediglich der Zwei-Jahres-Wert der Strecke A zeigt bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5,9 % und einem Signifikanzniveau von 5 % gerade keine signifikante Abweichung. Dies ist mitunter auf die geringe Patientenzahl von 14 Probanden zurückzuführen.

Ein Vergleich der Mittelwerte nach Operation mit den Werten nach einem und zwei Jahren zeigt hingegen keine signifikante Änderung der Werte und somit kein statistisch relevantes Rezidiv im Bereich dieser Strecken.

5.9 Anwendungen von Botulinumtoxin

In den letzten Jahren gab es ein großes Interesse Botulinumtoxin für ein breites Spektrum von Muskel-basierten Fehlfunktionen zu nutzen. Die Injektion des Toxins wurde zur Kontrolle von Gang Beschwerden, bei Achalasia, Anismus, Stottern sowie spastischer Blase angewendet. Nicht nur Migränekopfschmerzen sowie chronische Schmerzen sondern auch unkoordinierte Muskelkontraktionen wie oromandibuläre Dystonien und Masseter- sowie Temporalis-Hypertrophien wurden mit Botulinumtoxin behandelt (Jankovic 1997, Silberstein 2000). Botulinumtoxin Typ A (BTX-A) wurde das Mittel der Wahl zur Behandlung von Blepharospasmus (NIH 1991). Über Jahre wurde der Gebrauch von BTX-A zur Behandlung von Muskelschmerzen wie Torticollis und mit Schmerzen assoziierte Muskelskelett Hyperaktivität (Moore 1991, Raj 1997) dokumentiert. Aber nicht nur die Schmerzen, sondern auch die Muskelaktivität wurde signifikant reduziert (Raj 1997, Childers 1998). Bei Patienten mit myofazialen Schmerzen konnte der Schmerz signifikant reduziert werden (Acquadro 1994). Ebenso profitierten Patienten mit myogenen, orofazialen Schmerzen von der Applikation des Toxins (Freund 1998, 1999, 2000).

Botulinumtoxin A ermöglicht eine zwar zeitlich begrenzte, jedoch nebenwirkungsarme Möglichkeit zur Korrektur muskulärer Aktivitäten und deren Folgen. Zur Behandlung von hyperaktiver Muskulatur, fehlgesteuerter Muskulatur oder Muskulatur, deren Ansatz oder Ursprung durch operative Maßnahmen verändert wird, stehen Verfahren zur Verfügung, die chirurgische Maßnahmen unterstützen und unter Umständen sogar ersetzen können.

Durch partielle oder auch totale Chemodenervierung von bestimmten Muskeln können gestörte muskuläre Gleichgewichte wieder harmonisiert werden oder gezielt muskuläre Gleichgewichte verlassen werden, um bestimmte unterstützenden Effekte nach chirurgischen Maßnahmen zu erreichen (Umstadt 2002).

Eine Zulassung von Botulinumtoxin für diesen Anwendungsbereich scheint jedoch auf Grund des relativ geringen Patientenaufkommens wirtschaftlich gesehen nicht möglich, so dass hier lediglich ein „Off-Label-Use“ möglich sein wird.

5.10 Präoperative Injektion von Botulinumtoxin

Um das Botulinumtoxin, das stärkste bekannte Gift, in möglichst geringer Dosis und möglichst gezielt und kontrolliert anzuwenden, wurde zur Injektion ein EMG-Gerät verwendet, das eine sehr gezielte und kontrollierte Applikation des Botulinumtoxins ermöglicht. Die EMG-gesteuerte Injektion wurde bilateral durchgeführt. Durch die Injektion wurden beidseits die beiden Musculi geniohyoidei und die Musculi digastrici in ihrer Aktivität reduziert.

Anhand der EMG Ableitung konnte die korrekte Injektion von Botulinumtoxin kontrolliert werden. Bei der Durchführung des EMGs wird die elektrische Aktivität im ruhenden Muskel, die Spontan-Aktivität, und bei unterschiedlich stark willkürlich kontrahiertem Muskel, die Muskel-Aktionspotentiale, abgeleitet und gemessen. Die Ableitungen der Muskel-Aktionspotentiale werden als Spikes dargestellt. Um die korrekte Lage der Kanüle zu finden wurde der Unterkiefer vom Behandler nach vorne gezogen und der Patient aufgefordert den Unterkiefer aktiv zurück zu ziehen. Bei dem Versuch der Retralbewegung des Unterkiefers wird die suprahyoidale Muskulatur, in die die Injektion erfolgen soll, aktiviert und das EMG-Gerät zeigt vermehrte Spikes. Diese Spikes wurden aufgezeichnet und gespeichert.

Durch die gezielte elektro-myographisch (EMG)-gesteuerte Injektion von Botulinumtoxin in die suprahyoidale Muskulatur konnte der nach dorsal gerichtete Muskelzug temporär reduziert werden und somit in das veränderte muskuläre Gleichgewicht eingegriffen werden. Eine in vorherigen Studien durchgeführte Myotomie zur Reduktion der Rezidivrate bei Vorverlagerungsstrecken über 7,5 cm musste somit nicht mehr durchgeführt werden, da diese Methode mit ausgeprägten Nebenwirkungen behaftet ist. So führt die Myotomie zu Hämatombildung,

Vernarbung, höherer Invasivität mit postoperativer Morbidität und dauerhaft gestörter Funktionalität der Muskulatur.

Die Injektion führt zu einer Kompensation der das Rezidiv verursachenden, aktiven Kraftanteile.

Nach sechs Wochen und nach einem halben Jahr war eine vorübergehende Protraktion des Unterkiefers zu beobachten. Diese Protraktion lässt sich darauf zurückführen, dass die Musculi Pterygoidei lateralis und die schrägen Anteile der Musculi Masseter durch die Vorspannung des Muskel-Sehnen-Komplexes kompensatorisch aktiviert und trainiert werden. Den gleichen Effekt konnte auch Carlson in einer Studie an Affen mit Myotomie beobachten (Carlsson 1987).

Der dorsal gerichtete Muskelzug der suprahyoidalen Muskulatur führt speziell bei weiten Vorverlagerungsstrecken des Unterkiefers über eine Retraktion des Unterkiefers zu einer dorsalen Kondylenstellung und daraus resultierenden Kiefergelenksproblemen. Dies führt im Extremfall zu einem Kompressionsgelenk mit hieraus resultierender, anteriorer Diskusdislokation. In deren Folge kann es zu einer Kompression der bilaminären Zone kommen. Die Kompression der bilaminären Zone induziert aufgrund zahlreicher Nervenbahnen, die in der bilaminären Zone liegen, Schmerzen. Die Kiefergelenksschmerzen stellen somit eine Begleiterscheinung bei großen Vorverlagerungsstrecken dar. Durch Ruhigstellung der suprahyoidalen Muskulatur kann die Belastung der Kiefergelenke verhindert oder reduziert werden.

Die Botulinumtoxin Injektion eignet sich somit nicht nur zur Ausschaltung der durch den Muskelzug verursachten Retraktion des Unterkiefers, sondern zur Schonung und auch Entlastung des Kiefergelenkes sowie zur Verhinderung der Reizung der Nerven in der bilaminären Zone und der Entstehung von Schmerzen. Keiner der operierten Patienten litt unter Kiefergelenksproblemen oder Schmerzen. Dieser Sachverhalt muss allerdings noch in weiteren Studien bestätigt werden.

Neben diesen durch die Botulinumtoxin Injektion hervorgerufenen, positiven Effekte führt die Injektion zu einer besseren Anpassung der stark gedehnten Muskulatur an die neue Position. Denn nach eingetretener Wirkung des Botulinumtoxins ist die Muskulatur nicht tonisiert und kann problemlos gedehnt werden.

In der neuen Position wird diese dann reinnerviert und kann sich so viel schneller auf die neue Position einstellen.

5.11 Dosis des injizierten Botulinumtoxins

Die zur temporären Ruhigstellung der suprahyoidalen Muskulatur verwendete Menge an Botulinumtoxin konnte durch die gezielte und kontrollierte Applikation mittels EMG auf 50 MU Dysport reduziert werden. Die applizierte Dosis ist nicht systemisch verfügbar und birgt somit nur eine lokal begrenzte Wirkung.

Nach drei bis sechs Monaten ist zu erwarten, dass die Wirkung des Botulinumtoxins nachlässt. Das Toxin wird über intraneuronale Proteasen abgebaut und somit wirkungslos. Nach proteolytischer Inaktivierung des Toxins erhalten die Nervenendigungen ihre Funktion durch Bildung neuer Fusionsproteine zurück.

Darüber hinaus besteht durch das Sprouting die Möglichkeit der Neuorientierung der nervalen Innervation der Muskulatur.

5.12 Nebenwirkungen von Botulinumtoxin

Zu erwartende Nebenwirkungen sind in erster Linie Schluckstörungen. Zusätzlich kann es bedingt durch die Wirkung von Botulinumtoxin A an sekretorischen Drüsen vorübergehend zu teilweiser Mundtrockenheit kommen, wenn das Toxin in den Bereich der Unterzungen- und Unterkieferspeicheldrüse kommt. Schmerzen im Injektionsbereich sowie durch die Injektion verursachte Infektionen oder Einblutungen in die Muskulatur können ebenfalls Folge der Injektion sein. Extrem selten sind allergische Reaktionen auf das Fremdeiweiß des Medikamentes. Eine Woche nach Applikation des Botulinumtoxins wurden die Patienten zu aufgetretenen Nebenwirkungen befragt. Es wurden keine Botulinumtoxin typischen Nebenwirkungen wie Schluckstörungen und Mundtrockenheit von den Patienten beschrieben. Weiterhin konnten keine durch die Injektion verursachte Infektion oder sonstige Nebenwirkungen beobachtet werden. Die Injektion selbst wurde von allen Patienten als leicht schmerzhaft und etwas unangenehm beschrieben.

Um mögliche Schluckbeschwerden oder Atemprobleme ähnlich einer Schlafapnoe auszuschließen oder zu verifizieren, erfolgte eine Vermessung des posterior airway space, da eine in ihrer Aktivität reduzierte, suprahyoidale Muskulatur unter Umständen zu einer Verengung der oberen Luftwege im Bereich des Hyoides führen könnte. Auf Grund der langen Vorverlagerungsstrecke des Unterkiefers kam es postoperativ nicht zu einer Einengung des posterior airway space, sondern trotz der chemischen Denervierung zu einer Erweiterung. Im weiteren Beobachtungszeitraum ist mit nachlassender Wirkung des Botulinumtoxins und nervaler Reinnervation der Muskulatur eine weitere Zunahme des posterior airway space zu beobachten. Die Zunahme beträgt im Vergleich zum postoperativen Wert nach einem Jahr sowie zwei Jahren weitere 46 % beziehungsweise 79 %. Insgesamt bleibt der Längenzuwachs im Bereich des posterior airway space auch nach zwei Jahren hinter der erreichten Vorverlagerungsstrecke im Bereich der übrigen Strecken zurück. Dies zeigt, dass es nach dem Eingriff zu einer nachhaltigen Streckung der suprahyoidalen Muskulatur kommt.

Im behandelten Patientenkollektiv traten die normalen, postoperativen Nebenwirkungen bei Unterkiefervorverlagerung auf. Zu diesen Nebenwirkungen gehören postoperative Schwellung, initiales Taubheitsgefühl der Unterlippe sowie leichte Schmerzen im Bereich des Operationsgebietes. Bei keinem der behandelten Patienten musste die Behandlung aufgrund der Botulinumtoxin Applikation abgebrochen oder geändert werden.

Durch die niedrig Dosierung und die EMG-gesteuerte Applikation des Toxins sind keine systemischen Nebenwirkungen zu erwarten.

Langzeitschäden sind durch die Applikation von Botulinumtoxin nicht zu erwarten und nicht aufgetreten. Nach drei bis sechs Monaten, wird wie bereits oben beschrieben, das Botulinumtoxin durch intraneuronale Proteasen abgebaut und die Nervenendigungen erhalten ihre Funktion durch Bildung von neuen Fusionsproteinen zurück. Somit ist die temporäre Ruhigstellung nach einem halben Jahr aufgehoben und die suprahyoidale Muskulatur kann ihre physiologische Aktivität wieder ausüben. Eine weitere, zweite Injektion wurde bei keinem Patienten vorgenommen, da nach einem halben Jahr mit einer guten Durchbauung der Osteotomie zu rechnen ist. Zum anderen konnte nach einem halben Jahr eine leichte, vorübergehende Protraktion des Unterkiefers festgestellt werden. Durch wieder erlangte Aktivität der suprahyoidalen Muskulatur wurde das muskuläre Gleichgewicht wieder hergestellt

und die vermehrt anteriore Lage des Unterkiefers, im ersten halben Jahr hervorgerufen durch die die Musculi Pterygoidei lateralis und die schrägen Anteile der Musculi Masseter, wieder durch die aktive suprahyoidale Muskulatur korrigiert.

Aus diesen Gründen erschien eine erneute Reduzierung der Aktivität der suprahyoidalen Muskulatur als nicht sinnvoll.

5.13 Veränderungen an den Nervenendigungen durch Botulinumtoxin

Neben der Spaltung des Toxins kommt es nach etwa sieben bis zehn Tagen zum kollateralen Sprouting, einer Verbreiterung und letztendlich zu einer Vermehrung der motorischen Endplatte in der Muskulatur (Olney 1988). Während die Wirkung von Botulinumtoxin nach vier bis sechs Monaten verschwunden ist, kann das Sprouting bis zu drei Jahre anhalten (Fagien 2001). Dabei wird zwischen ultraterminalem, terminalem sowie präterminalen Sprouting unterschieden. Beim ultraterminalen Sprouting findet man eine Clusterbildung der Acetylcholin Vesikel an der terminalen Axonverzweigung im Bereich der Endplattenregion. Beim terminalen Sprouting beginnt diese gleich proximal an der Endplatte, während die Clusterbildung beim präterminalen Sprouting von den Ranvierschen Schnürringen des präterminalen Axons ausgeht.

Neben diesen Veränderungen konnten nach wiederholten Injektionen keine persistierenden, morphologischen Veränderungen wie bleibende Muskelatrophien nachgewiesen werden.

5.14 Langzeiteffekt nach Injektion von Botulinumtoxin

Es gibt bisher keine Studien zu Langzeiteffekten, die durch die Injektion des stärksten Giftes hervorgerufen werden. Es wird davon ausgegangen, dass keine negativen Langzeiteffekte hervorgerufen werden, da das Toxin komplett nach drei bis sechs Monaten wie bereits oben beschrieben durch intraneuronale Proteasen abgebaut wird. Die Nervenendigungen erhalten ihre Funktion durch Bildung von neuen Fusionsproteinen zurück. Deshalb wird vermutet, dass durch den kompletten Abbau keine Langzeitschäden durch das Toxin verursacht werden können.

Zusätzlich ist bekannt, dass es neben der Spaltung des Toxins nach etwa 7-10 Tagen zum kollateralen Sprouting, einer Verbreiterung und letztendlich zu einer Vermehrung der motorischen Endplatte in der Muskulatur (Olney 1988) kommt. Während die Wirkung von Botulinumtoxin nach vier bis sechs Monaten verschwunden ist, kann das Sprouting bis zu drei Jahre anhalten (Fagien 2001).

Neben den Veränderungen an den Nervenendigungen wurde die Muskulatur auf eingetretene Veränderungen untersucht. Diese Studien wurden sowohl in vivo tierexperimentell als auch am menschlichen Muskel durchgeführt.

Im Tier kam es nach zwei Wochen zu einer Atrophie der Muskelfasern. Diese war nach vier bis sechs Wochen aber komplett reversibel. Diese Veränderungen konnten am menschlichen Muskel nicht gefunden werden.

Nach wiederholten Injektionen konnten keine persistierenden, morphologischen Veränderungen wie bleibende Muskelatrophien nachgewiesen werden.

5.15 Kosten-Nutzen der einmaligen Applikation von Botulinumtoxin

Die in dieser Studie verwendete Botulinumtoxin Dosis betrug 50 Maus Units (MU) Dysport. Die in den Musculus geniohyoideus und in die vorderen Bäuche des Muskulus digastricus injizierte Dosis liegt im Preisbereich von ungefähr 100 Euro. Die Ergebnisse in der Anwendung von Botulinumtoxin als Rezidivprophylaxe sind sehr positiv im Vergleich zu Ergebnissen aus bereits durchgeführten Studien ohne Botulinumtoxin Injektion. Zusätzlich sprechen sowohl die geringen Kosten im Vergleich zu den Gesamtkosten der Behandlung als auch der geringe Aufwand der präoperativen Injektion für den Nutzen der präoperativen Botulinumtoxininjektion bei weitstreckigen Unterkieferverlagerungen.

Die Injektionsbehandlung ist jedoch nur dann sinnvoll, wenn sie in einen Gesamtbehandlungsplan, abgestimmt mit der Operationsmethode, der präoperativen kieferorthopädischen Behandlung sowie der Operationsplanung und postoperativen Kontrollen stattfindet.

6 Zusammenfassung

Die Fragestellung, die es in der vorliegenden Studie zu klären galt, war die Beobachtung des Rezidivs nach langstreckigen Unterkiefervorverlagerungen unter temporärer Ruhigstellung der suprahyoidalen Muskulatur mit Botulinumtoxin nach der von Umstadt 1996 entwickelten Methode. Als Alternative zur Myotomie, die neben den Nebenwirkungen einer normalen Unterkiefervorverlagerung das Risiko ausgeprägter Hämatome im Mundboden und Narbenkontrakturen bietet, erfolgte bei 23 Patienten die temporäre Ruhigstellung der suprahyoidalen Muskulatur mit Botulinumtoxin.

Die kombinierte kieferchirurgische, kieferorthopädische Therapie der mandibulären Retrognathie hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einer anerkannten und etablierten Therapiemethode entwickelt. Hierbei hat sich die beidseitige, retromolare, sagittale Spaltung des Unterkiefers mit anschließender Vorverlagerung des zahntragenden Segmentes als Methode der Wahl erwiesen.

Als Ostesynthesemethode stellte sich in vielen Studien die Schraubenosteosynthese oder die Kombination aus Platten mit Schrauben als das Verfahren mit den stabilsten Ergebnissen heraus. Die Schraubenosteosynthese, die in dem untersuchten Patientenkollektiv als semirigide Stellschraubenosteosynthese durchgeführt wurde, stellt hier den besten Kompromiss zwischen Stabilität und funktioneller Kiefergelenkeinstellung dar. Das Hartgewebsmanagement ist damit relativ weit entwickelt.

Trotz dieser innovativen Weiterentwicklungen in den letzten Jahren kommt es speziell bei weitstreckigen Vorverlagerungen des Unterkiefers im postoperativen Verlauf zu ausgeprägten Rezidiven, die in der Literatur mit Werten zwischen 10 % und 50 % angegeben werden, abhängig von Operationsmethode und Vorverlagerungsstrecke.

Probleme bereitet immer noch das Weichteilmanagement. Als größter, das Rezidiv begünstigender Faktor wird hier der retrale gerichtete Muskelzug der suprahyoidalen Muskulatur mit dem Muskel *geniohyoideus* und den vorderen Bäuchen der Muskeln *digastrici* gesehen.

Es wurde eine Auswertung von prä- und postoperativ erstellten, seitlichen Fernröntgenbildern des Schädels vorgenommen. Die Bilder wurden vor Operation, nach Operation und im Verlauf nach sechs Wochen, einem halben Jahr, einem und zwei Jahren aufgenommen. Anhand der Bilder wurden zwei Strecken im Bereich des Unterkieferknochens, der SNB-Winkel, der das Verhältnis des Unterkiefers zur Schädelbasis beschreibt, sowie der posterior airway space vermessen.

Als Ergebnis der Studie bleibt festzuhalten:

1. Das Rezidiv im Bereich der Messstrecken der Mandibula liegt mit etwa 5 % deutlich unter den in der Literatur beschriebenen Rezidivquoten.
2. Der t-Test zeigt postoperativ keine Veränderung in der erzielten Vorverlagerungsstrecke, sowohl ein als auch zwei Jahre postoperativ verglichen mit dem unmittelbar postoperativ erzielten Wert.
3. Auch im Verhältnis des Unterkiefers zur Schädelbasis zeigt sich ein Rezidiv von nur 3 % nach einem Jahr und 5 % bereinigt nach zwei Jahren.
4. Ein großer SNB-Winkel korreliert mit einem weiten posterior airway space. Dies zeigt, dass die Lage des Unterkiefers zur Schädelbasis eine entscheidende Auswirkung auf die Architektur der oberen Atemwege hat.
5. Trotz teilweiser Ruhigstellung der suprahyoidalen Muskulatur mit Botulinumtoxin kommt es bei gleichzeitiger Vorverlagerung des Unterkiefers postoperativ nicht zu einer Einengung des posterior airway space und damit verbunden zu einer Einengung der oberen Atemwege.
6. Keiner der Patienten berichtete postoperativ über unangenehme Nebenwirkungen, die auch nicht bei einer konventionellen Unterkiefervorverlagerung zu beobachten sind.

Die Ergebnisse zeigen einen erheblichen Fortschritt im Bereich des Weichteilmanagements mit sowohl reduziertem perioperativem Risiko als auch reduziertem Ausmaß des Rezidivs.

7 Summary

The question of the study was to obtain the relapse after long distance mandibular advancement while immobilization of the suprahyoidal muscles by using the 1996 developed method of H. E Umstadt. Instead of cutting the suprahyoidal muscles, which involves the adverse effects of a usual mandibular advancement, the risk of distinct haematoma in the submandibular area and scar contraction, 23 patients were treated with Botulinumtoxin to immobilize the suprahyoidal muscles.

The combined orthognathic surgery and orthodontic treatment of the mandibular retrognathism has been established during the last decades.

The method of choice is the retromolar sagittal split of the lower jaw with advancement of the dental segment. A lot of studies showed that the osteosynthesis with screws or the combination of plates and screws obtained the most reliable results.

The examined patients were treated with the semi-rigid osteosynthesis using set screws. The applied method with set screws is the best compromise between stability and the functional adjustment of the temporo-mandibular joints. The bone treatment is pretty well developed.

Although this innovative development long distance mandibular advancements showed distinct relapse of 10 % to 50 % during the postoperative period depending on the method of surgery and osteosynthesis.

The main problem is still the soft tissue management. The main reason of developing a relapse is the retral traction of the suprahyoidal muscles.

Lateral X-rays of the skull were produced and analyzed before surgery and up to two years after surgery. On the basis of the X-rays two distances concerning the mandibular bone, the SNB-angle and the posterior airway space were analyzed.

Conclusion of the study:

7. The relapse concerning the mandibular bone is with 5 % considerable lower than the results of comparable studies.

8. The t-Test showed no differences concerning the analyzed ranges of the mandibular after surgery compared to the ranges one and two years after surgery.
9. In the ratio to the base of the skull the mandibular showed a relapse of 3 % after one year and 5 % after two years after surgery.
10. A high correlation has been found between the SNB-angle and the posterior airway space.
11. Despite of the immobilisation of the suprahyoidal muscles with botulinumtoxin in combination with mandibular advancement the posterior airway space showed no constriction.
12. No patient showed side effects, which had not been seen even after conventional surgery.

The results show an amazing advantage in the soft tissue management with reduced postoperative risks of complications and a reduced relapse.

8 Schlussbemerkung

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen sehr deutlich, dass das Rezidiv auch bei Dysgnathieoperationen mit weitstreckigen Unterkiefervorverlagerungen mit Hilfe einer temporären Ruhigstellung der suprahyoidalen Muskulatur mit Botulinumtoxin auf weit unter 10 % der Vorverlagerungsstrecke minimiert werden kann. Eine vollständige Vermeidung eines Rezidivs scheint jedoch auch mit den modernen Operations- und Osteosynthesemethoden noch nicht möglich zu sein.

Die Studie zeigt jedoch auch, dass die Rezidivprophylaxe mit Botulinumtoxin bei Unterkiefervorverlagerungen eine nebenwirkungsarme und im Vergleich zu den Gesamtkosten der Behandlung auch kostengünstige Therapieergänzung darstellt.

9 Literaturverzeichnis

Acquadro MA, Borodic GE (1994). Treatment of myofascial pain with botulinum A toxin. *Anaesthesiology* 80, 705-706.

Arnett GW, Tamborello JA, Rathbone JA (1992). Temporomandibular joint ramifications of the orthognathic surgery. In Bell WH, ed. *Modern Practice in Orthognathic and Reconstructive Surgery*. Philadelphia: WB Saunders Co. 522-593.

Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al. (2001). Botulinum toxin as a biological weapon. *JAMA* 285, 1059-70.

Austermann KH (1991). Chirurgische Behandlung der Dysgnathien in: *Praxis der Zahnheilkunde Bd.10/II*, Hrsg. H.-H. Horch, Urban & Schwarzenberg, 2.Aufl. München-Wien-Baltimore

Blair VP (1906). Report of a case of double resection for the correction of protrusion of the mandible. *Dent Cosmos Philadelphia* 48: 817-820

Blair VP (1907). Operations on the jaw-bone and face. *Surg Gynecol Obstet* 4: 67-78

Blasi J, Chapman ER, Link E (1993). Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature* 365, 160-163.

Brin M, Lew MF, Adler CH, et al (1999). Safety and efficacy of Neurobloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia. *Neurology* 53, 1439-46.

Bruhn C (1921). Zum Ausgleich der Makrognathie des Unterkiefers. Dtsch Mschr Zahnheilk 39: 385-409

Carlson DS, Ellis E 3rd, Dechow PC (1987). Adaption of the suprahyoid muscle complex to mandibular advancement surgery. Am J Orthod Dentofacial Orthop 92 (2), 134-43.

Childers MK, Wilson DJ, Galate JF, Smith BK (1998). Treatment of painful muscle syndromes with botulinum toxin: a review . J Back Musculoskel Rehabil 10, 89-96.

Dahlberg G (1940). Statistical methods for medical and biological students. Interscience, New York

Dal Pont G (1961). Retromolar osteotomy for the correction of prognathism. J OralSurg 19: 42-47

Ellis E 3rd (1999). Bimaxillary surgery using an intermediate splint to position the maxilla. J Oral Maxillofac Surg 57 (1), 53-6.

Ellis E 3rd, Reynolds S, Carlson DS (1988). Stability of the mandible following advancement: a comparison of three postsurgical fixation technique. Am J Orthod Dentofacial Orthop 94, 38-49.

Ellis E 3rd, Sinn DP (1994). Connective tissue forces from mandibular advancement. J Oral Maxillofac Surg 52 (11), 1160-4.

Epker BN (1977). Modifications in the sagittal osteotomy of the mandible. *J Oral Surg* 35, 157-159.

Fagien S, Brandt FS (2001). Primary and adjunctive use of botulinum toxin type A (Botox) in facial aesthetic surgery. *Clin Plast Surg* 28, 127-48.

Flanary CM, Barnwell GM Jr, Alexander JM (1985). Patient perceptions of orthognathic surgery. *Am J Orthod* 88 (2), 137-45.

Freund B, Schwartz M (1998). The use of botulinum toxin for the treatment of temporomandubulär disorder. *Oral Health* 32-37.

Freund B, Schwartz M, Symington JM (1999). The use of botulinum toxin for the treatment of temporomandubulär disorders; preliminary findings. *J Oral Maxillofac Surg* 57, 916-920.

Freund B, Schwartz M, Symington JM (2000). Botulinum toxin: new treatment for temporomadibular disorders. *Br J Maxillofac Surg* 38, 466-471.

Greene P, Fahn S, Diamond B (1994). Development of resistance to botulinum toxin type A patients with torticollis. *Mov Disord* 9, 213-7.

Guernsey LH, DeChampain RW (1971). Sequelae and complications of th intraoral sagittal osteotomy in the mandibular rami. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 32 (2), 176-192.

Heydarian F, Perko M (1981). Resultate beim Vorbringen des Unterkiefers durch sagittale Spaltung des Ramus. Fortschritte der Kiefer- u Gesichts-Chirurgie, *Bd. XXVI*, Thieme, Stuttgart, S. 44-46.

Höltje WJ, Lentrodt J, Ploke G, Holm U (1976). Sind Rezidive nach kieferorthopädischen Operationen am Unterkiefer vermeidbar.

Hullihen SP (1849). Case of elongation of the under jaw and distortion of the face and neck, caused by a burn, successfully treated. *Am J Dent Sci* 9: 157-165

Humeau Y, Doussau F, Grant NJ, Poulain B (2000). How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release. *Biochem* 82 (5), 427-446.

Hunsuck EE (1968). A modified intraoral sagittal splitting technique for correction of mandibular prognathism. *J Oral Surg* 26, 250-253.

Jankovic J, Brin MF (1997). Botulinum toxin: historical perspectives and potential new indications. *Muscle Nerve* 20 (suppl 6), 129-145.

Jankovic J, Schwartz KS (1995). Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 45, 1743-6.

Kessler KR, Benecke R (1997). Botulinum toxin: from poison to remedy. *Neurotoxicology* 18, 761-70.

Kierl MJ, Nanda RS, Currier GF (1990). A 3-year evaluation of skeletal stability of mandibular advancement with rigid fixation. *J Oral Maxillofac Surg* 48 (6), 587-92.

Kirkpatrick TB, Woods MG, Swift JO, Markowitz NR (1987). Skeletal stability following mandibular advancement and rigid fixation. *J Oral Maxillofac Surg* 45 (7), 572-6.

Komori E, Sapara N, Aigase K (1991). A method for evaluating skeletal relapsing force during maxillomandibular fixation after orthognathic surgery: a preliminary report. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 100, 38-46.

Lake SL, McNeill RW, Little RM (1981). Surgical mandibular advancement: A cephalometric analysis of treatment responses. *Am J Orthodont* 80, 376.

Lamanna C (1969). The most poisonous poison. *Science* 130, 763-72.

Lew MF, Adornato BT, Duane DD, et al (1997). Botulinum toxin type B. A double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy study in cervical dystonia. *Neurology* 49, 701-7.

Lindorf HH, Hirschfelder U (1986). Combined orthodontic and surgical therapy of deep bite in mandibular retrognathism. *Dtsch Zahnärztl Z* 41 (2), 222-6.

Luhr HG (1989). The significance of condylar position using rigid fixation in orthognathic surgery. *Clin Plast Surg* 16 (1), 147-56.

Luhr HG, Kubein-Meesenburg D (1989). Rigid skeletal fixation in maxillary osteotomies. Intraoperative control of condylar position. *Clin Plast Surg* 16 (1), 157-63.

Michiwaki Y, Yoshida H, Ohno K, Michi K (1990). Factors contributing to skeletal relapse after surgical correlation of mandibular prognathism. *J Craniomaxillofac Surg* 18 (5), 195-200.

Mommaerts MY (1991). Lag screw versus wire osteosynthesis in mandibular advancement. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg* 6 (3), 153-60.

Mommaerts MY, Hadjianghelou O (1990). Positional changes after mandibular advancement by sagittal split osteotomies and wire osteosynthesis. Do combined orthodontics and the Dal Pont modification of the buccal osteotomy contribute to long-term stability. *J Craniomaxillofac Surg* 18 (3), 93-106.

Moore AP, Blumhardt LD (1991). A double blind trial of botulinum toxin A in torticollis, with one year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54, 813-816.

National Institutes of Health Consensus Development Conferences Statement (1991). Clinical use of botulinum toxin. *Arch Neurol* 48, 1294-8.

Oguma K, Fujinaga Y, Inoue K (1995). Structure and function of Clostridium botulinum toxins. *Microbiol Immunol* 39, 161-8.

Olney RK, Aminoff MJ, Gelb DJ, Lowenstein DH (1988). Neuromuscular effects distant from the site of botulinum neurotoxin injection. *Neurology* 38, 1780-3.

Olsson AB (1992). Mandibular sagittal split osteotomy: retrospective evaluation of stability with bicortical screw fixation. AAOMS 74th Annual Meeting and Scientific Sessions. *J Oral Maxillofac Surg* 50 (Suppl), 87.

Pancherz H (1982). The mechanism of Class II correction in Herbst appliance treatment. *Am J Orthod* 82 (2), 104-113.

Pangrazio-Kulbersh V, Berger JL, Kaczynski R, Shunock M (2001). Stability of skeletal Class II correction with 2 surgical techniques: the sagittal split ramus osteotomy and the total mandibular subapikal alveolar osteotomy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 129 (2), 134-43.

Pepersack WJ, Chausse JW (1978). Long term follow up of sagittal splitting technique for correction of mandibular prognathism. *J Maxillofac Surg* 6, 177-40.

Perko M (1981). Problems in secondary mandibular reconstruction. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 23, 99-102.

Perrot DH, Yu FL, Pogrel MA, Kaban L (1994). Stability of sagittal split osteotomies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 78, 696-704.

Raj PP (1997). Botulinum toxin in the treatment of pain associated with musculoskeletal hyperactivity. *Curr Rev Pain* 1, 403-416.

Reitzik M (1982). The biometry of the mandibular osteotomy repair. *J Oral Surg* 40, 214.

Sakaguchi G (1983). Clostridium botulinum toxins. *Pharmacol Ther* 19, 165-94.

Setler P (2000). The biochemistry of botulinum toxin type B. *Neurology* 55 (Suppl 5), S23-8.

Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S (2000). Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache* 40, 445-450.

Simpson LL (1986). Molecular pharmacology of botulinum toxin and tetanus toxin. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 26, 427-53.

Steinhäuser EW (1973). Advancement of the mandible by sagittal ramus split and suprahyoid myotomy. *J Oral Surg* 31 (7), 516-21.

Trauner R, Obwegeser H (1955). Zur Operationstechnik und anderen Unterkieferanomalien. *Deutsche Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde* 23, 1-26.

Trauner R (1955). Zur Progenieoperation. *Österr Zschr Stomatol* 52: 361-365

Turvey TA, Hall DJ (1986). Intraoral self threading srew fixation for sagittal osteotomies early experiences. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg* 1 (4), 243-50..

Umstadt HE (2002). Botulinum toxin in oromaxillofacial surgery. *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie* 6 (4), 249-60.

Umstadt HE, Lalyko G, Hochban W, Austermann KH (1998). Function and Morphology of the mandibular joint after mandibular translocation osteotomies with and without positioning plates. *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie suppl 1*, 177-72.

Van Sickels JE, Larsen AJ, Thrash WJ (1986). Relapse after rigid fixation of mandibular advancement. *J Oral maxillofac Surg* 44, 698-702.

Watzke I, Turvey TA, Warren DW, Dalston R (1990). Alterations in velopharyngeal function after maxillary advancement in cleft palate patients. *J Oral Maxillofac Surg* 48 (7), 685-9.

Will LA, Joondeph DR, West RA, Hohe TA (1984). Condylar position following mandibular advancement: Its relationship to relapse. *J Oral maxillofac Surg* 42, 578-88.

Will LA, West RA (1989). Factors influencing the stability of the sagittal split osteotomy for mandibular advancement. *J Oral Maxillofac Surg* 47 (8), 813-8.

Zuber M, Sebals M, Bathien N et al (1993). Botulinum antibodies in dystonic patients treated with type A botulinum toxin: frequency and significance. *Neurology* 43, 1715-8.

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität in Marburg waren die Damen und Herren Dozenten und Professoren:

Alfke, Arnold, Aumüller, Austermann, Barth, Basler, Baum, Behr, Bertalanffy, Bien, Braune, Brilla, Christiansen, Coca, Czubayko, Daut, Dibbets, Diedrich, Doss, Ehlenz, Eissele, Engelhard-Cabillic, Flores-De-Jacoby, Fruhstorfer, Fuhrmann, Gemsa, Gente, Giese, Gloerfeld, Görg, Gotzen, Gressner, Grimm, Griss, Gröne, Grzeschik, Hasilik, Happle, Hellinger, Hellwig, Hemmer, Herzum, Hesse, Heufelder, Hoffmann, Hofmann, Holzheidt, Joseph, Jungclas, Kaffarnik, Kern, Klaus, Kleine, Klenk, Klose, Köhler, König, Koolman, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Lange, Lehrmann, Leppek, Lennartz, Lippert, Lotzmann, Maisch, Mengel, Moll, Momeni, Moosdorf, Mueller, Neubauer, Niessing, Noll, Oertel, Pieper, Pfeiffer, Podszus, Remschmidt, Richter, Riedmiller, Röhm, Rosenow, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schneider, Schneyer, Schüffel, Seitz, Slenczka, Sommer, Sonntag, Stachniss, Steiniger, Steinmetz, Stelzel, Stoll, Sundermeyer, Umstadt, von Wichert, Vogelmeier, Vohland, Voigt, Wagner, Weihe, Wenz, Werner, Westermann, Wilke, Wirth, Wolf.

Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei PD. Dr. Dr. H. Umstadt, Leiter der Klinik für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie am Klinikum Ludwigshafen für die sehr gute Betreuung, das große Engagement und die vielen Anregungen und Hinweise, mit denen er mich beim schriftlichen Teil der Arbeit vielfältig unterstützt hat, danken.

Besonders möchte ich mich bei meiner Frau Judith für den Zuspruch während der Arbeit, die liebevolle und intensive Unterstützung sowie die zahllosen aufmunternden Worte bedanken.

Meinen Eltern Rosemarie von Haussen-Panjas und Dr. Eyke-Friedrich von Haussen, sowie ihren Ehepartnern Erika von Haussen und Ulrich Panjas bedanke ich mich für die Unterstützung während dieser Arbeit. Besonders danke ich Herrn Ulrich Panjas für die hilfreichen Diskussionen und Anregungen im Vorfeld der Arbeit.