
Knöcherner intraoperative
Schnellschnittuntersuchung im Kieferbereich durch
Flatpanel volumetrische Computertomografie
(fpVCT)

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Wahab-Göthe, Takwa
(geb. Abdul Wahab)
aus Werne

Gießen 2017

Aus dem Medizinischen Zentrum für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Hans-Peter Howaldt

Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Hans-Peter Howaldt

Gutachter: Prof. Dr. med. Alexander Claus Langheinrich

Tag der Disputation: 10.07.2018

Meiner Familie gewidmet



Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	4
1.1 Diagnostik und Therapie von Knochenpathologien	4
1.2 Knochenpathologien der Mundhöhle	8
1.3 Benigne Knochenpathologien.....	11
1.4 Maligne Knochenpathologien.....	14
1.5 Histologische Schnellschnittdiagnostik	18
1.6 Darstellungsmöglichkeiten von Knochenpathologien	19
1.6.1 Zweidimensionale Darstellung von Knochenpathologien	20
1.6.2 Dreidimensionale Darstellung von Knochenpathologien	21
2 Fragestellung	24
2.1 Hauptzielsetzung	24
2.2 Nebenzielsetzung.....	24
3 Material und Methode	25
3.1 Untersuchungsmethoden	25
3.2 Patientenspezifikation und klinische Datenerhebung.....	27
3.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs	28
3.4 Vorbereitung der histopathologischen Präparate.....	30
3.5 Erhebung der histopathologischen Zielparameter	31
3.5.1 Erhebung der histopathologischen Hauptzielparameter	31
3.5.2 Erhebung der histopathologischen Nebenzielparameter.....	31
3.6 Erhebung der radiologischen Zielparameter.....	33

3.6.1 Erhebung der radiologischen Hauptzielparameter	35
3.6.2 Erhebung der radiologischen Nebenzielparameter	37
3.6.3 Exemplarische histopathologische und radiologische Darstellung von Knochenpathologien und exemplarische Darstellung der Datenerhebung	39
3.7 Beschreibung des Scanvorgangs	45
3.8 Verarbeitung der Bilddaten	47
3.9 Statistische Methoden.....	48
3.9.1 Deskriptive Statistik der Hauptzielparameter	48
3.9.2 Statistik der Nebenzielparameter	51
4 Ergebnisse	55
4.1 Hauptzielparameter.....	55
4.2 Nebenzielparameter	60
4.2.1 Messung der craniocaudalen Tumorausdehnung.....	60
4.2.2 Messung der mesiolateralen bzw. anterior-posterioren Tumorausdehnung ...	65
5 Diskussion	70
5.1 Hauptzielparameter.....	70
5.2 Histopathologische und radiologische Untersuchung der Knocheninfiltration.....	71
5.3 Histopathologische und radiologische Untersuchung der Absetzungsränder	73
5.4 Nebenzielparameter – Vergleich der metrischen Tumorausdehnung in craniocaudaler und mesiolateraler bzw. anterior-posteriorer Ausrichtung	74
5.5 Schlussfolgerung	77
6 Zusammenfassung	78
7 Summary	80
8 Literaturverzeichnis.....	82
9 Anhang	91

Inhaltsverzeichnis

9.1 Abkürzungsverzeichnis	91
9.2 Abbildungsverzeichnis	92
9.3 Tabellenverzeichnis	94
9.4 Publikationsverzeichnis	95
Ehrenwörtliche Erklärung	96
Danksagung	97

1 Einleitung

1.1 Diagnostik und Therapie von Knochenpathologien

Jedes Jahr steigt weltweit die Anzahl der auftretenden Tumorerkrankungen.^{23, 27, 56, 67} Daher nimmt die spezielle Diagnostik dieser Neoplasien einen besonderen Stellenwert ein. Anhand der unterschiedlichen Progressionsmuster sind die gutartigen von den bösartigen Neoplasien zu unterscheiden.^{14, 28, 32} Dementsprechend ist auch die Vorgehensweise des jeweiligen Therapieansatzes zu wählen. Der Behandlungserfolg hängt dabei maßgeblich von der genauen und frühzeitigen Diagnose der Knochenpathologie ab.^{1, 4, 67} Die exakte Erfassung der Gesamtausdehnung und Morphologie des Tumors stellen eine Voraussetzung zur weiteren Therapieplanung und zur Verbesserung der Prognose des Krankheitsverlaufs dar.^{1, 23, 27, 29} Deshalb ist auch die spezielle Diagnostik aller betroffenen Bereiche, auch die der knöchernen Kieferbereiche, von enormer Relevanz.^{10, 27, 29} Aus diesem Grund wird eine Weiterentwicklung und Optimierung diagnostischer Methoden benötigt.

In dieser Arbeit werden insbesondere Knochenpathologien des Kieferknochens untersucht. Das Mundhöhlenkarzinom ist eines der zehn häufigsten malignen Neoplasien weltweit.^{23, 27, 29, 67} Es kann sowohl die Weichgewebe als auch die knöchernen Kieferbereiche infiltrieren und Fernmetastasen bilden.^{14, 27, 28, 29} Dabei liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei kaum 50 %.^{1, 8, 17, 27, 29, 56, 72} Diese Überlebensrate hängt maßgeblich von der frühzeitigen Erkennung der Neoplasie ab.^{1, 8} Je fortgeschrittener die Erkrankung, desto wahrscheinlicher ist die Bildung von Fernmetastasen.^{1, 14, 27, 28, 29} Die Fernmetastasierung ist ein Kriterium, das den Behandlungserfolg gefährdet.^{1, 8} Ein weiteres Kriterium betrifft die vollständige Resektion der Knochenpathologie. Eine unvollständige Resektion hat in den meisten Fällen ein lokoregionäres Rezidiv zur Folge.^{4, 8, 23, 26, 27, 29} Dies erschwert weitere Behandlungsmaßnahmen und verschlechtert zusätzlich die Überlebensrate.^{1, 4, 8} Daher ist eine genaue Untersuchung und Abgrenzung der Erkrankungsprogression eine Grundvoraussetzung für die Therapieentscheidung und den damit verbundenen Therapieerfolg.^{4, 8, 14, 23, 27, 29}

Die Behandlung und interdisziplinäre Einstufung einer malignen Knochenpathologie erfolgen durch die präoperative Untersuchung, die intraoperative Resektion und die

postoperative Nachsorge.^{23, 27} Das präoperative Staging umfasst die Voruntersuchung zur Einteilung des Tumorstadiums.²³ Dabei wird im Rahmen der Anamnese der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten erfasst. Daran schließt sich die klinische Untersuchung an mit der Erhebung des extraoralen und intraoralen Befunds. Das Ausmaß des jeweiligen Stadiums wird auch durch die Inspektion und Palpation der regionären Lymphknoten ermittelt.^{14, 23, 27, 29} Es kommt zur Bestimmung der klinisch erfassbaren Tumorgröße, der topografischen Lage und dem erfassbaren Zustand der regionären Lymphknoten.^{14, 27, 28, 29, 32} Begrenzt wird dieser Teil der Untersuchung durch die visuell erkennbare und tastbare Progression der Erkrankung. Das Ausmaß der Knochenpathologie, eine mögliche Fernmetastasierung, die Beteiligung der Lymphknoten und die knöcherne Infiltration werden im Anschluss mit bildgebenden Verfahren bestimmt.^{10, 14, 23, 27, 29, 32}

Man unterscheidet diejenigen Verfahren, die ausschließlich für die Darstellung von Weichgewebe geeignet sind, von denjenigen, mit denen man in der Lage ist, knöcherne Strukturen abzubilden. Für die Darstellung von Weichgewebe kommen die Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT), Positronen-Emissions-Tomografie (PET) sowie zur Untersuchung der lokoregionären Lymphknoten die Sonografie zum Einsatz.^{14, 23, 27, 29} Für die präoperative Darstellung von Knochenpathologien eignen sich das präoperative Orthopantomogramm (OPG), die Computertomografie (CT), Digitale Volumen Tomografie (DVT) und Skelettszintigrafie.^{9, 10, 14, 23, 27, 29, 32} Insbesondere für die Darstellung von knöchernen Strukturen können ausschließlich radiologische Methoden verwendet werden.^{9, 10, 14} Die Computertomografie kann dabei im Rahmen der präoperativen Abgrenzung des Tumorgeschehens unter Einsatz von Kontrastmitteln verwendet werden.^{9, 10, 14, 23, 37} Demgegenüber steht die histopathologische Untersuchung, die innerhalb des präoperativen Stagings zur Festlegung der Dignität und der damit verbundenen Diagnose eingesetzt wird.^{14, 23, 28, 32} Die Dignität einer Knochenpathologie beschreibt, ob diese gutartig (benigne) oder bösartig (maligne) ist.^{14, 28} Die präoperative histopathologische Untersuchung erfolgt entweder in Form einer Lymphknotenpunktion der lokoregionären Lymphknoten mit kombinierter Ultraschalluntersuchung oder in Form einer präoperativen Biopsie.^{14, 23} Liegt ein maligner Prozess vor, so wird das Ausmaß der Erkrankung durch die TNM-Klassifikation beschrieben.^{13, 14, 23, 29, 32} Diese Klassifizierung des Tumorgeschehens

eignet sich innerhalb des Stagings zur Erfassung der Erkrankungsprogression.^{13, 14, 23, 28, 29} Das Schema dient zur Beschreibung der Primärtumorgröße (T) und des malignen Infiltrationsverhaltens.^{13, 14, 29} Zudem ist es ein Parameter zur Bestimmung einer möglichen Lymphknotenbeteiligung (N) und einer vorliegenden Metastasierung (M).^{13, 14, 29} Die TNM-Klassifizierung wird im Rahmen der histopathologischen Untersuchung erhoben und ist ein entscheidendes Kriterium zur Festlegung des Therapieansatzes.^{13, 14, 23, 28, 29} Sie gibt Aufschluss darüber, ob ein chirurgischer Eingriff ausreichend ist, ob die Operabilität des Tumors möglich ist sowie ob adjuvante Maßnahmen nach dem chirurgischen Eingriff notwendig sind.^{13, 14, 23, 29} An diese präoperative Diagnostik und das damit verbundene Staging schließt sich die Festlegung der Therapiemöglichkeiten an.^{13, 29} Dabei bilden die sogenannten drei Säulen der Krebstherapie die Grundlage der Behandlung.^{23, 28, 29} Die erste Säule der Tumorthherapie entspricht dem chirurgischen Eingriff.^{23, 27, 29} In Zusammenhang mit Knochenpathologien ist die chirurgische Resektion die Tumorthherapie der Wahl und richtet sich nach der Ausdehnung des erkrankten Gewebes.^{13, 14, 23, 27, 29} Dabei ist die vollständige Resektion des Gewebes obligat, da das Auftreten eines Rezidivs die Therapiemöglichkeiten und die damit verbundene Prognose erheblich einschränkt.^{15, 16, 23, 27, 29, 41, 73} Das Ziel des chirurgischen Eingriffs ist die vollständige Entfernung der Knochenpathologie im Gesunden (in sano) ohne das Belassen von Tumorgewebe.²³ Bei einer Blockresektion müssen oftmals große Kieferbereiche operativ entfernt werden. Ein Sicherheitsabstand von mindestens 2 cm sollte dabei eingehalten werden.^{4, 15, 16, 23, 73} Eine Verringerung des Sicherheitsabstands erhöht die Gefahr eines Rezidivs.^{4, 8, 15, 16, 23}

Im Anschluss daran folgt die histopathologische Untersuchung, die zur definitiven Therapieentscheidung beiträgt.^{23, 27, 29} Die postoperative histopathologische Diagnostik entspricht dem Goldstandard zur Diagnostik und Bestimmung eines malignen Ausmaßes.^{2, 70} Die histopathologische Untersuchung der Absetzungsränder dient dabei der Bestätigung einer Resektion im Gesunden.^{2, 12, 23, 27, 29, 32, 71} Zur Einstufung der malignen Knochenpathologie wird des Weiteren in der postoperativen histopathologischen Untersuchung erneut das TNM-Schema herangezogen.⁷¹ Dabei sind die Größe des Tumors, die Lymphknotenbeteiligung und eine mögliche Fernmetastasierung entscheidend. Auch die Resektion im Gesunden (R0), eine

verbliebene mikroskopisch erfassbare Infiltration (R1) und eine makroskopische Infiltration mit oder ohne Fernmetastasierung (R2) sind in diesem diagnostischen Teil zur Verbesserung der Prognose ein bedeutendes Kriterium.^{13, 71} Jedoch stellt die histopathologische Aufbereitung dieser Knochenpathologien aufgrund der notwendigen Entkalkifizierung des Knochens eine sehr zeitaufwendige Methode dar.^{15, 16} Dies kann sieben Tage beanspruchen und verzögert damit weitere operative Maßnahmen zur Rekonstruktion der entnommenen Kieferabschnitte.^{15, 16, 44} Für die Patienten ist dies mit massiven Einschränkungen verbunden. Daher wird das Ziel verfolgt, innerhalb des chirurgischen Eingriffs anhand einer genauen Diagnostik die vollständige Entfernung der Knochenpathologie mit anschließender Rekonstruktion der entnommenen Kieferabschnitte zu gewährleisten.^{23, 44} Die Erkrankungsprogression ist entscheidend für den sich anschließenden Einsatz von weiteren Therapeutika.²³ Dabei wird adjuvant die Chemotherapie oder die Radiatio als weitere Behandlungsmaßnahme angewendet.^{23, 27, 29} Diese bilden im Rahmen der Krebstherapie die zweite und dritte Säule und gehören zur postoperativen Behandlung einer malignen Knochenpathologie.^{23, 28} Sie dienen zur Bekämpfung eines malignen Geschehens im fortgeschrittenen Stadium und sollen das Auftreten eines Rezidivs verringern.^{4, 23} Dabei ist der Erfolg der Chemotherapie und der Radiatio von der Erkrankungsprogression abhängig.^{23, 41} Die Untersuchung von genauen diagnostischen Methoden zur Detektion maligner Neoplasien bleibt aus diesem Grund ein weiteres Kriterium zur erfolgreichen Behandlung einer Knochenpathologie.¹⁰ Es gilt in diesem Sinne, Methoden zu analysieren, die mit der Genauigkeit des histopathologischen Befunds vergleichbar sind und intraoperativ als Ergänzung dienen sollen.^{10, 23}

1.2 Knochenpathologien der Mundhöhle

Die Knochenpathologien der Mundhöhle werden in erster Linie nach ihrer Dignität eingeteilt.^{14, 28, 32} Dabei werden prinzipiell die malignen Neoplasien von den benignen Gewebeeränderungen unterschieden.^{14, 28, 31, 32} Eine weitere Differenzierung betrifft den jeweiligen Ursprung des pathologisch veränderten Gewebes.⁵¹ Geht jenes aus embryonalen Zellen der primären Zahnleiste hervor, so handelt es sich um odontogene Knochenpathologien. Ist jedoch die jeweilige Erkrankung auf Zellverbände, die im Rahmen der Knochenbildung auftreten, zurückzuführen, handelt es sich um osteogene Knochenpathologien.^{31, 51} Eine weitere Kategorie nehmen die Zysten und Entzündungen des Kiefers ein.^{31, 51}

Die Dokumentation unterschiedlichster Strukturveränderungen des Kieferknochens kann in Europa auf mehr als 150 Jahre zurückverfolgt werden, wodurch ihre Geschichte seit 2005 der gültigen WHO-Klassifizierung von Knochenpathologien im Kopf- und Halsbereich dient.^{49, 54} Nach den Angaben der historischen Recherche von Philipsen und Reichart wurde die Struktur eines Odontoms bereits 1749 durch den Zahnarzt Pierre Fauchard beschrieben.⁴⁹ Eine weitere Dokumentation geht auf Richard Owen zurück, der im Jahre 1846 ein Odontom ausmachte, das in den Überresten eines 500.000 Jahre alten Pferdes entdeckt wurde.⁴⁹

Die erste bekannte Klassifizierung diverser Knochenpathologien erfolgte in den Jahren 1867 bis 1869 durch den Physiker und Chirurgen Paul Broca, der insbesondere die odontogenen Pathologien der Mundhöhle untersuchte.⁴⁹ Demnach bezeichnete er alle pathologischen Veränderungen, die auf die dentalen Ursprungsgewebe zurückzuführen waren, als Odontome.^{49, 54, 55} Somit wurden schon sehr früh odontogene Knochenpathologien mit den histologischen und topografischen Eigenschaften der Zahnentwicklung in Zusammenhang gebracht.⁴⁹ Im Zuge dessen erfolgte eine Unterteilung der jeweiligen odontogenen Tumoren gemäß ihrer histopathologischen Merkmale, sofern diese eindeutig erkennbar waren.^{49, 51, 52, 54, 55} Eine erste Modifikation erfolgte durch Bland-Sutton im Jahre 1888, der wie Broca auf das dentale Ursprungsgewebe des wachsenden Tumors hinwies, jedoch zusätzlich odontogene Zysten und fibröse osteogene Tumoren in die Klassifizierung mit einbezog.⁴⁹ Die historischen und kurz beschriebenen Klassifizierungen der Knochenpathologien

konnten sich indes in den folgenden Jahren in der Pathologie der Medizin nicht etablieren.⁴⁹

Erst 1958 wurde durch Pindborg und Clausen eine neue Variante der Klassifizierung verschiedener odontogener Knochenpathologien bekannt, die teilweise auf den Studien von Goldman und Thoma (1946) beruhte.^{36, 49} Zunächst wurden die Tumoren entsprechend ihrer Dignität in maligne und benigne Formen unterteilt.⁴⁹ Daraufhin erfolgte die Kategorisierung der odontogenen Tumoren zu drei Hauptgruppen.^{36, 49} Die erste Gruppe beschrieb primär benigne Tumoren, die rein epithelialer Herkunft waren und keinen Hinweis auf neoplastische Zellformationen gaben. Die zweite Gruppe war auf das mesenchymale Gewebe zurückzuführen, und Mischformen fielen in die dritte Gruppe.^{36, 49, 51} Dementsprechend lassen sich die odontogenen Neoplasien in odontogene epitheliale Tumoren, in odontogene epitheliale Tumoren mit odontogenem Ektomesenchym und in odontogene ektomesenchymale Tumoren aufgliedern.^{14, 36, 49, 51} Die gesamten Beobachtungen, Diskussionen und Dokumentationen der bisherigen Knochenpathologien zeigen den Beginn einer definierten Nomenklatur mit histopathologischen Details.^{36, 49} Die in diesem Zusammenhang beschriebene Klassifizierung odontogener Tumoren nach Pindborg und Clausen setzte sich folglich auch insoweit durch, dass alle folgenden Klassifizierungen, zum Beispiel die Modifikation nach Gorlin et al. (1961) und der WHO (seit 1966), auf diese zurückzuführen sind.^{19, 49} Mit dem technischen und dem damit verbundenen diagnostischen Fortschritt wurden zahlreiche neue histopathologische Eigenschaften entdeckt, die in den entsprechenden Aktualisierungen Berücksichtigung fanden.^{54, 55} 2002 und 2005 folgten zwei weitere Erneuerungen der bisherigen histopathologischen Klassifizierung odontogener Tumoren von 1992 nach Pindborg und Kramer.³⁶ Hinzu kamen Kieferzysten und andere Läsionen des Kieferknochens sowie Entzündungen, die Osteomyelitis inbegriffen.^{36, 49, 51} Die Angaben der 2002 erschienenen Aktualisierung der WHO-Klassifikation von Knochenpathologien betrafen den Ursprung odontogener Tumoren im Kopf-/Hals-Bereich und beschreiben, dass diese nicht nur von odontogenem Gewebe ausgehen müssen, sondern bereits in einer gewissen Art und Weise mit diesen korrelieren.^{54, 55} Die zweite Aktualisierung wurde 2005 veröffentlicht und bezieht sich unter anderem auf die bisherige Nomenklatur der Keratozyste.^{6, 14, 55} Da jene ein invasives Wachstumsmuster besitzt und auch in der Lage ist,

Tumorsupressorgene auszuschalten, erfolgte die Umbenennung in „Keratozystischer Odontogener Tumor“. ^{14, 55} Des Weiteren lassen sich odontogene Tumoren bis dato in zahlreiche Gruppen unterteilen, die unter Pindborg und Clausen noch keine Berücksichtigung fanden. ³⁶ Die Tumoren osteogenen Ursprungs werden auch unter dem Begriff fibro-ossäre Tumoren zusammengefasst. ³² Dabei werden erneut die malignen von den benignen Varianten unterschieden. ^{32, 55} Die osteogenen Pathologien können (müssen aber nicht) aus Zellen bestehen, die im Rahmen der Ossifikation auftreten. ^{14, 32} So handelt es sich primär zum Beispiel bei der Langerhans-Zell-Histiozytose um eine Erkrankung des hämatopoetischen sowie des lymphatischen Systems, die dennoch unter die osteogenen Erkrankungen des Kieferknochens fällt. ¹⁴ Eine weitere Kategorie stellen die Tumoren dar, die durch Metastasen entstehen. Deren Primärtumor liegt entweder außerhalb der aktuellen Neoplasie oder ist wie das Mundhöhlenkarzinom in der Mundschleimhaut manifestiert. ⁵¹ Unter Berücksichtigung des heutigen Fortschritts ist es also möglich, diverse Knochenpathologien bezüglich ihrer histopathologischen Struktur und ihres biologischen malignen oder benignen Verhaltens direkt einer Hauptgruppe der WHO-Klassifizierung zuzuordnen. ^{14, 32, 36, 49, 51, 52, 53, 54, 55} Es wird in diesem Zusammenhang auf die aktuelle WHO-Klassifikation von 2005 verwiesen. ^{14, 51, 55}

Prinzipiell bleibt festzuhalten, dass sich maligne Neoplasien von den benignen Knochenpathologien unterscheiden sowie die osteogenen von den odontogenen Knochenpathologien. ^{14, 32, 52, 55} Hinzu kommen die speziellen Tumoren und Läsionen des Kieferknochens. Unter diese Kategorie fallen Entzündungen, Zysten, Metastasen und jene Neoplasien, deren Ursache auf das hämatopoetische beziehungsweise lymphatische System zurückzuführen ist. ⁵¹ Die Vielzahl der soeben genannten Knochenpathologien veranschaulicht, dass die Diagnostik und Differenzierung eine gewisse Herausforderung darstellen und dass ohne den histopathologischen Befund nur schwer eine eindeutige Diagnose getroffen werden kann. ^{12, 23} Bei allen Knochenpathologien des Gesichtsskeletts, osteogenen oder odontogenen Ursprungs, erleichtern ergänzende diagnostische Mittel daher das Ausmaß der operativen Resektion immens. ^{23, 27, 29} Jeder weitere Eingriff birgt jedoch ein gewisses Risiko für den Krankheitsverlauf und stellt eine weitere Belastung für den Patienten dar. ^{23, 27, 29}

1.3 Benigne Knochenpathologien

Benigne Knochenpathologien besitzen nicht die Fähigkeit, Fernmetastasen zu bilden.^{14, 28, 32} Zudem ist eine topografische, radiologische und histopathologische Abgrenzung in den meisten Fällen sicher möglich, da sie eine Pseudokapsel aus komprimierten Gewebe besitzen.^{14, 28, 53} Histopathologisch zeigen sich oft differenzierte Gewebestrukturen, die sich einem bestimmten Gewebe zuordnen lassen.^{14, 28, 32} Die grundsätzliche Problematik bei benignen Neoplasien ist, dass die mitotische Zellteilung des Ursprungsgewebes unkontrollierbar ist und folglich der Wachstumsprozess ununterbrochen voranschreitet.¹⁴ Die Therapie der Wahl entspricht einer Exzision in toto.^{10, 14} Auch hierbei muss darauf geachtet werden, dass Reste des pathologischen Prozesses zu Rezidiven führen können.^{10, 14} Daher sind eine vollständige Resektion und die eindeutige Beurteilung der Resektionsränder auch bei benignen Strukturveränderungen des Knochens obligat.^{10, 14} Im Folgenden werden die Eigenschaften der benignen Knochenpathologien dieser Studie beschrieben.

Ameloblastom

Das Ameloblastom ist laut der aktuellen Version der WHO (2005) eine benigne Neoplasie odontogenen Ursprungs.^{18, 49, 51} Die Inzidenz liegt einer Studie von Sehdev et al. aus dem Jahre 1974 zufolge bei unter 1 %.⁵⁹ Eine weitere Studie aus Tansania beschreibt die Inzidenz der Ameloblastome mit 0,7 %.^{10, 61} Seit der letzten Aktualisierung sind zusätzlich vier Varianten des Ameloblastoms zu unterscheiden: das solide/multizystische Ameloblastom, das extraossäre periphere Ameloblastom, das desmoplastische Ameloblastom sowie das unizystische Ameloblastom.⁵³ Klinisch wird es durch lokale Schwellungen, ausgeprägte Auftreibungen und durch ein diffuses intraossäres Wachstum diagnostiziert.^{10, 14} Auch wird es oft im Rahmen einer Zufallsdiagnose erkannt, da es in der Regel, sofern keine stark ausgeprägten Resorptionsvorgänge vorliegen oder die Beteiligung von Nervenstrukturen sowie sekundäre Infektionen vorhanden sind, keine Schmerzen hervorruft.^{10, 14, 32} Oftmals sind leichte Schwellungen ein erstes Indiz für jenen pathologischen Prozess.^{10, 14, 18, 32, 53} Die Ursache der Entstehung eines Ameloblastoms ist noch nicht hinreichend geklärt.^{10, 14, 18} Jedoch wurde ein Zusammenhang mit impaktierten Zähnen diskutiert, die unter

anderem die pathologischen Prozesse einer follikulären Zyste imitieren können.¹⁸ Laut diversen Studien geht das Ameloblastom aus follikulären Zysten hervor.⁵³ Welche genauen Mechanismen diesbezüglich eine Rolle spielen, ist bisher nicht hinlänglich bewiesen. In seltenen Fällen kann es maligne entarten.^{10, 51} Ursachen hierfür können unter anderem Rezidive oder de novo Mutationen sein.^{10, 14, 51} Im Zuge dessen wird das Ameloblastom als ameloblastisches Karzinom bezeichnet.^{10, 51} Radiologisch ist es oft anhand von seifenblasenartigen Aufhellungen, die auch septiert sein können, zu erkennen.^{10, 51} Das Ameloblastom tritt bevorzugt im Unterkiefer auf, meistens im Bereich des Kieferwinkels oder des aufsteigenden Unterkieferastes.¹⁰ Das desmoplastische Ameloblastom kommt annähernd gleich häufig sowohl im Oberkiefer als auch im Unterkiefer vor.⁵³ Eine Exzision in toto ist die Therapie der Wahl.^{14, 60} Dies ist häufig mit Resektionen betroffener Kieferabschnitte verbunden.⁶⁰ Zumeist ist die Einhaltung eines gewissen Sicherheitsabstandes notwendig, da die Rezidivquote durch das diffuse intraossäre Wachstum erhöht ist, sodass auch hierbei eine Rekonstruktion von Kieferabschnitten notwendig sein kann.^{10, 14, 60} Folglich ist auch bei dieser benignen Neoplasie die Tumorfreiheit der Resektionsränder aufgrund der Rezidivgefahr von besonderem Interesse.^{10, 14, 51, 53}

Kalzifizierender epithelialer odontogener Tumor (Pindborg-Tumor)

Der Pindborg-Tumor wurde erstmals 1955 durch Jens Pindborg beschrieben.⁵³ Dabei handelt es sich um eine sehr seltene Neoplasie.⁴⁸ Die Inzidenz dieser Neoplasie ist nicht eindeutig publiziert und wird meistens in Zusammenhang mit dem Vorkommen anderer odontogener Knochenpathologien gebracht.⁴⁸ Hierbei wird oft von einer relativen Häufigkeit berichtet, die zwischen 0,3 % und 4 % im Vergleich zu allen odontogenen Tumoren liegt.⁵³ Der Pindborg-Tumor ist durch ein lokalaggressives Wachstumsmuster charakterisiert.^{48, 51, 53} Nach der aktuellen WHO-Klassifikation von 2005 entspricht er einer Neoplasie mit einer amyloidhaltigen Substanz, die verknöchern kann.^{51, 53} Dabei ist die intraossäre Variante von der extraossären zu unterscheiden.^{14, 48, 51, 53} Die intraossäre Variante kommt im Vergleich zur extraossären sehr häufig vor.⁴⁸ Sie ist anhand von bildgebenden Methoden durch unregelmäßige uni- oder multizystische Aufhellungen mit kalzifizierenden Anteilen zu erkennen.^{48, 53} Bei der extraossären Form

ist das Auftreten dieser Neoplasie meist mit einer Schwellung verbunden.^{14, 48, 51, 53} Die intraossäre Variante verläuft häufig asymptomatisch und geht meist mit retinierten Zähnen einher.^{14, 48, 51, 53} Der Pindborg-Tumor tritt häufig im Unterkiefer auf.^{48, 51, 53} Die Therapie der Wahl ist auch bei dieser Knochenpathologie der chirurgische Eingriff, unter Voraussetzung einer Exzision in sano zur Vermeidung eines Rezidivs.^{14, 48, 51, 53}

Ossifizierendes Fibrom

Das ossifizierende Fibrom ist eine benigne Neoplasie, die laut der WHO-Klassifikation von 2005 zu den Tumoren osteogenen Ursprungs zählt.^{14, 32, 53} Diese Knochenpathologie kann im Ober- und Unterkiefer lokalisiert sein und entwickelt sich aus den Strukturen, die dem Ursprungsgewebe des knöchernen Schädels entsprechen.¹⁴ Die Inzidenz dieser Neoplasie ist nicht publiziert. Jundt et al. beschreiben das Vorkommen dieser Neoplasie bei Patienten mit einem Durchschnittsalter von 30,5 Jahren, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer.^{31, 32} Von dem juvenilen trabekulären ossifizierenden Fibrom ist das psammomatoide ossifizierende Fibrom zu unterscheiden.³² Patienten mit der juvenilen trabekulären Form weisen in der Regel ein geringeres Durchschnittsalter auf als jene mit der psammomatoiden ossifizierenden Variante.³¹ Beide Knochenpathologien lassen sich jedoch nur histopathologisch voneinander differenzieren.³² Das erste klinische Symptom des ossifizierenden Fibroms ist eine schmerzlose Schwellung.^{32, 53} Die radiologischen Anzeichen entsprechen entweder einer lytischen Veränderung oder einer verdichteten Veränderung der Knochenphysiologie, die mit einer Verdrängung von Strukturen einhergeht.^{31, 32, 53} Diese sind wie auch andere benigne Knochenpathologien durch eine Pseudokapsel aus komprimiertem Gewebe begrenzt.^{14, 32} Eine komplette Entfernung des ossifizierenden Fibroms erfolgt durch einen chirurgischen Eingriff im Kieferknochen. Die Therapie der Wahl entspricht einer Osteotomie.¹⁴ Regelmäßige Kontrollen sind aufgrund der Rezidivgefahr notwendig.^{14, 31, 32, 53}

1.4 Maligne Knochenpathologien

Das Hauptmerkmal maligner Neoplasien im Kieferbereich ist die Fähigkeit, Fernmetastasen bilden zu können.²⁸ Auch weisen alle malignen Neoplasien ein aggressives, lokal destruierendes Wachstumsmuster auf.^{14, 28} Sie besitzen keine Kapsel und sind von den gesunden Kieferbereichen schwer abzugrenzen.^{12, 14, 28, 32} Klinisch sind maligne Neoplasien der Weichgewebe und des Knochens durch massive Störungen der Oberflächenkontinuität erkennbar.³ So verursacht zum Beispiel das Mundhöhlenkarzinom leukoplakische oder erythroplakische Mundschleimhautveränderungen, die mit Schwellungen, Blutungen, Ulzerationen sowie Geschwulsten assoziiert sind.^{3, 33} In frühen Stadien ist eine Knocheninfiltration klinisch kaum erkennbar, während mit zunehmender Progression das Ausmaß der Erkrankung durch massive Schwellungen bis hin zu Spontanfrakturen deutlich wird.²⁸ Die Letalität von Knochtumoren beträgt weltweit derzeit ca. 50%.^{3, 17, 23, 27, 28} Mithilfe von präoperativen bildgebenden Verfahren ist die Infiltration des Knochens meist durch eine Störung der Oberflächenkontinuität erkennbar, die bis zu einer „mottenfraßähnlichen Destruktion“ des Knochens reichen kann.³² Wie bereits erwähnt, besitzen maligne Pathologien keine Kapsel, sodass die Abgrenzung zum gesunden Gewebe schwer zu definieren ist.^{14, 28, 32}

Die kurative Behandlung maligner Neoplasien sieht daher eine vollständige Resektion der Knochenpathologie unter Einhaltung eines definierten Sicherheitsabstandes vor.^{23, 72} Auch dies unterstreicht die notwendige Untersuchung und genaue Abgrenzung der Knochenpathologien durch bildgebende sowie histopathologische Diagnostik.^{23, 32, 72}

Das Ausmaß der Aggressivität eines Tumors wird unter anderem bis dato anhand des histopathologischen Gradings bestimmt, das ein Teil der präoperativen Untersuchung ist.^{3, 23, 32} Die histopathologische Struktur eines malignen Prozesses gibt dem Behandler Aufschluss über das Wachstumspotenzial einer malignen Neoplasie.^{3, 14, 23, 28, 32, 33} Die TNM-Klassifikation beschreibt das Stadium einer Tumorerkrankung.^{3, 14, 23} Bei malignen Knochenpathologien sind beispielsweise zahlreiche Mitosen mit undifferenzierten Zellen erkennbar.¹⁴ Dies ist ein Anzeichen für die hohe Teilungsrate und kann ein Anhaltspunkt für die Aggressivität der Tumorerkrankung sein.²³ Maligne Tumoren haben zumeist die Fähigkeit zur Blutgefäßbildung, wodurch sie Anschluss an

den Blutkreislauf bekommen, was ebenfalls im histopathologischen Präparat zu erkennen ist.²⁸ Findet im destruierten Gewebe keine Durchblutung mehr statt, so hat dies Nekrosen zur Folge, die oft auch in Fernmetastasen zu finden sind.²⁸ Auch dies ist ein histopathologisches Anzeichen für die Aggressivität eines malignen Geschehens.^{28,32} Das maligne Wachstumsmuster eines Karzinoms beinhaltet eine unverhältnismäßig hohe Anzahl an Mitosen, mäßig bis undifferenziertes Gewebe sowie eine unstrukturierte Destruktion des umgebenden Milieus. Zudem kann eine lokoregionäre Lymphknotenbeteiligung eine Fernmetastasierung, insbesondere der Lunge, verursachen.¹⁷ Die Folge einer solchen Streuung ist in den meisten Fällen der Befall von anderen Organen fernab des Primärtumors.^{14, 23, 28, 32} Ohne eine adäquate Behandlung breitet sich die Tumorerkrankung unkontrolliert aus.²³ Die Fernmetastasierung und die damit verbundene Destruktion der Organfunktionen führen bei Ausbleiben einer umfangreichen Therapie zum Tod.^{14, 17, 28, 32} Der Therapieansatz ist abhängig von der Progression der Krankheit.²³ Ist deren Ausmaß entsprechend weit fortgeschritten, so wird die Palliativtherapie bevorzugt, die in erster Linie nicht zur Heilung des Tumors, jedoch zur Minderung des Tumorleidens führt.²³ Der kurative Therapieansatz hat die vollständige Heilung der Tumorerkrankung zum Ziel und ist stets mit einem chirurgischen Eingriff verbunden.²³ Die Entscheidung des Therapieansatzes ist ohne das Staging und die damit einhergehende Festlegung des TNM-Stadiums nicht möglich.^{3, 14, 23, 32}

Festlegung der Erkrankungsprogression

Nach der Bestimmung des Ausmaßes der Neoplasie durch klinische, bildgebende und histopathologische Verfahren und der Festlegung der Dignität wird das Staging des Tumors interdisziplinär ermittelt.^{3, 23, 28} Dabei bildet die exakte Untersuchung des Primärtumors die Grundlage für die weitere Vorgehensweise.²³ Hierfür wird die Erkrankungsprogression durch das TNM-Schema beschrieben.^{14, 23, 27, 28, 29, 32} Die Größe des Tumors (T), das Infiltrationsverhalten, die Beteiligung der lokoregionären Lymphknoten (N) und die Fernmetastasierung (M) werden untersucht und durch die TNM-Nomenklatur festgelegt. Eine weitere Bestimmung der Progression wird durch die Einteilung der Tumorerkrankung in Stadien durchgeführt. Auch die

Stadieneinteilung gibt je nach Progressionsgrad die weiteren Behandlungsmöglichkeiten vor.^{14, 23, 32} Dabei werden die bereits im Rahmen des Grading beschriebenen histopathologischen Merkmale der Tumorprogression, wie Mitoserate, Nekrosen, Hyperplasien und Zellpleomorphie, erfasst.²³ Der für den Patienten individuell erstellte Behandlungsplan ist demnach in höchstem Maße vom zuvor erfolgten Staging abhängig, weil im Zuge dessen eruiert wird, ob eine zusätzliche Therapie in Form einer Chemotherapie oder Radiatio notwendig ist.²³ In diesem Zusammenhang werden die Behandlungsprognose und die damit verbundene Rezidivgefahr seitens der Therapeuten eingeschätzt.²³ Die postoperative Beurteilung der Resektionsränder unterliegt auch einer Klassifizierung, der sogenannten R-Klassifikation. Eine weitere detaillierte Darstellung der TNM-Klassifikation, die das Staging und das Grading einschließt, ist der angegebenen Literatur zu entnehmen.^{13, 14, 23, 28, 32, 71}

Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Mit einem Anteil von 4 bis 5 % gehört das Plattenepithelkarzinom weltweit zu den zehn häufigsten Tumorerkrankungen und ist sogar im oberen Aerodigestivtrakt der am häufigsten dokumentierte Tumor.^{17, 67, 74} Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei knapp 50 % und hat sich in den letzten Jahren kaum verändert.^{1, 3, 23, 27, 28, 29, 32, 73} Als Ursache für das Mundhöhlenkarzinom werden übermäßiger Alkohol- und Tabakkonsum, eine schlechte Mundhygiene, Infektionserkrankungen und teilweise eine genetische Disposition diskutiert.^{3, 23, 28, 32, 47, 74} Wie alle malignen Neoplasien ist auch das Mundhöhlenkarzinom in der Lage, in einem fortgeschrittenen Tumorstadium Fernmetastasen zu bilden.^{23, 28, 38} Daher verbessert eine frühzeitige Diagnose und Therapie dieser Knochenpathologie die Prognose des Krankheitsverlaufs erheblich.^{1, 38} Klinisch ist das Mundhöhlenkarzinom durch lokale Mundschleimhautveränderungen, wie eine Leukoplakie und/oder Erythroplakie, zu erkennen.^{3, 33, 35} Diese können bereits auf eine maligne Entartung der Mundschleimhaut hinweisen.^{3, 14, 32} Im Rahmen des präoperativen Stagings kommen folgende bildgebende diagnostische Methoden zum Einsatz: Die Orthopantomografie zeigt eine zweidimensionale Darstellung der Neoplasie auf.^{14, 23} Daran schließt sich zur Untersuchung der Lymphknoten die Sonografie an.²³ Des Weiteren erfolgt durch die Computertomografie unter Einsatz von

Kontrastmitteln die dreidimensionale Darstellung pathologischer Strukturen.^{23, 32} Diese gibt auch einen Hinweis auf eine mögliche Fernmetastasierung.^{14, 23, 32} Die bildgebenden Methoden zur Detektion maligner Prozesse werden erneut in einem späteren Abschnitt dieses Kapitels aufgegriffen (siehe Seite 19 bis 23, Kap. 1.6). Letztendlich liefert die Bestätigung der Verdachtsdiagnose der histopathologische Befund.^{3, 14, 23}

Die Therapie der Wahl ist je nach Erkrankungsprogression und Allgemeinzustand des Patienten die Resektion der betroffenen Kieferbereiche in sano unter Einhaltung eines Sicherheitsabstandes.^{23, 32, 41} Die betroffenen lokoregionären Lymphknoten werden im Rahmen der Resektion ebenfalls entfernt.^{27, 29}

Das Mucoepidermoidkarzinom

Das Mucoepidermoidkarzinom ist eine seltene maligne Neoplasie, die vermutlich aus den Speicheldrüsen der Mundhöhle hervorgeht.^{14, 32} Erstmals wurde die Symptomatik des Mucoepidermoidkarzinoms 1939 beschrieben.⁴⁰ 1963 folgte eine weitere Darstellung von zwei Fallbeispielen durch Bhaskar.⁴⁰ Nach einer Studie von Maremonti et al. beträgt die Häufigkeit des Mucoepidermoidkarzinoms ca. 2 bis 3 % bezogen auf alle vorkommenden Speicheldrüsentumoren.⁴⁰ Eine genaue Beschreibung der Symptomatik ist kaum vorhanden. Klinisch ist das Mucoepidermoidkarzinom oftmals mit Schwellungen, die nur selten schmerzhaft sind, verbunden.^{14, 50} Auch wurde vereinzelt eine Fazialisparese beobachtet.^{40, 50} Darüber hinaus können sowohl die großen Speicheldrüsen der Mundhöhle involviert sein wie auch die kleinen Speicheldrüsen, die unter anderem im Gaumen lokalisiert sind.¹⁴ Wie alle malignen Knochenpathologien besitzt auch das Mucoepidermoidkarzinom die Fähigkeit zur Fernmetastasierung.^{14, 32, 40, 50} Histopathologisch ist jedoch das Mucoepidermoidkarzinom durch das Vorkommen von Muzinen erkennbar,^{14, 66} radiologisch vor allem durch intraossäre Transluzenzen.⁶⁶ Die Therapie der Wahl ist auch hier eine radikale Resektion mit je nach Erkrankungsprogression adjuvanter Radio- oder Chemotherapie.^{40, 50, 66}

1.5 Histologische Schnellschnittdiagnostik

Die aktuelle Schnellschnittdiagnostik ist ein histopathologisches Verfahren, das intraoperativ im Rahmen der Tumoresektion angewendet wird.¹² Dabei werden hauptsächlich die Absetzungsränder während eines laufenden chirurgischen Eingriffs histopathologisch auf Tumorfreiheit untersucht.¹² Das operative Resektat gelangt unmittelbar nach der Entnahme in die Pathologie. Daraufhin werden Gefrierschnitte angefertigt, die sofort analysiert und beurteilt werden. Innerhalb einer Zeitspanne von ca. 30 Minuten kann das weitere Vorgehen intraoperativ entschieden werden. Sollte das Resektat einen tumorfreien Rand aufweisen, erfolgt keine weitere Nachresektion.¹² Der Vorteil dieser Methode ist, dass die operative Entfernung und Rekonstruktion infiltrierter Kieferabschnitte innerhalb einer Operation durchgeführt werden können.¹² Der Nachteil dieser Methode besteht jedoch darin, dass die tatsächliche Tumordinvasion durch Schädigung des Präparates, wie zu rasches Einfrieren, verfälscht werden kann.^{8, 12} Auch eine Schrumpfung des Präparates, wie sie in der Literatur von Cheng et al. erläutert wird, kann eine fehlerhafte Beurteilung des pathologischen Prozesses zur Folge haben.⁸

Die konventionelle histopathologische Untersuchung entspricht nach wie vor dem Goldstandard.^{12, 44, 70} Jedoch ist diese genauere Methodik der histopathologischen Präparatherstellung mit einem langen, mehrtägigen Entkalkifizierungsprozess verbunden.^{12, 44} Eine unter anderem durch Oxford und Forrest beschriebene Methode der Schnitttechnik schon die Beschaffenheit des intraoperativ entnommenen Resektates sowie aufgrund einer speziell diamantierten Säge die Beschaffenheit des Knochens.^{15, 16, 44} Die Genauigkeit dieser Gefrierschnitttechnik wird von Forrest et al. mit der Genauigkeit der herkömmlichen Paraffineinbettung verglichen.^{15, 16}

1.6 Darstellungsmöglichkeiten von Knochenpathologien

Die detailgenaue Abbildung von Knochenpathologien stellt aufgrund der kompakten und spongiösen Bauweise der Kieferbereiche eine schwierige Aufgabe dar.²³ Derzeit ist die Darstellung dieser Bereiche im Gegensatz zu den Weichgeweben nur mit radiologischen Verfahren möglich.²³ Im Rahmen der bildgebenden Diagnostik von Knochenpathologien im Kopf-Hals-Bereich werden überwiegend die Orthopantomografie (OPG) und die Computertomografie (CT) angewendet.^{23, 32} Das OPG ist eine zweidimensionale radiologische Darstellung, das von der hochauflösenden dreidimensionalen Computertomografie zu unterscheiden ist.^{23, 45, 46} Insbesondere bei komplizierten Knochenpathologien, die einer detailgenauen Darstellung bedürfen, kommt dieses dreidimensionale Verfahren bevorzugt zum Einsatz.⁴⁶ Der technische Fortschritt hat in den letzten Jahrzehnten eine Weiterentwicklung der Computertomografie hervorgebracht.¹¹ Neben der klassischen Computertomografie werden die Digitale Volumentomografie (DVT), die Flach Detektoren Volumen Computertomografie (fpVCT) und die μ -Computertomografie (μ -CT) eingesetzt.^{11, 42, 65}

Die knöchernen Destruktion durch ein Mundhöhlenkarzinom bedarf einer sehr genauen Darstellung der Tumorausdehnung. Daher wird insbesondere zur dreidimensionalen Beurteilung der Erkrankungsprogression neben dem OPG auch die Computertomografie verwendet.^{23, 37} Folglich dienen die beiden diagnostischen Verfahren zur Vervollständigung des Befunds und werden vor, während und auch nach einem chirurgischen Eingriff ergänzend angewendet.²³ In dieser Arbeit soll insbesondere der Schwerpunkt auf die intraoperative Beurteilungsmöglichkeit der Absetzungsränder auf Tumorfreiheit durch das fpVCT gelegt werden. Daher wird im Folgenden die Detailgenauigkeit des zuvor bereits erwähnten Orthopantomografen und des Computertomografen beschrieben. Die Indikation zu den radiologischen bildgebenden Methoden muss unter Berücksichtigung des Strahlenschutzes gegeben sein.⁷

1.6.1 Zweidimensionale Darstellung von Knochenpathologien

Zu den nativradiologischen Darstellungsmöglichkeiten gehört die Panoramaschichtaufnahme, die auch Orthopantomografie oder Zonografie genannt wird.⁴⁶ Es handelt sich dabei um eine extraorale, zweidimensionale radiologische Darstellung der Kieferbereiche, Nasennebenhöhlen und oberen Abschnitte des Halsbereiches. Das OPG wird insbesondere zur Diagnose von Anomalien und pathologischen Prozessen sowohl im Bereich der Zähne als auch in den Bereichen der Kieferhöhlen, Kiefergelenke, des Ober- und Unterkieferknochens vor und nach einem operativen Eingriff eingesetzt.^{23, 32, 46} Das erste funktionstüchtige System zur zweidimensionalen Darstellung gebogener dreidimensionaler Objekte anhand einer Schichtaufnahme wurde von Paatero 1949 entwickelt.⁴⁵ Er verbesserte in den folgenden Jahren das System und beschrieb die Prinzipien dieser Darstellungsform. Der Patient steht dabei aufrecht im Röntgengerät. Hierbei befinden sich der Röntgenstrahler und der Film beziehungsweise Sensor gegenüber.^{45, 46} Beide Elemente kreisen einmal im Uhrzeigersinn um den Schädel des Patienten, wobei die Strahlen diesen durchdringen und auf den Film treffen. Durch den rotierenden Verlauf und den orthoradial auftreffenden Röntgenstrahl auf den Film entsteht das Bild.^{45, 46} Dabei ist die jeweilige Entfernung der einzelnen Strukturen für die entsprechende Detailgenauigkeit verantwortlich. Auch die Form und die Positionierung des Patienten beeinflussen die Bildqualität.⁴⁶ Bereits zum damaligen Zeitpunkt der Entwicklung zeigt Paatero die Problematik auf, dass Strukturen größer dargestellt werden als sie tatsächlich sind.^{45, 46} Er führt dies auf die Divergenz der Strahlen zurück, die er in seinem Manuskript ausführlich darlegt.⁴⁵ Höhler (2008) beschreibt in seiner Arbeit, dass diese Verzerrung bei genauer Positionierung des Patienten relativ konstant bleibt und bei einer Vergrößerung von 23,5 % liegt.²⁴ Der Einsatz des OPGs ist einerseits aufgrund der ausschließlich zweidimensionalen Darstellung, andererseits aufgrund der vergrößerten Strukturdarstellung für eine detailgenaue Diagnostik von Knochenpathologien kaum geeignet.^{24, 46} Für die Darstellung von Knochenpathologien und Befundung der Absetzungsränder kann das OPG ebenfalls nicht eingesetzt werden, da die vestibulo-orale Ebene nicht abgebildet wird.^{24, 46} Die Vorteile des OPGs im Vergleich zum CT bestehen jedoch in der geringen Strahlenbelastung.⁴⁶ Auch für die allgemeine Darstellung der knöchernen Strukturen des Gesichtsschädels ist das OPG nicht geeignet. Oftmals wird ergänzend zur weiteren diagnostischen Abklärung kleinerer

pathologischer Veränderungen des Knochens die intraorale Zahnfilmaufnahme hinzugezogen. Für die Abbildung größerer Areale ist diese Methode aufgrund der begrenzten Größe des Zahnfilms nicht sinnvoll.^{24, 46}

1.6.2 Dreidimensionale Darstellung von Knochenpathologien

Zur dreidimensionalen Untersuchung von Knochenpathologien eignen sich die verschiedenen Varianten der Computertomografie (CT).^{10, 11, 23, 46} Neben der konventionellen Computertomografie etablierten sich in den letzten Jahren die Digitale Volumentomografie (DVT) und die μ -Computertomografie (μ -CT). Letztere ist aufgrund der sehr hohen Strahlenbelastung nicht für die Anwendung am Menschen zugelassen.⁴² Die neueste Entwicklung der Computertomografie ist die Flächendetektor-Volumen-Computertomografie (engl.: flat panel volume computer tomografie oder fpVCT).^{20, 21, 22, 34, 37, 43, 57}

Im Folgenden werden alle tomografischen Methoden kurz beschrieben. Die Bildentwicklung der Computertomografie ist vollständig digitalisiert. Während die Orthopantomografie die Bildgebung durch ein Objekt-Film-System ermöglicht, wird dies bei der Computertomografie vollständig durch Computerverarbeitungsprogramme gewährleistet.³⁰ Dabei ist das CT mit zahlreichen Sensoren ausgestattet, die gegenüber der Strahlungsquelle hinter dem Objekt angeordnet sind.²⁵ Aufgrund mehrmaliger Rotation von Strahlungsquelle und Detektoren um das Objekt, während dieses gleichzeitig horizontal zu Strahlungsquelle und Detektor bewegt wird, ist die räumliche Darstellung des bestrahlten Objektes möglich.^{25, 30, 68} Mithilfe der sogenannten anschließenden Radontransformation der Messdaten werden diese miteinander in Beziehung gesetzt, wodurch die räumliche Lage der einzelnen Messpunkte zueinander generiert wird.³⁰ Die unterschiedliche Darstellung der Strukturen wird durch die entsprechende Absorption der Strahlung der jeweiligen Körperstrukturen gewährleistet.⁴⁶ Im Rahmen der konventionellen Computertomografie wird die lineare von der Spiral-CT-Technik unterschieden. Bei der linearen Tomografie ist die Schicht aufgrund von Überlagerungen aus der Umgebung nicht klar genug dargestellt. Bei der Spiral-CT-Technik ist das Ausmaß der Überlagerungen weitaus geringer, wodurch die Darstellung der abgebildeten Strukturen in der jeweiligen Schicht genauer ist.⁴⁶ Das

derzeit fortschrittlichste Verfahren der konventionellen Computertomografie ist das Mehrzeilen-CT. Seit 2003 ist das 64-Zeilen-CT auf dem Markt und ermöglicht innerhalb kurzer Zeit die gleichzeitige Aufnahme von mehreren Schichten in einem Scanvorgang.¹¹ Das zu scannende Objekt wird durch einen Fächerstrahl insgesamt erfasst.¹¹ Die Strahlenquelle rotiert einmal um jede axiale Schicht, dabei kommt es zum konstanten Vorschub der Liegefläche.²⁵ Die neuesten Systeme besitzen einen Ringdetektor, der wiederum aus 3.000 bis 4.000 Detektoren besteht.¹¹ Das Besondere an diesem System ist die sogenannte Volumenabdeckung, die es ermöglicht, alle Körperbereiche dreidimensional abzubilden. Die Systematik aller modernen CT-Systeme ist ähnlich aufgebaut. Die Morphologie der Detektoren und die jeweilige Form der Strahlung sind jedoch unterschiedlich.^{11, 25, 30} Seit 1997 wird ein weiteres CT-System angewendet. Der Digitale Volumentomograf (DVT) ist ein CT-System, das insbesondere für die radiologische Diagnostik des Dentalsystems eingesetzt wird.¹¹ Es hat eine weitaus geringere Strahlenbelastung als das Mehrzeilen-CT.¹¹ Das Prinzip dieses Systems besteht in einem vom Fokus ausgehenden punktförmigen Strahl, der in Richtung von Objekt und Detektor durch eine Einblendung eines 0,7-mm-Aluminiumfilters ein kegelförmiges Strahlenbündel erzeugt.²⁵ Dabei erfolgt eine Drehung der Strahlenquelle und des Detektors einmal um das Volumen des Schädels. 360 Bildaufnahmen werden entsprechend dem kreisförmigen Umlauf generiert. Folglich entsteht pro Grad des Umlaufs ein Bild.^{25, 46} Die Strahlenbelastung durch das CT ist im Vergleich zum DVT höher. Jedoch ist das CT bezüglich der Auflösung feiner knöcherner Strukturen dem DVT überlegen.²⁵

Ein weiteres System, das bisher die detailgenaueste Darstellung von knöchernen Strukturen ermöglicht, ist das μ -CT. Es kann laut einer Studie von Obert et al. knöcherne Strukturen, die ein Volumen von $6 \mu\text{m}^3$ umfassen, genau abbilden.⁴² Jedoch ist es mit einer Scanzeit von 20 bis 30 Minuten verbunden. Die daraus resultierende sehr hohe Strahlenexposition lässt eine Anwendung am Menschen daher nicht zu. Zudem ist das System lediglich für die Darstellung sehr kleiner Präparate geeignet.⁴²

Es gilt folglich, Systeme zu untersuchen, die die diagnostische Lücke zwischen der Auflösungsfähigkeit des Mehrzeilen-CTs und des μ -CTs schließen. Diese Lücke kann vom fpVCT geschlossen werden.^{5, 58} Dabei handelt es sich um einen Prototypen, der derzeit für die direkte Anwendung am Menschen noch nicht zugelassen ist.^{42, 58} Die

Untersuchungsobjekte können auch bei diesem Gerät dreidimensional dargestellt werden.^{42, 58} Das System wurde von der Firma General Electric (GE Healthcare, London, Ontario, Canada) entwickelt und hergestellt. Es ist das erste Gerät seiner Baureihe, dessen physikalische Eigenschaften von zwei Flächendetektoren bestimmt werden. Eine weitere Eigenschaft dieser neuen radiologischen Methode ist die hohe Auflösung, die in mehreren Studien mit 100 μm angegeben wurde.^{5, 42, 43, 58} Die Auflösung des fpVCTs ist damit nicht so hoch wie die des μ -CTs, die Scanzeit der Ex-vivo-Präparate ist jedoch mit einer Länge von 8 bis 16 Sekunden weitaus geringer.⁴² Aufgrund dieses wesentlich geringeren Zeitaufwandes bezüglich des Scanvorgangs ist folglich auch die Strahlenexposition viel niedriger.^{42, 43} Eine genauere Beschreibung der technischen und physikalischen Eigenschaften des fpVCTs erfolgt im Material- und Methodenteil in Kapitel 3.7 dieser Arbeit.

2 Fragestellung

2.1 Hauptzielsetzung

Im Rahmen der vorliegenden Studie werden nach Tumoroperationen die Absetzungsänder von Kieferresektaten auf Tumorfreiheit überprüft. Dabei soll die histopathologische Untersuchung der Kieferresektate der radiologischen Untersuchung durch das fpVCT gegenübergestellt werden. Der Vergleich der beiden diagnostischen Methoden hinsichtlich der Absetzungsänder auf Tumorfreiheit stellt das Hauptziel dar.

2.2 Nebenzielsetzung

Als Nebenziel soll überprüft werden, inwieweit die metrische Tumorausdehnung in verschiedenen Ebenen zwischen beiden Untersuchungsmethoden übereinstimmt. Dabei erfolgt der direkte Vergleich der histopathologisch gemessenen Tumorfläche mit der radiologisch im fpVCT ermittelten Fläche.

3 Material und Methode

3.1 Untersuchungsmethoden

Im Rahmen dieser Dissertation soll die Genauigkeit von zwei diagnostischen Methoden, von der histopathologischen Untersuchung und dem radiologischen Verfahren, verglichen werden. Die erste Methode, die histopathologische Untersuchung, dient zur Beurteilung der Absetzungsränder, zur Bestimmung der größten Ausdehnung und zur Identifikation einer Neoplasie im Kieferbereich. Der histopathologische Befund schließt sich einer intraoperativen radiologischen Schnellschnittdiagnostik des Nativpräparates im fpVCT an. Kann eine In-sano-Resektion durch das fpVCT und den histopathologischen Befund bestätigt werden, so erfolgt nach der Resektion die Rekonstruktion der Kieferabschnitte.

Bei der zweiten Methode handelt es sich um ein radiologisches Verfahren. Dabei soll die Genauigkeit der volumetrischen Computertomografie untersucht werden. Hierzu wird in dieser Studie der Flächendetektor-Volumen-Computertomograf (fpVCT) eXplore Locus Ultra (GE Healthcare, London, Ontario, Canada) intraoperativ eingesetzt. Es ist ein noninvasives System zur genauen dreidimensionalen Bildgebung knöcherner Strukturen. Im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren (CT, MRT) kann durch die höhere Auflösung des fpVCT ($230\mu\text{m}^3$) der Abstand der Tumorinvasion zum Resektionsrand, gemessen anhand der Osteolyse des Resektates, genauer ermittelt werden.⁴² Das μ -CT ist derzeit das einzige tomografische System, das knöcherne Strukturen mit einer Auflösung von $6\mu\text{m}^3$ darstellen kann. Dies ist jedoch mit hoher Strahlenexposition verbunden.⁴²

Der Untersuchungsgegenstand dieser Studie besteht darin, die histopathologischen Absetzungsränder der Kieferpräparate mit den radiologischen Schnellschnitten im fpVCT auf Tumorfreiheit zu untersuchen und zu vergleichen. Es soll dabei die Möglichkeit überprüft werden, ob sich der intraoperative Einsatz des fpVCTs für die Beurteilung der Absetzungsränder eignet, da zudem der Einsatz des fpVCTs die intraoperative Diagnostik erweitern und die Lücke zwischen der konventionellen Computertomografie und dem μ -CT schließen würde.^{42, 58} Es handelt sich bei dem fpVCT um einen Prototypen. Aus diesem Grund ist der intraoperative Einsatz des

fpVCTs im Rahmen einer Blockresektion für die direkte Anwendung am Menschen noch nicht zugelassen.^{42, 58}

Die radiologische Untersuchung der Absetzungsränder und die Durchführung der Messreihen durch das fpVCT fand im Institut für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen, statt. Als Untersuchungsgegenstand dieser Studie dienten die nach einem chirurgischen Eingriff entnommenen Kieferpräparate.

Der chirurgische Eingriff erfolgte im Zentrum für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Justus Liebig Universität in Gießen. Die postoperative histopathologische Untersuchung der Absetzungsränder fand im Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen, statt.

Das positive Votum der zuständigen Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Justus Liebig Universität lag vor Beginn der Datenerhebung mit dem Aktenzeichen 160/07 vor.

3.2 Patientenspezifikation und klinische Datenerhebung

Das Fundament dieser Untersuchungsreihe wurde durch die retrospektiv erhobenen Daten von insgesamt 47 Patienten gebildet. Diese wurden in einer Excel-Tabelle (Excel, Microsoft Office Enterprise 2007) katalogisiert und zur Wahrung der Anonymität der Patienten entsprechend verschlüsselt. Dabei wurden folgende Angaben in die Excel-Tabelle aufgenommen: Daten zum chirurgischen Eingriff, das Alter, das Geschlecht, die Lokalisation, die Diagnose der Knochenpathologie und die Existenz einer DICOM-Datei (Digital Imaging and Communication in Medicine-Format). Bei einer DICOM-Datei handelt es sich um die fpVCT-Rohdaten des eingescannten Enbloc-Präparates. Der genaue Mechanismus wird in Kapitel 3.8 erläutert. Abschließend wurde die Excel-Tabelle mit den histopathologischen und radiologischen Untersuchungs- und Messreihen ergänzt. Diese stammten aus den Jahren 2007 bis Anfang 2010. Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Operation zwischen 20 und 82 Jahren, wobei es sich um 35 Patienten männlichen Geschlechts und 12 Patienten weiblichen Geschlechts handelte. Die Ex-vivo-Präparate wurden retrospektiv sowohl radiologisch als auch histopathologisch aufbereitet und untersucht.

3.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs

Es wurden 47 Ex-vivo-Präparate in diese Studie aufgenommen. Sie wurden intraoperativ im Rahmen der Resektion der jeweiligen Knochenpathologie durch das Zentrum für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH mit dem Standort Gießen bereitgestellt. Die Aufbereitung und Aufbewahrung der Ex-vivo-Präparate erfolgte im Institut für Pathologie. Die radiologische Untersuchung setzte einen Scanvorgang der Enbloc-Präparate durch das fpVCT voraus. Dementsprechend war das primäre Einschlusskriterium zur Aufnahme eines Patienten in diese Studie die notwendige Resektion eines Teils des Kiefers aufgrund einer benignen oder malignen Neoplasie. Zu den weiteren Einschlusskriterien der Präparate gehörte, dass bei diesen ein neuroradiologischer Scanvorgang durch das fpVCT durchgeführt wurde. Folglich wurden aufgrund der genannten Kriterien fünf unterschiedliche Knochenpathologien von insgesamt 47 Patienten (n=47) ausgewählt. Dabei handelt es sich um Mundhöhlenkarzinome (n=38), Ameloblastome (n=5), Mucoepidermoidkarzinome (n=2), Pindborg-Tumore (n=1) und ossifizierende Fibrome (n=1) (siehe Tabelle 3.1).

Zwischen 2007 und 2010 wurden auch andere Teile des Gesichtsschädels nach unterschiedlichen pathologischen Blickpunkten, zum Beispiel angeborene Schädeldeformationen und Traumata, durch das fpVCT untersucht. Diese Fälle wurden im Hinblick auf die Thematik dieser Studie ausgeschlossen, da nur Neoplasien hierzu herangezogen wurden, die eine vollständige Resektion des erkrankten Gewebes erforderten. Es wurden auch jene Präparate nicht mit einbezogen, die im Rahmen der Operation nur fragmentiert entnommen werden konnten und somit eine Bestimmung des vollständigen Ausmaßes des jeweiligen pathologischen Prozesses nicht mehr zuließen. Ein weiteres Ausschlusskriterium waren fehlende histopathologische Präparate. Aufgrund der genannten Kriterien wurden insgesamt 89 Präparate für diese Studie ausgeschlossen.

Tabelle 3.1: Untersuchte Knochenpathologien

Diagnose	n	♀	♂	OK	UK
Plattenepithelkarzinom	38	9	29	7	31
Ameloblastome	5	2	3	1	4
Mucoepidermoidkarzinome	2	1	1	0	2
Pindborg-Tumor	1	0	1	0	1
Ossifizierendes Fibrom	1	1	0	1	0

Tab. 3.1: Die Tabelle fasst alle Neoplasien der vorliegenden Studie zusammen. Aus den Daten ist die Diagnose, die Anzahl (n), die geschlechtsspezifische Häufigkeit (♂, ♀) und die Lokalisation (OK=Oberkiefer, UK=Unterkiefer) der jeweiligen Neoplasie zu entnehmen.

3.4 Vorbereitung der histopathologischen Präparate

Zur Aufbereitung der Ex-vivo-Präparate kam die Gefrierschnitttechnik zum Einsatz. Dabei erfolgte die Entkalkifizierung durch einen Chelator, in diesen Fällen durch Ethylendiamintetraacetat (EDTA). Diese Entkalkifizierung beanspruchte zwischen sieben und zehn Tagen. Unter Anwendung der Gefrierschnitttechnik wurden jeweils Dünnschnitte mittig und an den Resektionsrändern der Enbloc-Präparate entnommen, um im Rahmen der Hauptfragestellung die Resektionsränder histopathologisch auf Tumorfreiheit zu untersuchen. Zur Vorbereitung wurden diese mit Hämatoxylin und/oder Eosin eingefärbt, um die charakteristische und pathologische Struktur des Knochengewebes erkennen und beurteilen zu können. Im Rahmen der Nebenfragestellung wurde die Ausdehnung der Tumorphäche markiert (Abbildung 3.1).

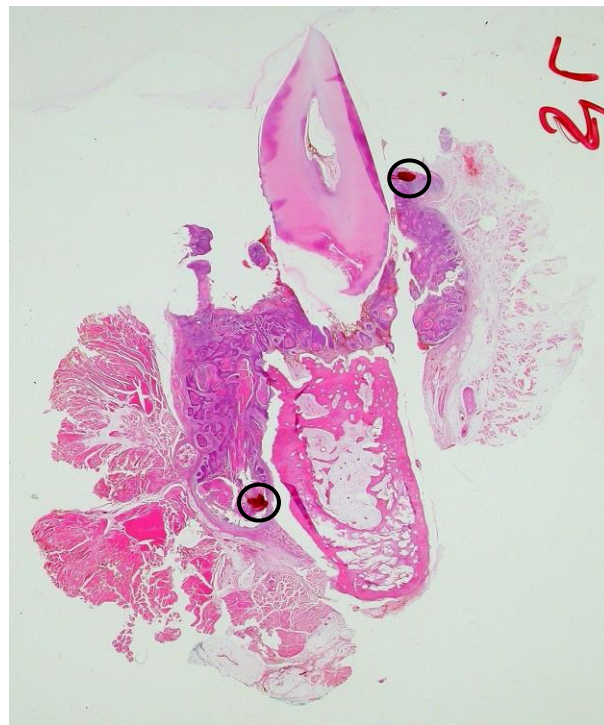


Abb. 3.1: Exemplarische Darstellung eines histopathologischen Präparates in Hämatoxylin-Eosin(H.-E.)-Färbung: Dargestellt ist ein Unterkieferpräparat im Längsschnitt mit muskulären und knöchernen Anteilen. Zudem sind Anteile eines Zahnes erkennbar. Die Tumorphäche grenzt sich durch die dunklere violette Einfärbung von den helleren umgebenden Gewebestrukturen ab. Die Ausdehnung der Knochenpathologie ist an zwei Punkten rot markiert (schwarz umrandet).

3.5 Erhebung der histopathologischen Zielparameter

Nach der histopathologischen Aufbereitung der Präparate erfolgte die Untersuchung der Absetzungsränder auf Tumorfreiheit. Auch die definitive Diagnose des pathologischen Prozesses und die knöcherne Infiltration wurden in dieser Untersuchungsreihe festgelegt.

3.5.1 Erhebung der histopathologischen Hauptzielparameter

Das erste Kriterium zur Erhebung der Daten war die Feststellung der Knocheninfiltration der Präparate. Hierbei handelt es sich um eine Ja/nein-Entscheidung.

Das zweite Kriterium bezog sich auf die Tumorfreiheit der Absetzungsränder. Hierzu wurde in der Tabelle dementsprechend dokumentiert, ob eine In-sano-Resektion, also eine bestehende Tumorfreiheit der Absetzungsränder, oder eine non In-sano-Resektion vorlag. Die Befunde wurden nach den Kriterien gegliedert und in die Excel-Datei aufgenommen.

3.5.2 Erhebung der histopathologischen Nebenzielparameter

Um entsprechend der Nebenfragestellung die Größe einer Neoplasie in Millimeter ermitteln zu können, wurden die Messpunkte innerhalb des Präparates farblich markiert. Die Ausdehnung des Tumors konnte so in zwei Ebenen erfasst werden. Von den insgesamt 47 Ex-vivo-Präparaten konnten 30 Schnitte histologisch ausgewertet werden. Hierfür wurden Messungen in mesiolateraler sowie anterior-posteriorer Ausrichtung durchgeführt. Bei den 30 Präparaten wurden zusätzlich 27 Messungen in craniocaudaler Ausrichtung vorgenommen (Abbildung 3.2). Die Messwerte beider Untersuchungsmethoden wurden in die dafür vorgesehenen Zellen der Excel-Tabelle übertragen.

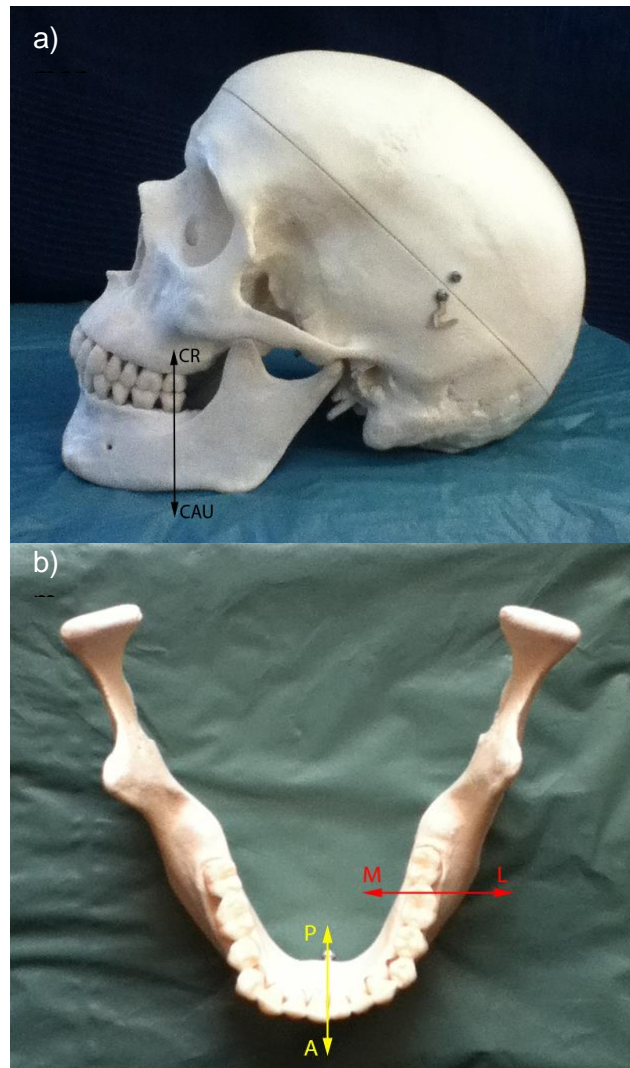


Abb. 3.2: Kennzeichnung der anatomischen Ebenen am Schädel: a) Der Richtungspfeil beschreibt die craniocaudale Schnittebene; b) der gelbe Richtungspfeil kennzeichnet die anterior-posteriore Schnittebene, der rote Richtungspfeil die mesiolaterale Schnittebene.

Die Untersuchungen und Messreihen wurden vom Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen, durch Frau Dr. med. Melanie Ahrens ausgeführt.

3.6 Erhebung der radiologischen Zielparameter

Der Flächendetektor-Volumen-Computertomograf (fpVCT) diene zur Durchführung der radiologischen Untersuchungs- und Messreihe. Anhand dieses Volumen-Computertomografen wurden alle 47 eingeschlossenen Präparate radiologisch untersucht. Es handelt sich dabei um einen Prototypen mit der folgenden, genauen Bezeichnung:

Flächendetektor-Volumen-Computertomograf (fpVCT) eXplore Locus Ultra (GE Healthcare, London, Ontario, Canada) (Abbildung 3.3).

Der fpVCT ist ein Gerät, das die Untersuchungsobjekte dreidimensional darstellen kann. Entwickelt und hergestellt wurde es von der Firma General Electric (GE Healthcare, London, Ontario, Canada). Es ist das erste Gerät seiner Baureihe, dessen physikalische Eigenschaften von zwei Flächendetektoren bestimmt werden. Für die klinische Anwendung am Menschen ist es noch nicht zugelassen.^{42, 58}

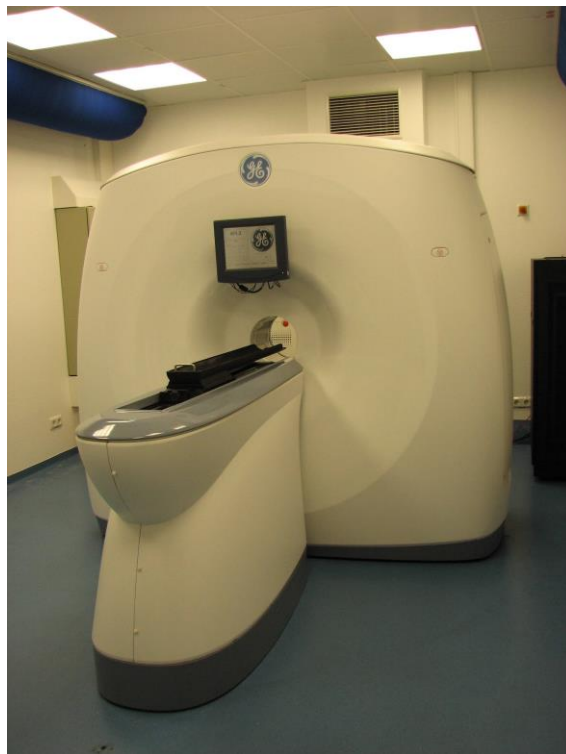


Abb. 3.3: Flächendetektor-Volumen-Computertomograf (fpVCT) eXplore Locus Ultra (GE Healthcare, London, Ontario, Canada). Abbildung von Dr. rer. nat. Martin Obert, Zentrum für Radiologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen, bereitgestellt

Die radiologische Beurteilung der Resektionsränder wurde anhand der vorhandenen DICOM-Dateien an der Advantage Workstation (AW) des fpVCTs vorgenommen.

Die DICOM-Dateien visualisieren die fpVCT-Aufnahmen und ermöglichen mit der entsprechenden Software, dem Volume Viewer (Version 4.1, GE Medical Systems, Buc Frankreich), die Bearbeitung und das Vermessen der Ex-vivo-Präparate.^{34, 42, 43} Dazu mussten zunächst die Daten in die Bilddatenbank der AW geladen werden, da erst dann die Darstellung des Objektes im Volume Viewer möglich ist. Daraufhin konnte mit der dreidimensionalen Rotation des Enbloc-Präparates zur Untersuchung begonnen werden. Die unterschiedliche Größe eines jeden Präparates hatte unterschiedliche Bildbetrachtungsparameter. Jene waren jedoch bei den Untersuchungs- und Messreihen bei ein und demselben Präparat immer gleich. Folglich ergab sich daraus, dass, wie in Abbildung 3.5 ersichtlich, das DFOV in der coronaren und axialen Ansicht zum Beispiel 7,7 cm betrug. Die Fensterweite (Window width) und die Fensterlage (window level) waren ebenso bei dem zu betrachtenden Präparat konstant. Die radiologische Untersuchung der Absetzungsränder auf Tumorfreiheit wurde in jeweils drei voneinander unabhängigen Untersuchungsreihen vorgenommen. Dabei wurde jeweils eine Untersuchungs- und eine Messreihe unabhängig von den anderen durch das Institut für Neuroradiologie ausgeführt. Die Vorgehensweise wurde hinsichtlich der Knocheninfiltration beibehalten. Die knöcherne Infiltration der Knochenpathologie und die Untersuchung der Absetzungsränder wurden anhand der AW des fpVCTs in drei Dimensionen vorgenommen. Gemäß der Nebenfragestellung erfolgte die Untersuchung der Absetzungsränder in coronarer, sagittaler und axialer Dimension. Durch die histopathologisch vorgegebenen Ebenen verliefen im Anschluss daran die Messungen in craniocaudaler und mesiolateraler sowie anterior-posteriorer Ausrichtung. Die Ergebnisse der Messreihen wurden jeweils verblindet in einer Excel-Datei dokumentiert.

3.6.1 Erhebung der radiologischen Hauptzielparameter

Die genaue Vorgehensweise zur Untersuchung der Hauptzielparameter gliedert sich in mehrere Schritte. Zuerst wurde die Struktur der Knochensubstanz begutachtet. Anhand der fehlenden Kontinuität des Knochenaufbaus konnte das Ausmaß der Knochenpathologie bestimmt werden. Auch eine Infiltration des Präparates konnte dementsprechend bestätigt werden. Die Bereiche der Absetzungsränder wurden dann mit den pathologisch veränderten Arealen verglichen und unter Berücksichtigung der Lodwick-Klassifikation untersucht.⁶³ Die radiologische Klassifikation nach Lodwick diente zur radiologischen Bestimmung der Dignität von Knochenpathologien. Die Einteilung wurde entsprechend dem jeweiligen Destruktionsmuster einer Knochenpathologie festgelegt und zur Einschätzung des Progressionsmusters des jeweiligen Tumors verwendet. Im Rahmen dieser Studie wurde die Klassifikation lediglich zur Orientierung und zur Bestimmung des arrodiierten Areals angewendet.⁶³

Zunächst erfolgte die Untersuchung der knöchernen Destruktion mithilfe der „Volume Rendering“-Ansicht an der Advantage Workstation (AW) des fpVCTs (Abbildung 3.4). Diese war in erster Linie zur Orientierung hilfreich; das Ausmaß und die Tiefe der Destruktion sind in dieser Ansicht jedoch nicht ersichtlich.



Abb. 3.4: 3D-fpVCT-Darstellung „Volume-Rendering“ eines UK-Resektates bei einem diagnostizierten Plattenepithelkarzinom. Gezeigt wird die Osteolyse des Unterkieferknochens (regio 33-38, Eckzahn im Unterkiefer links bis zum Weisheitszahn im Unterkiefer links).

Des Weiteren erfolgte die eigentliche Untersuchung der Absetzungsränder sowie der Knocheninfiltration in coronarer, axialer sowie sagittaler Ansicht. Wie in Abbildung 3.5 zu erkennen, kann zwischen physiologisch röntgenopakem Gewebe und pathologisch bereits aufgelöstem Gewebe unterschieden werden. Die intakte Kompakta und die Spongiosa des Unterkieferknochens sind im Bereich der Absetzungsränder von den diskontinuierlichen Bereichen der Neoplasie abzuheben. Dabei wurde zwischen Infiltration und Non-Infiltration unterschieden.

Dementsprechend wurde die Untersuchung der Absetzungsränder in drei voneinander unabhängigen Untersuchungsreihen durchgeführt, wobei folgende Ergebnisse differenziert wurden:

- Absetzungsränder sind tumorfrei (R0-Resektion) (in sano);
- Absetzungsränder sind nicht tumorfrei (R1-Resektion) (mikroskopisch non in sano);
- Absetzungsränder entsprechen R2-Resektion (makroskopisch non in sano);
- Absetzungsränder sind als unsicher zu beurteilen.

Die oben genannte Befundung der Absetzungsränder bei gegebener Infiltration des Kieferknochens entspricht dem Hauptzielparameter dieser Studie. Die Nomenklatur der TNM-Klassifikation dient zur Deskription der pathologischen Gegebenheiten.

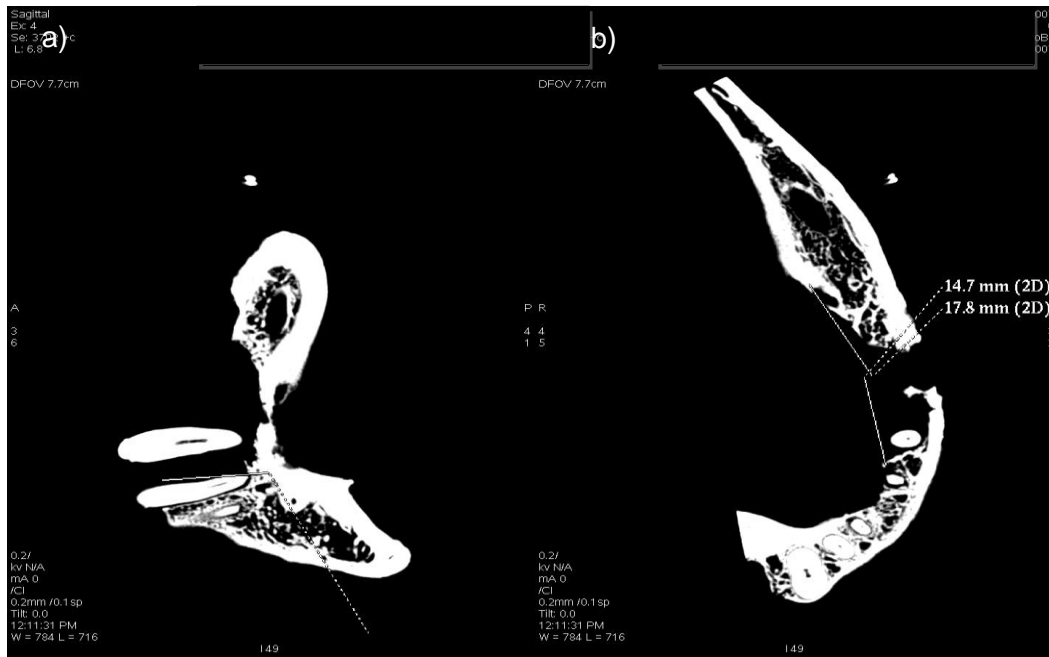


Abb. 3.5: Coronare und axiale fpVCT-Ansicht: Veranschaulicht wird die Ausdehnung des Tumors im Unterkiefer in zwei Ebenen: **a)** in der coronaren fpVCT-Ansicht und **b)** in axialer fpVCT-Ansicht. Die Absetzungsränder des Unterkieferknochens weisen eindeutig eine Kontinuität der Kompakta und der Spongiosa auf. Dementsprechend kann aus radiologischer Sicht von einer In-sano-Resektion ausgegangen werden.

3.6.2 Erhebung der radiologischen Nebenzielparameter

Als Nebenparameter wurde die Gesamtausdehnung der Neoplasie anhand eines in der Software integrierten Messtools an der AW des fpVCTs gemessen. Mithilfe des Messtools wurde der größte Durchmesser der knöchernen Destruktion zunächst in craniocaudaler Ausrichtung in drei unabhängigen Messreihen ermittelt. Je eine Messreihe wurde vom Institut für Neuroradiologie durchgeführt. Das Gleiche erfolgte in mesiolateraler bzw. anterior-posteriorer Ausrichtung. Zur Bestimmung des tiefsten Punktes der Destruktion wurde die Messebene in einem Winkel von 90° zur jeweiligen anderen Messebene gelegt. Dies ist exemplarisch in Abbildung 3.6 dargestellt. Die metrische Genauigkeit der Messungen ist auf 0,1 mm begrenzt.^{42, 58}

Nach Abschluss der radiologischen Messungen wurden die Ergebnisse in der Excel-Tabelle in die jeweiligen Zellen eingetragen. Die histopathologischen und die radiologischen Messungen derselben Ebenen wurden dann miteinander verglichen.

Es waren insgesamt drei radiologische Messreihen pro Präparat vorgesehen. Die erste und die dritte Messreihe wurden durch die Verfasserin dieser Arbeit, Frau Takwa

Wahab-Göthe, vorgenommen. Die zweite Messreihe wurde durch das Zentrum für Radiologie, Abteilung Neuroradiologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen, von Frau Dr. med. Astrid Grams durchgeführt.

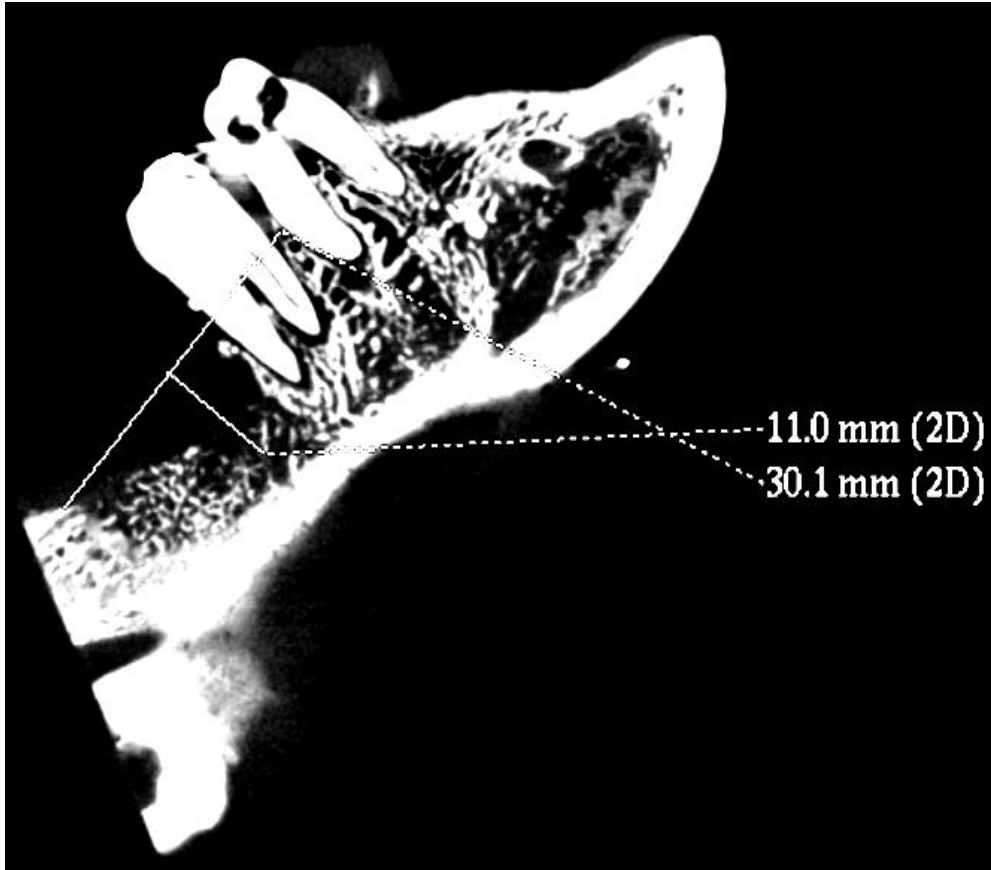


Abb. 3.6: fpVCT-Messung in craniocaudaler und anterior-posteriorer Ebene. Veranschaulicht die vertikale Messung in craniocaudaler Ausrichtung und die senkrecht dazu gemessene anterior-posteriore Ebene.

3.6.3 Exemplarische histopathologische und radiologische Darstellung von Knochenpathologien und exemplarische Darstellung der Datenerhebung

Die folgenden Abbildungen zeigen die Erkrankungsprogression von Knochenpathologien in der histopathologischen und radiologischen Ansicht. Zusätzlich wird die Datenerhebung der Nebenzielsetzung veranschaulicht.

In Abbildung 3.7 a) und b) ist die durchbrochene Kompakta des Unterkieferknochens durch einen Tumor sichtbar. Die grünen und roten Markierungen im histopathologischen Präparat zeigen die Ausdehnung der Knochenpathologie auf. Bei dem dargestellten Präparat handelt es sich um ein Plattenepithelkarzinom.

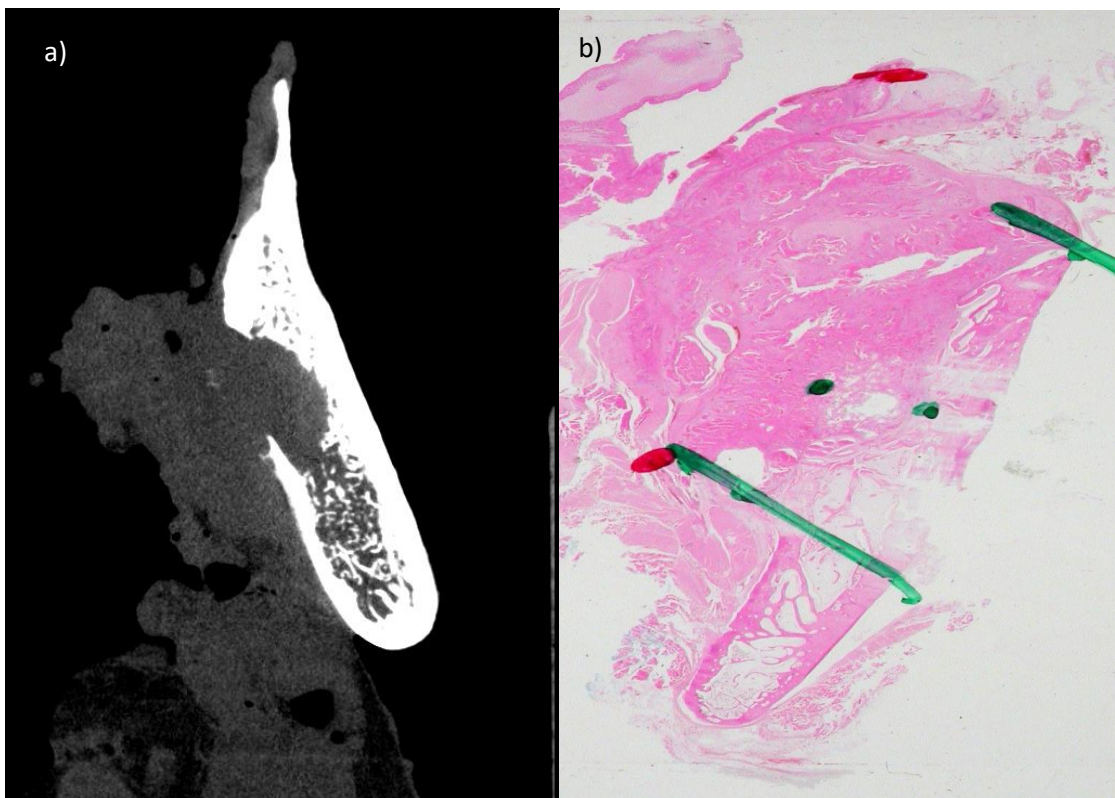


Abb. 3.7: Histopathologische und radiologische fpVCT-Darstellung eines Plattenepithelkarzinoms im Unterkiefer. a) radiologische fpVCT-Darstellung, b) Darstellung des Präparates nach der histopathologischen Aufbereitung.

Die metrische Ausdehnung der Knochenpathologie wurde immer in zwei Ebenen ermittelt (Abbildung 3.8). Zum Beispiel beträgt die craniocaudale Ausdehnung in a) 8,4 mm und die anterior-posterior berechnete Ausdehnung 29,8 mm. b) veranschaulicht an einem weiteren Resektat die radiologische Datenerhebung in zwei Ebenen.

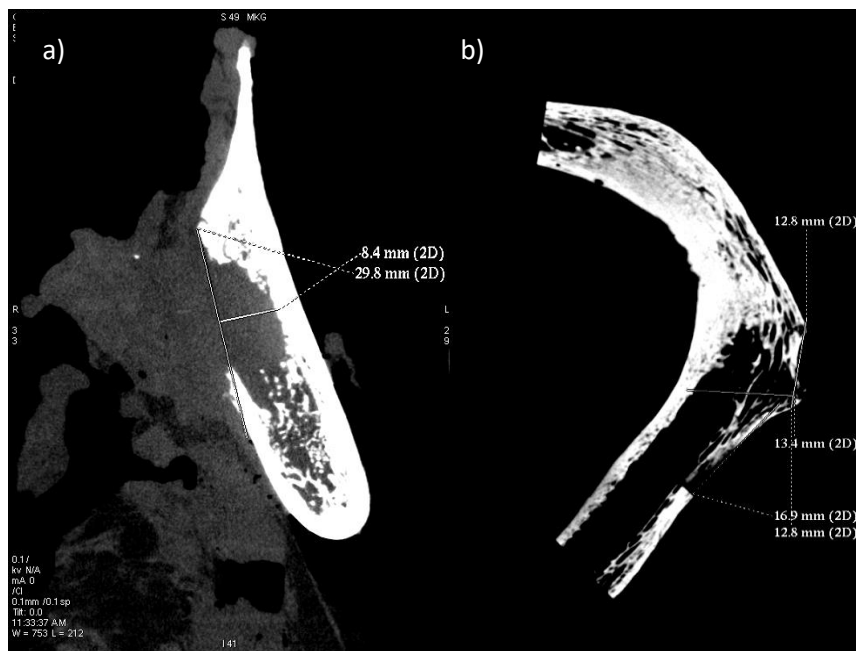


Abb. 3.8: Radiologische fpVCT-Darstellung eines Plattenepithelkarzinoms und der Messungen in craniocaudaler und anterior-posteriorer Ausdehnung. a) Unterkieferresektat mit Messdaten, b) Unterkieferresektat mit Messdaten.

Abbildung 3.9 zeigt in a) die radiologische fpVCT-Darstellung eines Plattenepithelkarzinoms und in b) das zugehörige histopathologische Präparat. Die blauen Messpunkte im histopathologischen Präparat grenzen die Ausdehnung des Tumors in der craniocaudalen Ebene ein. Die roten Messpunkte umschließen die Ausdehnung des Tumors in der anterior-posterioren Messebene.

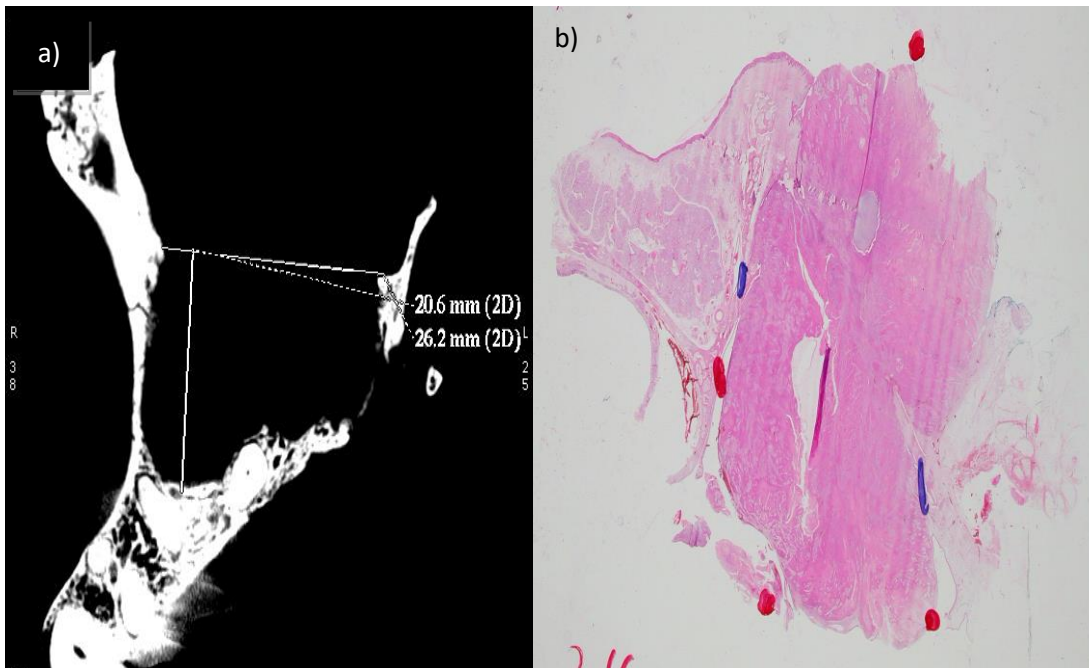


Abb. 3.9: a) Radiologische fpVCT-Darstellung eines Plattenepithelkarzinoms und b) histopathologische Darstellung der Messungen in craniocaudaler und anterior-posteriorer Ausdehnung.

Abbildung 3.10 a) zeigt die radiologischen Messwerte im „Knochenfenster“, Abbildung 3.10 b) verdeutlicht das Unterkieferpräparat in der „Volume Rendering“-Ansicht. Die Kompakta des Unterkieferpräparates ist in dieser Aufnahme durch die Erkrankungsprogression der Knochenpathologie bereits perforiert.

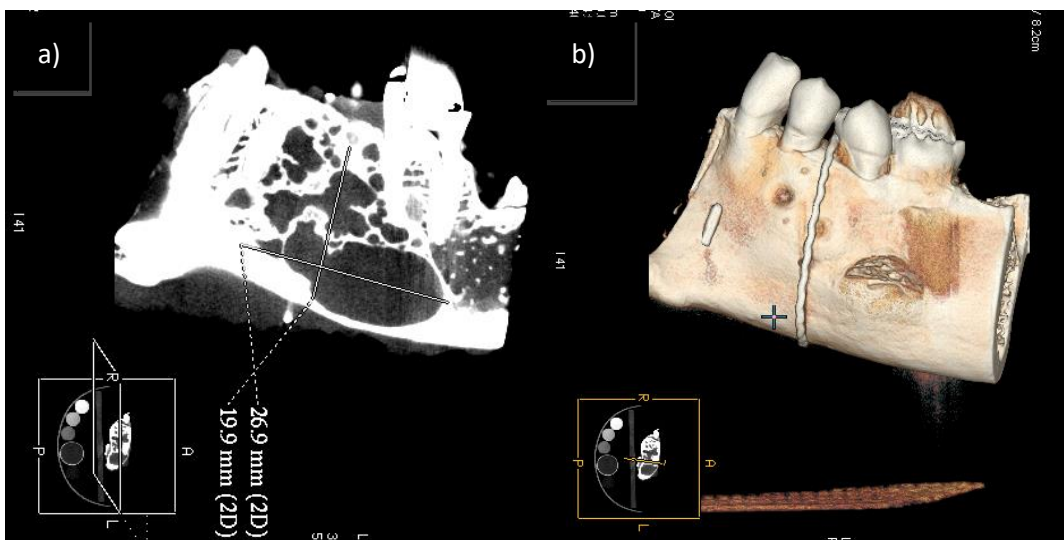


Abb. 3.10: a) Radiologische fpVCT-Darstellung eines Ameloblastoms und der Messungen in craniocaudaler und anterior-posteriorer Ausdehnung, b) fpVCT-Darstellung „Volume Rendering“.

In Abbildung 3.11 a) und b) ist ein Präparat in zwei unterschiedlichen Ansichten dargestellt. a) zeigt die coronare Ansicht im „Knochenfenster“ und b) die fpVCT-Darstellung „Volume Rendering“.

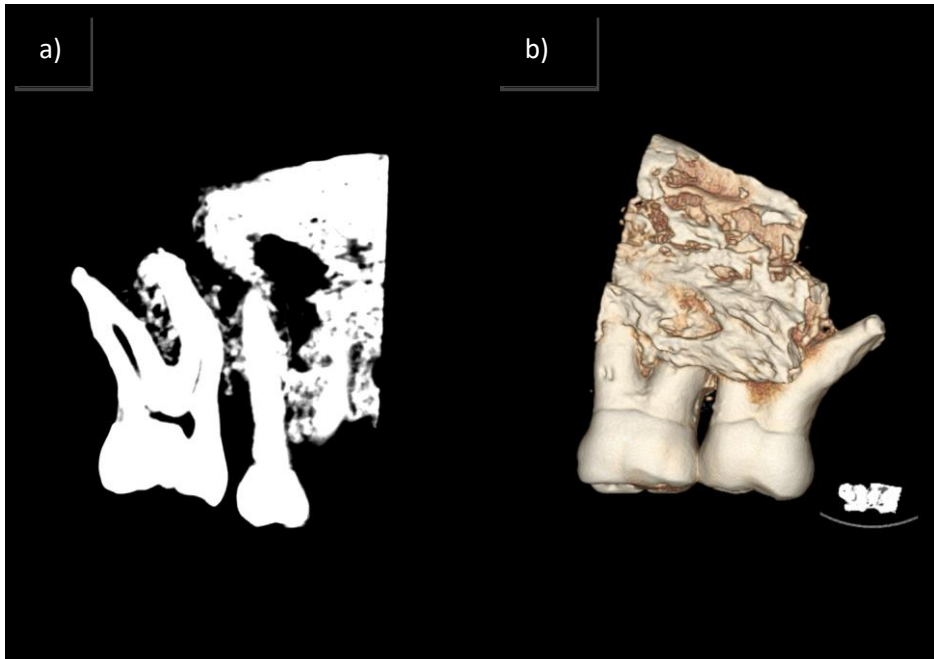


Abb. 3.11: Radiologische fpVCT-Darstellung eines Plattenepithelkarzinomrezidivs mit kombinierter Radioosteonekrose in zwei unterschiedlichen Ansichten. a) coronare Ansicht, b) fpVCT-Darstellung „Volume Rendering“. Die Osteolyse ist in beiden Ansichten eindeutig sichtbar.

Abbildung 3.12 a) beschreibt ein Unterkieferresektat in der fpVCT-Ansicht „Volume Rendering“. In b) sind die Messdaten in craniocaudaler Ausdehnung und anterior-posteriorer Ausdehnung abgebildet.

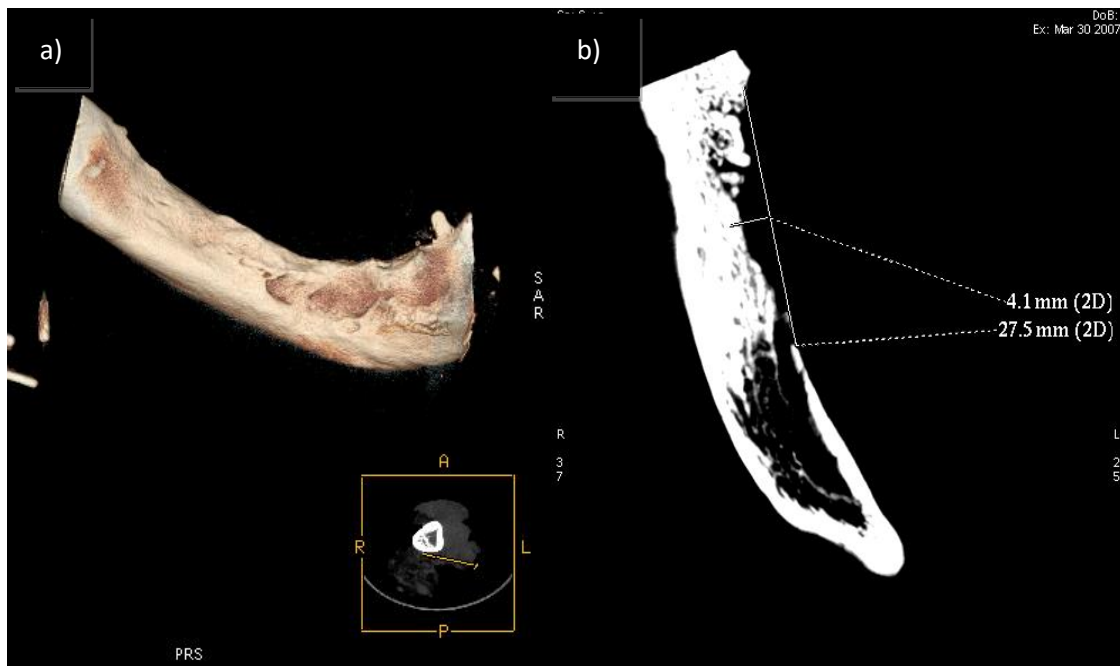


Abb. 3.12: Radiologische fpVCT-Darstellung „Volume Rendering“ eines Unterkieferresektates mit einem Plattenepithelkarzinom und radiologische Erhebung der Messdaten. a) Unterkieferresektat „Volume Rendering“, b) radiologische Messung der Tumorausdehnung in zwei Ebenen.

Abbildung 3.13 veranschaulicht ein Unterkieferpräparat in zwei unterschiedlichen Ansichten. Sowohl die farbliche Ansicht „Volume Rendering“ in Abbildung 3.13 a) als auch die Darstellung im „Knochenfenster“ in Abbildung 3.13 b) machen die knöcherne Destruktion durch die Knochenpathologie sichtbar.

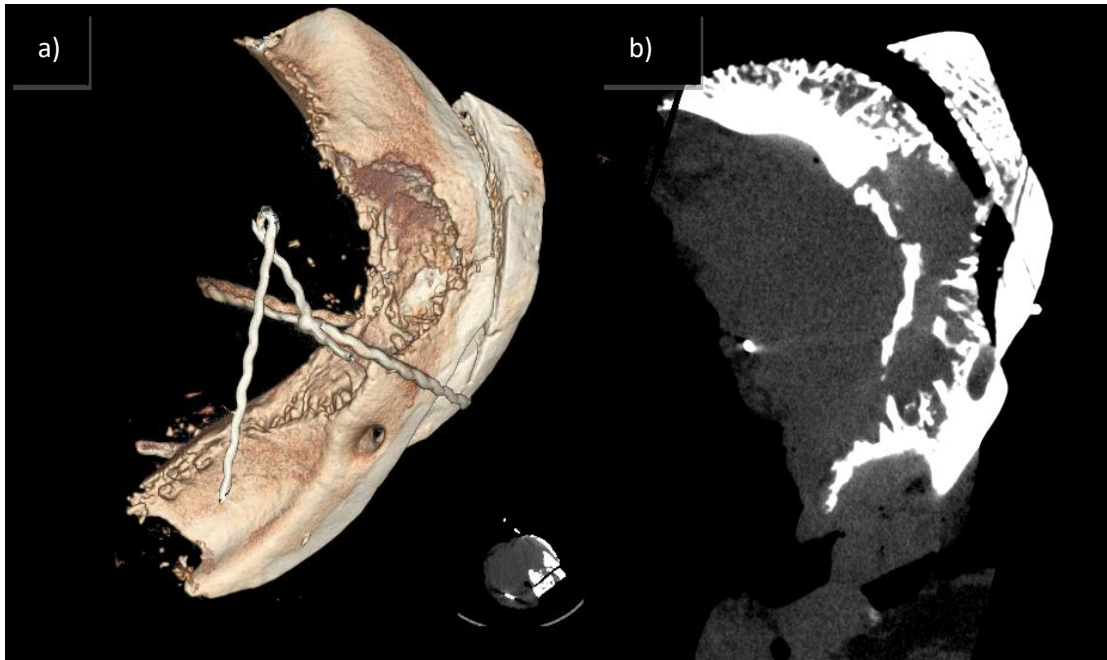


Abb. 3.13: Radiologische fpVCT-Darstellung eines Präparates mit einem Plattenepithelkarzinom in zwei unterschiedlichen Ansichten. a) fpVCT-Ansicht in „Volume Rendering“, b) fpVCT-Ansicht im „Knochenfenster“. Die Osteolyse der knöchernen Struktur ist durch die Erkrankungsprogression des Plattenepithelkarzinoms in beiden Ansichten sichtbar.

3.7 Beschreibung des Scanvorgangs

Das Hauptcharakteristikum dieses Computertomografen stellen zwei Flächendetektoren dar, deren besondere Bestandteile fotosensitives amorphes Silizium enthalten, auf denen Cäsium-Jodid-Kristalle angebracht sind. Die Sensormatrix der Detektoren besteht aus 1024×1024 Pixel und misst ca. 22×22 cm für jeden Detektor.^{20, 24, 34, 42, 58} Die Röntgenquelle beziehungsweise -röhre befindet sich bautechnisch gegenüber den Flächendetektoren in der ringförmigen Gantry.^{20, 34, 42, 58} Während eines Scanvorgangs führen Flächendetektoren und die Röntgenröhre eine gemeinsame Rotationsbewegung aus. Die auf dem Flächendetektor angebrachten Kristalle fangen und sammeln dabei die auftreffende Röntgenstrahlung und dienen somit als Kollimator für die Röntgenstrahlung. In der Schicht des fotosensitiven Siliziums erfolgt dann die Umwandlung der Röntgenstrahlung in eine elektrische Ladung durch den fotoelektrischen Effekt. Dabei werden die Einzelladungen innerhalb eines Pixels auf dem Detektor in eine Grafikkarte aufsummiert und in ein digitales Signal verwandelt. Die sich hier entwickelte Spannung ist der erste Schritt zur Bildentstehung.^{24, 30, 43, 68}

Der Scanvorgang der Ex-vivo-Präparate dieser Studie wurde bei einer Stromstärke von 140 kV und einer Spannung von 10 mA durchgeführt. Die Dauer eines Untersuchungsvorgangs ist von der Objektgröße des jeweiligen Enbloc-Präparates abhängig. Dieser beträgt je nach ausgewähltem Untersuchungsprotokoll bei einer vollen Rotation 8 oder 16 Sekunden. Auch die Anzahl der Pixel, die während eines Scanvorgangs beansprucht werden, hängt von der Größe des jeweiligen Präparates ab und kann mit den jeweiligen Messprotokollen bestimmt werden. Wenn von dem Detektor mehr Pixel ausgelesen werden müssen, um ein großes Objekt abzubilden, so dauert die Rotation länger, weil die Verarbeitungszeit der Signale auf dem Detektor proportional zur Anzahl der ausgelesenen Pixel ansteigt. Zur Darstellung von Objekten bis 10,2 cm in der z-Richtung werden 680×1024 Pixel ausgelesen.⁴³ Hierfür wird das Messprotokoll auf zwei Detektoren eingestellt. Dabei wird das Messprotokoll (Single Panel Mode) zum Einsatz eines Detektors eingestellt. So entstehen jeweils 1.000 Einzelprojektionsbilder, die dem Rohdatensatz entsprechen.^{24, 30, 68}

Die folgende Verarbeitung des 3D-Rohdatensatzes erfolgt mittels eines Rück-Projektionsalgorithmus in eine $512 \times 512 \times Z$ -Voxelmatrix. Z bezeichnet die Anzahl der

Schnittbilder in z-Richtung. Die dreidimensionale Darstellung eines Objektes ist bis zu je $15,1 \times 15,1$ cm in der xy-Ausdehnung und 10 cm in der z-Richtung möglich.^{42, 43} Dabei ist die Objektgröße entscheidend. Zudem gilt, je größer die Kantenlänge des Objektes, desto kleiner ist die Auflösung der Voxel- beziehungsweise Pixeleinheit, sowie, je kleiner das Objekt, desto größer ist die Auflösung der Voxel- beziehungsweise Pixeleinheit. Die Kantenlänge der Objekte dieser Studie und entsprechend dann auch die festgelegten Voxel-Kantenlängen waren bei den eingelesenen Präparaten aufgrund der unterschiedlichen Größe der Ex-vivo-Präparate nicht konstant. Die Resektate wurden vor dem Scannen längs der z-Achse ausgerichtet. Dabei wurde die Kantenlänge der Präparate mittig auf das Tray des fpVCT-Gerätes entlang der Laser-Orientierungslinie positioniert.

3.8 Verarbeitung der Bilddaten

Als Displayed field of view (Dfov) wird das Betrachtungsfeld bezeichnet, das durch die Kantenlänge eines Objektes festgelegt wird, in die man Bilddaten hineinkonstruiert. Es beschreibt die zwei- und dreidimensionale Ausdehnung in Zentimetern. Die Rekonstruktion des Datensatzes wird auf einem PC-Cluster durchgeführt, auf dem ein Linux-Betriebssystem installiert ist. Nach der Rekonstruktion werden die Bilder in ein sogenanntes DICOM-Bildformat umgewandelt und die entsprechenden Bilddateien auf die Advantage Workstation (AW), Version 4.1, GE Medical Systems, Buc, Frankreich, gesendet.^{42, 43} Dabei kommen auf einem Linux-Betriebssystem basierende Rechner mit einem 2,2 GHz Prozessor zum Einsatz.^{24, 30, 43, 68} Die dreidimensionale Visualisierung und Untersuchung der eingelesenen Ex-vivo-Präparate sind ab diesem Zeitpunkt auf der AW möglich.

Der Scanvorgang der Resektate sowie die wissenschaftliche Betreuung im fpVCT erfolgten durch Dr. rer. nat. Martin Obert im Zentrum für Radiologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen.

3.9 Statistische Methoden

Die statistische Analyse und Beratung dieser Arbeit erfolgte durch das Institut für medizinische Informatik, Arbeitsgruppe für medizinische Statistik, der Justus Liebig Universität Gießen, unter der Leitung von Herrn Dr. Pons-Kühnemann.

In dieser Studie sollen folgende Sachverhalte untersucht und verglichen werden:

1. Sind durch die radiologische Untersuchung mittels des fpVCTs pathologische Knocheninfiltrationen der Ex-vivo-Präparate erkennbar und mit dem histopathologischen Befund vergleichbar?
2. Können die Absetzungsränder radiologisch auf Tumorfreiheit beurteilt werden und sind diese mit dem histopathologischen Befund vergleichbar?
3. Gibt es eine Korrelation zwischen den histopathologisch gemessenen Ebenen und den radiologisch gemessenen Ebenen?

3.9.1 Deskriptive Statistik der Hauptzielparameter

Die Darstellung der histopathologisch und radiologisch ermittelten Datensätze wird in Histogrammen zusammengefasst. Dabei handelt es sich um den radiologischen und um den jeweiligen histopathologischen Vergleich eines Zustands. Um zusätzlich einen Zusammenhang zwischen den beiden diagnostischen Methoden aufzuzeigen, wird zur Darstellung der Assoziation der Chi-Quadrat-Test angewendet. Da sich die Datenmenge dieser Arbeit auf 47 Präparate beschränkt, wird zusätzlich der Fisher-Test zur statistischen Auswertung eingesetzt. Im Rahmen der drei radiologischen Untersuchungsreihen wurde das Übereinstimmungsmaß durch den Kappa-Wert ermittelt. Das Signifikanzniveau wird durch den p-Wert veranschaulicht.

Chi-Quadrat-Test

Der Chi-Quadrat-Test dient dieser Studie zur Offenlegung eines möglichen Zusammenhangs der histopathologischen und radiologischen Untersuchung. Mit dieser statistischen Methode lässt sich die Wahrscheinlichkeit eines Zufalls bestimmen. Dabei ist der Wert der asymptotischen Signifikanz von besonderem Interesse. Je größer die Abweichung zwischen den ermittelten Werten beider diagnostischer Methoden, desto größer fällt der Wert der asymptotischen Signifikanz aus. Dementsprechend ist die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs gering. Daher gilt:

$P \geq 0,05$ ist nicht signifikant.

$P < 0,05$ ist signifikant.

$P < 0,01$ ist hoch signifikant.

Wenn $p < 0,01$ ist, beschreibt dieser Wert einen Zusammenhang zwischen der histopathologischen und radiologischen Untersuchung von über 99 %.

Fisher-Test

Der Fisher-Test ist ein weiteres statistisches Mittel, um den Zusammenhang der radiologischen und pathologischen Ergebnisse auszuwerten. Dieser Test eignet sich auch bei einer geringen Datenmenge zur Ermittlung einer Assoziation zwischen zwei Untersuchungsmethoden. Auch hier gilt:

$P \geq 0,05$ ist nicht signifikant.

$P < 0,05$ ist signifikant.

$P < 0,01$ ist hoch signifikant.

Kappa-Koeffizient

Der Kappa-Koeffizient wird in dieser Arbeit genutzt, um die Auswertbarkeit des Zusammenhangs zu untersuchen, und ist somit ein Maß für die Zuverlässigkeit der Ergebnisse. Der Kappa-Koeffizient wird für die Ermittlung des Zufalls bei vergleichenden Untersuchungen angewendet. Dabei soll das zufällig aufkommende Übereinstimmungsmaß herausgerechnet werden. Es werden die Unterschiede der drei radiologischen Untersuchungsreihen gegeneinander aufgetragen. Kappa beschreibt die Stärke des Übereinstimmungsmaßes.

Es gilt für Kappa (κ):

> 0,20 schwache

0,21–0,4 leichte

0,41–0,6 mittelmäßige

0,61–0,8 gute

0,81–1,0 sehr gute Übereinstimmung

Bei einem Wert von über 0,61 kann ein Zufall der Ergebnisse ausgeschlossen werden.

3.9.2 Statistik der Nebenzielparameter

Pearson'scher Korrelationskoeffizient

Da es in dieser Studie primär um den Vergleich von zwei diagnostischen Methoden geht, ist der Pearson'sche Korrelationskoeffizient die statistische Methode der Wahl (Abb. 3.14).

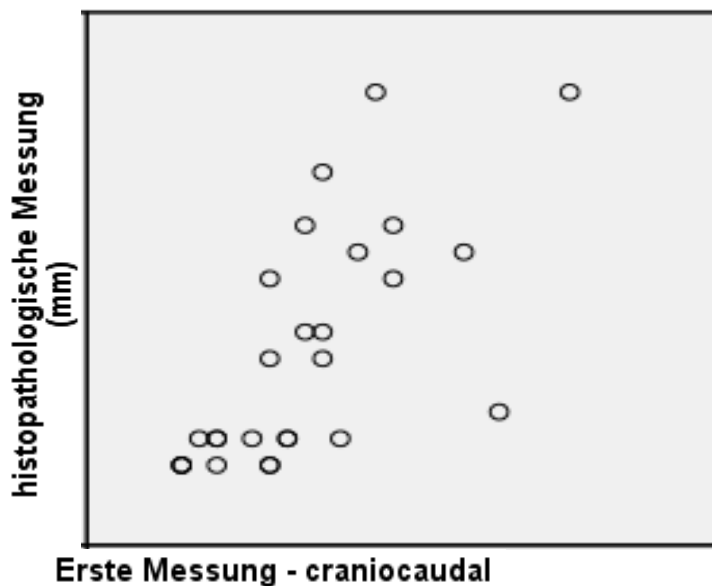


Abb. 3.14: Exemplarische Darstellung eines Scatterplots zwischen der histopathologischen Messung und der ersten radiologischen Messung in der craniocaudalen Ebene mit einem Pearson'schen Korrelationskoeffizienten von 0,681 bei einer Signifikanz p von 0,00009 mit $n = 27$.

Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient dient zur Berechnung von Zusammenhängen zwischen der histopathologischen und der radiologischen Untersuchungsmethode. Dabei werden die histopathologischen Werte auf der y-Achse gegen die radiologischen Werte auf der x-Achse des Korrelationsdiagramms aufgetragen. Die Stärke des Zusammenhangs ist der Dichte, der Punktwolke, wie in Abbildung 3.14 dargestellt, zu entnehmen. Je dichter die Anordnung der Punkte im Koordinatensystem, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit eines statistischen Zusammenhangs. Dabei müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein: Es muss eine Linearität des Zusammenhangs bestehen. Die Durchführung der histopathologischen und radiologischen Untersuchungen muss jeweils unabhängig voneinander geschehen. Der Korrelationskoeffizient wird durch die Kovarianz ermittelt. Dieser kann positiv, negativ oder auch nahe bei null liegen.

Letzteres beschreibt einen fehlenden linearen Zusammenhang. Die positive Kovarianz weist auf gleichsinnige Zusammenhänge hin, die negative Kovarianz dementsprechend auf gegensinnige Zusammenhänge. Die Kovarianz allein gibt keinen Hinweis auf eine mögliche Korrelation. Erst die Division der Kovarianz durch die beiden Standardabweichungen der x- und y-Werte entsprechend den histopathologischen und radiologischen Messwerten beschreibt den Korrelationskoeffizienten. Dieser kann ausschließlich Werte zwischen -1 und 1 annehmen.⁶⁹

t-test

Zur Prüfung der Korrelation der zwei diagnostischen Methoden wurde eine Signifikanzanalyse durchgeführt. Dafür wurde der zweiseitige t-Test angewendet und folgende Signifikanzniveaus wurden berücksichtigt:

$P \geq 0,05$ ist nicht signifikant.

$P < 0,05$ ist signifikant.

$P < 0,01$ ist hoch signifikant.

Bland-Altman-Plot

Ein weiteres statistisches Mittel, das zum Vergleich von zwei Messmethoden in dieser Arbeit angeführt wird, ist der Bland-Altman-Plot. Diese analytische Methode ist insbesondere zum Vergleich eines Verfahrens mit einem bestehenden Goldstandard geeignet. Bei dem Bland-Altman-Plot wird zunächst die durchschnittliche Differenz der zwei Messmethoden gegenübergestellt. Um das Ausmaß einer Übereinstimmung der diagnostischen Methoden ermitteln zu können, ist es in dieser statistischen Berechnung von Bedeutung, wie nah die Werte an der charakteristischen Nulllinie angeordnet sind. In Abbildung 3.15 folgt eine exemplarische Darstellung des Bland-Altman-Plots mit klar definierter Nulllinie.

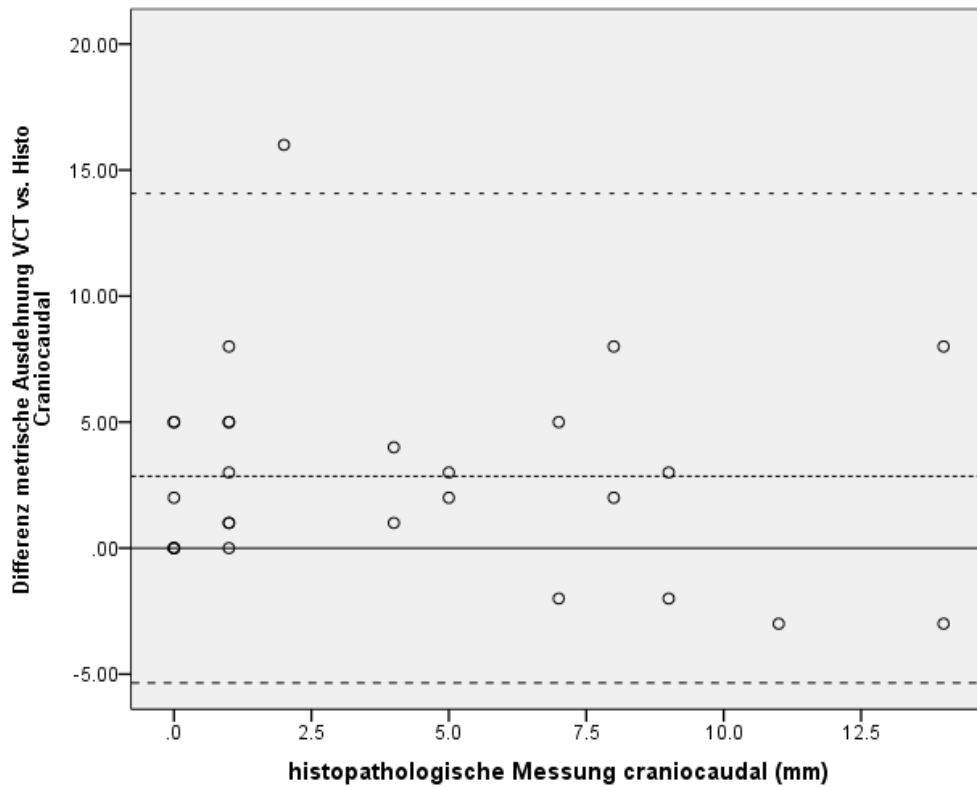


Abb. 3.15: Exemplarische Darstellung eines Bland-Altman-Plots zur ersten radiologischen Messung gegen die histopathologische Messung der craniocaudalen Ebene.

Wie bereits beschrieben, wird im ersten Schritt die durchschnittliche Differenz der beiden Messmethoden gegenübergestellt. Die Differenzen sind der vertikalen Ebene des Plots zu entnehmen. Auf der horizontalen Ebene sind in dieser Studie die absoluten Werte der histopathologischen Messreihe aufgeführt. Da die histopathologische Untersuchung nach wie vor als Goldstandard in der Tumordiagnostik gilt, wird die Differenz der radiologischen und histopathologischen Messwerte in dieser Grafik exemplarisch dargestellt. Die horizontale Nulllinie zeigt, dass zwei Messwerte eine Übereinstimmung aufweisen. Ein Hauptmerkmal des Bland-Altman-Plots stellen die sogenannten Agreement-Limits dar. Diese entsprechen der zweifachen Standardabweichung der intraindividuellen Differenzen und werden durch das 2,5 % bzw. 97,5 % Quantil/Perzentil beschrieben. Innerhalb dieses festgelegten Bereichs treten 95 % der Differenzen der histopathologischen und radiologischen Messmethode auf. Im Rahmen dieser Studie ist es von Bedeutung, dass die Differenz der beiden Messmethoden nahe der Nulllinie positioniert ist. Liegen die Differenzen weit über null, beschreibt dies, dass die VCT-Messreihe tendenziell größere Tumorebenen als der histopathologische Befund aufzeigt. Die Werte, die unter der Nulllinie angeordnet sind,

zeigen, dass in der radiologisch gemessenen Tumorebene ein kleineres Messergebnis vorliegt, folglich die radiologische Tumorebene kleiner als im histopathologischen Befund dargestellt wird.

4 Ergebnisse

4.1 Hauptzielparameter

Die Untersuchung der Hauptzielparameter schließt die vergleichende Untersuchung der Knocheninfiltration und die der Absetzungsränder ein. Dabei handelt es sich um absolute Werte. Bei der Knocheninfiltration wird zwischen zwei Befunden unterschieden: Entweder liegt eine knöcherne Infiltration vor oder nicht. Eine weitere Möglichkeit, um diesen Sachverhalt zu beschreiben, ist, dass nicht sicher bestimmt werden kann, ob eine knöcherne Infiltration besteht. Dazu wurde jeweils der histopathologische Befund mit dem radiologischen Befund verglichen. Bei einer unsicheren Feststellung der Knocheninfiltration gilt der histopathologische Befund.

Nachfolgend ist der Vergleich der histopathologischen Untersuchungsreihe zur Feststellung der Knocheninfiltration mit der radiologischen Untersuchungsreihe in Abbildung 4.1 und Tabelle 4.1 dargestellt.

Tabelle 4.1: Tabellarische Darstellung der knöchernen Infiltration

		Knöcherne Infiltration – radiologischer Befund		Total
		keine knöcherne Infiltration	knöcherne Infiltration	
Knöcherne Infiltration – histopathologischer Befund	keine knöcherne Infiltration	3	2	5
	knöcherne Infiltration	0	42	42
Total		3	44	47

Tab. 4.1: Aufgeführt sind die Häufigkeiten der vorliegenden bzw. nicht vorliegenden knöchernen Infiltration der Ex-vivo-Präparate.

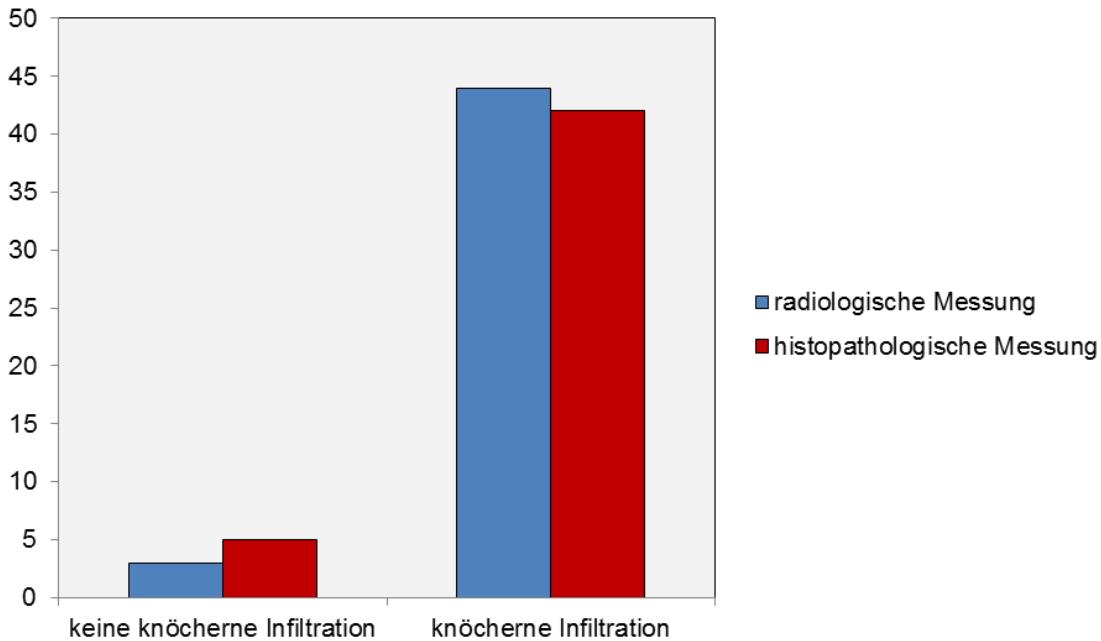


Abb. 4.1: Histogramm der knöchernen Infiltration. Dargestellt sind die Häufigkeiten der vorliegenden bzw. nicht vorliegenden knöchernen Infiltration bei der histopathologischen Untersuchung (rot) und radiologischen Untersuchung (blau) der Ex-vivo-Präparate.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungsreihe sind in Tabelle 4.1 tabellarisch sowie in Abbildung 4.1 grafisch dargestellt. Bei den insgesamt 47 untersuchten Ex-vivo-Präparaten liegt laut histopathologischer Untersuchung bei 42 Präparaten eine knöchernen Infiltration vor. Bei den anderen fünf untersuchten Präparaten konnte keine Infiltration festgestellt werden. Eine Infiltration wurde bei der radiologischen Untersuchung bei 44 Präparaten ermittelt. Bei drei Präparaten konnte keine Infiltration bestätigt werden. Ein direkter Vergleich beider Untersuchungsmethoden zeigt, dass bei 2 von den insgesamt 47 Präparaten mit der radiologischen Untersuchungsmethode ein anderes Ergebnis erzielt wurde. Dies entspricht einer Übereinstimmung der beiden diagnostischen Methoden von 95,7 % aller Messwerte. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die radiologische Untersuchung eine Differenzierung zwischen einer Tumordinfiltration und eines anderen pathologischen Prozesses in den knöchernen Kieferbereichen nicht ermöglichen kann.

Um den Zusammenhang beider Methoden überprüfen zu können, wurde sowohl der Chi-Quadrat-Test als auch der Fisher-Test angewendet (Tabelle 4.2 und 4.3). Der Chi-Wert liegt bei 0,000(1), der p-Wert des exakten Tests nach Fisher bei 0,001 und ist damit als hoch signifikanter Wert anzusehen. Das Übereinstimmungsmaß der drei

radiologischen Untersuchungsreihen kann durch den Kappa-Wert bestimmt werden. Dieser liegt bei 0,728 und bestätigt ein gutes Übereinstimmungsmaß.

Tabelle 4.2: Chi²-Test – exakter Test der knöchernen Infiltration nach Fisher

	Wert	Differenz	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearsons Chi ² -Test	26,918	1	0,000		
Kontinuitätskorrektur	17,814	1	0,000		
Zufalls Ratio	15,583	1	0,000		
Fisher's Exact Test				0,001	0,001
Linearität	26,345	1	0,000		

Tab. 4.2: Dargestellt sind die Werte des Chi-Quadrat-Tests und des exakten Tests nach Fisher. Die Validität der Ergebnisse wird durch den Wert der asymptotischen Signifikanz und zusätzlich durch den Wert des Fisher-Tests bestätigt.

Tabelle 4.3: Übereinstimmungsmaß der knöchernen Infiltration

	Wert	Asymp. Standardfehler	Approx. T.	Approx. Sig.
Measure of Agreement Kappa (κ)	0,728	0,181	5,188	0,000

Tab. 4.3: Dargestellt ist der Zusammenhang der drei radiologischen Messreihen, der durch den Kappa-Wert (κ) gezeigt wird.

Bei der histopathologischen und radiologischen Untersuchung der Absetzungsrän­der ist die sichere Befundung der Tumorfreiheit das Ziel. Folglich ist in dieser Untersuchungsreihe eine In-sano- von einer non In-sano-Resektion zu unterscheiden. Kann eine Tumordinfiltration der Absetzungs­rän­der nicht ausgeschlossen werden, so ist eine Ausdehnung des Sicherheitsabstands bzw. eine Nachresektion der erkrankten Kieferbereiche notwendig.

Die Ergebnisse zur Untersuchung der Absetzungs­rän­der sind in Tabelle 4.4 dargestellt. Von den 47 Enbloc-Präparaten in der histopathologischen Untersuchungsreihe kann bei 42 Präparaten eine In-sano-Resektion (R0-Resektion) bestätigt werden. Bei drei Präparaten lag eine non In-sano-Resektion im Sinne einer R1-Resektion vor, bei einem

Präparat konnte eine R2-Resektion festgestellt werden. Eine In-sano- beziehungsweise eine non In-sano-Resektion konnte bei einem Präparat nicht sicher bestätigt werden.

Tabelle 4.4: Vergleichende Untersuchung der Absetzungsränder

		Absetzungsränder laut radiologischen Befund				Total
		Absetzungsränder sind tumorfrei (R0-Resektion)	Absetzungsränder sind nicht tumorfrei (R1-Resektion)	entspricht R2-Resektion	Absetzungsränder sind unsicher zu beurteilen	
Absetzungsränder laut histopathologischen Befund	Absetzungsränder sind tumorfrei (R0-Resektion)	42				42
	Absetzungsränder sind nicht tumorfrei (R1-Resektion)		3			3
	entspricht R2-Resektion		1	0		1
	Absetzungsränder sind unsicher zu beurteilen				1	1
Total		42	4	0	1	47

Tab. 4.4: Aufgelistet sind die Häufigkeiten der R0-, R1- und R2-Resektionen sowie die als unsicher zu beurteilenden Absetzungsränder der Ex-vivo-Präparate.

Bei der radiologischen Untersuchung konnte auch eine In-sano-Resektion bei 42 Präparaten bestätigt werden, bei vier Präparaten eine non In-sano-Resektion im Sinne einer R1-Resektion. Ebenfalls konnten bei einem Ex-vivo-Präparat im Rahmen der radiologischen Untersuchung die Absetzungsränder nicht sicher auf Tumorfreiheit beurteilt werden. In der radiologischen Untersuchung kann lediglich eine R1-Resektion diagnostiziert werden, da die genaue Differenzierung einer knöchernen Neoplasie in der radiologischen Untersuchung nicht möglich ist. Demnach kann, auch wenn laut der histopathologischen Untersuchung eine R2-Resektion vorliegt, nur eine R1-Resektion festgestellt werden.

Der Vergleich beider diagnostischer Methoden zeigt sowohl für die R0- als auch für die R1-Resektion eine 100%ige Übereinstimmung. Dies wird zusätzlich durch den in Tabelle 4.5 ermittelten Wert der asymptotischen Signifikanz des Chi²-Tests verdeutlicht. Der p-Wert entspricht 0,000(1) und ist somit als hoch signifikant anzusehen. Ein Zufall der Assoziation kann auch bei diesen Ergebnissen ausgeschlossen werden. Dies wird durch den errechneten Wert Kappa (κ), der 0,891 entspricht, bestätigt (Tabelle 4.6). Demzufolge ist in dieser Untersuchungsreihe ein sehr guter Zusammenhang zwischen den radiologisch und histopathologisch ermittelten Werten ersichtlich.

Tabelle 4.5: Chi²-Test der Absetzungsränder

	Wert	Differenz	Asymp. Sig. (2-teilig)
Pearsons Chi ² - Test	94,000	6	0,000
Zufalls Ratio	36,859	6	0,000
Linearität	43,115	1	0,000

Tab. 4.5: Dargestellt sind die Werte des Chi-Quadrat-Tests. Die Validität der Ergebnisse wird durch den Wert der asymptotischen Signifikanz bestätigt.

Tabelle 4.6: Übereinstimmungsmaß der Absetzungsränder

	Wert	Asymp. Standardfehler	Approx. T.	Approx. Sig.
Measure of Agreement Kappa	0,891	0,097	7,790	0,000

Tab. 4.6: Dargestellt ist der Zusammenhang der drei radiologischen Messreihen, der durch den Kappa-Wert (κ) gezeigt wird.

4.2 Nebenzielparameter

In dieser Untersuchungsreihe soll die Abweichung des radiologischen Ergebnisses im Vergleich zum histopathologischen Ergebnis metrisch ermittelt werden. Es erfolgt dabei die Gegenüberstellung der einzelnen histopathologisch gemessenen Ebenen mit den jeweiligen radiologischen Ebenen in gleicher Ausrichtung. Um eine Übereinstimmung feststellen zu können, wird eine Korrelationsanalyse nach Pearson zu den histopathologischen Messwerten sowie den radiologisch erhobenen Werten durchgeführt. Somit ist mit der Korrelationsanalyse eine Signifikanzanalyse der histopathologischen und radiologischen Messwerte verbunden.

4.2.1 Messung der craniocaudalen Tumorausdehnung

Die dargestellten Ergebnisse zur Tumorausdehnung in der craniocaudalen Ebene in Abbildung 4.2 und Tabelle 4.7 zeigen keine symmetrische Verteilung der Messwerte. Daher ist eine Normalverteilung nicht erkennbar. Die durchschnittliche Tumorausdehnung beträgt in dieser Ebene 4,22 mm. Bei der gleichen Ebene der radiologischen Untersuchung nimmt die durchschnittliche Tumorausdehnung 7,49 mm an. Die Differenz der ermittelten Durchschnittswerte macht somit 3,27 mm aus. Dementsprechend wurden bei der radiologischen Messmethode verglichen mit der histopathologischen Messmethode tendenziell größere Knochenarrosionen festgestellt. Die Standardabweichung der histopathologischen Messreihe liegt bei 4,44 mm, die bei der radiologischen Messreihe 5,36 mm im Durchschnitt. Das Minimum der knöchernen Infiltration entspricht keiner knöchernen Infiltration, demnach beträgt es sowohl histopathologisch als auch radiologisch 0 mm. Das Maximum der gemessenen knöchernen Tumordinfiltration beläuft sich bei der histopathologischen Messung auf 14 mm und bei der radiologischen Messreihe auf 21,33 mm. Der histopathologische Medianwert liegt bei 2 mm und der radiologische Median bei 8 mm.

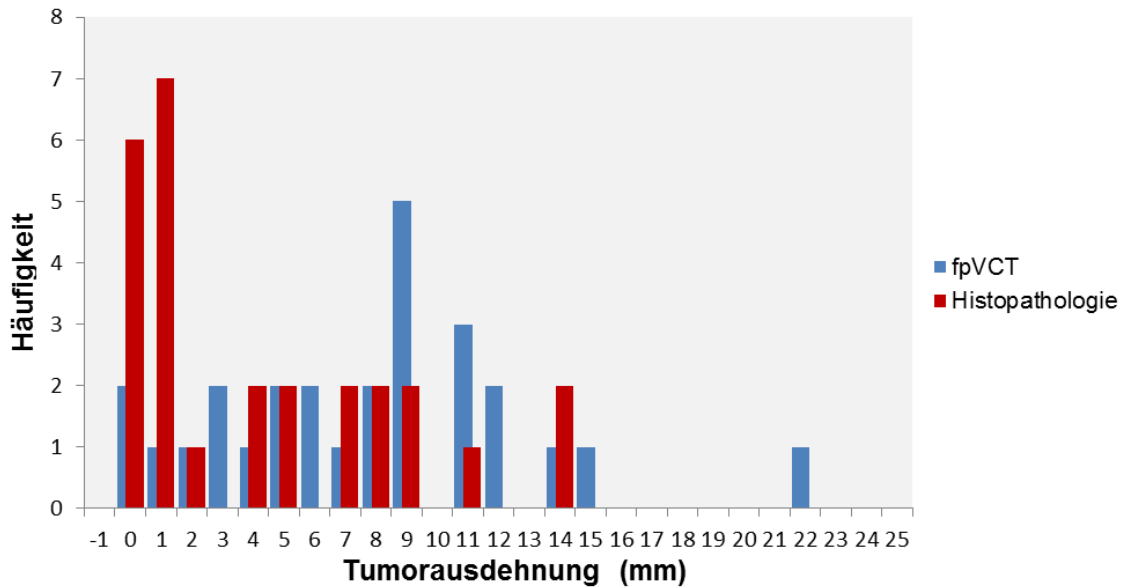


Abb. 4.2: Histogramm der Tumorausdehnungen in craniocaudaler Ebene bei 27 histopathologischen (rot) und 27 radiologischen Untersuchungen (blau) der Ex-vivo-Präparate. Dargestellt sind die Mittelwerte aus den drei Messreihen.

Tabelle 4.7: Tumorausdehnungen in craniocaudaler Ebene

craniocaudal	Histopathologie	fpVCT
Minimum	0	0
Maximum	14	21.33
Median	2	8
Mittelwert	4,22	7,49
Std. Deviation	4,44	5,36
N	27	27

Tab. 4.7: Dargestellt sind die 27 Messwerte der Tumorausdehnungen in craniocaudaler Ebene. Die histopathologische und radiologische Standardabweichung ist zusätzlich aufgeführt.

Die Untersuchung der Korrelation zwischen beiden Messmethoden ist in Tabelle 4.8 und in Abbildung 4.3 dargestellt.

Tabelle 4.8: Korrelation der craniocaudalen Ebenen

		Erste Messung VCT – craniocaudal	Zweite Messung VCT – craniocaudal	Dritte Messung VCT – craniocaudal
histopathologische Messung	Pearson Correlation	0.681	0.408	0.537
	Signifikanz p	0,00009	0,035	0,004
	N	27	27	27

Tab. 4.8: Auflistung der Korrelationen, Signifikanzen und Häufigkeiten zwischen der histopathologischen und radiologischen Messung der craniocaudalen Ebenen.

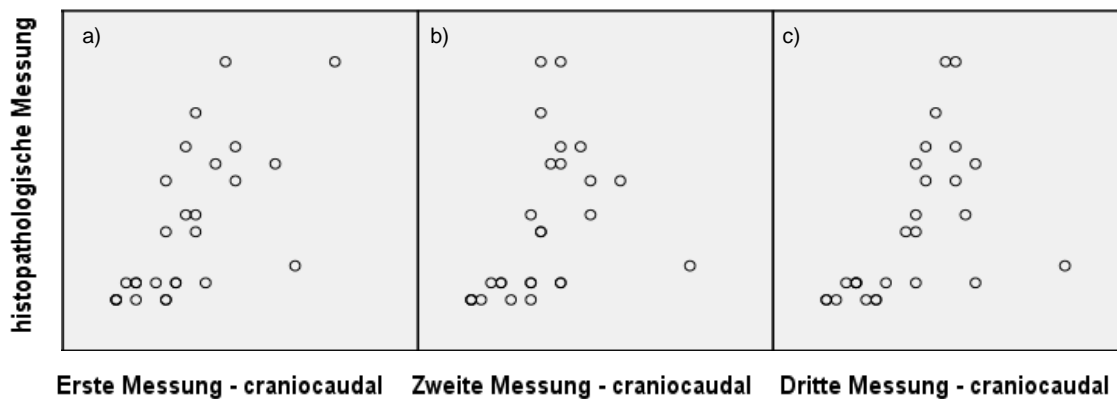


Abb. 4.3: Scatterplot der craniocaudalen Ebenen zwischen der histopathologischen Messung und a) der ersten radiologischen Messung mit einer Korrelation von 0,681 bei einer Signifikanz p von 0,00009, b) der zweiten radiologischen Messung mit einer Korrelation von 0,408 bei einer Signifikanz p von 0,035 und c) der dritten radiologischen Messung mit einer Korrelation von 0,537 bei einer Signifikanz p von 0,004.

Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient nimmt bei der ersten Messung den Wert 0,681 an, bei der zweiten Messung 0,408 und bei der dritten Messung 0,537. Es liegt folglich bei allen drei Messreihen eine Korrelation vor. Um die Korrelation beider diagnostischer Methoden überprüfen zu können, wurde zusätzlich eine Signifikanzanalyse durchgeführt. Die Signifikanz liegt bei der ersten Messreihe bei 0,00009 und ist somit als hoch signifikant zu bewerten. Die zweite Messreihe beschreibt einen p-Wert von 0,035 und zeigt eine Signifikanz auf. Bei der dritten Messreihe beträgt der p-Wert 0,004, ist demnach ebenfalls als hoch signifikant zu bewerten. Die Anzahl der vorliegenden Werte ist mit insgesamt 27 Datensätzen als gering einzustufen. Daher ist die beschriebene Signifikanz des p-Wertes unter Vorbehalt zu betrachten. Eine sichere Korrelation kann somit nicht bestätigt werden.

Im Rahmen der statistischen Analyse wurde als weitere statistische Methodik der Bland-Altman-Plot angewendet. Damit soll ermittelt werden, inwiefern die Vergleichbarkeit zwischen der histopathologischen und der radiologischen Messmethode gegeben ist. Die Daten für die craniocaudale Ebene sind in Tabelle 4.9 zusammengefasst.

Tabelle 4.9: Daten zu den Bland-Altman-Plots der craniocaudalen Ebenen

	Erste Messung VCT gegen Histopatho – <i>craniocaudal</i>	Zweite Messung VCT gegen Histopatho – <i>craniocaudal</i>	Dritte Messung VCT gegen Histopatho – <i>craniocaudal</i>	Alle Messungen VCT gegen Histopatho – <i>craniocaudal</i>
N	27	27	27	81
durchschnittliche Differenz	2,8519	2,8148	4,1481	3,27
Std. Abweichung	4,10163	5,10684	4,95909	4,72252

Tab. 4.9: Auflistung der Häufigkeiten, der durchschnittlichen Differenzen und Standardabweichungen der Bland-Altman-Plots zwischen der histopathologischen und radiologischen Messung der craniocaudalen Ebenen. Die Messwerte der durchschnittlichen Differenz werden in mm angegeben.

Die durchschnittlichen Differenzen der radiologischen Messreihen liegen bei 2,85 mm für die erste Messreihe, bei 2,82 mm für die zweite Messreihe und bei 4,12 mm für die dritte Messreihe. Die Standardabweichung der radiologischen Messreihen beträgt 4,1 mm für die erste Messreihe, 5,11 mm für die zweite Messreihe und 4,96 mm für die dritte Messreihe.

Die durchschnittliche Differenz der drei radiologischen und histopathologischen Messreihen beläuft sich auf 3,27 mm, die durchschnittliche Standardabweichung auf 4,73 mm. Die zweifache Standardabweichung beträgt somit 9,45 mm. Damit befindet sich das 95 % Perzentil (Agreement-Level) zwischen 12,72 mm und -6,18 mm. Je kleiner die histopathologischen Werte, desto höher ist die Tendenz zu einer größeren intraindividuellen Differenz. Diese Differenz nimmt mit zunehmender Größe der histopathologischen Werte ab. Diese Verschiebung ist in Abbildung 4.4 zu erkennen.

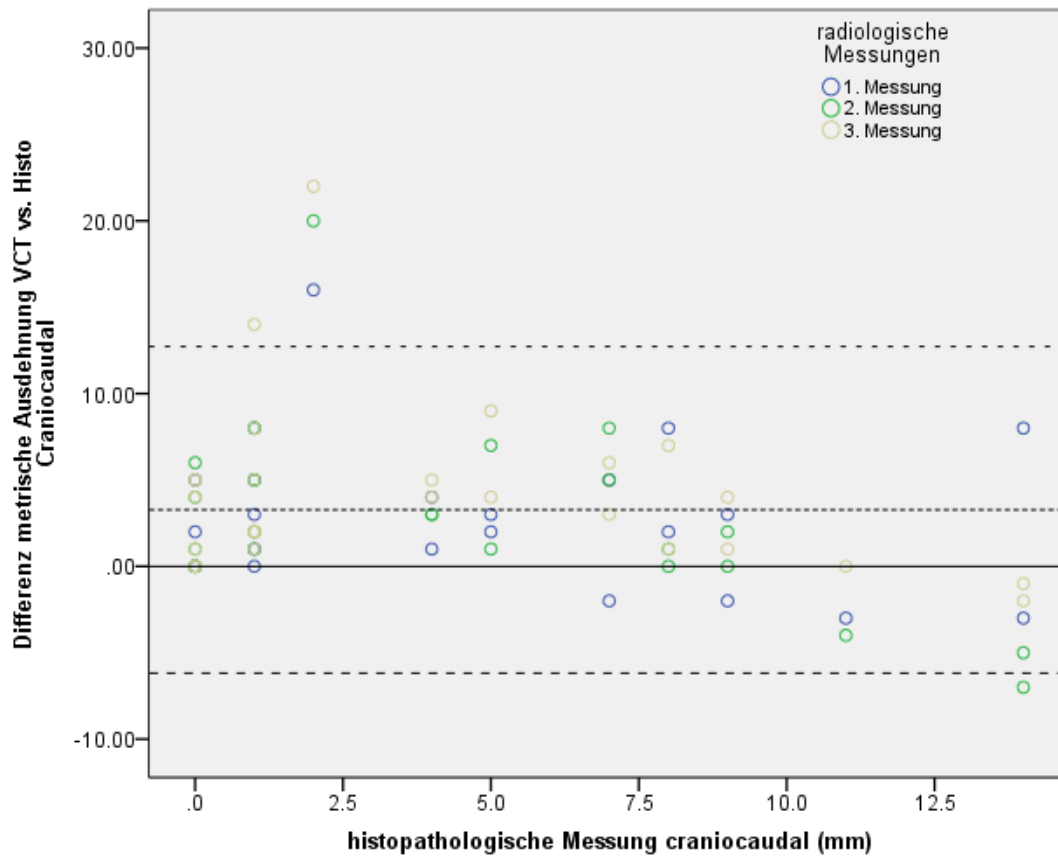


Abb. 4.4: zeigt den Bland-Altman-Plot der drei radiologischen Messungen gegen die histopathologische Messung der craniocaudalen Ebenen: 1. Messung blau, 2. Messung grün, 3. Messung orange. Die Differenzen der Messwerte sind auf der vertikalen Ebene angeordnet. Die absoluten histopathologischen Messwerte sind der horizontalen Ebene zu entnehmen. Die durchschnittliche Differenz aller drei Messungen beträgt 3,27 mm. Die zweifache Standardabweichung beträgt 9,45 mm. Damit liegt das 95 % Perzentil zwischen 12,72 mm und -6,18 mm.

Des Weiteren ist bei 11,1 % der gemessenen Werte eine negative intraindividuelle Differenz sichtbar. Diese befindet sich unterhalb der Nulllinie, sodass die radiologischen Werte kleiner sind als die entsprechenden histopathologischen Werte. Demnach weisen 88,9 % der Werte eine positive intraindividuelle Differenz auf. Sie liegen oberhalb der Nulllinie. Daher sind diese radiologischen Werte größer als die entsprechenden histopathologischen Werte.

4.2.2 Messung der mesiolateralen bzw. anterior-posterioren Tumorausdehnung

In dieser Messreihe soll die Abweichung des radiologischen Ergebnisses von dem histopathologischen Ergebnis ermittelt werden. Dabei werden die einzelnen histopathologisch gemessenen Ebenen mit den gleichen radiologischen Ebenen in der mesiolateralen beziehungsweise anterior-posterioren Ausrichtung verglichen. Um auch in dieser Untersuchungsreihe eine Übereinstimmung ermitteln zu können, wird eine Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen den histopathologischen Messwerten und den radiologisch erhobenen Werten durchgeführt. Auch ist die folgende Korrelationsanalyse mit einer Signifikanzanalyse der histopathologischen und radiologischen Messwerte verbunden.

Die Ergebnisse zur Tumorausdehnung in der mesiolateralen beziehungsweise anterior-posterioren Ebene in Abbildung 4.5 und Tabelle 4.10 zeigen auch in dieser Darstellung keine symmetrische Verteilung der Messwerte. Daher ist in diesen Histogrammen keine Normalverteilung erkennbar. Ermittelt werden kann die durchschnittliche Tumorausdehnung in der histopathologischen Messebene mit 8,73 mm. Vergleicht man dies mit derselben Ebene der radiologischen Untersuchung, dort liegt die durchschnittliche Tumorausdehnung bei 16,92 mm, wird eine größere Tumorausdehnung ersichtlich. Damit beträgt die Differenz der unterschiedlich ermittelten durchschnittlichen Tumorausdehnungen bei 8,19 mm. Dementsprechend wurden bei der radiologischen Untersuchung tendenziell größere Knochenarrosionen festgestellt. Die Standardabweichung in der histopathologischen Messreihe liegt bei 7,67 mm und bei der radiologischen Messreihe bei 10,27 mm im Durchschnitt. Das Minimum der knöchernen Infiltration entspricht keiner knöchernen Infiltration, beträgt folglich sowohl histopathologisch als auch radiologisch 0 mm. Das Maximum der gemessenen knöchernen Tumordinfiltration reicht bei der histopathologischen Messung bis 29 mm und bei den radiologischen Messreihen bis 42 mm. Der histopathologische Medianwert liegt bei 10,5 mm, der radiologische Median bei 16,67 mm.

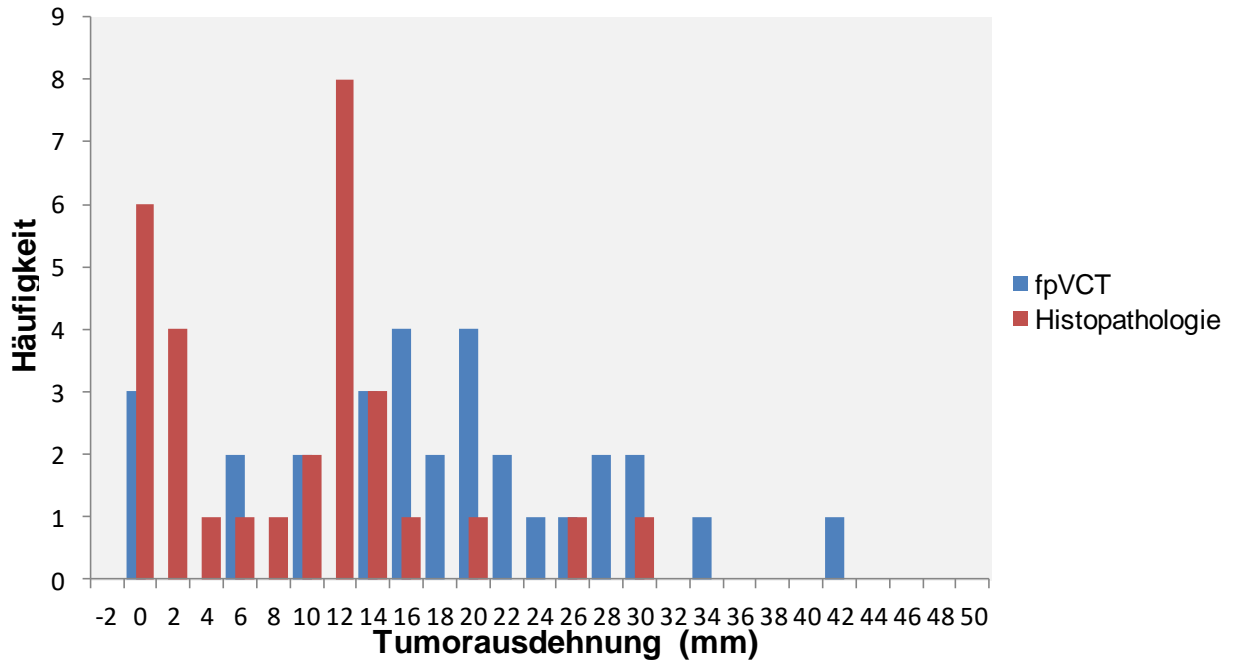


Abb. 4.5: Histogramm der Tumorausdehnungen in anterior-posteriorer / mesiolateraler Ebene bei 30 histopathologischen und radiologischen Untersuchungen der Ex-vivo-Präparate. Dargestellt sind die Mittelwerte aus den drei Messreihen.

Tabelle 4.10: Tumorausdehnungen in anterior-posteriorer / mesiolateraler Ebene

mesiolateral / anterior-posterior	Histopathologie	fpVCT
Minimum	0	0
Maximum	29	42
Median	10,5	16,67
Mittelwert	8,73	16,92
Std. Deviation	7,67	10,27
N	30	30

Tab. 4.10: Dargestellt sind die 30 Messwerte der Tumorausdehnungen in anterior-posteriorer / mesiolateraler Ebene. Die histopathologische und radiologische Standardabweichung ist zusätzlich aufgeführt.

Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient liegt bei der ersten Messung bei 0,571, bei der zweiten Messung bei 0,532 und bei der dritten Messung bei 0,486. Demnach ist bei allen drei Messreihen eine Korrelation vorhanden. Die Wahrscheinlichkeit einer Signifikanz nimmt bei der ersten Messreihe den Wert 0,001 und bei der zweiten Messreihe 0,002 ein und ist somit als hoch signifikant zu bewerten. Bei der dritten

Messreihe beträgt der p-Wert 0,006 und ist demnach auch als hoch signifikant einzuschätzen (Abbildung 4.6 und Tabelle 4.11).

Tabelle 4.11: Korrelation der mesiolateralen / anterior-posterioren Ebenen

		Erste Messung VCT – mesiolateral, anterior- posterior	Zweite Messung VCT – mesiolateral, anterior- posterior	Dritte Messung VCT – mesiolateral, anterior- posterior
histopathologische Messung (mm)	Pearson Correlation	0.571	0.532	0.486
	Signifikanz p	0,001	0,002	0,006
	N	29	30	30

Tab. 4.11: Auflistung der Korrelationen, Signifikanzen und Häufigkeiten zwischen histopathologischen und radiologischen Messungen der mesiolateralen / anterior-posterioren Ebenen.

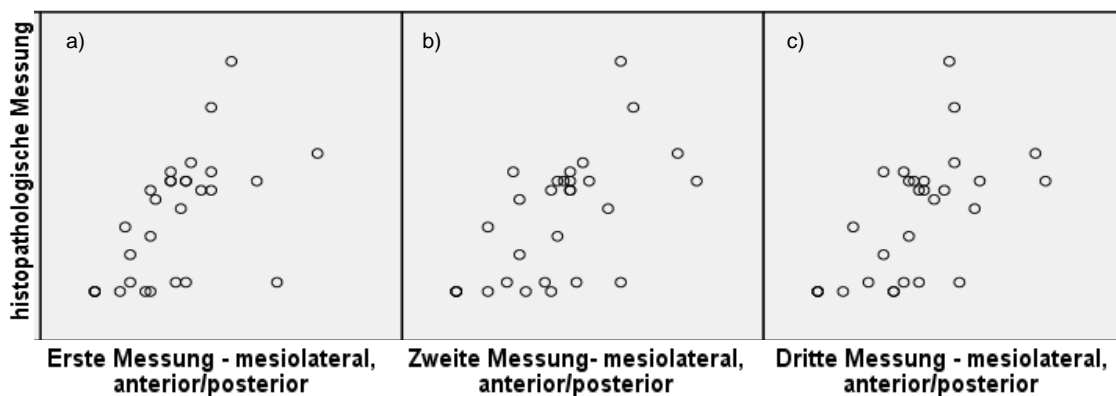


Abb. 4.6: Scatterplot der mesiolateralen / anterior-posterioren Ebenen zwischen der histopathologischen Messung und a) der ersten radiologischen Messung mit einer Korrelation von 0,571 bei einer Signifikanz p von 0,001, b) der zweiten radiologischen Messung mit einer Korrelation von 0,532 bei einer Signifikanz p von 0,002 und c) der dritten radiologischen Messung mit einer Korrelation von 0,486 bei einer Signifikanz p von 0,006.

Die Anzahl der vorliegenden Werte ist mit insgesamt 30 Datensätzen als gering einzustufen. Die beschriebene Signifikanz des p-Wertes ist auch bei diesen Messreihen unter Vorbehalt zu betrachten.

Tabelle 4.12: Daten zu den Bland-Altman-Plots der mesiolateralen / anterior-posterioren Ebenen

	Erste Messung VCT gegen Histopatho – <i>mesiolateral,</i> <i>anterior-</i> <i>posterior</i>	Zweite Messung VCT gegen Histopatho – <i>mesiolateral,</i> <i>anterior-</i> <i>posterior</i>	Dritte Messung VCT gegen Histopatho – <i>mesiolateral,</i> <i>anterior-</i> <i>posterior</i>	Alle Messungen VCT gegen Histopatho – <i>mesiolateral,</i> <i>anterior-</i> <i>posterior</i>
N	29	30	30	89
Durchschnittliche Differenz	7,827586207	7,133333333	10,3	8,42
Std. Abweichung	8,585989275	8,377858064	9,903499904	8,9557824143

Tab. 4.12: Auflistung der Häufigkeiten, der durchschnittlichen Differenzen und Standardabweichungen der Bland-Altman-Plots zwischen den histopathologischen und radiologischen Messungen der mesiolateralen / anterior-posterioren Ebenen. Die Messwerte der durchschnittlichen Differenz sind in mm angegeben.

Die durchschnittlichen Differenzen der radiologischen Messreihen liegen bei 7,83 mm für die erste Messreihe, bei 7,13 mm für die zweite Messreihe und bei 10,3 mm für die dritte Messreihe (Tabelle 4.12). Die Standardabweichung der radiologischen Messreihen beträgt für die erste Messreihe 8,59 mm, 8,38 mm für die zweite Messreihe und 9,9 mm für die dritte Messreihe (Tabelle 4.12). Die durchschnittliche Differenz aller drei Messreihen beläuft sich auf 8,42 mm, die durchschnittliche Standardabweichung auf 8,96 mm. Die zweifache Standardabweichung beträgt somit 17,91 mm. Damit liegt das 95 % Perzentil (Agreement-Level) zwischen 26,33 mm und -9,49 mm. Je kleiner die histopathologischen Werte, desto höher ist die Tendenz zu einer größeren intraindividuellen Differenz. Diese Differenz nimmt mit zunehmender Größe der histopathologischen Werte ab. Diese Verschiebung ist in Abbildung 4.7 zu erkennen.

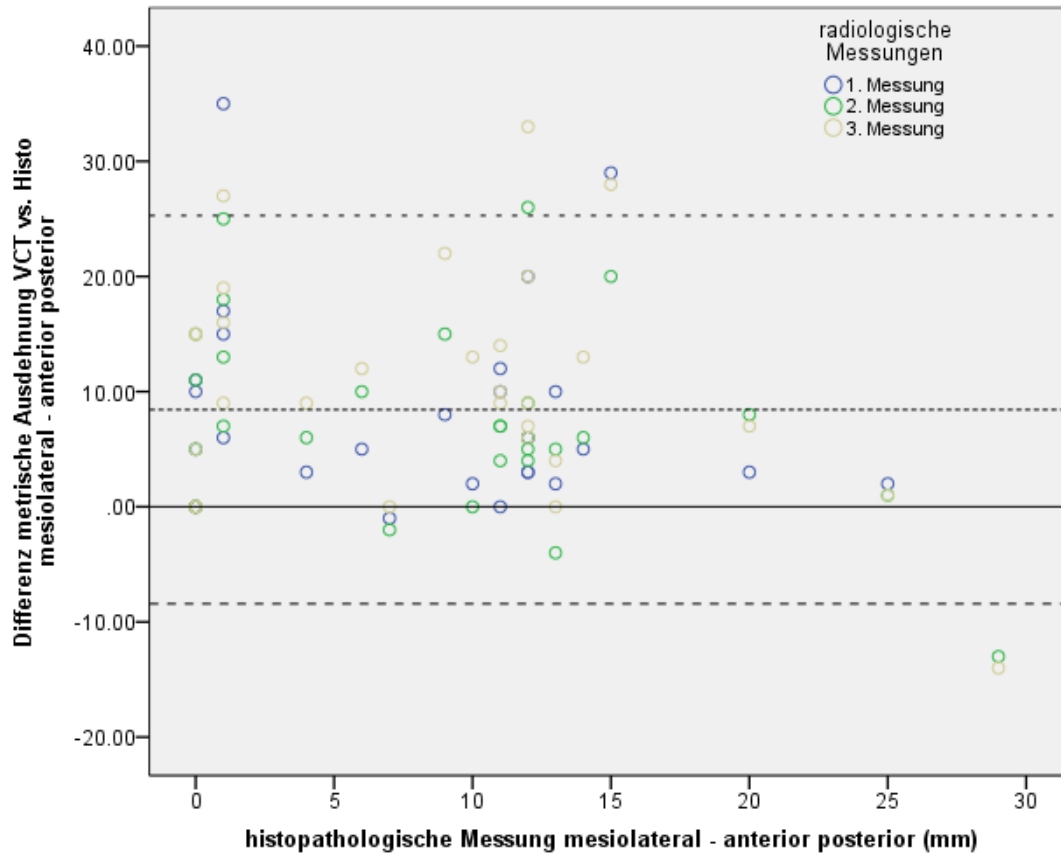


Abb. 4.7: zeigt den **Bland-Altman-Plot** der drei radiologischen Messungen gegen die **histopathologische Messung der mesiolateralen / anterior-posterioren Ebenen**: 1. Messung blau, 2. Messung grün, 3. Messung orange. Die Differenzen der Messwerte sind auf der vertikalen Ebene angeordnet. Die absoluten histopathologischen Messwerte sind der horizontalen Ebene zu entnehmen. Die durchschnittliche Differenz aller drei Messungen beträgt 8,42 mm. Die zweifache Standardabweichung beträgt 17,91 mm. Damit liegt das 95 % Perzentil zwischen 26,33 mm und -9,49 mm.

Des Weiteren ist bei 5 % aller gemessenen Werte eine negative intraindividuelle Differenz sichtbar. Diese liegt unterhalb der Nulllinie und zeigt damit, dass die radiologischen Werte kleiner sind als die entsprechenden histopathologischen Werte. Demgegenüber weisen 95 % der Werte eine positive intraindividuelle Differenz auf. Sie befindet sich oberhalb der Nulllinie. Daher sind diese radiologischen Werte größer als die entsprechenden histopathologischen Werte.

5 Diskussion

5.1 Hauptzielparameter

Die erfolgreiche Behandlung von malignen und benignen Knochenpathologien setzt eine vollständige Entfernung des pathologischen Gewebes voraus.²³ Aus diesem Grund ist die genaue Kenntnis über die Lokalisation und Bestimmung der Ausdehnung insbesondere bei malignen Prozessen eine unabdingbare Voraussetzung.²³

Die radiologische Beurteilung des Patienten dient in erster Linie zur Lokalisation und Einschätzung der Dignität einer Knochenpathologie.^{9, 23} Zur definitiven Diagnose einer pathologischen Strukturveränderung und zur postoperativen Untersuchung der Absetzungsränder wird die histopathologische Untersuchung hinzugezogen. Diese entspricht nach wie vor dem Goldstandard.³³ Die Methode ist jedoch durch die Entkalkifizierung der knöchernen Kieferbereiche und die damit verbundene histopathologische Aufbereitung sehr zeitaufwendig und kann nicht direkt intraoperativ angewendet werden.^{8, 12, 15, 16, 44, 58} Somit gibt es intraoperativ keine verlässliche Aussage über eine In-sano-Resektion der Absetzungsränder oder keine Möglichkeit der direkten Nachresektion bei noch tumorinfiltrierten Rändern.⁵⁸

Eine weitere, neue diagnostische Methode, die in anderen Studien bereits in Bezug auf detailreiche Darstellungen von knöchernen Strukturen beschrieben wurde, ist die Anwendung des fpVCTs (flat panel volumetric computed tomography, Flächendetektor-Volumen-Computertomograf).^{20, 21, 34, 42, 65} Es handelt sich dabei um einen Prototypen, der in dieser Arbeit für die Untersuchungen der Absetzungsränder und der Tumorinfiltration im Knochen hinzugezogen wurde.³⁴

Es wurde im Rahmen dieser Untersuchungsreihe die intraoperative Anwendbarkeit des fpVCTs zur Detektion von Knochenpathologien und zur Beurteilung der Tumorfreiheit von Absetzungsrandern überprüft. Es handelt sich dabei um eine neue radiologische Methode, die anderen Studien nach eine detaillierte Darstellung von knöchernen Strukturen ermöglicht.^{21, 34, 42, 65} Ein weiterer Aspekt dieser Untersuchungsreihe befasst sich mit der Frage, ob es im Rahmen des chirurgischen Eingriffs möglich ist, den Sicherheitsabstand zu verringern.

5.2 Histopathologische und radiologische Untersuchung der Knocheninfiltration

In den bisherigen Studien wurde die Detailgenauigkeit des fpVCTs bereits mehrfach dokumentiert. Jedoch liegt derzeit keine Literatur vor, die die Tumorfreiheit von Absetzungsändern in Kieferbereichen durch das fpVCT beschreibt und mit dem histopathologischen Befund vergleicht. Eine ähnliche Studie von Kroll et al. zeigt das radiologische Ausmaß einer Tumordinfiltration durch ein Larynxkarzinom.³⁷ Dabei wurde nach dem chirurgischen Eingriff sowohl die knorpelige als auch die knöcherne Infiltration des Enbloc-Präparates durch das fpVCT untersucht. Kroll et al. beschreiben damit eine Gemeinsamkeit des histopathologischen und radiologischen Befunds bezüglich der Knocheninfiltration mittels des fpVCTs.³⁷ Eine weitere Studie von Greschus et al. untersuchte anatomische Details an Mäusen und konnte auch Lungentumoren anhand des fpVCTs nachweisen.⁴²

Von insgesamt 47 Ex-vivo-Präparaten dieser Arbeit lag bei der histopathologischen Untersuchungsreihe eine knöcherne Infiltration bei insgesamt 42 Präparaten vor. Bei fünf Präparaten dieser Untersuchungsreihe konnte keine knöcherne Infiltration festgestellt werden. Die radiologische Untersuchung zeigt drei Präparate, die keine knöcherne Infiltration aufweisen. Folglich besteht hier eine Übereinstimmung beider diagnostischer Methoden von 95,7 % aller untersuchten Präparate. Dies veranschaulicht, dass bei zwei Ex-vivo-Präparaten des radiologischen Befunds ein falsch positives Ergebnis im Vergleich zum histopathologischen Befund vorliegt. Dabei wurde der Befund der knöchernen Infiltration als „positives“ Ergebnis bewertet. Der Grund für dieses Ergebnis kann mehrere Ursachen haben. Es kann anhand des fpVCTs nicht zwischen einer Tumordinvasion in den knöchernen Randbereichen des Tumors und eines anderen pathologischen Prozesses unterschieden werden. Es muss zusätzlich eine Parodontitis oder eine andere Erkrankung des Alveolarknochens in der Mundhöhle in Betracht gezogen werden. Diese weisen in ihrer Erkrankungsprogression auch eine Störung der Knochenkontinuität auf.^{39, 62} Auch ist jede Tumordinvasion von entzündlich verändertem Gewebe umgeben, das noch keine charakteristische Tumordinfiltration enthalten muss.³⁵ Folglich zeigt dieses Ergebnis, dass eine geringe Störung der oberflächlichen Knochenkontinuität durch das fpVCT erkannt werden kann. Die

Detailwiedergabe hinsichtlich der Darstellung pathologischer Strukturen kann also auch in dieser Arbeit bestätigt werden. Es zeigt weiterhin die Möglichkeit auf, dass erkranktes Gewebe auch als erkrankt diagnostiziert werden kann. Diese Eigenschaft wurde ebenfalls in weiteren Studien erläutert.^{20, 21, 22, 65} Die Detailwiedergabe des fpVCTs wurde in einer wissenschaftlichen Publikation von Kiessling et al. genauer beschrieben.³⁴

5.3 Histopathologische und radiologische Untersuchung der Absetzungsränder

Der Vergleich der histopathologischen und radiologischen Ergebnisse der Untersuchung zeigt eine Übereinstimmung zu 100 % für die R0- und R1-Resektion. Nur bei einem der insgesamt 47 Ex-vivo-Präparate unterschied sich der histopathologische von dem radiologischen Befund. Dies lässt sich mit der Definition der R2-Resektion begründen: Zur R2 Resektion wird sowohl verbliebenes Tumorgewebe als auch auftretende Metastasen gezählt.⁷¹ Da letzteres in der radiologischen Untersuchung anhand eines Ex-vivo-Präparates nicht eindeutig diagnostiziert werden konnte, wurden die Resektionsränder im Sinne einer R1-Resektion befundet.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass man anhand der radiologischen und anschließenden histopathologischen Beurteilung der Absetzungsränder und der Tumordinfiltration eine sehr hohe Übereinstimmung konstatieren kann. Diesbezüglich konnte mithilfe des Chi²-Tests und der anschließenden Kappa-Prüfung ein Zufall der hohen Übereinstimmung ausgeschlossen werden. Diese Ergebnisse unterstreichen einerseits die genaue Detailwiedergabe des fpVCTs, andererseits ist aufgrund der verhältnismäßig geringen Fallzahl dieses Ergebnis unter Vorbehalt zu betrachten.

5.4 Nebenzielparameter – Vergleich der metrischen Tumorausdehnung in craniocaudaler und mesiolateraler bzw. anterior-posteriorer Ausrichtung

Die Genauigkeit des fpVCTs wurde durch die Vermessung der Knochenpathologien in zwei Ebenen bestimmt. Die so gewonnenen radiologischen Daten wurden den histopathologischen Werten gegenübergestellt.

Der Vergleich der durchschnittlichen Tumorausdehnung in der histopathologischen und der entsprechenden radiologischen Untersuchungsreihe weist keine Normalverteilung auf. Dies ist auf das unterschiedliche Wachstumspotenzial und die Aggressivität der Knochenpathologie zurückzuführen. Die durchschnittliche Tumorausdehnung beträgt in der histopathologisch ermittelten craniocaudalen Ebene 4,22 mm. Bei derselben Ebene der radiologischen Untersuchung nahm die durchschnittliche Tumorausdehnung 7,49 mm ein.

Diese Werte verdeutlichen eine tendenziell größere ermittelte Tumorausdehnung bei der Anwendung des fpVCTs. Diese Problematik wurde bereits in der Dissertation von Hübinger (2008) aufgezeigt.³⁰ Jedoch war das Ausmaß der Verzerrung viel geringer. Auch in anderen Studien wurde oftmals eine Überdimensionierung des Tumorgeschehens im Vergleich zum histopathologischen Befund und zur klinischen Untersuchung beschrieben. Dies trat bei anderen Studien insbesondere bei der präoperativen Untersuchung unter Einsatz des Mehrschicht-Spiral-CTs auf.^{2, 21} Ob diese Überdimensionierung durch das fpVCT auch bei Knochenpathologien möglich ist, ist nicht bekannt. Jedoch wurde in einigen Präparaten dieser Studie eine größere radiologisch bestimmte Tumorausdehnung als im histopathologischen Befund ermittelt. Diese Daten widersprechen allerdings der Detailgenauigkeit des fpVCTs, die bereits in den genannten Studien hervorgehoben wurde.^{22, 42, 57} Eine Hypothese dazu beschreibt den Einfluss der histopathologischen Aufbereitung auf eine mögliche Schrumpfung der zu untersuchenden Präparate. Dies könnte das Ausmaß der radiologischen Überdimensionierung zum Teil erklären.⁸ Zudem wurden die Messungen von drei Untersuchern verblindet erhoben. Dies schließt eine subjektive Über- bzw. Unterdimensionierung der Knochenpathologien nicht aus. Es ist im Rahmen dieser

Studie zu berücksichtigen, dass es sich bei den in dieser Arbeit eingesetzten Ex-vivo-Präparaten nicht um streng geometrische und genormte Strukturen handelt. Jedes Ex-vivo-Präparat besitzt dabei eine andere Morphologie und dreidimensionale Ausdehnung. Dies könnte einen Einfluss auf die nach dem Scanvorgang erfolgte radiologische Bildentstehung haben. Die Überdimensionierung kann demzufolge auf eine anatomisch bedingte Verzerrung zurückzuführen sein. Dies wurde auch in anderen Studien beschrieben.^{24, 30, 68}

Unter Anwendung des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten konnte eine Korrelation der drei radiologischen Messreihen in Bezug auf den histopathologischen Befund bestätigt werden. Dies galt sowohl in der craniocaudalen als auch in der mesiolateralen beziehungsweise anterior-posterioren Ebene. Dabei ist in allen drei Messreihen ein signifikantes Ergebnis vorhanden. Die Anzahl dieser vorliegenden Werte ist mit insgesamt 27 Datensätzen in der craniocaudalen Ebene und mit 30 in der mesiolateralen beziehungsweise anterior-posterioren Ebene als gering einzustufen. Daher ist die genannte Signifikanz unter Vorbehalt zu betrachten, und eine sichere Korrelation ist aufgrund der Anzahl der Messwerte als kritisch anzusehen.

Der Bland-Altman-Plot wurde zur Ermittlung einer Korrelation herangezogen, da sich diese statistische Methode für den Vergleich eines neuen Analysewegs mit einem bereits bestehenden Goldstandard anbietet.⁶⁹ 88,9 % der craniocaudalen Messwerte und 95 % aller mesiolateralen beziehungsweise anterior-posterioren Messwerte zeigen eine positive intraindividuelle Differenz. Damit sind die radiologischen Werte größer als ihre histopathologischen Vergleichswerte. Vor allem auf niedrige Werte trifft dies zu. Dementsprechend zeigen 11,1 % der craniocaudalen Messwerte und 5 % der mesiolateralen beziehungsweise anterior-posterioren Werte eine negative intraindividuelle Differenz. Dies ist lediglich bei großen Werten der Fall. Damit wird deutlich, je kleiner die radiologisch gemessene Tumorausdehnung ist, desto größer erscheint die Abweichung verglichen mit der histopathologischen Untersuchung. Je größer die radiologisch gemessene Tumorausdehnung, desto kleiner ist die Differenz verglichen mit dem histopathologischen Befund. Aus den beschriebenen Ergebnissen ist eine Verschiebung ersichtlich, die mit der Größe der Knochenpathologie zusammenhängt. Je größer die gemessene Knochenpathologie, desto geringer ist die Differenz beziehungsweise desto größer ist die Übereinstimmung der radiologischen

mit der histopathologischen Untersuchungsmethode. Auch dies könnte mit der genauen Abgrenzung des pathologischen Prozesses in Zusammenhang stehen.

Die Tumorinvasion im Knochen ist ein pathologischer Prozess, der bereits vor der Zerstörung und Invasion der Knochenkontinuität eine entzündliche Veränderung hervorruft. Dies kann, muss aber noch keine Entdifferenzierung und Entartung der Zellen auf pathologischer Ebene hervorrufen.^{35, 41} Diese Tatsache kann mittels des radiologischen Befunds anhand des fpVCTs nicht überprüft werden. Bei einer größeren Tumoraläsion sind das Ausmaß der Entdifferenzierung und die Zerstörung der Knochenkontinuität ersichtlich und auch leichter abzugrenzen. Eine pathologische Veränderung der Knochenkontinuität kann aber auch andere Ursachen haben, die mit der Tumorerkrankung nicht zusammenhängen müssen. Es besteht die Möglichkeit, aufgrund der radiologisch begrenzten visuellen Erfassung bei großen Knochenpathologien die Infiltrationstiefe zu unterdimensionieren.^{4, 41} Oberflächliche Tumoren können anhand des fpVCTs erkannt werden. Bei kleineren oberflächlichen Knochenpathologien ist eine exakte radiologische Abgrenzung schwierig. Die genaue Bestimmung des Ausmaßes und deren Ursache kann jedoch nur anhand des histopathologischen Befunds sicher untersucht und auf zellulärer Ebene abgegrenzt werden.

5.5 Schlussfolgerung

Die Darstellung der Ergebnisse lässt eine Korrelation zwischen den histopathologischen und radiologischen Untersuchungen zu. Auch die in diesem Zusammenhang ermittelte Signifikanz unterstreicht eine überwiegende Übereinstimmung der histopathologischen und radiologischen Untersuchungsreihe. Dennoch muss die Menge der Daten berücksichtigt werden, die als verhältnismäßig gering im Hinblick auf eine verbindliche Aussage zu bewerten ist. Ein pathologischer Prozess und das Ausmaß der Invasion im Kieferknochen sind grundsätzlich durch das fpVCT erkennbar. Auch ist es möglich, die Absetzungsrän­der im Rahmen der Resektion anhand des fpVCTs auf Tumorfreiheit zu beurteilen. Dies ist insbesondere auf die Detailgenauigkeit des Gerätes zurückzuführen.^{42, 57, 58} Jedoch muss in diesem Zusammenhang der große Sicherheitsabstand innerhalb des chirurgischen Eingriffs weiterhin berücksichtigt werden. Aufgrund der möglichen Überdimensionierung oder Unterdimensionierung einer Knochenpathologie kann dieser nicht reduziert werden.^{8, 35} Dies wird unter Berücksichtigung der Vermessung der Knochenpathologien in der craniocaudalen und mesiolateralen beziehungsweise anterior-posterioren Ebene deutlich. Die oben beschriebenen Ergebnisse lassen den Einsatz des fpVCTs zur Untersuchung der Absetzungs­rän­der zu. Jedoch kann aufgrund der genauen Bestimmung auf zellulärer Ebene auf die sich anschließende histopathologische Untersuchung des Resektates nicht verzichtet werden.⁴¹ Der intraoperative Einsatz des fpVCTs als diagnostische Ergänzung zum histopathologischen Befund lässt sich zur Beurteilung der Absetzungs­rän­der dennoch rechtfertigen. Um die radiologische Diagnostik erweitern zu können, wäre es hilfreich, in Zukunft weitere Untersuchungen mit einer größeren Datenmenge durchzuführen. Dies gilt insbesondere zur Beurteilung der Ausdehnung in verschiedenen Ebenen. Es wäre dadurch gegebenenfalls einfacher die Signifikanz dieser Methode überprüfen zu können.

6 Zusammenfassung

Die Knochenpathologien im Kieferbereich stellen nach wie vor eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar.²⁷ Dabei nehmen die malignen Tumoren, beispielsweise das Mundhöhlenkarzinom, einen besonderen Stellenwert ein. Eine genaue Diagnostik und somit Kenntnis der Erkrankungsprogression ist eine Voraussetzung für die Einleitung von Therapieansätzen, die die Prognose verbessern.²³ Während der Tumoroperation ist der intraoperative Schnellschnitt nur für Weichgewebe möglich.⁴⁴ Die Schnellschnittbeurteilung des Knochens ist derzeit noch nicht verfügbar.⁵⁸ Hierzu könnte die hochpräzise radiologische flat-panel-Volumen-CT(fpVCT)-Aufnahme des Kieferresektates intraoperativ die diagnostische Lücke schließen.⁵⁸

Das Hauptziel dieser Arbeit ist der Vergleich zweier diagnostischer Methoden. Der histopathologische Befund einer Knochenpathologie wird dabei dem radiologischen Befund mittels des fpVCTs (flat panel Volumen-CT) gegenübergestellt. Derzeit stellt der histopathologische Befund den Goldstandard dar und dient als Vergleichsgrundlage für die Ermittlung der Detailgenauigkeit des fpVCTs.^{2, 33, 70} Hierzu wurden die Tumordinfiltration im Knochen und die Absetzungsränder von Kieferresektaten untersucht. Weiterhin wurde der Vergleich der histopathologisch und radiologisch ermittelten Tumorausdehnung in zwei definierten Ebenen vermessen. Für diese Untersuchungsreihe wurden insgesamt 47 Ex-vivo-Präparate nach der chirurgischen Resektion der pathologischen Kieferbereiche sowohl radiologisch mittels der fpVCT-Aufnahme als auch histopathologisch auf Tumordinfiltration und Tumorfreiheit der Absetzungsränder beurteilt. Die Ausdehnung des malignen Prozesses wurde anhand von 27 Ex-vivo-Präparaten in der craniocaudalen und anhand von 30 Ex-vivo-Präparaten in der anterior-posterioren beziehungsweise mesiolateralen Ebene gemessen.

Es besteht zwischen der radiologisch im fpVCT ermittelten Knocheninfiltration und der im Anschluss erfolgten histopathologisch ermittelten Knocheninfiltration eine Übereinstimmung von 95,7 %. Die Untersuchung der Absetzungsränder der 47 Ex-vivo-Präparate zeigt eine Übereinstimmung von 100 % für die R0- und R1-Resektion. Diese hohe Übereinstimmung zwischen der radiologischen und histopathologischen Untersuchungsreihe ist statistisch signifikant. Der Vergleich der durchschnittlichen

Tumorausdehnung weist aufgrund des unterschiedlichen Wachstumspotenzials und der Aggressivität keine Normalverteilung auf. Die histopathologisch ermittelten metrischen Durchschnittswerte sind kleiner als die radiologischen Vergleichswerte. Die Bland-Altman-Analyse verdeutlicht, dass tendenziell bei einer größeren Tumorausdehnung die Differenz zwischen beiden diagnostischen Methoden geringer wird. Bei sehr großen Werten ist eine Umkehr dieses Verhältnisses erkennbar. Die radiologisch ermittelten Werte sind dementsprechend kleiner als die histopathologischen. Die Genauigkeit der radiologischen Messung hängt mit der Größe der Knochenpathologie zusammen.

Die Ergebnisse veranschaulichen, dass die knöcherne Infiltration und die Tumorfreiheit der Absetzungsränder erkannt werden können. Die Bestimmung der Ausdehnung der Knochenpathologie in zwei Ebenen sollte aufgrund der geringen Anzahl an Messwerten unter Vorbehalt betrachtet werden. Die intraoperative Diagnostik der Absetzungsränder kann unter Einhaltung des Sicherheitsabstands als diagnostisches Mittel verwendet werden. Damit steht ein direktes Kontrollwerkzeug unmittelbar nach und während der Operation im Sinne eines radiologischen Schnellschnittes zur Verfügung. Jedoch kann man auf die histopathologische Untersuchung der Absetzungsränder keinesfalls verzichten. Dieses Ergebnis steht jedoch, aufgrund des technischen Vorgangs erst nach Entkalkung der knöchernen Strukturen im Präparat zur Verfügung.^{15, 16, 44} Damit können unter intraoperativer Anwendung der radiologischen Methode knöchernen Tumoren des Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereichs sicherer, primär vollständig im Gesunden entfernt werden.

7 Summary

Bone pathologies of the jaw still represent a diagnostical and therapeutical challenge.²⁷ Therefore malignant tumours, especially the squamous cell carcinoma, are of particular significance. Precise diagnostic examination and knowledge about disease progression underline requirements for treatment plans to improve the prognosis.²³ During surgery frozen section technique is possible for soft tissue examination only.⁴⁴ Currently there is no technique at hand to examine bone specimens during surgical resection.⁵⁸ This diagnostic gap could be closed by using high precision radiological flat panel volumetric computed tomography (fpVCT) intraoperatively.⁵⁸

The main issue of this study is the comparison of two diagnostic methods. Histopathological findings of bone pathologies will be faced to radiological findings of the flat panel volumetric computed tomography. The histological examination still represents the goldstandard and the basis for determining accuracy of the fpVCT.^{2, 33, 70} In this study tumour infiltration and resection margins of jaw specimens were investigated. Therefore the comparison of histopathological and radiological values of the whole tumour area is measured in two defined areas.

For this study 47 ex vivo jaw specimens were examined for tumour infiltration and clearance of resection margins by histopathology and radiological use of the fpVCT after surgical resection. The diameter of malignant pathology is measured for 30 specimens in the anterior-posterior direction and for 27 of these 30 specimens in craniocaudal direction.

95.7 % of bone infiltration investigated radiologically by fpVCT are conform to their histopathological findings. Examination of resection margins for 47 jaw specimens show 100 % conformity for R0 and R1 resection. These highly conforming results of histopathological and radiological investigations are statistically significant. Comparison of average tumour diameter does not indicate gaussian distribution due to individual different aggressive behavior of tumour progression. The histopathological measurements are smaller in comparison to radiological values. Bland-Altman analysis exhibit tendencies for differences between both methods getting smaller the bigger the measured tumour diameters are. For very large tumour diameters the relation between

both methods is shown to be switched. Therefore, Bland-Altman-Analysis describes that the radiological values are smaller than the histopathological values. The accuracy of radiological measurements depends on tumour diameter.

The results describe that bone infiltration and clearance of resection margins can be identified. Spread determination of bone pathologies in two areas has to be treated under reserve due to the small amount of values. Intraoperative diagnostics of resection margins can be used as additional diagnostic instrument considering adequate safety distance. With this opportunity another control instrument is established, which can be used immediately after and during surgery as radiological section technique. However, it is not possible to abstain from the histological examination of the resection margins. These results are technically disposable only after entcalcification of bone structures of the specimens due to technical requirements.^{15, 16, 44} For this reason bone tumours of oral and maxillofacial areas can be removed from healthy tissue under intraoperative application of this radiological method safer and primary complete.

8 Literaturverzeichnis

1. Baykul T., Yilmaz H. H., Aydin Ü., Aydin M. A., Aksoy M. C., Yildirim D. (2010) Early diagnosis of oral cancer. *J Int Med Res*; 38(3): 737–749
2. Becker M. (2000) Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: radiologic diagnosis and therapeutic implications. *Eur J Radiol*; 33(3): 216–229
3. Beck-Mannagetta J., Hutarew G. (2009) Plattenepithelkarzinom und potenziell maligne Veränderungen der Mundschleimhaut. *Hautarzt*; 60: 859–865
4. Beitler J. J., Smith R. V., Silver C. E., Quish A., Deore S. M., Mullokandov E., Fontenla D. P., Wadler S., Hayes M. K., Vikram B. (1998) Close or positive margins after surgical resection for the head and neck cancer patient: the addition of brachytherapy improves local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 40(2): 313–317
5. Beltzer C., Endres S. (2015) The flat panel volumetric computed tomography in vivo tissue engineering of bone: possibilities and limitations. *Global J Inc*; 15(2): 1–8
6. Bornstein M. M., Filippi A., Altermatt H. J., Lambrecht J. T., Buser D. (2005) Die odontogene Keratozyste – odontogene Zyste oder benigner Tumor? *Schweiz Monatsschr Zahnmed*; 115: 111–122
7. Bundesministerium d. Justiz (Ausfertigungsdatum 08.01.1987). Verordnung über den Schutz vor Schäden durch Röntgenstrahlen (Röntgenverordnung – RöV). B. d. Justiz.
8. Cheng A., Cox D., Schmidt B. L. (2008) Oral squamous cell carcinoma margin discrepancy after resection and pathologic processing. *J Oral Maxillofac Surg*; 66(3): 523–529

9. Chuenchompoonut V., Ida M., Honda E., Kurabayashi T., Sasaki T. (2003) Accuracy of panoramic radiography in assessing the dimensions of radiolucent jaw lesions with distinct or indistinct borders. *Dentomaxillofac Radiol*; 32 (2): 80–86
10. De Silva I., Rozen W. M., Ramakrishnan A., Mirkazemi M., Baillieu C., Ptasznik R., Leong J. (2012) Achieving adequate margins in Ameloblastoma Resection: The role for intra-operative specimen imaging. Clinical Report and systematic Review. *Plos one*; 7(10): 1–12
11. Dewey M., Hoffmann H., Hamm B. (2007) CT coronary angiography using 16 and 64 simultaneous detector rows: intraindividual comparison. *Fortschr Roentgenstr*; 179: 581–586
12. Dreyer T., Etschmann B., Kroll T., Bräuningner A., Gattenlöhner S., Benz A. (2012) Bedeutung der Schnellschnittdiagnostik für das Management laryngealer Tumoren. *Pathologe*; 33(5): 397–401
13. Edge S. B., Compton C. C. (2010) The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*; 17(6): 1471–1474
14. Ehrenfeld M., Schwenger N. (2010) Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. 4. Auflage. *Stuttgart New York, Georg Thieme Verlag*
15. Forrest L. A., Schuller D. E., Lucas J. G., Sullivan M. J. (1995) Rapid analysis of mandibular margins. *Laryngoscope*; 105(5 Pt 1): 475–477
16. Forrest L. A., Schuller D. E., Karanfilov B., Lucas J. G. (1997) Update on Intraoperative Analysis of Mandibular Margins. *Am J Otolaryngol*; 18 (6): 396–99
17. Garavello W., Bertuccio P., Levi F., Lucchini F., Bosetti C., Malvezzi M., Negri E., La Vecchia C. (2010) The oral cancer epidemic in central and eastern Europe. *Int J Cancer*; 127(1): 160–171

18. Ghandhi D., Ayoub A. F., Pogrel M. A., MacDonald G., Brocklebank L. M., Moos K. F. (2006) Ameloblastoma: A surgeon's dilemma. *J Oral Maxillofac Surg*; 79(10): 1010–1014
19. Gorlin R. J., Chaudhry A. P., Pindborg J. J (1961) Odontogenic tumors. Classification, histopathology, and clinical behavior in man and domesticated animals. *Cancer*; 14: 73–101
20. Greschus S., Kiessling F., Lichy M. P., Moll J., Mueller M. M., Savai R., Rose F., Ruppert C., Günther A., Luecke M., Fusenig N. E., Semmler W., Traupe H. (2005) Potential applications of flat-panel volumetric CT in morphologic and functional small animal imaging. *Neoplasia*; 7(8): 730–740
21. Gupta R., Bartling S. H., Basu S. K., Ross W. R., Becker H., Pfoh A., Brady T., Curtin H. D. (2004) Experimental flat-panel high-spatial-resolution volume CT of the temporal bone. *AJNR Am J Neuroradiol*; 25(8): 1417–1424
22. Hannig C., Krieger E., Dullin C., Merten H. A., Attin T., Grabbe E., Heidrich G. (2006) Volumetry of human molars with flat panel-based volume CT in vitro. *Clin Oral Investig*; 10(3): 253–257
23. Hausamen J. E. (2000) Tumorchirurgie. *Mund Kiefer Gesichtschir*; 4(1): 142–154
24. Höhler T. (2008) Metrische Genauigkeit der flat panel volumetric computed tomography und verschiedener Orthopantomographien in der präimplantologischen Diagnostik [Dissertation]. Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Giessen, *Justus-Liebig-Universität Gießen*
25. Holberg C., Steinhauser S., Geis P., Rudzki-Janson I. (2005) Cone-beam computed tomography in orthodontics: benefits and limitations. *J Orofac Orthop*; 66(6): 434–444

26. Hong S. X., Cha I. H., Lee E. W., Kim J. (2001) Mandibular invasion of lower gingival carcinoma in the molar region: its clinical implications on the surgical management. *Int J Oral Maxillofac Surg*; 30: 130–138
27. Howaldt H. P., Reicherts M., Blecher Ch. (2000) Mundhöhlenkarzinom Ergebnisse zur Befundung und Therapie im Dösak Tumorregister im Auftrag des Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Arbeitskreises für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich (DÖSAK). *Onkologe*; 6: 573–583
28. Howaldt H. P., Schmelzeisen R. (2015) Einführung in die Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie. 2. Auflage, *Deutscher Ärzte-Verlag*
29. Howaldt H. P., Vorast H., Blecher J. C., Reicherts M., Kainz M. (2000) Ergebnisse aus dem DÖSAK Tumorregister. *Mund Kiefer Gesichtschir*; 4 Suppl 1: 216–225
30. Hübinger A. (2008) Evaluation dreidimensionaler radiologischer Verfahren zur Darstellung der Mandibula am Humanpräparat [Dissertation]. Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Gießen, *Justus Liebig Universität Gießen*
31. Jundt G., Prein J. (2000) Knochentumoren und tumorähnliche Läsionen im Kiefer. Erfahrungen aus dem Basler DÖSAK-Referenzregister. *Mund Kiefer Gesichtschir*; 4 Suppl 1: 196–207
32. Jundt G., Freyschmidt J., Ostertag H. (2009) Knochentumoren mit Kiefertumoren. Klinik Radiologie Pathologie. 3. Auflage. *Dordrecht Heidelberg London New York, Springer*
33. Karabulut A., Reibel J., Therkildsen M. H., Praetorius F., Nielsen H. W., Dabelsteen E. (1995) Observer variability in the histologic assessment of oral premalignant lesions. *J Oral Pathol Med*; 24(5): 198–200

34. Kiessling F., Greschus S., Lichy M. P., Bock M., Fink C., Vosseler S., Moll J., Mueller M. M., Fusenig N. E., Traupe H., Semmler W. (2004) Volumetric computed tomography (VCT): a new technology for noninvasive, high-resolution monitoring of tumor angiogenesis. *Nat Med*; 10(10): 1133–1138
35. Krahl D., Altenburg A., Zouboulis C. C. (2008) Reaktive Hyperplasien, Präkanzerosen und Neoplasien der Mundschleimhaut. *J Dtsch Dermatol Ges*; 6(3): 217–232
36. Kramer I. R. H., Pindborg J. J., Shear M. (1992) The WHO Histological Typing of Odontogenic Tumours. A commentary on the Second Edition. *Cancer*; 70(12): 2988–2994
37. Kroll T., Sharma S. J., Dreyer T., Grams A., Klussmann J. P., Obert M., Wittekindt C. (2013) Contrast-agent enhancement in ex vivo flat-panel computed tomography of locally advanced laryngeal cancer. *Acta Otolaryngol*; 133(12): 1311–1316
38. La Vecchia C., Tavani A., Franceschi S., Levi F., Corrao G., Negri E. (1997) Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncol*; 33(5): 302–312
39. Loesche W. J., Grossman N. S. (2001) Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Rev*; 14(4): 727–752
40. Maremonti P., Califano L., Mangone G. M., Zupi A., Guida C. (2001) Intraosseous mucoepidermoid carcinoma. Report of a long-term evolution case. *Oral Oncol*; 37(1): 110–113
41. Nason R. W., Binahmed A., Pathak K. A., Abdoh A. A., Sandor G. K. B. (2009) What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 107(5): 625–629

42. Obert M., Ahlemeyer B., Baumgart-Vogt E., Traupe H. (2005) Flat-panel volumetric computed tomography: a new method for visualizing fine bone detail in living mice *J Comput Assist Tomogr*; 29(4): 560–565
43. Obert M., Schulte-Geers C., Schilling R. L., Harth S., Kläver M., Traupe H., Ramsthaler F., Verhoff M. A. (2010) High-resolution flat-panel volumetric CT images show no correlation between human age and sagittal suture obliteration-independent of sex. *Forensic Sci Int*; 200(1-3): 180 e1–180e12
44. Oxford L. E., Ducic Y. (2006) Intraoperative evaluation of cortical bony margins with frozen-section analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 134(1): 138–141
45. Paatero Y. V. (1954) Pantomography in theory and use. *Acta radiol*; 41(4): 321–335
46. Pasler F. A. (2008) Zahnärztliche Radiologie. 5. Auflage. *Stuttgart New York, Georg Thieme Verlag*
47. Petti S. (2009) Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncol*; 45(4-5): 340–350
48. Philipsen H. P., Reichart P. A. (2000) Calcifying epithelial odontogenic tumour: biological profile based on 181 cases from the literature. *Oral Oncol*; 36(1): 17–26
49. Philipsen H. P., Reichart P. A. (2006) Classification of odontogenic tumours. A historical review. *J Oral Pathol Med*; 35(9): 525–529
50. Plambeck K., Friedrich R. E., Schmelzle R. (1996) Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin: classification, clinical-pathological correlation, treatment results and long-term follow-up in 55 patients. *J Craniomaxillofac Surg*; 24(3): 133–139
51. Pogrel M. A., Schmidt B. L., Robertson C. G. (2006) Odontogenic and Nonodontogenic Tumors of the Jaws. *Clinical Pathology*; 490–534

52. Puri N., Mishra G., Gupta N., Arora S., Singh N., Rastogi V. (2012) Classification Schemes of Odontogenic Tumors: A Review. *Indian J Stomatol*; 3(4): 254–257
53. Reichart P. A., Jundt G. (2008) Benigne epitheliale odontogene Tumoren. *Pathologe*; 29(3): 175–188
54. Reichart P. A., Philipsen H. P. (2003) Revision der WHO-Klassifikation odontogener Tumoren von 1992. *Mund Kiefer Gesichtschir*; 7(2): 88–93
55. Reichart P. A., Philipsen H. P., Sciubba J. J. (2006) Die neue WHO-Klassifikation der Tumoren des Kopfes und des Halses. Was hat sich geändert? *Mund Kiefer Gesichtschir*; 10(1): 1–2
56. Rosenquist K., Wennerberg J., Schildt E. B., Bladström A., Hansson B. G., Andersson G. (2005) Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol*; 125(12): 1327–1336
57. Savai R., Wolf J. C., Greschus S., Eul B. G., Schermuly R. T., Hänze J., Voswinckel R., Langheinrich A. C., Grimminger F., Traupe H., Seeger W., Rose F. (2005) Analysis of tumor vessel supply in Lewis lung carcinoma in mice by fluorescent microsphere distribution and imaging with micro- and flat-panel computed tomography. *Am J Pathol*; 167(4): 937–946
58. Schaaf H., Streckbein P., Obert M., Goertz B., Christophis P., Howaldt H. P., Traupe H. (2008) High resolution imaging of craniofacial bone specimens by flat-panel volumetric computed tomography. *J Craniomaxillofac Surg*; 36(4): 234–238
59. Sehdev M. K., Huvos A. G., Strong E. W., Gerold F. P., Willis G. W. (1974) Ameloblastoma of Maxilla and Mandible. *Cancer*; 33: 324–333

60. Sham E., Leong J., Maher R., Schenberg M., Leung M., Mansour A. K. (2009) Mandibular ameloblastoma: clinical experience and literature review. *ANZ J Surg*; 79 (10): 739–744
61. Simon E. N. M., Stoeltinga P. J. W., Vuhahula E., Ngassapa D. (2002) Odontogenic tumours and tumour-like lesions in Tanzania. *East Afr Med J*; 79(1): 3–7
62. Tezal M., Sullivan M. A., Hyland A., Marshall J. R., Stoler D., Reid M. E., Loree T. R., Rigual N. R., Merzianu M., Hauck L., Lillis C., Wactawski-Wende J., Scannapieco F. A. (2009) Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 18(9): 2406–2412
63. Uhl M., Herget G. W. (2008) Radiologische Diagnostik von Knochentumoren. 1. Auflage. *Stuttgart New York, Georg Thieme Verlag*
64. Underhill T. E., Katz J. O., Pope T. L., Dunlap C. L. (1992) Radiologic findings of diseases involving the maxilla and mandible. *AJR Am J Roentgenol*; 159 (2): 345–350
65. Valencia R., Stuermer E. K., Dullin C., Herrmann K. P., Kluever I., Zaroban A., Sehmisch S., Funke M., Knollmann F. (2006) Erste Erfahrungen mit einem Flächendetektor-Volumen-CT (fpVCT) in der experimentellen Osteoporosediagnostik am Kleintiermodell. *Radiologe*; 46(10): 893–900
66. Waldron C. A., Koh M. L. (1990) Central mucoepidermoid carcinoma of the jaws: report of four cases with analysis of the literature and discussion of the relationship to mucoepidermoid, sialodontogenic, and glandular odontogenic cysts. *J Oral Maxillofac Surg*; 48(8): 871–877
67. Warnakulasuriya S. (2009) Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*; 45(4-5): 309–316

68. Weber J. (2006) Hochauflösende Bildgebung und Volumetrie: Vergleich des Prototypen eines Volumencomputertomographen mit Flachbilddetektoren mit einem klinischen CT-System [Dissertation]. Medizinisches Zentrum für Radiologie Abteilung für Neuroradiologie. Gießen, *Justus Liebig Universität Gießen*
69. Weiß, C. (2010) Basiswissen Medizinische Statistik. 5. Auflage. *Heidelberg; Springer Medizin Verlag*
70. Winther C., Graem N. (2011) Accuracy of frozen section diagnosis: a retrospective analysis of 4785 cases. *APMIS*; 119 (4-5): 259–262
71. Wittekind C., Compton C. C., Greene F. L., Sobin L. H. (2002) TNM residual tumor classification revisited. *Cancer*; 94(9): 2511–2516
72. Wolff D., Hassfeld S., Hofele C. (2004) Influence of marginal and segmental mandibular resection on the survival rate in patients with squamous cell carcinoma of the inferior parts of the oral cavity. *J Craniomaxillofac Surg*; 32(5): 318–323
73. Wong L. Y., Wei W. I., Lam L. K., Po Wing Yuen A. (2003) Salvage of recurrent head and neck squamous cell carcinoma after primary curative surgery. *Head Neck*; 25(11): 953–959
74. Zini A., Czerninski R., Sgan-Cohen H. D. Oral cancer over four decades: epidemiology, trends, histology, and survival by anatomical sites. *J Oral Pathol Med*; 39(4): 299–305

9 Anhang

9.1 Abkürzungsverzeichnis

A.	anterior
Abb.	Abbildung
AW	Advantage Workstation
CAU	caudal
CR	cranial (craniocaudale Ausdehnung/Schnittebene)
CT	Computertomografie
DICOM	Digital Imaging and Communication in Medicine-Format
Dfov	Displayed field of view
DVT	Digitale Volumen Tomografie
EDTA	Ethylendiamintetraessigacetat
fpVCT	Flächendetektor-Volumen-Computertomograf
Kap.	Kapitel
L.	Lateral
M.	Mesial (mesiolaterale Ausdehnung)
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
μ-CT	Mikrocomputertomograf
OPG	Orthopantomogramm
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
P.	posterior (anterior-posteriore Ausdehnung)
Tab.	Tabelle

9.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 3.1: Exemplarische Darstellung eines histopathologischen Präparates in Hämatoxylin-Eosin (H.-E)-Färbung.....	30
Abb. 3.2: Kennzeichnung der anatomischen Ebenen am Schädel.....	32
Abb. 3.3: Flächendetektor-Volumen-Computertomograf (fpVCT) eXplore Locus Ultra (GE Healthcare, London, Ontario, Canada).....	33
Abb. 3.4: 3D-fpVCT-Darstellung „Volume-Rendering“ eines UK-Resektates bei einem diagnostizierten Plattenepithelkarzinom.....	35
Abb. 3.5: Coronare und axiale fpVCT-Ansicht.....	37
Abb. 3.6: fpVCT-Messung in craniocaudaler und anterior-posteriorer Ebene	38
Abb. 3.7: Histopathologische und radiologische fpVCT-Darstellung eines Plattenepithelkarzinoms im Unterkiefer.....	39
Abb. 3.8: Radiologische fpVCT-Darstellung eines Plattenepithelkarzinoms und der Messungen in craniocaudaler und anterior-posteriorer Ausdehnung.....	40
Abb. 3.9: a) Radiologische fpVCT-Darstellung eines Plattenepithelkarzinoms und b) histopathologische Darstellung der Messungen in craniocaudaler und anterior-posteriorer Ausdehnung.....	41
Abb. 3.10: a) Radiologische fpVCT-Darstellung eines Ameloblastoms und der Messungen in craniocaudaler und anterior-posteriorer Ausdehnung. b) fpVCT-Darstellung „Volume Rendering“	41
Abb. 3.11: Radiologische fpVCT-Darstellung eines Plattenepithelkarzinomrezidivs mit kombinierter Radioosteonekrose in zwei unterschiedlichen Ansichten.....	42
Abb. 3.12: Radiologische fpVCT-Darstellung „Volume Rendering“ eines Unterkieferresektates und radiologische Erhebung der Messdaten	43

Abb. 3.13: Radiologische fpVCT-Darstellung eines Präparates in zwei unterschiedlichen Ansichten	44
Abb. 3.14: Exemplarische Darstellung eines Scatterplots zwischen der histopathologischen Messung und der ersten radiologischen Messung.....	51
Abb. 3.15: Exemplarische Darstellung eines Bland-Altman-Plots zur ersten radiologischen Messung gegen die histopathologische Messung der craniocaudalen Ebene.....	53
Abb. 4.1: Histogramm der knöchernen Infiltration.....	56
Abb. 4.2: Histogramm der Tumorausdehnungen in craniocaudaler Ebene.....	61
Abb. 4.3: Scatterplot der craniocaudalen Ebenen.....	62
Abb. 4.4: Bland-Altman-Plot der drei radiologischen Messungen gegen die histopathologische Messung der craniocaudalen Ebenen.....	64
Abb. 4.5: Histogramm der Tumorausdehnungen in anterior-posteriorer / mesiolateraler Ebene.....	66
Abb.4.6: Scatterplot der mesiolateralen / anterior-posterioren Ebenen zwischen der histopathologischen Messung.....	67
Abb. 4.7: Bland-Altman-Plot der drei radiologischen Messungen gegen die histopathologische Messung der mesiolateralen / anterior- posterioren Ebenen.....	69

9.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Untersuchte Knochenpathologien.....	29
Tabelle 4.1: Tabellarische Darstellung der knöchernen Infiltration	55
Tabelle 4.2: Chi ² -Test – exakter Test der knöchernen Infiltration nach Fisher.....	57
Tabelle 4.3: Übereinstimmungsmaß der knöchernen Infiltration.....	57
Tabelle 4.4: Vergleichende Untersuchung der Absetzungsränder.....	58
Tabelle 4.5: Chi ² -Test der Absetzungsränder.....	59
Tabelle 4.6: Übereinstimmungsmaß der Absetzungsränder	59
Tabelle 4.7: Tumorausdehnungen in craniocaudaler Ebene.....	61
Tabelle 4.8: Korrelation der craniocaudalen Ebenen.....	62
Tabelle 4.9: Daten zu den Bland-Altman-Plots der craniocaudalen Ebenen.....	63
Tabelle 4.10: Tumorausdehnungen in anterior-posteriorer / mesio- lateralen Ebene.....	66
Tabelle 4.11: Korrelation der mesiolateralen / anterior-posterioren Ebenen.....	67
Tabelle 4.12: Daten zu den Bland-Altman-Plots der mesiolateralen / anterior-posterioren Ebenen.....	68

9.4 Publikationsverzeichnis

Schaaf H., Wahab-Göthe T., Kerkmann H., Streckbein P., Obert M., Pons-Kuehnemann J., Ahrens M., Howaldt H.-P., Attia S. (2017) Comparison between flat-panel volume CT and histological assessments of bone invasion of maxillofacial tumors: Utility of an instantaneous radiological diagnostic tool. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* DOI:10.1016/j.oooo.2017.03.009

44. DÖSAK Jahrestagung 15. November 2013

Der intraoperative knöcherne Schnellschnitt von Kiefertumoren mittels fpVCT (flat panel Volumetric Computed Tomography) – Eine Machbarkeitsstudie
Böttger S., Wahab T., Wilbrand J.-F., Kähling C., Schaaf H., Howaldt H.-P., Streckbein Ph.

XXL-Congress of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery 11-15 September 2012, Dubrovnik Croatia

Feasibility study on intraoperative instantaneous section of mandibular malignances by means of flat panel Volume CT
Schaaf H., Wahab T., Attia S., Streckbein Ph., Wilbrand J.-F., Howaldt H.-P.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Gießen, 20.07.2018

Ort, Datum



Unterschrift

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei allen bedanken, die mir die Erstellung dieser Dissertation ermöglicht haben. Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Howaldt für die Vergabe des Themas und die wertvollen, wissenschaftlichen Anregungen, die zum Aufbau dieser Arbeit beigetragen haben.

Zu besonderem Dank bin ich meiner Betreuerin PD Dr. Dr. Heidrun Schaaf verpflichtet. Sie hat mir zu jeder Zeit mit Ihrem Wissen und Ihrem Einsatz zur Seite gestanden. Mit ihrem Fundus an wissenschaftlichen und inhaltlichen Ideen wurde die Gestaltung dieser Arbeit ermöglicht und stets freundlich betreut.

Zudem gilt mein Dank Frau Dr. Astrid Grams und Dr. Martin Obert für die hilfreiche und tatkräftige Betreuung im fpVCT.

Auch möchte ich mich bei Frau Dr. Melanie Ahrens für die histopathologische Datenerhebung bedanken.

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Dr. Pons-Kühnemann für die statistische Auswertung und freundliche Beratung in allen statistischen Fragen.

Für die freundliche Zusammenarbeit möchte ich mich bei Herrn Dr. Dr. Sebastian Böttger bedanken, der diese Arbeit auf dem DÖSAK Tumorkongress in München vorstellte.

Ein großes Dankeschön gilt meinen Eltern, meinen drei Brüdern, meinem Mann und meinen Freunden, die mich alle mit viel Freude, stets motivierend auf meinem gesamten Lebensweg unterstützen und begleiten.