

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie
der Universität zu Köln

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Christian Linz

**Osteosynthese-assoziierte Infektionen in der
Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie durch
bakterielle Biofilme: eine retrospektive
Kohortenstudie über 11 Jahre**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von

Waldemar Markewitsch

aus Nowosibirsk, Russland

promoviert am 22. März 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

Druckjahr 2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Dr. med. dent. M. L. A. Zirk

2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. A. Yagdiran

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Priv.-Doz. Dr. Dr. Matthias Zirk

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

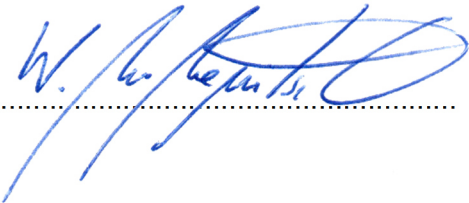
Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Patientendaten stammen aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Uniklinik Köln.

Die in dieser Arbeit angegebenen Auswertungen wurden von mir mit Unterstützung von Herrn Privatdozent Dr. med. Dr. med. dent. Matthias Zirk angefertigt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 28.10.2023

Unterschrift: 

Danksagung

- Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Christian Linz und Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Joachim E. Zöller für die Möglichkeit meine wissenschaftliche Arbeit an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie durchzuführen.
- meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. med. Dr. med. dent. Matthias Zirk, der mir zu jeder Zeit hilfreich zur Seite stand und meine Fragen beantwortete.
- Herrn Dr. Jörg Gielen für die Möglichkeit meines Praktikums am Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, der Uniklinik Köln.
- meinen Eltern und meiner Schwester, die mich in der Zeit meines Studiums und der Promotion immer unterstützt haben und für mich da waren.
- meiner Frau, die mich immer wieder ermutigt und unterstützt hat.

Meinen Eltern
in Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	8
1. ZUSAMMENFASSUNG.....	9
2. EINLEITUNG.....	10
2.1. Frakturversorgung.....	12
2.2. Osteosynthese.....	14
2.3. Knochenzusammensetzung/Knochengewebe.....	18
2.4. Knochenumbau.....	20
2.5. Prinzip der Frakturheilung.....	21
2.6. Frakturinfektion.....	22
2.7. Osteosynthese assoziierte Infektion.....	22
2.8. Antibiotika.....	24
2.9. Fragestellungen und Ziel der Arbeit.....	29
3. MATERIAL UND METHODEN.....	30
3.1. Material.....	30
3.2. Methoden.....	30
4. ERGEBNISSE.....	36
5. DISKUSSION.....	46
5.1. Limitation.....	52
5.2. Schlussfolgerung.....	53
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	54
7. ANHANG.....	64
7.1. Abbildungsverzeichnis.....	64

7.2. Tabellenverzeichnis	65
8. VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	66

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Langform
AST	Antimicrobial Susceptibility Testing
AS	Amino acid
BMP	Bone morphogenetic proteins
BSSO	Bilaterale sagittale Spaltosteotomie
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CMF	Cranio-Maxillofazial
DHF	Dihydrofolsäure
DNA	Deoxyribonucleic acid
DVT	Digitale Volumetomographie
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
HGT	Horizontaler Gentransfer
IL	Interleukin
MALDI	Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization
M-CSF	Macrophage colony-stimulating factor
MKG-Chirurgie	Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie
MMF	Mandibulo-maxilläre Fixation
NF- κ B	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
OAI	Osteosynthese assoziierte Infektion
OPTG	Orthopantomogramm
PAB	Para-Aminobenzoessäure
RANK	Receptor Activator of Receptor-Activator of nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells, Transmembranprotein
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
RNA	Ribonucleic acid
Spp.	Species pluralis
SSI	Surgical Site Infections
STH	Somatotropes Hormon
tRNA	Transfer-Ribonucleic acid
THF	Tetrahydrofolsäure
TNF- α	Tumornekrosefaktors alpha
TOF	Time-of-flight / Flugzeitanalyse
WHO	World Health Organization

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Hinweis

Zum Zwecke der Übersichtlichkeit wird im folgenden Text das generische Maskulinum verwendet. Die entsprechenden Formulierungen umfassen aber alle Geschlechter gleichermaßen.

1. Zusammenfassung

In dieser Studie wurden von 3937 gescreenten Fällen mit der Versorgung einer Osteosyntheseplatte, 92 Patienten in die Studie aufgenommen. Alle 92 Patienten hatten eine Infektion durch eine interne osteosynthetische Versorgung. Ziel war die Analyse möglicher Risikofaktoren, die eine Infektion nach Plattenosteosynthese begünstigen und die Empfehlung hinsichtlich einer Therapie. Risikofaktoren wie Rauchen, Multimorbidität, Infektionen im Unterkiefer und erhöhtes Alter scheinen das Infektionsgeschehen zu begünstigen. Bei der Gegenüberstellung des Gesamtvolumens von Platten inkl. der eingebrachten Osteosyntheseschrauben und dem Auftreten einer Infektion konnte festgestellt werden, dass sich Osteosyntheseplatten mit einem höheren Volumen signifikant häufiger infizieren. Mit der Zunahme des Volumens steigt auch die Anlagerungsfläche für Keime. Dieses Ergebnis der Studie könnte einen Anstoß für die intensivere Forschung zu Oberflächeneigenschaften von Osteosynthesematerial geben, um damit die Keimanlagerung an Osteosynthesen zu minimieren und das Infektionsrisiko zu reduzieren. Streptococcus spp., Prevotella spp. und Staphylococcus spp. wurden am häufigsten kultiviert. Als Ergebnis zeigte sich, dass die Kombination aus Piperacillin und Tazobactam im Vergleich zu der alleinigen Verabreichung von Piperacillin signifikant bessere Ergebnisse darstellt. Beim Untersuchen der Sensibilität wies Cefotaxim und Imipenem die höchste Sensibilitätsrate für Bakterien auf. Diese Studie zeigt außerdem die hohe Bedeutung von Antibiogrammen, da nur so eine effektive Therapie von bakteriellen Infektionen möglich ist.

2. Einleitung

Bei der Versorgung von Frakturen und Rekonstruktionen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich konnte sich die Osteosynthese aus Platten und Schrauben seit Jahrzehnten etablieren ¹. Durch Weiterentwicklungen entstanden verschiedene neue Systeme für spezielle Indikationen in der Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie ¹. Die Versorgung von Kiefer- und Gesichtsfrakturen strebt die Wiederherstellung von Hart- und Weichgewebe an. Durch die Wiederherstellung der Knochenanatomie wird auch eine korrekte Funktion der Muskulatur garantiert ². Unterkieferfrakturen gehören dabei zu den häufigsten Knochenbrüchen im Kiefer- und Gesichtsbereich. Dies zeigt auch eine veröffentlichte Studie von Bakardjiev A. bei der 74% der Patienten eine Unterkieferfraktur erlitten ³. In der Studie von Iida S. sind Unterkieferfrakturen mit 56,9% ebenfalls am häufigsten ⁴. Auch in der Studie von Boffano P. und Mitarbeiter wurden die meisten Frakturen im Unterkiefer beobachtet ⁵. Unbehandelt wirken sich Frakturen negativ auf die Okklusion und die Gesichtssymmetrie aus. Zudem können Infektionen mit erheblichen Schmerzen verursacht werden, wie auch in der Studie von Reddy L. beschrieben wird ⁶. Somit unterstützen die Osteosynthesesysteme eine korrekte Reossifikation der Frakturen und helfen im Falle einer Resektion der Mandibula bei der Wiederherstellung der Unterkieferkontinuität.

Dennoch entstehen nach der osteosynthetischen Versorgung einer Fraktur im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich postoperative Komplikationen. Sowohl ältere als auch neuere Studien zeigen im Verlauf der Jahre Komplikationsraten zwischen 10 und 15%. Wie zum Beispiel in der 1997 veröffentlichten Studie von Peled. Hier hatten von 143 untersuchten Patienten 16 (11,2%) eine postoperative Komplikation ⁷. Eine Studie von Liu aus dem Jahre 2013 zeigt eine Komplikationsrate von 14,7% ⁸. In der Arbeit von Daif kommt es neben Komplikationen wie Malokklusion und Wunddehizens auch zu einer postoperativen Infektion, die den natürlichen Heilungsprozess des Knochens stört. Die Infektion stellt dabei mit 21% die zweitgrößte postoperative Komplikation dar ⁹.

Trotz des Einsatzes von Osteosynthesen aus biokompatiblen Materialien, wie zum Beispiel Titan oder rostfreier Stahl ², kommt es immer wieder zu Eingriffen, bei denen die Entfernung von infizierten Platten notwendig ist, wie auch in der Studie von Thorén. In der Arbeit von Thorén wurde festgestellt, dass die Wunddehizens und -infektion die häufigste Ursache (33,3%) für die Entfernung einer Platte ist ¹⁰. In der Studie von Rai A. ist auch die Schraubenlockerung der Osteosynthese durch eine Infektion verursacht. Auch hier wird eine Entfernung der Hardware als notwendig erachtet ¹¹.

Bekannt ist, dass es viele Kausalitäten für die Infektion nach einer Plattenosteosynthese gibt. Viele Studien bekräftigen immer wieder die Relevanz von Risikofaktoren wie Rauchen, immunologische oder auch iatrogene Faktoren, die einen Infekt hervorrufen können. Rauchen tritt in der Literatur häufig als relevanter Risikofaktor im Zusammenhang mit postoperativen Infektionen auf. Ein Beispiel dafür ist die retrospektive Überprüfung von Kirkpatrick, der Infektionen im Zusammenhang mit Rekonstruktionsplatten untersucht hat ¹². Faktoren wie Alter des Patienten, offene Frakturen und im Frakturspalt liegende Zähne sind ebenfalls ein Infektionsrisiko, wie auch eine univariate Analyse von Li Z. zeigt ¹³.

Die Keimbesiedlung spielt bei der Infektion eine wesentliche Rolle. Keime animieren das Infektionsgeschehen und führen zu einer Instabilität der Plattenosteosynthese ¹⁴. Laut aktueller Fachliteratur sind Staphylococcus aureus und koagulasenegative Staphylokokken die häufigsten Keime, die von der Haut bei einer chirurgischen Frakturversorgung zu einer Infektion führen ². Vom Mund aus kommen alle Keime der Mundflora in Betracht ². Auch Bartella gibt in seiner Arbeit Staphylokokken als die am häufigsten kultivierten Bakterien an ¹⁵. In der Gesamtheit stellen die anaeroben Keime gegenüber der aeroben Flora die Haupterreger dar ¹⁶. In der MKG-Chirurgie wird mit Ausnahme von Trümmer- und Defektfrakturen der orale Zugang bevorzugt ¹⁷. Hierbei entsteht eine so genannte clean-contaminated wound, bei der die Kontamination durch die am Ort des Eingriffs vorhandenen Keimflora hervorgerufen wird ¹⁸. Folglich ist so eine bakterielle Kontamination des Osteosynthesematerials unvermeidbar.

Bei gesunden Patienten ist eine prophylaktische Antibiotikagabe grundsätzlich nicht erforderlich. Für Risikopatienten hingegen ist sie obligat ^{19,20}. Die Wirkung der Antibiotikaphylaxe in der rekonstruktiven und plastischen Chirurgie wurde in der Prävention von SSI gegenüber Placebos als günstig befunden ²¹. Das Ziel einer prophylaktischen Antibiotikagabe ist es den Patienten durch einen präoperativ aufgebauten Antibiotikaspiegel vor den Folgen einer Bakteriämie zu schützen ^{19,22}. Nach allgemeingültigen Grundsätzen bieten sich für die prophylaktische Antibiose, Antibiotika mit einer kurzen Halbwertszeit, sowie der Keimflora angepassten Wirksamkeit an ¹⁹. In der MKG sollte zur Prophylaxe bei Risikopatienten Penicillin oder Cephalosporin der 1./2. Generation verabreicht werden ^{19,20}. Die Kombinationen aus Betalaktamantibiotika und Betalaktamaseinhibitoren haben den Vorteil, auch die in diesem Zusammenhang oft vorkommenden anaerobischen Erreger abzudecken ^{16,19}. Bei einer bereits manifesten Infektion muss eine therapeutische Antibiotikagabe erfolgen. Idealerweise wird bei einer

spezifischen Antibiotikagabe die Differenzierung der Erreger, sowie deren Sensibilität gegenüber dem Antibiotikum vorausgesetzt ¹⁹.

2.1. Frakturversorgung

Die Definition einer Fraktur ist die gewaltsame Unterbrechung der Knochenkontinuität ²³. In der MKG-Chirurgie gehören Frakturversorgungen zu einem festen Bestandteil des Therapiespektrums ²⁴. Der Auslöser einer Fraktur kann sowohl traumatisch, als auch pathologisch sein. Zu traumatischen Ereignissen gehören Verkehrsunfälle, Stürze oder Gewalteinwirkungen bei körperlichen Auseinandersetzungen. Eine pathologische Fraktur hingegen kann auch ohne eine adäquate Gewalteinwirkung entstehen ²³. Beispielsweise bei einer rein physiologischen Belastung wie der Mastikation. Um eine Restitutio ad integrum (die vollständige Wiederherstellung der Funktionen) zu erreichen, sollte die Versorgung von Frakturen so zeitnah wie möglich erfolgen ^{2,23}. Dies wird durch eine korrekte Repositionierung der Frakturfragmente unter Berücksichtigung der Okklusion, Funktion, Ästhetik sowie der anschließenden Verhinderung einer Dislokation durch die Retentions- und Fixationsmaßnahmen erreicht ^{1,23}. Dabei sind die Ergebnisse einer Frakturbehandlung umso vorhersehbarer, je genauer die Anatomie wiederhergestellt werden kann ². Die Behandlung kann sowohl konservativ als auch operativ erfolgen. Bei der konservativen Frakturversorgung erfolgt nach einer geschlossenen Reposition eine Fixation und Retention mittels Schienenverbänden ²³. Hierbei unterteilt man in direkte und indirekte Schienenverbände. Direkte Schienenverbände werden noch im Mund des Patienten gefertigt und sind sofort verfügbar, während indirekte eher selten zum Einsatz kommen und erst im Dentallabor hergestellt werden müssen ²³. Eine häufig verwendete Art des direkten Schienenverbandes ist die Ligaturschiene oder die Drahtbogen- und Drahtbogen-Kunststoff-Schiene ²³. Bei der einfachen Ligaturschiene handelt es sich um eine Schienung aus nicht rostendem Stahldraht mit einem Durchmesser von 0,4 bis 0,5mm ²³. Der Draht wird als Achterligatur nach Ernst über zwei benachbarte Zähne zusammen mit den Antagonisten gewunden. Bei der Methode nach Ivy werden fortlaufend mehrere Zähne fixiert ^{2,23}.

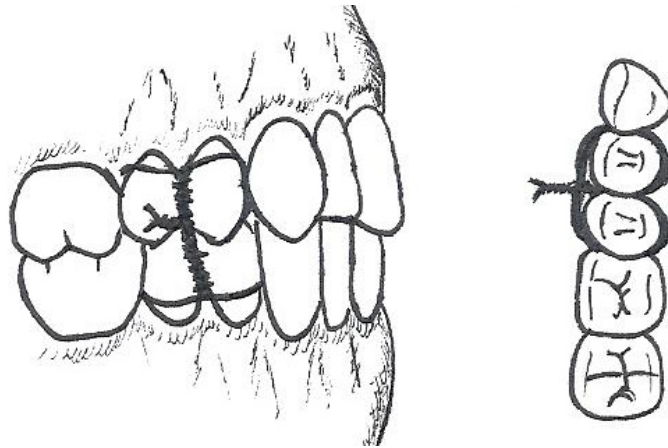


Abbildung 1: Drahtligatur (Zeichnung: Waldemar Markewitsch)

Die Drahtbogen-Schienen werden aus einem weichen halbrunden Stahldraht mit Querstreben erstellt, der zusätzlich mit einem 0,4mm dicken Stahldraht durch das Umschlingen jedes Zahnes fixiert wird. Bei der Drahtbogen-Kunststoff-Schiene, auch Schuchardt-Schiene genannt, wird für eine erhöhte Stabilität vestibulär kaltpolimerisierender Kunststoff appliziert¹⁷. Während die Ligaturschiene nur zur einfachen mandibulomaxillären Fixierung dienen sollte, lassen sich mit den beiden Drahtbogen-Schienen neben der MMF auch kleine kaum dislozierte Frakturen versorgen²³.

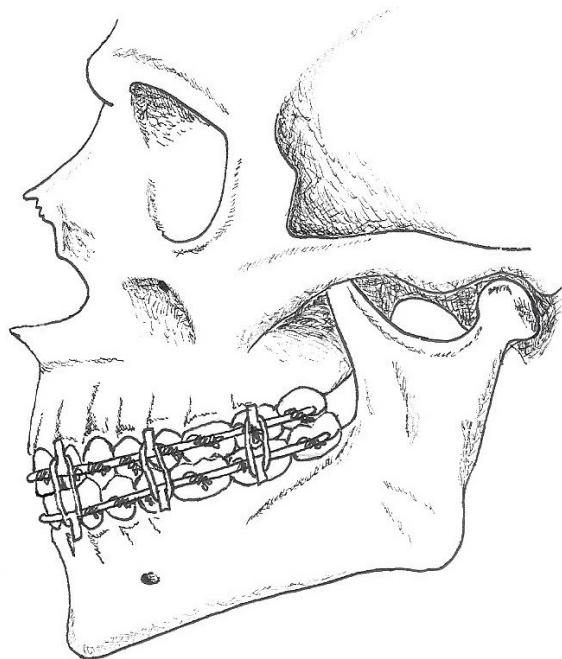


Abbildung 2: Drahtbogenschiene (Zeichnung: Waldemar Markewitsch)

Bei der operativen Frakturversorgung findet nach Freilegung und Sichtung der Fraktur die Reposition, Retention und Fixation statt²³. Am Knochen ansetzende Retentionen und Fixationen werden als Osteosynthese zusammengefasst^{23,25}. Dabei unterscheidet man funktionsinstabile und übungs- oder funktionsstabile Osteosynthesen. Während funktions- und übungsstabile Osteosynthesen gleichzeitig der Retention und der Fixation dienen, erfüllen funktionsinstabile Osteosynthesen nur die Retention²³. Unter übungsstabil versteht man, dass nach der Fixation nur Bewegungen ausgeübt werden dürfen. Während funktionsstabil bedeutet, dass man zusätzlich zur Bewegung auch eine leichte funktionelle Belastung ausüben kann²³. Eine Osteosynthese entfaltet ihre Wirkung am besten, wenn sie funktionsstabil ist. Deshalb sollte mindestens eine übungsstabile Osteosynthese angestrebt werden².

2.2. Osteosynthese

Zu den angewandten inneren Osteosynthesemethoden gehören die Draht-, Schrauben- und Plattenosteosynthese. Bei der Drahtosteosynthese werden Drahtnähte zur Verbindung der Frakturfragmente herangezogen. Hierbei werden Löcher in den Knochen gebohrt, durch die dann die Drähte gezogen und die Frakturrenden miteinander durch Verdrillen der Drahtenden verbunden werden². Diese Verbindung ist jedoch nicht sonderlich rigide, sodass eine zusätzliche Immobilisation durch zum Beispiel eine MMF notwendig ist². Die Schraubenosteosynthese gibt es in verschiedenen Ausführungen. Die Schrauben unterscheiden sich in ihrer Form und ihrer Höhe. Die Aufnahmeausführungen für Schraubendreher gibt es in Schlitz-, Kreuzschlitz- oder Imbusssysteme und sie können maschinell, manuell oder mit Drehmomentbegrenzern eingebracht werden². Je nach Ausführung der Schraubenspitze und des Gewindes bedarf es ein Vorschneiden des Gewindes im Knochen². Andere Formen erlauben die Gewinde mit der Schraube selbst in den Knochen zu schneiden, oder sogar den Verzicht einer Vorbohrung. Die Schrauben können als Zugschraube, Stellschraube und zur Verankerung der Platte genutzt werden². Zugschrauben sorgen für eine Kompression am Frakturspalt²³. Durch das Einschrauben der Zugschraube werden die beiden Frakturrenden aneinandergedrückt und der Frakturspalt schließt sich^{2,23}. Die Schraube greift bei diesem Vorgang am vorgebohrten Gewindeloch. Um einem Entgleiten der Fragmente entgegen zu wirken, sollten die Schrauben möglichst senkrecht zum Frakturspalt eingebracht werden². Die Funktionsweise der Zugschraube ist in Abbildung 3 dargestellt.

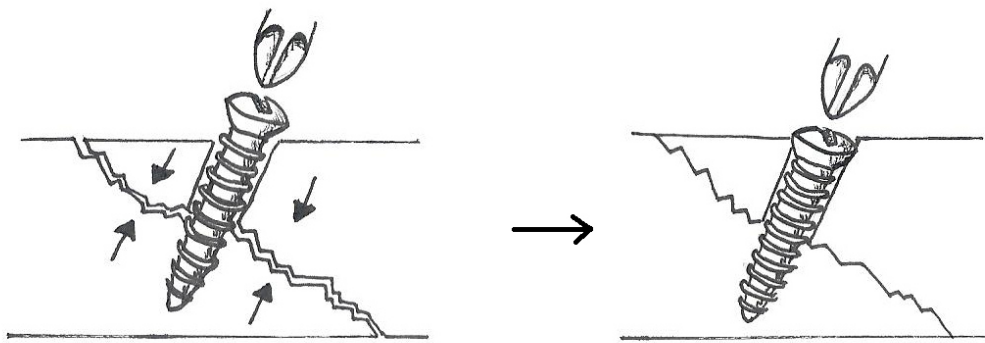


Abbildung 3: Zugschraube (Zeichnung: Waldemar Markewitsch)

Im Gegensatz zu Zugschrauben greifen Stellschrauben mit ihrem Gewinde an beiden Frakturteilen. Sie ziehen die beiden Enden der Fraktur oder Osteotomie nicht zueinander, sondern stabilisieren diese lediglich in der Position, in der sie vor der Einbringung der Schrauben waren² (siehe Abbildung 4).

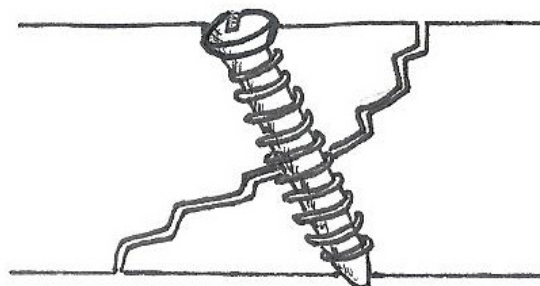


Abbildung 4: Stellschraube (Zeichnung: Waldemar Markewitsch)

Der Plattenosteosynthese stehen unterschiedliche Plattensysteme zur Verfügung. Sie unterscheiden sich im Design, in der Größe und danach, wie sich die Schrauben im Schraubenloch verhalten². Zu den Methoden der Plattenosteosynthese gehört die lasttragende Osteosynthese (load bearing osteosynthesis) sowie die teillasttragende Osteosynthese (load sharing osteosynthesis). Bei der load bearing Variante wird die Kraft, die unter Belastung auf das Bruchgebiet einwirkt, allein von dem Osteosynthesematerial getragen². In Fällen, bei denen die Stabilität des Knochens stark reduziert ist, kommt eine eine solche Fixation zum Einsatz². Hier wird auf größere Platten zurückgegriffen. Die load

sharing Variante wird in Fällen angewendet, bei denen ein Teil der Belastung im Frakturbereich vom Knochen selbst mitgetragen wird. Hier kann die Dimension der Platten reduziert werden. Es gilt, je breiter der Knochenkontakt, desto geringer die Belastung welche auf die Platte einwirkt ².

Kompressionsplatten sind für ihren Einsatz am Unterkiefer bekannt ²⁶. Sie dienen dazu einen möglichst großen Kontakt der Bruchflächen untereinander zu erreichen ². Dies wird mithilfe der sphärischen Gleitlöcher in der Platte erreicht. Beim Eindrehen der Schraube in die frakturfern vorgebohrten Löcher im Knochen gleitet der Schraubenkopf über das sphärisch geformte Gleitloch der Platte in Richtung des Frakturspaltes ²³. Dabei wird das Knochenfragment über den Gewindeteil der Schraube im Knochen ebenfalls zum Frakturspalt hinbewegt. Wiederholt man dieses Vorgehen auch auf der anderen Seite der Fraktur, so nähern sich die Frakturen soweit an, dass es zu einer statischen Kompression mit interfragmentärer Feinadaptation kommt ²³. Abbildung 5 veranschaulicht die Funktionsweise einer Kompressionsplatte. Zur Vermeidung von Schäden an Nerven und Zähnen werden die Platten am vestibulären Unterkieferrand angebracht. Die Schrauben werden dabei bikortikal eingebracht ²³. Ein Nachteil der Kompressionsplatte ist, dass sie durch die Kompression am vestibulären Unterkieferrand eine Distraction am plattenfernen, alveolären und lingualen Teil hervorruft. Dies kann kompensiert werden, indem man gegen die linguale Distraction die Platte im mittleren Teil etwas vom Knochen hochbiegt ^{2,17}. So kommt es beim Anziehen einer Schraube im mittleren Teil zur Annäherung des Frakturspaltes im lingualen Bereich. Die Kompensation der alveolären Distraction lässt sich durch eine alveolarkammnahe, monokortikale Anbringung einer Miniplatte erreichen ²³. In Abhängigkeit der Plattengröße ist diese Osteosynthese funktionsstabil ²³.

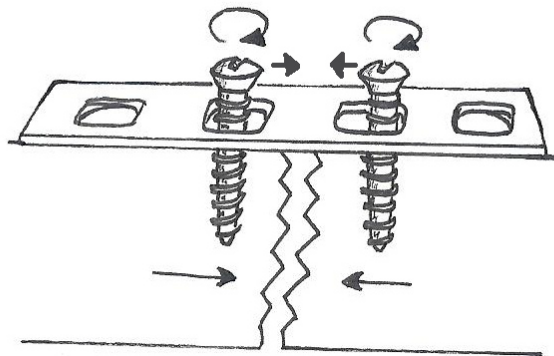


Abbildung 5: Kompressionsplatte (Zeichnung: Waldemar Markewitsch)

Rekonstruktionsplatten haben im Vergleich zu Kompressionsplatten keine speziell geometrisch geformten Gleitlöcher zur Annäherung der Frakturenden. Sie dienen im Unterkiefer zur Überbrückung von Resektionslücken, Trümmerzonen, infizierten Frakturen und Frakturen des atrophischen Unterkiefers^{23,27}. Durch die ebenfalls bikortikale Insertion der Schrauben werden die Platten nur am Unterkieferrand angebracht und sind funktionsstabil²³.

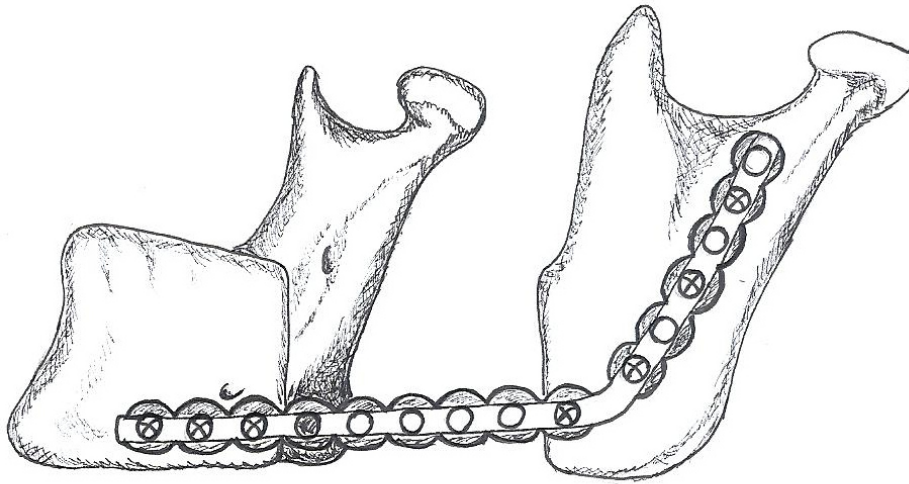


Abbildung 6: Teilresezierter Unterkiefer mit Rekonstruktionsplatte (Zeichnung: Waldemar Markewitsch)

Miniplatten sind miniaturisierte Platten, die sowohl im Mittelgesicht, als auch im Unterkiefer eingesetzt werden. Im Mittelgesicht erfolgt deren Einbringung im Bereich der Mittelgesichtspfeiler, den sogenannten Knochentrajektoren. Hier platziert gelten die Platten als funktionsstabil²³. Im Unterkiefer können die Platten nach Champy²⁸ auf der biodynamisch günstigeren Zugseite angebracht werden²³. Sie kompensieren somit auftretende Zugbelastungen im Unterkiefer. Im Kieferwinkel und am Corpus mandibulae reicht meist die Applikation einer Platte aus²³. Im Bereich der Foramina sollten angesichts auftretender Torsionskräfte hingegen zwei Platten appliziert werden²³. Hierbei sollte die Platte unter Beachtung der Zahnwurzeln kaudal vom Foramen mentale angebracht werden²³.

Mikroplattensysteme sind sehr feine Platten und Schrauben mit einem Außendurchmesser von 0,8 bis 1,3 mm²³. Diese Platten werden hauptsächlich im Mittelgesicht oder im

Alveolarfortsatzbereich eingesetzt, aber auch bei der Versorgung kindlicher Frakturen oder bei der Fixierung von dünnen, kleinen Knochenfragmenten ²³.

Sliderplatten, BSSO-Platten oder auch Split-Fix-Platten genannt, sind Platten, die bei einer BSSO (bilateralen sagittalen Spalt Osteotomie) zum Einsatz kommen. In der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie an der Universitätsklinik zu Köln wird eine BSSO nach Obwegeser durchgeführt. Diese Technik ist die weltweit gebräuchlichste zu Verlagerung der zahntragenden Unterkieferspange ²⁹. Sie bestehen auf jeder Seite aus jeweils zwei Fixierungslöchern, einem mittleren Doppelsteg und einem Schieberegler (Slider) der zwischen den beiden Stegen liegt und verschoben werden kann. Beim Anbringen wird die Platte zunächst mit Schrauben am gelenktragenden Osteotomiesegment durch die zwei Fixierungslöcher befestigt. Anschließend wird der Schieberegler am anterioren Osteotomiesegment mit einer Schraube fixiert. Sollte bei der Überprüfung eine falsch eingestellte Okklusion bestehen, so lässt sich der Schieberegler wieder lösen und das gelenktragende Segment kann in sagittaler sowie vertikaler Richtung neu eingestellt werden. Bei korrekt eingestellter Okklusion werden die vorderen Fixierungslöcher verschraubt.

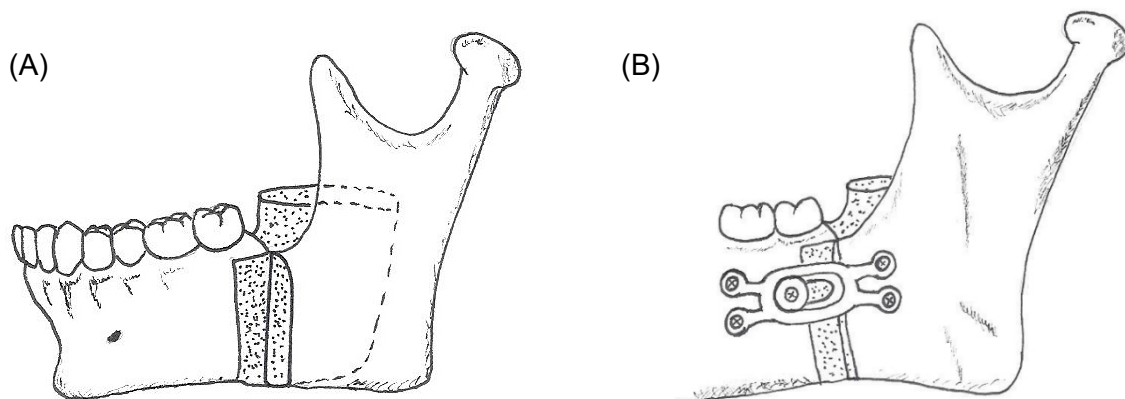


Abbildung 7: (A) BSSO nach Obwegeser, (B) Slider Platte (Hersteller Stryker) (Zeichnungen: Waldemar Markewitsch)

2.3. Knochenzusammensetzung/Knochengewebe

Das Knochengewebe zählt zusammen mit Schmelz, Dentin und Wurzelzement zu den härtesten Substanzen des menschlichen Körpers. Es bezeichnet das sogenannte Stützgewebe und bildet das Skelett. Knochengewebe setzt sich zu 45% aus Mineralien, 30%

organischer Matrix und zu 25% aus Wasser zusammen. Es besteht aus mineralisierter Extrazellulärmatrix und unterschiedlichen Zelltypen³⁰. Die Hauptbestandteile der Matrix sind Hydroxyapatitkristalle und Kollagenfibrillen³⁰. Hydroxyapatitkristalle bestehen insbesondere aus Calcium-, Phosphat- und Hydroxidionen. Diese Bestandteile verschaffen dem Knochen die Eigenschaft der Biegefestigkeit. Daher ist er sowohl druck- als auch zugfest³⁰. Etwa 99% des im Körper vorhandenen Calciums ist in den Knochen gespeichert³¹. Bei den Zelltypen im Knochengewebe handelt es sich um Osteoblasten (knochenbildende Zellen), Osteozyten (ehemalige Osteoblasten, die bei der Produktion von Knochensubstanz von anderen Osteoblasten eingemauert wurden) und Osteoklasten (knochenabbauende Zellen). Für den Umbau des Knochens, der über ein ganzes Leben hinweg stattfindet, sind die Osteoblasten und die Osteoklasten verantwortlich. So kann das Knochengewebe Abnutzungserscheinungen bekämpfen und auf unterschiedliche Belastungen mit Knochenaufbau oder Knochenabbau reagieren³⁰. Makroskopisch erscheint das Knochengewebe in zwei Formen: Spongiosa und Kompakta. Die Spongiosa befindet sich im Inneren der Knochen. Sie setzt sich aus dünnen Platten und Trabekeln (Knochenbälkchen) zu einem Gittergeflecht zusammen. Das Gitterwerk ist trajektorieell ausgerichtet, sodass die Trabekel nur auf Druck oder Zug belastet werden. Das Knochenmark befindet sich in den Maschen zwischen den Trabekeln. Bei der Kompakta handelt es sich um die äußere Rindenschicht (Corticalis) des Knochengewebes³⁰. Das Knochengewebe lässt sich nach Organisation der Extrazellulärmatrix in Geflecht- und Lamellenknochen unterscheiden. An Stellen, an denen schnell neuer Knochen entsteht, bildet sich zunächst Geflechtknochen, der sich mit der Zeit zu den stabileren Lamellenknochen umbaut. Während die Kollagenfibrillen des ausdifferenzierten Lamellenknochens sowohl in der Spongiosa, als auch in der Kompakta in Lamellen organisiert sind, bilden sie beim Geflechtknochen eine Anordnung von verflochtenen Bündeln³⁰.

Osteoklasten spielen bei Umbauvorgängen am Knochen eine große Rolle, ebenso wie bei der Osteosynthese assoziierten Infektion (OAI). Bei den Osteoklasten handelt es sich um mehrkernige Zellen, die mit einer Größe von 50-100 µm verhältnismäßig groß sind³⁰. Ihre Aufgabe besteht darin, mineralisierte Matrix abzubauen³⁰. Osteoklasten sind Zellen hämatopoetischen Ursprungs und ein Mitglied der Monozyten-/Makrophagen-vorläuferzellen³². Die Differenzierung der Osteoklasten wird durch den Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) initiiert³³. Das Zytokin M-CSF wird von mehreren Zellen, unter anderem auch von Osteoblasten sezerniert³³. Es bindet an den colony-stimulating factor-1 receptor (c-Fms) der Osteoklastenvorläufer und aktiviert deren Proliferation³³. M-CSF ist allein jedoch nicht in der Lage, die Differenzierung zu einem ausgereiften Osteoklasten

abzuschließen³³. Dafür bedarf es der Anwesenheit von Osteoblasten und den von ihnen sezernierten Osteoblastendifferenzierungsfaktor (RANKL)³³. Die aktiven Osteoklasten liegen der Knochenmatrix direkt an³⁰. Hier erzeugen sie sogenannte Howship- oder Resorptionslakunen in Trabekeloberflächen, beziehungsweise Bohrkanäle in die Kompakta³⁰.

Sämtliche inneren Knochenoberflächen von Spongiosa-Trabekeln, bis zu den Wänden der Havers Kanäle werden von einer feinen Bindegewebsschicht, dem Endost bedeckt. Es besteht aus dünnen, nicht mineralisierten Kollagenfibrillen und einer kontinuierlichen Zelllage mit mesenchymalen Stammzellen, Osteoprogenitorzellen, sowie Osteoblasten und Osteoklasten, welche jederzeit aktivierbar sind und überall im Knochen mit dem Umbau beginnen können³⁰. Die äußeren Oberflächen des Knochens werden von einer dünnen Gewebsschicht, dem Periost überzogen. Es ist stark vaskularisiert und durch die reiche Innervation sehr schmerzempfindlich. Das Periost besteht aus zwei Schichten, dem äußeren Stratum fibrosum und dem inneren Stratum osteogenicum. Das Stratum fibrosum ist ein straffes Bindegewebe, welches elastische Fasern enthält und mit Kollagenfasern (Sharpey-Fasern) in die Kortikalis einstrahlt. Beim Stratum osteogenicum handelt es sich um die Schicht, die dem Knochen direkt anliegt und mit den gleichen Zellen wie das Endost ausgestattet ist. Dadurch ist auch hier jederzeit ein Umbau möglich³⁰.

2.4. Knochenumbau

Knochenumbau, auch bone remodeling genannt, ist ein kontinuierlich laufender Prozess. Er beschreibt im Idealfall das physiologische Gleichgewicht von Auf- und Abbauvorgängen am Knochengewebe durch Osteoblasten und Osteoklasten³⁰. Pro Jahr werden etwa 4% der kortikalen und ca. 28% der spongiösen Knochenmasse umgebaut. Insgesamt ergibt sich ein jährlicher Skelettumbau von etwa 10%³⁰. Der ständige Umbau dient unter anderem dem Zweck der funktionellen Anpassung an mechanische Beanspruchung oder der Reparatur von beschädigten Knochen³⁰. Ein Beispiel des Knochenumbaus aufgrund fehlender mechanischer Beanspruchung zeigt sich in Form eines atrophierten Kieferknochens nach Zahnverlust³⁴.

2.5. Prinzip der Frakturheilung

Die Heilung von Frakturen wird durch diverse Faktoren wie das somatotrope Hormon (STH) oder das Thyroxin beeinflusst. STH wird im Hypophysenvorderlappen ausgeschüttet und fördert die Kallusbildung³⁵, während das Hormon Thyroxin die Umwandlung in Knochengewebe beschleunigt³⁶. Die Heilung des Knochendefektes erfolgt dabei in Abhängigkeit von der Genauigkeit der Wundadaptation. Entweder per primam intentionem (Primärheilung) oder secundam intentionem (Sekundärheilung)³⁶. Somit ist die anatomisch präzise Adaptation und Immobilisation der Frakturfragmente eine wesentliche Voraussetzung für die primäre Knochenheilung als Spalt- oder Kontaktheilung³⁶.

Bei einer anatomisch korrekten Adaptation der Frakturrenden vollzieht sich eine Kontaktheilung. Hierbei kommt es zur beidseitigen Frakturspalt-Überbrückung der Osteone von einem Knochenfragment zum anderen. Es bilden sich sogenannte „cutting cones“³⁶. An der Spitze eines „cutting cone“ befinden sich Osteoklasten, gefolgt von einem gefäßreichen Mesenchym mit Osteoblasten, die den gebildeten Resorptionskanal mit Osteoid auskleiden³⁶. Dabei erfolgt gleichzeitig der Abbau der Nekrosezone im Bereich der Frakturrenden^{30,36}. Beträgt der Abstand der Frakturrenden mehr als 10 µm, kommt es zu einer Spaltheilung der Fraktur³⁶. Es wächst ein kapillares Mesenchym in den engen Frakturspalt. Parallel zum Frakturspalt wird lamelläres Knochengewebe gebildet, das später durch senkrecht zum Frakturspalt laufende Osteone ersetzt wird³⁶. Eine sekundäre Frakturheilung mit der Ausbildung eines Frakturkallus erfolgt bei einer fehlenden Immobilisation und unpräzisen Adaptation der Knochenfragmente³⁶. Hier entsteht zunächst ein Frakturhämatom, gefolgt von einer bindegewebigen Organisation, bis hin zu einem knöchernen Kallus³⁶. Unter funktioneller Belastung entsteht eine Umstrukturierung des Faserknochens in differenzierten lamellären Knochen³⁷. Das Frakturhämatom entsteht zwischen den Frakturrenden durch Zerstörung von Blutgefäßen, Gewebe und Zellen direkt nach der Knochenfraktur. Es ist gekennzeichnet durch geringen Sauerstoffgehalt, niedrigen pH-Wert und einer hohen Konzentration an inflammatorischen Mediatoren³⁸. Nach der Entstehung eines Frakturhämatoms folgt die Bildung einer schmalen nekrotischen Gewebszone, die später resorbiert wird. Im weiteren Verlauf entsteht im Gefäßbindegewebe eine Hyperämie und bereits wenige Tage darauf beginnt die zelluläre Reparaturreaktion³⁶. Der bindegewebige Kallus entwickelt sich aus einsprießendem kapillärem Mesenchym des umliegenden Weichteil- und Knochengewebes. Gefolgt von ortsständigen Fibroblasten, die eine faserreiche Grundsubstanz bilden bis der Frakturspalt aufgefüllt ist. In dieser Phase lassen sich die Frakturen noch verschieben³⁶. Abschließend bildet sich Faserknochen zu

einem knöchernen Kallus. Dabei wandeln sich unter dem Einfluss von BMPs (bone morphogenic proteins), undifferenzierte Mesenchymzellen in Osteoblasten um und produzieren Osteoid^{30,36,39}. Diese Knochensubstanz verkalkt und wird zu einem knöchernen Kallus. Ab der vierten Woche transformiert der Geflechtknochen unter Zug- und Druckkräften zu lamellärem Knochen. Die Knochenbälkchen richten sich dabei nach ihren ursprünglichen trajektorialen Druck- und Zugsystemen der Spongiosa aus³⁶.

2.6. Frakturinfektion

Eine Komplikation der Frakturheilung ist die Infektion. Infektionen bei der Heilung von Knochen werden als Osteomyeliden bezeichnet⁴⁰. Eine Entzündung des Knochens wird in der Literatur oftmals als Osteomyelitis bezeichnet. Dieser Begriff leitet sich aus dem griechischen Osteon (Knochen) und Myelos (Mark) ab. Er beschreibt somit eine eitrige, bakterielle Knochenmarksentzündung. Eine korrekte Bezeichnung für die alleinige Entzündung der knöchernen Hartsubstanz heißt Ostitis⁴¹. Die Osteomyelitis kann sowohl akut (innerhalb von Tagen bis Wochen), als auch chronisch (über Monate bis Jahre) entstehen⁴¹. Gemäß ihrer Pathogenese unterscheidet man zwischen endogener und exogener Form. Bei der endogenen Form handelt es sich um eine hämatogene Streuung eines infektiösen Herdes. Bei der exogenen (lokalen) Form handelt es sich um eine posttraumatische oder postoperative Komplikation, etwa eine infizierte Osteosynthese⁴¹. Für das Entstehen einer Osteomyelitis können unter anderem, eine reduzierte Abwehrlage des Organismus oder eine erhöhte Virulenz des Erregers ursächlich sein^{36,42}. Damit jedoch eine Entzündung des Knochens ausgelöst wird, müssen die Erreger in den Knochen eindringen. Meistens geschieht dies über eine lokale Eintrittspforte⁴². Vor allem bei offenen Frakturen mit Haut- oder Schleimhautverletzungen und einer Verbindung der offenen Fraktur zur Hautoberfläche, besteht eine erhöhte Gefahr der Infektion.

2.7. Osteosynthese assoziierte Infektion

Man geht davon aus, dass die natürliche Knochenbildung durch das homöostatische Gleichgewicht zwischen Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität beeinträchtigt wird¹⁴. Bei der Anlagerung von Keimen wie *Staphylococcus* spp. entsteht ein Biofilm auf der Osteosynthese. Dies induziert bei den Leukozyten einen Produktionsmechanismus. Sie

produzieren den Tumornekrosefaktors alpha (TNF- α), IL-1,-6 (Interleukin-1,-6) und begünstigen eine Produktionssteigerung des Rezeptoraktivators RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) in Präosteoklasten^{14,43}. Dadurch entsteht eine Überaktivierung der Osteoklasten, wodurch eine Dysbalance zwischen Osteoblasten und Osteoklasten entsteht¹⁴. Der Knochen wird somit an den infizierten Bereichen um die Osteosynthese resorbiert und es entsteht eine Instabilität an der Verschraubung der Osteosynthese, eine Nicht-Vereinigung von Frakturen und eine Ausbreitung der Infektion¹⁴.

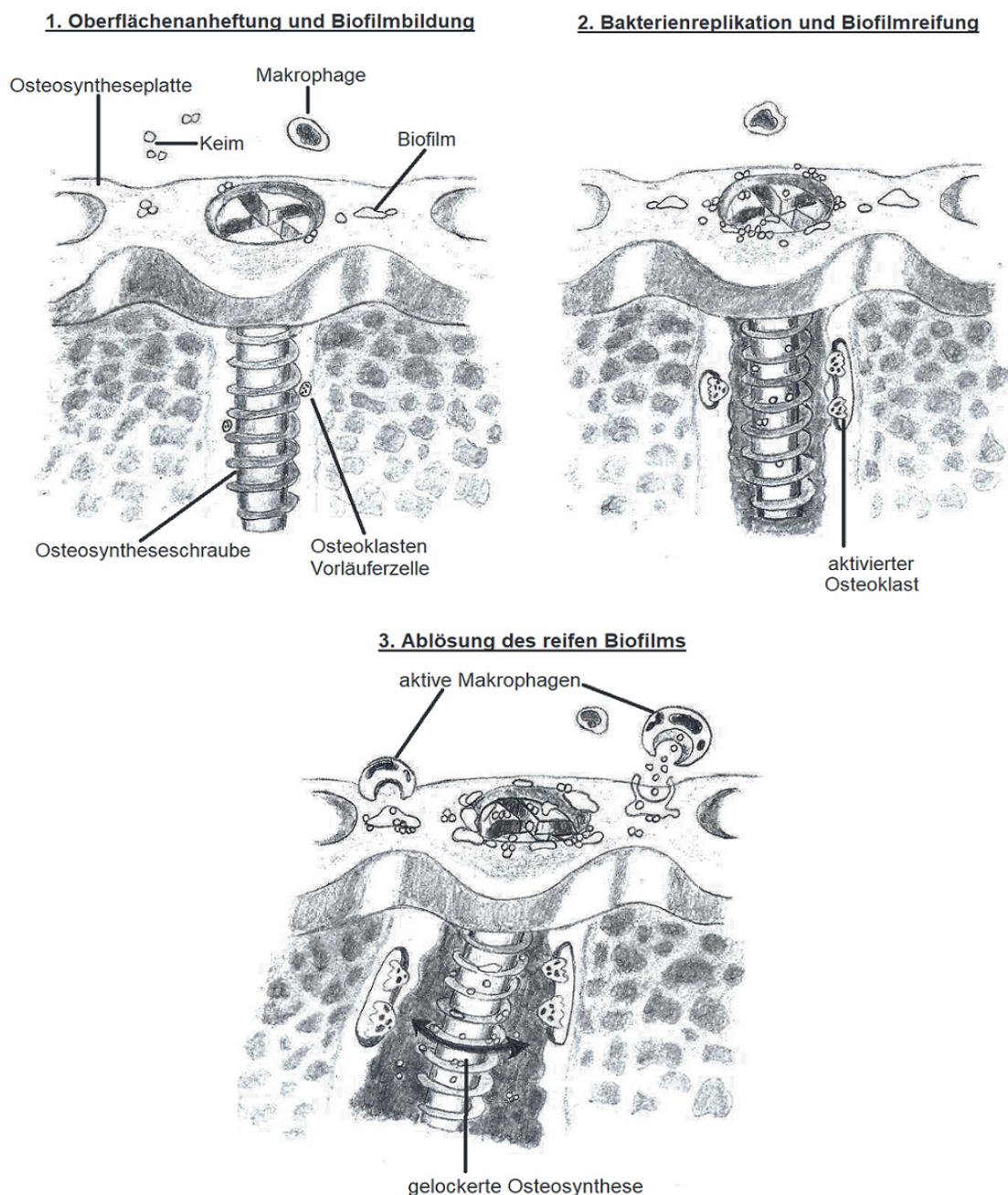


Abbildung 8: Proliferation einer Infektion am Osteosynthesematerial (modifizierte Zeichnung: Waldemar Markewitsch, Originaldarstellung Fang, Wong. et al. 2017¹⁴)

Um einer Infektion vorzubeugen, sollte bei einer sekundären Wundversorgung, vorherrschenden Entzündungsreaktionen im Operationsgebiet, bakteriell besiedelter Haut, Schleimhautverletzungen, sowie bei eingebrachten Fremdkörpern wie Osteosynthesematerial, eine antibiotische Prophylaxe immer als obligat angesehen werden ⁴⁰.

2.8. Antibiotika

Die Wirkung von Antibiotika beruht auf der Hemmung von Stoffwechselprozessen oder essenziellen Funktionen von Mikroorganismen ⁴⁴. Der menschliche Wirtsorganismus wird dabei nicht geschädigt ^{23,44}. Je nach Wirkstoff haben diese einen bakteriziden oder einen bakteriostatischen Effekt ^{44,45}. Die Wirkung entfaltet sich durch das Interferieren des Antibiotikums mit der bakteriellen Zellwand-Biosynthese, der Funktion der Zellmembran, dem bakteriellen Folsäure-Stoffwechsel, der Funktion der bakteriellen DNA oder der bakteriellen Proteinbiosynthese ^{44,46,47}. Zu den Hemmern der Zellwandsynthese gehören β -Laktam-Antibiotika wie Penicilline, sowie Cephalosporine wie Cefotaxim, Carbapeneme wie Imipenem und Monobactame wie Aztreonam ^{44,46}. Darüber hinaus existieren niedermolekulare Wirkstoffe wie Fosfomycin und Glykopeptid-Antibiotika wie Vancomycin oder Teicoplanin ^{44,46}. β -Laktam-Antibiotika wirken bakterizid ^{44,46}. Sie beeinträchtigen die Quervernetzung, der aus Peptidoglykanen bestehenden bakteriellen Zellwand dadurch, dass sie irreversibel an das für die Zellwandsynthese essentielle Enzym D-Alanin-Transpeptidase binden ^{44,46}. Dabei wird das Wachstum gehemmt und die Lyse von proliferierenden Bakterien induziert, indem die Stabilität und Integrität der gebildeten Peptidoglykane gestört wird ⁴⁴. Alle Gruppen besitzen einen viergliedrigen β -Laktamring, wie in Abbildung 9 dargestellt ⁴⁶. Der Buchstabe β steht dabei für das C-Atom, das die Aminogruppe trägt ⁴⁶.

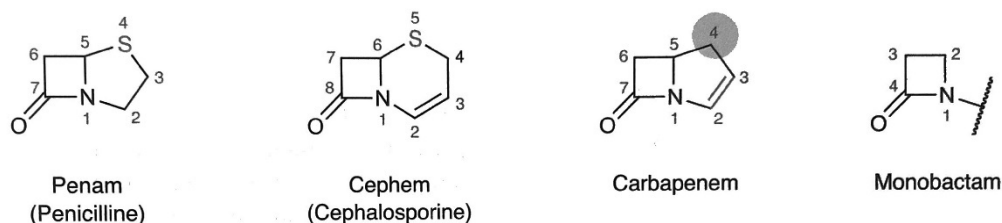


Abbildung 9: Grundstruktur der β -Lactam-Antibiotika ⁴⁶

Die Wirkung von Fosfomycin besteht in der Hemmung der bakteriellen Mureinbiosynthese ⁴⁶. Fosfomycin wirkt dabei als irreversibler Inhibitor des Enzyms MurA ⁴⁶. Glykopeptid-Antibiotika wie Vancomycin hemmen die Zellwandsynthese, indem sie Bausteine der bakteriellen Zellwand binden ⁴⁶. Sie bilden mit D-Alanyl-D-Alanin Wasserstoffbrückenbindungen und blockieren so durch sterische Hinderung das für die Zellwandsynthese benötigte Enzym D-Alanin-Transpeptidase ⁴⁶. Im Gegensatz zu Beta-Laktam-Antibiotika binden Glykopeptid-Antibiotika nicht an das für die Quervernetzung verantwortliche Enzym, sondern an das Substrat ⁴⁶. Polypeptidantibiotika wie Tyrothricin verfügen in den meisten Fällen über ein zyklisches Peptidgerüst ⁴⁶. Sie gehören zu den Wirkstoffen, die die Funktion der Plasmamembran hemmen ^{44,46}. Dabei lagern sie sich in die Bakterienmembran ein, bilden Ionenkanäle aus und stören somit die Barrierefunktion der Membran ⁴⁴. Folglich induzieren sie den Zelltod von Mikroorganismen und wirken bakterizid ^{44,46}. Die Anwendung von Polypeptidantibiotika erfolgt fast ausnahmslos topisch, da die meisten bei systemischer Anwendung neuro- und / oder nephrotoxisch wirken ^{44,46}. Zur Gruppe der Polypeptidantibiotika gehören die homomeren und die heteromeren Polypeptide ^{44,46}. Die homomeren Peptide bestehen nur aus Aminosäuren. Bei den heteromeren Peptiden weist die Struktur neben Aminosäuren auch andere Verbindungen wie Amine, Carbonsäuren und Alkohole auf ^{44,46}. Polypeptid-Antibiotika werden als homodet bezeichnet ⁴⁶. Ihre Ringverknüpfung erfolgt ausschließlich über Peptidbindungen ⁴⁶. Zyklische Peptidgerüste in denen auch Disulfid- oder Esterbindungen vorhanden sind, werden als heterodet bezeichnet ^{44,46}. Sulfonamide sind Hemmstoffe des bakteriellen Folsäure-Stoffwechsels ^{44,45}. Sie wirken bakteriostatisch ⁴⁶. Das Coenzym Tetrahydrofolsäure (THF) ist Teil der Synthese von Purinen und Thymidin. Diese sind Bausteine der DNA und RNA und notwendig für die Zellteilung und das Zellwachstum ⁴⁵. Im menschlichen Körper entsteht aus Folsäure, die nicht selbst synthetisiert werden kann und als Vitamin substituiert werden muss, Dihydrofolsäure (DHF) ⁴⁵. Die meisten Bakterien benötigen keine Folsäure, da sie DHF aus Vorstufen selbst herstellen können ⁴⁵. Unter Katalyse durch das Enzym Dihydrofolsäure-Reduktase entsteht aus DHF das Coenzym THF ^{45,46}. Besteht nun ein Mangel an THF, so ist die Zellvermehrung gehemmt. Eine Störung der bakteriellen THF-Synthese ist gezielt durch Sulfonamide und Trimethoprim erreichbar ⁴⁵. Strukturell ähneln Sulfonamide der Para-Aminobenzoessäure, die ein Baustein der bakteriellen DHF-Synthese ist ^{44,45}. Die Verwertung von PAB im Bakterium wird durch die Sulfonamide kompetitiv verhindert und somit eine DHF-Synthese gehemmt ^{44,45}. Da die meisten Bakterien im Gegensatz zur menschlichen Zelle keine Folsäure zur Herstellung von DHF aufnehmen können, wirken Sulfonamide bakteriostatisch ⁴⁴. Trimethoprim hingegen hemmt die bakterielle DHF-Reduktase ^{44,45}. Im

Vergleich zum bakteriellen ist das menschliche Enzym (DHF-Reduktase) weniger empfindlich gegen Trimethoprim ⁴⁵. Bei Cotrimoxazol handelt es sich um eine Kombinationsform aus Trimethoprim und dem Sulfonamid Sulfamethoxazol ^{44,45}. Durch die Hemmung von zwei aufeinanderfolgenden Schritten der THF-Synthese wirkt Cotrimoxazol besser, als die einzelnen Bestandteile ⁴⁵. Eine Voraussetzung für die Zellteilung ist die Neusynthese von DNA ⁴⁵. Wirkstoffe, die das Ablesen von Erbinformationen an der DNA-Matrize hemmen, schädigen den Zellstoffwechsel ⁴⁵. Das bakterielle Chromosom weist in ausgestreckter Form die 1000fache Länge einer Bakterienzelle auf ^{44,45}. Die bakterielle Gyrase gehört zur Familie der Typ-II-Topoisomerasen und ist ein Tetramer aus je zwei Untereinheiten (GyrA und GyrB) ⁴⁴. Sie ermöglicht die Unterbringung eines ca. 1000 µm langen Chromosoms in eine ca. 1µm große Bakterienzelle ^{44,45}. Das Enzym unterbindet unter Energieverbrauch mittels ATP-Hydrolyse eine Überspiralisierung der DNA mit Einführung negativer Supercoils ^{44,45}. Dies geschieht indem es eine Verdrillung durch Öffnung, Umlagerung und Verschluss des DNA-Stranges herbeiführt ^{44,45}.

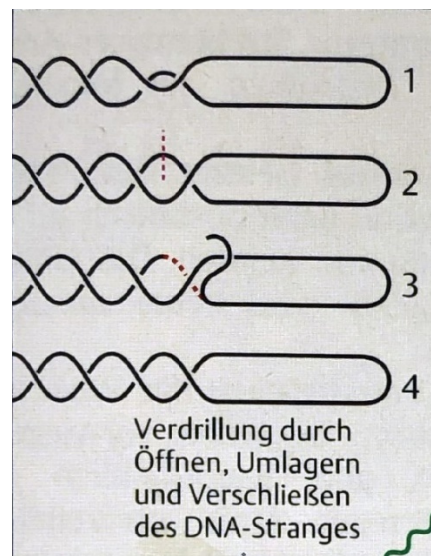


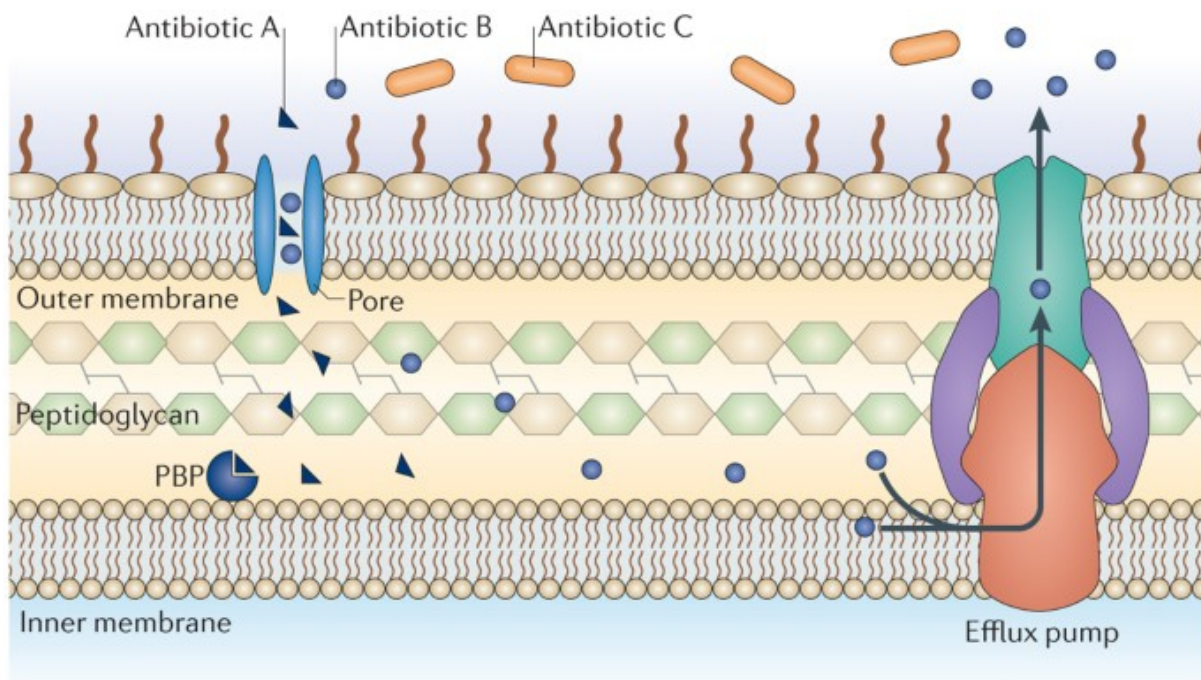
Abbildung 10: Verdrillung des DNA-Stranges durch das Enzym Gyrase (Topoisomerase II) ⁴⁵

Hemmstoffe der bakteriellen Gyrase sind Derivate der 4-Chinolon-3-carbonsäure und wirken bakterizid ⁴⁵. Die Gyrasehemmer lassen sich in vier Gruppen unterteilen. Zur Gruppe 1 gehören Fluorchinolone, wie Norfloxacin, die nahezu ausschließlich bei Harnwegsinfekten zum Einsatz kommen ⁴⁴. Zur Gruppe 2 gehören Fluorchinolone wie Ciprofloxacin oder Ofloxacin ⁴⁴. Ihr Wirkspektrum liegt im gramnegativen Bereich ⁴⁴. Die Gruppe 3 umfasst Fluorchinolone wie Levofloxacin mit verbesserter Wirkung gegen grampositive sowie

atypische Erreger ⁴⁴. Zur Gruppe 4 gehören Fluorchinolone, wie Moxifloxacin, die neben grampositiven und atypischen Erreger auch verbesserte Aktivitäten gegen Anaerobier aufweisen ⁴⁴. Nitroimidazol-Derivate wie Metronidazol, haben eine bakterizide Wirkung gegen obligat anaerob wachsende Bakterien ^{44,45}. Die Schädigung erfolgt durch Umwandlung von 5-Nitro-Derivaten in reaktive Metabolite, welche die DNA angreifen ^{44,45}. Bei der Proteinbiosynthese von Bakterien können durch Antibiotika verschiedene Schritte der Synthese gehemmt werden. Die Gruppe der Tetracycline hemmt in der Proteinbiosynthese die Anlagerung der tRNA-AS-Komplexe und wirkt bakteriostatisch auf ein breites Erregerspektrum ⁴⁵. Die bakterizide Wirkung der Aminoglykoside wie Gentamicin lösen die Anlagerung von falschen tRNA-AS-Komplexen aus. Dies führt im Gegenzug dazu, dass falsche Proteine synthetisiert werden ⁴⁵. Der Wirkungsschwerpunkt von Aminoglykosiden liegt dabei im gramnegativen Bereich ⁴⁵. Makrolide wie Erythromycin, unterdrücken das Weiterrücken des Ribosoms und wirken hauptsächlich bakteriostatisch ⁴⁵. Ihr Wirkungsspektrum bezieht sich vorwiegend auf grampositive Erreger ^{44,45}. Zu den Lincosamiden gehören Antibiotika wie Clindamycin. Sie weisen ein ähnliches Wirkungsspektrum wie Makrolide auf ⁴⁴. Sie wirken vorwiegend bakteriostatisch und binden wie Makrolide an die Ribosomen. Dabei hemmen Lincosamide die Peptidyltransferaseaktivität der bakteriellen Ribosomen ⁴⁴.

Dennoch gibt es Resistenzen, bei denen die Bakterienproliferation durch den Wirkstoff nicht beeinflusst wird ⁴⁵. Beispielsweise ist Penicillin V nur noch bei ca. 70-80% der Isolate wirksam ²⁵. Nach Angaben der CDC (Center for Disease Control and Prevention) infizierten sich allein in den Vereinigten Staaten jedes Jahr rund 3 Millionen Menschen mit antibiotikaresistenten Pilz- und Bakterienstämmen ⁴⁸. Von ihnen starben 35.000 an solchen Infektionen ⁴⁸. Es gibt mehrere Faktoren für die Zunahme antimikrobieller Resistenzen. Zu den wichtigsten gehören der übermäßige und falsche Gebrauch von Antibiotika sowie der Mangel an neuen Antibiotika ⁴⁸. Die WHO bekräftigt ebenfalls die wachsende Bedrohung durch antibiotikaresistente Keime und ruft zu mehr Sorgfalt im Umgang mit Antibiotika auf ⁴⁹. Zur Entstehung von Resistenzen wurde festgestellt, dass Bakterien die Eigenschaft besitzen auf Umweltbedrohungen, einschließlich des Vorhandenseins von Antibiotikamolekülen zu reagieren ⁵⁰. Sie haben Mechanismen entwickelt, um der Wirkung des für sie schädlichen antibiotischen Moleküls zu widerstehen ⁵⁰. Somit ermöglicht ihnen ihre intrinsische Resistenz in Gegenwart des Antibiotikums zu gedeihen ⁵⁰. Dabei werden zwei wichtige genetische Strategien genutzt, um sich dem Antibiotikum anzupassen: 1. Die Mutation in Genen und 2. Der Erwerb fremder DNA, die durch HGT (horizontalen Gentransfer) für die Resistenzdeterminanten kodiert ⁵⁰. Die Studie von Lermineaux berichtet ebenfalls über die

steigende Bedrohung durch eine reduzierte Antibiotikawirksamkeit und die Begünstigung einer schnellen Ausbreitung von Resistenzen durch den HGT ⁵¹.



Nature Reviews | Microbiology

Abbildung 11: Intrinsische Mechanismen der Resistenz ⁵²

Die Abbildung zeigt einen Überblick über die intrinsischen Widerstandsmechanismen ⁵². Das gezeigte Beispiel zeigt β -Lactam-Antibiotika, die auf ein Penicillin-bindendes Protein (PBP) abzielen ⁵². Antibiotikum A kann über ein membranübergreifendes Porin-Protein in die Zelle eindringen, sein Ziel erreichen und die Peptidoglykansynthese hemmen ⁵². Antibiotikum B kann ebenfalls über ein Porin in die Zelle gelangen, wird aber im Gegensatz zu Antibiotikum A effizient durch die Effluxpumpe entfernt ⁵². Antibiotikum C kann die äußere Membran nicht passieren und kann daher nicht auf das Ziel-PBP zugreifen. ⁵²

Zur Vermeidung von Resistenzbildungen sollte eine unterdosierte antibakterielle Therapie, sowie eine zu kurze Therapiedauer vermieden werden. Die antibiotische Therapie sollte demnach auch zwei bis drei Tage über das Abschwächen der akuten Infektionszeichen hinaus durchgeführt werden ⁴⁵.

2.9. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Ziel dieser retrospektiven Kohortenstudie war es, das Volumen des bakteriell besiedelten Osteosynthesematerials, seine Lage und die jeweiligen operativen Vorgänge im Kiefer und Gesicht als Risikofaktoren für eine frühzeitige Implantatentfernung individuell zu bewerten. Erreger, die mit der Infektion in Verbindung stehen, sollten hinsichtlich ihrer Antibiotikaempfindlichkeit weiter untersucht werden.

Die Ergebnisse dieser Studie sollen Aufschluss über die Entstehung von Osteosynthese assoziierten Infektionen geben, Risikofaktoren darlegen sowie bei der Prävention und Behandlung solcher Infektionen helfen.

3. Material und Methoden

3.1. Material

Es wurde eine retrospektive Kohortenstudie mit einem Untersuchungszeitraum von 11 Jahren (2009-2020) durchgeführt, die von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Köln genehmigt wurde (22-1093-retro). Die klinischen Daten der Patienten (n=3937), die in diesem Zeitraum an der Universität zu Köln operiert worden waren, stammen aus der medizinischen Datenbank der Uniklinik Köln. Dazu gehören Vorbefunde, Anamnesen, Behandlungsdokumentationen, Operationsberichte sowie prä- und postoperative Röntgenbilder (OPTG- und DVT-Aufnahmen). Weitere Untersuchungen umfassten die mikrobiologischen Berichte. Als Einschlusskriterium galt der Einbau von Osteosyntheseplatten zur Versorgung von Unterkiefer- und Mittelgesichtsfrakturen, Rekonstruktionen sowie Umstellungsosteotomien. Ausschlusskriterien waren andersartige Osteosynthesevorrichtungen als Osteosyntheseplatten sowie Osteosynthese außerhalb des Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereiches. Bei den mikrobiologischen Berichten wurden nur humanpathogenen Bakterien berücksichtigt. Das Alter reichte von 18 bis 84 Jahren. Patienten unter 18 Jahren wurden nicht in diese Studie aufgenommen. Insgesamt wurden 92 Patienten mit einer SSI im Zusammenhang mit osteosynthetischem Material, einer Behandlung im Krankenhaus und einer anschließenden Implantatentfernung identifiziert und in die Kohorte aufgenommen. Die Diagnose einer Infektion der Operationsstelle basierte auf den Kriterien, des Center of Disease Control ^{53,54}.

3.2. Methoden

Hierbei wurden zu Diagnosezwecken intraoperativ Abstrichproben von Infektionsgebieten entnommen und zur Auswertung an das Institut für Medizinische Mikrobiologie am Klinikum der Universität zu Köln weitergeleitet. Im Institut wurden neben der Kultivierung und Identifizierung der Mikroorganismen AntibioGramme angefertigt. Zur Erstellung eines AntibioGrammes wurden die Abstrichproben analysiert. Dabei wurde als erstes die Isolierung von Reinkulturen aus der Mischkultur der jeweiligen Bakterienprobe durchgeführt. Hierzu

wurden Kulturen auf Agarplatten angelegt. Die Abtrennung von Mikroorganismen wurde durch einen Verdünnungsausstrich erreicht. Bei diesem Verfahren wurde durch sorgfältiges Abtrennen und erneutes Ausstreichen der Kulturen eine Reinkultur erstellt.

Die zu bestimmenden Reinkulturen wurden dann in einer Matrix (Ameisensäure) gelöst, auf einen Träger gebracht und mittels matrixunterstützter Laser-Desorption-Ionisierung (MALDI) durch Laserbeschuss im Massenspektrometer ionisiert. Die bakteriellen Proteine wurden im weiteren Verfahren durch eine time-of-flight-Analyse (TOF) aufgetrennt und so durch einen Abgleich von Datensätzen der Erreger ermittelt ⁵⁵.



Abbildung 12: Auftragung von Reinkulturen auf Trägerplatte (links), Trägerplatte mit Reinkulturen (rechts), Institut für Medizinische Mikrobiologie der Uniklinik Köln (Fotos: Waldemar Markewitsch)

Die Antibiotika-Resistenztestung erfolgte größtenteils mit einem Mikro-Bouillondilutionsverfahren des Vitek2® Systems. Bei dem System handelt es sich um ein automatisiertes computergestütztes Verfahren, bei dem die Reinkultur als Ausgangsmaterial dient. Dazu wurde eine Bakterien-Suspension nach 0,5 McFarland Standard erstellt und mittels Unterdruck über ein Aufnahmeröhrchen in eine Antibiotika-Testkarte eingezogen. Je nach Erregergruppe stehen verschiedene Antibiotika-Testkarten (AST-Karten) zur

Verfügung. Jede AST-Karte enthält Verdünnungsreihen aller relevanten Antibiotika (Abbildung 13).

Im Vitek2® Gerät wird die AST-Karte mit der Bakteriumlösung beimpft und bebrütet. Das System ermittelt für jedes Antibiotikum automatisch die minimale Hemmkonzentration (MHK). Wenn die MHK-Werte ermittelt wurden, stuft das System den Erreger in die verschiedenen Empfindlichkeitsstufen ein.

S = Sensibel → MHK-Wert ist niedrig (d.h. kleiner oder gleich einer Grenzkonzentration) Ein Therapieerfolg kann also durch das Antibiotikum erwartet werden.

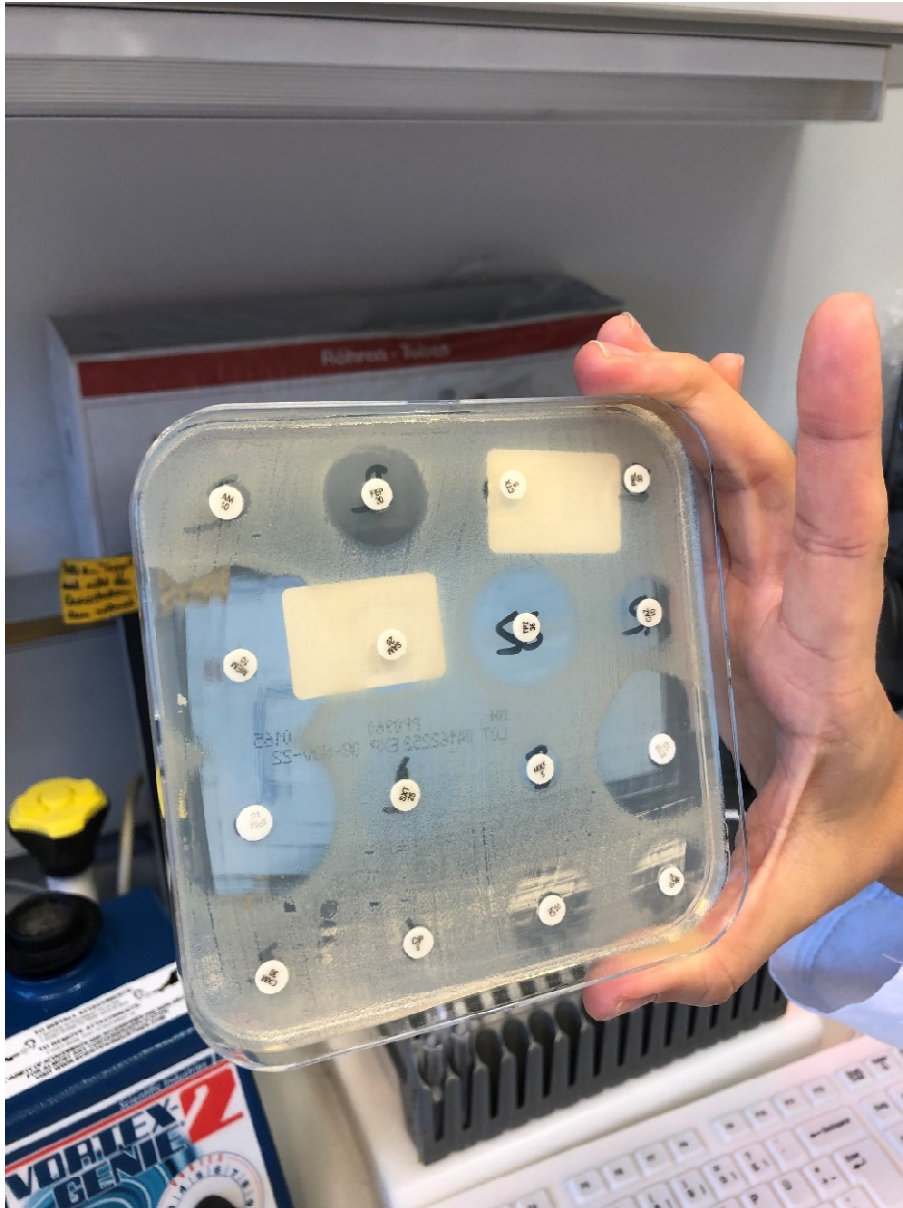
R = Resistent → der ermittelte MHK-Wert liegt weit über einer Grenzkonzentration. Ein Therapieerfolg ist selbst bei der Höstdosierung nicht zu erwarten.

I = Empfindlich → bei höherer Exposition (susceptible Increased Exposure) [neue Definition 2019] ⁵⁶ Therapieerfolg ist bei einer hohen Dosierung oder einer Anreicherung des Wirkstoffs am Infektionsort zu erwarten.

Als Ausweichtests wurden der Agar Diffusionstest oder der Gradienten Agar Diffusionstest (E-Test) durchgeführt (Abbildung 14).



Abbildung 13: VITEK AST-Karte (links) und VITEK-Gerät (rechts), Institut für Medizinische Mikrobiologie der Uniklinik Köln (Fotos: Waldemar Markewitsch)



*Abbildung 14: Agardiffusionstest, Institut für Medizinische Mikrobiologie der Uniklinik Köln
(Foto: Waldemar Markewitsch)*

Die Ergebnisse wurden unter Beachtung der aktuellen breakpoint Tabellen der EUCAST ermittelt, durch einen Arzt validiert und schließlich in Form eines Berichtes an die Abteilung der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie gesendet.

Die Erfassung der eingebauten Osteosynthese erfolgte sowohl mit Hilfe von Dokumentationsdaten zum Verbrauchsmaterial der jeweiligen operativen Eingriffe als auch anhand der postoperativen Röntgenbilder.



Abbildung 15: OPTG eines 57-jährigen Patienten aus dem Patientenkollektiv dieser Studie nach Tumorsektion mit teilreseziertem Unterkiefer zwischen Regio subkondylär links und Zahn 35 sowie einer verbauten 2,7er Rekonstruktionsplatte.

Dokumentationsdaten zum Verbrauchsmaterial wurden mit den postoperativen Röntgenaufnahmen verglichen und die Anzahl der Schrauben, sowie eventuelle Modifikationen der Platten, wie das Einkürzen dieser erfasst. Die Berechnung des Plattenvolumens und der Schrauben wurde anhand von Katalogdaten der Hersteller zu den Produkten durchgeführt. Hierbei wurden die Produktangaben zur Dicke, Länge, dem Durchmesser sowie der Darstellungen im Maßstab 1:1 verwendet und mit Hilfe von geometrischen Rechenformeln idealisiert berechnet. Zum Beispiel mit der Flächenformel für Dreiecke ($A = g \cdot h / 2$), die Kreissegmentformel ($A = r^2 / 2 \cdot (\alpha \cdot \pi / 180^\circ - \sin(\alpha))$), die Parabelsegmentformeln ($A = 1/3 \cdot h \cdot a$ und $A = 2/3 \cdot h \cdot a$) und die Flächenformel für Rechtecke ($A = \text{Länge} \cdot \text{Breite}$). Zur Vereinfachung der geometrischen Flächenberechnung wurden die 1:1 Darstellungen aus den Katalogen gescannt und anschließend in einer vergrößerten Version vermessen. Die ermittelten Gesamtwerte wurden dann mit Hilfe des Dreisatzes wieder in die reale Größe umgerechnet. Die Schraubenvolumina wurden in ähnlicher Weise berechnet ⁵⁴.

$$A: r^2/2 \cdot (\pi \cdot \alpha/180^\circ - \sin\alpha)$$

$$A: 2/3 \cdot h \cdot a$$

$$A: 1/3 \cdot h \cdot a$$

$$A: g \cdot h/2$$

$$A: a \cdot b$$

$$A: \pi \cdot r^2$$

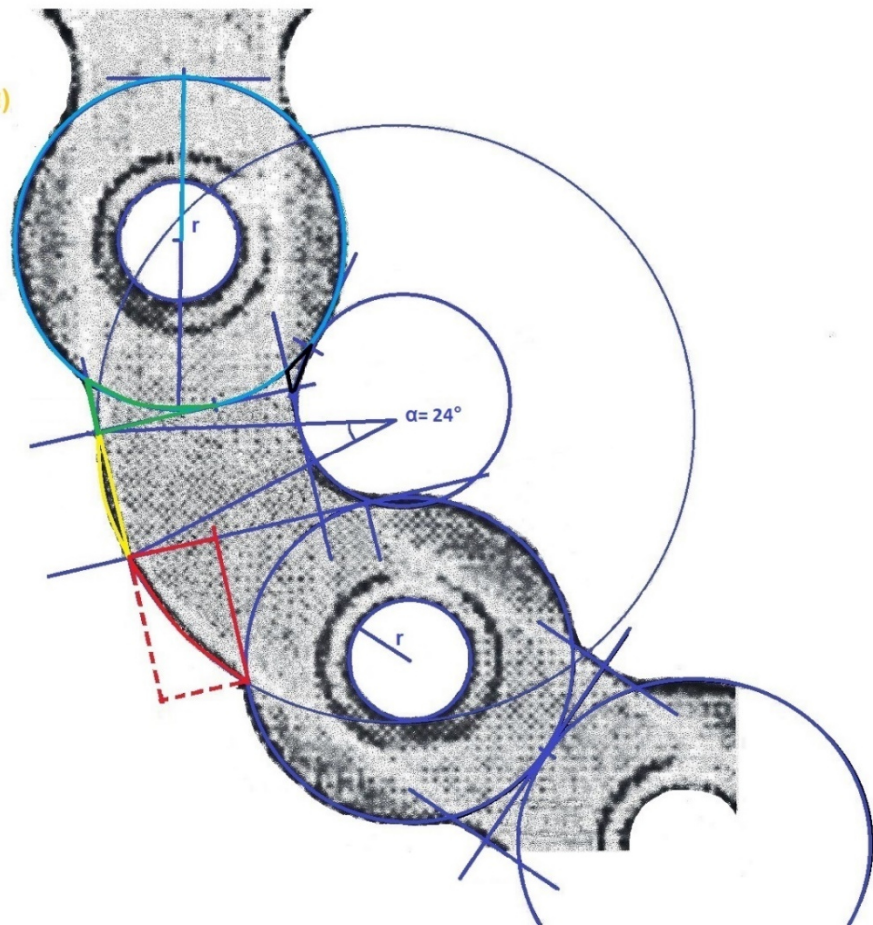


Abbildung 16: Darstellung eines Berechnungsbeispiels. Vergrößerte Version eines Ausschnittes der maßstabgetreuen Darstellung einer 2,7er Rekonstruktionsplatte aus dem Katalog des Herstellers KLS Martin. Geometrische Berechnungszeichnung: Waldemar Markewitsch ^{27,54}

Für diese Forschungsarbeit wurden alle Daten aus der Datenbank der Universitätsklinik Köln pseudonymisiert und mit der Statistiksoftware (IBM SPSS Statistics Version: 28.0) ⁵⁷ ausgewertet. Zunächst wurde eine deskriptive Analyse durchgeführt. Für die statistische Analyse der Größenverhältnisse zwischen den Ebenen der ordinalen oder nominalen Variablen wurden entweder Fisher-Tests oder Chi-Quadrat-Tests verwendet. Kontinuierliche Variablen wurden mittels nicht-parametrischer Mann-Whitney-U- und Kruskal-Wallis- oder Wilcoxon-Signed-Rank-Tests verglichen. Um bei mehrfachen statistischen Testen ein falsch positives Testergebnis zu vermeiden, wurde die Bonferroni-Korrektur verwendet. Für die p-Werte wurde ein Signifikanzniveau von $< 0,05$ gewählt ⁵⁴.

4. Ergebnisse

In dieser Studie wurden insgesamt 3937 Patienten mit operativen Eingriffen zur Versorgung von Unterkiefer-, Mittelgesichtfrakturen sowie Umstellungsosteotomien und Rekonstruktionen gescreent. Davon wiesen 92 Patienten (2,4%) mit eingebautem osteosynthetischem Material eine Infektion an der Operationsstelle auf. Die Altersspanne der 92 Patienten reichte von 18 bis 84 Jahren. Dadurch ergab sich ein Durchschnittsalter von 53 Jahren bei einer Standardabweichung von ($\pm 18,7$ SD). In Abbildung 17 wird die Altersverteilung der Patienten mit einer Infektion nach Osteosyntheseinsatz dargestellt ⁵⁴.

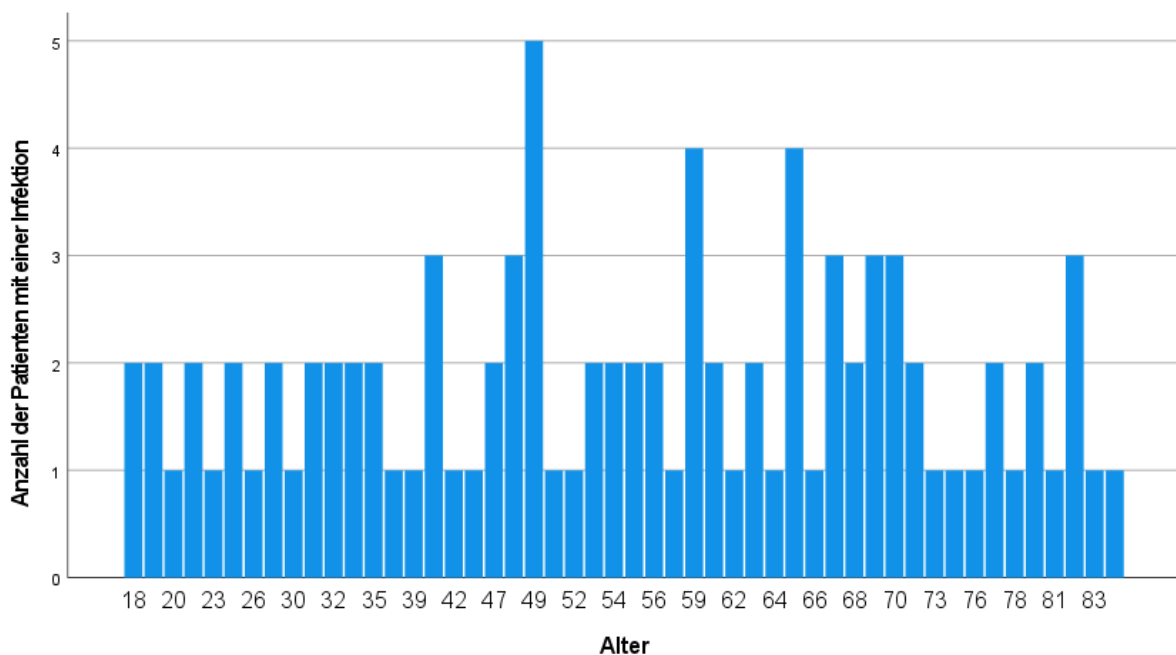


Abbildung 17: Altersverteilung der Patienten ⁵⁴

Bei der Geschlechterverteilung war eine klare Dominanz der männlichen Patienten zu beobachten. Der Anteil der männlichen Patienten lag bei 67,4% gegenüber der weiblichen Patienten mit 32,6% (Abbildung 18) ⁵⁴.

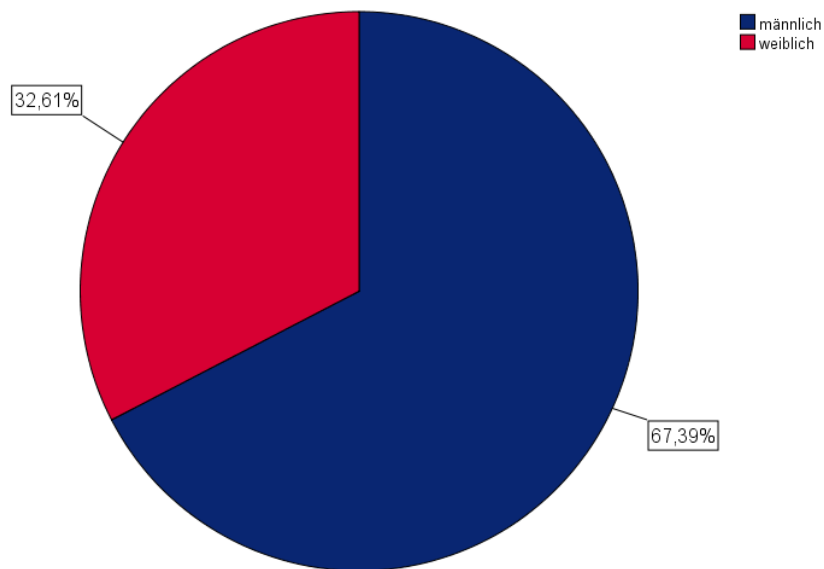


Abbildung 18: Geschlechterverteilung

Der Unterkiefer war signifikant häufiger von Wundinfektionen (SSI) und anschließender Plattenentfernung betroffen als der Mittelgesichtsbereich ($p < 0,05$). Die anatomische Variabilität der Operationsstellen mit kolonisierten osteosynthetischen Platten ist in Tabelle 2 dargestellt ⁵⁴.

Lokalisation	n (%)
Unterkiefer gesamt	82 (89,1%)
Unterkiefer links	36 (39,1%)
Unterkiefer rechts	34 (37%)
Unterkiefer links & rechts	9 (9,8%)
UK median	3 (3,3%)
Mittelgesicht gesamt	10 (10,9%)
Mittelgesicht links	6 (6,5%)
Mittelgesicht rechts	3 (3,3%)
Mittelgesicht rechts & links	1 (1,1%)
Gesamt	92 (100%)

Tabelle 2: Lokalisation der Infektionen ⁵⁴

Der Median der Zeitspanne zwischen Einbringung der Osteosynthese bis zur Feststellung der Infektion betrug bei 85 erfassten Infektionsfällen 141 Tage (Interquartilsbereich 233 Tage mit 48 Tagen für das 25. Perzentil und 280,5 Tagen für das 75. Perzentil). In 7 Fällen konnte

kein Datum für die Einbringung der Osteosynthese festgestellt werden. Diese Fälle wurden dennoch in die Studie eingeschlossen, weil das Einbringungsdatum kein essenzieller Faktor zur Beantwortung der zentralen Fragestellung ist. Insgesamt wurden 128 Platten mit einer Infektion in Verbindung gebracht und in der Uniklinik Köln Abteilung für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie operativ entfernt. Eine detaillierte Übersicht über alle entfernten Platten ist in Tabelle 3 dargestellt. 2,7er beziehungsweise 2,3er Rekonstruktionsplatten stehen für zwei verschiedene Plattentypen. Die Zahlen geben den Durchmesser der jeweiligen Plattenlöcher an. Als Andere wurden andersartige und unbekannte Osteosynthesesysteme eingeordnet ⁵⁴.

Osteosynthesesystem	n (%)	Osteosynthese Gesamt (n)
2,7er Rekonstruktionsplatte	26 (20,3%)	365
2,3er Rekonstruktionsplatte	8 (6,3%)	252
Rekonstruktionsplatte (alio loco)	2 (1,6%)	
Miniplatte (lang)	32 (25%)	3074
Miniplatte (kurz)	22 (17,2%)	2066
BSSO-Platte	14 (10,9%)	898
Mikroplatte (lang)	15 (11,7%)	3384
Mikroplatte (kurz)	4 (3,1%)	2287
Andere	5 (3,9%)	328
Gesamt	128 (100%)	

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der entfernten Osteosynthesesysteme und Gesamtzahl der zuvor eingesetzten Osteosynthesesysteme ⁵⁴

Die Analyse der Plattengröße anhand des Volumens ergab, dass eingesetzte osteosynthetische Materialien (Platten inklusive ihrer eingebrachten Fixierungsschrauben) bis zu einem Gesamtvolumen von 500 mm³ häufiger infiziert waren als Platten mit einem höheren Volumen. Die Vorgenannten wurden aber auch häufiger eingesetzt (n= 2065 operative Eingriffe). Zu den Platten bis 100 mm³ gehören die Mikroplatten, ab 100 bis 500 mm³ handelt es sich insbesondere um Miniplatten und Platten für die bilaterale sagittale Spaltosteotomie (BSSO). Bei einem Volumen ab 500 mm³ waren hauptsächlich Rekonstruktionsplatten vertreten. Die berechneten Implantatvolumina sind in Abbildung 19 und Tabelle 4 dargestellt. Hier wurden nur osteosynthetische Materialien erfasst, bei denen ausreichend Dokumentationsdaten für eine Auswertung zur Verfügung standen ⁵⁴.

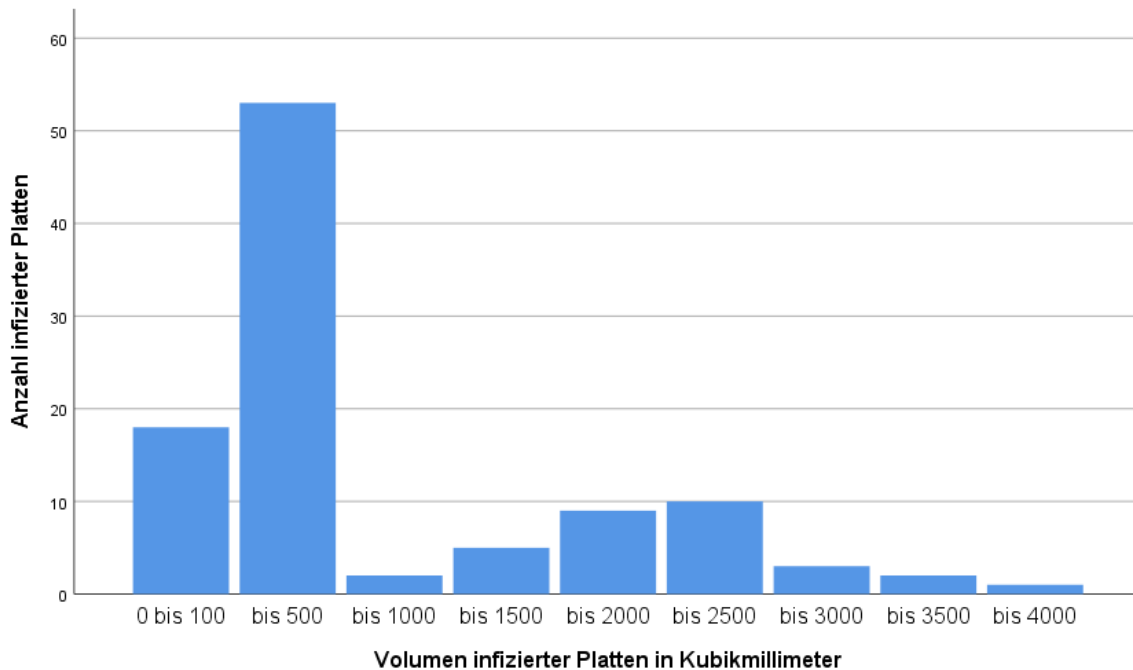


Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung der infizierten Platten ⁵⁴

Osteosyntheseplatten	Volumen in mm ³	Infizierte (n)	Nicht Infizierte (n)
2.7 Rekonstr. Platte	≤ 2000	9	126
	≤ 3000	12	182
	≤ 4000	3	31
2.3 Rekonstr. Platte	≤ 1000	2	65
	≤ 2000	5	134
	≤ 3000	1	45
Miniplatte kurz	≤ 120	14	2044
Miniplatte lang	≤ 500	26	3042
BSSO-Platte	= 304,94	14	884
Mikro-Platte	≤ 100	17	5652

Tabelle 4: Vergleich infizierte und nicht infizierte Osteosyntheseplatten ⁵⁴

Die größten Implantatvolumina wurden mit Rekonstruktionsplatten assoziiert, die jedoch seltener eingesetzt wurden als Miniplatten oder BSSO-Platten. Bezogen auf die Gesamtzahl der einzelnen Osteosynthesematerialien wurde mittels Mann-Whitney-U-Test festgestellt, dass größere Rekonstruktionsplatten signifikant anfälliger für Infektionen waren ($p < 0,05$), wie in der Abbildung 20 dargestellt. Unter Materialkombination sind unterschiedliche bakteriell besiedelte Plattenarten pro Patienten erfasst ⁵⁴.

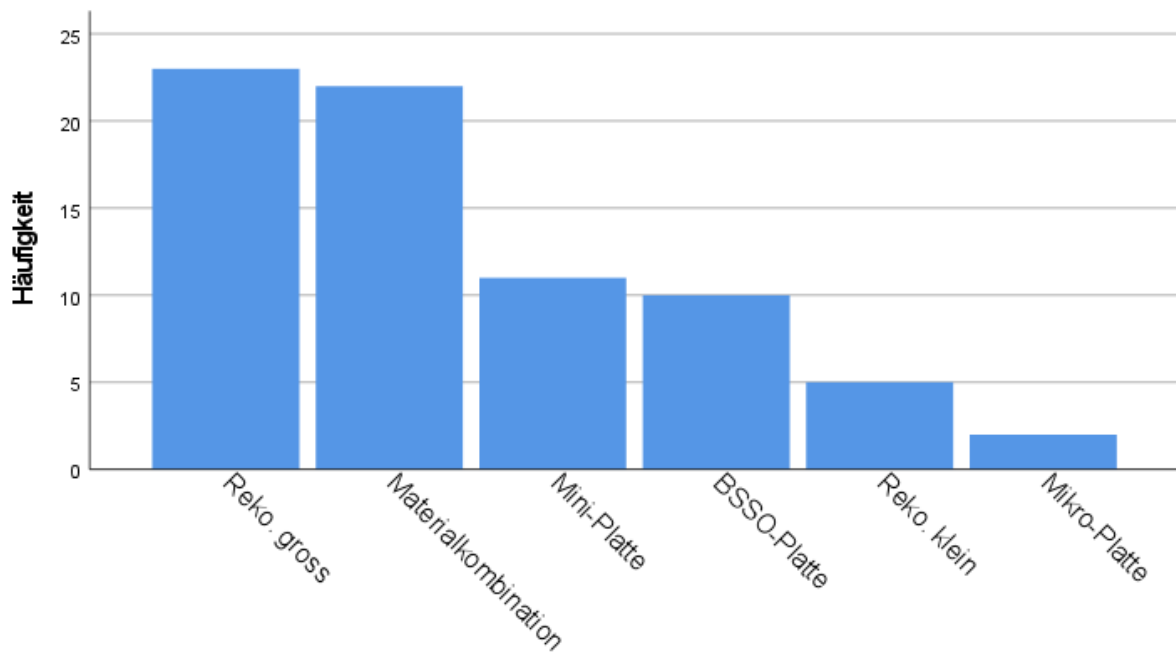


Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung nach Art des infizierten Osteosynthesesystemes ⁵⁴

Stellt man die in den Jahren 2009-2020 durchgeführten operativen Eingriffen den Infektionszahlen gegenüber, so waren bei 557 durchgeführten Eingriffen zur Unterkieferrekonstruktion postoperativ 39 (7%) mit einer Infektion an der Operationsstelle verbunden. Darüber hinaus wurden 1610 Unterkieferfrakturen durch Osteosynthese mit Miniplatten behandelt, wobei insgesamt 31 SSIs auftraten (1,9 %). Bei 455 durchgeführten korrigierenden kieferchirurgischen Eingriffen im Unterkiefer wiesen 15 eine SSI auf (3,3%) und bei den 1315 Versorgungen von Mittelgesichtsfrakturen standen sieben SSIs gegenüber (0,5%). In allen Fällen war eine anschließende Entfernung des osteosynthetischen Materials erforderlich. In Bezug auf die Infektion an der Operationsstelle unterschieden sich die Ergebnisse signifikant zwischen den verschiedenen Arten von osteosynthetischem Material: Rekonstruktionsplatte > BSSO-Platte > Mini-Platte > Mid-Face-Mikro-Platte (Tabelle 5) ⁵⁴.

Jahr	Versorgungen UK#	Versorgungen MG#	Umstellung UK	Rekonstruktionen
2009	132	112	29	39
2010	161	104	33	59
2011	139	130	29	42
2012	129	133	31	62
2013	131	105	37	53
2014	129	72	47	50
2015	131	101	41	51
2016	138	109	52	47
2017	149	105	40	40
2018	147	131	39	38
2019	93	110	43	41
2020	131	103	34	35
Gesamt	1610	1315	455	557

Infektionen	31 (1,9%)	7 (0,5%)	15 (3,3%)	39 (7%)
--------------------	------------------	-----------------	------------------	----------------

Tabelle 5: Durchgeführte Eingriffe von 2009-2020 und die Gegenüberstellung der Infektionszahlen ⁵⁴

In der Untersuchung zur Keimbelastung sind bei 23 von 92 Fällen mit einer Infektion keine mikrobiologischen Untersuchungen zur Feststellung der Keimbelastung vorhanden. Bei 10 der 69 kultivierten Proben konnte das Institut für Mikrobiologie keine humanpathogene Bakterien identifizieren. Die nachgewiesenen Keimarten der betroffenen Infektionsareale wiesen bei den vorhandenen 59 Abstrichproben ein breites Spektrum auf. Die mikrobielle Flora der besiedelten osteosynthetischen Materialien bestand hauptsächlich aus fakultativ anaerob grampositiven Bakterien, gefolgt von anaerob gramnegativen und fakultativ anaerob grampositiven Bakterien. Hierbei wird eine deutliche Dominanz der Anaerobier ersichtlich, wie in Tabelle 6 dargestellt. Streptococcus 22 (16,7%), Prevotella 17 (12,9%) und Staphylococcus 16 (12,1%) waren die am häufigsten kultivierten Erregerarten. Bei dem Erreger Streptococcus handelte es sich überwiegend um den Viridans-Typ. Lediglich zwei Erreger gehörten zum Non-Viridans-Typ. Streptococcus spp. Infektionen waren signifikant häufiger als Prevotella und Prevotella signifikant höher als Staphylococcus ($p < 0,05$), Tabelle 6 ⁵⁴.

Keime	n (%)
Streptococcus spp.	22 (16,7%)
Prevotella spp.	17 (12,9%)
Staphylococcus spp.	16 (12,1%)
Fusobacterium spp.	9 (6,8%)
Veillonella spp.	8 (6,1%)
Escherichia coli	7 (5,3%)
Parvimonas micra	7 (5,3%)
Pseudomonas aeruginosa	4 (3%)
Enterococcus faecalis	4 (3%)
Klebsiella spp.	4 (3%)
Proteus mirabilis	3 (2,3%)
Bacteroides spp.	3 (2,3%)
Enterobacter spp.	3 (2,3%)
Andere	25 (18,9%)
Gesamt	132 (100%)

Keimgruppe	n (%)
fakultativ anaerob gram +	42 (31,8%)
anaerob gram -	38 (28,8%)
fakultativ anaerob gram -	29 (22%)
anaerob gram +	16 (12,1%)
fakultativ aerob gram -	4 (3%)
aerob gram -	3 (2,3%)
Gesamt	132 (100%)

Tabelle 6: Keimverteilung der infizierten Areale und Keimverteilung nach der Keimgruppe ⁵⁴

Insgesamt 59 Patienten hatten verwertbare mikrobiologische Analysen, wobei 61% (n = 36) an einer polymikrobiellen Infektion und 39% (n = 23) an einer monomikrobiellen Infektion litten ⁵⁴.

Bakterienspezies wie Streptococcus spp., Prevotella spp., Staphylococcus spp. und Veillonella spp. wurden mit kleinvolumigem Osteosynthesematerial in Verbindung gebracht, während E. faecalis, P. mirabilis und P. aeruginosa mit größerem Materialvolumen assoziiert wurden (Tabelle 7). Die unterschiedlichen Mehrheitsvolumina sind in Tabelle 7 in rot hervorgehoben ⁵⁴.

Keime	Volumen der Osteosyntheseplatten in mm ³								
	< 100	≤ 500	≤ 1000	≤ 1500	≤ 2000	≤ 2500	≤ 3000	≤ 3500	≤ 4000
Streptococcus spp.	2	8	1	1	3	2	1		1
Prevotella spp.	1	2	1	1	4	2	1		1
Staphylococcus spp.		5	2	1	1	2	1		
Fusobacterium spp.		1	1		2	1			
Veillonella spp.		4	1		1				
<i>Escherichia coli</i>		1		1	2	1	1		
<i>Parvimonas micra</i>	1	3			1	1			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				1		1		2	
<i>Enterococcus faecalis</i>				1	1			1	
Klebsiella spp.					2		1		1
<i>Proteus mirabilis</i>				1		1			1
Bacteroides spp.		2			1				
Enterobacter spp.		2	1						
Andere	1	6	2	1	3	6			1
Gesamt	5	34	9	8	21	17	5	3	5

Tabelle 7: Auflistung kultivierter Bakterien nach den Volumina des besiedelten Osteosynthesematerials.⁵⁴

Bezugnehmend auf die in Verbindung mit einer Infektion häufig verabreichten Antibiotika werteten wir die mikrobiologischen Berichte über die Resistenzmuster der Bakterien aus. Eine Multiresistenz wurde lediglich für zwei Erreger der Kohorte bestätigt. Die Empfindlichkeitstests ergaben einen Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) und einen *P. aeruginosa* als multiresistenten gramnegativen Erreger der gegen vier Antibiotikagruppen resistent ist (4-MRGN). Zu den vier Gruppen gehören Acylaminopenicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Chinolone. In Bezug auf das allgemeine Resistenzmuster wurden die höchsten Sensibilitätsraten für Cefotaxim und Imipenem identifiziert, wie in Tabelle 8 zu sehen ist. Ähnliche Raten wurden auch für Cephalosporine und Carbapeneme der 2. und 3. Generation festgestellt. Für β -Lactam-Antibiotika mit oder ohne β -Lactase-Inhibitor wurde eine signifikant höhere Sensibilität für die

Kombination Piperacillin/Tazobactam gegenüber Piperacillin oder Ampicillin für sich allein festgestellt ($p < 0,05$; Tabelle 8). Auch im Vergleich zu Ampicillin/Sulbactam war die Sensibilität von Piperacillin/Tazobactam signifikant höher ($p < 0,05$; Tabelle 8). Ebenso wurden für Cotrimoxazol und Gentamicin adäquate Sensibilitätsraten ermittelt, sofern die Bakterien innerhalb ihres jeweiligen therapeutischen Indexes lagen. Etwa die Hälfte aller Isolate, die auf Clindamycin, Erythromycin und Ciprofloxacin getestet wurden, wiesen Resistenzen gegen diese Antibiotika auf (Tabelle 8) ⁵⁴.

Medikamente	Getestete Erreger	Sensibel	Resistent	Sensibilität (%)
Cefotaxim (3. Generation)	47	45	2	95.7
Imipenem	61	58	3	95.1
Meropenem	31	29	9	93.5
Co-Trimoxazol	45	41	4	91.1
Ceftazidim (3. Generation)	28	25	3	89.3
Cefuroxim (2. Generation)	54	49	5	88.9
Piperacillin/Tazobactam	65	57	8	87.7
Gentamicin	45	40	5	86.7
Tigecyclin	38	32	6	84.2
Moxifloxacin	34	28	6	82.4
Tetracyclin	32	26	6	81.3
Piperacillin	45	34	11	75.5
Ampicillin/Sulbactam	68	51	17	75.0
Ampicillin	53	34	19	64.2
Erythromycin	22	14	8	63.6
Clindamycin	39	24	15	61.5
Ciprofloxacin	65	39	26	58.5

Tabelle 8: Resistenzmuster isolierter Erregerspezies ⁵⁴

Im Zusammenhang mit den Infektionen im Bereich der Osteosynthese weisen die Patienten individuelle Risikofaktoren auf, die eine Infektion begünstigen können. Darunter fallen in unserer Studie eine Multimorbidität, Zähne im Bruchspalt, Allgemeinerkrankungen wie zum Beispiel Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz und Hepatitis C, Alkohol- Nikotin- und Substanzabhängigkeit, sowie maligne tumoröse Erkrankungen. Die Anzahl der Risikofaktoren pro Patient ist in Tabelle 9 abgebildet ⁵⁴.

Anzahl der Risikofaktoren für Infektionen im Bereich der Osteosynthese (n)	Anzahl der Patienten mit postoperativen Infektionen n (%)
0	18 (19,6%)
1	41 (44,6%)
2	12 (13%)
3	17 (18,5%)
4	3 (3,3%)
5	1 (1,1%)
Gesamt	92 (100%)

Tabelle 9: Verteilung der Risikofaktoren pro Patient ⁵⁴

74 von 92 Patienten hatten eine Infektion, die mit Risikofaktoren verbunden war. Dabei zeigten die insgesamt 74 Patienten mit einer Infektion im Bereich der Osteosynthese 133 individuelle Risikofaktoren. Im Durchschnitt wurden demnach 1,8 Risikofaktoren für Infektionen pro Patient festgestellt. Rauchen war dabei mit 32 Fällen die häufigste Abususform, gefolgt von acht Fällen mit Alkohol- und drei Fällen mit Substanzabusus. fünf Fälle waren Ex-Raucher und ein Fall Ex-Alkoholiker. Der Begriff Multimorbidität bezeichnet das gleichzeitige Vorliegen von mehreren chronischen Erkrankungen bei derselben Person ⁵⁸. Dabei ist die Anzahl der chronischen Diagnosen nicht klar definiert ⁵⁸. In unserer Studie legten wir eine Multimorbidität für Patienten fest, die an mehr als zwei gleichzeitig bestehenden chronischen Erkrankungen leiden. Somit kamen wir zu dem Ergebnis, dass 19 von 94 Patienten an einer Multimorbidität leiden ⁵⁴.

5. Diskussion

In dieser Studie wurden insgesamt 3937 Fälle mit einem operativen Eingriff zur Versorgung von Unterkiefer-, Mittelgesichtsfrakturen sowie Umstellungsosteotomien und Rekonstruktionen gescreent. Davon wurden 92 Patienten mit einer Infektion, die durch eine interne Osteosynthesevorrichtung hervorgerufen wurde, in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten erhielten einen operativen Eingriff mit Entfernung der vormals eingebrachten Osteosynthese. Die frühzeitige Entfernung von bakteriell besiedeltem Osteosynthesematerial bringt jedoch Komplikationen mit sich. Dabei kann es zur Beeinträchtigung der Frakturstabilität, einer unzureichenden Heilung und einem längeren Heilungsverlauf führen. Dies kann mit einem Anstieg der Gesundheitskosten durch einen längeren Krankenhausaufenthalt verbunden sein^{54,59}. Eine Entfernung des Materials bleibt dennoch unumgänglich, wenn Anzeichen einer Osteomyelitis vorliegen und der Knochen nicht heilt^{54,60}. Trotz verschiedener Studien über Osteomyelitis in der MKG-Chirurgie hat bisher keine das Risiko des Implantatvolumens in Bezug auf Osteosynthese-assoziierte Infektionen (OAI) ausreichend untersucht⁵⁴. Neben der Infektion ist die Entfernung von Osteosynthesematerial ebenfalls indiziert, wenn es sich dabei um das Material Stahl handelt. Bei einer Osteosynthese aus Stahl kommt es zur erhöhten Freisetzung von allergischen, toxischen und potentiell krebserregenden Ionen. Wie eine Studie von Krischak zeigt wurde bei Stahl eine signifikant höhere Ionenfreisetzung (Fe, Cr, Mo, Ni) als bei Reintitan festgestellt. Aus diesem Grund sollte auch nach Krischak kommerziell reines Titan als bevorzugtes Material verwendet werden, vor allem wenn die Entfernung der Osteosynthese nicht angestrebt wird⁶¹. Jedoch wird die Biokompatibilität von Titan angezweifelt, da sich nach einiger Zeit eine Titaneinlagerung im Gewebe nachweisen lässt⁶². Eine routinemäßige chirurgische Entfernung von Osteosynthesematerialien aus Titan ist jedoch nicht zu empfehlen, da durch weitere operative Eingriffe ebenfalls Komplikationen entstehen können^{63,64}. Als weitere Explantationsgründe für eine Osteosynthese werden in der Literatur freiliegendes Osteosynthesematerial, Schmerzen, Temperaturempfindlichkeit, Sinusitiden oder der ausdrückliche Wunsch eines Patienten angegeben⁶⁵⁻⁷⁰. In unserer Untersuchung wurde bei 92 (2,4%) von 3937 Fällen eine OAI diagnostiziert⁵⁴. In der Literatur lagen die bisherigen Infektionsraten zwischen 2,7 und 26,8% und die Entfernungsraten von Osteosynthesematerial zwischen 2,3 und 28,1%^{54,60}. Außerdem treten Infektionen im Zusammenhang mit Osteosynthesematerial in der Cranio-maxillofazialen (CMF) Chirurgie nicht annähernd so häufig auf, wie im Zusammenhang mit Osteosynthese von Extremitäten (5-15% bei CMF-Frakturen vs. 5-50% bei Extremitäten)⁵⁴. Dieses Phänomen könnte auf die

Anatomie des Gesichts mit seiner Wasserscheidenblutversorgung zurückzuführen sein, die im Vergleich zu den Extremitäten weniger anfällig für vaskuläre Beeinträchtigungen ist ^{54,60}. Die Blutversorgung der Extremitäten hängt von den großen Gefäßen ab, die auf unterschiedliche Weise beeinträchtigt werden können, z.B. durch ein Trauma oder eine Gefäßerkrankung ^{54,60}. Die relativ niedrigen Raten von OAI in dieser Studie könnten dagegen mit der häufig postoperativen Wundüberwachung und dem präoperativen Antibiotikaregime zusammenhängen ⁵⁴.

Der Unterkiefer war in unserer Studie signifikant infektionsanfälliger (vgl. Tabelle 2). Viele Studien bekräftigen die Beobachtung, dass der Unterkiefer im Vergleich zum Oberkiefer oder Mittelgesicht anfälliger für invasive bakterielle Infektionen ist. ^{54,71–74}. Insgesamt traten in unserer Studie 31 (1,9%) von 1610 Unterkiefertraumata mit einer OAI auf ⁵⁴. Die bei der BSSO verwendeten Slider-/BSSO-Platten waren signifikant infektionsanfälliger ⁵⁴. Bereits in früheren Berichten wurde festgestellt, dass orthognathe Operationen einer der Hauptrisikofaktoren für Infektionen in der Orthognathen-Chirurgie ist, wobei die BSSOs als einer der problembehafteten identifiziert wurden ^{54,75}. Platten mit einem Volumen von $\leq 500 \text{ mm}^3$ wurden in dieser Kohorte am häufigsten eingesetzt (Tabelle 4) und stellten damit auch die größte Anzahl an OAI dar (Abbildung 19).

Seit Einführung der Plattenosteosynthese kam es zu einer Reduktion der postoperativen Komplikationen ⁷⁶. Dennoch ist die Infektion weiterhin präsent. Sie zählt zu den häufigsten Komplikationen bei den Versorgungen mit Osteosynthesematerial in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie ^{71,77,78}. Die Häufigkeit fehlgeschlagener Unterkieferrekonstruktionen aufgrund von Plattenexposition und anderen Komplikationen wurde als hoch (50-80%) angegeben ^{54,79}. Chirurgen neigen in einigen Fällen dazu, für einen einfachen Wundverschluss eine Weichteilabdeckung und eine Rekonstruktionsplatte anstelle eines osteokutanen Lappens zu wählen ^{54,80}. Dieser Ansatz kann mit plattenbezogenen Problemen einhergehen, wie zum Beispiel Plattenlockerung und Plattenexposition als Folge einer bakteriellen Biofilmbesiedlung und der anschließenden Entwicklung eines OAI ^{54,80,81}. Sich bewegende Knochenfragmente am Bruchspalt und devitaler Knochen sind wichtige Faktoren für eine Infektion ^{82,83}. Die Mobilität der Fragmente könnte beispielsweise bei einer unzureichenden Fixierung der Platten durch den Operateur entstehen, was unter anderem für den iatrogenen Faktor sprechen würde, oder einer übermäßigen Belastung durch den Patienten. Obwohl der Mechanismus noch unbekannt ist, geht man von einer erhöhten Reizung des Weichgewebes durch übermäßige Bewegung aus. Dies führt zu Schwierigkeiten bei der Revaskularisierung, zur einer Hämatombildung und schließlich zu

einer Totraumentwicklung. Somit wird die Infektion angetrieben und die Instabilität der Osteosynthese-Knochenvereinigung begünstigt^{14,83}. Ein weiterer Punkt ist ein entstehender Biofilm durch die Anlagerung von Keimen auf der Osteosynthese, der zu einer Störung des natürlichen Gleichgewichtes zwischen Osteoklasten und Osteoblasten führt. Dadurch kommt es zu einer Zytokinfreisetzung mit der Folge einer Überaktivierung von Osteoklasten und damit einhergehend zu einer sich ausbreitenden Knochenresorption im Bereich der Osteosynthese^{14,43} (Abbildung 21)

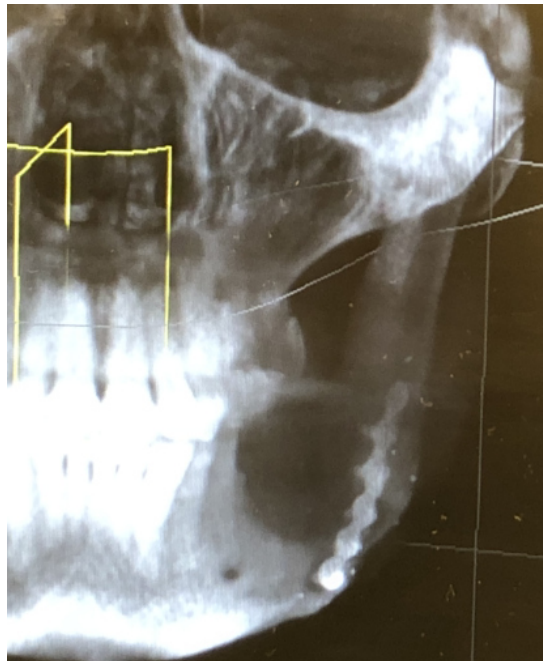


Abbildung 21: DVT einer 73-jährigen Patientin aus dem Patientenkollektiv dieser Studie mit infizierter und gelockerte Miniplatte im linken Kieferwinkel (Klar erkennbare Osteolyse im Bereich der unteren drei Osteosyntheseschrauben)

Die bakterielle Besiedlung von osteosynthetischem Material ist ein Risikofaktor für eine OAI. Die Entstehung der OAI bleibt jedoch ein komplexes Zusammenspiel zwischen dem osteosynthetischen Material, der Immunabwehr des Wirtes und dem Erreger^{54,81}. Die Immunabwehr des Wirtes interagiert mit der fremden Oberfläche des osteosynthetischen Materials und führt zu lokalen Entzündungen⁸⁴. Bereits eine geringe Anzahl von Bakterien auf der osteosynthetischen Oberfläche kann zu einem manifesten Biofilm führen⁸⁴. Dieser kann sowohl einer phagozytären Abtötung, als auch den meisten antimikrobiellen Wirkstoffen

widerstehen⁸⁴. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass Immunabwehrzellen bei der Interaktion mit bestimmten osteosynthetischen Materialien eine verminderte Aktivität aufweisen^{54,81}. Somit gelten großvolumige osteosynthetische Materialien als anfälliger für eine bakterielle Besiedlung und auch anfälliger für eine OAI, wie auch in Tabelle 4 dargestellt.

Das Osteosynthesematerial erwies sich in unserer Studie als nicht risikobehaftet, da alle eingebauten Osteosynthesen aus demselben Material bestanden und Titan größtenteils als biokompatibel gilt. Dies zeigen beispielsweise auch die Publikationen von Sidambe und Rüedi, Perren et al.^{85,86}. Sowohl in der Übersichtsarbeit von Sidambe, als auch in der Arbeit mit morphometrischer Auswertung von Rüedi, Perren et al. wird über das gewebefreundliche Verhalten von Titan berichtet.

Der Einsatz von Osteosynthese aus Reintitan, wie bei den Patienten in unserer Studie angewandt, ist das am häufigsten verwendete Material. Trotz der biokompatiblen Eigenschaft kommt es immer noch zu Infektionen durch die bakterielle Adhäsion. Eine Möglichkeit zum Schutz vor der bakteriellen Adhäsion wäre die Modifikation der Titanoberflächen. Zahlreiche Studien berichten über die Fähigkeit von Titanoberflächenmodifikation sowie -beschichtungen, um die Adhäsion von Bakterien zu minimieren, die Biofilmbildung zu hemmen und eine wirksame Bakterienabtötung zu begünstigen. Es gibt diverse Möglichkeiten zur Modifikation von Titanoberflächen. Beispielsweise Beschichtungen durch Antibiotika, antimikrobielle Peptide, anorganische antibakterielle Metallelemente und antibakterielle Polymere⁸⁷.

Demnach spielen Keime also neben der Mobilität der Knochenfragmente eine wesentliche Rolle bei der Infektion. Streptococcus und Staphylococcus spp. sind regelmäßige Befunde bei Infektionen nach Osteosynthese¹³. Unsere Ergebnisse untermauern diese Aussage (Tabelle 6). Streptococcus spp. und andere saccharolytische Bakterien bilden ein saurehaltiges Milieu, das die Vermehrung von Säurebildnern weiter begünstigt und anschließend den Wundheilungsprozess stört⁸⁸. Prevotella spp. sind zudem in der Lage, Adhäsionsfaktoren und gewebeschädigende Exoenzyme zu produzieren, was ebenfalls zur Verlängerung oder Beeinträchtigung des Wundheilungsprozesses führen kann⁸⁹⁻⁹¹. Als Hauptursache für chronische sowie akute Wunden werden neben Staphylococcus aureus und Pseudomonas aeruginosa auch β -hämolytische Streptokokken für die Verzögerung der Wundheilung angesehen⁸⁹. Submukosale Biofilme unterscheiden sich von Biofilmen, die von der Unterseite knöcherner Läsionen gewonnen wurden, dennoch sind Streptococcus spp.

die am häufigsten nachgewiesenen Erreger bei Infektionen mit Bezug zur Mundhöhle und ihrer Bakterienflora ^{54,74,92}.

Auch in der Kohorte dieser Studie waren die Streptococcus spp. die am häufigsten nachgewiesenen Erreger. In frühen Stadien oraler Wundinfektion fördern sacchrolytische Bakterien, hauptsächlich Streptococcus spp., ein saures Milieu, das wiederum das Wachstum anderer säurebildender Bakterien begünstigt und letztlich den Heilungsprozess stört ^{54,74,88}. Neben beta-hämolytischen Streptococcus spp. gelten auch *P. aeruginosa* und *S. aureus* als eine der Hauptursachen für eine verzögerte Wundheilung bei akuten und chronischen Wunden ^{54,74,89,92}. In dieser Studie wurden Streptococcus spp., Prevotella spp. und Staphylococcus spp. am häufigsten isoliert, wie in Tabelle 6 dargestellt ⁵⁴. Unter der fakultativ anaeroben grampositiven und gramnegativen Bakterienflora wurde *Pseudomonas aeruginosa* seltener nachgewiesen (siehe Tabelle 6), war aber in der OAI von Platten mit größerem Volumen signifikant vertreten (siehe Tabelle 7) ⁵⁴. Im Gegensatz dazu waren Streptococcus spp., Prevotella spp. und Staphylococcus spp. in den OAI von Platten mit kleineren Volumina stärker vertreten ⁵⁴. Schlussendlich ist es unmöglich, einen einzelnen Erreger zu identifizieren, der für OAI verantwortlich ist, da persistierende Wundinfektionen durch polymikrobielle Biofilme vermittelt werden ^{54,74,93,94}. Ein vielseitiger Ansatz mit lokalen und systemischen Antibiotika, chirurgischem Débridement, adäquatem Wundverband und optionaler Hardware-Entfernung ist für die angemessene Behandlung von Biofilm-basierter OAI erforderlich ^{54,93}. Es ist unwahrscheinlich, dass sich bakteriell besiedeltes osteosynthetisches Material mit entsprechender OAI spontan auflöst ⁵⁴. Sobald sich ein fester Biofilm, der weniger von planktonischen Bakterien besiedelt ist, erfolgreich etabliert hat, kann es zu einer persistierenden Infektion mit anhaltenden Komplikationen und unzureichenden Entzündungs- und Immunreaktionswerten kommen, was zu einem Zustand der chronischen Infektion führt ^{54,93,95}. Systemische Antibiotika sind bei akuten Infektionen und zur Vorbeugung der vorgenannten Infektionen nützlich ^{54,92,96}. Chronische Biofilme werden jedoch am effizientesten mit lokalen Antibiotika behandelt, da wesentlich höhere Dosen ohne die damit verbundenen Risiken einer systemischen Toxizität verabreicht werden können ^{54,97}. Die erfolgreiche Behandlung von akuten und chronischen Osteomyelitiden in höheren Stadien erfordert jedoch in der Regel eine Kombination aus chirurgischem Eingriff und systemischer Antibiotikagabe ^{54,98}.

Eine antibiotische Therapie ist hierbei zwingend notwendig. Vor der routinemäßigen Einführung der antibiotischen Infektionsprophylaxe war eine Infektion im Bereich der Fraktur und explizit des Knochens eine häufige und schwerwiegende Komplikation ^{99,100}. 60% der

Patienten mit offenen Frakturen verstarben im 20. Jahrhundert an Infektionen^{100,101}. Frakturen im Unterkiefer, die sich innerhalb der Zahnreihe befinden, gelten immer als offene Frakturen^{100,102}. Dabei entsteht über den Parodontalspalt eine Verbindung zur Mundhöhle und somit eine Eintrittspforte für Keime^{100,102}. Die Einführung einer prä-, peri- sowie postoperativen Infektionsprophylaxe mittels Antibiotika, hat zu einem deutlichen Rückgang der Infektionen geführt^{99,100,103}. Dieser Fortschritt ermöglicht den Einbau moderner Osteosynthesen im größeren Stil¹⁰⁰. Die Früherkennung des Keimspektrums ist bei der Infektion von besonderer Bedeutung, da die Keime im Frühstadium der Infektion am anfälligsten sind¹⁴. Je später eine pathologische Besiedlung oder persistierende Infektion erkannt wird, umso schwieriger ist es, die Keime zu eliminieren. In unserer Arbeit war keines der Antibiotika in der Lage, eine vollständige Abdeckung der polymikrobiellen Infektionen zu gewährleisten. Umso wichtiger erscheint die Durchführung eines Antibiogrammes zur Bestimmung des Keimspektrums. Eine periooperative Therapie mit Antibiotika sollte demnach auch angestrebt und beibehalten werden. In den mikrobiellen Kulturen dieser Studie zeigten die gesammelten Erreger eine hohe Empfindlichkeit gegenüber systemisch verabreichtem Piperacillin/Tazobactam, Cephalosporinen der 3. Generation, Cefotaxim und Imipenem (siehe Tabelle 8). Frühere Untersuchungen haben bereits den wertvollen Nutzen von Piperacillin/Tazobactam und Cephalosporinen der 3. Generation für die Behandlung schwerer Infektionen mit oralen Biofilmen hervorgehoben^{54,74,94}. Unsere Daten beschränken sich jedoch auf die empfohlenen systemischen Antibiotikatherapien und können keine Aussage über die Wirksamkeit topischer Antibiotika treffen⁵⁴.

Faktoren wie Tabakkonsum, Diabetes mellitus, Drogenkonsum, ein geschwächtes Immunsystem oder Multimorbidität wurden auch in anderen Studien als Risiko für eine (OAI) identifiziert^{14,104,105}. Wie in den Studien von Kirkpatrick, Gandhi et al. (2003), Li, Zhou et al. (2016), Liu, Cai et al. (2013), Rai, Jain et al. (2018) und Gerlach (2017) zeigte sich auch in unserer Studie die Relevanz von Risikofaktoren^{8,11-13,106}. Sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in der Studie von Furr, Schweinfurth et al. (2006) wird bestätigt, dass Nikotin- und Alkoholabusus das Risiko einer Infektion nach Versorgung von Unterkieferfrakturen erhöhen¹⁰⁷. In dieser Studie wurde Nikotinabusus bei 57,7% der Patienten ohne Komplikationen und bei 83,3% der Patienten mit Komplikationen ermittelt^{100,107}. Alkoholabusus wurde bei den Patienten ohne Komplikationen mit 50,2% und bei Patienten mit Komplikationen mit 77,8% genannt^{100,107}. Beide Risikofaktoren zeigten ein signifikant erhöhtes Risiko eine Komplikation zu erleiden^{100,107}. In der Studie von Odom und Snyder-Warwick wurde ebenfalls ein Zusammenhang zwischen Tabakabusus und Infektionsrisiko bestätigt¹⁰⁸. Auch in der Arbeit von Kirkpatrick, Gandhi et al. hatten alle fünf Patienten mit einer postoperativen Infektion

starken Tabakkonsum angegeben^{12,100}. Domingo, Dale et al. zeigten ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang bei Tabak- und Alkoholabusus^{100,109}. In der von uns durchgeführten Studie zeigten 74 von 92 Patienten eine Infektion, die mit mindestens einem Risikofaktor verbunden war. Im Durchschnitt wurden dabei 1,8 Risikofaktoren für Infektionen pro Patient festgestellt. Dabei zeigt sich, dass tendenziell mehrere Faktoren eine Infektion zu begünstigen scheinen. Bei den 92 Patienten in unserer Studie mit einer infizierten Osteosynthese hatten 19 Patienten einen reduzierten Allgemeinzustand aufgrund von Multimorbidität.

In der Studie von Malanchuk und Kopchak wird der Zusammenhang von Vorerkrankungen und Infektionen am Unterkiefer dargestellt¹¹⁰. Allgemeine Erkrankungen wie chronische Niereninsuffizienz, Hepatitis C, oder Diabetes mellitus haben ein geschwächtes Immunsystem zur Folge. Dies wiederum sorgt für eine verschlechterte Knochen- und Wundheilung und somit zu einer Begünstigung der Infektion¹⁰⁰.

In unserer Studie entwickelten 92 Patienten eine Infektion nach der operativen Versorgung mit einer Osteosynthese. Durchschnittlich waren die Patienten mit einer Infektion 53 Jahre alt. Andere Studien, wie von Mehra, van Heukelom et al., Luz, Moraes et al., Gordon, Lawler et al. oder Hindawi, Oakley et al., belegen ebenfalls die Relevanz eines höheren Alters für das erhöhte Risiko einer Infektion¹¹¹⁻¹¹⁴. In den vorgenannten Studien waren die Patienten mit einer Infektion im Bereich der Fraktur älter als die Vergleichsgruppe ohne eine Infektion im Frakturbereich^{100,111-114}. Somit haben auch jene Studien die Aussage untermauert, dass ältere Patienten ein höheres Risiko einer Infektion aufweisen. Bei der Betrachtung der Geschlechterverteilung der 92 Patienten mit einer OAI erlitten Männer mit 67,4% häufiger eine Infektion. Nur 32,6% der in unsere Studie einbezogenen Patienten mit einer OAI waren weiblich.

5.1. Limitation

Diese Studie ist nicht nur durch ihren retrospektiven Charakter begrenzt, sondern auch durch die Beschränkung der mikrobiellen Kulturmethoden, die Vielfalt der oralen Mikrobiota zu bestimmen⁵⁴. Um die bakterielle Vielfalt in ihrer Gesamtheit zu bestimmen, müssen Hochdurchsatz-Sequenzierungsmethoden eingesetzt werden^{54,115}. Darüber hinaus sind für ein umfassendes Bild der Vielfalt und Zusammensetzung des oralen Mikrobioms molekulare Techniken wie DNA-DNA-Hybridisierung, Polymerasekettenreaktion und DNA-

Sequenzierung erforderlich ^{54,116}. In meinen Berechnungen wurde für die Größe der Systeme ein ungefährender Wert mittels geometrischer Formeln und Maßangaben zu den Systemen aus den Katalogen der Hersteller ermittelt. Ein exakteres Ergebnis ließe sich durch die Berechnung der Anlagerungsfläche für Keime mittels einer digitalen 3D-Scannung der Osteosynthesysteme erreichen. Dies könnte das Ziel in einer weiteren Studie sein.

5.2. Schlussfolgerung

Die Schlussfolgerung unserer Studie ist, dass großvolumige osteosynthetische Materialien und Unterkieferrekonstruktionen die größten Risiken für OAI bergen. Bei OAI von großvolumigen Implantaten müssen gramnegative Erreger mit einem geeigneten Antibiotikaregime bekämpft werden, z. B. Piperacillin / Tazobactam und/oder Cephalosporine der dritten Generation ⁵⁴.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Wilde F, Schramm A. Prinzipien der Osteosynthese im Bereich des Gesichtsschädels. *OP-JOURNAL* 2019; **35**: 45–61. <https://doi.org/10.1055/a-0724-6264>.
- 2 Rasse M. Frakturen des Gesichtsschädels. In: Schwenzler N, Bacher M, eds. *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*. 48 Tabellen. Stuttgart: Thieme, 2011: 281–365.
- 3 Bakardjiev A, Pechalova P. Maxillofacial fractures in Southern Bulgaria - a retrospective study of 1706 cases. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2007; **35**: 147–50. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2007.01.005>.
- 4 Iida S, Kogo M, Sugiura T, Mima T, Matsuya T. Retrospective analysis of 1502 patients with facial fractures. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; **30**: 286–90. <https://doi.org/10.1054/ijom.2001.0056>.
- 5 Boffano P, Rocca F, Zavattero E, et al. European Maxillofacial Trauma (EURMAT) project: a multicentre and prospective study. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2015; **43**: 62–70. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2014.10.011>.
- 6 Reddy L, Lee D, Vincent A, Shokri T, Sokoya M, Ducic Y. Secondary Management of Mandible Fractures. *Facial Plast Surg* 2019; **35**: 627–32. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700887>.
- 7 Peled M, Ardekian L, Abu-el-Naaj I, Rahmiel A, Laufer D. Complications of miniplate osteosynthesis in the treatment of mandibular fractures. *J Craniomaxillofac Trauma* 1997; **3**: 14–17.
- 8 Liu S, Cai Z, Zhang J, Zhang J, Zhang Y. Plate related complication after mandibular reconstruction. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2013; **48**: 586–90.
- 9 Daif ET. Correlation of plates' number with complications of osteosynthesis in mandibular fractures. *J Craniofac Surg* 2014; **25**: e526-9. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000001038>.
- 10 Thorén H, Snäll J, Kormi E, Lindqvist C, Suominen-Taipale L, Törnwall J. Symptomatic plate removal after treatment of facial fractures. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2010; **38**: 505–10. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2010.01.005>.
- 11 Rai A, Jain A, Datarkar A. Comparison of single versus two non-compression miniplates in the management of unfavourable angle fracture of the mandible: a prospective

- randomized clinical study. *Oral Maxillofac Surg* 2018; **22**: 157–61.
<https://doi.org/10.1007/s10006-018-0684-z>.
- 12 Kirkpatrick D, Gandhi R, van Sickels JE. Infections associated with locking reconstruction plates: a retrospective review. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; **61**: 462–66.
<https://doi.org/10.1053/joms.2003.50089>.
- 13 Li Z, Zhou Z, Li P, Zeng W, Qing H, Tang W. Retrospective Study on Multidrug-Resistant Bacterium Infections After Rigid Internal Fixation of Mandibular Fracture. *J Oral Maxillofac Surg* 2016; **74**: 770–77. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.10.023>.
- 14 Fang C, Wong T-M, Lau T-W, To KK, Wong SS, Leung F. Infection after fracture osteosynthesis - Part I. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2017; **25**: 2309499017692712.
<https://doi.org/10.1177/2309499017692712>.
- 15 Bartella AK, Lemmen S, Burnic A, et al. Influence of a strictly perioperative antibiotic prophylaxis vs a prolonged postoperative prophylaxis on surgical site infections in maxillofacial surgery. *Infection* 2018; **46**: 225–30. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-1110-4>.
- 16 Lazzarini L, Brunello M, Padula E, Lalla F de. Prophylaxis with cefazolin plus clindamycin in clean-contaminated maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; **62**: 567–70.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2003.12.004>.
- 17 Rasse M, Pohl Y. Traumatologie. In: Hausamen J-E, Machtens E, Reuther JF, Eufinger H, Kübler A, Schliephake H, eds. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012: 219–305.
- 18 Sitzmann F, Ullrich L. Wundmanagement. In: Schewior-Popp S, Sitzmann F, Ullrich L, eds. *Thiemes Pflege. Das Lehrbuch für Pflegendende in Ausbildung*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2021: 655–87.
- 19 Bremerich A, Machtens E. Infektionen. In: Hausamen J-E, Machtens E, Reuther JF, Eufinger H, Kübler A, Schliephake H, eds. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012: 150–86.
- 20 Wilms H. Risiken beim immunsupprimierten Patienten. In: Schilli W, ed. *Neue mikrobiologische Aspekte in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Symposion Freiburg*, 26. - 28. November 1987. Basel: Ed. Roche, 1989: 59–64.
- 21 Zhang Y, Dong J, Qiao Y, He J, Wang T, Ma S. Efficacy and safety profile of antibiotic prophylaxis usage in clean and clean-contaminated plastic and reconstructive surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Plast Surg* 2014; **72**: 121–30.
<https://doi.org/10.1097/01.SAP.0000440955.93769.8c>.

- 22 Baqain ZH, Hyde N, Patrikidou A, Harris M. Antibiotic prophylaxis for orthognathic surgery: a prospective, randomised clinical trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004; **42**: 506–10. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2004.06.010>.
- 23 Gutwald R, Schmelzeisen R. Traumatologie. In: Reichart PA, Hausamen J-E, Becker J, Neukam FW, Schliephake H, Schmelzeisen R, eds. Curriculum Chirurgie Band III. Berlin, Chicago, London: Quintessenz Verlags-GmbH, 2003: 357–421.
- 24 Voß JO, Thieme N, Märdian S, et al. Häufigkeit und Management von Gesichtsschädelfrakturen – eine MKG-chirurgische Einschätzung. *Unfallchirurg* 2019; **122**: 711–18. <https://doi.org/10.1007/s00113-019-0618-8>.
- 25 Holtmann H, Hackenberg B, Wilhelm SB, Handschel J. BASICS Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie. München: Elsevier, 2020.
- 26 Schilli W. Compression osteosynthesis. *J Oral Surg* 1977; **35**: 802–08.
- 27 Gebrüder Martin GmbH & Co. KG. LevelOne Fixation - Multidirectional Locking Plate System. Osteosynthese 2.0-2.7 – Fraktur und Rekonstruktion 01.11.2019.
- 28 Champy M. Biomechanische Grundlagen der Straßburger Miniplattenosteosynthese. *Dtsch Zahnärztl* 1983: 358–60.
- 29 Roser M, Cornelius C, Gehrke G, Ehrenfeld M, Mast G. Osteotomien im Gesichtsskelett - Basis der orthognathen Chirurgie: Befunderhebung, präoperative Planung und individuelle Realisation bei Korrekturoperationen von Kiefer- und Gesichtsdeformitäten. *OP-JOURNAL* 2011; **27**: 200–21. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1280410>.
- 30 Lüllmann-Rauch R, Paulsen F. Taschenlehrbuch Histologie. Stuttgart: Thieme, 2012.
- 31 Welsch U. Lehrbuch Histologie. München: Elsevier Urban & Fischer, 2010.
- 32 Kodama J, Kaito T. Osteoclast Multinucleation: Review of Current Literature. *Int J Mol Sci* 2020; **21**. <https://doi.org/10.3390/ijms21165685>.
- 33 Weske S. Die Rolle von Sphingosin-1-Phosphat und seines Rezeptors S1P2 in der Regulation des Gleichgewichts zwischen Osteo- und Adipogenese und der Knochenhomöostase. Duisburg, Essen: Universitätsbibliothek Duisburg-Essen, 2018.
- 34 Märdian S, Seemann R, Schmidt-Bleek K, Heyland M, Duda G. Biologie und Biomechanik der Frakturheilung und Osteosynthese. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date* 2019; **14**: 163–83. <https://doi.org/10.1055/a-0612-2759>.
- 35 Tran GT, Pagkalos J, Tsiridis E, et al. Growth hormone: does it have a therapeutic role in fracture healing? *Expert Opin Investig Drugs* 2009; **18**: 887–911. <https://doi.org/10.1517/13543780902893069>.

- 36 Gutwald R, Weidekamm J. Wundheilung und Wundversorgung. In: Gutwald R, Gellrich N-C, Schmelzeisen R, eds. Einführung in die zahnärztliche Chirurgie und Implantologie. Für Studium und Beruf ; mit 71 Tabellen. Köln: Dt. Zahnärzte-Verl., 2010: 75-114.
- 37 Troeltzsch M, Eichhorn M, Probst F, Messlinger K, Otto S, Troeltzsch M. Knochen und Skelettsystem - von der Embryologie bis zur Osteoporose Teil 1: Anatomie, Histologie, Physiologie und Pathophysiologie. *Die Quintessenz* 2016; **67**: 83–93.
- 38 Haffner-Luntzer M, Ignatius A. Biologische Einflussfaktoren auf die Knochenbruchheilung. *OP-JOURNAL* 2019; **35**: 5–10. <https://doi.org/10.1055/a-0677-3615>.
- 39 Pountos I, Georgouli T, Henshaw K, Bird H, Jones E, Giannoudis PV. The effect of bone morphogenetic protein-2, bone morphogenetic protein-7, parathyroid hormone, and platelet-derived growth factor on the proliferation and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells derived from osteoporotic bone. *J Orthop Trauma* 2010; **24**: 552–56. <https://doi.org/10.1097/BOT.0b013e3181efa8fe>.
- 40 Otten J-E. Entzündungen. In: Gutwald R, Gellrich N-C, Schmelzeisen R, eds. Einführung in die zahnärztliche Chirurgie und Implantologie. Für Studium und Beruf ; mit 71 Tabellen. Köln: Dt. Zahnärzte-Verl., 2010: 231–74.
- 41 AMBOSS. Osteomyelitis und Osteitis. https://www.amboss.com/de/wissen/Osteomyelitis_und_Osteitis (Zuletzt abgerufen 13.05.2023).
- 42 Ehrenfeld M, Winter W. Entzündungen des Knochens. In: Schwenzer N, Ehrenfeld M, eds. Allgemeine Chirurgie. Lehrbuch zur Aus- und Weiterbildung, Bd. 1. Stuttgart: Thieme, 2000: 193–214.
- 43 Wright JA, Nair SP. Interaction of staphylococci with bone. *Int J Med Microbiol* 2010; **300**: 193–204. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2009.10.003>.
- 44 Steinhilber D, Schubert-Zsilavecz M, Roth HJ. Medizinische Chemie. Targets, Arzneistoffe, chemische Biologie. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2010.
- 45 Reichl F-X, Mohr K, Hein L, Hickel R. Taschenatlas der Pharmakologie und Toxikologie für Zahnmediziner. Stuttgart: Thieme, 2007.
- 46 Müller K, Prinz H, Lehr M. Pharmazeutische/Medizinische Chemie. Arzneistoffe - von der Struktur zur Wirkung : mit 1898 Abbildungen und 54 Tabellen. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2022.
- 47 Ellen Reifferscheid. Antibiotika. <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen/antibiotika> (Zuletzt abgerufen 17.09.2023).

- 48 Akram F, Imtiaz M, Haq IU. Emergent crisis of antibiotic resistance: A silent pandemic threat to 21st century. *Microb Pathog* 2023; **174**: 105923.
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105923>.
- 49 World Health Organization, Regional Office for Europe. Antibiotic resistance: a growing threat. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/news/news/2012/11/antibiotic-resistance-a-growing-threat> (Zuletzt abgerufen 27.09.2021).
- 50 Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr* 2016; **4**.
<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>.
- 51 Lerminiaux NA, Cameron ADS. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Can J Microbiol* 2019; **65**: 34–44. <https://doi.org/10.1139/cjm-2018-0275>.
- 52 Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol* 2015; **13**: 42–51.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>.
- 53 CDC/NCEZID/DHQP. Surgical Site Infection.
<https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscscsscurrent.pdf> (Zuletzt abgerufen 17.09.2023).
- 54 Zirk M, Markewitsch W, Peters F, et al. Osteosynthesis-associated infection in maxillofacial surgery by bacterial biofilms: a retrospective cohort study of 11 years. *Clin Oral Invest* 2023. <https://doi.org/10.1007/s00784-023-05059-2>.
- 55 DocCheck Mb. MALDI-TOF - DocCheck Flexikon.
<https://flexikon.doccheck.com/de/MALDI-TOF> (Zuletzt abgerufen 17.09.2023).
- 56 2008, ESCMID - European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. eucast: New S, I and R definitions. <https://www.eucast.org/newsiandr> (Zuletzt abgerufen 28.10.2023).
- 57 SPSS Statistics - Überblick. <https://www.ibm.com/de-de/products/spss-statistics> (Zuletzt abgerufen 14.12.2022).
- 58 053-0471_S3_Multimorbiditaet_2023-09.
- 59 Romanò CL, Morelli I, Romanò D, Meani E, Drago L. ICS classification system of infected osteosynthesis: Long-term results. *Injury* 2018; **49**: 564–69.
<https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.01.002>.
- 60 Cahill TJ, Gandhi R, Allori AC, et al. Hardware Removal in Craniomaxillofacial Trauma: A Systematic Review of the Literature and Management Algorithm. *Ann Plast Surg* 2015; **75**: 572–78. <https://doi.org/10.1097/SAP.000000000000194>.

- 61 Krischak GD, Gebhard F, Mohr W, et al. Difference in metallic wear distribution released from commercially pure titanium compared with stainless steel plates. *Arch Orthop Trauma Surg* 2004; **124**: 104–13. <https://doi.org/10.1007/s00402-003-0614-9>.
- 62 Soler MD, Hsu S-M, Fares C, et al. Titanium Corrosion in Peri-Implantitis. *Materials (Basel)* 2020; **13**. <https://doi.org/10.3390/ma13235488>.
- 63 Bonkowsky V, Dammer R, Ullrich O-W, Weigel B. Kopf und Hals. In: Weigel B, Nerlich M, eds. *Praxisbuch Unfallchirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2005: 1–75.
- 64 Austermann KH. Frakturen des Gesichtsschädels. In: Schwenzler N, Ehrenfeld M, eds. *Spezielle Chirurgie. Lehrbuch zur Aus- und Weiterbildung, Bd. 2*. Stuttgart: Thieme, 2002: 275–365.
- 65 Haraji A, Motamedi MHK, Moharamnejad N. Causes and incidence of miniplate removal following Le Fort I osteotomy. *Eplasty* 2009; **9**: e45.
- 66 Kuhlefelt M, Laine P, Suominen-Taipale L, Ingman T, Lindqvist C, Thorén H. Risk factors contributing to symptomatic miniplate removal: a retrospective study of 153 bilateral sagittal split osteotomy patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010; **39**: 430–35. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2010.01.016>.
- 67 Park H-C, Kim S-G, Oh J-S, You J-S, Kim W-G. Mini-plate removal in maxillofacial trauma patients during a five-year retrospective study. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2016; **42**: 182–86. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2016.42.4.182>.
- 68 Little M, Langford RJ, Bhanji A, Farr D. Plate removal following orthognathic surgery. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2015; **43**: 1705–09. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.07.010>.
- 69 Falter B, Schepers S, Vrielinck L, Lambrichts I, Politis C. Plate removal following orthognathic surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; **112**: 737–43. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.01.011>.
- 70 Schmidt BL, Perrott DH, Mahan D, Kearns G. The removal of plates and screws after Le Fort I osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; **56**: 184–88. [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(98\)90865-5](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(98)90865-5).
- 71 Pan Z, Patil PM. Titanium osteosynthesis hardware in maxillofacial trauma surgery: to remove or remain? A retrospective study. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2014; **40**: 587–91. <https://doi.org/10.1007/s00068-013-0348-5>.

- 72 Islamoglu K, Coskunfirat OK, Tetik G, Ozgentas HE. Complications and removal rates of miniplates and screws used for maxillofacial fractures. *Ann Plast Surg* 2002; **48**: 265–68. <https://doi.org/10.1097/00000637-200203000-00006>.
- 73 Cousin A-S, Bouletreau P, Giai J, Ibrahim B, Louvrier A, Sigaux N. Severity and long-term complications of surgical site infections after orthognathic surgery: a retrospective study. *Sci Rep* 2020; **10**: 12015. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68968-2>.
- 74 Zirk M, Wenzel C, Buller J, Zöller JE, Zinser M, Peters F. Microbial diversity in infections of patients with medication-related osteonecrosis of the jaw. *Clin Oral Investig* 2019; **23**: 2143–51. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2655-z>.
- 75 van Camp P, Verstraete L, van Loon B, Scheerlinck J, Nout E. Antibiotics in orthognathic surgery: a retrospective analysis and identification of risk factors for postoperative infection. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2021; **50**: 643–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2020.09.024>.
- 76 Luhr HG. Entwicklung der modernen Osteosynthese. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2000; **4 Suppl 1**: S84-90. <https://doi.org/10.1007/PL00022964>.
- 77 Hernandez Rosa J, Villanueva NL, Sanati-Mehrzy P, Factor SH, Taub PJ. Review of Maxillofacial Hardware Complications and Indications for Salvage. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr* 2016; **9**: 134–40. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1570074>.
- 78 Depprich R, Handschel J, Hornung J, Meyer U, Kübler NR. Ursachen, Therapie und Komplikationen bei der Frakturversorgung des Unterkiefers - eine retrospektive Analyse von 10 Jahren. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2007; **11**: 19–26. <https://doi.org/10.1007/s10006-006-0037-1>.
- 79 Kakarala K, Shnayder Y, Tsue TT, Girod DA. Mandibular reconstruction. *Oral Oncol* 2018; **77**: 111–17. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.12.020>.
- 80 Wei F-C, Celik N, Yang W-G, Chen I-H, Chang Y-M, Chen H-C. Complications after reconstruction by plate and soft-tissue free flap in composite mandibular defects and secondary salvage reconstruction with osteocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg* 2003; **112**: 37–42. <https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000065911.00623.BD>.
- 81 Knabl L, Kuppelwieser B, Mayr A, et al. High percentage of microbial colonization of osteosynthesis material in clinically unremarkable patients. *Microbiologyopen* 2019; **8**: e00658. <https://doi.org/10.1002/mbo3.658>.
- 82 Alpert B, Kushner GM, Tiwana PS. Contemporary management of infected mandibular fractures. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr* 2008; **1**: 25–29. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1098959>.

- 83 Schmidt AH, Swiontkowski MF. Pathophysiology of infections after internal fixation of fractures. *J Am Acad Orthop Surg* 2000; **8**: 285–91. <https://doi.org/10.5435/00124635-200009000-00002>.
- 84 Zimmerli W, Sendi P. Pathogenesis of implant-associated infection: the role of the host. *Semin Immunopathol* 2011; **33**: 295–306. <https://doi.org/10.1007/s00281-011-0275-7>.
- 85 Sidambe AT. Biocompatibility of Advanced Manufactured Titanium Implants-A Review. *Materials (Basel)* 2014; **7**: 8168–88. <https://doi.org/10.3390/ma7128168>.
- 86 Rüedi Th, Perren SM, Pohler O, Riede U. Titan, Stahl und deren Kombination in der Knochenchirurgie. *Langenbecks Arch Chir* 1975; **Suppl**: 395–98.
- 87 Chouirfa H, Bouloussa H, Migonney V, Falentin-Daudré C. Review of titanium surface modification techniques and coatings for antibacterial applications. *Acta Biomater* 2019; **83**: 37–54. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.10.036>.
- 88 Wei X, Pushalkar S, Estilo C, et al. Molecular profiling of oral microbiota in jawbone samples of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Dis* 2012; **18**: 602–12. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2012.01916.x>.
- 89 Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001; **14**: 244–69. <https://doi.org/10.1128/CMR.14.2.244-269.2001>.
- 90 Duerden BI. Virulence factors in anaerobes. *Clin Infect Dis* 1994; **18 Suppl 4**: S253-9. https://doi.org/10.1093/clinids/18.supplement_4.s253.
- 91 Stefanopoulos PK, Kolokotronis AE. The clinical significance of anaerobic bacteria in acute orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; **98**: 398–408. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.01.016>.
- 92 Zirk M, Zalesski A, Peters F, Kreppel M, Zinser M, Zöller JE. Oral recipient site infections in reconstructive surgery - impact of the graft itself and the perioperative antibiotics. *Clin Oral Investig* 2020; **24**: 1599–605. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03078-6>.
- 93 Blanchette KA, Wenke JC. Current therapies in treatment and prevention of fracture wound biofilms: why a multifaceted approach is essential for resolving persistent infections. *J Bone Jt Infect* 2018; **3**: 50–67. <https://doi.org/10.7150/jbji.23423>.
- 94 Zirk M, Zoeller JE, Peters F, Ringendahl L, Buller J, Kreppel M. Cefazolin versus ampicillin/sulbactam as an empiric antibiotics in severe odontogenic neck infection descending from the lower jaw-retrospective analysis of 350 cases. *Clin Oral Investig* 2021; **25**: 563–70. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03492-1>.

- 95 Wetterö J, Tengvall P, Bengtsson T. Platelets stimulated by IgG-coated surfaces bind and activate neutrophils through a selectin-dependent pathway. *Biomaterials* 2003; **24**: 1559–73. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(02\)00543-4](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(02)00543-4).
- 96 Verweij JP, Hassing GJM, Fiocco M, Houppermans PNWJ, van Merkesteyn JPR. Removal of osteosynthesis material because of symptoms after Le Fort I osteotomy: A retrospective study of 158 patients. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2016; **44**: 1909–12. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.09.009>.
- 97 Ferguson J, Diefenbeck M, McNally M. Ceramic Biocomposites as Biodegradable Antibiotic Carriers in the Treatment of Bone Infections. *J Bone Jt Infect* 2017; **2**: 38–51. <https://doi.org/10.7150/jbji.17234>.
- 98 Fraimow HS. Systemic antimicrobial therapy in osteomyelitis. *Semin Plast Surg* 2009; **23**: 90–99. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1214161>.
- 99 Schwameis E, Abdolvahab F, Wurnig C. Osteomyelitis. Klinik, Diagnose und Therapie. *Radiologe* 1996; **36**: 823–33. <https://doi.org/10.1007/s001170050145>.
- 100 Kappler F. Retrospektive Untersuchung von Komplikationen nach Unterkieferfrakturen unter besonderer Berücksichtigung der Infektionen im Frakturbereich an insgesamt 324 Patienten der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der LMU München von 2003 bis 2007, 2019.
- 101 Ehalt W. Unfallpraxis - Kapitel: Knochenbrüche und ihre Folgen. Berlin, Boston: De Gruyter, 1968.
- 102 Neff A, Pautke C, Horch H-H. Traumatologie des Gesichtsschädels. In: Horch H-H, Bier J, eds. Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, vol 10. München, Jena: Urban & Fischer, 2007: 57–181.
- 103 Gillespie WJ, Walenkamp GH. Antibiotic prophylaxis for surgery for proximal femoral and other closed long bone fractures. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **2010**: CD000244. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000244.pub2>.
- 104 Bachoura A, Guitton TG, Smith RM, Vrahas MS, Zurakowski D, Ring D. Infirmity and injury complexity are risk factors for surgical-site infection after operative fracture care. *Clin Orthop Relat Res* 2011; **469**: 2621–30. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1737-2>.
- 105 Näsell H, Ottosson C, Törnqvist H, Lindé J, Ponzer S. The impact of smoking on complications after operatively treated ankle fractures--a follow-up study of 906 patients. *J Orthop Trauma* 2011; **25**: 748–55. <https://doi.org/10.1097/BOT.0b013e318213f217>.
- 106 Gerlach U-J. Infizierte Plattenosteosynthese. *OP-JOURNAL* 2017; **33**: 108–12. <https://doi.org/10.1055/s-0043-102266>.

- 107 Furr AM, Schweinfurth JM, May WL. Factors associated with long-term complications after repair of mandibular fractures. *Laryngoscope* 2006; **116**: 427–30.
<https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000194844.87268.ED>.
- 108 Odom EB, Snyder-Warwick AK. Mandible Fracture Complications and Infection: The Influence of Demographics and Modifiable Factors. *Plast Reconstr Surg* 2016; **138**: 282e–289e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002385>.
- 109 Domingo F, Dale E, Gao C, et al. A single-center retrospective review of postoperative infectious complications in the surgical management of mandibular fractures: Postoperative antibiotics add no benefit. *J Trauma Acute Care Surg* 2016; **81**: 1109–14.
<https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001232>.
- 110 Malanchuk VO, Kopchak AV. Risk factors for development of infection in patients with mandibular fractures located in the tooth-bearing area. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2007; **35**: 57–62. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2006.07.865>.
- 111 Mehra P, van Heukelom E, Cottrell DA. Rigid internal fixation of infected mandibular fractures. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; **67**: 1046–51.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.12.036>.
- 112 Luz JGdC, Moraes RB, D'Ávila RP, Yamamoto MK. Factors contributing to the surgical retreatment of mandibular fractures. *Braz Oral Res* 2013; **27**: 258–65.
<https://doi.org/10.1590/S1806-83242013005000007>.
- 113 Gordon PE, Lawler ME, Kaban LB, Dodson TB. Mandibular fracture severity and patient health status are associated with postoperative inflammatory complications. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; **69**: 2191–97. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.03.071>.
- 114 Hindawi YH, Oakley GM, Kinsella CR, Cray JJ, Lindsay K, Scifres AM. Antibiotic duration and postoperative infection rates in mandibular fractures. *J Craniofac Surg* 2011; **22**: 1375–77. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e31821c9498>.
- 115 Mascitti M, Togni L, Troiano G, et al. Beyond Head and Neck Cancer: The Relationship Between Oral Microbiota and Tumour Development in Distant Organs. *Front Cell Infect Microbiol* 2019; **9**: 232. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00232>.
- 116 Benn A, Heng N, Broadbent JM, Thomson WM. Studying the human oral microbiome: challenges and the evolution of solutions. *Aust Dent J* 2018; **63**: 14–24.
<https://doi.org/10.1111/adj.12565>.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Drahtligatur (Zeichnung: Waldemar Markewitsch).....	13
Abbildung 2: Drahtbogenschiene (Zeichnung: Waldemar Markewitsch)	13
Abbildung 3: Zugschraube (Zeichnung: Waldemar Markewitsch)	15
Abbildung 4: Stellschraube (Zeichnung: Waldemar Markewitsch)	15
Abbildung 5: Kompressionsplatte (Zeichnung: Waldemar Markewitsch).....	16
Abbildung 6: Teilresezierter Unterkiefer mit Rekonstruktionsplatte (Zeichnung: Waldemar Markewitsch).....	17
Abbildung 7: (A) BSSO nach Obwegeser, (B) Slider Platte (Hersteller Stryker) (Zeichnungen: Waldemar Markewitsch).....	18
Abbildung 8: Proliferation einer Infektion am Osteosynthesematerial (modifizierte Zeichnung: Waldemar Markewitsch, Originaldarstellung Fang, Wong. et al. 2017 ¹⁴).....	23
Abbildung 9: Grundstruktur der β -Lactam-Antibiotika ⁴⁶	24
Abbildung 10: Verdrillung des DNA-Stranges durch das Enzym Gyrase (Topoisomerase II) ⁴⁵	26
Abbildung 11: Intrinsische Mechanismen der Resistenz ⁵²	28
Abbildung 12: Auftragung von Reinkulturen auf Trägerplatte (links), Trägerplatte mit Reinkulturen (rechts), Institut für Medizinische Mikrobiologie der Uniklinik Köln (Fotos: Waldemar Markewitsch).....	31
Abbildung 13: VITEK AST-Karte (links) und VITEK-Gerät (rechts), Institut für Medizinische Mikrobiologie der Uniklinik Köln (Fotos: Waldemar Markewitsch)	32
Abbildung 14: Agardiffusionstest, Institut für Medizinische Mikrobiologie der Uniklinik Köln (Foto: Waldemar Markewitsch).....	33
Abbildung 15: OPTG eines 57-jährigen Patienten aus dem Patientenkollektiv dieser Studie nach Tumorsektion mit teilreseziertem Unterkiefer zwischen Regio subkondylär links und Zahn 35 sowie einer verbauten 2,7er Rekonstruktionsplatte.....	34

Abbildung 16: Darstellung eines Berechnungsbeispiels. Vergrößerte Version eines Ausschnittes der maßstabsgetreuen Darstellung einer 2,7er Rekonstruktionsplatte aus dem Katalog des Herstellers KLS Martin. Geometrische Berechnungszeichnung: Waldemar Markewitsch ^{27,54}	35
Abbildung 17: Altersverteilung der Patienten ⁵⁴	36
Abbildung 18: Geschlechterverteilung	37
Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung der infizierten Platten ⁵⁴	39
Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung nach Art des infizierten Osteosynthesesystemes ⁵⁴	40
Abbildung 21: DVT einer 73-jährigen Patientin aus dem Patientenkollektiv dieser Studie mit infizierter und gelockerte Miniplatte im linken Kieferwinkel (Klar erkennbare Osteolyse im Bereich der unteren drei Osteosyntheseschrauben)	48

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis	8
Tabelle 2: Lokalisation der Infektionen ⁵⁴	37
Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der entfernten Osteosynthesesysteme und Gesamtzahl der zuvor eingesetzten Osteosynthesesysteme ⁵⁴	38
Tabelle 4: Vergleich infizierte und nicht infizierte Osteosyntheseplatten ⁵⁴	39
Tabelle 5: Durchgeführte Eingriffe von 2009-2020 und die Gegenüberstellung der Infektionszahlen ⁵⁴	41
Tabelle 6: Keimverteilung der infizierten Areale und Keimverteilung nach der Keimgruppe ⁵⁴	42
Tabelle 7: Auflistung kultivierter Bakterien nach den Volumina des besiedelten Osteosynthesematerials. ⁵⁴	43
Tabelle 8: Resistenzmuster isolierter Erregerspezies ⁵⁴	44
Tabelle 9: Verteilung der Risikofaktoren pro Patient ⁵⁴	45

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Aus vorliegender Studie wurde im Jahr 2023 folgender Artikel veröffentlicht:

“Osteosynthesis-associated infection in maxillofacial surgery by bacterial biofilms: a retrospective cohort study of 11 years” von Zirk M., Markewitsch W, Peters F, et al. in Clinical Oral Investigations, 2023 ⁵⁴