

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Asklepios Klinik Altona

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Volker Ragosch

**Angepasste Versorgung von benignen Kiefertumoren am  
Beispiel des Ameloblastoms in einem Entwicklungsland**

Evaluierung anhand 29 eigener Fälle in Kamerun

**Dissertation**

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Vorgelegt von

Julia Dech  
aus Rendsburg

Hamburg 2020

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 09.09.2021**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg**

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Dr. Ralf Smeets**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Thomas Grundmann**

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG</b>	<b>6</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>7</b>
<b>2.1. DAS AMELOBLASTOM</b>	<b>7</b>
2.1.1. DEFINITION	7
2.1.2. EPIDEMIOLOGIE DES AMELOBLASTOMS	7
2.1.3. HISTOPATHOLOGIE DES AMELOBLASTOMS	8
2.1.3.1. Konventionelles Ameloblastom	9
2.1.3.2. Unizystisches Ameloblastom	11
2.1.3.3. Extraossäres / Peripheres Ameloblastom	12
2.1.3.4. Metastasierendes Ameloblastom	13
2.1.4. SYMPTOMATIK UND LOKALISATION VON AMELOBLASTOMEN	13
2.1.4.1. Bildgebende Verfahren	15
2.1.5. THERAPIE VON AMELOBLASTOMEN	19
<b>3. DAS GESUNDHEITSWESEN IN KAMERUN</b>	<b>21</b>
<b>3.1. DIE VIER VERSORGUNGSSTUFEN</b>	<b>21</b>
<b>3.2. DIE ÄRZTLICHE VERSORGUNG</b>	<b>21</b>
<b>4. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>23</b>
<b>4.1. VORGEHENSWEISE</b>	<b>23</b>
<b>4.2. PRÄOPERATIVE DATENERHEBUNG</b>	<b>24</b>
4.2.1. PATIENTENDATEN	24
4.2.2. ANAMNESE	24
4.2.3. KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNGEN	25
4.2.4. TECHNISCHE UNTERSUCHUNGEN	25
4.2.5. AUFKLÄRUNG UND OPERATIONSPLANUNG	28
<b>4.3. OPERATIVE TECHNIKEN</b>	<b>28</b>
4.3.1. MARGINALE OPERATIONS-METHODE	28
4.3.2. RADIKALE OPERATIONS-METHODE	29
4.3.2.1. Operationstechnik bei Ameloblastomen < 5 cm	29
4.3.2.2. Operationstechnik bei Ameloblastomen > 5 cm	30
4.3.3. ANÄSTHESIEVERFAHREN UND MONITORING	31

4.3.3.1.	Tiefe Analgosedierung und Lokalanästhesie	31
4.3.3.2.	Intubationsnarkose und Tracheotomie	32
4.3.4.	HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN	33
<b>4.4.</b>	<b>NACHBEHANDLUNG</b>	<b>33</b>
4.4.1.	STATIONÄRE NACHSORGE	33
4.4.2.	POSTSTATIONÄRE NACHSORGE	34
<b>4.5.</b>	<b>STATISTISCHE METHODEN</b>	<b>37</b>
<b>5.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>38</b>
5.1.	PATIENTENKOLLEKTIV	38
5.2.	SYMPTOMATIK	38
5.3.	TUMORLOKALISATION UND GRÖÖE	39
5.4.	HISTOLOGIE	41
5.5.	OPERATIONSTECHNIKEN	42
5.6.	POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN	42
5.7.	NACHUNTERSUCHUNGEN	43
5.8.	PATIENTENZUFRIEDENHEIT UND LEBENSQUALITÄT	44
5.9.	REZIDIVHÄUFIGKEIT	51
5.10.	EREIGNISZEITANALYSE NACH KAPLAN-MEIER	55
<b>6.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>56</b>
6.1.	BIOMETRISCHE DATEN IM VERGLEICH MIT DER LITERATUR	56
6.2.	SYMPTOMATIK UND PRÄOPERATIVE DIAGNOSTIK	58
6.3.	TUMORLOKALISATION UND HISTOPATHOLOGISCHE UNTERSUCHUNG	61
6.4.	OPERATIONSMETHODEN	62
6.4.1.	OPERATIONSMETHODEN IN DER LITERATUR	62
6.4.2.	OPERATIONSMETHODEN UNSERER WAHL	64
6.5.	KOMPLIKATIONEN, PATIENTENZUFRIEDENHEIT UND LEBENSQUALITÄT	65
6.6.	DAS REZIDIVVERHALTEN	70
6.7.	DER REZIDIVZEITRAUM	72
6.8.	REKONSTRUKTION	73
6.9.	GRENZEN DER ARBEIT	75
6.10.	TRENDS IN DER THERAPIE	75

6.11. SCHLUSSFOLGERUNGEN	76
7. ZUSAMMENFASSUNG	78
8. SUMMARY	80
9. LITERATURVERZEICHNIS	81
10. ANHANG	90
10.1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	90
10.2. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	90
10.3. TABELLENVERZEICHNIS	93
11. DANKSAGUNG	94
12. CURRICULUM VITAE	95
13. ERKLÄRUNG UND EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	96

# 1. ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das therapeutische Konzept der operativen Behandlung von Ameloblastomen in einer retrospektiven Analyse einer kritischen Betrachtung zu unterziehen, um Rückschlüsse für eine Optimierung ziehen zu können. Da zur Therapie von Ameloblastomen, insbesondere Riesenameloblastomen (Ameloblastome > 5 cm) bis dato keine einheitlichen Behandlungsempfehlungen im Sinne von Leitlinien vorliegen, ist es erforderlich, evidenzbasierte Kontrollen des Therapieerfolges vorzunehmen.

Als Grundlage für die in der vorliegenden Untersuchung vorgenommene Evaluierung von operativen Behandlungsergebnissen bei Ameloblastomen erfolgte vor Ort in Kamerun die Tumorentfernung in der Mandibula bei 29 einheimischen Patienten. Dabei kamen zwei verschiedene Vorgehensweisen in der Therapie des in Kamerun relativ häufig anzutreffenden und klinisch oft weit fortgeschrittenen Ameloblastoms zum Einsatz:

- Von 2010 bis 2012 wurde eine marginale Resektion ("marginale Operationsmethode") durchgeführt, was einer segmentalen Unterkieferresektion mit einem Sicherheitsabstand von maximal 10 mm entsprach.
- Von 2012 bis 2016 erfolgte ein radikaleres chirurgisches Vorgehen ("radikale Operationsmethode"), bei der ebenfalls eine kontinuiertsunterbrechende segmentale Unterkieferresektion durchgeführt wurde, hier betrug der Sicherheitsabstand mindestens 15 bis maximal 20 mm.

Im Mittelpunkt der Auswertung standen die Erfassung und Analyse der Anzahl und Ursache von Rezidiven und von Komplikationen im postoperativen Verlauf in den beiden Behandlungsgruppen, woraus Schlussfolgerungen für die optimale operative Vorgehensweise und die Verbesserung der Lebensqualität von Patienten in einem Entwicklungsland mit unzureichender gesundheitlicher Versorgung gezogen werden sollten.

## 2. EINLEITUNG

### 2.1. Das Ameloblastom

#### 2.1.1. Definition

Ameloblastome sind selten vorkommende, benigne Tumore odontogenen Ursprungs, die zwar langsam, aber lokal invasiv wachsen und zu 80 % in der Mandibula und zu 20 % in der Maxilla lokalisiert sind (Kramer et al. 1992). Erste Berichte über eine Entfernung dieses Tumors aus der Mandibula stammen aus dem frühen 19. Jh. (Cusack 1827). Bis in das erste Drittel des 20. Jh. wurde für diese Tumoren der Terminus *Adamantinom* verwendet (Malassez 1885). Später setzte sich die von Ivey und Churchill vorgeschlagene Bezeichnung *Ameloblastom* durch, die auf Grund der fehlenden Zahnhartsubstanz im Tumor gewählt worden war (Ivey u. Churchill 1930). Bereits 1996 wurde die Notwendigkeit einer histologischen Differenzierung von Ameloblastomen diskutiert (Gardner 1996).

In der aktuellen Tumorklassifikation von 2017 folgte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) dann dieser Intention (Baumhoer 2018). Aktuell werden Ameloblastome, ausgehend von einer histologischen Differenzierung mit unterschiedlicher Dignität, in vier Hauptgruppen unterteilt:

konventionelle Ameloblastome

unizystische Ameloblastome

extraossär / periphere Ameloblastome

metastasierende Ameloblastome.

#### 2.1.2. Epidemiologie des Ameloblastoms

Bezüglich der Inzidenz von Ameloblastomen haben mehrere Studien in der Vergangenheit über länder- und rassenspezifische Unterschiede berichtet (Shear et al. 1978, Sawyer et al 1985), die aber später widerlegt werden konnten. Die Inzidenz für das Auftreten von Ameloblastomen in afrikanischen Ländern

unterscheidet sich nicht von der in Europa (Elison et al. 2005, McClary et al. 2016).

Hinsichtlich des Geschlechts wurden keine Inzidenzunterschiede gefunden (Simon et al. 2005, Arora et al. 2012). Das Alter der Patienten variiert, je nach Studie. Es gibt Autoren, die einen Altersumfang von ca. 10-80 Jahren mit einem mittleren Alter von 28-30 Jahren angeben (Vilembwa et al. 2008, Chidzonga et al. 1996). Bei anderen Autoren liegt der Altersdurchschnitt bei 35 Jahren (Chaine et al. 2009, Simon et al. 2005) und die Spannweite beträgt 27-67 Jahre (Peacock et al. 2016).

Lediglich beim unizystischen Ameloblastom treten gehäuft Fälle bei Patienten unter 20 Jahren auf (Ord et al. 2002).

### 2.1.3. Histopathologie des Ameloblastoms

Histopathologisch ähneln Ameloblastome odontogenem Epithel und ektopem Mesenchym der Neuralleiste, bedingt durch Interaktionen zwischen beiden Zellkomponenten in der embryonalen Entwicklung von Maxilla und Mandibula (Chai et al. 2000).

Was den Ursprung ameloblastischen Epithels betrifft, gibt es mehrere Theorien hinsichtlich der topografischen Herkunft. Zu diesen zählen:

- Überreste schmelzbildenden Epithels
- Reste des Malassez`sche Epithels
- epitheliale Anteile odontogener Zysten (follikuläre Zyste, kalzifizierende odontogene Zyste oder Keratozyste)
- Basalzellen der oralen Mukosa und heterotope Epithelzellen z.B. aus dem Hypophysenbereich (Bhasker 1981, Ritchie 1990).

Nicht typisch für benigne Ameloblastome mit lediglich lokaler Invasion sind nachgewiesene Zellatypien und auffällig hohe Mitoseraten in der histologischen Untersuchung. In diesen Fällen ist intensiv nach einem ameloblastischen Malignom bzw. einem odontogenen Sarkom zu fahnden (McClary et al. 2016).

### 2.1.3.1. Konventionelles Ameloblastom

Der konventionelle Typ (früher: solider / multizystischer Typ) ist mit einem relativen Anteil von 91 % unter allen Ameloblastomen der Tumor mit der absoluten Häufigkeit, wie in der bis dato größten Fallstudie ermittelt werden konnte (Reichart et al. 1995). 80 % der konventionellen Ameloblastome sind in der Mandibula, mit auffälliger Prädilektion in der Molarenregion und im Angulus mandibulae lokalisiert. Eine enge lokale Beziehung zu retinierten Zähnen, meist den dritten Molaren, und resorptive Auswirkungen auf benachbarte Wurzeln sind häufig zu beobachten (Gardner et al. 2005).

Auf Grund von auffälligen histologischen Strukturen wird das konventionelle Ameloblastom zusätzlich in ein follikuläres Ameloblastom, ein plexiformes Ameloblastom und seit 2017 auch in das desmoplastische Ameloblastom differenziert:

Das follikuläre Ameloblastom ist durch Inseln aus epithelialen Tumorzellen charakterisiert. Im Zentrum der Inseln kommt es bedingt durch interzelluläre Ödeme zur Separierung einzelner Zellen und nachfolgend zur Ausbildung eines sternförmigen Netzwerks, ähnlich dem sternförmigen Retikulum des schmelzbildenden Areals. Weitere Separierungen führen zur Ausbildung von konfluierenden Zysten (Abbildung 1).

Die peripheren Zellen sind kubisch bis hochzylindrisch und dabei pallisadenartig aufgestellt. Ihre Kerne sind fern der Basalmembran lokalisiert.

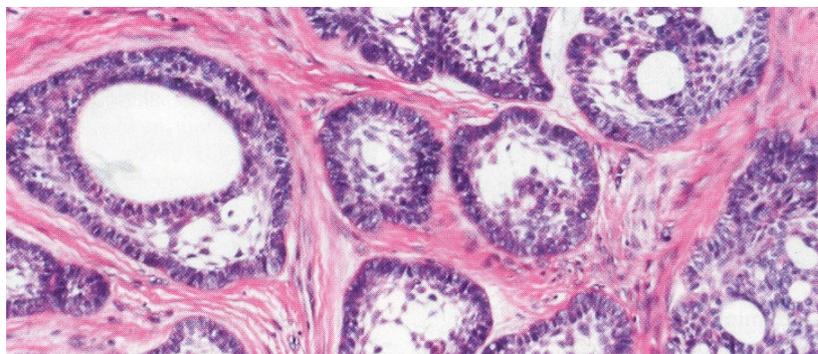


Abbildung 1: Histologischer Schnitt eines solid/ multizystischen Ameloblastoms (Hämatoxylin-Eosin-Färbung). Multiple Zysten, eingebettet in pallisadenförmig angeordnetem odontogenem Epithel (Gardner et al. 2005)

Das plexiforme Ameloblastom ist histologisch durch die Ausbildung von Tumorepithelsträngen charakterisiert, die häufig zwei bis drei Zellschichten bilden und typischerweise netzartig angeordnet sind (Abbildung 2). Im Gegensatz zum follikulären Ameloblastom sind zystische Ausbildungen selten (Gnepp 2009).

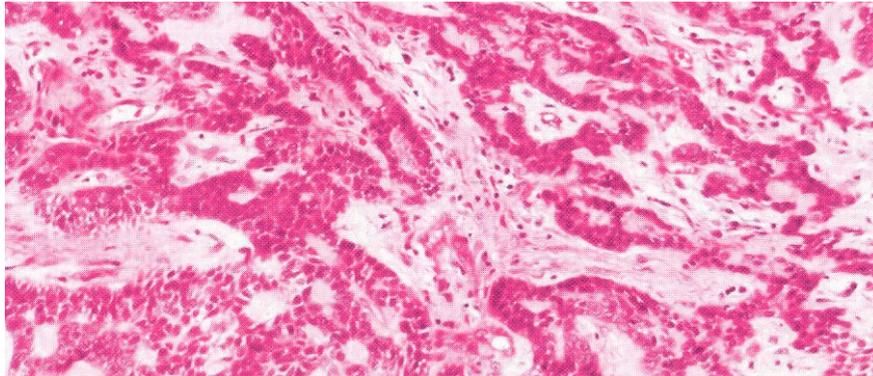


Abbildung 2: Plexiformes Ameloblastom (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) mit soliden Zellformationen ohne Zysten. Strangförmige Zellanordnung im fibrösen Stroma (Gardner et al. 2005)

Das desmoplastische Ameloblastom ist nach Angaben der WHO mit einer Häufigkeit von lediglich 1 % aller Ameloblastome die seltenste Tumorgruppe (Reichart et al. 1995). Andere epidemiologische Studien ermittelten mit 4 bis 13 % eine deutlich höhere Prävalenz (Waldron et al. 1987, Philipsen et al. 2001). Gegenüber anderen Formen von Ameloblastomen sind für desmoplastische Ameloblastome die anterioren Kieferregionen typische Prädilektionsstellen.

Desmoplastische Ameloblastome zeichnen sich durch eine extensive Bildung von interstitiellem Kollagen aus, wobei infolge tumorinduzierter immunologischer Prozesse kollagenreiches Bindegewebe gebildet wird (Abbildung 3). Innerhalb des desmoplastischen Stromas finden sich typische, unregelmäßig geformte Epithelinseln.

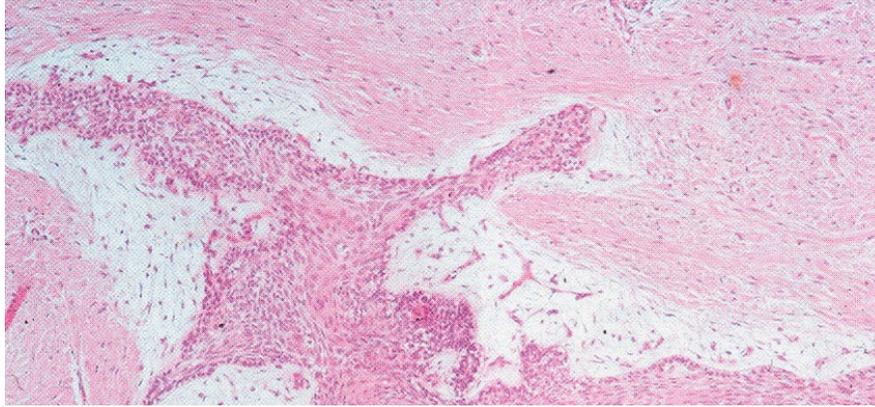


Abbildung 3: Histologie eines desmoplastischen Ameloblastoms (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) mit unregelmäßig geformten Epithelsträngen und desmoplastischem Stroma (Gardner et al. 2005)

Gegenüber den drei anderen Subtypen zeichnet sich das konventionelle Ameloblastom durch ein aggressives invasives Wachstum aus und zeigt bei zurückhaltender operativer Therapie (Enukleation, Kürettage) Rezidivraten von bis zu 90 % (Gardner und Corio 1984, Muller und Slootweg 1985). Die Prognose wird hier von der Art des Subtypes nicht entscheidend beeinflusst (Schneider et al. 2019).

#### 2.1.3.2. Unizystisches Ameloblastom

Das unizystische Ameloblastom hat gegenüber allen anderen Subtypen die geringste Invasivität und ist gegenüber diesen Untergruppen am ehesten für eine wenig invasive Operationstechnik prädestiniert (Gardner und Corio 1984, Rosenstein et al. 2001, Carlson und Marx 2006).

Bezüglich der Lokalisation des epithelialen Tumorgewebes im Zystenbereich wird zwischen lumenalem, intramuralem und muralem Subtyp differenziert (Abbildung 4). Das intraluminale unizystische Ameloblastom zeigt im Verlauf keine Tendenz zur Infiltration der Zystenwände und daraus resultierend weist dieser Subtyp die geringsten Rezidivraten aller Ameloblastome auf (Rosenstein et al. 2001).

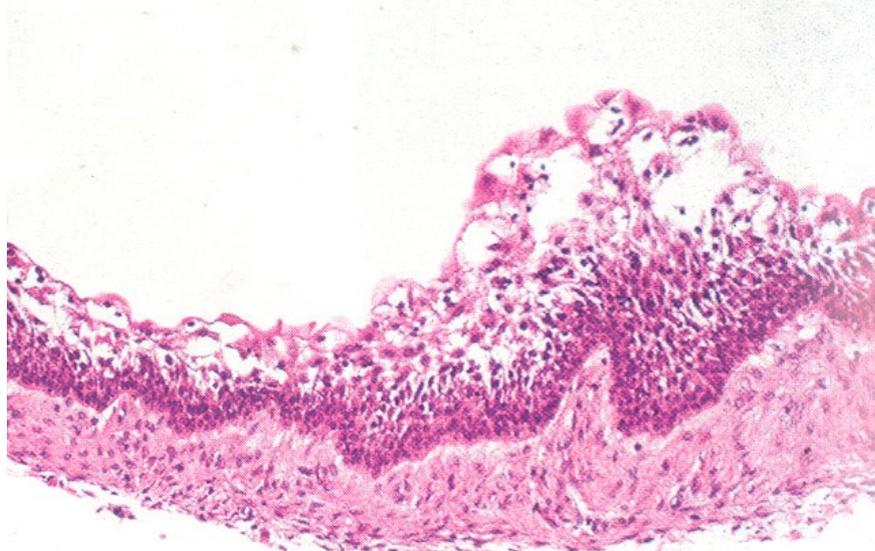


Abbildung 4: Histologischer Schnitt eines unizystischen intraluminalem Ameloblastoms (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) ohne Hinweis auf Infiltrationen der peripheren Bindegewebskapsel (Gardner et al. 2005)

#### 2.1.3.3. Extraossäres / Peripheres Ameloblastom

Gegenüber der bisher beschriebenen drei Untergruppen von Ameloblastomen, die auf Grund ihrer Entstehung aus odontogenem Gewebe und ihrer intraossären Lokalisation in Kieferbereichen als „zentrale Ameloblastome“ bezeichnet werden, gibt es eine vierte Untergruppe mit peripherer extraossärer Lokalisation. Diese Tumore entstehen aus oberflächlichen Epithelien, Resten der Schmelzepithels oder pluripotenten Basalmembranzellen (Philipsen et al. 2001).

Das periphere Ameloblastom lässt sich oral gut lokalisieren und auch die Tumorgrenzen sind meist akkurat zu identifizieren (McClary et al. 2016). Vornehmlich findet man diesen Subtyp in den Weichteilgeweben der Gingiva.

Die meisten peripheren Ameloblastome weisen eine kompakte Schwellung mit normal gefärbter und glatter Oberfläche der Mukosa auf, jedoch können auch erythematöse Veränderungen bzw. unregelmäßige Oberflächen auftreten (Gnepp 2009).

#### 2.1.3.4. Metastasierendes Ameloblastom

Histopathologisch ist das metastasierende Ameloblastom eine Seltenheit und identisch mit dem benignen Ameloblastomsubtyp. Keiner der histologischen Befunde, die im Primärtumor beobachtet wurden ist spezifisch für die Vorhersage von Metastasen. Ein metastasierendes Ameloblastom lässt sich erst nach Metastasenbildung diagnostizieren (Schneider et al. 2019).

#### 2.1.4. Symptomatik und Lokalisation von Ameloblastomen

Obwohl das Ameloblastom ein lokal invasiv wachsender Tumor ist, zeigt sich in der Regel als frühes, klinisch relevantes Symptom eine schmerzlose Schwellung (Abbildung 5).



Abbildung 5: Ameloblastom, Mandibula rechts, Regio 44-48 (Urheber: Dr. M. Leßle, Hôpital Protestant Ngaoundéré, Kamerun 2016)

Am häufigsten sind Ameloblastome in der Mandibula lokalisiert. 70 % dieser Tumoren entwickeln sich im Bereich der Molaren und im aufsteigenden Ast der Mandibula; 20 % bilden sich in der Prämolarenregion und 10 % im Frontzahnbereich (Kramer et al. 1992).

In ca. 20 % der Fälle entwickeln sich Ameloblastome in der Maxilla, wobei die Molarenregion am häufigsten betroffen ist (Fregnani et al. 2002).

Häufig treten bei fortschreitendem Wachstum von Ameloblastomen nervale Störungen, Gesichtsdeformierungen, Kieferdeformierungen und resorptive Prozesse an Zahnwurzeln auf (Minami et al. 1996).

Sukzessive kann es zu Veränderungen der Zahnstellung, Schmerzen bzw. Parästhesien vorwiegend im Bereich der Lippen und zu gestörter Okklusion kommen (Alves et al. 2008).

Ulzerationen treten erst in einem fortgeschrittenen Stadium auf und dann hauptsächlich in Ländern, in denen es Regionen mit schlechter gesundheitlicher Versorgung gibt, wie es z.B. im Norden Kameruns der Fall ist (Abbildung 6).



Abbildung 6: Ameloblastom im Unterkiefer mit ausgeprägter Ulzeration, Regio 32 – 31 und 41 - 45 (Urheber: M. Leßle, Hôpital Protestant, Ngaoundéré, Kamerun 2016)

Zwischen einem konventionellen und einem unizystischen Ameloblastom gibt es –je nach histologischem Subtyp hinsichtlich der Prognose einige Unterschiede.

Der luminale und intraluminale Subtyp des unizystische Ameloblastoms haben häufiger eine komplette Zystenkapsel, zeigen eine geringere invasive Aggressivität mit weniger Beteiligung der knöchernen Kiefersubstanz und weisen auch bei zurückhaltenden operativen Maßnahmen, wie z.B. Kürettage, kaum Rezidive auf (Li et al. 2014). Die murale Variante, auch „Wandtyp“ genannt, zeigt

jedoch eine deutlich höhere Rezidivrate, da der Tumor hier in die ZystenkapSEL eindringt und diese durchdringt. Demzufolge sind die muralen Subtypen wie konventionelle Ameloblastome zu therapieren (Wright et al. 2017, Schneider et al. 2019).

Konventionelle Ameloblastome machen den Großteil aller Ameloblastome aus und weisen unabhängig von ihrer histologischen Differenzierung eine hohe Rezidivrate auf. Es ist nicht selten, dass ein Ameloblastom verschiedene histologische Merkmale aufweist und eine exakte Zuordnung in follikulär, plexiform, desmoplastisch oder noch seltenere Subtypen unmöglich macht (Sham et al. 2009, Hertog et al. 2011, Hoyos Cadavid et al. 2019).

#### 2.1.4.1. Bildgebende Verfahren

Wegen der geringen bzw. fehlenden klinischen Symptomatik im Anfangsstadium des Ameloblastoms ist die Röntgenuntersuchung des Schädels, z.B. mit frontalen und seitlichen Aufnahmen bei Schwellungen im Kieferbereich eine unerlässliche Diagnostik (Abbildung 7).



Abbildung 7: Schädelaufnahme frontal (Urheber: Dr. M. Leße, Hôpital Protestant Ngaoundéré, Kamerun 2015)

Die Röntgenaufnahme des Schädels kann mit typischen Hinweisen, wie z.B. den bei konventionellen Ameloblastomen häufig vorkommenden „seifenblasenähnlichen Aufhellungen“ dazu beitragen, zwischen den morphologisch verschiedenen Formen von Ameloblastomen zu differenzieren:

Bei einem konventionellen Ameloblastom finden sich häufig diese ein- oder mehrzystische Aufhellungen („seifenblasenartig“), deren Ränder meist eine wellenartige Form aufweisen. Der Rand kann scharf oder auch unscharf begrenzt erscheinen.

Das unizystische Ameloblastom hat röntgenologisch eine unilobuläre zystische Struktur aufzuweisen und zeigt nicht selten eine Zahnwurzelresorption, oft im Bereich des dritten Molaren.

Das periphere/extraossäre Ameloblastom ist einer Diagnostik mit röntgenologischen Verfahren wegen der Gewebetextur nicht zugänglich, jedoch ist diese auf Grund der Lokalisation des Tumors in der Gingiva auch kaum erforderlich.

Als weitere geeignete Röntgenuntersuchungen für die Diagnostik von Tumoren der Kieferregion gelten die Panoramaschichtaufnahme (Orthopantomogramm – OPG), die Unterkieferübersichtsaufnahme nach Clementschitsch (p.-a.-15°) und die halbaxiale Schädelaufnahme für die Diagnostik von Oberkiefer sowie Nasennebenhöhlen (Abbildung 8).

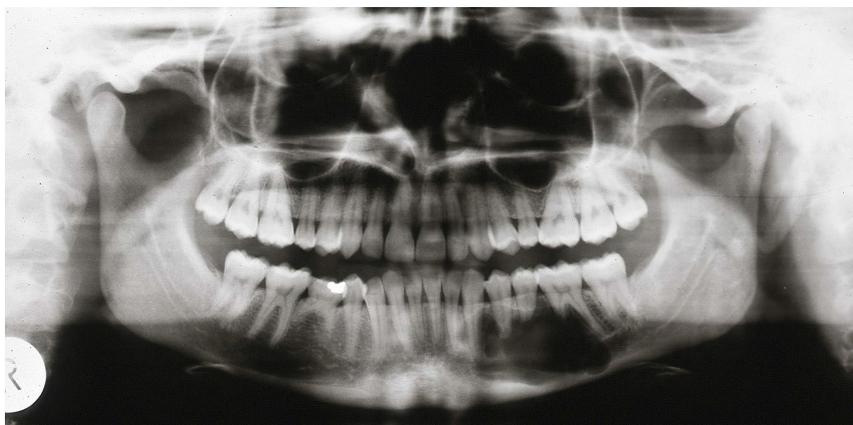


Abbildung 8: OPG: Ameloblastom im Unterkiefer links in Regio 34-36; wolkige Struktur und beginnende Resorption an Wurzeln der Zähne 34-36 (Rieder 2008)

Zur weiteren Befundabklärung von ossären Strukturen und eventueller Weichteilstrukturen können eine Computertomographie (CT) bzw. die Magnetresonanztomografie (MRT) beitragen.

Das CT besitzt wegen der hohen Auflösung bei ossären Strukturen und zystischen Veränderungen in der Diagnostik von Ameloblastomen einen hohen Stellenwert (Becelli et al. 2002). Die Ausdehnung der Tumore und mögliche invasive Veränderungen an benachbarten Strukturen sind mit dem CT mit hoher Sicherheit zu verifizieren (Abb. 9). Des Weiteren lässt sich mittels CT bei destruktiven Veränderungen ein sicherer Zugang für eine Biopsie festlegen (Cohen et al. 1985).

Solitäre zystische bzw. multizystische Prozesse, die sich im posterioren Bereich der Mandibula befinden (Molaren, Kieferwinkel aufsteigender Ast), können suspekt für das Vorliegen eines Ameloblastoms, aber auch für Keratozysten sein (Stoelinga 2001, Chapelle et al. 2004). In den beiden Studien von Stoelinga und Chapelle et al. wurde jedoch bei 436 odontogenen Zysten lediglich in nur 2,3 % (n = 10) eine Lokalisation im posterioren Anteil der Mandibula gefunden. Demgegenüber war der überwiegende Anteil der diagnostizierten Ameloblastome im posterioren Mandibulaanteil bzw. im aufsteigenden Ast lokalisiert.



Abbildung 9: CT-Bild eines Ameloblastoms der Mandibula rechts (Jones 2014)

Neben dem Verdacht auf das Vorliegen eines Ameloblastoms sind bei transluzenten multilobulären und gekammerten röntgenologischen Befunden differentialdiagnostisch odontogene Myxome, zentrale Riesenzellgranulome, Pseudozysten, insbesondere die aneurysmatische Knochenzyste und vaskuläre Kieferläsionen in Erwägung zu ziehen (Katz und Underhill 1994).

Bei unizystischen Prozessen im bezahnten Bereich von Ober- und Unterkiefer ist ein unizystisches Ameloblastom klinisch und radiologisch von anderen Kieferzysten nicht zu differenzieren (Chapelle et al. 2004).

MRT-Untersuchungen geben gegenüber dem CT bessere Informationen hinsichtlich der Tumorausweitung auf Weichteile der Umgebung. Daraus resultierten Vorteile in diagnostischer Hinsicht bei Verdacht auf ein Ameloblastom in der Maxilla. Dieser Informationsgewinn bezieht sich auf die Tumorausdehnung in Richtung Orbita, Nasennebenhöhlen und Schädelbasis (Abbildung 10).

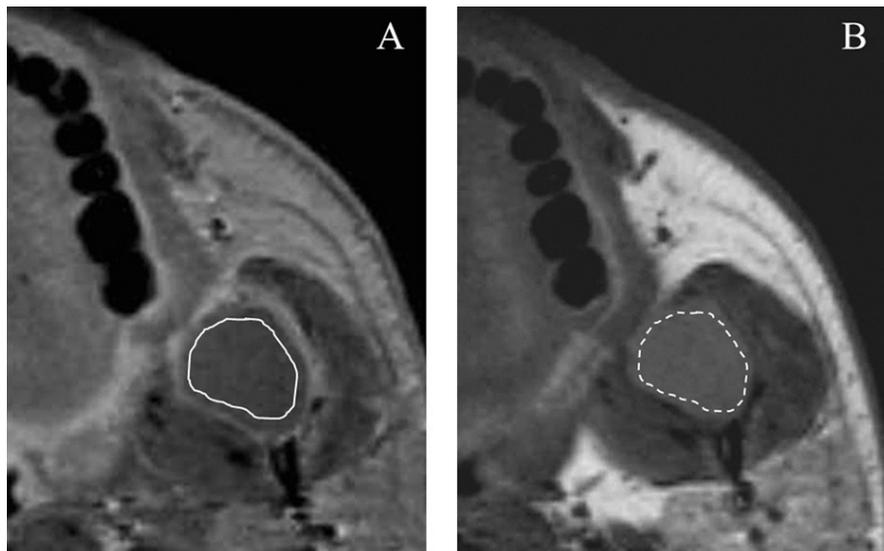


Abbildung 10: Ameloblastom im Ramus mandibularis links (41 J. ♂). (A) T1-gewichtetes MRT; (B) T2-gewichtetes MRT (Fujita et al. 2013)

Das MRT ist zur Differenzierung des desmoplastischen Subtyps eines konventionellen Ameloblastoms besonders wertvoll, da dessen Weichteilgrenzen mit anderen bildgebenden Verfahren nicht exakt definierbar sind (Minami et al. 1996, Kawai et al. 1999).

#### 2.1.5. Therapie von Ameloblastomen

Die chirurgische Behandlung ist bei Vorliegen von Ameloblastomen die Standardtherapie. Bis vor wenigen Jahren waren zwei Behandlungsprinzipien in Form „eines mehr konservativen vs. radikaleren“ Vorgehens allgemein akzeptiert. Heute gilt ein zurückhaltendes, konservatives Operieren in Form von einer Enukleation bzw. Kürettage bei Vorliegen eines konventionellen Ameloblastoms als obsolet, da die Rezidivraten in den meisten Studien bei ca. 70 % und höher lagen (Ghandi et al. 2006, McClary et al. 2016).

Für unicystische Ameloblastome gilt, dass ein konservatives chirurgisches Vorgehen beim luminalen und intraluminalen Subtyp akzeptabel ist, da diese kein invasives Wachstum zeigen. Dieses Vorgehen kann allerdings nur dann empfohlen werden, wenn die Möglichkeit einer langen und regelmäßigen Nachsorge besteht, um eventuelle Rezidive zu entdecken.

Der murale Subtyp der unicystischen Variante jedoch zeigt ein ähnlich aggressives Wachstum wie das konventionelle Ameloblastom und muss dementsprechend ebenfalls radikal operiert werden, um hohe Rezidivraten zu vermeiden (Wright et al. 2017, Arora et al. 2012).

Additive Maßnahmen bei einer Eukleation eines unicystischen Ameloblastoms beinhalten die lokale Kryotherapie für die ossäre Wandung (Pogrel et al. 1993, Curi et al. 1997, Rosenstein et al. 2001), die Applikation von Carnoy'scher Lösung (Muller und Sloopweg 1985, Ueno et al. 1989, Nakamura et al. 2002, Chapelle et al, 2004, Lau und Samman 2006) und das Fräsen der ossären Grenzen (Pogrel 1993) bzw. eine Kauterisation (Huffman und Thatcher 1974).

Wenn es sich um Kinder und Jugendliche handelt wird von einigen Autoren eine konservative Vorgehensweise empfohlen, unabhängig vom histologischen Subtyp. Dadurch will man ästhetische, funktionelle und psychologische Effekte für die jungen Patienten mindern. Eine radikale Operation sollte erst nach dem Auftreten eines Rezidives erfolgen (Almeida et al. 2015, Hong et al. 2007).

Für die radikale Tumorsektion finden sich in der Literatur verschiedene Ansätze. In jedem Fall handelt es sich um eine segmentale Unterkieferresektion, nur die Empfehlungen für den knöchernen Sicherheitsabstand variieren.

Chidzonga et al. (1996) schlagen vor einen Sicherheitsabstand von 0,5 bis 1 cm einzuhalten, Pogrel et al. (2009) und Gortzak et al. (2006) dagegen plädieren für die Einhaltung von mindestens 1 cm Abstand bei kleinen Ameloblastomen. Andere schreiben, dass ein Sicherheitsabstand von 1,5 bis 2 cm notwendig ist, um alle Mikro- und Tochterzysten zu entfernen und Rezidive zu vermeiden (Hong et al. 2007).

Ameloblastome die größer als 5 cm sind (sogenannte Riesenameloblastome) sollten immer radikal und immer mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 2 cm operiert werden (Sharma et al. 2010). Zusätzlich sollte bei ausgedehnten Unterkieferresektionen eine einzeitige ossäre Rekonstruktion erfolgen, um die postoperativ auftretenden funktionellen Verluste zu mindern (Urken et al. 1998, Vayvada et al. 2006).

### **3. Das Gesundheitswesen in Kamerun**

#### **3.1. Die vier Versorgungsstufen**

Das Gesundheitssystem Kameruns ist in enger Anlehnung an die Verwaltungsstrukturen des Landes gegliedert. Dabei tragen Krankenhäuser den überwiegenden Anteil an der ärztlichen Versorgung. Die stationäre Diagnostik und Therapie finden in Krankenhäusern, differenziert nach Größe, Personalstärke und Ausstattung, in 4 Versorgungsstufen statt (Cameroon. Factsheets of Health Statistics 2010):

- Die Versorgungsstufen 1 (Zentralkrankenhaus) und 2 (überregionales Krankenhaus) beinhalten hinsichtlich Behandlungsmöglichkeiten und Diagnostik das gesamte Angebot der modernen Medizin. Zu dieser Kategorie zählen besonders die beiden Zentralkrankenhäuser in den Millionenstädten Douala und Yaounde, die gleichzeitig als universitäre Lehrkrankenhäuser fungieren.
- Zur Versorgungsstufe 3 zählen Regionalkrankenhäuser. Jede Provinz verfügt über ein Krankenhaus dieser Versorgungsstufe. Hier findet eine fachärztliche internistische, chirurgische, gynäkologisch-geburtshilfliche sowie pädiatrische und zahnärztliche Versorgung statt.
- In die Kategorie der Versorgungsstufe 4 gehören Distrikt-Hospitäler in denen die erste ärztliche Versorgung der Bevölkerung sowohl stationär wie auch ambulant erfolgt. In diesen Krankenhäusern arbeiten bis zu 3 Ärzte, deren Qualifikation neben einer allgemeinmedizinischen Ausbildung auch die einer Basis-Chirurgie zur Beherrschung von Notfällen umfasst (Okalla und Le Vigouroux 2001).

#### **3.2. Die Ärztliche Versorgung**

Statistisch gesehen kommen in Kamerun weniger als 2 Ärzte auf 10.000 Einwohner (Cameroon. Factsheets of Health Statistics 2010, Institut national de la statistique du Cameroun - Annuaire statistique 2011). Damit liegt Kamerun in etwa auf dem üblichen Standard vergleichbarer westafrikanischer Länder. Ein

Problem ergibt sich jedoch aus der Verteilung der Ärzte. Die überwiegende Anzahl der Ärzte sind in den Ballungsgebieten und Millionenstädten Yaoundé und Douala im Süden des Landes tätig, in denen ein Großteil der wohlhabenden Bevölkerung des Landes wohnt. Insbesondere die Nordprovinzen Kameruns (*Extrem-Nord, Nord und Adamaoua*) sind dagegen auf allen Versorgungsebenen ärztlich deutlich unterversorgt und viele Arztstellen in Krankenhäusern der Versorgungsstufe 4 sind nicht besetzt. Die Möglichkeiten für zahnärztliche Behandlungen sind gravierend eingeschränkt, da in ganz Kamerun lediglich 58 Zahnärzte registriert sind, und von diesen arbeiten nur 2 in den drei nördlichen Provinzen (Institut national de la statistique du Cameroun - Annuaire statistique 2011).

Für die Situation von Patienten im Norden Kameruns bedeutet dies, dass die vorhandenen Gesundheitseinrichtungen fast immer mit zu wenig ärztlichen Mitarbeiter auskommen müssen. In den Provinzen *Extrem- Nord, Nord und Adamaoua* leben ca. 4,2 Mio. Einwohner und für diese stehen 3 Krankenhäuser der Versorgungsstufe 3 zur Verfügung. So sind z.B. keine Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen in den drei Nordgebieten tätig.

Neben den staatlichen Maßnahmen der Gesundheitsversorgung sind im „Grand Nord“ noch einige ausländische NGOs (Non-Governmental-Organisations) tätig, die unter anderem auch HNO- und MKG-fachärztlich in unterschiedlichem Umfang tätig sind.

Eine extrem prekäre Situation betrifft die Präsenz von Anästhesiologen, denn in den drei Nordprovinzen ist seit Jahren kein Facharzt für Anästhesie tätig. Die anästhesiologische Versorgung erfolgt erst in Krankenhäusern ab der Versorgungsstufe 3 und wird dort von anästhesiologisch geschulten Pflegern vorgenommen.

Nur mit Hilfe, auf privater Basis finanzierter Einsätze von Ärzten aus Europa und den USA, waren in den letzten Jahren in diesen Regionen Verbesserungen in der hochspezialisierten medizinischen Versorgung, wie z.B. in der operativen Behandlung von Kiefertumoren möglich, worauf die hier vorliegende Untersuchung basiert.

## 4. MATERIAL UND METHODEN

### 4.1. Vorgehensweise

Alle für die vorliegende Arbeit durchgeführten Untersuchungen, Behandlungen und Auswertungen erfolgten in der Zeit von 2009 bis 2016 in Hospitälern der Versorgungsstufe 3 in zwei Nordregionen von Kamerun.

Ab 2009 begann eine deutsche HNO-ärztliche Versorgung zunächst in der Region „Extrem Nord“ im Hôpital de Petté. Diese wird seit 2013 in der Region „Adamaoua“ im Hôpital Protestant Ngaoundéré fortgesetzt.

Im betrachteten Zeitraum wurden insgesamt 29 Patientinnen und Patienten mit einem Ameloblastom in der Mandibula behandelt.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine retrospektive Analyse zur Evaluierung der postoperativen Verläufe von 2 differenten Behandlungsgruppen vorgenommen:

#### Phase I

Im Zeitraum von 2009 bis 2012 erfolgte ein etwas zurückhaltendes chirurgisches Vorgehen, was bedeutete, dass der Sicherheitsabstand der hier durchgeführten segmentalen Unterkieferresektionen maximal 10 mm betrug. In jedem Fall führte die Operation zu einer Kontinuitätsunterbrechung des Unterkiefers.

#### Phase II

Im Zeitraum von 2012 bis 2016 erfolgte der Wechsel zu einem radikaleren chirurgischen Vorgehen, bei dem ein Sicherheitsabstand von mindestens 15 mm bis maximal 20 mm eingehalten wurde. Auch hier führte die Operation in jedem Fall zu einer Kontinuitätsunterbrechung des Unterkiefers.

Ausgewertet wurden klinische Daten, radiologische Befunde, histologische Untersuchungen, operative Befunde, postoperativer Verlauf in Bezug auf Komplikationen und der Vergleich der Rate an Rezidiven der zwei Behandlungsgruppen aus prä- und postoperativen Fragebögen und aus den vorliegenden Krankenunterlagen.

## 4.2. Präoperative Datenerhebung

### 4.2.1. Patientendaten

- Name des Patienten
- Alter des Patienten
- Geschlecht des Patienten
- Wohnort des Patienten

### 4.2.2. Anamnese

#### *Eigenanamnese:*

- Dauer der aktuellen Erkrankung bzw. der Beschwerden unter Verwendung des präoperativen Fragebogens
  - Probleme beim Sprechen und Schlucken und bei der Nahrungsaufnahme
  - Schmerzen
- Vorerkrankungen, insbesondere im Mund-Rachen-Raum
- Zahnverluste
- Medikamenteneinnahme
- Allergien

#### *Sozialanamnese:*

- *Familienstand*
- *Finanzielle Situation*

#### *Familienanamnese:*

- insbesondere Erfassung von Tumorerkrankungen

#### 4.2.3. Körperliche Untersuchungen

- Messung von Blutdruck und Puls, Auskultation von Herz und Lunge
- Inspektion des Mund-Rachen-Raumes, insbesondere unter Berücksichtigung von
  - o Schwellungen im MMR
  - o knöcherner Auftreibung des Kiefers
  - o Probleme bei der Okklusion
  - o Verlagerung der Zunge
  - o Zahnstatus
  - o Parästhesien
- HNO-ärztliche Spiegeluntersuchung und Endoskopie des Kehlkopfes
- Palpatorische Untersuchung der Lymphknoten des Halses

#### 4.2.4. Technische Untersuchungen

- Durchführung einer Sonografie der Halsweichteile bei suspektem Befund
- Röntgenaufnahme des Schädels bei geöffnetem Mund in 2 Ebenen (frontal/ lateral)
- Röntgenaufnahme des Thorax in 2 Ebenen
- Bestimmung von Blutgruppe und Blutbild (Hämoglobin, Hämatokrit, MCH, MCV, MCHC, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Lymphozyten, Neutrophile Granulozyten, Eosinophile Granulozyten, Basophile Granulozyten, Monozyten, orientierende Gerinnungsuntersuchung mittels subaqualer Blutungszeit nach Marx)
- In Abhängigkeit von der Größe des Tumors und der damit verbundenen Ausweitung des Eingriffs Bestimmung der Blutgruppe von Angehörigen für eine eventuell notwendige Vollblutspende

- Fotografische Aufnahmen des Gesichts frontal und beidseits lateral sowie fotografische Aufnahmen des Tumors in der Mundhöhle

Die Ergebnisse der Aufnahmeuntersuchung, der Labortests und der Röntgenuntersuchung wurden in Frage- und Aufnahmebögen dokumentiert und sowohl von den Röntgenbildern als auch von fotografischen Aufnahmen erfolgte eine Fotodokumentation.

Die Dokumentation erfolgte anhand des folgenden Fragebogens:

## Fragebogen praeoperativ

**Name:**

**Geb-Datum:**

**Wohnort:**

**Diagnose:**

**OP geplant am:**

**Datum:**

	keine Einschränkung	leichte Einschränkung	starke Einschränkung
--	------------------------	--------------------------	-------------------------

**Schmerzen:**

**Sprechen:**

**Essen:**

**Trinken:**

**Allgemeinbefinden:**

**Arbeitsfähigkeit:**

**Medikamentenbedarf:**

**PCM<sup>®</sup> :** \_\_\_\_\_

**IBUFLAM<sup>®</sup> :** \_\_\_\_\_

**DICLO<sup>®</sup> :** \_\_\_\_\_

**TRAMAL<sup>®</sup> :** \_\_\_\_\_

#### 4.2.5. Aufklärung und Operationsplanung

Die Aufklärung des Patienten, immer im Beisein von Familienangehörigen, beinhaltete Informationen über die Art der Erkrankung und über die Notwendigkeit des Eingriffs sowie sich daraus ergebende Konsequenzen hinsichtlich einer Einschränkung der Nahrungsaufnahme und Kommunikationsfähigkeit. Weitere Besprechungsschwerpunkte waren die Planung des Operationstermins, die ungefähre Dauer des stationären Aufenthaltes und die zu erwartenden Kosten für Operation, Anästhesie, Medikamente und stationäre Behandlung.

In den meisten Fällen erfolgte die Beantragung einer finanziellen Unterstützung bei verschiedenen Hilfsorganisationen, da eine Kostenübernahme durch die Patienten eher selten und dann meist nur partiell möglich war.

Eine medikamentöse Thromboseprophylaxe wurde nicht geplant, da bei allen Patienten postoperativ eine sofortige Mobilisierung erfolgte.

### **4.3. Operative Techniken**

#### 4.3.1. Marginale Operationsmethode

Im Mundvorhof wurde eine horizontale Inzision der Mukosa über die gesamte Länge des zu entfernenden tumorösen Unterkieferanteils vorgenommen. Nach Darstellung des Periosts und Inzision desselben erfolgte die Abhebung des Periosts bis zur Unterkante des Unterkiefers. Anschließend wurde der Tumor in toto aus dem Kiefer abgelöst. Tumoren medial des Alveolarkamms konnte man über diesen Zugang nicht versorgen, da eine Verlegung der Atemwege nicht mit Sicherheit auszuschließen war.

Nach Tumorentfernung erfolgten die Blutstillung im Tumorbett mittels bipolarer Kaustik und anschließend der Verschluss der enoralen Wunde mit einer allschichtigen, fortlaufenden Mukosanaht.

Zur Vermeidung von Nachblutungen wurde im Bereich der Tumorentfernung ein Druckverband aus sich überlappenden Pflasterstreifen angelegt und dieser wurde zum besseren Halt mit einem Verband aus elastischen Binden komplettiert.

#### 4.3.2. Radikale Operationsmethode

##### 4.3.2.1. Operationstechnik bei Ameloblastomen < 5 cm

In der vorliegenden Untersuchung wurde zwischen 3 Tumorgrößen unterschieden. Kleine Tumore sind nach dieser Differenzierung in ihrer Gesamtausdehnung kleiner als 5 cm. Sie bleiben bei Lokalisation in der Mandibula auf einen Unterkieferast beschränkt und zeigen keine Ausdehnung auf den aufsteigenden Anteil des Unterkieferastes. Auch weisen diese Tumoren eine geringe intraorale Ausdehnung auf, so dass es nicht zu einer signifikanten Verlegung des Zungenkörpers kommt und eine orotracheale Intubation in den meisten Fällen möglich ist.

Alle Operationen wurden in Rückenlage und bei rekliniertem Kopf vorgenommen. Die Entfernung des Tumors erfolgte bei oralem Zugang über einen adäquaten submandibulären Schnitt.

Zunächst wurde die Region für die vorgesehene submandibuläre Inzision mit einem Lokalanästhetikum (Lidocain 1 % mit Adrenalin- Zusatz 1: 100.000) infiltriert. Nach Prüfung der Anästhesie erfolgten Durchtrennung von Haut und Subkutis, Darstellung und Anzügeln der kranialen Anteile von Arteria und Vena submandibularis und Verlagerung nach kranial, um Verletzungen des Ramus marginalis mandibulae Nervi facialis zu vermeiden. Nach Ligatur von A. und V. submandibularis erfolgte die Freilegung des Unterkiefers mit Durchtrennung des Periosts. Nach Abheben des Periosts lässt sich der Tumor in seiner Ausdehnung nach kranial und lateral genau definieren. Über einen oralen Zugang erfolgte jetzt die Inzision der Mukosa im Bereich des Tumors, so dass damit ein korrespondierender Zugang zur lateralen Inzision entsteht. Die Freilegung der medialen Tumorseite erfolgte dann sukzessive und in engem Kontakt zum Knochen, sowohl über den oralen kranialen als auch über den kaudalen submandibulären Zugang. Dabei ist auf die Schonung der Gll. submandibularis und sublingualis und ihrer Ausführungsgänge zu achten.

Nach ausreichender Freilegung des Tumors wurde mit einer Knochenfräse unter Einhaltung eines Sicherheitsabstandes von 15-20 mm der tumortragende Unterkieferanteil reseziert. Die Blutstillung erfolgte mittels Ligatur und Bipolar-Kaustik. Der Zugang im Mundvorhof wurde zweischichtig verschlossen und der Verschluss der Mukosainzision erfolgte mit einer fortlaufenden Naht. Der

submandibuläre Zugang wurde nach Einlage einer subkutanen Redondrainage in derselben Technik verschlossen, und die Operationswunde mit einem Pflasterverband unter moderater Kompression abgedeckt.

#### 4.3.2.2. Operationstechnik bei Ameloblastomen > 5 cm

Größere Ameloblastome mit einer Ausdehnung von 5-10 cm und von mehr als 10 cm erfordern eine ausreichende Übersicht zur sicheren Resektion des gesamten Tumors und um Verletzungen des umgebenden Gewebes zu vermeiden.

Nach Etablierung des Monitorings, der venösen Zugänge und nach Einleitung der nasotrachealen Intubationsnarkose bzw. der Beatmung über eine temporäre Tracheotomie erfolgte die Operation nach einer Lokalanästhesie (Lidocain 1 % mit Adrenalin-Zusatz 1: 100.000) im Verlauf der geplanten Schnitfführung.

Diese Schnitfführung verläuft nach Durchtrennung der Unterlippe submandibulär, annähernd bogenförmig nach kaudodorsal und dann ascendierend vom Unterrand der Glandula parotis in Richtung Lobulus auris.

Die Kutis wurde mit dem Skalpell durchtrennt und der Schnitt frontal durch die gesamte Unterlippe und dann direkt bis auf das Periost geführt. Danach erfolgte die Freilegung des Kiefers und des Tumors mittels eines monopolaren Skalpells. Dabei wurde zunächst der laterale Teil des Tumors bis zur Unterkante der Mandibula dargestellt, und der Tumor anschließend von enoral umschnitten und ebenfalls nach kaudal mit dem monopolaren Skalpell freigelegt. Wenn auf Grund der Größe der Tumoren die Darstellung der A. und V. facialis nicht gelang und auch eine Schonung der Gll. submandibularis und sublingualis nicht möglich war, wurden diese en bloc mit dem Tumor reseziert.

Um die Präparation in dorsaler Richtung zu erleichtern, erfolgte frühzeitig die frontale Durchtrennung der Mandibula mit einer Knochenfräse unter Mitnahme eines medialen Sicherheitsabstands am Tumor von 10 mm, so dass der Unterkiefer luxiert und nach lateral verlagert werden konnte. Nach ausreichender Freilegung des Tumors in dorsaler Richtung erfolgte dann ebenfalls mit einem Sicherheitsabstand von 10 mm die Absetzung mit der Knochenfräse.

Während der Phase der Präparation und Absetzung des Tumors wurden die Gl. parotis und der N. facialis zum Schutz vor Verletzungen nach lateral verlagert. Dafür war es notwendig größere Gefäße, insbesondere die A. retromandibularis,

häufig mehrfach zu ligieren. Zusätzlich musste der Stamm des N. facialis in allen Fällen, in denen der Tumor bis in den Bereich des Kiefergelenks reichte, obligatorisch dargestellt und nach lateral verlagert werden. In Fällen, in denen sich eine Tumorausdehnung bis auf den Proc. coracoideus vorfand, musste aus operationstechnischen Gründen das Kiefergelenksköpfchen vorsichtig und schonend aus der Gelenkpfanne luxiert werden. Abschließend erfolgte die Einlage einer Redondrainage. Nach sorgfältiger Blutstillung erfolgte der zweischichtige Wundverschluss von enoral und submandibulär. Schließlich erfolgte die Anlage einer nasogastralen Ernährungssonde sowie die Anlage eines straffen Pflasterverbandes, der mittels eines zusätzlichen Verbandes aus elastischen Binden gesichert wurde.

#### 4.3.3. Anästhesieverfahren und Monitoring

##### 4.3.3.1. Tiefe Analgosedierung und Lokalanästhesie

Nach Legen eines großvolumigen peripher-venösen Zugangs erfolgte eine Antibiotika-Prophylaxe mit Clamoxyl® (Amoxicillin 1000 mg) sowie eine Entzündungs- und Ödemprophylaxe mit Solu-Decortin® (Prednisolon 250 mg).

Für die Lokalanästhesie erfolgten Injektionen mit 1 %igem Lidocain und einem Zusatz von Adrenalin in der Konzentration von 1: 100.000 sowohl als Leitungsanästhesie des N. mandibularis als auch für die lokale Infiltration.

Für die Analgosedierung wurden Midazolam (Dormicum®, 0,03 - 0,1 mg/kg KG i.v.

Boli von 1 – 2 mg) und Esketamin (Ketanest®, 0,3 - 0,5 mg/kg KG/h, Boli von 12,5 -- 25 mg i.v.) verwendet.

Während der Operation erfolgte ein intraoperatives Monitoring mit folgenden kontinuierlichen Messungen:

- Nicht-invasive Blutdruckmessung
- Periphere O<sub>2</sub> – Sättigung
- Ableitung eines 3-Kanal – EKG`s

#### 4.3.3.2. Intubationsnarkose und Tracheotomie

Nach Legen eines großvolumigen peripher-venösen Zugangs erfolgte zum Zeitpunkt der Narkoseeinleitung eine Antibiotika-Prophylaxe mit Clamoxyl® (Amoxicillin 1000mg) sowie eine Entzündungs- und Ödem-Prophylaxe mit Solu-Decortin® (Prednisolon 250 mg).

Intraoperativ erfolgte ein Monitoring mit folgenden kontinuierlichen Messungen:

- Periphere Blutdruckmessung
- Periphere O<sub>2</sub> – Sättigung
- Messung des endexpiratorischen CO<sub>2</sub>
- Ableitung eines 3-Kanal – EKG`s

Alle Operationen mit Erweiterungen hinsichtlich Resektion einer Sicherheitszone von minimal 10 mm wurden in Allgemeinanästhesie und Intubation durchgeführt.

Die Intubation bei kleineren Tumoren erfolgte orotracheal.

Bei größeren Tumoren musste in allen Fällen eine extraorale Beatmung über eine nasotracheale Intubation vorgenommen werden, um die orale Tumorentfernung ungestört durchführen zu können.

Für die Leitungs- und Lokalanästhesie erfolgten Injektionen mit 10ml 1 %igem Lidocain und einem Zusatz von Adrenalin in der Konzentration von 1: 100.000 sowohl für die Leitungsanästhesie des N. mandibularis als auch zur lokalen Infiltration.

Für die Analgosedierung wurde eine Kombination von Midazolam (Dormicum®, 0,03 - 0,1 mg/kg KG i.v. Boli von 1 – 2 mg) und Esketamin (Ketanest®, 0,3 - 0,5 mg/kg KG/h, Boli von 12,5 -- 25 mg i.v.) eingesetzt.

Die Durchführung der Tracheotomie begann mit einer querverlaufenden Hautinzision und Spaltung der Subkutis. Anschließend wurden Platysma und mediane Faszie durchtrennt, der Schilddrüsen-Isthmus dargestellt, durchtrennt und die Ränder legiert. Anschließend wurde die Vorderwand der Trachea freigelegt. Nach querer Inzision zwischen zweiter und dritter Trachealspange wurde ein, der Größe der Trachea angemessener blockbarer Trachealtubus eingeführt und mit kutanen Nähten fixiert.

Nach Entfernung des Tumors erfolgte die orotracheale Umintubation und die Inzisionen von Trachea, Platysma und Kutis wurden mit Einzelknopfnähten verschlossen. Anschließend konnte die Narkoseausleitung unter Beatmung über den orotrachealen Tubus vorgenommen werden.

#### 4.3.4. Histologische Untersuchungen

Zur histologischen Befundung wurden die in Formalin fixierten Resektate an folgende Zentren eingeschickt:

- Centre Pasteur Du Cameroun, Service d'Anatomie et Cytologie pathologiques, Yaounde
- Institut für Pathologie – Histologie, Prim. Univ.-Prof. Dr. F. Offner, Landeskrankenhaus Feldkirch, Feldkirch, Österreich.

### 4.4. Nachbehandlung

#### 4.4.1. Stationäre Nachsorge

Neben der ärztlichen und pflegerischen Betreuung bei Akutsituationen, gehörten zur obligatorischen Nachsorge der Patienten die tägliche Visite und der Verbandwechsel mit Inspektion der äußeren und der enoralen Operationswunde. Für die postoperative adjuvante medikamentöse Prophylaxe und Therapie wurden körpergewichtsadaptiert die nachfolgenden Pharmaka eingesetzt:

#### ***Analgetika:***

In Abhängigkeit der Schmerzintensität wurden unterschiedliche Analgetika verabreicht:

- Ibuflam® (Ibuprofen) (400mg): 3 – 4 x 1 Tablette pro Tag bzw.
- Paracetamol 500 Hexal® (500mg): 3 – 4 x 1 Tablette pro Tag bzw.
- Tramal® (100mg): 2 – 3 x 1 Injektion i.m.

Mit dieser Schmerzbehandlung konnte postoperativ in allen Fällen eine adäquate Analgesie erzielt werden.

### **Antibiotika:**

Zur Infektionsprophylaxe erhielten die Patienten pro Tag 3 x 1 Tablette Clamoxyl® (Amoxicillin 1000mg) für insgesamt 10 Tage.

Eine Antibiotikatherapie für 8 Tage erfolgte bei Auftreten von Wundinfektionen oder Fisteln nachfolgendem Schema:

- Clont® (Metronidazol 500mg): 3 x 1 Tablette pro Tag in Kombination mit Rocephin® (Ceftriaxon 1g): 2 x 1 i.v. Injektion pro Tag für 4 Tage.

Danach wurde die Dosierung für 4 weitere Tage auf 1 x 1g Ceftriaxon pro Tag reduziert.

Alle Patienten mit nasogastraler Ernährungssonde, d.h. nach allen radikaleren Eingriffen, wurden angehalten, die Ernährung, einschließlich des Trinkens, für eine Woche ausschließlich über die Sonde durchzuführen.

Bei komplikationsloser Wundheilung erfolgte die Entlassung der Patienten aus der stationären Krankenhausbehandlung in der Regel 10 Tage nach der Operation und nach Entfernung der Hautfäden.

Am Tag der Entlassung wurden in einem abschließenden Aufklärungsgespräch die weiteren Abläufe der Nachbeobachtung besprochen und eine abschließende Befund- und Fotodokumentation vorgenommen.

Eine Epikrise mit Angaben zur Diagnostik, Therapie, postoperativem Verlauf und weiteren Empfehlungen für die Nachbeobachtung wurde in einem persönlichen „Carnet“ des Patienten dokumentiert. Bei einem „Carnet“ handelt es sich um regionalspezifische Krankenunterlagen in Form eines „Krankentagebuches“, in dem alle relevanten Abläufe der Krankengeschichten des Patienten handschriftlich und chronologisch dokumentiert werden.

#### 4.4.2. Poststationäre Nachsorge

Die Patienten wurden vor der stationären Entlassung dahingehend aufgeklärt, dass sie sich zur postoperativen Tumorüberwachung in den ersten 2 Jahren 2mal jährlich und in den weiteren 3 Jahren 1mal jährlich zu einer postoperativen ambulanten Nachsorge im Krankenhaus einfinden sollten und dass dieser

Nachsorge für die Prognose eine außerordentliche Bedeutung zukommt. Dafür wurde im Rahmen des Entlassungsgespräches der erste Nachsorgetermin vereinbart und im „Carnet“ dokumentiert.

Die Nachsorgeuntersuchung beinhaltete ein ausführliches Patientengespräch unter besonderer Berücksichtigung der aktuellen Beschwerden, Schmerzen, Nahrungsaufnahme, Kommunikations- und Arbeitsfähigkeit. Die Ergebnisse dieses Gespräches wurden in der Ambulanzakte des Patienten dokumentiert. Es folgte eine körperliche Untersuchung, die Erhebung eines kompletten HNO-Status, Fotodokumentation und radiographischer Aufnahmen des Schädels in zwei Ebenen mit geöffnetem Mund. Die radiologischen Bilder wurden fotografisch dokumentiert.

Wenn sich Hinweise auf ein Rezidiv ergaben, erfolgte eine Empfehlung und evtl. Planung über das weitere therapeutische Vorgehen. Bei unauffälligem Befund wurde ein erneuter Termin für eine Nachsorgeuntersuchung in 6 Monaten vereinbart.

Wenn der Patient nach über einem Jahr kein Rezidiv entwickelt hat, erfolgte eine Aufklärung über Möglichkeiten für eine Rekonstruktion der Kontinuität des Unterkiefers.

Zur Auswertung des postoperativen Verlaufs der ersten eineinhalb Jahre nach Operation der Ameloblastome wurden anlässlich der Nachsorgeuntersuchungen nach 6 Monaten, einem Jahr und nach 18 Monaten der folgende Fragebogen ausgefüllt:



#### **4.5. Statistische Methoden**

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit Hilfe des Programmes SPSS (IBM® SPSS® Statistics) Version 23 erstellt.

Deskriptive Parameter wurden hinsichtlich Häufigkeitsverteilung, Mittelwert, Minimalwert und Maximalwert untersucht und beschrieben. Für das Auftreten von Rezidiven wurde eine Ereigniszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Zum Vergleich zweier Kaplan-Meier-Kurven wurde ein Log-Rank-Test ausgeführt.

Für alle Fragestellungen wurde ein Signifikanzniveau von 5 % ( $p < 0,05$ ) festgelegt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 2010 bis 2016 wurden 29 Patienten untersucht und operiert, wobei der Anteil der weiblichen Patienten 16 (55,2 %) und die Zahl der männlichen Patienten 13 (44,8 %) betrug.

Zum Zeitpunkt der Operation betrug die Spannweite des Alters 18-60 Jahre, das durchschnittliche Alter bei der Operation lag bei 29,3 Jahren.

Die Altersverteilung ist in der folgenden Abbildung in Form eines Boxplots dargestellt.

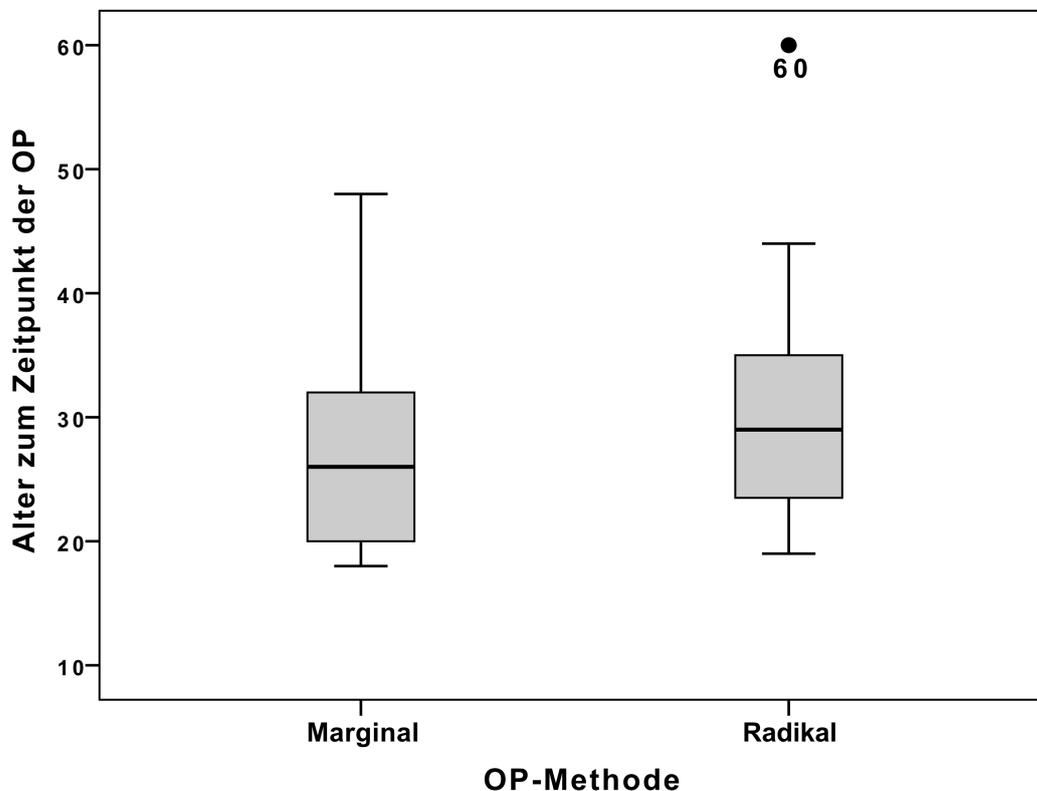


Abbildung 11: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation

### 5.2. Symptomatik

Alle Patienten suchten auf Grund von Beschwerden einen Arzt auf, dazu zählten Symptome wie Schwellung, Schmerzen und Parästhesien, vor allem im Bereich der Unterlippe. In den meisten Fällen kam es zu Problemen bei der

Nahrungsaufnahme und beim Sprechen, was durch den Verlust von Zähnen und durch die Verlegung der Zunge bedingt war. Mit zunehmender Tumorgröße stieg auch die Anzahl der Symptome, was in folgender Tabelle deutlich wird.

Tabelle 1: Symptome in Abhängigkeit zur Tumorgröße

	<b>Tumorgröße &lt; 5 cm (n=4)</b>	<b>Tumorgröße 5-10 cm (n=13)</b>	<b>Tumorgröße &gt;10 cm (n=12)</b>
<b>Schwellung</b>	4 (100 %)	13 (100 %)	12 (100 %)
<b>Schmerzen</b>	0	4 (30,8 %)	12 (100 %)
<b>Sensibilitäts- störung</b>	0	3 (23,1 %)	12 (100 %)
<b>Zahnverlust</b>	0	2 (15,4 %)	12 (100 %)
<b>Verlagerung der Zunge</b>	0	2 (15,4 %)	12 (100 %)

### 5.3. Tumorlokalisierung und Größe

Bei allen Patienten war der Tumor im Unterkiefer lokalisiert. In drei Fällen (10,3 %) befand sich der Tumor im Frontzahnbereich, in jeweils fünf Fällen (17,2 %) hatte der Tumor seinen Ursprung im Prämolarebereich, bzw. im Molarebereich. Bei den übrigen 16 Patienten (55,2 %) konnte aufgrund der Größe des Tumors kein Ursprungsort mehr bestimmt werden.

Die resezierten Ameloblastome wurden bei allen Patienten postoperativ von Hand vermessen.

Bei der Auswertung der Größe zeigte sich, dass nur vier Tumore in die kleinste Kategorie von unter 5 cm fielen, 13 Tumore hingegen maßen 5-10 cm in ihrer maximalen Ausdehnung und 12 Ameloblastome waren größer als 10 cm.

Tabelle 2: Verteilung der Tumorgröße

<b>Tumorgröße &lt; 5 cm</b>	<b>Tumorgröße 5-10 cm</b>	<b>Tumorgröße &gt;10 cm</b>
4 (13,8 %)	13 (44,8 %)	12 (41,4 %)

In der Gruppe der marginal operierten Patienten hatten drei (23,1 %) Ameloblastome eine maximale Ausdehnung von fünf cm, acht (61,5 %) Ameloblastome hatten eine Größe von 5-10 cm und zwei (15,4 %) Ameloblastome waren größer als 10 cm. Bei den radikal operierten Patienten fand sich nur ein (6,3 %) Ameloblastom unter fünf cm, fünf (31,3 %) Ameloblastome hatten eine Ausdehnung von 5-10 cm. Einer Größe von über 10 cm wurden hier zehn (62,5 %) Befunde zugeordnet.

In Abb. 12 wird die Verteilung der Tumorgröße hinsichtlich der zwei Gruppen veranschaulicht.

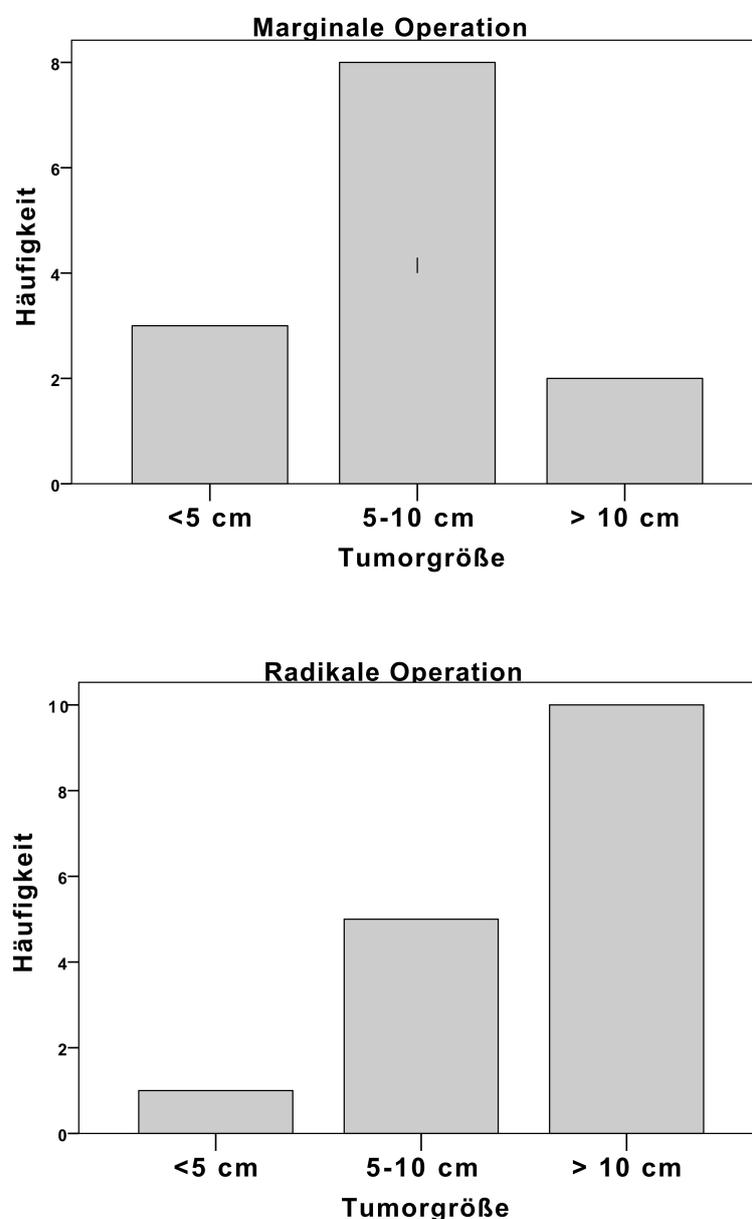


Abbildung 12: Die Verteilung der Tumorgröße

## 5.4. Histologie

Bei 65,5 % (n=19) der Patienten handelte es sich um ein konventionelles Ameloblastom und in 34,5 % (n=10) der Fälle wurde ein unicystischer Subtyp diagnostiziert. In der Gruppe der marginal operierten Patienten waren 61,5 % (n=8) der Tumore konventionelle Ameloblastome und in 38,5 % (n=5) der Fälle handelte es sich um ein unicystisches Ameloblastom. In der Vergleichsgruppe der radikal operierten Patienten fand sich in 68,8 % (n=11) der konventionelle Subtyp und in 31,3 % (n=5) die unicystische Variante.

Die folgende Abbildung veranschaulicht die Aufteilung nach histologischen Gesichtspunkten und der Operationsmethoden.

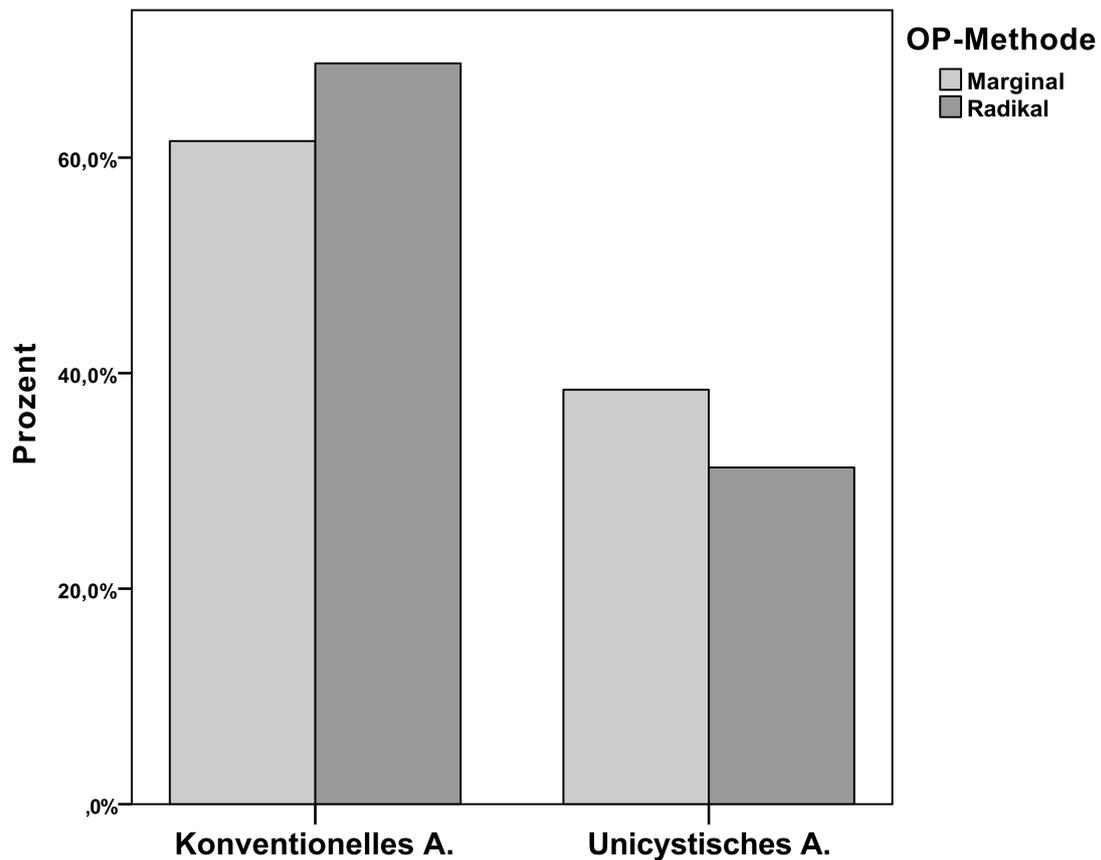


Abbildung 13: Darstellung der histologischen Subtypen aufgeteilt nach der Operationsmethode

## 5.5. Operationstechniken

In den ersten Jahren (2010-2011) dieser Studie wurde bei 13 (44,8 %) Patienten unabhängig von Alter, Geschlecht oder Tumorgröße eine marginale Unterkieferteilresektion durchgeführt. Von 2012 bis 2016 wurden 16 (55,2 %) Patienten der radikalen Operationsmethode unterzogen.

Alle entfernten Tumore wurden nach der Operation zur histologischen Untersuchung verschickt.

## 5.6. Postoperative Komplikationen

Alle operierten Patienten (100 %) erlitten eine oder mehrere Komplikationen im postoperativen Verlauf. Insgesamt wurden 120 aufgetretene Komplikationen dokumentiert, wobei die Schluck- und Sprechstörungen den höchsten Stellenwert einnahmen, gefolgt von Wundinfektionen. Die dritthäufigste Komplikation war die Nachblutung, an vierter Stelle kam die Fistelbildung. Nur vereinzelt wurde eine Insuffizienz der Hautnaht beobachtet.

Folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit der aufgetretenen Komplikationen, wobei eine Mehrfachnennung möglich ist.

Tabelle 3: Komplikationen 4-8 Monate postoperativ

<b>4-8 Monate postoperativ</b>	<b>Marginale OP</b>	<b>Radikale OP</b>	<b>gesamt</b>
<b>Schluck- und Sprechstörung</b>	9 (69,2 %)	16 (100 %)	25 (86,2 %)
<b>Wundheilungsstörung</b>	7 (53,8 %)	12 (75,0 %)	19 (65,5 %)
<b>Fistelbildung</b>	3 (23,1 %)	9 (56,3 %)	12 (41,4 %)
<b>Nachblutung</b>	6 (46,2 %)	10 (62,5 %)	16 (55,2 %)
<b>Nahtinsuffizienz</b>	2 (15,4 %)	3 (18,8 %)	5 (17,2 %)

Tabelle 4: Komplikationen 10-12 Monate postoperativ

<b>10-14 Monate postoperativ</b>	<b>Marginale OP</b>	<b>Radikale OP</b>	<b>gesamt</b>
<b>Schluck- und Sprechstörung</b>	0	8 (50 %)	8 (29,6 %)
<b>Wundheilungsstörung</b>	3 (27,3 %)	4 (25 %)	7 (25,9 %)
<b>Fistelbildung</b>	0	0	0
<b>Nahtinsuffizienz</b>	0	0	0
<b>Nachblutung</b>	0	0	0

Tabelle 5: Komplikationen 16-20 Monate postoperativ

<b>16-20 Monate postoperativ</b>	<b>Marginale OP</b>	<b>Radikale OP</b>	<b>gesamt</b>
<b>Schluck- und Sprechstörung</b>	0	1 (6,3 %)	1 (3,7 %)
<b>Wundheilungsstörung</b>	0	0	0
<b>Fistelbildung</b>	0	0	0
<b>Nahtinsuffizienz</b>	0	0	0
<b>Nachblutung</b>	0	0	0

### **5.7. Nachuntersuchungen**

Das Nachsorgeintervall betrug 20 Monate. Zur Erfassung der Nachsorge wurden die Patienten zu drei verschiedenen Zeitpunkten untersucht und befragt, standardisierte Fragebögen wurden zu allen drei Zeitpunkten ausgefüllt. Die erste Nachsorge fand 4-8 Monate nach der Operation statt, die zweite Nachsorge wurde nach 10-14 Monaten durchgeführt und die letzte Nachsorgeuntersuchung und Befragung fand 16-20 Monate postoperativ statt.

Zwei Patienten (6,9 %) nahmen an nur einer Nachsorgeuntersuchung teil. 27 (93,1 %) Patienten konnten an allen drei Nachsorgeuntersuchungen teilnehmen.

Die am häufigsten durchgeführte Nachsorgeuntersuchung war die inspektorische und palpatorische Untersuchung des Mundraumes und des Kiefers. Zusätzlich wurden bei auffälligen Untersuchungsergebnissen Röntgenaufnahmen angefertigt, hierbei wurde der Schädel in zwei Ebenen geröntgt.

### **5.8. Patientenzufriedenheit und Lebensqualität**

In diesem Zusammenhang wurden sechs verschiedene Parameter zu 4 verschiedenen Zeitpunkten abgefragt. Der erste Fragebogen wurde präoperativ ausgefüllt, die übrigen drei Fragebögen zu den drei festgelegten postoperativen Nachsorgeterminen.

Folgende Parameter wurden erfasst: Schmerzen, Probleme beim Sprechen, Essen und Trinken, das Allgemeinbefinden und die Arbeitsfähigkeit. Ein weiterer Punkt war die Medikamenteneinnahme, hier speziell der Bedarf an Schmerzmitteln (NSARs, NSAIDs).

Unmittelbar präoperativ hatten 55 % (n=16) der Patienten leichte Schmerzen, 41 % (n=12) gaben starke Schmerzen an. Nur ein Patient (3,4 %) gab an, nicht unter Schmerzen zu leiden.

Zum Zeitpunkt der ersten postoperativen Nachsorge wurde eine starke Abnahme der Schmerzen in beiden Gruppen beobachtet. Bis auf eine einzige Ausnahme gaben die Patienten der radikalen OP-Methode an, zu keinem Zeitpunkt der Nachsorge unter Schmerzen gelitten zu haben. Die marginal operierten Patienten gaben auch postoperativ noch Schmerzen an, 38 % (n= 5) hatten 4-8 Monate postoperativ noch Schmerzen, 53 % (n=7) gaben 10-14 Monate nach der Operation noch Schmerzen an und 23,1 % (n=3) beschrieben noch 16-20 Monate nach der Operation Schmerzen.

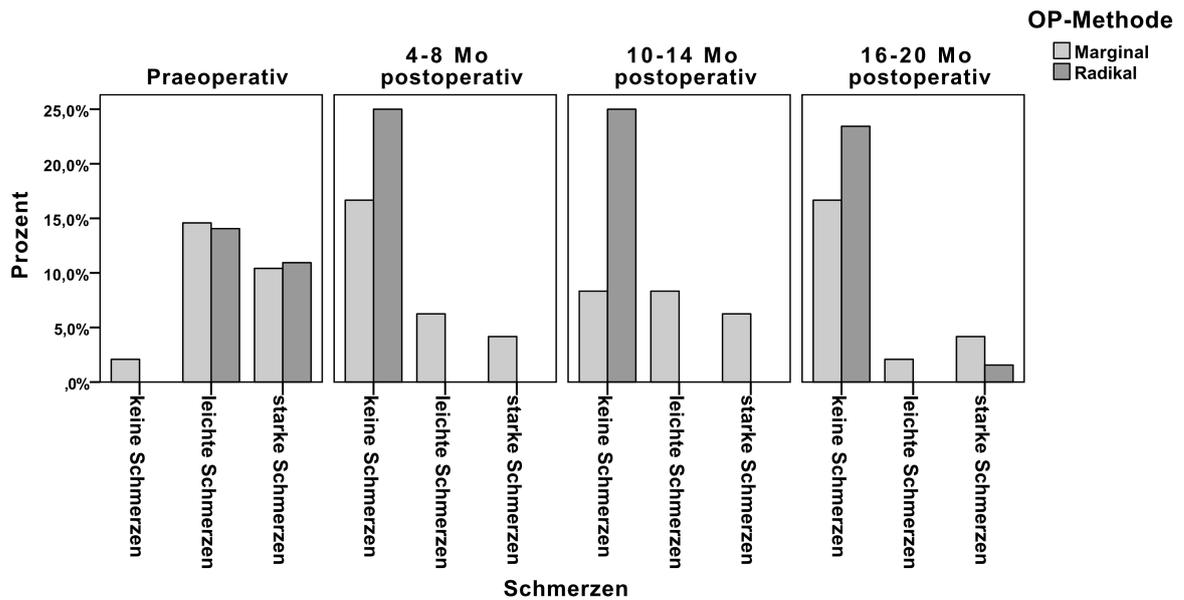


Abbildung 14: Darstellung der Schmerzen im zeitlichen Verlauf

93,1 % (n=27) der Patienten gaben präoperativ an, unter leichten bis starken Einschränkungen beim Sprechen zu leiden.

Postoperativ zeigte sich, dass in der Gruppe der radikal operierten Patienten die Mehrzahl keine Einschränkungen beim Sprechen mehr angab.

75 % (n=12) dieser Patienten hatten im ersten Beobachtungszeitraum schon keine Probleme beim Sprechen mehr, 93 % (n=15) beschrieben, dass sie zum Zeitpunkt der zweiten postoperativen Nachsorge keine Einschränkungen beim Sprechen verspürten und alle Patienten (n=16) in dieser Gruppe konnten nach 16-20 Monaten problemlos sprechen.

In der Vergleichsgruppe der marginal operierten Patienten traten postoperativ mehr Probleme beim Sprechen auf. Hier hatten weiterhin 46 % (n=6) leichte bis starke Einschränkungen 4-8 Monate postoperativ. 52 % (n=7) gaben an, auch in der folgenden Nachuntersuchung noch unter Einschränkungen zu leiden. 30,8 % (n=4) hatten auch 16-20 Monate nach der Operation noch Probleme beim Sprechen.

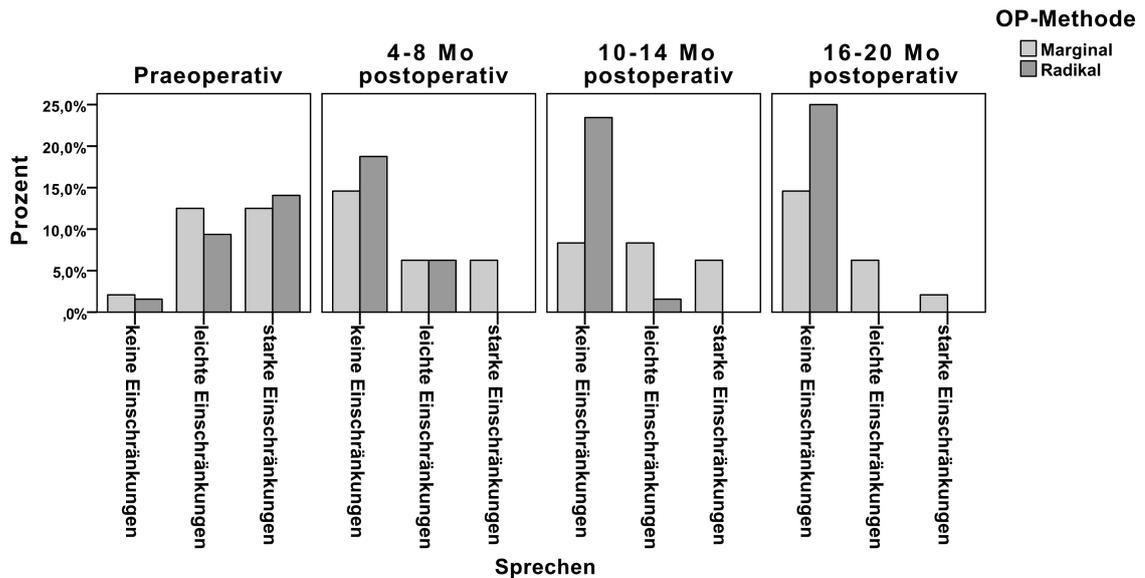


Abbildung 15: Darstellung der Einschränkungen beim Sprechen im zeitlichen Verlauf

Alle Patienten (100 %) gaben bei der präoperativen Befragung an, dass sie unter Einschränkungen bei der Nahrungsaufnahme litten. 37,9 % (n=11) der Patienten litten unter leichten Einschränkungen, 62,1 % (n=18) hingegen gaben an, dass sie unter starken Einschränkungen zu leiden hatten.

4-8 Monate postoperativ gaben unabhängig von der Operationsmethode 58,6 % (n=17) der Patienten an, keine Probleme mehr bei der Nahrungsaufnahme zu haben. Die übrigen 41,4 % (n=12) litten noch unter leichten Einschränkungen.

Zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge hatte nur noch ein Patient (3,4 %) starke Probleme beim Essen und sechs Patienten (20,7 %) litten unter leichten Einschränkungen bezüglich der Nahrungsaufnahme. Alle übrigen Patienten (69 %, n=20) hatten keine Probleme mehr beim Essen.

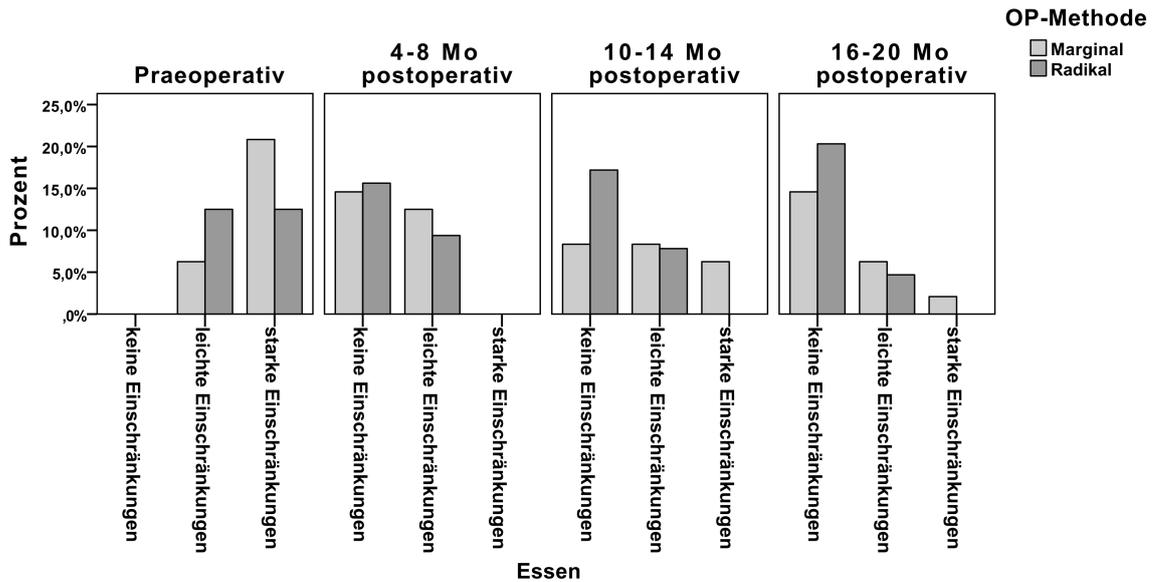


Abbildung 16: Darstellung der Einschränkungen bei der Nahrungsaufnahme im zeitlichen Verlauf

Ähnlich wie beim Essen verhält es sich beim Trinken, 93 % (n=27) der Patienten hatten präoperativ Einschränkungen angegeben. Postoperativ ließ sich ein schneller Rückgang der Probleme beobachten, so dass 16-20 Monate nach der Operation nur noch drei Patienten (11,1 %) unter leichten Einschränkungen beim Trinken litten und nur ein Patient (3,7 %) berichtete von starken Einschränkungen.

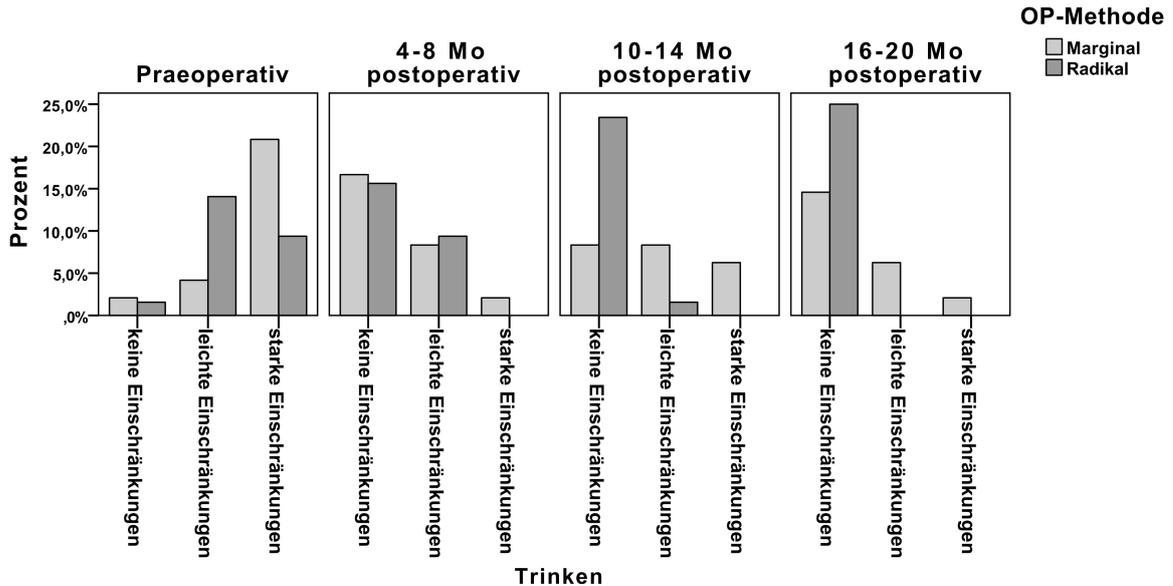


Abbildung 17: Darstellung der Einschränkungen beim Trinken im zeitlichen Verlauf

Hinsichtlich des Allgemeinbefindens gab nur ein Patient (3,4 %) bei der präoperativen Befragung an, nicht unter einer Einschränkung seines Allgemeinbefindens zu leiden. Alle anderen Patienten litten entweder unter einer leichten Einschränkung des Allgemeinbefindens (44,8 %, n=13) oder sogar unter starken Einschränkungen (51,7 %, n=15).

Postoperativ fiel auf, dass die Anzahl der Patienten, die keine Einschränkungen des Allgemeinbefindens mehr angaben, deutlich überwog. 4-8 Monate nach der Operation gaben 69 % (n=20) an, keine Einschränkungen zu erleiden, 10-14 Monate postoperativ hatten 65 % (n=19) keine Einschränkungen des Allgemeinbefindens mehr und im letzten Nachsorgezeitraum hatten 75,9 % (n=22) aller Patienten keine Probleme mehr hinsichtlich ihres Allgemeinbefindens.

Nur in der Gruppe der marginal operierten Patienten gaben noch 16-20 Monate nach der Operation fünf Patienten an, unter leichten bis starken Einschränkungen des Allgemeinbefindens zu leiden

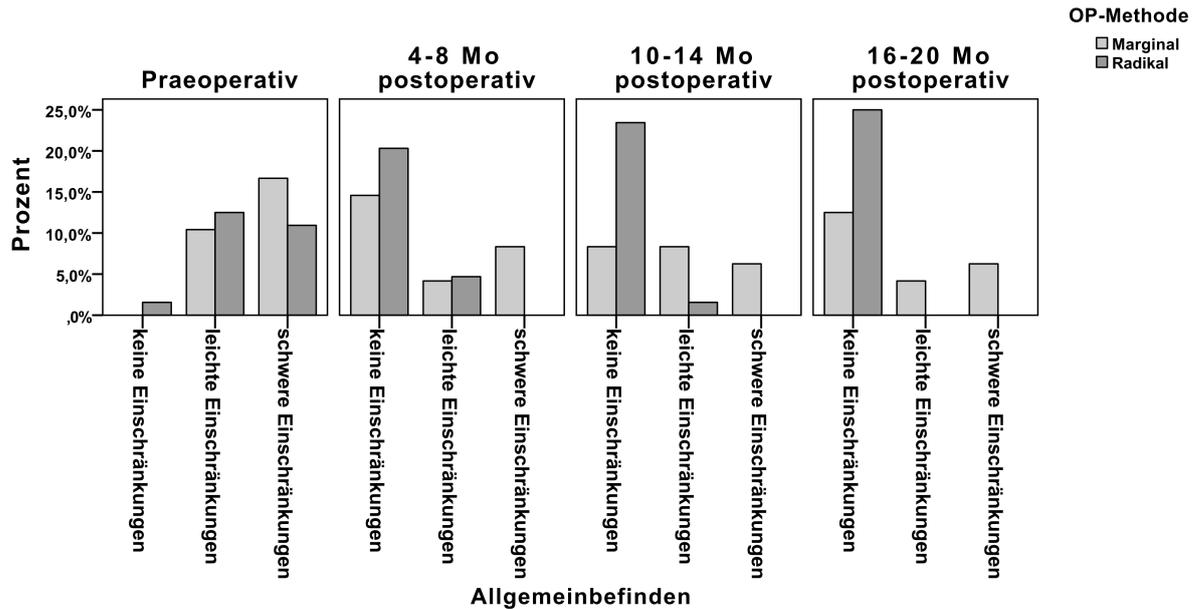


Abbildung 18: Darstellung des Allgemeinbefindens im zeitlichen Verlauf

Bei der Befragung nach der Arbeitsfähigkeit fiel auf, dass 48 % der Patienten (n=14) leichte Einschränkungen in ihrer Arbeitsfähigkeit angaben und 44,8 % (n=13) starke Einschränkungen beschrieben. Nur zwei Patienten (6,9 %) sagten aus, dass sie unter keinerlei Einschränkungen hinsichtlich ihrer Arbeitsfähigkeit litten.

Nach 4-8 Monaten gaben 72 % (n=21) an, keine Einschränkungen bei der Arbeitsfähigkeit mehr zu haben. 17,2 % (n=5) litten zu diesem Zeitpunkt weiterhin unter einer starken Einschränkung ihrer Arbeitsfähigkeit. Nach 16-20 Monaten sagten 75,9 % (n=22), dass ihre Arbeitsfähigkeit wiederhergestellt sei.

Nur aus der Gruppe der marginal operierten Patienten litten noch fünf (38,5 %) Patienten unter leichten bis starken Einschränkungen ihrer Arbeitsfähigkeit

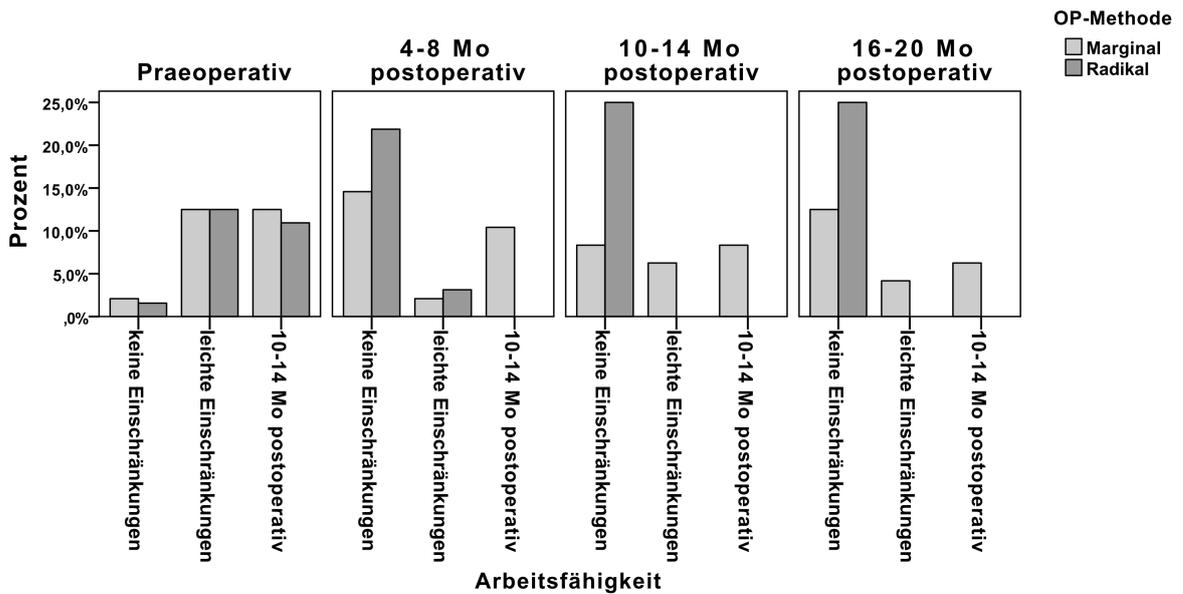


Abbildung 19: Darstellung der Arbeitsfähigkeit im zeitlichen Verlauf

Vor der Operation nahm die überwiegende Zahl der Patienten (58,6 %, n=17) gelegentlich Schmerzmittel ein, nur 17,2 % (n=5) nahmen gar keine Schmerzmittel ein und 24,1 % (n=7) gaben an, regelmäßig Analgetika einzunehmen.

Postoperativ benötigten nur noch wenige Patienten Schmerzmittel. 79,3 % (n=23) nahmen schon zum Zeitpunkt der ersten Nachbegutachtung keine Medikamente mehr ein und insgesamt nahmen 72 % (n=21) der Patienten 10-14 Monate nach der Operation keine Schmerzmittel mehr. 16-20 Monate nach der Operation kamen insgesamt 82,8 % (n=24) gänzlich ohne Schmerzmittel aus.

Nur Patienten, die marginal operiert worden waren, gaben bei der zweiten und bei der dritten Nachsorge noch an, dass sie regelmäßig Schmerzmittel bräuchten.

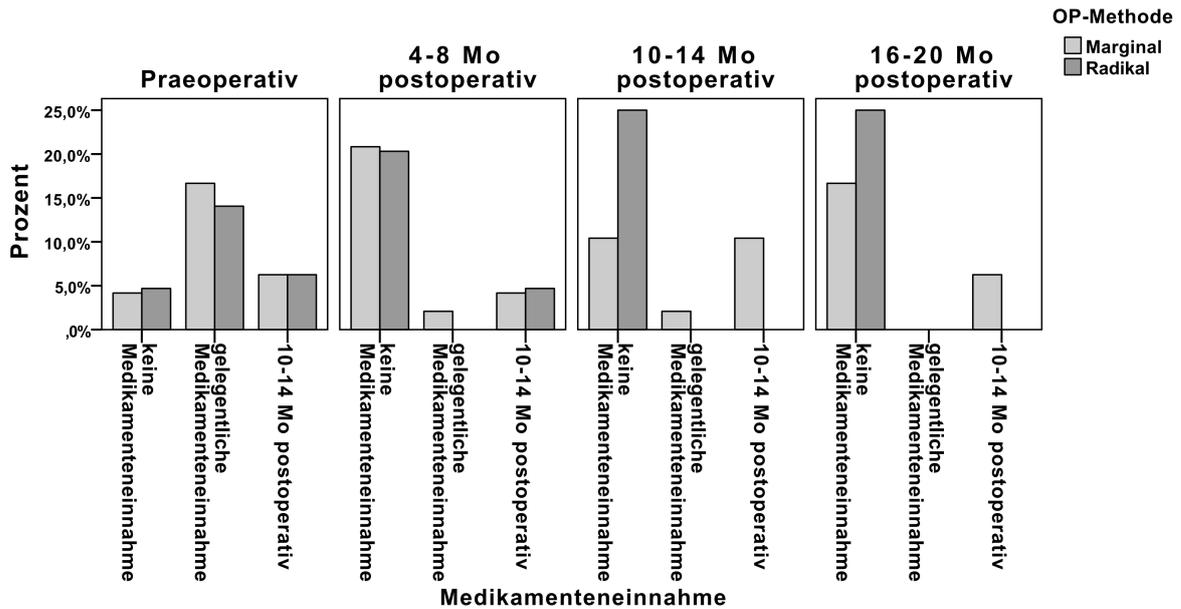


Abbildung 20: Darstellung des Schmerzmittelbedarfs im zeitlichen Verlauf

### 5.9. Rezidivhäufigkeit

Für die Auswertung des Rezidivverhaltens von Ameloblastomen wurden alle Patienten mit einem Nachuntersuchungszeitraum von mindestens 20 Monaten mit einbezogen. Insgesamt ergibt sich mit 12 Rezidiven bei 29 Patienten eine Rezidivquote von 44,8 %. Dabei entstanden acht (61,5 %) Rezidive in der Gruppe der marginal operierten Patienten und nur vier (25 %) Rezidive entstanden im Beobachtungszeitraum nach radikaler Operation.

Die durchschnittliche Zeit zwischen der Operation des Primärbefundes und dem Auftreten eines Rezidives betrug in der Gruppe der marginal operierten Patienten 9,7 Monate, in der Gruppe der radikal operierten 14,7 Monate. Insgesamt betrachtet lag die durchschnittliche Zeit von der Operation bis zum Auftreten eines Rezidives bei 12,2 Monaten.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Zeiträume zwischen der Operation und dem Auftreten von Rezidiven.

Tabelle 6: Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidives

<b>Marginale OP</b>	<b>Monate</b>
Zeitraum zwischen OP und Auftreten eines Rezidives (Mittelwert)	9,7
Minimum	5,7
Maximum	15,8

<b>Radikale OP</b>	<b>Monate</b>
Zeitraum zwischen OP und Auftreten eines Rezidives (Mittelwert)	14,7
Minimum	6,8
Maximum	18,0

Drei (37,5 %) Rezidive der marginal operierten Patienten traten innerhalb des 1. Nachsorgezeitraumes auf, weitere drei (37,5 %) Rezidive innerhalb des zweiten Nachsorgezeitraumes und zwei (25 %) Rezidive im letzten Intervall der Nachsorge.

In der Vergleichsgruppe traten alle vier (100 %) Rezidive im Zeitraum der dritten und letzten Nachsorge auf.

Wenn man die TumorgroÙe im Zusammenhang mit dem Auftreten von Rezidiven betrachtet, so stellt sich heraus, dass die kleinen Ameloblastome von unter 5 cm keine Rezidive entwickelt haben. Die Riesenameloblastome dagegen zeigten eine Rezidivrate von 41,6 % bzw. von 58,3 %. Eine Übersicht darüber gibt die folgende Tabelle.

Tabelle 7: Rezidivraten abhängig von der Größe des Primärtumors

<b>TumorgroÙe</b>	<b>Rezidivhäufigkeit</b>
< 5 cm (n=4)	0 (0 %)
5-10 cm (n=13)	5 (41,6 %)
> 10 cm (n=12)	7 (58,3 %)

Hinsichtlich der histologischen Subtypen des Ameloblastoms konnten wir feststellen, dass das konventionelle Ameloblastom mit 83 % (n=10) am häufigsten rezidierte, wohingegen der unicystische Subtyp in nur zwei Fällen (16,7 %) ein Rezidiv entwickelte. Die Tabelle 9 gibt eine Übersicht über das Auftreten von Rezidiven im Zusammenhang mit den histologischen Subtypen.

Tabelle 8: Rezidive in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp des Primärtumors

<b>Rezidive</b>	<b>Marginale OP</b>	<b>Radikale OP</b>	<b>gesamt</b>
Konventionelles A.	6 (75 %)	4 (100 %)	10 (52,6 %)
Unicystisches A.	2 (25 %)	0	2 (20 %)

Bezüglich der Rezidivrate im Zusammenhang mit der jeweils angewandten Operationsmethoden und dem histologischen Subtyp der Ameloblastome konnte man deutlich erkennen, dass das konventionelle Ameloblastom, wenn es marginal operiert wurde, am häufigsten rezidierte. 7 von 10 Ameloblastomen des konventionellen Typs rezidierten, wenn sie marginal operiert worden sind. Dagegen konnten im Nachsorgezeitraum nur drei Rezidive (30 %) des gleichen Subtyps beobachtet werden, wenn sie radikal operiert wurden.

In der Gruppe der unicystischen Ameloblastomen konnte jeweils nur ein Rezidiv diagnostiziert werden, unabhängig von der Operationsmethode.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über das Vorkommen von Rezidiven in Abhängigkeit von der Operationsmethode und der histologischen Differenzierung.

Tabelle 9: Die Rezidivrate in Abhängigkeit von der Operationsmethode und dem histologischen Subtyp des Primärtumors

<b>OP-Methode und histologischer Subtyp</b>	<b>Rezidivrate</b>
Konventionelles Ameloblastom Radikale OP (n=10)	3 (30 %)
Konventionelles Ameloblastom Marginale OP (n=9)	7 (77,8 %)
Unicystisches Ameloblastom Radikale OP (n=4)	1 (25 %)
Unicystisches Ameloblastom Marginale OP (n=6)	1 (16,7 %)

Zwei von 12 (16,7 %) Rezidiven zeigten klinische Symptome in Form von Schmerzen oder Schwellung. Alle aufgetreten Rezidive ließen sich radiologisch nachweisen.

In Bezug auf die Tumorgröße zeigte sich, dass es bei keinem Tumor von unter fünf cm zu einem Rezidiv kam. Bei den Tumoren, die 5-10 cm groß waren, wurden fünf (41,6 %) Rezidive gezählt und bei den Ameloblastomen von über 10 cm wurden sieben (58,3 %) Rezidivereignisse gezählt.

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit einem Rezidiv lag bei 29 Jahren, was fast exakt dem Durchschnittsalter des Gesamtkollektives entsprach.

Im Gegensatz zur Gesamtverteilung von männlichen und weiblichen Patienten zeigte sich beim Auftreten von Rezidiven, dass 58,3 % (n=7) der Patienten männlich waren und 41,7 % (n=5) weiblich.

## 5.10. Ereigniszeitanalyse nach Kaplan-Meier

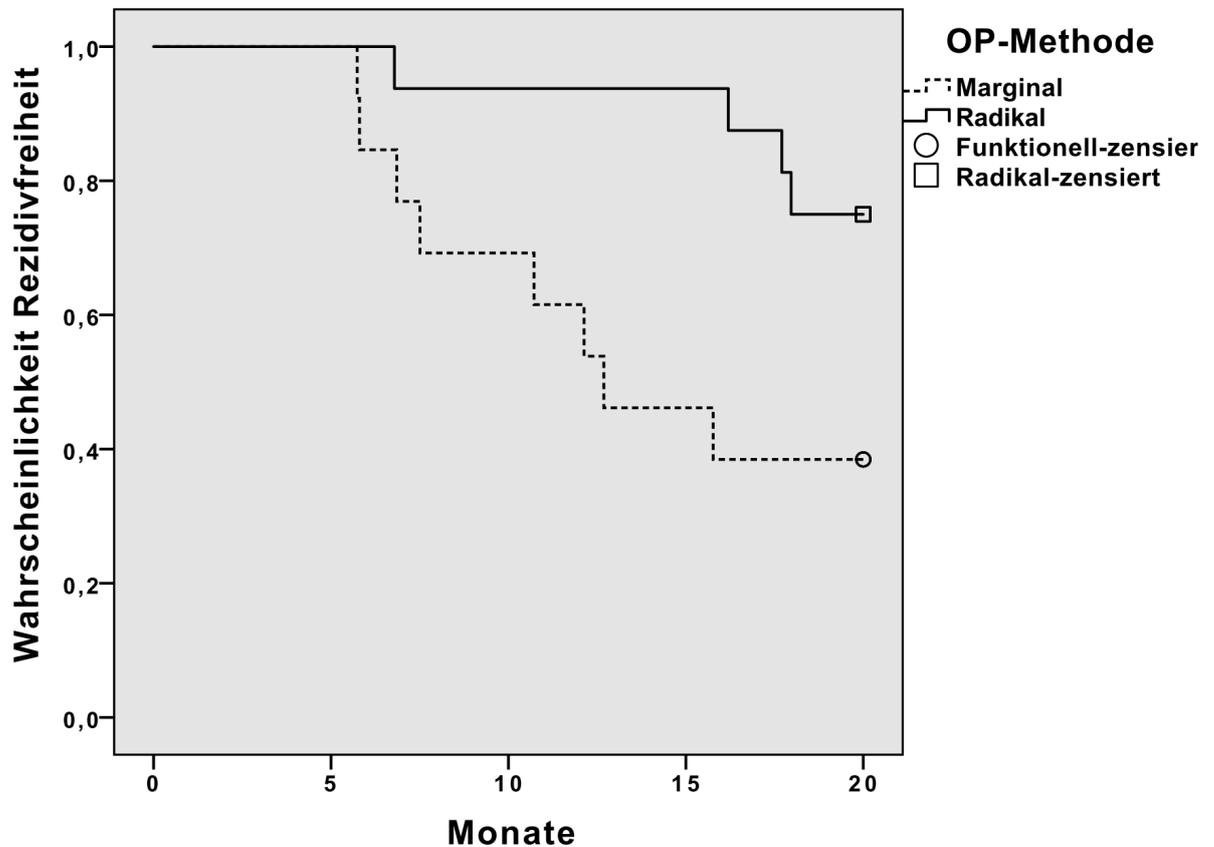


Abbildung 21: Ereigniszeitanalyse nach Kaplan-Meier

Die Kaplan-Meier Kurven zeigen, dass es signifikante Unterschiede in Bezug auf die Rezidivrate gibt, wenn man beide Gruppen miteinander vergleicht (p-Wert Log-Rank-Test zum Vergleich der beiden Kaplan-Meier-Kurven  $<0,001$ ). Man kann in der Ereigniszeitanalyse deutlich erkennen, dass die Wahrscheinlichkeit an einem Rezidiv zu erkranken in der Gruppe der radikal operierten Patienten deutlich geringer ist als in der Vergleichsgruppe der marginal operierten Patienten. Die Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben in den ersten 12 Monaten nach der Operation liegt in der Gruppe der marginalen Operationsmethode bei 62 %, in der Gruppe der radikal operierten Patienten dagegen bei 94 %.

## **6. Diskussion**

In der hier vorliegenden Studie wurden 29 Patienten mit einem Ameloblastom des Unterkiefers operiert, wobei zwei verschiedene Operationsmethoden angewandt wurden, um Aussagen über das Rezidivverhalten zu treffen und Rückschlüsse für eine optimale Vorgehensweise in einem Entwicklungsland wie Kamerun zu ziehen.

Zusätzlich wurden weitere Faktoren wie Geschlecht, Alter, Medikamenteneinnahme, postoperative Komplikationen, Lebensqualität, länderspezifische Besonderheiten und die Erfahrung der Operateure mit herangezogen.

Trotz ausgedehnter Operationen ist die Prognose hinsichtlich der Rezidivrate unbefriedigend und betrifft vor allem Patienten mit Riesenameloblastomen (Tumorgröße > 5 cm). Ein größerer Sicherheitsabstand führte zu einer geringeren Rezidivrate im beobachteten Zeitraum. Alle Rezidive traten ausschließlich in der Gruppe der Riesenameloblastome auf.

Um die Rezidivrate zu senken ist es notwendig, dass sich die medizinische Versorgung in Entwicklungsländern wie Kamerun verbessert, um das Problem der späten Vorstellung beim Arzt zu minimieren. Eine frühzeitige Operation bei einer Tumorgröße von unter fünf cm würde zu kleineren postoperativen Defekten im Kiefer führen, dies wiederum würde eine Verbesserung der Lebensqualität mit sich bringen.

### **6.1. Biometrische Daten im Vergleich mit der Literatur**

In den Jahren 2010 bis 2016 wurden 29 Patienten verschiedener Ethnien aus Nordkamerun und den benachbarten Staaten von uns stationär aufgenommen und operiert.

Damit entspricht diese Studie etwa dem Umfang von Arora 2012 (22 Patienten), Mosadomi 1975 (29 Patienten) und Peacock 2016 (35 Patienten). Vergleichbare Studien mit deutlich geringeren Fallzahlen finden sich vor allem bei der speziellen Fragestellung nach der geeigneten Therapie bei Riesenameloblastomen, die in der englischsprachigen Literatur als „Giant Ameloblastoma“ bezeichnet werden (Gortzak et al. 2006, Zemmann et al. 2007, Sharma et al. 2010).

Eine deutlich höhere Fallzahl findet sich in verschiedenen Studien, z.B. von Chidzonga et al. (1996) mit 117 Fällen, Nakamura et al. (2002) mit 78 Fällen, Simon et al. (2005) mit 116 Fällen und Kubon et al. (2014) mit 95 Fällen, wobei in diesen größtenteils retrospektiven Studien der Untersuchungszeitraum teilweise deutlich länger gewählt wurde.

Die Rezidivoperationen in der hier vorliegenden Arbeit wurden gesondert untersucht und nur die Primärbefunde in die statistische Auswertung bezüglich klinischer, radiologischer und therapeutischer Parameter einbezogen.

In dieser hier vorliegenden Arbeit überwog der Anteil der weiblichen Patienten im Verhältnis zu den männlichen Probanden; das Verhältnis lag bei 1,2:1. Dieses Verhältnis entspricht dem vieler andere Studien, in denen ebenfalls eine relativ ausgewogene Geschlechterverteilung vorlag (Chidzonga et al. 1996, Simon et al. 2005, Hertog et al. 2011).

Einzelne Autoren berichten über ein vermehrtes Auftreten von Ameloblastomen bei Männern (Wright et al. 2017, Manon et al. 2018).

Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung lag bei 29,3 Jahren, was sich ebenfalls mit den Ergebnissen aus anderen, hauptsächlich afrikanischen Studien deckt. Das gleiche gilt für die Spannbreite des Alters, die zwischen 18 und 60 Jahren lag. Ein Auftreten von Ameloblastomen bei Jugendlichen vor dem 18. Lebensjahr ist selten (Huang et al. 2007).

Bezüglich des Vorkommens von Ameloblastomen in den verschiedenen Populationen der Welt gibt es widersprüchliche Berichte und Metaanalysen liegen nicht vor. Die Angaben reichen von einem mehrfach erhöhten Risiko für Menschen afrikanischer Herkunft (Shear et al. 1978, McClary et al. 2015) bis hin zu gleichen Inzidenzraten, unabhängig von der Hautfarbe (Simon et al. 2005, McClary et al 2015, Shear et al. 1978).

Der Eindruck von außergewöhnlich häufig vorkommenden Kiefertumoren oder hohen Inzidenzraten von Ameloblastomen bei Menschen afrikanischer Herkunft ist irreführend (mit der Ausnahme von Burkitt-Lymphomen). Schuld an diesem falschen Eindruck ist das sogenannte „Harvest-Phänomen“, welches folgendermaßen zustande kommt:

Kiefertumore, die langsam wachsen (ausgenommen maligne Tumore), lange Zeit schmerzlos und nicht lebensbedrohlich sind, wurden in Afrika nicht untersucht oder behandelt, bis mehr medizinische Einrichtungen und Krankenhäuser zur Verfügung standen und die betroffene Bevölkerung aktiv eine medizinische Versorgung aufsuchen konnte (Mosadomi et al. 1975).

Durch das Vorhandensein einer guten zahnärztlichen Versorgung in amerikanischen und westeuropäischen Ländern, in denen u.a. auch regelmäßige röntgenologische Kontrollen stattfinden, ergibt sich eine Früherkennung von Kiefertumoren, die noch symptomlos sind (Simon et al. 2002). Durch diese früh erkannten und früh behandelten Fälle, die wahrscheinlich nie gemeldet wurden, entstand der Eindruck, dass Ameloblastome und andere Tumore des Kiefers in Afrika häufiger vorkommen als in Industrieländern (Arananadka et al. 2018).

## **6.2. Symptomatik und präoperative Diagnostik**

Ameloblastome verhalten sich am Anfang zumeist klinisch stumm und erst im fortgeschrittenen Stadium des Tumorwachstums kommt es zu uncharakteristischen Primärsymptomen. Durch das langsame Wachstum kann dies einige Jahre dauern. In der Mehrzahl der Fälle zeigten sich dann klinische Symptome wie Schwellung, Schmerzen, Sensibilitätsstörungen und Zahnlockerungen, bzw. Zahnverlust und Verlagerung der Zunge. Das häufigste klinische Symptom war die Schwellung des Unterkiefers, einhergehend mit der Schwellung des Gesichtes und dessen Deformierung. Alle Patienten dieser Studie litten unter der tumorbedingten Schwellung des Kiefers und damit des Gesichtes. Über die Hälfte aller Patienten (55 %) klagten über Schmerzen und 51,7 % der Patienten litten unter Sensibilitätsstörungen, zumeist im Bereich der Unterlippe.

Zusätzlich kam es in 48,3 % der Fälle zu Zahnlockerungen und/oder zu Zahnverlusten und zur Verlagerung der Zunge.

All diese Symptome wurden hauptsächlich von Patienten mit einem Tumor von 10 cm oder größer beschrieben. Mit zunehmender Größe der Tumore stieg auch der prozentuale Anteil der klinischen Symptome.

Die Resultate entsprechen vergleichbaren Studien, welche Symptome wie Schwellung, Schmerzen, Parästhesien, Zahnverluste und Verdrängung der

Zunge als häufigstes klinisches Erscheinungsbild von Ameloblastomen beschreiben (Ghandi et al. 2006, Sham et al. 2009, McClary et al. 2005).

Ameloblastome können immense Ausmaße annehmen, wenn sie über viele Jahre unbehandelt bleiben. Der geringste Anteil (13,8 %) wies eine Größe von unter 5 cm auf. 44,8 % (n=13) der Patienten hatten ein Ameloblastom, was zwischen 5 und 10 cm maß und 41,4 % (n=12) der Ameloblastome waren größer als 10 cm. Die beiden letzten Gruppen lassen sich damit schon in die Kategorie „Giant Ameloblastoma“ oder „Riesenameloblastome“ einordnen. Zusammenfassend kann man also sagen, dass 86,2 % aller Ameloblastome in dieser Studie zu der Extremform Riesenameloblastom gehörten, was sowohl die Diagnostik als auch die Therapie deutlich erschwerte und eine hohe Rate an Komplikationen nach sich zog.

Bei der Auswertung des radiologischen Erscheinungsbildes zeigte sich, dass 24,1 % (n=7) der Ameloblastome eine unilokuläre, gut abgrenzbare Aufhellung aufwiesen, die eine zystische Struktur bildeten. In der Hälfte der Fälle waren retinierte Zähne erkennbar. Dieses röntgenologische Erscheinungsbild spricht für das Vorliegen eines unicystischen Ameloblastoms.

In 15 Fällen (51,7 %) imponierten seifenblasige, multilokuläre und glatt begrenzte osteolytische Prozesse, die auf das Vorhandensein eines konventionellen Ameloblastoms schließen lassen.

Bei 7 Aufnahmen (24,1 %) war ein gemischtes Bild erkennbar und die vorläufige Zuordnung war nur schwer möglich, was aber an der enormen Größe der Ameloblastome lag, bei denen das umliegende Gewebe und die Nachbarstrukturen schon stark mit der Tumormasse verschmolzen war.

Eine Beteiligung retinierter Zähne ist kein typisches Kriterium für Ameloblastome und kommt auch bei anderen odontogenen Tumoren vor, z.B. beim keratozystischen odontogenem Tumor (KOT).

Aufgrund vieler klinischer und bildmorphologischer Überschneidungen kann man weder klinisch noch radiologisch eine sichere Diagnose stellen und muss Differentialdiagnosen wie reparative Riesenzelltumore, Fibromyxome, follikuläre Zysten, aneurysmatische Knochenzysten und Keratozysten in Betracht ziehen (Wysluch et al. 2009).

Einige Autoren empfehlen aufgrund der unzuverlässigen Diagnosestellung durch konventionelle Röntgenbildern und Computertomographien die Entnahme einer Inzisionsbiopsie, mit dem führenden Argument, dass man Ameloblastome von odontogenen Zysten und anderen Differentialdiagnosen unterscheiden muss, um die richtige Therapie einleiten zu können und Übertherapie zu vermeiden. (Wysluch et al. 2009, McClary et al. 2015, Hertog et al. 2011).

Gegen die Entnahme von Biopsien spricht, dass man bei einer Inzisionsbiopsie immer nur ein kleines Fragment untersucht und die wahre Natur des Tumors oft schwer zu beurteilen ist, sogar für erfahrene Pathologen (Arora et al. 2012). Nicht selten zeigt sich, dass in einem Tumor die histologischen Merkmale verschiedener Subtypen gefunden werden können und die Biopsie daher oft den falschen Subtyp eines Ameloblastoms angibt (Ackermann et al. 1988). Auch Philipsen und Reichart (1997) haben sich gegen das generelle Vorgehen einer präoperative Biopsieentnahme ausgesprochen, da die Biopsie nur in extrem wenigen Fällen repräsentativ für den gesamten Tumor ist und wahrscheinlich zu falschen Ergebnissen führt.

Wir haben aus verschiedenen Gründen auf die Entnahme einer Inzisionsbiopsie verzichtet. Das nächste erreichbare Pathologische Institut ist in Yaoundé gelegen, was über 800 km von Ngaoundéré entfernt ist und über 1400 km von Petté. Dazu kommt, dass der Postweg in Kamerun unzuverlässig, langsam und teuer ist.

Unsere Entscheidung gegen die Durchführung einer präoperativen Inzisionsbiopsie hatte aber zusätzlich auch andere Gründe, welche sich typischerweise aus den besonderen Bedingungen der Arbeit in Entwicklungsländern ergeben.

Eine Biopsie verursacht zusätzliche Kosten, die, wie schon die gesamte Behandlung, vom Patienten kaum zu tragen sind. Um einen Eindruck zu geben, wieviel Bedeutung dieser Faktor im Alltag hat, soll folgender Vergleich angeführt werden: die Kosten für die Durchführung einer Biopsie im Centre Pasteur in Yaounde betragen 10.000 XAF (dies entspricht etwa 15 Euro) und die Transportkosten zum Centre Pasteur Yaounde betragen 2000 XAF (ca. 3 Euro). Das durchschnittliche Monatsgehalt einer Krankenschwester im ersten Arbeitsjahr beträgt 60.000 XAF (ca. 91 Euro).

Die Erfahrung der Pathologen in Yaounde mit histologischer Diagnostik dieser Art von komplexem Tumor ist begrenzt, es kommt häufig zu Fehldiagnosen. Zudem ist die korrekte Bestimmung des Subtypes von Ameloblastomen beim Vorliegen von Riesenameloblastomen in der Literatur höchst umstritten (s.o.)

In der Zusammenschau und Bewertung aller Faktoren entschieden wir uns für den Verzicht auf die präoperative histologische Diagnostik.

### **6.3. Tumorlokalisation und histopathologische Untersuchung**

Bei der Betrachtung der Lokalisation aller Ameloblastome zeigte sich eine Verteilung von 10,3 % (n=3) im Frontzahnbereich. In jeweils 17,2 % (n=5) der Fälle hatten die Tumore ihren Ursprung im Bereich der Molaren, bzw. Prämolaren und in 55,2 % (n= 16) konnte der Ursprung aufgrund der Ausdehnung des Tumors nicht bestimmt werden.

Dieses ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien, zumindest wenn man die Verteilung der Ameloblastome betrachtet, bei denen man die Lokalisation bestimmen konnte (Chaine et al. 2009, Aramanadha et al. 2018, Hoyos Cadavid et al. 2019).

Es gibt hingegen auch vereinzelt Studien, die besagen, dass sich bei Menschen afrikanischer Herkunft die überwiegende Zahl der Ameloblastome im vorderen Bereich der Mandibula befanden (Chidzonga et al. 1996, Akinosi et al. 1969).

Obwohl 20 % aller Ameloblastome in der Maxilla entstehen (Gortzak et al. 2006, Dandriyal et al. 2016), konnten in der hier vorliegenden Studie nur Ameloblastome in der Mandibula nachgewiesen werden, was sich möglicherweise mit der im Vergleich zu anderen Studien geringen Fallzahl erklären lässt. In einigen wenigen Studien mit höheren Fallzahlen wird jedoch auch von einem deutlich niedrigeren Vorkommen von Ameloblastomen im Oberkiefer berichtet. Simon et al. (2005) beschreibt zum Beispiel ein Vorkommen von 3 % aller untersuchten Ameloblastome im Oberkiefer bei einem Studenumfang von 116 Patienten. Somit scheint die Aussage, dass 20 % aller Ameloblastome im Oberkiefer lokalisiert sind in der Zukunft überprüfungswert.

## 6.4. Operationsmethoden

### 6.4.1. Operationsmethoden in der Literatur

In der überwiegenden Zahl der Studien wurden die Ameloblastome auf zwei unterschiedliche Arten operiert, entweder „konservativ“, was eine Curettage oder eine Enucleation beinhaltet, oder „radikal“, was bedeutet, dass eine Resektion mit Sicherheitsabstand durchgeführt wurde. Die radikale Operationsmethode kann eine Kastenresektion sein, eine marginale Resektion, eine segmentale Resektion, eine Kieferteilresektion und in sehr seltenen Fällen sogar eine komplette Kieferresektion. Optional schließt sich nach der jeweiligen Resektion eine Rekonstruktion an.

Gründe für die Wahl der jeweiligen Operationsmethode waren vielfältig, die Größe des Tumors spielt eine Rolle, das Alter der Patienten und am häufigsten der histologische Subtyp, der hinsichtlich der Rezidivwahrscheinlichkeit eine wichtige Rolle spielt.

Aus den letzten Jahren gibt es keine Studien, die konventionelle (früher solide/multizystische) Ameloblastome konservativ mit Enucleation oder Curettage operieren, da in der Vergangenheit vielfach belegt wurde, dass die Rezidivrate dann bei 60-80 % oder höher liegt (Pogrel et al 2009).

Mehrere Studien, u.a. Carlson et al. (2006), Gandhi et al. (2006), Hong et al. (2007), Almeida et al. (2015) und Dandriyal et al. (2016) empfehlen eine radikale Vorgehensweise, egal um welche histologische Variante es sich handelt. Der Grund hierfür ist eine zu hohe Rezidivrate bei konservativ behandelten unicystischen Ameloblastomen (Abe et al. 2006, Sammartino et al. 2006).

Faktoren wie Morbidität und Lebensqualität sollten immer in die Therapieplanung mit einbezogen werden, und ästhetische und funktionelle Beeinträchtigungen sind ernstzunehmende Probleme bei der Therapie von Ameloblastome. Trotzdem sollte die Minimierung der Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu entwickeln immer Priorität haben (Dandriyal et al. 2016).

Carlson et al. (2006) legen sich dabei tatsächlich insofern fest, dass eine radikale Operation die einzige Therapie sei, bei der man eine Heilung für alle Subtypen von Ameloblastomen erzielen kann.

Nur Pogrel et al. (2009) plädieren für eine konservative Operationsmethode bei unicystischen Ameloblastomen, wenn nach der Enucleation oder Curattage eine Kryotherapie erfolgt oder Carnoy'sche Lösung angewandt wird.

Ein konservatives Vorgehen speziell bei Kindern und für jugendliche Patienten wird von anderen Autoren vorgeschlagen (Hong et al. 2007, McClary et al. 2015, Almeida et al. 2015). Unabhängig vom Subtyp sollte hier, um die Lebensqualität nicht zu beeinträchtigen und um ästhetische, funktionelle und psychologische Effekte zu mindern, ein schonenderes chirurgisches Vorgehen gewählt werden, wenn die Möglichkeit einer langen, regelmäßigen Nachsorge besteht.

Aufgrund der Verschiedenartigkeit der Subtypen des unicystischen Ameloblastoms machen einige Autoren Unterscheidungen hinsichtlich der Therapie dieser histologischen Varianten. Es ist bekannt, dass die luminale und intraluminale Form kaum zu Rezidiven führt, auch nach konservativer Chirurgie nicht. Daher sollte nur die murale Form des unicystischen Ameloblastoms, welche ein aggressiveres Wachstum zeigt, radikal operiert werden, um Rezidive zu vermeiden (Wright et al. 2017, Gortzak et al. 2006, Zemmann et al. 2007).

Chaine et al. (2009) empfehlen explizit ein radikales operative Vorgehen bei großen Ameloblastomen, genau wie Sharma et al. (2011), die einen Sicherheitsabstand von 1-2 cm vorschlagen, um Rezidive zu vermeiden.

Wenige Studien nur schlagen ein zurückhaltendes chirurgisches Vorgehen bei großen Ameloblastomen vor. Gortzak et al. (2006) zum Beispiel sagt, dass ein Randabstand von 1 cm ausreichend ist für die komplette Entfernung, da das Periost eine effektive Barriere für die Ausbreitung der Tumorzellen darstellt. Nur wenn der Tumor radiologisch gesehen näher als 1 cm an der Unterkante des Unterkiefers liegt, sollte man eine segmentale Resektion durchführen. Auch Sammartino et al. (2006) sprechen sich für ein konservatives chirurgisches Vorgehen bei großen Ameloblastomen im Unterkiefer aus, wenn die Kortikalis nicht durchbrochen wurde. Die Autoren, die für die zurückhaltende Chirurgie plädieren sind sich aber einig, dass große Ameloblastome postoperativ einer regelmäßigen und langen Nachsorge bedürfen. In der ersten 5 Jahren sollten die Patienten alle 6 Monate gesehen werden, danach noch einmal pro Jahr für weitere 5 Jahre. McClary et al. (2015) empfehlen eine lebenslange jährliche

Nachsorge mit CT-Kontrollen, da Rezidive auch noch nach 45 Jahren auftreten können.

#### 6.4.2. Operationsmethoden unserer Wahl

Wir haben uns in dem zugrundeliegenden klinischen Verfahren der hier vorliegenden Arbeit dafür entschieden, nicht konservativ zu operieren, sondern ausschließlich radikal. Diese Entscheidung hatte verschiedene Gründe. Zum einen wollten wir die Rezidivrate möglichst gering halten, was für eine radikale Operationsmethode sprach, zum anderen wussten wir zu Beginn der Studie noch nicht, ob die Patienten beim Einhalten der notwendigen Nachsorgetermine eine ausreichende Compliance zeigen würden.

Technische Einschränkungen in der Ausstattung des kleinen Distrikthospitals in Petté, in dem ein Teil unserer Patienten operiert wurde, zwangen uns dazu, die Grenzen der Resektion eher ungenau durchzuführen. So mussten anfangs die Resektionen an den knöchernen Absetzungsrändern nicht wie üblich mittels einer rotierenden oder oszillierenden Säge, sondern mit dem Knochenmeißel durchgeführt werden. Im Weiteren konnte dann erst die chirurgische Therapie mit der gewünschten Präzision durchgeführt werden.

Ein weiterer Grund für die Entscheidung ausschließlich radikal zu operieren, war die Tatsache, dass es sich in unserer Studie in 86,2 % (n=25) aller Fälle um Riesenameloblastome handelte. Wenn diese Tumore erst einmal diese gigantischen Ausmaße erreichen, dann kommt aufgrund der massiven Destruktion des Unterkieferknochens keine konservative Chirurgie mehr in Frage. Eine Resektion des Tumors würde in diesem Fall ohnehin zu einer Kontinuitätsunterbrechung der Mandibula führen.

Einschränkungen erfuhren wir nicht nur in den begrenzten chirurgischen und anästhesiologischen Möglichkeiten, auch die präoperative Diagnostik war deutlichen Beschränkungen unterworfen. So ist die Möglichkeit der Durchführung eines CT erst seit 2015 in Garoua und Ngaoundéré möglich, wobei das Gerät in Ngaoundéré nie länger als wenige Wochen im Jahr einsatzbereit ist. Die Kosten

für eine Untersuchung betragen 60.000 XAF (dies entspricht 91 Euro) was den Rahmen des Möglichen für die meisten unserer Patienten bei weitem sprengt. Eine Reise nach Yaounde oder Garoua und die Durchführung der Untersuchung dort lag immer außerhalb der finanziellen Möglichkeiten unserer Patienten.

### **6.5. Komplikationen, Patientenzufriedenheit und Lebensqualität**

Nur wenige Autoren beschäftigen sich mit dem Thema der Komplikationen (abgesehen von dem Auftreten der Rezidive), der Patientenzufriedenheit und der Lebensqualität von benignen Tumoren in Entwicklungsländern. Die segmentale Unterkieferresektion ist schon lange mit eingeschränkter Lebensqualität assoziiert, besonders bevor man mit Unterkieferrekonstruktionen begonnen hat (Vayvada et al. 2006).

Da sich die Patienten mit Kopf- und Halstumoren in Kamerun gewöhnlich erst sehr spät beim Arzt vorstellen, kam es in unserer Studie zu ausgedehnten operativen Maßnahmen, die alle große kontinuieritätsunterbrechenden Kieferteilresektionen zur Folge hatten. In einem Fall musste sogar aufgrund der extremen Größe des Tumors eine komplette Mandibulectomie durchgeführt werden.

Dementsprechend standen an erster Stelle der postoperativen Komplikationen die Schluck- und Sprechstörungen (86,2 %), wie es auch von anderen Autoren in ähnlichem Umfang berichtet wurde (Simon et al. 2005). Die zweithäufigste Komplikation war die Wundheilungsstörung, die bei etwas über der Hälfte aller Patienten auftrat (53,8 %), was wir auf verschiedene Ursachen zurückzuführen konnten. Es ist bekannt, dass es nach ausgedehnten Kieferresektionen zu sekundären Wundinfektionen kommen kann, oftmals bedingt durch die Ansammlung von Flüssigkeit in der Wundhöhle (Vayvada et al. 2006). Trotz der Einlage von Drainagen und Magensonden, der Gabe von Antibiotika, der täglichen Wundkontrolle und dem täglichen Verbandwechsel hatten wir mit einer unerwarteten hohen Zahl an Wundinfektionen, Wundheilungsstörungen und Fistelbildungen (23,1 %) zu kämpfen.

Die Wundhygiene ließ sich nur mit Schwierigkeiten unseren Anforderungen anpassen. Die Gründe dafür waren oftmals eine unzureichende Mundhygiene.

Obwohl diese mittels Zahnbürste und Zahncreme grundsätzlich bekannt ist und die entsprechenden Produkte auch auf jedem Markt erhältlich sind werden diese Maßnahmen von der Bevölkerung in dem Einzugsgebiet unserer Studie nur unzureichend umgesetzt. Fehlendes Verständnis für Mundhygiene und unzureichende finanzielle Mittel zum Erwerb der Produkte sind ebenso ein Faktor wie die Konkurrenz moderner Methoden mit den traditionellen Methoden. Die Zahnreinigung mit dem Finger und klarem Wasser wird auch in der traditionellen Reinigung vor dem Gebet praktiziert (die nördlichen Regionen Kameruns sind überwiegend muslimisch geprägt) und hat daher einen hohen Stellenwert. Zahnstocher aus Holzstückchen ersetzen häufig die Zahnbürste.

Eine zahnärztliche Versorgung hat erst in den letzten Jahren im „Grand Nord“ Einzug gehalten und dort auch nur in den Hauptstädten der Regionen. Eine wie auch immer geartete Vorsorge existiert immer noch nicht. Daher ist der Zahnstatus der allermeisten Patienten außerordentlich schlecht, chronische Entzündungen in diesem Bereich als Fokus sind an der Tagesordnung.

Hinzu kommt eine zuckerreiche Ernährungsweise, teilweise werden Zuckerrohrstangen ausgekaut.

Ein weiterer kritischer Punkt ist die Wundhygiene. Das Pflegepersonal wechselt Wundverbände im Allgemeinen mit den bloßen Händen, Handreinigung oder Desinfektion findet nur nach durchgeführter Prozedur statt. Pflasterverbände sind häufig von minderer Qualität und lösen sich schnell von der feuchten Haut. Bei hohen Tagestemperaturen, die in der Trockenzeit in Extrem-Nord leicht über 45°C liegen können, ist auch bei adaptierten Menschen verschwitzte Haut eher die Regel als die Ausnahme. Die dann gelösten Verbände bieten Staub, Krankheitserregern und Insekten Zugang zu noch nicht abgeheilten Wunden.

Eine weitere Ursache der häufigen Wundheilungsstörungen mussten wir im Gesundheitszustand unserer Patienten lokalisieren. Obwohl es sich zumeist um junge und ansonsten äußerlich gesunde Patienten handelte, ist die Bevölkerung der ländlichen Regionen ständig gesundheitlichen Bedrohungen ausgesetzt. So sind Darmparasiten bei Kindern und auch bei Erwachsenen die Regel. Malaria ist endemisch, zum Ende der Regenzeit findet sich kaum ein Patient, der nicht einen positiven Erregernachweis im Blut hat. Folge dieser Infektion ist eine chronische Anämie bei einem Großteil der Bevölkerung. Hinzu kommt einen den ärmlichen Lebensverhältnissen geschuldete einseitige und mangelhafte Ernährung.

Schwerpunkt der Ernährung sind Kohlenhydrate, gefolgt von Fetten, selten gibt es Proteine. Traditionelle Speisezubereitung zerstört dazu noch viele Vitamine. Eine unmittelbare Folge dieser Ernährung in Zusammenhang mit der chronischen Belastung mit Parasiten ist eine ständige Hypoproteinämie mit klinisch verlängerter Wundheilung und erhöhter Infektanfälligkeit.

Schließlich darf auch eine gewisse Lernkurve des europäischen Teams nicht vernachlässigt werden. Da es für solche Operationen in Europa nur wenig Erfahrungen gibt, hielten wir uns an die bei uns bewährten Standards. Dazu gehörte ein zurückhaltender Einsatz einer peri- und postoperativen Antibiose. Dieser Ansatz hat sich tatsächlich im klinischen Alltag nicht bewährt und musste aufgegeben werden. Gleiches gilt für die Entfernung der Hautfäden, die bei Operationen im Gesicht in Europa nach 7 Tagen entfernt werden. In Kamerun aber sollte die Entfernung frühestens nach 10 Tagen erfolgen. Ein großer Teil der von uns dokumentierten Wundheilungsstörungen besonders am Anfang unserer Tätigkeit ist darauf zurückzuführen.

Dagegen waren andere Komplikationen wie Nachblutungen und Nahtinsuffizienz leicht zu versorgen und insgesamt bei weitem nicht so schwerwiegend wie das Problem der Wundinfektion.

Die Schluck- und Sprechstörungen zeigten sich im Zeitraum der Nachsorge schnell rückläufig, so dass nach 20 Monaten nur noch ein Patient über starke Einschränkungen bezüglich des Sprechens klagte. Drei Patienten berichtete von leichten Einschränkungen. Das gleiche konnte für das Trinken, bzw. die Aufnahme flüssiger Nahrung beobachtet werden.

Bezüglich der Probleme bei der Aufnahme fester Nahrung gaben sieben Patienten nach 20 Monaten noch Einschränkungen an, wobei man dazu sagen muss, dass in den ländlichen Regionen Kameruns die feste Nahrung vor allem aus Hirsebrei und breiig zubereitetem Gemüse besteht, was keine große Anstrengung beim Kauen erfordert. Damit wird klar, dass unter diesen Gegebenheiten im Hinblick auf resultierende große Kontinuitätsunterbrechungen des Unterkiefers keine großen Beschwerden entstehen.

Hinsichtlich der Schmerzen zeigte sich postoperativ ein sofortiger starker Rückgang, so dass nach vier bis acht Monaten nur noch fünf Patienten angaben,

unter Schmerzen zu leiden. Bei der letzten Nachsorge (16-20 Monate postoperativ) hatten noch insgesamt drei Patienten leichte bis starke Schmerzen und nahmen dementsprechend regelmäßig Analgetika ein. Diese Beobachtung deckt sich in etwa mit denen von Simon et al. (2005), die in Tansania sehr ähnliche Erfahrungen gesammelt haben.

Bei der Frage nach dem Allgemeinbefinden und der Arbeitsfähigkeit kam es zu fast gleichen Ergebnissen. Präoperativ litten annähernd alle Patienten unter Einschränkungen diesbezüglich. Im Laufe der Monate nach der Operation nahmen diese immer mehr ab bis am Ende des Nachsorgezeitraumes nur fünf Patienten über Einschränkungen berichteten.

Möchte man nun abschließend Aussagen zur Lebensqualität machen, so stellt sich die Frage, wie diese in Kamerun überhaupt definiert wird. So sind hier die kulturellen Differenzen in der Definition dieses Begriffes unbedingt zu berücksichtigen

Es gibt Studien, die argumentieren, dass Patienten, die nach einer Unterkieferresektion ohne anschließende Rekonstruktion, unter den vielen Folgen leiden würden und dementsprechend eine niedrige Lebensqualität hätten (Vayvada et al. 2006, Simon et al. 2005). Teilweise wird für konservative, kiefererhaltende Chirurgie plädiert, um besonders den jungen Patienten die Folgen einer radikalen Operation zu ersparen und den damit verbundenen Verlust von Lebensqualität (Menon et al. 2019).

All dies impliziert, dass der Funktionsverlust durch die Unterkieferresektion und auch die damit verbundene Deformierung des Gesichtes ein Verlust von Lebensqualität bedeuten.

Dies widerspricht sich jedoch mit den Erfahrungen, die wir in Kamerun gemacht haben. Obwohl die Patienten unserer Untersuchung überwiegend jung waren (Durchschnittsalter 29,3 Jahre), waren sie nicht unzufrieden oder unglücklich mit dem Ergebnis der Operation. Das Gegenteil war der Fall. Gemessen an körperlicher Funktionsfähigkeit (Essen, Trinken, Sprechen), Schmerzen, der körperlichen Rollenfunktion (Arbeitsfähigkeit) und dem Allgemeinbefinden hat sich die Lebensqualität in fast allen Fällen nach der Entfernung des Tumors deutlich verbessert.

Die Aussage von Vayvada et al. (2006), dass es einen starken Zusammenhang zwischen der äußeren Form des Gesichtes, den sozialen Aktivitäten und dem Selbstbewusstsein gibt, lässt sich nicht auf Kamerun übertragen.

Nur eine Patientin kam in all den Jahren unserer Tätigkeit in Kamerun auf das Angebot einer Rekonstruktion zurück. Alle anderen arrangierten sich mehr oder weniger problemlos mit der neuen Situation. Aus unserer Sicht spricht dies dafür, dass die Lebensqualität auch mit fehlenden Teilen des Unterkiefers nicht zwangsläufig schlechter ist, als sie vorher war. Besonders im Vergleich mit den Jahren, in denen viele unserer Patienten mit einem großen Tumor lebten.

Die extrem geringe Nachfrage nach einer Rekonstruktion, obwohl wir bei der Aufklärung vor der Operation auf die Möglichkeit einer anschließenden Rekonstruktion eingegangen sind, hatte natürlich noch andere Gründe. Eine erneute Operation bedeutet auch eine große finanzielle Belastung für die gesamte Familie in Kamerun und außerdem den Ausfall von mindestens zwei Familienmitgliedern für die Dauer des stationären Aufenthaltes. Nicht nur der eigentliche Patient wohnt für die Dauer der Behandlung im Krankenhaus, sondern auch ein sogenannter „Garde Malade“. Dabei handelt es sich in der Regel um ein weibliches Familienmitglied, welches sich 24 Stunden pro Tag um das Wohlbefinden des Patienten kümmert. Da die Krankenhäuser keine Verpflegung bieten, ist der Garde Malade zuständig für das Zubereiten von allen Mahlzeiten, für das Waschen der Wäsche und für das Einkaufen der Medikamente. In Kamerun bedeutet der Ausfall von mindestens zwei Familienmitgliedern eine große Einbuße und wird meist nur im Notfall in Kauf genommen.

Die Vorstellung von Lebensqualität aus unserer Sicht kann nicht mit der Lebensqualität aus kamerunischer Sicht verglichen werden. Zu denken, dass ein Stück fehlender Unterkiefer auch zwangsläufig fehlende Lebensqualität bedeutet, ist in diesem Fall nicht richtig. Essen und Trinken zu können, Arbeiten zu können, sich um die Kinder und die Familie kümmern zu können und schmerzfrei zu leben, führte bei unseren Patienten dazu, ihre Lebensqualität insgesamt als gut zu betrachten.

Hier ist besonders die Rolle der Person als Individuum in der Gesellschaft zu betrachten, die sich in afrikanischen Gesellschaften erheblicher von der in westlichen unterscheidet. Traditionell definieren sich Afrikaner als Mitglied einer Gemeinschaft, im Allgemeinen der Familie. In dieser Mitgliedschaft ist die Persönlichkeit des einzelnen Individuums zweitrangig, auch kranke und behinderte Individuen werden von der Gemeinschaft getragen. Darauf ist in letzter Konsequenz das gesamte Gesellschaftsleben ausgerichtet. Im Unterschied dazu definiert sich das Individuum in westlichen Gesellschaften zu einem erheblichen Anteil aus den Leistungen der einzelnen Person, häufig in Konkurrenz zu anderen Individuen. Daher wird in der westlichen Zivilisation eine Deformierung des Gesichts als Makel empfunden, der die Leistungsfähigkeit einschränkt, während in afrikanischen Kulturen die gleiche Veränderung als Wiederherstellung des Familienmitgliedes gewertet wird.

Die Erkenntnis dieser unterschiedlichen Betrachtung von Individuum und Person in der Gesellschaft führt auch zur Beachtung eines unterschiedlichen Krankheitsbegriffes, der viele als eigentümlich betrachteten Verhaltensweisen in einem neuen Licht erscheinen lassen (Maranz 2015).

## **6.6. Das Rezidivverhalten**

Eine regelmäßige und sorgfältige Nachsorge ist ein wichtiger Bestandteil des Therapieerfolges. Daher wählten wir, wie auch andere Autoren einer kleinen Studie, ein Nachuntersuchungszeitraum von 20 Monaten. Alle Patienten wurden im Abstand von vier bis sechs Monaten regelmäßig einbestellt.

Bezogen auf die 29 hier untersuchten Fälle lag die Rezidivhäufigkeit für die Ameloblastome, die marginal reseziert wurden bei 61,5 % (n=8) und die Ameloblastome, die radikal operiert wurden, rezidierten in 25 % (n=4) der Fälle. Damit entspricht die Rezidivrate der marginalen Resektionen der in der Literatur beschriebenen Rate bei konservativ chirurgischen Vorgehen (Curettagel oder Eukleation). Aramanadka et al. (2018) beschreibt eine Rezidivrate von 60 % für die konservative Vorgehensweise, bei anderen Autoren liegt sie deutlich höher, teilweise wird eine Rezidivrate von über 90 % oder knapp darunter angegeben (Sammartino et al. 2006, Peacock et al. 2016, Ghandi et al. 2006, McClary et al. 2015).

Die Angaben für die Rezidivhäufigkeit bei radikalen Operationen schwanken stark in der Literatur. Sammartino et al. (2006) gibt an, dass 15-25 % der Ameloblastome nach radikaler Operation rezidierten, andere beschreiben eine Rezidivrate von 22 % bei segmentaler Tumorsektion (Gortzak et al. 2006). Nakamura et al. (2002) beschreibt eine 3,15-fach höhere Rezidivrate bei konservativer Operation, hier allerdings nur auf konventionelle Ameloblastome bezogen. McClary et al. (2015) sprechen von einer signifikant höheren Rezidivwahrscheinlichkeit bei konservativem Vorgehen im Vergleich zu segmentalen Resektionen.

Deutlich wurde auf jeden Fall, dass in unserer Studie ein hoher Prozentsatz an Rezidiven nach marginaler Operation zu finden war, was sicherlich damit zusammenhängt, dass der Randabstand von einem cm bei Riesenameloblastomen nicht ausreichend ist. Wie auch Yang et al. (2017) beschrieben, besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und dem Auftreten von frühen Rezidiven. Ab einer Tumorgöße von sechs cm, was schon einem Riesenameloblastom entspricht, ist die Wahrscheinlichkeit eines frühen Rezidives und einer malignen Entartung hoch, unabhängig von der Operationsmethode. Auch Sharma et al. (2011) empfehlen für große Ameloblastome eine radikale Operation mit mindestens zwei cm Randabstand, um Rezidive zu vermeiden.

In einer anderen Studie wurde ein Algorithmus für die Therapie von Riesenameloblastomen entwickelt, wobei alle Unterkieferameloblastome als „riesig“ eingestuft wurden, die größer als fünf cm waren, die zur Ausdünnung des Unterrandes und/oder der Hinterkante der Mandibula führten und die mit beträchtlicher Kieferexpansion einhergingen. Diese Tumore sollen alle radikal und mit einem Randabstand von ein bis zwei cm operiert werden, da die Tumorgrenze immer hinter der klinischen und der radiologischen Grenze liegt (Chaine et al. 2009). Um sicherzugehen, dass alle Micro- und Tochterzysten entfernt wurden, empfiehlt Hong et al. (2007) die Einhaltung eines Sicherheitsabstandes von eineinhalb bis zwei cm hinter der radiologischen Tumorgrenze. Dies gilt nach Meinung von Hong et al. für alle Ameloblastome, nicht nur für die Extremformen.

Unsere Rezidivrate von 25 % nach radikaler Operation liegt im Bereich von Rezidivraten, die auch von anderen Autoren beschrieben wurden (s.o.), was aber immer noch hoch ist für einen benignen Tumor, auch wenn es sich um anspruchsvolle chirurgische Situationen wie Riesenameloblastome handelt.

Da Riesenameloblastome häufig ulcerieren und das umliegende Gewebe infiltrieren, inklusive der Muskulatur, kommt es trotz radikaler Operation oft zu Rezidiven (Daramola et al. 1980). Je größer der Tumor ist und je ausgeprägter die Invasion in das umliegende Gewebe und/oder benachbarte anatomische Strukturen, desto geringer ist die Chance auf Heilung und die Rezidivrate steigt (McClary et al. 2015).

### **6.7. Der Rezidivzeitraum**

Betrachtet man den Zeitraum, der zwischen der Operation und der Diagnose eines Rezidives liegt, so findet man in der Literatur am häufigsten die Aussage, dass die Mehrzahl der Rezidive in der ersten drei bis vier Jahren auftreten (Arora et al. 2012, Yang et al. 2017) mit einem Peak nach drei Jahren (Sammartino et al. 2006). Hierbei handelt es sich jedoch nicht um Rezidivzeiträume für Riesenameloblastome, in diesen Studien wurden in der überwiegenden Zahl kleinere Ameloblastome operiert (< 5 cm).

Der kürzeste Zeitraum, in dem ein Rezidiv festgestellt werden konnte, betrug 12 Monate und der längste Zeitraum 20, bzw. 45 Jahre (Daramola et al. 1980, McClary et al. 2015).

In der hier vorliegenden Studie bestätigt sich die Aussage von Yang et al. (2017), dass große Ameloblastome mit dem frühen Auftreten von Rezidiven vergesellschaftet sind, unabhängig von der Operationsmethode. Bei den Patienten, die in dieser Studie ein Rezidiv entwickelten, lag die Dauer von der Operation bis zur Diagnose eines Rezidives im Durchschnitt bei 12,2 Monaten. Bei den marginal operierten Patienten wurde im Schnitt nach nur 9,7 Monaten ein Rezidiv entdeckt. Die radikal operierten Patienten entwickelten etwas später ein Rezidiv, hier im Durchschnitt nach 14,7 Monaten.

Keines der vier kleineren Ameloblastome (< 5 cm) aus unserem Patientenkollektiv entwickelte im Nachbeobachtungszeitraum ein Rezidiv, was

ebenfalls dafür spricht, dass Riesenameloblastome früher und häufiger zu Rezidiven neigen.

## **6.8. Rekonstruktion**

Um ein zufriedenstellendes ästhetisches und funktionelles Ergebnis nach einer segmentalen Unterkieferresektion zu erzielen, empfehlen viele Autoren die sofortige Rekonstruktion (Vayvada et al. 2006, Chaine et al. 2009, Sham et al. 2009).

Mikrovaskuläre Knochentransplantate gehören zu den zuverlässigsten primären Rekonstruktionsverfahren mit einer Erfolgsrate von über 95 % und der Fibula Flap ist das weltweit meist verwendete Transplantat für den Unterkieferersatz (Cornelius et al. 2011). Alternativ kann ein DCIA (Free Deep Circumflex Iliac Artery Flap) verwendet werden, der sich aufgrund seiner natürlichen Krümmung gut für den Unterkiefer eignet, außerdem ist er variabler zu gestalten, was die Höhe des Knochens angeht (Dandriyal et al. 2011). Die meisten Autoren favorisieren allerdings den Free Fibula Flap, da er leichter und schneller zu entnehmen ist, die Entnahme mit weniger Blutverlust verbunden ist und er immer in jedem Fall eine ausreichende Länge besitzt.

Viele Punkte sprechen eindeutig für eine sofortige Rekonstruktion, die Patienten können schneller wieder Schlucken und Kauen, vor allem nach zusätzlicher (optionaler) Zahnimplantation. Eine klare Sprache, eine normale Ernährungsweise und eine Symmetrie des Gesichtes tragen maßgeblich zur Zufriedenheit der Patienten und zur Lebensqualität bei (Vayvada et al. 2006). Wird keine Rekonstruktion durchgeführt, so bleibt eine Wundhöhle im Mundraum bestehen, die zu frühen Komplikationen führen kann. Wir beobachteten zum Beispiel eine hohe Rate an sekundären Infektionen, die durch die Ansammlung von Flüssigkeit in der Wundhöhle entstanden und zur Fistelbildung und verzögerter Wundheilung führten. Außerdem sind Funktionen wie Sprechen, Schlucken und Kauen nach segmentalen Unterkieferresektionen beeinträchtigt und zusätzlich stellt die Deformierung des Gesichtes ein nicht unerhebliches Problem dar.

Neben dem bereits oben erwähnten und gesellschaftlich begründeten Begriff eines funktionell und ästhetisch befriedigenden Ergebnisses führten noch andere Faktoren zu unserer Entscheidung eines möglichen zweizeitigen Vorgehens.

Zum einen stellte die Operationsdauer ein nicht unerhebliches Problem dar. Da uns nur ein OP- Team zur Verfügung stand, war die zeitgleiche Resektion des Tumors und des Transplantates nicht möglich, da sich dadurch die Operationsdauer erheblich verlängert hätte. Dadurch hätte sich die Narkosezeit dementsprechend verlängert, was eine umfangreichere postoperative Therapie und Überwachung erforderlich gemacht hätte, die in der Region nicht vorhanden ist.

Der Patient musste daher mit dem Ende der Narkose in einen stabilen Zustand sein, Nachbeatmungen o.ä. sind nicht möglich. Eine möglichst kurze Operationzeit ist ein wichtiger Faktor zur Vermeidung postoperativer Risiken und Komplikationen.

Mit der Operationsdauer steigen natürlich auch die Kosten. Viele unserer Patienten konnten die Kosten der Behandlung nur mit allergrößter Mühe und unter der Mitarbeit der gesamten Familie aufbringen, und doch benötigten viele die Unterstützung von Hilfsorganisationen. Jede Erhöhung der Therapiekosten beinhaltet das Risiko, dass der Patient die Behandlung vorzeitig abbricht oder schlimmstenfalls gar nicht erst antritt.

Auf der anderen Seite stand das Problem der Rezidivrate. Das Einbringen eines Implantates mit dem dazu nötigen Osteosynthesematerial erschwert die Beurteilung bezüglich des Auftretens eines möglichen Rezidives. Hinzu kommt, dass es im Rahmen der pathologischen Untersuchung des entnommenen Materials in Kamerun zwar möglich ist, eine histologische Diagnose zu stellen, Schnellschnitt- Untersuchungen zum Ausschluss eines verbliebenen Tumorrestes sind jedoch nicht möglich. Daher ist die sorgfältige Überwachung eines übersichtlichen OP- Gebietes in der Nachsorge dringend geboten und dies ist beim nicht rekonstruierten Tumorbett besser möglich.

In der Zusammenschau dieser Fakten entschieden wir uns deshalb dafür, den Patienten eine Rekonstruktion erst bei Tumorfreiheit, ein Jahr nach dem Primäreingriff, anzubieten.

Dass sich nur ein Patient dazu entschieden hatte, hat uns zunächst überrascht, lässt sich aber unter Betrachtung aller Begleitumstände gut nachvollziehen.

## **6.9. Grenzen der Arbeit**

Wir sind uns über die Mängel und Unzulänglichkeiten im Klaren, die im Rahmen einer kleinen retrospektiven krankenhausbasierten Studie auftreten und die eventuell Einfluss auf das Ergebnis haben können. Ein offensichtliches Manko ist sicherlich die relativ kurze Nachbegutachtungszeit von 20 Monaten und die Tatsache, dass einer der zwei involvierten Chirurgen auch Auswerter dieser Studie ist, was das Risiko von Voreingenommenheit birgt. Zudem könnte sich auch die Lernkurve der Chirurgen positiv auf die postoperativen Komplikationen auswirken.

Nichtsdestotrotz ist unsere Studie, die auf einer Ein-Team Erfahrung in Krankenhäusern in Kamerun beruht, eine gute Grundlage für zuverlässige Daten, da wir die Möglichkeit der aktiven Überwachung der Patienten hatten.

## **6.10. Trends in der Therapie**

Hohe Rezidivraten, große Gewebedefekte, Deformation des Gesichtes und der nicht unerhebliche Verlust von Lebensqualität bei Patienten mit Ameloblastomen, stellt besonders bei Patienten mit Riesenameloblastomen ein schon lange bekanntes Problem dar. Da weder Bestrahlung noch Chemotherapie einen nachweisbaren Effekt auf Ameloblastome haben, muss dringend eine neue Therapie gefunden werden, damit ausgedehnte und wiederholte Operationen in der Zukunft vermieden werden können (Abe et al. 2018).

Neue molekularpathologische Erkenntnisse beschreiben eine Mutation im MAP-Kinase-Signalweg (MAP, engl. mitogen-activated protein), die in ca. 90 % aller Ameloblastome nachgewiesen werden kann. Es handelt sich hier um die V600E-Mutation im BRAF-Gen („proto-oncogene B-Raf“ oder „v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1“). Diese Mutation macht etwa zwei Drittel aller Mutationen aus und wird überwiegend in den mandibulären Tumoren gefunden (Abe et al. 2018, Heikinheimo et al. 2019). Weniger häufige Mutationen in anderen MAP-Kinase Genen sind SMO (Smoothed Protein), FGFR2 (Fibroblast growth factor receptor 2), KRAS (K-Ras Protein), NRAS (N-Ras Protein), und HRAS (H-Ras Protein).

BRAF-Inhibitor Therapieerfahrungen sind noch sehr limitiert bei BRAF mutierten Ameloblastomen und über das biologische Verhalten in der Abhängigkeit der jeweiligen Mutation gibt es widersprüchliche Angaben, so dass noch Untersuchungen an umfangreichen Kollektiven abgewartet werden müssen (Baumhoer 2018). Zum ersten Mal jedoch bietet sich eine vielversprechende Behandlungsalternative, um Ameloblastome präziser zu behandeln.

### **6.11. Schlussfolgerungen**

Um die Therapie und das Outcome in Entwicklungsländern zu verbessern, muss eine Früherkennung stattfinden, da die späte Vorstellung beim Arzt das größte Problem darstellt. Patienten müssen rechtzeitig und ohne unnötige Verzögerung an Zentren überwiesen werden, die in der Diagnosestellung und der Therapieplanung erfahren sind. Zum jetzigen Zeitpunkt stellen sich in Kamerun alle Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zu spät vor, wenn sie sich überhaupt in ärztliche Behandlung begeben. Das liegt u.a. auch daran, dass große Teile der Bevölkerung nur beschränkten Zugang zu medizinischer Versorgung haben. Dies gilt vor allem für den Norden des Landes. Kamerun hat keinen MKG-Chirurgen und nur 36 HNO-Ärzte im Land, die überwiegend in der Landeshauptstadt im Süden des Landes praktizieren. Dementsprechend unmöglich ist es für die große Mehrzahl der Patienten einen Spezialisten zu besuchen.

Zudem fehlen Zahnärzte, die bei der Stellung der Erstdiagnose entscheidend wären. Diese müssen natürlich auch mit dem Krankheitsbild und insbesondere mit den frühen Ausprägungen erfahren sein. Dazu kommt, dass das nichtärztliche Personal ungenügend ausgebildet ist und die Bevölkerung schlecht aufgeklärt ist, dies gilt in Kamerun für Erkrankungen im Allgemeinen. Ein weiteres Problem stellt die Armut in weiten Teilen des Landes dar, insbesondere die Landbevölkerung lebt verarmt und die wenigsten können sich einen Arztbesuch finanziell leisten. Hinzu kommt, dass ein längerer Krankenhausaufenthalt auch einen längeren Verdienstausschlag bedeutet, bzw. den Ausfall von zwei Arbeitskräften für die Familie.

Durch die hohe Rezidivrate von Ameloblastomen und die verspätete Vorstellung beim Arzt, kommt es meistens zu ausgedehnten Unterkieferresektionen, in

Einzelfällen sogar zu kompletten Unterkieferresektionen, verbunden mit ernstzunehmenden Folgen für die Patienten.

Da segmentale Unterkieferresektionen mit ungenügendem Sicherheitsabstand, wie die hier durchgeführte marginalen Tumorresektionen bei Riesenameblastomen zu hohen Rezidivraten führen, kommt es zwangsläufig zu Folgeoperationen. Insgesamt führt dies zu einer unnötig hohen Anzahl von Operationen für die Patienten.

## 7. Zusammenfassung

In der hier vorliegenden Arbeit wurden 29 Patienten mit einem Ameloblastom des Unterkiefers operiert. Es wurden dabei zwei verschiedene Operationsmethoden angewandt. In Gruppe 1 wurden die Tumore mittels einer segmentale Unterkieferresektion mit maximal einem cm Sicherheitsabstand entfernt („marginale Resektion“) und in Gruppe 2 wurde ein Sicherheitsabstand von eineinhalb bis zwei cm eingehalten („radikale Operation“).

Studienziel war, das therapeutische Vorgehen, insbesondere im Hinblick auf große Ameloblastome kritisch zu hinterfragen und Ursachen für das Auftreten von Rezidiven zu ermitteln. Außerdem sollten postoperative Komplikationen analysiert werden mit besonderem Augenmerk auf die Lebensqualität in den Monaten der Nachsorge, um daraus Schlüsse für eine optimale Vorgehensweise in einem Entwicklungsland wie Kamerun zu ziehen.

Eingeschlossen waren 16 weibliche und 13 männliche Patienten, die sich überwiegend mit Riesenameloblastomen vorstellten (86,2 %). Das mediane Erkrankungsalter betrug 29,3 Jahre, wobei der jüngste Patient 18 Jahre alt war.

Die Auswertung ergab, dass in der Gruppe der marginalen Chirurgie acht Rezidive (61,5 %) auftraten und in der Vergleichsgruppe der radikal operierten Patienten konnten vier Rezidive ermittelt werden, was einer Rezidivquote von 25% entspricht. Alle Rezidive traten in der Gruppe der Riesenameloblastome auf. Zusammenfassend konnte belegt werden, dass bei Einhaltung eines größeren Sicherheitsabstandes deutlich niedrigere Rezidivraten zu verzeichnen waren, wobei Riesenameloblastome im Vergleich deutlich häufiger zu Rezidiven neigen, als die kleineren Ameloblastome.

Kritisch betrachtet werden sollte, ob sich die Kontinuitätsunterbrechung des Unterkiefers negativ auf die Lebensqualität auswirkt, bzw. wie sinnvoll oder empfehlenswert eine anschließende Rekonstruktion des Unterkiefers erscheint. Wir fanden, dass die Definition des Parameters Lebensqualität in Kamerun deutlich von der in unserem Kulturkreis abweicht. Entgegen unserer Erwartungen stellte sich nur eine Patientin zum Ende des Nachsorgezeitraumes zur Rekonstruktion vor.

Das größte Problem stellt nach wie vor die schlechte medizinische und zahnmedizinische Versorgung in Kamerun dar und das zusätzliche Problem der

späten Vorstellung beim Arzt bei langsam und zu Beginn schmerzlos wachsenden Kopf-und Halstumoren.

## 8. Summary

A total of 29 patients with ameloblastoma of the mandible underwent surgery using two different surgical methods.

Patients were either assigned to marginal resection, i.e. segmental mandibulectomy with 1 cm maximum safety margin, or radical resection with 1,5-2 cm safety margin.

Objective: to scrutinise different therapeutic approaches, especially for large ameloblastomas, and to detect cause of relapse.

Further, to analyse postoperative problems, especially quality of life during follow-up treatment, for optimising therapeutic strategies in a developing country like Cameroon.

Participants: 16 female and 13 male patients presenting mainly with giant ameloblastoma (86,2 %). Median age of onset was 29,3 years, with the youngest patient being 18.

Results: marginal resection had 8 relapses (61,5%), radical resection had 4 (25%). All relapses occurred after giant ameloblastoma.

Conclusion: in our study larger safety margins were associated with lower recurrence rates.

It needs to be carefully reconsidered if discontinuation of the mandible has a negative impact on quality of life. If this is the case mandibular reconstruction might be useful and needs to be taken into account.

We found the definition for quality of life in Cameroon and Western Europe to differ considerably. Surprisingly, only one female patient returned for reconstruction after follow-up.

Poor medical and dental healthcare remains the biggest problem in Cameroon and patients with slow-growing and painless head-and-neck-tumors often seek treatment with considerable delay and at an advanced stage.

## 9. Literaturverzeichnis

Abe M, Zong L, Abe T, Hoshi K (2018) A turning point in therapy for ameloblastomas. *Oral Oncol*; 80:95-6.

Abe M, Zong L, Abe T, Takeshima H, Ji J, Ushijima T, Hoshi K (2018) BRAF inhibitor: a novel therapy for ameloblastoma in mandible, *Chinese Journal of Cancer research*; 30(6):677-678.

Ackermann GL, Altini M, Shear M. (1988) The unicystic ameloblastoma: a clinicopathological study of 57 cases. *J Oral Pathol*; 17(9-10):541-6.

Akinosi JO, Williams AO. (1969) Ameloblastoma in Ibadan, Nigeria. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*; 27(2):257-65.

Almeida R. d A.C., Andrade E.S.de S., Barbalho J.C., Vajgel A, Vasconcelos E. (2016) Recurrence rate following treatment for primary multicystic ameloblastoma: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*; 45(3):359-67.

Arora S, Kumar P, Urs AB, Augustine J. (2012) Unicystic Ameloblastoma. A clinical pathological analysis of 22 cases. *Acta Stomatologica Croatica*; 46(3):230-240.

Arotiba GT, Hille J, Guthua S W, Adeola H, Odhiambo W, Effiom OA, Osundwa T, Kirimi J, Dimba E, Olojede ACO, Gbotolorum OM, Adamson O (2017) Ameloblastoma in Black Africans the Need for Multi-National Collaborative Research. *JSM Dent Surg*; 2(2):1014.

Baumhoer D (2018) Odontogenen Tumoren und Knochentumoren der Kieferregion. Änderungen der neuen WHO-Klassifikation. *Pathologie*; 39:35-41.

Cameroon. Factsheets of Health Statistics (2010) (Online im Internet.) URL: [http://www.afro.who.int/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=7087&Itemid=2593](http://www.afro.who.int/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=7087&Itemid=2593) (Stand: 17. 01. 2017. 9:45).

Carlson ER, Marx RE (2006) The ameloblastoma: primary, curative surgical management. *J Oral Maxillofac Surg*; 64(3):484-94.

Chaine A, Pitak-Arnnop P, Dhanuthai K, Ruhin-Poncet B, Bertrand J-Ch, Bertolus C (2009) A treatment algorithm for managing giant mandibular ameloblastoma: 5-year experiences in a Paris university hospital. *EJSO - European Journal of Surgical Oncology*, WB Saunders, 35(9), 999-1005.

Chapelle KA, Stoelinga PJ, de Wilde PC, Brouns JJ, Voorsmit RA (2004) Rational approach to diagnosis and treatment of ameloblastomas and odontogenic keratocysts. *Br J Oral Maxillofac Surg*; 42(5):381-90.

Chidzonga MM, Lopez Perez VM, Portilla Alvarez AL (1996) Ameloblastoma: the Zimbabwean experience over 10 Years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 82(1):38-41.

Cohen MA, Hertzanu Y, Mendelsohn DB (1985) Computed tomography in the diagnosis and treatment of mandibular ameloblastoma: report of cases. *J Oral Maxillofac Surg*; 43(10):796-800.

Cornelius CP, Giessler A, Jacob M, Ehrenfeld M (2011) Extremform eines Ameloblastoms. Spektakulärer Eingriff an der MKG-Klinik der Universität München-Teil 2. *Bayrisches Zahnärzteblatt März*; 38-43.

Curi MM, Dib LL, Pinto DS (1997) Management of solid ameloblastoma of the jaws with liquid nitrogen spray cryosurgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 84(4):339-344.

Cusack JW (1827) Report of the amputations of the lower jaw. *Dubl Hop Rec*; 4:1-38.

Dandriyal R, Gupta A, Pant S, Baweja HH (2011) Surgical management of ameloblastoma: Conservative or radical approach. *National Journal of Maxillofacial Surgery*; Vol.2, Issue 1:22-27.

Daramola JO, Ajagbe H, Oluwasanmi JO (1980) Recurrent Ameloblastoma of the Jaws - A Review of 22 Cases. *Plastic and Reconstructive Surgery*; 65(5):577-579.

Fregnani ER, Fillipi RZ, Oliveira CR, Vargas PA, Almeida OP (2002) Odontomas and ameloblastomas: variable prevalences around the world? *Oral Oncol*; 38(8): 807-8.

Gardner DG, Corio RL (1984) Plexiform unicystic ameloblastoma. A variant of ameloblastoma with a low-recurrence rate after enucleation. *Cancer*; 53(8):1730-35.

Gardner DG (1996) Some current concepts on the pathology of ameloblastomas. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod*; 82:660-69.

Ghandhi D, Ashraf F, Ayoub A, Pogrel AM, MacDonald G, Brocklebank LM, Moos KF, (2006) Ameloblastoma: A Surgeon's Dilemma. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*; 64(7):1010-4.

Gnepp DR (2009) *Diagnotic surgical pathology of the head and neck*. 2nd Edition. Elsevier: Saunders 802-810.

Gortzak RA, Latief BS, Lekkas C, Slootweg PJ (2006) Growth characteristics of large mandibular ameloblastomas: report of 5 cases with implications for the approach to surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*; 35(8):691-5.

Heikinheimo K, Huhtala JM, Thiel A, Kurrpa KJ, Heikinheimo H, Kovac M, Kraglund C, Warfvinge G, Dawson H, Elenius K, Risimäki A, Baumhoer D,

Morgan PR (2019) The Mutational Profile of Unicystic Ameloblastoma. *Journal of Dental research*; 98(1):54-60.

Hertog D, Schulten EAJM, Leemans CR, Winters HAH, Van der Waal I (2011) Management of recurrent ameloblastoma of the jaws; a 40-year single institution experience. *Oral Oncol*; 47:145–146.

Hong J, Yun PY, Chung JH, Myoung H, Suh JD, Seo BM, Lee JH, Choung PH (2007) Long-term follow up on recurrence of 305 ameloblastoma cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*; 36:283-8.

Hoyos Cadavid AM, Araujo JP, Coutinho-Camillo CM, Bologna S, Lemos CA, Laurenco SV (2019) Ameloblastomas: current aspects of the new WHO classification in an analysis of 136 cases. *Surgical and Experimental Pathology* 2, 17 (2019).

Huffman GG, Thatcher JW (1974) Ameloblastoma - the conservative surgical approach to treatment: report of four cases. *J Oral Surg*; 32(11):850-54.

Institut national de la statistique du Cameroun - Annuaire statistique (2011) Chapitre 7: Sante (Online im Internet.) URL: <http://www.statistics-cameroon.org/news.php?id=170> (Stand: 17.01.2017, 9:45).

Ivey RH, Churchill HR (1930) The need of a standardized surgical and pathological classification of the tumors and dental origin. *Amer Assoc Dent Sch Trans*; 7:240-45.

Katz JO, Underhill TE (1994) Multilocular radiolucencies. *Dent Clin North Am*; 38(1):63-81.

Kawai T, Kishino M, Hiranuma H, Sasai T, Ishida T (1999) A unique case of desmoplastic ameloblastoma of the mandible: report of a case and brief review of

the English language literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 87(2):258-63.

Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M (1992) Histological typing of odontogenic tumors. In: World Health Organisation, *International Histological Classification of Tumors*; 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1-25.

Lau SL, Samman N (2006) Recurrence related to treatment modalities of unicystic ameloblastoma: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*; 35(8):681-90.

Li W, Liu F, Xu Z, Huang S, Zhu W, Sun C (2012) Treatment of Ameloblastoma in Children and Adolescents. *J Hard Tissue Biol*; 21(2):121-126.

Lu Y, Xuan M, Takata T, Wang C, He Z, Zhou Z, Mock D, Nikai H (1998) Odontogenic tumors. A demographic study of 759 cases in a Chinese population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 86(6):707-714.

Malassez L (1885) Sur le role des debris epitheliaux papdentaires. *Arch Physiol Norm Pathol*; 5:309-40.

Maranz DE (2015) *African Friends and Money Matters*, 2nd Edition. SIL International, Dallas, Texas; 158-62.

McClary AC, West RB, McLary AC, Pollack JR, Fischbei NJ, Holsinger CF, Sunwoo J, Colewas AD, Sirjani D (2016) Ameloblastoma: a clinical review and trends in management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 273(7):1649-61.

Menon S, Kumar V, Archana S., Nath P, Shivakotee S, Hoda M (2019) Ameloblastoma Management: "Horses for Courses" Protocol. *J Maxillofac Oral Surg*; 18(3):400–404.

Minami M, Kaneda T, Ozawa K, Yamamoto H, Itai Y, Ozawa M, Yoshikawa K, Sasaki Y (1996) Cystic lesions of the maxillomandibular region: MR imaging

distinction of region: MR imaging distinction of odontogenic keratocysts and ameloblastomas from other cysts. *AJR*;166(4):943-49.

Mosadomi A (1975) Odontogenic tumors in an African population. Analysis of twenty-nine cases seen over a 5-year period. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 40(4):502-21.

Muller H, Slootweg PJ (1985) The ameloblastoma, the controversial approach to therapy. *J Maxillofac Surg*; 13(2):79–84.

Nakamura N, Higuchi Y, Mitsuyasu T, Sandra F, Ohishi M (2002) Comparison of long-term results between different approaches to ameloblastoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 93(1):13-20.

Odukoya, OO (1995) Odontogenic tumours: Analysis of 289 Nigerian cases. *J Oral Path & Med*; 24:454-57.

Okalla R, Le Vigouroux A (2001) Cameroun: de la réorientation des soins de santé primaires au plan national de développement sanitaire. (Online im Internet) <http://apad.revues.org/181?&id=181> (Stand: 17. 01. 2017, 9:45).

Ord RA, Blanchaert J, Nikitakis NG, Sauk JJ. (2002) Ameloblastoma in children. *J Oral Maxillofac Surg*; 60:762-70.

Peacock ZS, Ji YD, Faquin WC (2016) What is important for confirming negative margins when resecting mandibular ameloblastomas? *J Oral Maxillofac Surg: official J of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*; 75(6):1185-90.

Philisen HP, Reichart PA (1998) Unicystic ameloblastoma. A review of 193 cases from the literature. *Oral Oncology*; 34(5):317-25.

Philipsen HP, Reichart PA, Takata T (2001) Desmoplastic ameloblastoma (including “hybrid” lesion of ameloblastoma). Biological profile based on 100 cases from the literature and own files. *Oral Oncol*; 37(5):455–460.

Pogrel MA (1993) The use of liquid nitrogen cryotherapy in the management of locally aggressive bone lesions. *J Oral Maxillofac Surg*; 51(3):269-73.

Pogrel MA, Montes D. (2009) Is there a role for enucleation in the management of ameloblastoma? *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* April; 38(8):707-12.

Reichart PA, Philipsen HP, Sonner S (1995) Ameloblastoma: biological profile of 3.677 cases. *Eur J Cancer B Oral Oncol*; 31B(2):86-99.

Ritchie A (1990) *Boyd's text book of pathology*, 9th edn. Lea and Febiger, UK  
Rosenstein T, Pogrel MA, Smith RA, Regezi JA (2001) Cystic ameloblastoma-behavior and treatment of 21 cases. *J Oral Maxillofac Surg*; 59(11):1311-16.

Sammartino G, Zarelli C, Urciulo V, di Lauro AE, di Lauro F, Santarelli A, Giannone N, Lo Muzio L (2006) Effectiveness of a new decisional algorithm in managing mandibular ameloblastomas: a 10-years experience. *Br J Oral Maxillofac Surg*; 45:306-10.

Schneider D, Kaemmerer PW (2019) Ameloblastom: Einordnung gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation. *Wissen Kompakt*; 113:83-89.

Sham E, Leong J, Maher R, Schenberg M, Leung M, Mansour AK (2009) Mandibular ameloblastoma: clinical experience and literature review. *ANZ J Surg*; 79(10):739-44.

Sharma A, Shaikh AM, Deshmukh SV, Dabholkar JP (2012) Radical Management of Giant Ameloblastomas: A Case Series. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*; 64(4):399–401.

Shear M, Singh S (1978) Age-standardized incidence rates of ameloblastoma and dentigerous cyst on the Witwatersrand, South Africa. *Community Dent Oral Epidemiol*; 6(4):195-99.

Simon ENM, Stoelinga PJW, Vuhahula E, Ngassapa D (2002) Odontogenic tumours and tumour-like lesions in Tanzania. *East Afr Med J*; 79(1):3-7.

Simon ENM, Merckx MAW, Kalyanyama BM, Shubi FM, Stoelinga PJW (2005) Evaluation of Quality of Life Among Patients After Extirpation Of Mandibular Ameloblastoma. *East African Medical Journal*; 82(6):314-9.

Simon ENM, Merckx MAW, Vuhahula E, Ngassapa D, Stoelinga PJW (2005) A 4-year prospective study on epidemiology and clinicopathological presentation of odontogenic tumors in Tanzania. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod*; 99:598-602.

Stoelinga PJ (2001) Long-term follow-up on keratocysts treated according to a defined protocol. *Int J Oral Maxillofac Surg*; 30(1):14-25.

Ueno S, Mushimoto K, Shirasu R (1989) Prognostic evaluation of ameloblastoma based on histologic and radiographic typing. *J Oral Maxillofac Surg*; 47(1):11-15.

Urken ML, Buchbinder D, Costantino PD, Sinha U, Okay D, Lawson W, Biller HF (1998) Oromandibular reconstruction using microvascular composite flaps: report of 210 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 124(1):46-55.

Vayvada H, Mola F, Menderes A, Yilmaz M (2006) Surgical management of ameloblastoma in the mandible: Segmental mandibulectomy and immediate reconstruction with free fibula or deep circumflex iliac artery flap (evaluation of the long-term esthetic and functional results). *J Oral Maxillofac Surg*; 64(10):1532-9.

Vilembwa LA, Dimba EAO, Wakoli K, Njiru AK, Awngge DO, Onyango JF, Chindia ML (2008) Clinicopathologic Features of Ameloblastoma in Kenya: A 10-year audit. *The Journal of craniofacial surgery*; 19(6):1589-93.

Waldron CA, El-Mofty SK (1987) A histopathologic study of 116 ameloblastomas with special reference to the desmoplastic variant. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*; 63(4):441-51.

Wright JM, Vered M (2017) Update from the 4th edition of the World Health Organisation classification of head and neck tumors; odontogenic and maxillofacial bone tumors. *Head Neck Pathol*; 11(1):68-77.

Wysluch F, Hölzle P, Maurer P (2009) Monströses Ameloblastom des Unterkiefers. *HNO*; 57(11):1193–1196.

Yang R, Liu Z, Gokavarapu S, Peng C, Ji T, Cao W (2017) Recurrences and cancerization of ameloblastoma: multivariate analysis of 87 recurrent craniofacial ameloblastoma to assess risk factors associated with early recurrence and secondary ameloblastic carcinoma. *Chin J Cancer Res*; 29:189-95.

Zemann W, Feichtinger M, Kowatsch E, Karcher H (2007) Extensive ameloblastoma of the jaws: surgical management and immediate reconstruction using microvascular flaps. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 103(2):190-96.

## 10. Anhang

### 10.1. Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
et al.	und weitere
FNB	Feinnadelbiopsie
i.e.	Id est
Jh.	Jahrhundert
MCH	mean corpuscular haemoglobin
MCHC	mean corpuscular haemoglobin concentration
MCV	mean corpuscular volume
MKG	Mund-Kiefer-Gesicht
MRR	Mund-Rachen-Raum
MRT	Magnetresonanztomographie
OPG	Ortopantomogramm
UK	Unterkiefer
WHO	Weltgesundheitsorganisation
XAF	Zentralafrikanischer CFA-Franc

### 10.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histologischer Schnitt eines solid/ multizystischen Ameloblastoms (Hämatoxylin-Eosin-Färbung). Multiple Zysten, eingebettet in pallisadenförmig angeordnetem odontogenem Epithel. Gardner DG, Heikinheimo KI, Shear M, Philipsen HP, Coleman H (2005) Ameloblastomas. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (eds) Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors. IARC Press, Lyon; 297. 9

Abbildung 2: Plexiformes Ameloblastom (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) mit soliden Zellformationen ohne Zysten. Strangförmige Zellanordnung im fibrösen Stroma. Gardner DG, Heikinheimo KI, Shear M, Philipsen HP, Coleman H (2005)

- Ameloblastomas. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (eds) Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors. IARC Press, Lyon; 297. 10
- Abbildung 3: Plexiformes Ameloblastom (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) mit soliden Zellformationen ohne Zysten. Strangförmige Zellordnung im fibrösen Stroma. Gardner DG, Heikinheimo KI, Shear M, Philipsen HP, Coleman H (2005) Ameloblastomas. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (eds) Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors. IARC Press, Lyon; 298. 11
- Abbildung 4: Plexiformes Ameloblastom (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) mit soliden Zellformationen ohne Zysten. Strangförmige Zellordnung im fibrösen Stroma. Gardner DG, Heikinheimo KI, Shear M, Philipsen HP, Coleman H (2005) Ameloblastomas. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (eds) Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors. IARC Press, Lyon; 300. 12
- Abbildung 5: Ameloblastom, Mandibula rechts, Regio 44-48 (Urheber: Dr. M. Leßle, Hôpital Protestant Ngaoundéré, Kamerun 2016) 13
- Abbildung 6: Ameloblastom im Unterkiefer mit ausgeprägter Ulzeration, Regio 32 – 31 und 41 - 45 (Urheber: M. Leßle, Hôpital Protestant Ngaoundéré, Kamerun 2015) 14
- Abbildung 7: Schädelaufnahme frontal (Urheber: Dr. M. Leßle, Hôpital Protestant Ngaoundéré, Kamerun 2015) 15
- Abbildung 8: OPG: Ameloblastom im Unterkiefer links in Regio 34-36; wolkige Struktur und beginnende Resorption an Wurzeln der Zähne 34-36. Rieder JC (2008) Vergleichende klinische und immunhistochemische Charakterisierung keratozystischer odontogener Tumoren und Ameloblastome im Hinblick auf das Rezidivverhalten. Med Dissertation Universität Regensburg. Seite 33. 16
- Abbildung 9: CT-Bild eines Ameloblastoms der Mandibula rechts. Jones J (2014) Ameloblastoma. (Online im Internet.) URL:

	<a href="https://radiopaedia.org/images/5456962">https://radiopaedia.org/images/5456962</a> (Stand: 14.01.2017, 14:00).	18
Abbildung 10:	Ameloblastom im Ramus mandibularis links (41 J. ♂). (A) T1-gewichtetes MRT; (B) T2-gewichtetes MRT. Fujita M, Matsuzaki H, Yanagi Y, Hara M, Katase N, Hisatomi M, Unetsubo T, Konouchi H, Nagatsuka H, Asaumi JI (2013) Diagnostic Value of MRI for odontogenic tumours. Dentomaxillofac Radiol; 42(5): 20120265.	19
Abbildung 11:	Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation	38
Abbildung 12:	Die Verteilung der TumorgroÙe	40
Abbildung 13:	Darstellung der histologischen Subtypen aufgeteilt nach der Operationsmethode	41
Abbildung 14:	Darstellung der Schmerzen im zeitlichen Verlauf	45
Abbildung 15:	Darstellung der Einschränkungen beim Sprechen im zeitlichen Verlauf	46
Abbildung 16:	Darstellung der Einschränkungen bei der Nahrungsaufnahme im zeitlichen Verlauf	47
Abbildung 17:	Darstellung der Einschränkungen beim Trinken im zeitliche Verlauf	48
Abbildung 18:	Darstellung des Allgemeinbefindens im zeitlichen Verlauf	49
Abbildung 19:	Darstellung der Arbeitsfähigkeit im zeitlichen Verlauf	50
Abbildung 20:	Darstellung des Schmerzmittelbedarfs im zeitlichen Verlauf	51
Abbildung 21:	Ereigniszeitanalyse nach Kaplan-Meier	55

### 10.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Symptome in Abhängigkeit zur Tumorgröße	39
Tabelle 2: Verteilung der Tumorgröße	39
Tabelle 3: Komplikationen 4-8 Monate postoperativ	42
Tabelle 4: Komplikationen 10-12 Monate postoperativ	43
Tabelle 5: Komplikationen 16-20 Monate postoperativ	43
Tabelle 6: Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidives	52
Tabelle 7: Rezidivraten abhängig von der Größe des Primärtumors	52
Tabelle 8: Rezidive in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp des Primärtumors	53
Tabelle 9: Die Rezidivrate in Abhängigkeit von der Operationsmethode und dem histologischen Subtyp des Primärtumors	54

## **11. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei Dr. Max Leßle für seine aufrichtige Kritik, seine hartnäckige Motivation und pausenlose Ansprechbarkeit sowie für die wissenschaftliche Betreuung bedanken.

Herrn Prof. Dr. Thomas Grundmann danke ich herzlich für die Übernahme der Promotionsbetreuung.

Außerdem bedanke ich mich bei all denjenigen, die auf die eine oder andere Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Ohne Euch wäre das vielleicht nichts geworden. Danke!

## **12. Curriculum vitae**

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

### **13. Erklärung und eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Hamburg, 17.11.2020

A handwritten signature in black ink, reading "Julia Dech". The signature is written in a cursive, flowing style.