

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
DOTTORATO IN RICERCA CLINICA – XXXIV CICLO
SCIENZE MEDICHE SPECIALISTICHE**



**SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE DEL
SONNO:
ANALISI DELL'ACCURATEZZA DELLA
PROGRAMMAZIONE DIGITALE *SPLINTLESS*
NELL'AVANZAMENTO MAXILLO-MANDIBOLARE**

TUTOR:

Chiar.mo Prof. Aldo Bruno Gianni

COORDINATORE:

Chiar.mo Prof. Massimo del Fabbro

Dott.ssa Camilla Baserga
Matricola n° R12304

Anno accademico 2020/2021

Introduzione	5
Capitolo 1 – Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno	8
1. Definizione	8
2. Eziopatogenesi ed epidemiologia	9
3. Diagnosi	12
4. Terapia	13
Capitolo 2 - Principi di chirurgia ortognatica	17
2. Classificazione delle dismorfosi dentoscheletriche	17
1.1. Forma delle arcate	17
1.2. Rapporto molare	18
1.3. Linee mediane	19
1.4. <i>Overjet</i>	19
1.5. <i>Overbite</i>	20
1.6. Inclinazioni assiali	20
2. Obiettivi del trattamento in chirurgia ortognatica	20
3. Chirurgia bimascellare	21
3.1. Approccio <i>maxilla-first</i> e <i>mandible-first</i>	23
Capitolo 3 – La chirurgia ortognatica virtuale	25
1. Analisi clinica del paziente	25
2. Programmazione virtuale	29
2.1 <i>Imaging</i> pre-operatorio	29
2.2 Modelli in gesso delle arcate dentarie	29
2.3 Preparazione <i>pre-planning</i>	30
2.4 Simulazione chirurgica	32
2.5 Intervento chirurgico	32
2.5.1 <i>Splint</i> Occusale	33
2.5.2 Navigazione chirurgica	35
2.5.3 Guide di posizionamento	36
2.5.4 Guide di taglio e placche <i>custom made</i>	37

Capitolo 4 - Analisi dell'accuratezza nel pz OSAS con programmazione digitale	40
<i>splintless</i>	
1. Materiali e metodi	41
1.1 Preparazione preoperatoria del paziente	43
1.2 <i>Planning</i> virtuale	46
1.3 Intervento chirurgico	49
1.4 Analisi dell'accuratezza	50
1.5 Analisi Statistica	51
2. Risultati	51
3. Discussione	56
4. Conclusioni	66
Bibliografia	68

INTRODUZIONE

I Disturbi Respiratori del Sonno o *Sleep-Disordered Breathing* (SDB) costituiscono un ampio spettro di quadri clinici, rappresentati in un continuum crescente di gravità, dal Russamento Semplice (*Simple Snoring*) alla Sindrome da Aumentate Resistenze delle Alte Vie Aeree (*Upper Airway Resistance Syndrome*, UARS), sino ad arrivare alla Sindrome delle Apnee Ostruttive durante il Sonno (*Obstructive Sleep Apnea Syndrome*, OSAS).

Le manifestazioni cliniche dei disturbi respiratori del sonno sono molteplici ed hanno come sintomi cardine il russamento notturno, cefalea al risveglio, sonnolenza diurna e decadimento delle performance cognitive globali.

La sintomatologia è direttamente proporzionale al tipo, ma soprattutto alla gravità dell'ostruzione respiratoria, ed evolve in funzione di essa.

Si parte infatti dal russamento semplice, nel quale il rumore respiratorio notturno abituale rappresenta, di fatto, l'unico disturbo tangibile, con conseguenze prevalentemente di natura sociale in individui per il resto in perfette condizioni psicofisiche. Nella sindrome da aumentate resistenze delle alte vie aeree, al russamento si associa spesso, ma non sempre, un'eccessiva sonnolenza diurna, che nella sindrome delle apnee ostruttive del sonno è accompagnata da cefalea al risveglio, variabili quadri di astenia ed alterazioni delle performance cognitive di diverso grado.

La sonnolenza diurna nei pazienti può giungere talvolta a livelli tali da interferire con qualsiasi tipo di attività abituale. Inoltre, è da considerare la possibile, nonché spesso inesorabile, evoluzione dei disturbi non trattati verso complicanze cardiovascolari e cerebrovascolari, si comprende chiaramente come l'OSAS sia una condizione clinica in grado, mediante un coinvolgimento multisistemico, di incidere negativamente sia sulla qualità che sulla durata della vita. (*Kiely and McNicholas, 1998*).

L'OSAS è certamente il più frequente tra i disturbi respiratori del sonno, interessando dal 1% al 4% della popolazione adulta, valore che sottostima ampiamente la reale portata del fenomeno. Studi epidemiologici recenti (*Pierce et al., 2007*) hanno infatti sottolineato l'elevata prevalenza del fenomeno respiratorio, con altissimi tassi di ritardata o addirittura di mancata diagnosi.

Si intuisce bene come il mancato riconoscimento di questa condizione è un grande rischio, chiaramente individuale, ma anche di portata "sociale": la sindrome è infatti indipendentemente associata ad aumentati tassi di incidenza di ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari, *stroke*, sindrome dismetabolica, sonnolenza diurna nonché di incidenti

stradali, infortuni domestici e sul lavoro con marcata riduzione delle capacità cognitive e lavorative in un complesso deterioramento multilivello della qualità della vita.

I fattori di rischio associati a tale patologia si possono definire come potenzialmente modificabili ai fini della prevenzione primaria e secondaria. Essi includono il sovrappeso e l'obesità, l'eccessivo consumo di alcool, il fumo, la congestione nasale, la deplezione estrogenica post-menopausale e alcuni trattamenti farmacologici cronici (es. benzodiazepine).

I dati presenti in letteratura suggeriscono, ad oggi, che il fattore di rischio maggiormente coinvolto nell'insorgenza, nella progressione e nella recidiva di patologia è un valore di *Body Mass Index* (BMI) superiore a 25. (*Young et al., 2002*)

E' noto ormai da anni, data la poliedricità dei sintomi e dei segni della sindrome, che il trattamento clinico-chirurgico non può prescindere dall'essere di carattere multidisciplinare.

La letteratura internazionale a riguardo ha da tempo evidenziato, e ormai verificato, che l'intervento chirurgico di avanzamento del complesso maxillo-mandibolare, in mani esperte e in pazienti selezionati, offre risultati sorprendenti in termini di tassi di successo e di guarigione, soprattutto nei casi refrattari alle terapie conservative, raggiungendo percentuali favorevoli tra il 90% e il 100% dei casi, del tutto sovrapponibili a quelli ottenuti con terapia ventilatoria a pressioni positive (CPAP) (*Prinsell, 1999*)

La tecnica chirurgica di avanzamento maxillo-mandibolare è stata chiaramente ereditata e trasposta dalla chirurgia ortognatica a proposito della quale negli ultimi anni si è tanto dibattuto sia riguardo sull'approccio da utilizzare, *maxilla-first* o *mandible-first*, sia riguardo le metodiche di programmazione e la loro accuratezza.

Classicamente si è dato maggior spazio a quello *maxilla-first*; tuttavia molte delle recenti pubblicazioni descrivono risultati incoraggianti con l'approccio *mandible-first*: Perez ed Ellis ne hanno dimostrato i benefici soprattutto in quella categoria di pazienti che necessita una rotazione antioraria del complesso scheletrico e un *downgrafting* del mascellare nel settore posteriore, movimenti appunto richiesti e indispensabili nella chirurgia delle OSAS.

Inoltre, nell'ultimo decennio, è stato dimostrato che la chirurgia ortognatica, coadiuvata da un'appropriata programmazione virtuale, è in grado di fornire risultati postoperatori sicuramente più predicibili, nonché più precisi, rispetto ad una programmazione "analogica" standard. I metodi di trasferimento del *planning* virtuale a disposizione sono molteplici: gli *splints* tradizionali sono stati sostituiti a poco a poco da quelli CAD/CAM, ai quali si sono poi aggiunti, in tempi più recenti, i sistemi custom-made di guide e placche stampate in 3D, basati sulla variazione anatomica inter-individuale.

Una domanda sorge a questo punto spontanea: il *planning* virtuale di avanzamento maxillo-

mandibolare, in un soggetto delicato e spesso complesso come può essere appunto un paziente affetto da OSAS, è accurato?

Fino ad oggi non sono state prodotte molte risposte scientifiche a riguardo, sia perché vengono presentati continuamente nuovi metodi di trasferimento dati sia perché permane una certa confusione su come valutare l'accuratezza degli stessi, sia perché il paziente OSAS è spesso un soggetto complicato da studiare, con una casistica ancora limitata.

La maggior parte degli studi non può essere considerata affidabile sostanzialmente perché vengono utilizzati metodi di registrazione *surface-based* di sovrapposizione dei dati pre e post-chirurgici: questo metodo è intrinsecamente inaccurato compromettendone quindi l'affidabilità e la validità.

Lo scopo di questo studio è dunque l'analisi dell'accuratezza della programmazione virtuale nella tecnica di avanzamento maxillo-mandibolare, applicata al paziente affetto da OSAS, con tecnica *splintless*, mediante un sistema di valutazione *voxel-based* e *landmark-free*.

Capitolo 1

SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE DEL SONNO

1. Definizione

La condizione morbosa nota come OSAS, acronimo inglese per *Obstructive Sleep Apnea Syndrome*, è definita come una patologia cronica caratterizzata da frequenti e ripetuti episodi di completa e/o parziale nonché prolungata ostruzione delle vie aeree superiori durante il sonno, normalmente associati a cadute fasiche della saturazione di ossigeno nel sangue. (*Guilleminault et al., 1973*)

L'aumento contestuale della pressione parziale di CO₂ produce un importante stimolo a livello chemocettoriale periferico, inducendo così un'attivazione del sistema nervoso simpatico: si ritiene che sia proprio questo stimolo a determinare una modifica della fase del sonno con una superficializzazione dello stesso, fino al raggiungimento, talvolta, di stati di veglia.

La diagnosi e la classificazione si fondano sostanzialmente su parametri polisonnografici ed in particolare sull'indice di apnea/ipopnea (AHI, *Apnea Hypopnea Index*), che viene considerato patologico al di sopra di un valore numerico compreso tra 5 e 10, in base alla letteratura scientifica di riferimento.

I primi lavori sull'OSAS datano 1965, quando venne descritta indipendentemente da ricercatori francesi e tedeschi. Il termine "Sindrome di *Pickwick*", sinonimo a volte impropriamente usato per descrivere la sindrome, venne coniato dal famoso medico William Osler, probabile appassionato delle letture di Charles Dickens (scrittore della novella "*The Pickwick Papers*"), per descrivere un paziente obeso, ipercapnico, cardiopatico, sonnolento di giorno e con respiro "periodico" durante il sonno (*Burwell et al., 1956*).

Ad oggi, questa condizione si inserisce all'interno dei disturbi respiratori del sonno che, secondo la recente *International Classification of Sleep Disorders* versione 2 (ICSD-2), possono essere suddivisi come di seguito (Tab.1):

OSA disorders
OSA, adult
OSA, pediatric
Central sleep apnea syndromes
Central sleep apnea with Cheyne-Stokes breathing
Central sleep apnea due to a medical disorder without Cheyne-Stokes breathing
Central sleep apnea due to high altitude periodic breathing
Central sleep apnea due to a medication or substance
Primary central sleep apnea
Primary central sleep apnea of infancy
Primary central sleep apnea of prematurity
Treatment-emergent central sleep apnea
Sleep-related hypoventilation disorders
Obesity hypoventilation syndrome
Congenital central alveolar hypoventilation syndrome
Late-onset central hypoventilation with hypothalamic dysfunction
Idiopathic central alveolar hypoventilation
Sleep-related hypoventilation due to a medication or substance
Sleep-related hypoventilation due to a medical disorder
Sleep-related hypoxemia disorder

Tabella 1 - Classificazione dei disturbi respiratori del sonno

2. Eziopatogenesi ed epidemiologia

Dalla fine degli anni '60 Gastaut a Marsiglia (*Gastaut et al., 1965*) e Lugaresi a Bologna (*Lugaresi et al., 1972*) identificarono nelle apnee ostruttive il meccanismo fisiopatogenetico della malattia. Inizialmente di pertinenza esclusiva neurologica per il rapporto con le fasi del sonno e la presenza di sonnolenza diurna, ha successivamente coinvolto cardiologi, pneumologi, otorinolaringoiatri, odontoiatri e chirurghi maxillo-facciali, diventando oggi una patologia di sicuro interesse multidisciplinare.

In condizioni di piena normalità, ad ogni atto inspiratorio durante il sonno il lume delle vie areo-digestive superior (VADS) resta sostanzialmente stabile: la contrapposizione alla modesta pressione negativa endoluminale di valide forze mio-elastiche dirette verso l'esterno, determina una trascurabile riduzione dei diametri del segmento faringeo collassabile, senza alcun significativo fenomeno biomeccanico.

Nel *russamento semplice* questo equilibrio comincia ad alterarsi per effetto di un aumento delle resistenze nasali, un abbassamento della pressione negativa endo-faringea, un aumento di spessore delle parti molli ed una ridotta attività espansiva mio-elastica. Ne deriva, nei punti di maggior restringimento ed in particolare nell'area retro-velare, una depressione vorticoso che da origine al fenomeno vibratorio noto altresì come russamento.

Nella *UARS (Upper Airways Resistance Syndrome)* questo fenomeno vibratorio si aggrava e lo sforzo muscolare prodotto dalla resistenza al passaggio dell'aria può determinare un fenomeno

puntiforme di “risveglio” (RERA = *Respiratory Effort- Related Arousals*): l’elemento peculiare è dato dalla presenza di sonnolenza diurna patologica, conseguente alla frammentazione del sonno. E’ importante ricordare che non è necessariamente presente il russamento.

Nell’*OSAS (Obstructive Sleep Apnea Sindrome)* si giunge ad un parziale o completo e ciclico collabimento delle pareti faringee con marcata riduzione (almeno del 50% del valore basale nell’ipopnea) o arresto (almeno del 90% del valore basale nell’apnea), del flusso respiratorio con annessa scomparsa dei fenomeni vibratorii del russamento; persistono invece i movimenti respiratori toracici ed addominali. Il numero di apnee ostruttive deve essere superiore a 10 per ora e, secondo lo standard internazionale, ogni evento respiratorio deve avere una durata non inferiore a 10 secondi e non superiore a 3 minuti.

Possono essere certamente presenti anche apnee centrali, ma in misura non rappresentativa e con scarso impatto sul profilo clinico generale.

L’ interruzione della respirazione, conseguente al collasso dei tessuti faringei, comporta una desaturazione dell’ossiemoglobina ed una contestuale interruzione del sonno con conseguenti disfunzioni di carattere neuro-cognitivo (eccessiva sonnolenza diurna, cefalea al risveglio, irritabilità, depressione, affaticabilità, turbe mnesiche, riduzione della capacità di concentrazione, turbe della sfera sessuale) ed incremento della morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari (patologia coronarica, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca, aritmie cardiache ed ipertensione arteriosa, *stroke*, *TIA*) (*Kyrmizakis et al., 2003; Miller et al., 2002; Sullivan et al., 1981*).

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno è una patologia ad alta prevalenza nella popolazione generale.

Uno studio trasversale, punto di riferimento di larga parte della letteratura successiva sull’argomento, condotto nel 1993 da Young e coll. (*Young et al., 1993*) nel contesto del *Wisconsin Sleep Cohort Study*, ha indagato alcuni aspetti epidemiologici dell’*OSAS* in una popolazione di impiegati statali di età compresa fra i 30 ed i 60 anni, valutando le caratteristiche e le abitudini legate al sonno in base alla tendenza al russamento notturno. In questo studio sono state selezionate due coorti: la prima comprendeva il 100% degli impiegati ritenuti russatori abituali mentre la seconda era composta da coloro che risultavano non-russatori. Entrambi i gruppi sono stati sottoposti a polisonnografia. Lo studio ha evidenziato che episodi di apnea e ipopnea si verificano frequentemente anche in soggetti per altro sani cui non veniva successivamente posta la diagnosi di *OSA*: infatti il 76% dei russatori ed il 64% dei non-russatori avevano un’indice apnea/ipopnea superiore a zero. Nei russatori, sia uomini che donne, si riscontra con maggior frequenza un $AHI \geq 15$. Nella popolazione generale la prevalenza dell’*OSAS* si può stimare del 4% nel genere maschile e del 2% circa nel genere femminile.

La frequenza di OSA, cioè in assenza di eccessiva sonnolenza diurna, si attesta mediamente attorno al 24% negli uomini e al 9% nelle donne. Gli uomini di età compresa fra i 40 ed i 49 anni, mostrano una prevalenza di diversi livelli di OSA significativamente superiore rispetto alla fascia di età 30-39 anni (rispettivamente del 25-17% per AHI compreso fra 5 e 10, del 18-12% per AHI fra 10 e 15 e dell'11-6% per AHI superiore a 15). Per quanto riguarda la prevalenza nel sesso femminile distribuita nelle diverse fasce di età, una percentuale significativamente superiore di donne con AHI pari o maggiore a 5 fu identificata solo nel range di età 50-60 anni rispetto a quelle di età compresa fra i 30 ed i 39 anni (del 16-6.5% per AHI > 5, del 6-5% per AHI > 10, del 4- 4.4% per AHI >15). Complessivamente la prevalenza di tale disturbo del sonno è più alta negli uomini rispetto alle donne, in tutte le fasce di età e per ogni cut-off di AHI, con un maggior rischio relativo per il sesso maschile calcolato fra 2 e 3.7.

Una seconda *review* di Young e coll. (*Young et al., 2002*) ha confermato i dati di prevalenza sopraccitati.

Di notevole interesse è la diversa prevalenza dell'OSA nei diversi gruppi di età: studi basati sulla sola misurazione strumentale degli episodi di apnea-ipopnea evidenziano un incremento lineare della prevalenza di un AHI ≥ 20 all'aumentare dell'età.

Bixler e coll. (*Bixler et al., 1998*) invece, in uno studio di popolazione condotto su 741 soggetti maschi di età ≥ 20 anni, hanno evidenziato una differente tendenza del fenomeno associando ai criteri polisonnografici quelli clinici. Definendo l'OSAS come un AHI ≥ 10 in presenza di sintomi di eccessiva sonnolenza diurna o ipertensione o altre complicanze cardiovascolari, hanno osservato una prevalenza nel loro campione del 3.3%.

La prevalenza di OSA aumenta dall'1.2% negli uomini fra i 20 ed i 44 anni, al 4.7 in quelli di età compresa fra i 45 ed i 64 anni (rischio relativo pari a 4) e torna poi a ridursi negli uomini di età ≥ 65 anni, dove la prevalenza è dell'1.7%; nelle medesime fasce di età, un AHI ≥ 5 si riscontra rispettivamente nel 7.9%, 19.7% e 30.5%.

La relazione età-prevalenza di OSAS subisce un incremento lineare solo fra i 20 ed i 59 anni, mostrando un picco verso i 55 anni. Dopo i 45 anni di età si osserva un aumento progressivo degli episodi di apnea notturna legati a tematiche di carattere neurologico (*central sleep apneas*): tale fenomeno potrebbe spiegare l'aumentare della prevalenza di eventi apneici/ipopneici totale riscontrato in quei lavori che non prendevano in considerazione altri aspetti clinici dei pazienti esaminati.

La prevalenza di OSAS raggiunge livelli significativamente più elevati in determinati sottogruppi: il 40% dei soggetti obesi (*Walker et al., 2003*) soddisfa i criteri diagnostici di OSA ed il 70% degli individui con OSA sono obesi. Nei soggetti affetti da ipertensione arteriosa essenziale, la prevalenza di OSA è compresa fra il 22% ed il 60% ed i soggetti con OSA hanno

una prevalenza di ipertensione arteriosa del 50-60%. La frequenza di OSA/OSAS appare più alta nei pazienti affetti da patologie cardiovascolari: Mohsenin e coll. (*Mohsenin and Culebras, 2001*) hanno riscontrato una prevalenza di $AHI \geq 20$ pari all'80% in pazienti precedentemente colpiti da ictus emisferico; Dyken e coll. osservarono che il 77% di uomini ed il 64% delle donne con diagnosi di recente ictus presentava un $AHI \geq 10$; risultati simili sono stati riportati da altri autori.

Con l'avanzare dell'età, la differenza di prevalenza tra popolazione maschile e femminile tende a contrarsi. La menopausa, pur non essendo un dimostrato fattore predittivo nello sviluppo dell'OSAS, sembra giocare un ruolo fisiopatologico importante nelle modificazioni del pattern respiratorio notturno (*Ferini-Strambi et al., 2002*).

L'obesità è invece di certo il principale fattore di rischio coinvolto nell'insorgenza della sindrome. La deposizione di grasso nei tessuti molli para-faringei, porta inevitabilmente ad una riduzione di calibro del lume faringeo e ad una infiltrazione adiposa delle fibre muscolari. Vanno ricordati infine tra i fattori di rischio maggiormente coinvolti, i quadri dismorfico-sindromici cranio-facciali, la familiarità, il fumo (che contribuisce all'ipossia tissutale), i farmaci (anestetici e sedativi tra cui le benzodiazepine hanno il ruolo da protagonista) e l'alcool, capaci di aggravare i disturbi respiratori nel sonno, riducendo, rallentando e aumentando la soglia di risposta agli stimoli chemocettoriali ipossici/ipercapnici, alterando così i meccanismi protettivi di risveglio e aggravando l'ipotonia della muscolatura faringeale (*Neruntarat, 2003*).

3. Diagnosi

Nella maggior parte dei pazienti sono i familiari e, a ragion veduta, i *bed-partner* i primi ad evidenziare la presenza di una alterazione del sonno del soggetto, riferendo tipicamente la presenza di russamento, intervallato da brevi periodi di silenzio respiratorio a cui fanno seguito rumori definiti "da soffocamento" (*chocking*).

Un'anamnesi mirata, un accurato esame obiettivo, specifiche indagini strumentali (endoscopia delle VADS, rinomanometria, TC del massiccio facciale) e questionari standardizzati sulla valutazione soggettiva dei sintomi diurni (ad es. la Scala di Sonnolenza di Epworth, *Epworth Sleepness Scale*) consentono di fare diagnosi, confermando il sospetto clinico. L'oggettivazione della presenza di disturbi respiratori del sonno si effettua però mediante l'esame polisonnografico (*gold standard*) con monitoraggio cardio-respiratorio notturno: esso permette il riscontro dei principali parametri cardio-respiratori durante tutte le fasi del sonno, quali ad esempio il flusso aereo oro-nasale, i movimenti toracici ed addominali, il rumore respiratorio, la saturazione di ossigeno e la frequenza cardiaca, fornendo una precisa

quantificazione del disturbo e permettendo così una constatazione di gravità del quadro, elemento cardine per un corretto orientamento terapeutico.

4. Terapia

Il trattamento del singolo caso risulta estremamente complesso e va chiaramente personalizzato in base alla storia clinica del paziente, all'esame obiettivo dei vari apparati coinvolti ed ovviamente al risultato dello studio polisonnografico. Non esistono ad oggi terapie di tipo strettamente farmacologico per la sindrome delle apnee ostruttive del sonno: la terapia "medica" del paziente OSAS ha come indiscutibile e piuttosto intuitivo punto di partenza la modifica dello stile di vita.

A questo punto possiamo distinguere due differenti capitoli che racchiudono al loro interno l'intera gamma terapeutica ad oggi utilizzata sul paziente affetto da OSAS: trattamenti non invasivi e trattamenti invasivi.

Tra i primi, punto nevralgico per prevenire, curare ed evitare recidive di patologia, non solo limitatamente ai pazienti obesi, ma nella popolazione generale, è il calo ponderale.

Esso si fonda sull'intraprendere un regime dietetico controllato, in modo tale da ridurre al minimo l'influenza negativa attribuibile agli accumuli adiposi circoscritti nei tessuti molli parafaringei (*Dixon et al., 2001*).

La riduzione di peso al di sotto di un "valore soglia" individuale porta alla scomparsa della sonnolenza diurna e alla possibile completa eliminazione delle apnee nel sonno con conseguente trasformazione della sindrome in semplice russamento. Tuttavia, è importante sapere che non è necessario, come si riteneva sino a non molti anni fa, che, perché si sviluppi una OSAS, vi sia obbligatoriamente un'obesità di II-III grado.

Importante risulta essere anche la sospensione o comunque la netta moderazione nel consumo di sostanze voluttuarie (come l'alcool e il fumo) e nell'assunzione di farmaci sedativi.

Certamente da annoverare tra le metodologie di trattamento non-invasivo, sono i dispositivi che producono un avanzamento mandibolare (MADs, *Mandibular Advancement Devices*): questi sono dei veri e propri strumenti ortodontici che producono un avanzamento obbligato, solitamente da 5 agli 8 mm, di tutto il complesso mandibolo-linguale, aumentando tridimensionalmente il volume oro-faringeo e del basilingua.

Il presidio strumentale fondamentale, sul quale però si basa l'intero trattamento conservativo non-invasivo della sindrome, soprattutto delle forme moderato-gravi, è rappresentato dalla terapia ventilatoria, introdotta da *Sullivan* e coll. ormai circa trenta anni fa. Essa consiste nell'utilizzo di un apparecchio in grado di produrre una bassa pressione aerea positiva continua (*Continuous Positive Air Pressure - CPAP*), che viene erogata al soggetto, durante le ore di

sonno, mediante l'applicazione di una maschera nasale, oro-nasale o, in casi particolari, facciale. La maschera è collegata ad un piccolo compressore che insuffla una pressione aerea positiva con lo scopo di contrastare meccanicamente il collasso tridimensionale delle pareti delle vie aeree superiori (*American Thoracic Society, 1994*).

Tuttavia, anche se oggi la CPAP è divenuto il trattamento di prima scelta e di “messa in sicurezza” nella maggior parte dei quadri OSAS, la sua scarsa accettazione e la bassa *compliance* da parte di un'alta percentuale di pazienti, rende fisiologico e necessario il passaggio a trattamenti di tipo chirurgico a vari gradi di invasività.

Il razionale del trattamento chirurgico dell'OSAS è chiaramente l'ottenimento della pervietà delle vie aeree superiori durante il sonno; l'approccio terapeutico può, o forse deve, essere polidistrettuale e multi-livello in base alle caratteristiche patologiche del soggetto in esame in modo da ridurre al minimo o, se possibile, eliminare, le cause specifiche ed aspecifiche di ostruzione.

Di estremo aiuto in questa fase può essere un' esame endoscopico delle prime vie aerodigestive, condotto in sala operatoria, in cui vengono riprodotte le condizioni del sonno naturale: *Drug-Induced Sleep Endoscopy (DISE)*.

Con questa tecnica è infatti possibile studiare, tramite una fedele riproduzione dello status “sonno”, le sedi, l'entità e il pattern di ostruzione lungo il tratto naso-, oro- e ipo-faringeo. Eseguendo una serie di determinate e precise manovre sui tessuti in esame (ad es. *pull-up* mandibolare), è di fatto prevedibile il beneficio che il paziente può ottenere da un particolare trattamento chirurgico.

Le tecniche chirurgiche a disposizione sono davvero molteplici e a vario grado di invasività; tra queste si annoverano: adenomidectomia/tonsillectomia, chirurgia nasale (setto-turbinoplastica), chirurgia palatale (UPP, UPPP, *suture barbed*), chirurgia della base linguale (glossectomie parziali, asportazione della tonsilla linguale), tracheostomia e sicuramente l'avanzamento maxillo-mandibolare (MMA).

Tutti i pazienti devono sempre essere informati in modo dettagliato sulle differenti modalità di trattamento a disposizione, incluse quelle alternative alla chirurgia (terapia ventilatoria con CPAP, APAP o BPAP, *oral devices*, calo ponderale, terapia posturale). Il paziente a cui viene proposto un trattamento chirurgico spesso ha già rifiutato terapie conservative o è reduce da un insuccesso delle stesse (la CPAP rappresenta il *gold standard* nel trattamento dell'OSAS ma presenta tuttavia, come già riportato, importanti limiti di accettabilità e tollerabilità; anche il calo ponderale e la terapia posturale non sono sempre di facile realizzazione) o infine formula una richiesta specifica di terapia chirurgica.

Il paziente deve essere psicologicamente stabile e clinicamente in buone condizioni di salute. Deve essere in possesso della documentazione più precisa possibile circa l'esistenza di uno o più siti ostruttivi aggredibili chirurgicamente con ragionevole attesa di risultato e basse complicanze.

L'obiettivo della chirurgia può definirsi raggiunto quando:

- 1) i sintomi soggettivi che hanno portato il paziente dal medico sono scomparsi;
- 2) il giudizio generale sulla percezione della qualità della vita è migliorato;
- 3) la PSG longitudinale di controllo mostra il rientro dei parametri nel *range* di normalità (AHI<10/20 e LO2>90) o comunque al di fuori di quei valori che hanno decretato l'indicazione chirurgica;
- 4) si realizza una normalizzazione dell'architettura del sonno.

L'identificazione dello stadio e della gravità della malattia e delle alterazioni anatomico-funzionali che ne stanno alla base è dunque un presupposto indispensabile per la scelta delle strategie terapeutiche. L'inquadramento diagnostico del paziente "roncopatico" si basa pertanto su un accurato protocollo di indagini clinico-strumentali specialistiche necessarie a stabilire la sede, il grado e il pattern dell'ostruzione faringea.

L'intervento chirurgico o la combinazione di più procedure viene progettato sulla base di precisi algoritmi decisionali che tengono in considerazione proprio le caratteristiche individuali del paziente e la severità di patologia.

Il criterio fondamentale da seguire è, come detto, legato al concetto di "invasività crescente", considerando dunque la possibilità di passare successivamente ad altre modalità di trattamento, rimodulando le cure a seconda delle necessità del paziente. Naturalmente, più grave è lo stadio di patologia e maggiore è il BMI, tanto più impegnativo ed aggressivo dovrà essere l'intervento.

I parametri che guidano la scelta chirurgica sono quindi:

- parametri polisonnografici: AHI
- parametri morfologici: BMI, NOH, grading tonsillare, classe scheletrica
- parametri clinici ipnologici: ESS
- parametri radiografici: TeleRX cranio, Rx OPT e TC del massiccio facciale

Una volta fatta al paziente la proposta di intervento chirurgico, vanno illustrate le prospettive di un'efficace risoluzione del problema, i possibili effetti collaterali o le complicanze in termini percentuali, in base ai dati della letteratura e delle proprie personali esperienze.

Deve infine esserci sempre un ragionevole rapporto costo-beneficio: la frequente comorbidità dei pazienti OSAS li espone maggiormente a rischio da un punto di vista anestesilogico.

E' sempre il paziente che sceglie la modalità di trattamento che gli è più congeniale, ma questo

non equivale ad una contrattazione circa la procedura. L'accordo su interventi più semplici è quasi inevitabilmente gravata da insuccesso terapeutico, oltre che potenzialmente foriero di strascichi medico-legali. L'atto terapeutico andrà infine sempre verificato nel tempo in termini di stabilità di risultato attraverso monitoraggi polisonnografici e radiologici longitudinali.

Capitolo 2

PRINCIPI DI CHIRURGIA ORTOGNATICA

Le deformità dento-scheletriche sono alterazioni della forma e delle dimensioni delle ossa mascellari dovute ad anomalie dello sviluppo dello scheletro cranio-facciale.

La chirurgia ortognatica è quella branca della chirurgia maxillo-facciale che si occupa del trattamento delle deformità scheletro-facciali di carattere tale da alterare sensibilmente la morfologia del volto e che non sono correggibili con la sola terapia ortodontica per la presenza di gravi difetti del rapporto dentale. Va intesa quindi come possibilità di modificare la posizione delle ossa mascellari nei vari piani dello spazio, ognuno dei quali in uno o più frammenti.

L'esperienza in chirurgia ortognatica, una maggiore comprensione della sua base biologica e un perfezionamento della sua forma d'arte oggi ci consentono di offrire un risultato stabile, estetico e funzionale per i pazienti affetti da OSAS.

1. Classificazione delle dismorfosi dentoscheletriche

Uno dei momenti fondamentali nella diagnosi clinica-oggettiva di malocclusione è la valutazione di alcuni parametri qualitativi, funzionali ed estetici, nonché della dentatura del paziente. Tale valutazione viene solitamente eseguita nel corso dell'esame clinico, mediante l'osservazione diretta delle arcate dentarie e nel successivo esame delle loro riproduzioni in gesso. Anche la teleradiografia o, se disponibile, la TC volumetrica del cranio forniscono utili indicazioni sulla situazione maxillo-mandibolare riguardante in particolare i rapporti reciproci dei denti del settore anteriore, i rapporti con le rispettive basi scheletriche e con i tessuti molli del profilo facciale.

Dall'esame delle arcate dentarie del paziente e dei modelli in gesso delle stesse si tende a focalizzare l'attenzione su: la forma delle arcate, il rapporto molare, il rapporto canino, le linee mediane, *l'overjet*, *l'overbite* e le inclinazioni assiali.

1.1. Forma delle arcate

La malocclusione dentale è di frequente accompagnata da un'alterazione nella forma dell'arcata, la cui valutazione nel corso dell'esame clinico permette importanti considerazioni diagnostiche.

La forma d'arco deve risultare regolare secondo una linea che passa per le cuspidi vestibolari ed i margini incisivi. Non devono essere presenti sovrapposizioni dentali (affollamento dentale) o denti in ectopia vestibolare o linguale.

Le creste marginali devono trovarsi sullo stesso piano ed i punti di contatto devono essere regolari; non devono esserci rotazioni dentali.

1.2. Rapporto molare

Sul rapporto dei primi molari permanenti, Angle aveva basato la classificazione delle malocclusioni tutt'ora in uso, descrivendo tre tipi di rapporto molare:

- I. il rapporto molare di 1° classe: quando la cuspidi mesiovestibolare del 1° molare superiore occlude nel solco centrale del primo molare inferiore;
- II. il rapporto molare di 2° classe: quando il 1° molare superiore occlude più anteriormente rispetto alla posizione di 1° classe;
- III. il rapporto molare di 3° classe: quando il 1° molare superiore occlude più posteriormente rispetto alla posizione di 1° classe.

La classificazione dentale delle malocclusioni che Angle ha concepito sulla base dei rapporti tra primi molari permanenti comprende 3 gruppi di malocclusioni (Fig. 1-2):

1. Malocclusioni di prima classe - in questa tipologia, pur essendo il rapporto molare di 1° classe, i settori anteriori delle arcate presentano affollamento, protrusione, rotazioni, morso aperto o profondo.
2. Malocclusioni di seconda classe - comprendono due sottodivisioni:
Malocclusione di prima divisione con overjet - comprende quei casi in cui l'arcata superiore è anteriorizzata rispetto all'inferiore. Angle la chiamava distocclusione in quanto ne imputava la causa alla posizione distale dell'arcata inferiore. Può essere invece dovuta sia a retroposizioni dentali, funzionali o scheletriche a livello mandibolare che a protrusioni dentali o scheletriche a livello mascellare.
Malocclusione di seconda divisione con morso profondo - si presenta più frequentemente in un contesto brachifacciale. È caratterizzata da una retroinclinazione degli incisivi centrali superiori con, nella forma tipica, vestibolo-versione degli incisivi laterali.

3. Malocclusioni di terza classe - sono caratterizzate dal fatto che la cuspidate mesio-vestibolare del molare superiore occlude dietro il solco centrale vestibolare del molare inferiore, con o senza inversione completa del morso. Può dipendere da cause dentali, scheletriche e funzionali.

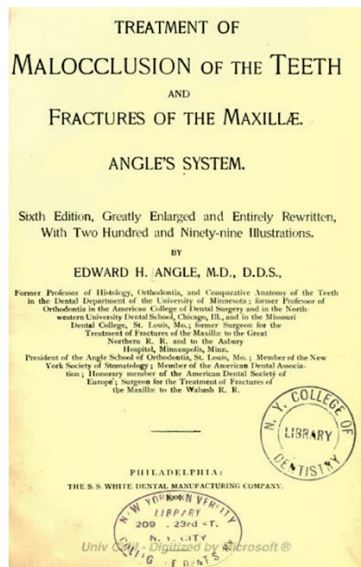


Figura 1 - Angle pubblicò il testo "Trattamento delle malocclusioni dentarie e delle fratture mascellari" nel 1887

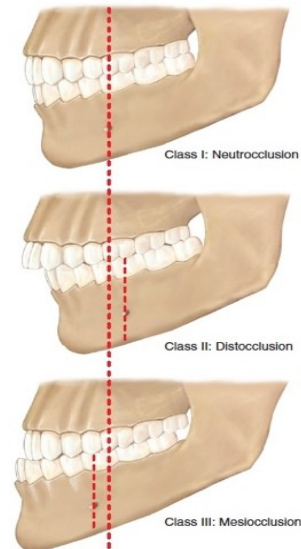


Figura 2 - Angle descrisse tre classi di malocclusion basate sulla relazione dei primi denti molari

1.3. Linee mediane

Le linee mediane dentali, sia con le arcate in massimo contatto reciproco che in posizione di riposo, devono trovarsi centrate tra di loro e con il centro del volto.

1.4. Overjet

L'overjet viene generalmente definito come la distanza orizzontale tra la superficie labiale degli incisivi mandibolari e la superficie incisale degli incisivi mascellari, misurata con i mascellari in relazione centrica e i denti in occlusione.

In questo modo si determina una variabilità del sovrappetto individuale anche in una normale occlusione di prima classe, che dipende dall'inclinazione degli incisivi superiori e dalla quantità del sovramorso.

È più comodo definire il sovrappetto come la distanza orizzontale tra la superficie labiale degli incisivi mandibolari e la superficie palatale degli incisivi mascellari, in occlusione centrica e con una normale sovrapposizione verticale tra gli incisivi. In tal modo, poiché gli incisivi superiori ed inferiori devono entrare in un contatto sfiorante in occlusione, possiamo dire che

l'occlusione normale non prevede nessun sovrageetto.

La presenza di *overjet* positivo è un segno tipico della malocclusione di 2° classe 1° divisione. L'*overjet* negativo, detto anche morso inverso, lo si riscontra, invece, nelle malocclusioni di 3° classe.

1.5. Overbite

L'*overbite* è il sopravanzo verticale degli incisivi mascellari sugli incisivi mandibolari con i denti in occlusione centrica. Gli incisivi superiori non dovrebbero sopravanzare verticalmente più della metà della corona degli incisivi inferiori. Si parla di morso aperto quando gli incisivi superiori e inferiori non arrivano a sovrapporsi sul piano verticale e di morso profondo quando la loro sovrapposizione è eccessiva.

Il morso aperto e il morso profondo possono essere espressione di problemi dentali, oppure di una crescita alterata in eccesso o in difetto della porzione inferiore del viso.

In questi casi si parla di morso aperto o morso profondo scheletrico.

1.6. Inclinazioni assiali

Sia l'inclinazione mesio-distale che quella vestibolo-linguale dei denti dell'arcata superiore e inferiore deve corrispondere a canoni estetici e funzionali ben noti. In questo senso i canini, sia superiori che inferiori, presentano una mesio- inclinazione coronale; i bordi incisali degli incisivi superiori e inferiori devono essere paralleli alla linea bipupillare: per poterli sistemare in tale posizione, dato che il bordo incisale non è perpendicolare all'asse del dente, quest'ultimo deve essere inclinato distalmente.

Una linea tangente al punto medio della corona clinica degli incisivi superiori, sulla faccia vestibolare, deve essere pressoché perpendicolare al piano di Francoforte. Dato che non c'è parallelismo anatomico tra faccia vestibolare e asse del dente, quest'ultimo deve avere un'inclinazione vestibolo-palatale. Anche la formazione delle curve di compenso di Spee e di Wilson richiedono delle inclinazioni dentarie corrette; così come la distribuzione dei carichi sui denti, che deve essere assiale.

2. Obiettivi del trattamento in chirurgia ortognatica

Gli obiettivi fondamentali del trattamento in chirurgia ortognatica sono:

1. Funzione

Spesso nelle dismorfosi dento-scheletriche coesistono deficit estetici e funzionali che, ovviamente, devono essere corretti contemporaneamente.

Il trattamento di pazienti con deficit funzionali, ma buona estetica rappresenta una sfida per il chirurgo e la programmazione chirurgica deve essere effettuata con attenzione al fine di evitare un peggioramento dell'estetica del volto pur di ottenere miglioramenti nella sua funzione.

2. Estetica

La grande importanza che nella nostra società ricopre l'aspetto fisico ed in particolar modo quello facciale ha portato ad un cambiamento nella principale richiesta di trattamento da parte dei pazienti con dismorfosi dento-scheletriche. L'evoluzione ed il miglioramento delle tecniche chirurgiche permettono di non porre più in discussione, come un tempo, il ripristino della corretta funzionalità e consentono al chirurgo di dedicare maggior attenzione alle richieste di intervento estetico da parte dei pazienti. Il ruolo assunto dalla componente estetica nei bisogni primari e nella pianificazione del trattamento è sicuramente da protagonista. Nelle relazioni umane il viso rappresenta la parte espressiva, riflette i tratti della personalità ed è intimamente legata alla comunicazione verbale e non verbale. Ciò che il clinico deve essere capace di comprendere è la percezione del paziente di cosa è esteticamente sbagliato. Come scrive Leo Tolstoj in *Childhood*, "Sono convinto che nulla influenzi la mente di un uomo come il suo aspetto, e non il suo aspetto in sé, quanto la sua convinzione di ciò che è attraente o poco attraente".

3. Stabilità

Senza stabilità non è accettabile né un buon risultato funzionale né un'estetica piacevole. La stabilità dell'intervento sembra essere imputata al risultato della somma di tutte le forze che agiscono sui denti e sull'occlusione.

3. Chirurgia bimascellare

La chirurgia di riposizionamento dei mascellari è l'unica modalità di trattamento del paziente adulto in cui non sono attese ulteriori modificazioni legate alla crescita e dei casi così severi da non poter essere corretti mediante *comouflage* ortodontico o chirurgico-cosmetico.

Il moderno trattamento chirurgico delle deformità facciali comprende sia procedure per correggere la relazione intermascellare che procedure aggiuntive per correggere la morfologia

dei tessuti duri e molli. Una delle chiavi del successo finale è l'appropriata integrazione di entrambe le due tipologie di trattamento.

I chirurghi cominciarono a collaborare più strettamente con gli ortodontisti, per diagnosticare e trattare i problemi dei pazienti con deformità dento-facciali, da quando negli anni '60 in America vennero adottate nuove tecniche di chirurgia intraorale. Per la prima volta, le procedure chirurgiche intraorali potevano correggere problemi scheletrici sia della mandibola che del mascellare; inoltre, l'ortodontista e il chirurgo potevano programmare il trattamento di una deformità dento-facciale diagnosticando il problema sin dall'origine: ne risultava che una deformità scheletrica mascellare poteva essere corretta dallo spostamento chirurgico del mascellare e una deformità mandibolare con l'intervento chirurgico sulla mandibola. Inizialmente, le correzioni chirurgiche di problemi riguardanti sia il mascellare che la mandibola venivano eseguite intervenendo separatamente o per gradi a causa della complessità della programmazione pre-chirurgica, della difficoltà tecnica e del tempo richiesto per portare a termine entrambe le procedure simultaneamente. (*Gross et al., 1978*)

A partire dalla metà degli anni '70 grazie al miglioramento della tecnica e degli strumenti chirurgici, l'osteotomia di LeFort I e la chirurgia del ramo della mandibola vennero eseguite contemporaneamente. (*Mohnac, 1965; Bell et al., 1970; Kent et al., 1971; Connole et al., 1971; Epker et al., 1975; Oatis et al., 1978*)

A questo punto emerse il bisogno di una scrupolosa programmazione pre-chirurgica e di un'adeguata sequenza delle due procedure mascellari in sala operatoria. Una serie di lavori scientifici scritti da un discreto numero di ricercatori (*Turvey, 1981; Epker et al., 1982; Turvey et al., 1982; LeBanc et al., 1982*) riassumono le esperienze di quegli anni e codificano le procedure chirurgiche combinate mascellari e mandibolari così come le conosciamo oggi.

L'inquadramento diagnostico di un paziente con deformità dento-facciale si traduce in una lista di problemi in cui si evidenzia, più frequentemente, un'alterazione scheletrica a carico di entrambi i mascellari. Per correggere i problemi presenti in entrambi i mascellari, il piano di trattamento può, ma più spesso deve, contemplare una chirurgia combinata di tipo bimascellare. L'osteotomia di LeFort I e l'osteotomia bilaterale sagittale dei rami mandibolari (BSSO) sono le operazioni che più frequentemente vengono eseguite in combinato.

Con l'osteotomia di LeFort I il chirurgo ha la possibilità di mobilizzare il mascellare in tutti e tre i piani dello spazio, anche se gli spostamenti sull'asse posteriore e superiore risultano un po' più complessi (Fig. 3).

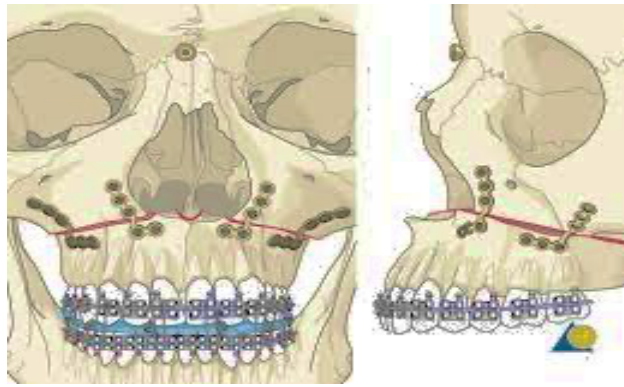


Figura 3 - Osteotomia tipo Le Fort 1

L'osteotomia bilaterale sagittale del ramo mandibolare (BSSO) permette di variare la lunghezza del ramo mandibolare, di eseguire correzioni verticali e movimenti sul piano trasversale per la correzione di asimmetrie orizzontali (Fig. 4).

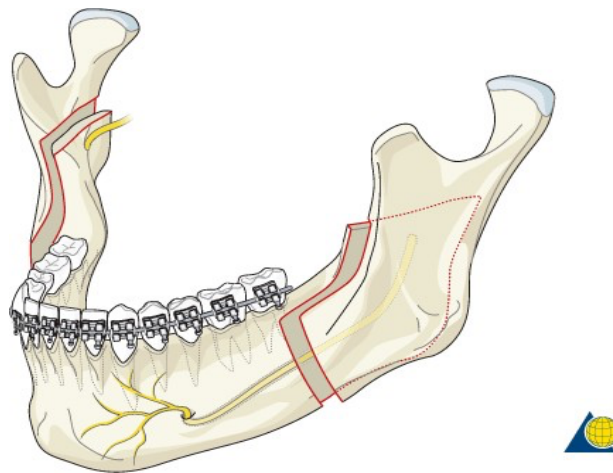


Figura 4 - Bilateral Sagittal Split Osteotomy (BSSO)

3.1. Approccio *maxilla-first* e *mandible-first*

La sequenza chirurgica per questo tipo di intervento combinato è stata sviluppata agli inizi degli anni '70. Si inizia con le incisioni ai fornicci vestibolari e con i tracciati ossei per l'osteotomia bilaterale sagittale mandibolare; le sedi di intervento vengono quindi temporaneamente tamponate con mezze garze umide e passando quindi all'esecuzione dell'osteotomia di LeFort I.

I mascellari sono figurativamente uniti dallo *splint* oclusale intermedio e dalla fissazione maxillo-mandibolare rigida (MMF); in questo modo il mascellare può venire riposizionato e stabilizzato con la sintesi su placche. A questo punto, la MMF viene rimossa e le osteotomie sagittali mandibolari vengono completate bilateralmente a scalpello.

Il segmento distale della mandibola viene riposizionato usando lo *splint* oclusale finale come

guida e con i denti del paziente nuovamente bloccati dalla MMF; le zone dell'osteotomia mandibolare sono sintetizzate: questa sequenza chirurgica viene definita *maxilla-first*.

Buckley, Tucker e Fredette hanno successivamente suggerito un'altra sequenza per la chirurgia bimascellare: l'avvento della *rigid internal fixation* (RIF) permette di completare l'osteotomia bilaterale sagittale mandibolare prima dell'osteotomia di LeFort I; con la RIF è dunque possibile un riposizionamento stabile e sicuro della mandibola senza il riferimento mascellare finale.

Lo *splint* intermedio in questo caso utilizza il mascellare ancora intatto come guida, con la mandibola fissata nella nuova posizione mediante la RIF; lo splint di occlusione finale viene quindi introdotto per riposizionare adeguatamente il mascellare superiore. Questo modo di intervenire si identifica con il nome di approccio di tipo *mandible-first* e minimizza le possibilità di dislocamento dei segmenti mascellari, una volta riposizionati, poiché l'osteotomia di LeFort I è l'ultima procedura ad essere eseguita.

La procedura definita come "convenzionale" e di certo maggiormente utilizzata è l'approccio *maxilla-first*; tuttavia, vi sono delle specifiche condizioni in cui è preferibile, se non fortemente consigliato, eseguire quello *mandible-first*:

1. Down-grafting posteriore del mascellare superiore con una rotazione antioraria del complesso maxillo-mandibolare (MMA nel trattamento delle OSAS);
2. Frammentazione del mascellare superiore;
3. Interventi chirurgici concomitanti sull'articolazione temporo-mandibolare. (Perez et al., 2011).

Capitolo 3

LA CHIRURGIA ORTOGNATICA VIRTUALE

Negli ultimi 20 anni l'evoluzione della chirurgia ortognatica è stata contraddistinta da molteplici innovazioni, soprattutto nel campo della pianificazione pre-chirurgica. Infatti, il *planning* virtuale pre-chirurgico è diventato uno strumento di uso comune per il chirurgo maxillo-facciale che si occupa di chirurgia ortognatica. Inoltre, l'applicazione di questa branca della medicina al trattamento delle OSAS è diventata ampiamente accettata e validata, con l'obiettivo principe di aumentare il volume tridimensionale e multi-livello delle vie aeree superiori di pertinenza faringea, soprattutto retro palatale e retro base linguale, riducendone la collassabilità. E' logico e scontato che tutto ciò non deve avere la pretesa di scotomizzare gli altrettanto prioritari obiettivi funzionali occlusali-masticatori ne' tantomeno quelli estetici.

1. Analisi clinica del paziente

La valutazione clinica del paziente è il primo, ma fondamentale passo nella programmazione chirurgica sia che essa sia classica o virtuale. E' importante per il clinico capire quali sono gli aspetti patologici che maggiormente contraddistinguono il paziente (biretrusione maxillo-mandibolare, distanza collo-mento, circonferenza collo, macroglossia, ecc.) e cosa il paziente stesso si aspetta sia dal punto di vista sia funzionale che estetico.

L'analisi del volto abbinata all'ispezione del cavo orale, delle cavità nasali e delle prime vie aeree mediante esame fibroscopico, il tutto integrato dallo studio dei modelli delle arcate dentarie, permette di avere tutti gli elementi per fare una corretta diagnosi e di programmare la combinazione chirurgica più opportuna.

Lo studio occlusale dei modelli in gesso indica le modalità di spostamento reciproco tra le arcate per correggere eventuali quadri malocclusivi presenti; tuttavia, l'analisi del volto identifica i tratti facciali positivi e negativi e detta il modo in cui l'occlusione deve essere corretta ottimizzando l'estetica facciale stessa; come Arnett ha affermato "*l'occlusione indica il problema; il volto indica come trattare l'occlusione*".

Quando la modifica dell'occlusione è basata singolarmente sullo studio dei modelli, *l'outcome* estetico del volto può essere conseguentemente meno armonico. I modelli sono necessari per studiare spazi, forma delle arcate, relazione di intercuspidação, linee mediane, ma non forniscono alcuna informazione sui rapporti volumetrici del volto e in nessun modo aiutano a

prevedere i cambiamenti del profilo facciale.

La valutazione delle superfici facciali definisce l'apparenza, le proporzioni, i volumi, la simmetria e le deformità eventualmente visibili.

È la fase cruciale della programmazione e questo studio non è delegabile ad altri colleghi.

L'esame clinico del viso di profilo deve sempre andare a valutare il rapporto sagittale delle basi scheletriche tra loro e delle stesse rispetto al terzo superiore del volto e al distretto cervicale (distanza collo-mento). Se le dimensioni dei due terzi in esame sono simili, esse donano armonia al volto; importante è anche lo studio dei rapporti tra il labbro superiore e il labbro inferiore con il mento in modo che risultino di 1/3 e 2/3 rispettivamente; risulta sempre importante predire il profilo post-chirurgico durante il processo di pianificazione prechirurgica. (Okudaira et al., 2008)

Le metodiche di analisi delle proporzioni facciali comprendono numerosi punti e piani; tra i più importanti ricordiamo: sul piano frontale le linee orizzontali che delimitano i tre terzi del viso, il piano passante per la rima orale, la verticale tangente il margine interno dell'iride e passante per l'estremità della commissura orale, la verticale passante per il canto interno e tangente all'ala nasale, il piano mediano ottenuto tracciando la perpendicolare al piano sovraorbitario nel centro della glabella; di profilo, il piano frontale anteriore e il posteriore, perpendicolari al piano di Francoforte e passante per il nasion (N), il primo, e per il punto orbitale, il secondo (Fig. 5-6).

I rapporti tra le parti molli del terzo inferiore vengono ben evidenziati dalla linea H (Holdway), tangente al mento, al labbro superiore e inferiore e che interseca a metà la linea S a sua volta formata dall'unione tra labbro superiore e columella; la linea H forma con il piano di Francoforte un angolo compreso tra 75° e 85°. (Holdway, 1983) (Fig. 6)

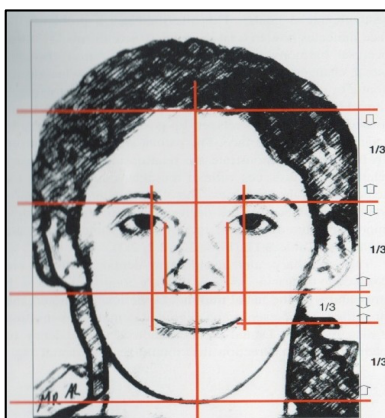


Figura 5 - Esame frontale del viso

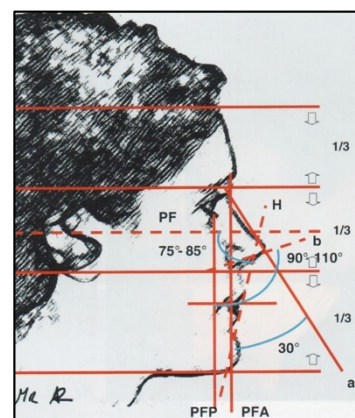


Figura 6 - Esame del viso di profilo.

La valutazione clinica del volto dovrebbe basarsi su una attenta analisi del profilo del paziente, della simmetria e delle relazioni verticali valutate sulla proiezione frontale (Fig. 7).

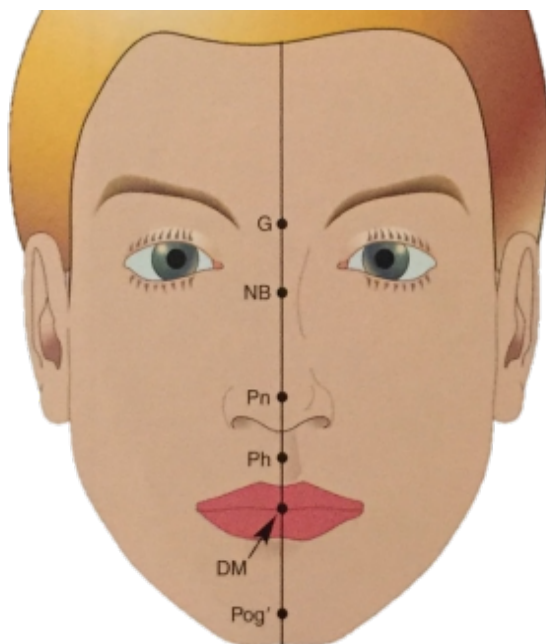


Figura 7 - Simmetria facciale. Le strutture importanti sulla linea mediana sono la glabella (G), il dorso nasale (NB), la punta nasale (Pn), il filtro del labbro superiore (Ph), la mediana interincisiva (DM) e il pogonion (Pog)

L'analisi delle labbra ricopre un ruolo fondamentale nella programmazione chirurgica al fine di ottenere un buon risultato estetico. Il vermiglio del labbro inferiore dovrebbe essere generalmente il 25% più evidente del superiore, e a riposo dovrebbe esserci un gap tra le due labbra da 0 a massimo 3 mm.

La protrusione o la retrusione delle labbra va valutata contestualmente alla posizione del mento. La linea Sn-pogonion (subnasale-pogonion) è un importante guida per decidere la posizione delle labbra e del mento, sia durante la preparazione ortodontica che durante la simulazione chirurgica (Fig. 8).

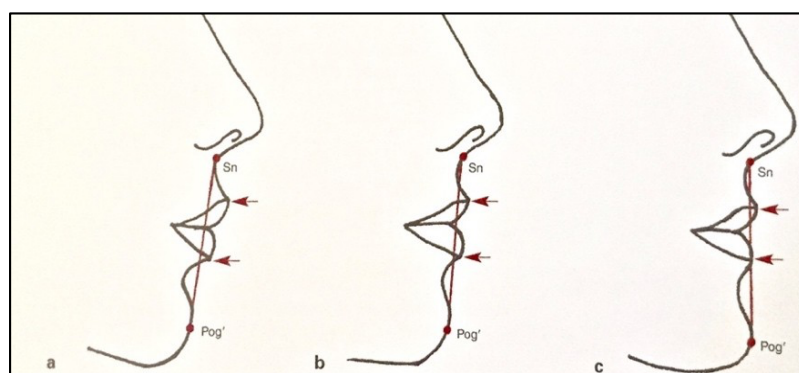


Figura 8 - Effetto della posizione del mento sulla linea Sn-Pog. (a) Effetto in un individuo con deficienza mandibolare anteroposteriore. (b) il labbro superiore dovrebbe essere 3,5 mm mentre l'inferiore 2,5 mm distante dalla linea Sn-Pog; (c) Effetto in un individuo con prognatismo mandibolare.

Osservando il profilo del paziente, le altre strutture su cui dobbiamo volgere la nostra attenzione sono il naso, valutandone la proiezione, la curvatura del dorso e la forma della base (Fig. 9); le guance, osservando soprattutto quella che viene definita “*cheekbone-nasal base-lip curve contour*” (Fig. 10); la piega naso-mentale l’angolo naso-labiale, la distanza collo-mento e l’angolo labbra-mento-collo.

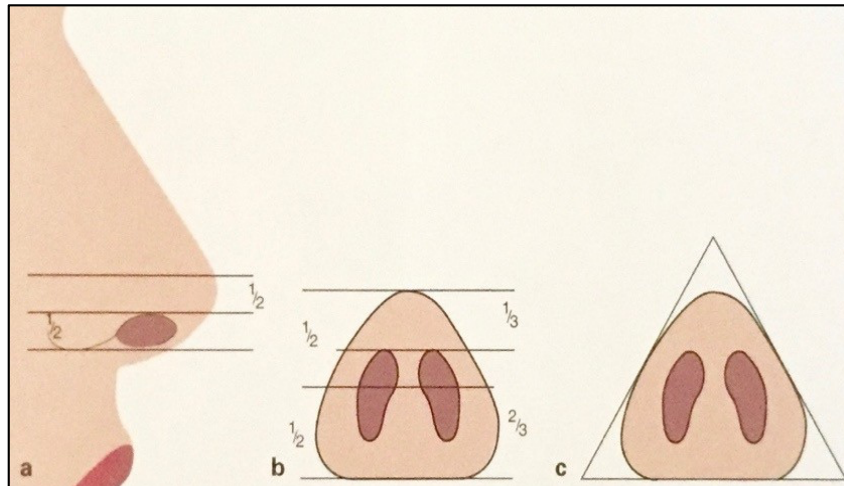


Figura 9 - (a) Relazione verticale tra ala e columella; (b) Rapporto tra columella e lobuli con rapporto approssimativo di 2:1; (c) La forma della base nasale dovrebbe essere il più simile possibile ad un triangolo isoscele.

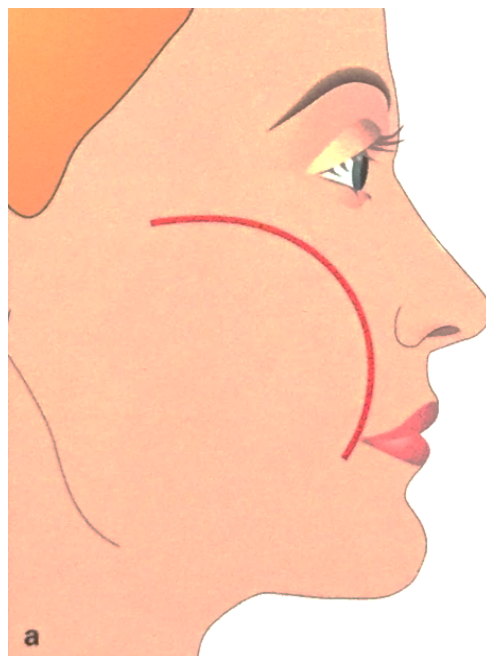


Figura 10 - Cheekbone-nasal base-lip curve contour

2. Programmazione virtuale

La programmazione virtuale in chirurgia ortognatica classica, così come nella chirurgia di avanzamento maxillo-mandibolare dei pazienti OSAS, si è dimostrata come una delle scoperte più rivoluzionarie in questo campo ed ha modificato l'attività clinica quotidiana dei chirurghi maxillo-facciali. (Tucker et al., 2010)

Se si fa una ricerca su *Pubmed* digitando “*Virtual planning in orthognathic surgery*” si ottiene un risultato di 549 articoli e 49 *reviews*.

Uno dei primi lavori che ha proposto un *workflow* per l'esecuzione della programmazione virtuale è comparso nel 2000, scritto da Xia. Da allora l'interesse per l'argomento è andato crescendo, aiutato dall'incessante progresso della tecnologia 3D.

Gli *steps* della programmazione virtuale sono i seguenti.

2.1 *Imaging* pre-operatorio

La fase iniziale della programmazione virtuale è sovrapponibile a quella del *planning* classico mediante VTO, infatti anche in questo caso l'analisi clinica del paziente è il primo passaggio da effettuare.

L'*imaging* bidimensionale viene però sostituito da una TC Cone Beam (CBCT) del cranio completo, con volume di acquisizione minimo di 17x17x17 cm, dalla quale si ricava una misurazione cefalometrica tridimensionale. (Fig. 11)



Figura 11 – Ricostruzione volumetrica dello scheletro facciale e dei tessuti molli mediante CBCT

2.2 Modelli in gesso delle arcate dentarie

Una volta terminata l'ortodonzia preoperatoria, il chirurgo sceglie, insieme all'ortodontista, l'occlusione finale del paziente grazie all'utilizzo di modelli in gesso delle arcate dentarie.

I modelli vengono quindi scannerizzati e appaiati alla CBCT: risulta dunque prioritario che le impronte delle arcate dentarie e la CBCT siano eseguite a breve distanza e che a seguito di

queste non vengano più eseguiti movimenti ortodontici sui singoli elementi dentari; si consiglia infatti il posizionamento di un arco passivo e l'acquisizione dell'*imaging* e delle impronte 15 giorni dopo che questo sia stato montato, al fine di ridurre al minimo le eventuali discrepanze preoperatorie.

Con l'avvento dello scanner digitale intraorale è oggi possibile acquisire comode e congrue scansioni delle arcate dentarie superiori e inferiori direttamente alla poltrona e convertirle immediatamente in file STL (*Standard Tessellation Language*), evitando eventuali perdite di tempo per lo sviluppo dei modelli in gesso.

2.3 Preparazione pre-planning

Per la programmazione virtuale siamo soliti appoggiarci ad una ditta esterna, nel nostro caso la *Synthes Materialise*, che, una volta ricevuti i dati CBCT e la scannerizzazione delle arcate dentarie o dei suoi modelli, inizia a processare i dati per essere in grado di simulare tridimensionalmente i movimenti scheletrici dei mascellari. Nello specifico, la fase di *pre-planning* consiste nella preparazione dei modelli 3D a partire dai dati DICOM, la loro segmentazione e il loro orientamento su un piano predefinito a scelta in base al *software* (eg: Piano di Francoforte o la *Natural Head Position*), la creazione di un modello composito e, infine, la creazione delle linee osteotomiche a livello di osso mascellare e mandibolare.

La creazione di un "modello composito" è un passaggio importante al fine di ottenere una programmazione accurata. L'acquisizione dei dati TC non è in grado di riprodurre con precisione la superficie dentale a causa sia delle limitazioni intrinseche alla metodica sia per la presenza di effetti di dispersione intraorali (eg: l'apparecchio ortodontico, otturazioni, impianti dentali...); quindi determinare il corretto rapporto oclusale tra le arcate dentarie basandosi unicamente sui dati CBCT diventa molto complesso e forviante, risultando in due importanti conseguenze negative: la difficoltà ad applicare i movimenti virtuali desiderati e la difficoltà nel produrre gli *splints* finali e/o intermedi.

Per cercare di ovviare a questo problema è stato creato appunto il "modello composito": un'unione di dati derivanti dalla forma e dalla superficie dei denti con i dati CBCT.

Il primo a proporre il metodo del "modello composito" è stato Gateno nel 2013 con l'utilizzo di un portaimpronte con 4 sfere di titanio che servivano come *markers* fissi.

Il portaimpronte viene utilizzato per prendere le impronte delle arcate dentarie, che vengono poi scannerizzate con uno strumento a laser e, grazie a un *software* dedicato, si ottiene un modello positivo dei denti sotto forma di file STL. Successivamente, con lo stesso portaimpronte, il paziente viene sottoposto all'acquisizione di una scansione TC. A questo punto si ha l'unione dei dati delle due arcate dentarie mediante sovrapposizione.

Dopo Gateno, altri autori hanno proposto metodi simili utilizzando differenti metodi di centratura esterni come *markers* (Xia et al., 2009), tuttavia, la loro presenza sembra interferire con la posizione del labbro superiore e/o inferiore, producendo limitazioni o inaccuratezza durante la programmazione virtuale. (Hernandez-Alfaro et al., 2013)

Nel 2009 Swennen ha proposto un metodo con una triplice acquisizione TC:

2.3.1.1 TC del paziente

2.3.1.2 TC del paziente con portaimpronte

2.3.1.3 TC del portaimpronte

Le 3 TC vengono poi sovrapposte mediante un sistema di registrazione *voxel-based* nella corretta posizione oclusale. Questo metodo ha eliminato il problema di distorsione del labbro superiore da parte dei *markers* esterni, ma sottopone il paziente a un eccesso di radiazioni e richiede un elevato grado di collaborazione da parte dello stesso durante l'acquisizione delle 3 immagini, causando possibili errori di inaccuratezza.

Nel 2013 Alfaro ha proposto un “modello composito” caratterizzato dalla sovrapposizione di un'immagine CBCT del cranio completo del paziente con una scansione delle arcate dentarie. (Fig. 12)

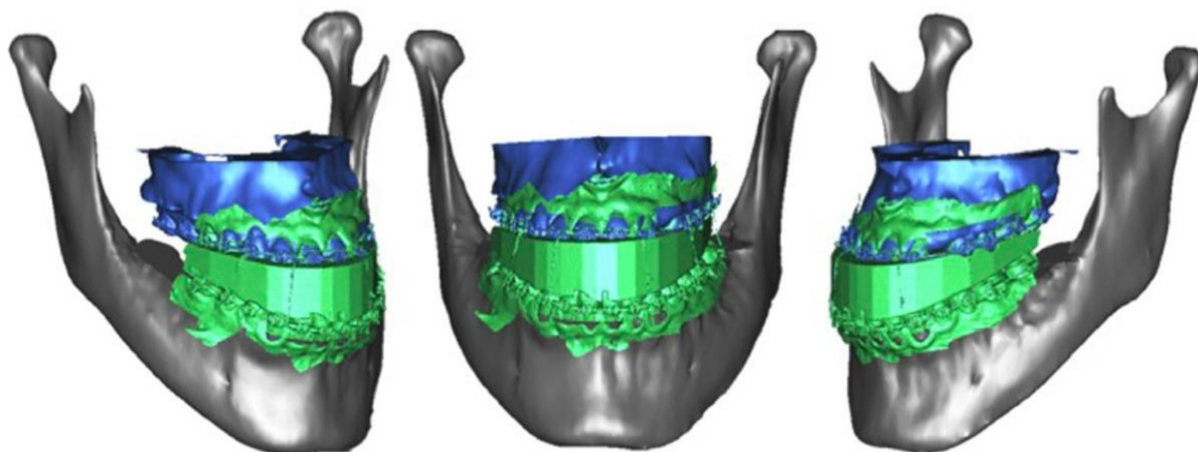


Figura 12 – Il metodo di Alfaro

In questo modo vengono eliminati sia i *markers* esterni sia la necessità di fare plurime scansioni TC basandosi su un algoritmo per la corretta fusione dei *files*.

Nel 2015 Bobek ha introdotto il concetto di *markers* interni, eliminando il problema della distorsione del labbro, ma necessitando di una doppia acquisizione TC (una del paziente e una delle arcate dentarie).

La nostra metodica utilizza una tecnica simile a quella proposta da Alfaro che unisce i dati della

CBCT con i file STL delle scansioni digitali dei modelli in gesso delle arcate dentarie mediante un algoritmo di sovrapposizione.

2.4 Simulazione chirurgica

Una volta terminata la preparazione dei modelli 3D, l'esecuzione di una simulazione virtuale ha l'obiettivo di verificare l'attuabilità delle procedure chirurgiche previste per ruotare in senso antiorario tutto il blocco maxillo-mandibolare.

L'utilizzo della TC volumetrica nello studio pre-operatorio ha permesso negli ultimi anni lo sviluppo di *software* in grado di eseguire simulazioni chirurgiche tridimensionali, offrendo quindi molte informazioni aggiuntive alla programmazione fatta su articolatore.

Tramite il *software* è possibile osservare i movimenti dell'osso mascellare e della mandibola direttamente in relazione con il cranio, ottenendo informazioni molto precise sugli spostamenti, sui *gap* o sulle sovrapposizioni risultanti dai movimenti stessi. (Fig. 13-14)

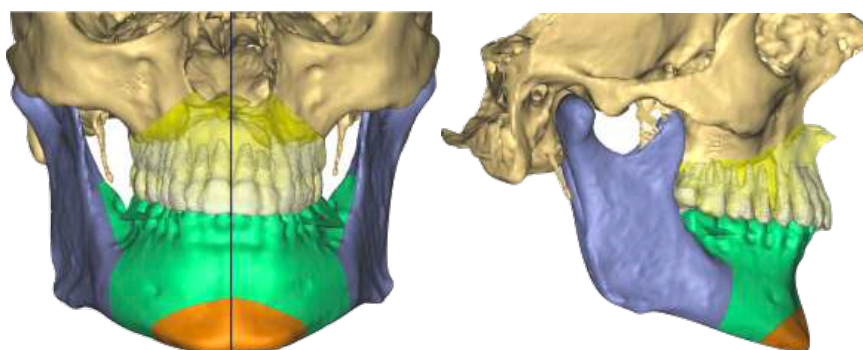


Figura 13 – Ricostruzione tridimensionale pre-operatoria del cranio (Synthes ProPlan©)

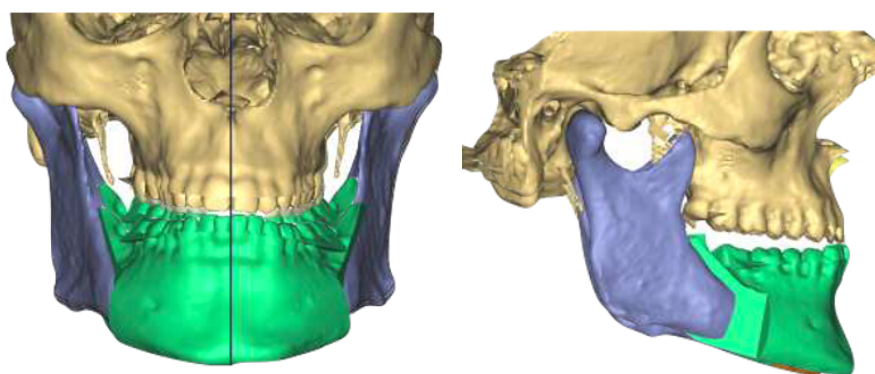


Figura 14 - Risultato tridimensionale in seguito alla simulazione chirurgica (Synthes ProPlan©)

2.5 Intervento chirurgico

Per l'intervento chirurgico, l'operatore deve essere in possesso del metodo di trasferimento che porterà i mascellari nella posizione finale prestabilita durante la programmazione virtuale.

Dall'introduzione della programmazione chirurgica virtuale da parte di Xia, due sono stati i

fattori che ne hanno influenzato la progressione: lo sviluppo dei *softwares* di visualizzazione di immagini 3D e della CBCT che è diventata di facile accesso, con costi contenuti e una dose di radiazioni ridotte.

La programmazione chirurgica virtuale offre i seguenti vantaggi:

- la rappresentazione 3D del massiccio facciale offre maggiori informazioni se comparata al metodo classico e permette al chirurgo di raggiungere un miglior risultato (Hammoudeh et al., 2015);
- molti studi hanno dimostrato che la programmazione virtuale risulta essere più accurata rispetto a quella classica (Schneider et al., 2019 – Haas et al., 2015 – Song et al., 2009), in quanto la riduzione dei passaggi tra analisi del paziente ed intervento chirurgico, riduce anche la possibilità di errore;
- differenti studi hanno confrontato le due metodiche in termine di durata di pianificazione: pianificando lo stesso paziente con le due metodiche, la programmazione virtuale è risultata essere più breve (Park et al., 2019 – Steinhuber et al., 2018 – Swennen et al., 2014);
- la programmazione virtuale dà l'opportunità di creare *splints* CAD/CAM, guide di taglio e placche customizzate (Hernandez-Alfaro et al., 2013)
- è un metodo di visualizzazione 3D semplice e facilmente comprensibile sia da parte dell'operatore che del paziente.

Sebbene vi siano molti aspetti positivi, vi sono anche alcuni svantaggi:

- le necessità di una compagnia esterna per la preparazione *pre-planning*, il *web meeting* della programmazione chirurgica e la fabbricazione degli *splints* e/o delle guide di taglio e delle placche *custom made* fanno inevitabilmente aumentare i costi della procedura;
- l'incapacità della CBCT di acquisire le arcate dentarie in maniera precisa ed affidabile rende necessaria la presenza dei modelli in gesso.

In una *review* condotta da Haas et al. nel 2015 si afferma che attualmente le ricerche risultano essere troppo eterogenee e che una revisione sistematica con una meta-analisi non è possibile per determinare quale delle tecniche sia più accurata. Tuttavia, c'è abbastanza evidenza in letteratura che supporta l'ipotesi che la pianificazione virtuale offra un maggior livello di accuratezza e di efficienza rispetto a quella classica.

E', quindi, dirimente scegliere il metodo di trasferimento del *planning* alla sala operatoria; questo influenza direttamente la posizione dei mascellari e l'*outcome* del trattamento.

2.5.1 *Splint* occlusale

Nella storia della chirurgia ortognatica lo *splint* occlusale è il metodo originale e più comune di trasferimento del *planning* chirurgico in sala operatoria. Negli anni sono stati descritti diversi cambiamenti che vanno dallo *splint* convenzionale a quello integrato ai più moderni *splints* CAD/CAM.

Lo *splint* convenzionale è quello viene prodotto durante la pianificazione classica con VTO. È costituito da materiale acrilico che viene plasmato sulla superficie occlusale mascellare e mandibolare una volta che la posizione degli stessi è stata decisa.

Comunemente si hanno uno *splint* intermedio ed uno finale: l'intermedio, nell'approccio *mandible-first*, viene usato per la fissazione della mandibola e successivamente il finale va a posizionare il mascellare nella sua posizione definitiva. (Posnick et al., 2014; Ellis, 1999)

È stata proposta anche una tecnica “*single splint*” che consiste nell'utilizzare uno solo *splint* per fissare mascellare e mandibola nella loro posizione occlusale corretta e poi il complesso maxillo-mandibolare viene fissato a mano libera nella posizione finale. (Tu et al., 2009). Questa tecnica è stata abbandonata in quanto spesso inaccurata, poco prevedibile e ampiamente dipendente dall'esperienza del chirurgo.

Sebbene lo *splint* convenzionale sia stato usato per molto tempo, ha delle limitazioni di carattere funzionale. (Mazzoni et al., 2010) Prima di tutto esso si basa su un'analisi 2D del caso, che inevitabilmente introduce degli errori di inaccuratezza che vanno a sommarsi a quelli conseguenti l'utilizzo dell'arco facciale, soprattutto per l'incapacità di raggiungere una correlazione con lo scheletro facciale in 3D del paziente.

Inoltre, molti studi hanno sottolineato la mancanza di controllo a livello dei movimenti verticali e, soprattutto per quanto riguarda il paziente OSAS, di rotazione, con l'utilizzo degli *splints* occlusali, riportando errori fino a 5 mm. (Mazzoni et al., 2010; Schneider et al., 2005) La mancanza di controllo della rotazione rende inoltre impossibile assicurare la corretta posizione dei condili.

Infine, da annotare, nel trattamento dei gravi casi di asimmetria, l'accuratezza degli *splints* convenzionali è limitata.

Per superare il limite dello *splint* convenzionale nel controllo dei movimenti rotatori e di verticalità, diversi autori hanno aggiunto ulteriori punti di fissazione, come quelli intra- orali, extraorali e l'utilizzo di archi facciali intra-operatori creando quindi degli *splints* integrati. Tutti questi punti sono anteriori al mascellare, quindi risolvono parzialmente solo i movimenti di verticalità anteriore, mentre i movimenti del mascellare posteriore non vengono considerati. (Kretschmer et al., 2009)

L'inarrestabile sviluppo della tecnologia dei *software* ha indirizzato gli sperimentatori verso la versione virtuale dello *splint* convenzionale. Una volta conclusa la pianificazione virtuale e determinata la posizione finale del complesso maxillo-mandibolare nell'occlusione scelta, inizia il processo di progettazione degli *splints* CAD/CAM (*Computer Assisted Design/Computer Assisted Machinery*). Questo modo di progettare e produrre gli *splints* ha migliorato l'accuratezza se comparata a quelli convenzionali, soprattutto poiché evita l'utilizzo dell'arco facciale e dei modelli in gesso e perché controlla maggiormente i movimenti di rotazione per la visione 3D del massiccio facciale. (Van den Bempt et al., 2018)

I limiti di questo metodo risiedono nella difficoltà di padronanza dei movimenti verticali così come nella mancanza di guide di taglio osteotomiche.

I pochi studi che riportano i risultati comparativi sull'accuratezza di questo metodo sono incoraggianti, tuttavia più studi sono necessari.

2.5.2 Navigazione chirurgica

La navigazione chirurgica è una tecnologia avanzata che permette la sincronizzazione intraoperatoria dei mascellari osteotomizzati con la loro posizione nel *planning* virtuale. (Azarmehr et al., 2017)

Una volta acquisiti i dati e deciso il *planning* operatorio, i dati dell'immagini CBCT pre-operatorie del paziente, i file STL del *planning* virtuale e la visualizzazione del cranio del paziente in tempo reale in sala operatoria vengono caricati su uno specifico sistema di navigazione. Inizialmente viene fatta una registrazione *surface-based* tra i dati della CBCT del paziente vergine e i file STL della programmazione, in modo da permettere al chirurgo di visualizzare i movimenti dei mascellari. Successivamente viene fatta una registrazione punto-a-punto tra la CBCT pre e la visualizzazione in tempo reale del cranio del paziente scegliendo dei punti di riferimento univoci e non modificati/modificabili tra le due scansioni.

Una volta terminata questa fase di registrazione, si può procedere con l'intervento chirurgico *computer-assisted* che permette di controllare la posizione dei mascellari mediante il sistema di navigazione.

Nel 2010 Mazzoni et al. hanno descritto un sistema di navigazione che segue i passaggi sopra descritti; in un campione di 10 pazienti ha riportato un errore tridimensionalmente inferiore ai 2 mm.

Nel 2013 Zinser et al. hanno proposto un metodo nuovo caratterizzato dall'aggiunta di un display incorporato nel sistema di navigazione che offre il vantaggio di avere una visione aumentata diretta del mascellare osteotomizzato (Fig. 15). In un campione di 16 pazienti l'autore ha descritto una buona accuratezza nella direzione sagittale e trasversale, mentre non è

risultato sufficientemente accurato nel controllo della verticalità. (Zinser et al., 2013).

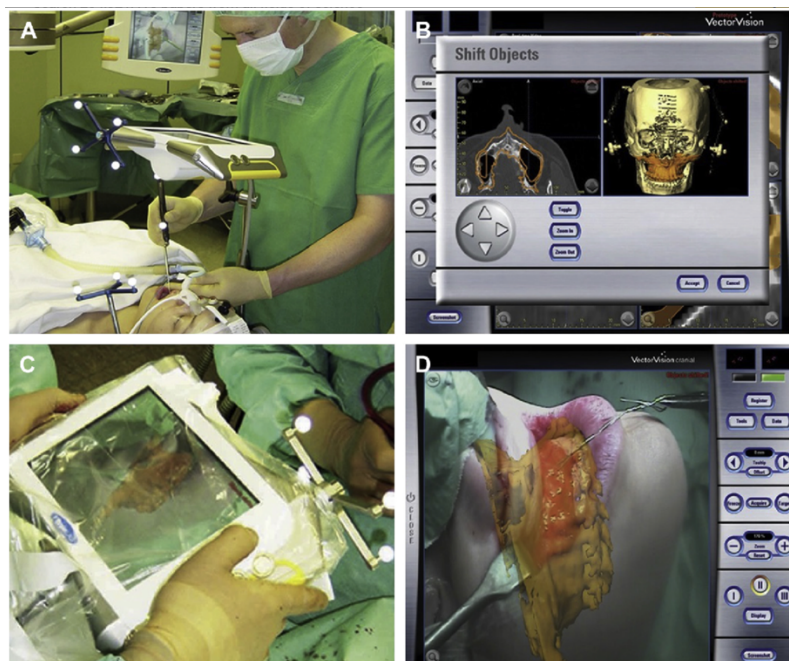


Figura 15 – Il sistema di visualizzazione integrato di Zinser

Lo stesso autore ha fatto un confronto tra 3 diversi metodi di trasferimento del programma virtuale in sala operatoria: *splints* convenzionali VS *splints* CAD/CAM VS sistema di navigazione. Gli *splints* convenzionali sembrano avere un'accuratezza significativamente inferiore se comparati alle altre due metodiche. (Zinser et al., 2013)

2.5.3 Guide di posizionamento

Con l'utilizzo degli *splints* risulta impossibile posizionare il mascellare indipendentemente dalla mandibola e viceversa; questo ha portato alla ricerca di altre metodologie di trasferimento del *planning* chirurgico per ogni mascellare, separatamente: le guide di riposizionamento. Queste guide hanno due funzioni: essere guide di taglio e determinare la posizione della mandibola, nell'approccio *mandible-first* senza la necessità di uno *splint* intermedio.

Li et al. ha proposto questo sistema composto da due componenti: la guida di taglio e la guida di riposizionamento. La prima serve come *template*, modellato sulla programmazione virtuale, con una componente orizzontale che coincide con l'arcata dentale superiore e due componenti verticali che abbracciano il mascellare e, una volta avvitata al mascellare vergine, viene utilizzata per guidare le osteotomie. La guida di riposizionamento invece è complementare alla guida di taglio e serve a posizionare il mascellare nella posizione programmata mediante dei sistemi di fissazione convenzionali. (Fig. 16)

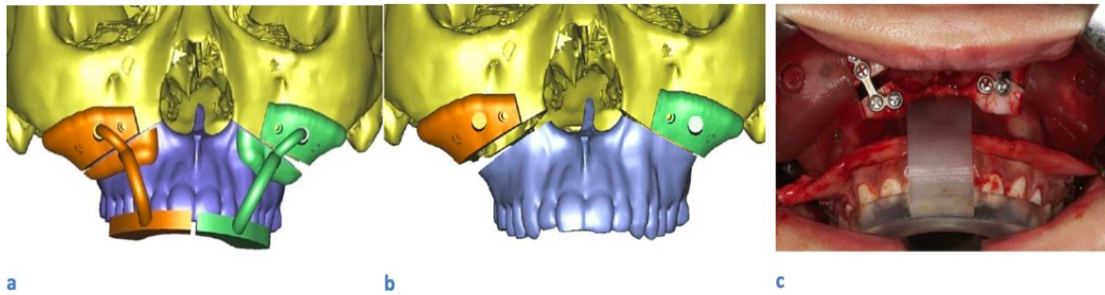


Figura 16 – Metodo di trasferimento di Li, a) Guida di taglio, b) Osteotomia, c) Guida di riposizionamento

Nel 2015 Chang et al. hanno unito il sistema di navigazione e della guida di riposizionamento per il riposizionamento del mascellare.

L'utilizzo della guida di riposizionamento ha aggiunto un tassello fondamentale nella creazione di un metodo di trasferimento accurato e preciso, eliminando la necessità di avere uno *splint* intermedio e offrendo la possibilità di posizionare il mascellare superiore indipendentemente; ha inoltre introdotto l'idea innovativa del *template* chirurgico per posizionare le linee osteotomiche. (Azarneh et al., 2017)

2.5.4 Guide di taglio e placche *custom made*

Il metodo precedentemente descritto ha due limiti: si ha la necessità di uno *splint* oclusale per posizionare la guida di riposizionamento ed impone l'utilizzo di mezzi di fissazione convenzionali che devono essere modellati ad hoc sul paziente a mano libera.

Nel 2004 due pubblicazioni hanno introdotto una nuova idea: l'utilizzo di una guida chirurgica non solo per effettuare le osteotomie, ma anche l'utilizzo di una placca *custom-made* che non necessitasse dell'utilizzo dello *splint* oclusale per riposizionare i mascellari. Lo studio di Gander et al. mostrava un *case report* in cui veniva fatta un'osteotomia mono-mascellare con guide di taglio e placche *custom-made*.

Nello stesso periodo Mazzoni et al. ha descritto un gruppo di 10 pazienti, i cui mascellari superiori sono stati riposizionati con un sistema simile. (Fig. 17)

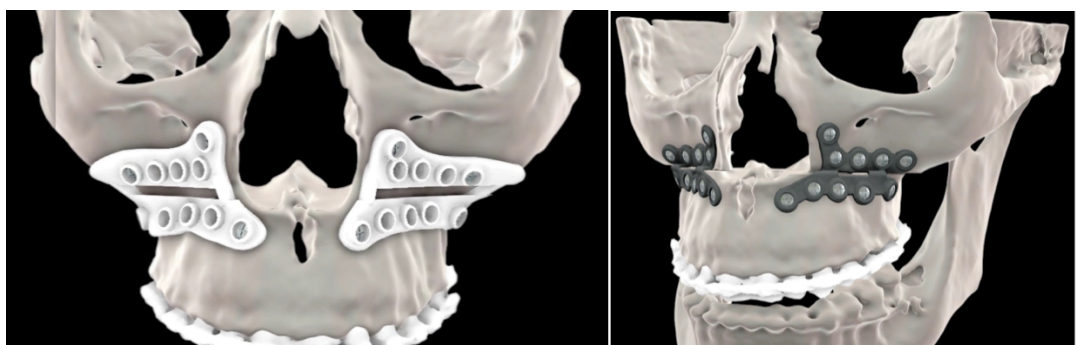


Figura 17 – Guide di taglio e placche *custom-made* secondo Mazzoni et al.

Queste due proposte hanno risvegliato l'interesse della comunità scientifica e delle compagnie che sviluppano la tecnologia 3D.

Un *design* simile è stato proposto da Kraeima per il riposizionamento del mascellare in 3 pazienti (Kraeima et al., 2016) e da Suojanen per 32 casi. (Suojanen et al., 2016) (Fig. 18) Tutti i casi fino ad ora riportati hanno in comune che il sistema *custom-made* era stato disegnato unicamente per il mascellare e che le placche di fissazione erano due.

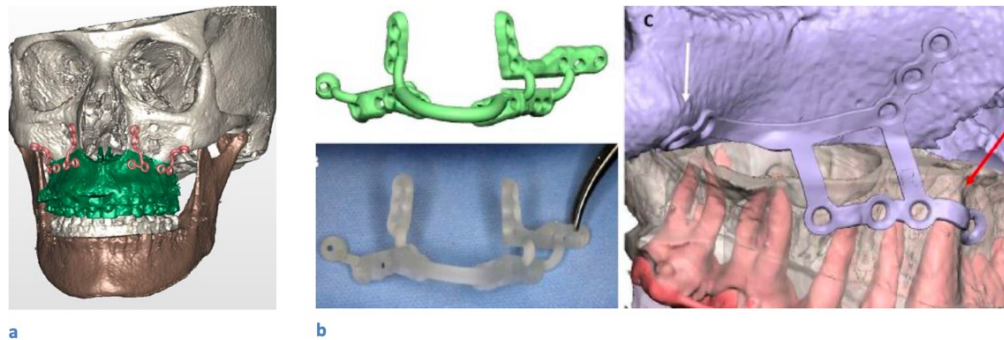


Figura 18 – A) Design di Kraeima, B) Design di Suojanen

Successivamente due pubblicazioni hanno riportato i loro casi di osteotomie bimaxillari per le quali il sistema *custom-made* era stato ideato sia per il mascellare che per la mandibola.

Brunso descrisse una *case series* di 6 pazienti in cui era stata usata una guida di taglio sia per mandibola che per mascellare e una placca customizzata; il posizionamento della mandibola invece sottostava all'utilizzo di uno *splint* oclusale. (Fig. 19)

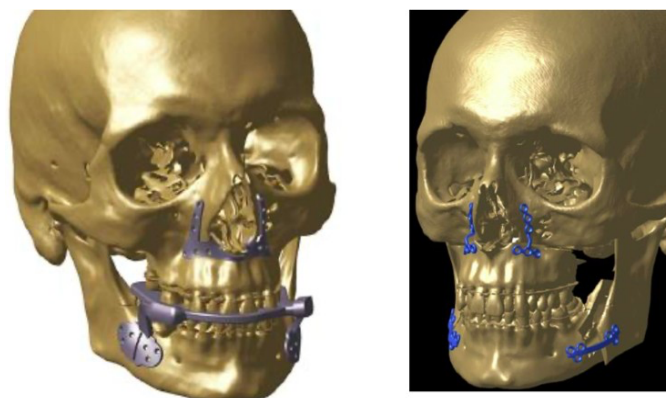


Figura 19 – Design di Brunso

Nel 2017 Heufelder e coll. furono i primi a disegnare la guida di taglio e la placca *custom-made* di fissazione del mascellare come un unico pezzo. (Fig. 20)

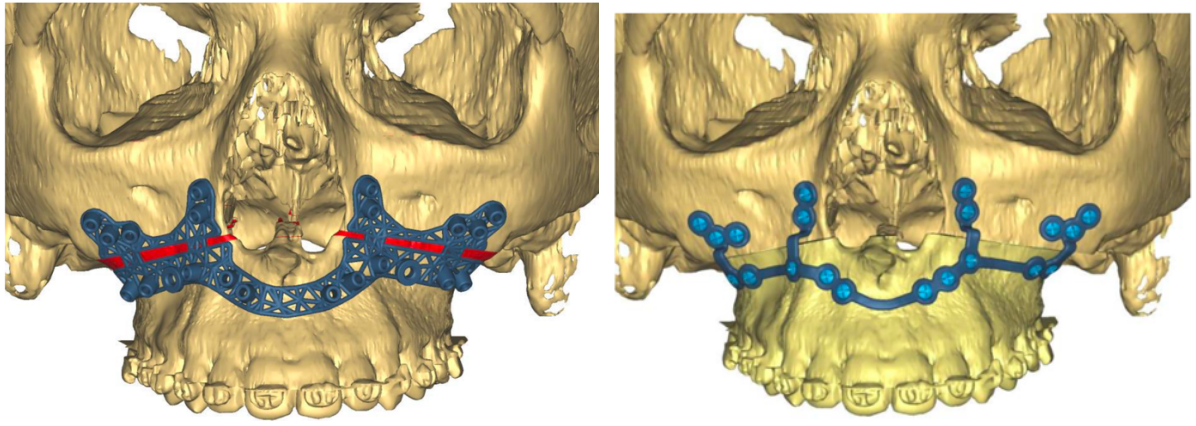


Figura 20 – Design di Heufelder, prima guida di taglio e placca mascellare in unico pezzo

L'interesse verso i vari metodi di trasferimento della programmazione virtuale dal computer alla sala operatoria cresce costantemente, soprattutto grazie alla scoperta di nuovi *design* e materiali, mostrando il metodo accurato e adeguato. Ha così avuto inizio l'interesse per la tecnica *splintless*.

Capitolo 4

ANALISI DELL'ACCURATEZZA NEL PAZIENTE OSAS CON PROGRAMMAZIONE DIGITALE *SPLINTLESS*

La programmazione digitale nel paziente OSAS ha da subito attirato l'attenzione per l'enorme potenziale di crescita e sviluppo di numerosi aspetti legati al trattamento della patologia: sulla base dei dati provenienti dalla chirurgia ortognatica classica, infatti, è stato verificato che la metodologia supera ampiamente le aspettative, colmando le carenze della programmazione convenzionale, soprattutto in termini di accuratezza e di tempo, sia al tavolo operatorio che durante la pianificazione. (Rossi *et al.*, 2019) La scomparsa delle procedure tecniche di laboratorio, tipiche della programmazione classica non solo riducono il tempo da dedicare al *planning*, a parità di risultato, ma rendono il risultato maggiormente accurato.

Tuttavia, rimangono delle controversie aperte sulla programmazione digitale che riguardano principalmente due aspetti:

1. Qual è il metodo più affidabile di trasferimento del *planning* dal nostro pc alla sala operatoria?
2. Qual è l'analisi di accuratezza più affidabile per confrontare la programmazione con il risultato ottenuto?

In risposta alla prima domanda, come illustrato nel capitolo precedente, sono stati proposti molteplici sistemi di trasferimento che differiscono sia per il *design* che per il loro processo di fabbricazione. Riassunto, si possono dividere in due grandi gruppi: il primo utilizza *splints* intermedi e finali per posizionare e successivamente sintetizzare i segmenti scheletrici osteotomizzati, il secondo, quello *splintless*, non ha invece la necessità di utilizzare uno *splint* intermedio per posizionare nel nostro caso la mandibola (approccio *mandible-first*), ma si serve di sistemi di navigazione o, più frequentemente, di sistemi di guide di taglio in associazione a placche *custom-made*. Entrambi i gruppi possono utilizzare un approccio *maxilla-first* o *mandible-first* a seconda delle necessità o della preferenza del chirurgo; in questa occasione, trattandosi di pazienti OSAS, il cui obiettivo principale risiede nell'aumentare lo spazio aereo tridimensionale faringeo con una rotazione antioraria del complesso maxillo-mandibolare abbinata ad un avanzamento bimascellare, parleremo solamente della metodica *mandible-first*. L'enorme quantità di dati pregni di evidenza scientifica, prodotti a seguito dell'utilizzo dei diversi sistemi di trasferimento intra-operatori, ha portato però a galla la problematica di analisi

dell'accuratezza nel trasferimento del *planning* dalla scrivania al volto del paziente: i dati ad oggi disponibili sono molto confusi e per nulla standardizzati.

Un recente studio condotto dal nostro gruppo di lavoro (Rossi et al. 2019) ha confrontato il metodo che utilizza *splints* CAD/CAM, intermedi e finali, con il metodo *splintless*; in questo caso si è trattato di pazienti sottoposti ad intervento di osteotomia bimascellare per problematiche legate a dismorfosi dento-scheletriche e non per OSAS. In sostanza si parla dello stesso tipo di intervento chirurgico, in cui cambiano però le indicazioni, i vettori e i gradi di spostamento delle basi scheletriche e la tipologia di paziente. L'analisi dei dati è stata eseguita grazie ad un *software* che ci ha permesso di valutare l'accuratezza della programmazione digitale basata su una metodica *voxel-based*.

I risultati hanno dimostrato che il sistema di customizzazione *splintless* è un metodo di trasferimento dati affidabile e ha un livello di accuratezza maggiore rispetto al metodo con *splints* CAD/CAM.

Sulla coda dei risultati ottenuti, abbiamo voluto valutare l'accuratezza nella programmazione virtuale con metodica *splintless*, applicata all'approccio esclusivamente *mandible-first*, misurata mediante una metodica *voxel-based*, in pazienti affetti da Sindrome delle apnee ostruttive del sonno.

1. Materiali e metodi

Questo è uno studio clinico prospettico approvato dal Comitato Etico della Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano. Tutte le procedure sono state svolte in accordo con i principi per la ricerca medica su soggetti umani, adottati dalla Conferenza di Helsinki del Giugno 1964, previo consenso informato ottenuto da tutti i partecipanti allo studio. La popolazione di questo studio conta un totale di 14 pazienti che sono stati sottoposti a chirurgia di avanzamento maxillo-mandibolare per problematica OSAS correlata, presso la U.O.C. di Chirurgia Maxillo-facciale e Odontostomatologia della Fondazione I.R.C.C.S Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano in un periodo compreso tra Settembre 2018 a Settembre 2021.

I criteri di inclusione:

- paziente adulto capace di comprendere e firmare consenso chirurgico;
- paziente affetto da Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno di grado grave (AHI>30);
- valutazione collegiale presso ambulatorio multidisciplinare di II livello OSAS-dedicato;

- buone condizioni di salute generale secondo la classificazione ASA.

I criteri di esclusione:

- paziente incapace di intendere e di volere;
- obesità di I grado o superiore (BMI>30);
- stato di gravidanza presunto o accertato;
- allattamento;
- storia clinica di interventi chirurgici pregressi a carico del mascellare o della mandibola.

T	<ul style="list-style-type: none"> •Diagnosi •CBCT pre-operatoria •Impronte arcate dentarie •Epworth Sleepness Scale (ESS) test pre •Esame polisonnografico (PSG) pre
T1 (1-2 sett)	<ul style="list-style-type: none"> •Planning virtuale con ProPlan CMF
T2 (3-4 sett)	<ul style="list-style-type: none"> •Intervento chirurgico
T3 (4 sett)	<ul style="list-style-type: none"> •CBCT ,ESS test e PSG post-op •Analisi accuratezza

Tabella 2 – Percorso clinico e timing line dello studio

1.1 Preparazione pre-operatoria del paziente

Per tutti gli 14 pazienti (Tab. 3) è stata raccolta la seguente documentazione clinica pre-operatoria:

- Analisi clinica del profilo dento-scheletrico;
- Fotografie 2D intraorali e del volto in 6 proiezioni;
- Modelli in gesso delle arcate dentarie;
- CBCT del cranio completo con i condili in posizione centrica;
- Studio polisonnografico presso centro di riferimento
- Epworth Sleepness Scale (ESS) test.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad ortodonzia preoperatoria.

N° Pazienti	14
Sesso	10 uomini – 4 donne
Età media	41.9
<i>BMI medio</i>	26.4
AHI medio	47

Tabella 3 – Pazienti in studio: sesso, età media, BMI medio e AHI medio pre-chirurgico

I modelli in gesso delle arcate dentarie, previa scelta della posizione di occlusione finale, sono stati inviati presso gli uffici di *Materialise NV* a Leuven, Belgio, luogo in cui sono state scannerizzate mediante l'utilizzo di *scanner* intraorali, in modo da produrre file STL.

I dati DICOM della CBCT pre-operatoria sono stati rielaborati secondo i passaggi riassunti nella tabella 4:

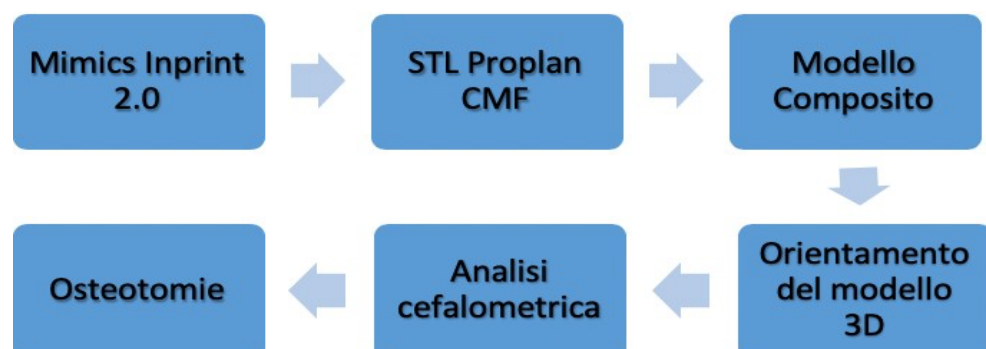


Tabella 4 – Passaggi per la rielaborazione die dati DICOM pre-operatori

- **Segmentazione**

Lo *step* più importante nell'elaborazione delle immagini è la segmentazione. Questo processo consiste nella suddivisione delle immagini in regioni di interesse (ROI) e ognuna di queste rappresenta una differente struttura anatomica. Nel nostro caso lo scopo della segmentazione è quello di separare le ossa del cranio dagli altri tessuti del volto. Attualmente il metodo più comunemente utilizzato per la segmentazione delle ossa cranio-facciali è quello della *soglia globale*, che è stato documentato avere un'accuratezza di circa $0.62 \text{ mm} \pm 0.76 \text{ mm}$. (VanEijnatten et al., 2018).

Per il nostro studio abbiamo utilizzato il *software* Mimic InPrint 2.0 (Materialise NV, Leuven, Belgio) e la soglia globale manuale per separare lo scheletro del cranio dalla mandibola e produrre *files* STL.

- **Trasferimento dei files STL al programma Proplan CMF**

Dopo aver creato il *file* STL, questo viene importato sul programma Proplan CMF (*DePuy Synthes Switzerland and Materialise*, Leuven, Belgio) che permette di visualizzare le strutture precedentemente segmentate e di procedere con la fase *planning* vero e proprio.

- **Modello composito**

Questo *step* si riferisce al momento di fusione e sovrapposizione spaziale delle immagini dei modelli in gesso precedentemente scannerizzati con il modello 3D derivante dalla CBCT pre-operatoria. Dato che l'immagine derivante dalla scannerizzazione dei modelli in gesso ha una qualità di risoluzione maggiore rispetto a quella della CBCT, è semplice capire che questa procedura ha come fine ultimo la creazione di un modello "chimerico" finale con una superficie dentaria oclusale più dettagliata. (Fig. 21)

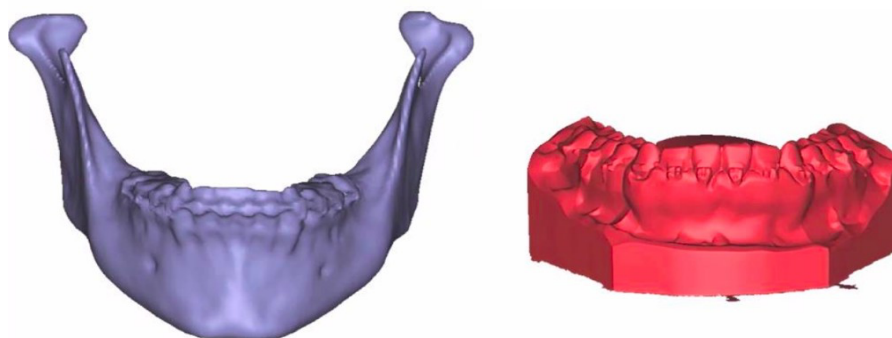


Figura 21 – Differente qualità di risoluzione della superficie dentaria tra la CBCT e la scannerizzazione dei modelli in gesso

Come già illustrato nei precedenti capitoli, lo scopo ultimo della creazione di un modello composito è sia quello di migliorare la qualità del *planning* virtuale sia di dare la possibilità di utilizzare un modello di trasferimento della programmazione mediante *split* che calzi la superficie dentaria.

- ***Orientamento del modello 3D***

È fondamentale orientare ogni modello 3D in maniera standardizzata basandosi sui medesimi piani di riferimento. Il piano utilizzato è quello di Francoforte e per questo motivo sul modello vengono indicati 3 punti: *porion* destro, *porion* sinistro e punto orbitario sinistro. (Fig. 22) Successivamente l'orientamento viene ottenuto in modo automatico.

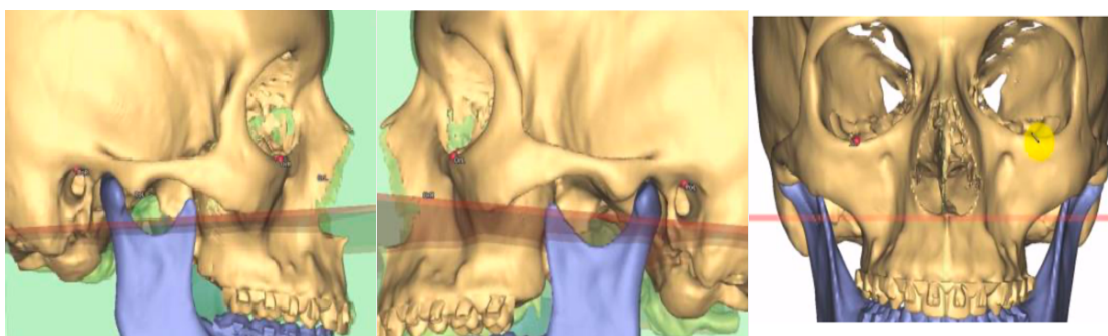


Figura 22 – I 3 punti che determinano il Piano di Francoforte

- ***Analisi cefalometrica***

L'analisi cefalometrica viene eseguita per ogni modello pre-operatorio, programmato e post-operatorio in modo da confrontare le differenze tra i 3 momenti di pianificazione.

Il *software* Proplan CMF offre la possibilità di ottenere automaticamente i dati cefalometrici semplicemente selezionando la tipologia di esame cefalometrico desiderato: nel nostro caso specifico abbiamo utilizzato la versione di McNamara.

- ***Osteotomie***

L'ultimo *step* di preparazione alla programmazione virtuale è la creazione delle linee osteotomiche. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una chirurgia bimascellare caratterizzata da un'osteotomia del mascellare superiore di tipo LeFort I e una BSSO della mandibola secondo Obwegeser-Dal Pont. Selezionando la tecnica prescelta per ogni base scheletrica, il programma progetta automaticamente le linee osteotomiche sul modello 3D. E' chiaramente possibile fare una correzione manuale delle linee osteotomiche in base alle caratteristiche interindividuali del paziente. Si è ora pronti per la programmazione vera e propria. (Fig. 23)

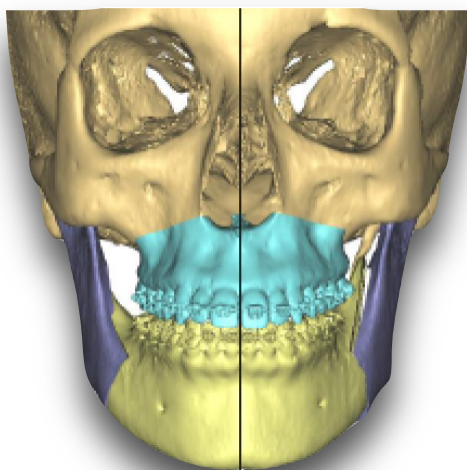


Figura 23 – Modello 3D pronto per il planning virtuale

1.2 *Planning* virtuale

Nel nostro caso la programmazione virtuale è stata eseguita mediante *meeting online* a cui hanno preso parte l'ingegnere e il chirurgo maxillo-facciale, a volte accompagnato dall'ortodontista curante. La sessione viene indicativamente svolta circa 1 settimana dopo l'invio delle impronte e il caricamento dei dati CBCT sulla piattaforma della Synthes Proplan CMF.

Il *planning* si svolge seguendo i seguenti passaggi:

- Scelta dell'occlusione: l'immagine del mascellare osteotomizzato del modello 3D viene fusa con quella scannerizzata posizionata nell'occlusione finale scelta. Questo procedimento viene eseguito assegnando ad ognuna delle due componenti almeno 3 punti di repere e allineandoli tra di loro. Una volta registrato il modello del mascellare, segue quello della mandibola, indipendentemente dall'approccio chirurgico che si vorrà utilizzare.
- Riposizionamento: dopo la fase di registrazione dell'occlusione il complesso maxillo-mandibolare è considerato come una singola unità. Utilizzando lo stesso *software* della preparazione del modello 3D, Proplan CMF, si procede con l'esecuzione degli spostamenti dei mascellari necessari per il corretto riposizionamento delle basi scheletriche. È possibile correggere le inclinazioni del piano oclusale, del *canting* e la posizione della linea mediana; si possono simulare movimenti di avanzamento e impattamento del mascellare superiore scegliendo il fulcro della rotazione anteriore o posteriore. Con una visione del complesso maxillo-mandibolare dal basso si possono intercettare errori di posizionamento degli angoli mandibolari. Inoltre, se vi sono delle sovrapposizioni

tra il ramo e il corpo mandibolare è possibile correggerle fissando un punto di rotazione condilare. È possibile, inoltre, progettare un'eventuale genioplastica. Una volta decisi e confermati i movimenti chirurgici, il *software* calcola automaticamente le variazioni cefalometriche in mm. (Fig. 24)

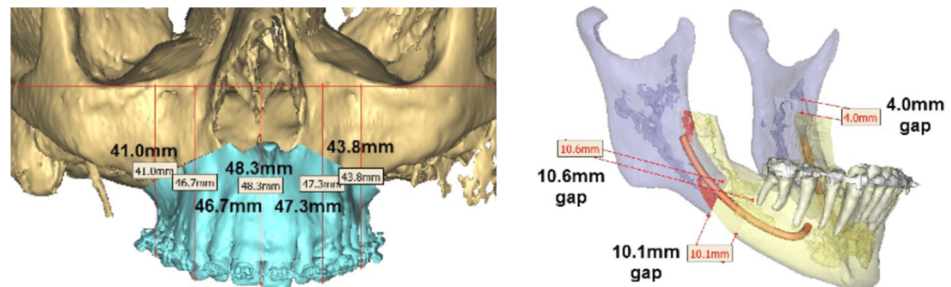


Figura 24 – Movimenti quantificati in mm

- Simulazione dei tessuti molli: il *software* permette inoltre la simulazione delle variazioni dei tessuti molli pre- e post-operatori. L'accuratezza e l'affidabilità di questo processo non è eccellente, ma è un utile mezzo che permette agli operatori di giudicare sommariamente il risultato atteso. (Fig. 25)

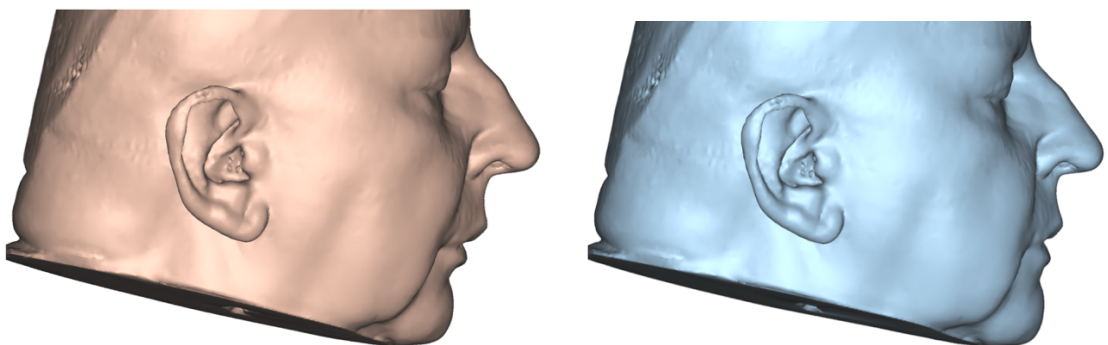


Figura 25 – Simulazione delle variazioni dei tessuti molli

- Scelta del metodo di trasferimento: l'ultimo passaggio della programmazione digitale è la scelta del metodo di trasferimento del *planning*, dal *software* alla sala operatoria.

Vi sono due possibili scelte: la creazione di 2 *splints* occlusali CAD/CAM, intermedio e finale, oppure la creazione di guide di taglio e placche *custom-made* mascellari o mandibolari e il confezionamento di un unico *splint* finale, tipico della tecnica *splintless*.

Il nostro studio si concentra unicamente sull'analisi dell'accuratezza di questo secondo campione *splintless* con approccio rigorosamente *mandible-first*.

Abbiamo quindi guide di taglio e placche *custom-made* per la mandibola e uno splint finale che ci permette di guidare il movimento mascellare secondario. La guida di taglio viene progettata sulla base della posizione finale mandibolare, scelta durante la programmazione. Viene prodotta in titanio mediante l'utilizzo di una stampante 3D. Il suo *fitting* è dettato da quello delle osteotomie; il suo *design* è caratterizzato dalla presenza di fori per la fissazione rigida della guida stessa e fori che invece serviranno a fissare la placca *custom-made*. (Fig. 26)

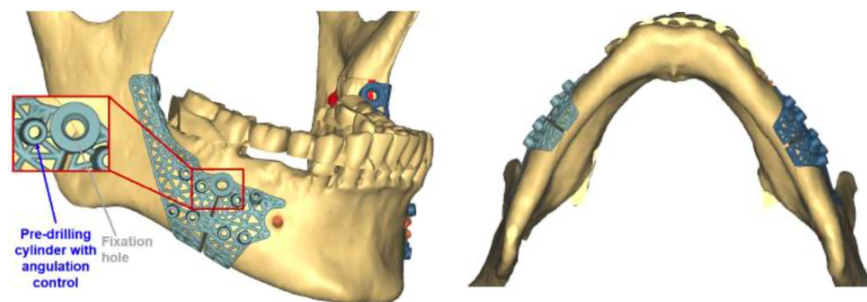


Figura 26 – Guida di taglio per il mascellare inferiore

La seconda componente, una volta rimossa la guida di taglio, è la placca di fissazione *custom-made*, prodotta anch'essa in titanio con stampante 3D. Ha uno spessore variabile da 1 a 2 mm e i fori di fissazione corrispondono chiaramente, salvo imprevisti, a quelli precedentemente eseguiti durante il posizionamento della guida di taglio. (Fig. 27)

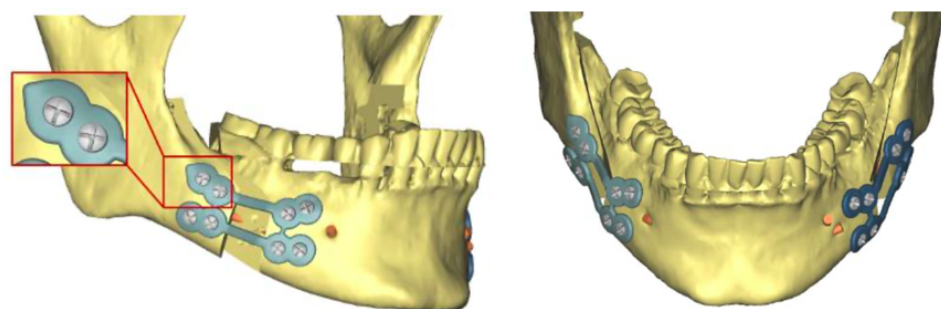


Figura 27 – Placca *custom-made* mandibolare

In tutti i casi, viene stampato uno *splint* finale CAD/CAM per guidare il posizionamento mascellare.

1.3 Intervento chirurgico

Indicativamente 2-3 settimane dopo la programmazione virtuale, il paziente viene sottoposto all'intervento chirurgico, in anestesia generale, di osteotomia bimascellare con intubazione rinotracheale.

Gli interventi sono stati caratterizzati da un'osteotomia tipo LeFort I per il mascellare superiore, in tutti i casi in unico frammento, e un'osteotomia sagittale bilaterale mandibolare secondo Obwegeser-Dal Pont.

Il corretto posizionamento delle guide di taglio è stato dettato, per la mandibola dal bordo inferiore, dalla linea obliqua esterna e dall'incisura antigoniale.

Una volta posizionate, sono state fissate mediante n° 2 viti dedicate a livello del bordo anteriore della branca ascendente e del corpo mandibolare, lungo la linea obliqua esterna. A questo punto i tracciati osteotomici sono stati eseguiti mediante sega a livello degli *slots* disegnati per le linee di osteotomia e sono stati eseguiti i fori per la successiva fissazione della placca customizzata. In seguito, la guida di taglio è stata rimossa e, se necessario, si è proceduto ad un completamento della linee osteotomica a sega e con l'ausilio di scalpelli appositi, fino alla mobilizzazione mandibolare e sua successiva sintesi rispettando le "direttive" della placca *custom-made*. (Fig. 28)



Figura28 – Guida di taglio e placca custom-made mandibolare

Dopo l'intervento chirurgico, è stato utilizzato un protocollo standard di terapia antibiotica (Amoxicillina+Acido Clavulanico 1g 3 vv die per 6 giorni), antiedemigena (Desametasone 8 mg 2 volte/die in 1° GPO, poi 4 mg 2 volte/die in 2° GPO, poi stop + Pantoprazolo 40 mg 1 vv die) e antidolorifica (Paracetamolo 1g 3 volte/die per 3 giorni, poi al bisogno – Ketorolac 30 mg 3 volte/die per 3 giorni, poi al bisogno).

1.4 Analisi dell'accuratezza

Un mese dopo l'intervento chirurgico di osteotomia bimascellare il paziente è stato sottoposto ad una nuova CBCT cranio completo di controllo post-operatorio, utilizzando lo stesso macchinario e le stesse condizioni della prestazione pre-operatoria.

La CBCT pre-operatoria, post-operatoria e i file STL della programmazione virtuale sono stati utilizzati per l'analisi dell'accuratezza con un software dedicato.

Il *workflow* dell'analisi dell'accuratezza consiste nel calcolo del dislocamento di determinati punti tra la CBCT pre e post-operatoria. Il risultato di questo confronto è stato paragonato con il dislocamento dei punti pianificato durante la programmazione.

Il confronto tra la CBCT pre-operatoria e quella post-operatoria è stato condotto con tecnica *voxel-based*, mediante sovrapposizione della base cranica; al contrario, l'analisi tra il file STL pre-operatorio e quello della programmazione 3D è stata un'analisi *surface-based*.

E' stato poi fatto un confronto fra i valori ottenuti da queste due metodiche calcolando il grado di dislocazione tridimensionale dei punti di repere scelti a riferimento.

L'analisi è stata eseguita separatamente tra mascellare e mandibola. Per il mascellare sono stati scelti 7 punti di repere:

- **A:** punto di maggiore concavità a livello della linea mediana del processo alveolare del mascellare;
- **ANS:** punto più anteriore della spina nasale anteriore;
- **U-Mid:** punto più mesiale della punta della corona degli incisivi centrali superiori;
- **UL3:** punto più inferiore della corona del canino superiore sinistro;
- **UR3:** punto più inferiore della corona del canino superiore destro;
- **UL6:** punto più inferiore della cuspidine mesio-vestibolare del primo molare superiore sinistro;
- **UR6:** punto più inferiore della cuspidine mesio-vestibolare del primo molare superiore destro.

La dislocazione dei punti di repere è stata comparata con la dislocazione che è stata pianificata prima della chirurgia. I movimenti di traslazione programmati sono stati misurati con una trascrizione *surface-based* tra i *files* STL generati dalla CBCT pre-operatoria e quelli del *planning* virtuale mediante un algoritmo che calcola il punto più vicino.

La dislocazione di ogni punto di repere è stato calcolata come l'effettivo movimento.

La stessa procedura è stata fatta per la dislocazione della mandibola. La registrazione *voxel-*

based della CBCT pre e postoperatoria è stata fatta utilizzando delle aree laterali del corpo mandibolare non coinvolte nell'atto chirurgico, che sono state sovrapposte.

I punti di repere che sono stati scelti sono:

- **B:** punto di maggiore concavità a livello della linea mediana del processo alveolare della mandibola;
- **Pog:** punto più anteriore mediano del mento a livello della sinfisi mandibolare;
- **Me:** punto più inferiore mediano del mento a livello della sinfisi mandibolare;
- **L-Mid:** punto più mesiale della punta della corona degli incisivi centrali inferiori;
- **LL3:** punto più superiore della corona del canino inferiore sinistro;
- **LR3:** punto più superiore della corona del canino inferiore destro;
- **LL6:** punto più superiore della cuspidè mesio-vestibolare del primo molare inferiore sinistro;
- **LR6:** punto più superiore della cuspidè mesio-vestibolare del primo molare inferiore destro.

Ricapitolando, due sono stati i parametri analizzati in questo studio:

- a) Il movimento di traslazione dei punti di repere selezionati nei 3 assi;
- b) I movimenti di rotazione sui 3 assi.

1.5 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta con il *software* GraphPad Prism 8.

Abbiamo utilizzato il test di *Mann-Whitney*, un test non parametrico a 2 code, per analizzare le evidenze statistiche. La soglia di significatività è stata fissata a 0,005.

2. Risultati

Nel nostro studio sono stati inclusi 14 pazienti, 10 uomini e 4 donne, con un'età media di 41,9 anni, un BMI medio di 26,4 ed un AHI medio all'esame polisonnografico pre-chirurgico di 47. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di osteotomia bimascellare *splitless* con approccio *mandible-first*. (Tab. 5)

Paziente	Sesso	Età	Chirurgia	BMI	AHI	ESS Test
MC	F	39	BSSO + LeFort I + mento	27,4	38	9
SM	F	43	BSSO + LeFort I + mento	29,8	71	16
GC	M	47	BSSO + LeFort I	23,2	34	7
DF	M	56	BSSO + LeFort I	28	32	8
FG	M	42	BSSO + LeFort I	26,1	51	10
FM	M	30	BSSO + LeFort I	25,8	43	12
MD	M	36	BSSO + LeFort I	21,4	42	8
SD	M	52	BSSO + LeFort I	20,9	31	12
MM	M	41	BSSO + LeFort I + mento	29,1	67	17
DM	M	34	BSSO + LeFort I	27	36	7
CB	F	33	BSSO + LeFort I	29,6	51	13
FAC	M	48	BSSO + LeFort I	27,8	49	9
CF	F	52	BSSO + LeFort I	28,3	43	14
DM	M	34	BSSO + LeFort I	25,2	70	11

Tabella 5 – Caratteristiche dei pazienti oggetto dello studio - valori pre-chirurgici

Analisi dell'accuratezza del mascellare

I dati grezzi ottenuti mostrano le discrepanze medie, in millimetri, tra le traslazioni avvenute e quelle programmate per ogni punto dello spazio secondo gli assi x,y e z.

La tabella 6 mostra i valori di p ottenuti dal confronto dei dati grezzi del nostro campione di 14 pazienti OSAS con un gruppo controllo, riguardante un precedente studio, di 8 pazienti sottoposti ad osteotomia bimascellare per dismorfosi dento-scheletrica. Si evidenzia una

differenza statisticamente significativa a livello dei punti ANS e U-Mid sull'asse delle x e del punto A sull'asse y con il campione di pazienti OSAS che risulta mediamente essere più accurato. (Tab. 6)

	<i>A</i>	<i>ANS</i>	<i>U-MID</i>	<i>UL3</i>	<i>UR3</i>	<i>UL6</i>	<i>UR6</i>
<i>X</i>	0,0574	0,0295*	0,0295*	0,3419	0,3419	0,3419	0,3419
<i>Y</i>	0,0294*	0,0574	0,4854	0,4854	0,6857	0,3419	0,6857
<i>Z</i>	0,3	0,3	0,4854	0,2285	0,1143	0,3	0,8855

Tabella 6 – Valori di *p* nell'analisi dei movimenti di traslazione del mascellare superiore

Sono stati inoltre ottenuti dei dati grezzi che mostrano le discrepanze medie tra i movimenti di rotazione del mascellare superiore avvenuti e quelli programmati per ogni punto dello spazio secondo gli assi x,y e z.

La tabella 6 mostra i valori di *p* ottenuti confrontando i dati grezzi di rotazione del mascellare superiore con una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi a livello esclusivamente dell'asse x. (Tab. 7)

	<i>OSAS</i>	<i>DDS</i>	<i>p-value</i>
<i>X</i>	1.97 ± 3.90	0.38 ± 5.98	0.01*
<i>Y</i>	0.29 ± 2.04	0.06 ± 1.98	0.53
<i>Z</i>	0.06 ± 1.47	0.13 ± 1.41	0,054

Tabella 7 – Valori medi e di *p* nell'analisi dei movimenti di rotazione del mascellare superiore

Analisi dell'accuratezza della mandibola

I dati grezzi ottenuti mostrano le discrepanze medie, in millimetri, tra le traslazioni avvenute e quelle programmate per ogni punto dello spazio secondo gli assi x,y e z.

La tabella 8 mostra i valori di *p* ottenuti dal confronto delle discrepanze dei movimenti registrati, sui punti di riferimento mandibolari, tra il campione OSAS e il gruppo controllo: non sono state trovate differenze statisticamente significative. (Tab. 8)

	<i>B</i>	<i>POG</i>	<i>ME</i>	<i>L-MID</i>	<i>LL3</i>	<i>LR3</i>	<i>LL6</i>	<i>LR6</i>
<i>X</i>	0,3	0,685	0,342	0,057	0,3	0,3	0,685	0,685
<i>Y</i>	0,885	0,685	0,685	0,971	0,342	>0,999	0,685	0,685
<i>Z</i>	>0,999	0,884	>0,999	0,771	>0,999	>0,999	0,685	0,884

Tabella 8 – Valori di *p* nell'analisi dei movimenti di traslazione della mandibola

La tabella 9 mostra i valori di *p* legati ai movimenti di rotazione mandibolare: anche qui non sono evidenziabili differenze statisticamente significative tra i due gruppi presi in esame. (Tabella 9)

	<i>OSAS</i>	<i>DDS</i>	<i>p-value</i>
<i>X</i>	0.12 ± 4.57	1.22 ± 6.46	0.29
<i>Y</i>	0.31 ± 2.24	0.07 ± 2.30	0.57
<i>Z</i>	0.07 ± 2.57	0.07 ± 2.64	0.57

Tabella 9 – Valori medi e di *p* nell'analisi dei movimenti di rotazione della mandibola

Infine, abbiamo calcolato le medie delle distanze di ogni punto di repere sia mandibolare che mascellare per ogni asse dello spazio sia nel nostro gruppo di pazienti che nel gruppo di controllo. (Tab. 10 e 11) In letteratura, è ormai consolidato il concetto che si può parlare di accuratezza nella programmazione virtuale in chirurgia ortognatica, e a maggior ragione nel paziente OSAS in cui i movimenti della chirurgia ortognatica sono portati all'estremo, quando si ha una discrepanza tra risultato e programmato non superiore ai 2mm nei 3 piani dello spazio. (Stokbro, 2014)

	X Controllo	X OSAS	Y Controllo	Y OSAS	Z Controllo	Z OSAS
A	0.15	1.31	0.47	1,7	0.52	1.41
ANS	0.16	1.39	0.26	1,5	0,72	1.47
U-Mid	0.31	1.18	1.42	2.31*	0,84	1.53
UL3	0.34	1.10	1.43	2.46*	0.55	1.36
UR3	0.32	1.05	1.44	2.19*	0.45	1.58
UL6	0.25	1.22	1.21	1,79	0,98	1,8
UR6	0.26	1.19	1.28	1,98	0,66	1.40
Media	0.26	1.21	1.07	1,99	0,67	1,5

Tabella 10 – Analisi della media delle distanze dei punti di repere mascellari

	X Controllo	X OSAS	Y Controllo	Y OSAS	Z Controllo	Z OSAS
B	0,49	0,9	1.05	1,94	1.07	1.59
POG	0,74	0,6	1.37	3.09*	1.10	1,72
ME	0,79	0.54	1.38	3.33*	1.17	1.44
L-Mid	0.37	1.49	1,78	2.19*	1.07	2.06
LL3	0.36	1.35	1,87	0,96	1.04	1.39
LR3	0.37	1.34	1,80	1,70	1.14	1,99
LL6	0,61	1.16	2.00	1.02	1.21	2.00
LR6	0.60	1.21	1,99	2.01*	1.28	1.21
Media	0.54	1.07	1,65	2.03 *	1.14	1,68

Tabella 11 – Analisi della media delle distanze dei punti di repere mandibolari

Qui di seguito, invece, vengono riportati i dati polisonnografici (riassunti nel parametro di AHI), di BMI e i risultati al test di Epworth sulla sonnolenza diurna raccolti a 6 mesi dall'intervento chirurgico di avanzamento maxillo-mandibolare con dei valori medi di BMI di 25.25, di AHI di 6.55 e di ESS test di 6.5 (Tab. 12)

<i>Paziente</i>	<i>Sesso</i>	<i>Età</i>	<i>Chirurgia</i>	<i>BMI</i>	<i>AHI</i>	<i>ESS Test</i>
<i>MC</i>	F	39	BSSO + LeFort I + mento	24,1	5,4	4
<i>SM</i>	F	43	BSSO + LeFort I + mento	25,6	8,3	7
<i>GC</i>	M	47	BSSO + LeFort I	23	4,2	5
<i>DF</i>	M	56	BSSO + LeFort I	26,1	6,8	6
<i>FG</i>	M	42	BSSO + LeFort I	22,7	10,4	5
<i>FM</i>	M	30	BSSO + LeFort I	24,9	3,6	7
<i>MD</i>	M	36	BSSO + LeFort I	22,8	2	4
<i>SD</i>	M	52	BSSO + LeFort I	20,6	1,3	8
<i>MM</i>	M	41	BSSO + LeFort I + mento	32,6	22,5	17
<i>DM</i>	M	34	BSSO + LeFort I	25,5	4,4	6
<i>CB</i>	F	33	BSSO + LeFort I	26	5	7
<i>FAC</i>	M	48	BSSO + LeFort I	26,8	4,7	5
<i>CF</i>	F	52	BSSO + LeFort I	27,9	3,4	6
<i>DM</i>	M	34	BSSO + LeFort I	25	9,7	4

Tabella 12 – Caratteristiche dei pazienti oggetto dello studio - valori post-chirurgici (6 mesi)

3. Discussione

La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) è una condizione clinica ad alta prevalenza, caratterizzata da un'aumentata resistenza al flusso aereo notturno risultante in episodi ciclici di collasso delle pareti faringee durante le ore di sonno. (Caples *et al.*, 2005)

Si stima che circa il 20% della popolazione adulta degli USA soffra di OSA (definite come indice di apnea-ipopnea - AHI - > 5 episodi/ora) con oltre il 10% dei quali, affetti da sindrome di grado moderato-severo (AHI > 15 episodi/ora). (Young *et al.*, 1993; Kapur *et al.*, 2002) In

aggiunta sembra che dal 3% al 10% della popolazione infantile (< 12 anni), sempre da dati di origine statunitense, presenti OSA (AHI >1 episodio/ora). (Chung et al., 2008; Vasu et al., 2012; Ravesloot et al., 2012; Finkel et al., 2009)

Obesità, sesso maschile, età avanzata e biretrusione maxillo-mandibolare sono i fattori di rischio maggiormente coinvolti nell'insorgenza e nell'evoluzione della patologia. E' importante ricordare che l'OSAS predispone e contribuisce in maniera decisa allo sviluppo di disturbi di origine cardio e cerebrovascolare ed è inoltre associata a fenomeni di eccessiva sonnolenza diurna e ad alterazioni significative delle performance neuro-cognitive. (Vasu et al., 2012) Se non trattata, la mortalità a 15 anni nella popolazione adulta con malattia di grado severo è di circa il 30% con tassi grezzi di aumento dell'1.4, 1.7, e 3.8 rispettivamente per le forme lievi, moderate e gravi. (Young et al., 1993)

Il trattamento "convenzionale" di tipo non chirurgico affonda le sue radici nella terapia ventilatoria a pressione positiva di fine espirazione (*Continuous Positive Airway Pressure* [CPAP] o *Bilevel Therapy*) che lavora mantenendo pervie le vie aeree superiori mediante una forza pneumatica ad azione circonferenziale, così da prevenire eventi di apnea e/o ipopnea durante il sonno. (Kaw et al., 2012; Rapoport et al., 1991) La CPAP è sicuramente un trattamento molto efficace nella sindrome apnoica, producendo effetti benefici sui sintomi (eccessiva sonnolenza diurna e qualità di vita) e abbattendo i tassi di mortalità di origine cardiovascolare. (Bouillon et al., 1999; Leiter et al., 1985) Sfortunatamente però, più del 50% dei pazienti affetti da OSAS sono intolleranti se non addirittura rifiutano la terapia con CPAP. (Catley et al., 1985; Yue et al., 2010) I disturbi più comuni che i pazienti denunciano includono *discomfort* legato al "sonno in maschera", perdite d'aria con scarsa adesività al volto della maschera, rinorrea, congiuntive, xerostomia, congestione nasale, aerofagia, claustrofobia e *discomfort* toracico. Chiaramente gli individui intolleranti alla CPAP presentano un rischio assoluto di incrementata mortalità del 10% (comparato con soggetti complianti alla terapia) a 5 anni. (Knill et al., 1990; Gupta et al., 2001)

L'efficacia scientifica di alcuni trattamenti chirurgici sulla sindrome anticipa in realtà gli studi sulla CPAP di Sullivan e colleghi (Sullivan et al., 1981) del 1981 e di Rapoport e coll (Rapoport et al., 1982) del 1982. La tracheotomia, per esempio, venne impiegata a partire dal 1969 (Adesanya et al., 2010) mentre Kuo (Gali et al., 2007) nel 1979 (e più tardi Bear and Priest nel 1980) riportarono i primi risultati favorevoli dell'avanzamento maxillo-mandibolare nei casi gravi.

Nel 1952, Ikematsu (Bolden et al., 2009) iniziò ad introdurre tecniche di rimozione di tessuto oro-faringeo, considerato eccessivo, per alleviare la vibrazione da russamento e successivamente riportò i risultati della sua palato-faringoplastica con uvulectomia parziale in

152 russatori abituali nel 1962. Nella seconda metà degli anni '70, Fujita e coll (*Memtsoudis et al., 2011*) adattarono e modificarono la procedura di Ikematsu e introdussero ufficialmente l'uvulo-palato-faringoplastica come nuovo approccio chirurgico per trattare i casi di OSA. (*Mokhlesi et al., 2013*)

Data l'estrema eterogeneità dei quadri anatomici OSAS-correlati è frequente trovare, soprattutto nei pazienti affetti da patologia di grado grave, sedi ostruttive multiple in serie: la singola procedura chirurgica deve quindi inevitabilmente essere volta a correggere, se possibile, in maniera definitiva, tutte le sedi caratterizzate da anomalie di flusso aereo durante il sonno; questo implica spesso l'utilizzo di più tecniche chirurgiche associate tra loro, nel medesimo tempo chirurgico o in interventi successivi.

La chirurgia è dunque una opzione alternativa ai trattamenti conservativi, con spesso la medesima probabilità di successo: essa può e deve essere proposta al paziente dopo averlo dettagliatamente informato circa i rischi e i benefici previsti.

Il paziente che afferisce ad un reparto chirurgico, spesso, ha già rifiutato altre proposte più "conservative" non accettando la terapia ventilatoria per scarsa *compliance*.

I quesiti principali a questo punto sono dunque:

- quale intervento proporre?
- quali sono le aspettative di successo terapeutico?
- qual è il rapporto costo-beneficio?
- quale sarà la stabilità nel tempo della procedura chirurgica selezionata?

La scelta della procedura chirurgica o di più tecniche combinate tra loro deve obbligatoriamente seguire un percorso razionale basato su precisi algoritmi decisionali con lo scopo di standardizzare il più possibile la selezione e l'applicazione delle scelte terapeutiche, riducendo così le potenzialità di errore.

Ogni trattamento dovrebbe essere concepito come unico e risolutivo, per quanto, essendo l'attesa di risultato sempre inferiore al 100%, il paziente va informato anche sulla possibilità di dover ricorrere a successive terapie chirurgiche e non di recupero a causa di un eventuale insuccesso primario.

Nel tentativo di cura del paziente OSAS è importante non dimenticare la seguente regola: tanto più grave è l'OSAS ed elevato il BMI, tanto più aggressivo e drastico dovrà essere l'intervento chirurgico.

Il paziente va chiaramente informato sulle aspettative di successo, che saranno in funzione della appropriatezza della scelta chirurgica e delle capacità dell'operatore di espletarla, nonché sugli effetti collaterali e sulle possibili complicanze legate all'intervento.

Sarà quindi il paziente ad avere l'ultima parola, mentre il medico, dovrà fornire il parere tecnico esperto in base alla condizione clinico-strumentale individuale, considerando la frequente associazione con comorbidità che impongono un'attenta considerazione del rapporto costo/beneficio, nonché un'approfondita valutazione internistica, cardiologica e soprattutto anestesiologicala.

Gli elementi che prioritariamente guidano la progettazione della procedura chirurgica più opportuna sono pertanto:

1. i dati polisonnografici pre-operatori ed in primo luogo l'AHI;
2. i dati antropometrici (BMI, età, circonferenza del collo, ecc.);
3. i dati morfologici, con l'esatta individuazione dei siti ostruttivi (TC, DISE, ecc.);
4. i dati neuropsicologici: sonnolenza diurna mediante questionari dedicati (ESS);
5. i parametri di efficacia chirurgica vs gli effetti collaterali o le possibili complicanze.

Da un punto di vista morfologico, nella maggior parte delle osservazioni si riscontra l'esistenza di una componente ostruttiva alta (54% dei casi), di origine palatale: proprio per questo motivo la quasi totalità dei russatori semplici e la grande maggioranza degli apnoici necessita di un tempo oro-faringeo; ma mentre molti russatori possono essere trattati anche con un tempo palatale isolato, gli apnoici necessitano di procedure combinate che coinvolgano anche le altre sedi.

Una percentuale compresa tra il 70 e il 90% dei pazienti rivela inoltre una insufficienza respiratoria nasale di entità variabile. La roncochirurgia nasale non va tuttavia intesa come pratica isolata, ma nell'ambito di interventi multi-sede. Come provvedimento isolato può essere indicata al solo scopo di migliorare la *compliance* della CPAP.

La base linguale, infine, gioca un ruolo importante nella patogenesi dell'OSAS da un 30% ad oltre il 50% dei casi.

A parte queste osservazioni, il presupposto fondamentale per una scelta logica e razionale del percorso terapeutico rimane sempre un corretto monitoraggio polisonnografico. L'AHI è definito infatti l'indicatore primario di orientamento, in base al quale optare per una chirurgia definita di fase I o di fase II: la letteratura scientifica è concorde nell'affermare che la probabilità di successo decresca all'incrementare dell'AHI.

Ricordiamo che l'approccio chirurgico alla patologia ostruttiva del sonno ha come scopo essenziale quello di risolvere, o quantomeno di migliorare in modo significativo, il quadro clinico nei casi moderati-severi, evitando così l'uso della N-CPAP, spesso, come già accennato, mal tollerata o addirittura rifiutata.

Il trattamento chirurgico dell'OSAS ha subito inevitabilmente una notevole evoluzione nel corso degli anni, e si è passati dall'adozione di metodiche assai invasive ed invalidanti, quali

la tracheotomia, a soluzioni chirurgiche più raffinate e meno invasive, sia riguardanti i tessuti molli, sia sulla componente scheletrica, atte ad evitare il collasso delle alte vie aeree, con l'obiettivo di fornire una alternativa valida, sicura e stabile nel tempo alla N-CPAP.

L'avanzamento maxillo-mandibolare è stato utilizzato a partire dal 1986 per il trattamento chirurgico dell'OSAS; si tratta di una tecnica chirurgica mutuata dalla chirurgia ortognatica, ambito in cui questo intervento viene impiegato da oltre 50 anni per la correzione delle dismorfie dento-facciali. Il razionale per l'utilizzo di questa metodica è dato dal fatto che essa permette di mettere in tensione tutte le strutture molli che compongono le pareti faringee, diminuendone od impedendone il collasso. Con questo intervento si ottiene:

- a) un riposizionamento anteriore della lingua;
- b) un aumento considerevole e tridimensionale del PAS, attraverso la contemporanea messa in tensione dei muscoli sovraioidei, dei muscoli palatali e della muscolatura laterale della faringe.

Inizialmente l'avanzamento maxillo-mandibolare veniva considerato dal mondo scientifico un intervento piuttosto invasivo ed era visto unicamente come alternativa alla tracheotomia. (*Riley et al 1986*) In realtà, con l'aumentare delle indicazioni e delle utilizzazioni, si è preso atto che il decorso post-operatorio e le eventuali complicanze erano del tutto sovrapponibili a quelle descritte per la correzione delle dismorfie dento-facciali, e quindi assolutamente accettabili, soprattutto in considerazione del grosso beneficio cui andava incontro il paziente da un punto di vista funzionale. Inoltre, sempre nei primi anni di interessamento a questa tecnica, l'avanzamento bimascellare veniva riservato, secondo la scuola americana (*Riley et al 1993; Lee et al 1999*), esclusivamente a quella coorte di pazienti che presentava un quadro cefalometrico di biretrusione maxillo-mandibolare e utilizzato solo nella cosiddetta fase due, dopo cioè il fallimento di altre metodiche considerate, a torto o a ragione, meno invasive. In contrapposizione a questa filosofia, uno studio multicentrico italiano (*Gianni, Ronchi et al 2007*) ha proposto l'impiego dell'avanzamento bimascellare come prima opzione chirurgica nei pazienti gravi ($AHI > 30$) ed anche in presenza di quadri cefalometrici normali. In questo studio sono stati valutati, in termini di dati polisonnografici, cefalometrici e test di valutazione comportamentali (ESS), i risultati di 76 interventi di avanzamento maxillo-mandibolare con un follow-up di almeno 12 mesi eseguiti nell'arco di 10 anni in 4 centri italiani di chirurgia maxillo-facciale (Ospedale Maggiore di Parma, Ospedale S. Anna di Como, Istituto Ortopedico Galeazzi di Milano, Ospedale Maggiore di Novara). I dati ottenuti dopo l'intervento sono incoraggianti: l'indice AHI medio è passato da 48.4 a 6.3; il PAS medio sulla teleradiografia è passato da 5.8 mm a 13.3 mm; l'ESS medio è passato da 14.3 a 1.8. Inoltre, i dati sono sovrapponibili nelle singole casistiche dei vari centri coinvolti, a testimoniare la padronanza delle tecniche chirurgiche e la riproducibilità dei risultati.

E' tuttavia ovvio che per gestire al meglio questo tipo di intervento, sia per quanto riguarda la progettazione e l'esecuzione, sia per quanto riguarda la gestione delle possibili complicanze, è necessario aver maturato una grande esperienza nel campo delle osteotomie in chirurgia ortognatica. D'altra parte, è anche essenziale che il chirurgo che si occupa del trattamento delle OSAS conosca in maniera approfondita i meccanismi fisiopatologici che stanno alla base dell'insorgenza di questa malattia.

Un ulteriore e più recente lavoro, sempre di scuola italiana (*Ronchi et al 2010*), ha ancor più dimostrato come l'avanzamento maxillo-mandibolare possa e debba costituire la prima scelta chirurgica anche in pazienti morfologicamente e radiologicamente normali, senza alcun timore di creare dei soggetti biprotrusi.

Infine, per quanto riguarda le percentuali di successo, confrontate con quelle di altri interventi, la letteratura più recente ha dimostrato inequivocabilmente la superiorità dell'avanzamento maxillo-mandibolare rispetto ad altre procedure. (*Sher et al., 2002; Lye e Deatherage, 2009*)

A conferma di questo Jeffrey R. Prinsell nel 2002, affermava: “*Maxillo-mandibular advancement is a highly successful and potentially definitive primary single-staged surgery*”.

Negli ultimi anni però l'approccio utilizzato nei confronti della chirurgia di avanzamento maxillo-mandibolare per pazienti OSAS è stato un argomento controverso e ampiamente dibattuto.

Classicamente si è deciso di importare una metodica di programmazione e di esecuzione affidabile e “matura” utilizzando quindi tecniche mutuata dalla chirurgia ortognatica, nella variante con l'approccio *mandible-first* con Perez ed Ellis che ne hanno dimostrato i benefici in pazienti che necessitavano una rotazione antioraria e un *downgrafting* posteriore del mascellare superiore concomitanti a svariati millimetri di avanzamento osseo. (*Perez et al, 2011 ; Turvey et al, 2011; Ritto et al, 2014; Perez et al, 2016*)

Recentemente però, è stato dimostrato che la chirurgia ortognatica con programmazione virtuale ha risultati postoperatori più predicibili e più accurati rendendola di uso routinario nella pratica clinica quotidiana. Come precedentemente descritto, i metodi di trasferimento del *planning* virtuale sono molteplici: gli *splints* tradizionali sono stati lentamente sostituiti da quelli CAD/CAM, ai quali si sono poi aggiunti i sistemi di guide di taglio e di placche *custom-made*, stampati in 3D, per un miglior adattamento alle varianti anatomiche del singolo paziente. Una domanda sorge spontanea a seguito di questa rivoluzione nel mondo della chirurgia ortognatica: il *planning* virtuale è accurato e affidabile anche per la programmazione di un paziente complesso come risulta essere il soggetto affetto da OSAS?

Anche se non sono stati prodotti lavori scientifici significativi a riguardo, abbiamo provato a dare una risposta con questo studio preliminare.

La revisione sistematica della letteratura fornitaci da Brempt et al. nel 2018 ha concluso che il sistema con il livello di accuratezza e affidabilità maggiore è quello costituito da placche e guide di taglio *custom-made*. Tuttavia, l'evidenza scientifica è estremamente limitata e, come affermato da Haas e Stokbro nelle loro *reviews* sull'accuratezza della programmazione digitale, risulta davvero difficile raggruppare tutte le pubblicazioni attuali in una sola metanalisi data l'eterogeneità dei parametri e dei metodi per tale valutazione.

La maggior parte degli studi non è affidabile soprattutto perché vengono utilizzati dei metodi di registrazione *surface-based* dei dati pre e post-chirurgici; come spiegato nei capitoli precedenti, la registrazione basata sulla superficie è intrinsecamente inaccurata e questo compromette ampiamente l'affidabilità della tecnica.

Gli unici studi in letteratura che hanno riportato una tecnica di valutazione *voxel-based* sono quelli di Baan e Sun, ma in entrambi i casi veniva utilizzato uno *splint* intermedio.

Inoltre, una registrazione che ha la necessità di posizionare punti di repere pre e post acquisizione dei dati ha un *bias* inevitabile, causato dal possibile, se non certo, errore umano.

Questo studio ha dunque avuto lo scopo di analizzare l'accuratezza nella programmazione virtuale dell'intervento chirurgico di avanzamento maxillo-mandibolare nel paziente affetto da OSAS, con tecnica *splintless*, mettendo a confronto i dati ottenuti, mediante un sistema di valutazione *voxel-based e landmark-free*, con quelli presenti in letteratura su pazienti dismorfici trattati con tecnica *mandible-first*.

Abbiamo scelto la modalità di trattamento in base alle indicazioni di ogni singolo paziente e abbiamo fatto poi un'analisi retrospettiva.

Inizialmente abbiamo valutato la posizione del mascellare superiore e abbiamo notato una differenza statisticamente significativa nel suo posizionamento, che risulta essere più accurato nei pazienti affetti da dismorfosi dento-scheletrica rispetto ai pazienti OSAS, soprattutto per quanto riguarda la sua porzione più anteriore, sia in termini di verticalità che di trasversalità; questo sembra poter essere spiegato, almeno in parte, dal maggior grado di rotazione antioraria e di avanzamento al quale è sottoposto il mascellare superiore in modo da ottenere un congruo aumento dello spazio aereo posteriore. Inoltre, essendo la posizione del mascellare dettata unicamente dallo *splint* finale, un minimo errore nel posizionamento mandibolare con guide e placche customizzate, nonché la presenza di minima interferenza di carattere intercuspale, può causare la sommatoria di errori in serie che, se presi singolarmente, sono al limite della significatività, ma se visti nel complesso come risultato finale, possono dare scarti differenziali di carattere millimetrico.

Nell'analisi della posizione mandibolare, dettata invece esclusivamente dalle guide di taglio e dalla contestuale sintesi con placche *custom-made*, senza alcun ausilio di *splint* intermedio, non

abbiamo trovato differenze statisticamente significative tra i due gruppi in esame. Basandoci sulle affermazioni di Stokbro, per cui per differenze < 2mm si può parlare di accuratezza, abbiamo calcolato le medie delle discrepanze di ogni singolo punto di repere sui 3 assi dello spazio nel nostro gruppo di pazienti OSAS; abbiamo quindi notato che lo spostamento lineare medio delle dislocazioni nei 3 piani dello spazio sia mascellare che mandibolare è costantemente accurato, con differenze sub-millimetriche, superiori ai 2 mm, solo negli spostamenti sul piano verticale mandibolare e, conseguentemente, mascellare.

Il doppio alloggiamento dei condili in fossa glenoidea, nell'approccio *mandible-first*, può essere la causa principale del lieve scostamento dai valori definiti come accurati in letteratura. Infatti, durante la chirurgia, i condili sono inclini a dislocazioni nella loro fossa a seguito della manipolazione del segmento prossimale durante la fissazione del segmento distale della mandibola. (Chen et al., 2013) Piccole discrepanze (1 mm o meno) nel posizionamento condilare possono creare grandi interferenze occlusali, portando a una significativa deviazione della posizione dei mascellari. (Ritto et al., 2014) Questo impatta fortemente sull'approccio *mandible-first*, in quanto l'alloggiamento dei condili mandibolari deve essere fatto due volte, influenzando non solo la posizione mandibolare ma anche, conseguentemente, quella mascellare. Complessivamente, l'accuratezza del posizionamento del complesso maxillo-mandibolare, alla luce degli importanti movimenti tridimensionali ai quali è sottoposto tutto il comparto scheletrico, è sostanzialmente sovrapponibile ai dati in letteratura registrati su pazienti dismorfici. E' da sottolineare che in entrambi i gruppi (OSAS e dismorfici), il posizionamento mascellare è sempre risultato più accurato di quello mandibolare.

Tuttavia, utilizzando un *planning* basato sull'esecuzione di una CBCT pre-operatoria con i condili in posizione centrica, il rapporto condilo-fossa rimane stabile durante tutto il processo di programmazione. (Aboul-Hosn Centero et al., 2012) Questo elimina la necessità di correggere eventuali discrepanze durante il *planning* se si vuole utilizzare, come nel nostro caso, un approccio *mandible-first*, che è risultato comunque essere accurato.

Il movimento di rotazione sull'asse X, inteso come rotazione del piano occlusale del complesso maxillo-mandibolare, ha mostrato una differenza significativa nei pazienti OSAS.

Le cause possono essere due:

- il controllo della porzione posteriore del mascellare risulta sicuramente più complessa a causa di ampi gradi di rotazione antioraria rispetto al paziente dismorfico, di possibili interferenze scheletriche con i processi pterigoidei, e per effetto della "memoria" muscolare e dei tessuti molli in generale (comprese i vasi palatini discendenti che possono essere clippati e sacrificati) che si oppongono al movimento;
- i condili non si trovano in posizione centrica quando si posiziona il mascellare nella

sua posizione finale.

In linea con i risultati di Hsu e Liebrechts, ottenuti sui dismorfici, si ha un raggiungimento della posizione finale mandibolare meno accurata rispetto a quella mascellare. Dato che è presente in entrambi i gruppi, una causa possibile può essere il posizionamento della mandibola durante l'acquisizione della CBCT post-operatoria. Infatti, viene fatta circa 1 mese dopo l'intervento chirurgico, senza *splint* oclusale e senza elastici, con il sistema scheletrico maxillo-mandibolare sottoposto certamente ancora ad una sorta di memoria muscolare che può interferire sulla posizione mandibolare rispetto all'effettiva posizione finale.

È di fondamentale importanza sottolineare che in questo tipo di chirurgia sulla tipologia di pazienti che abbiamo deciso di trattare, tanto maggiori sono gli spostamenti in termini di millimetri, tanto maggiore è il rischio di avere dei risultati inaccurati. Come dimostrato da Seeman e Goonewardene del 2005, avanzamenti maxillo-mandibolari importanti tendono ad essere accompagnati da maggiori discrepanze tridimensionali.

Inoltre, è mandatorio notare che le guide di taglio e le placche *custom-made* sono programmate su un modello virtuale 3D ottenuto dopo una segmentazione dei dati DICOM pre-operatori. Talvolta i sistemi di taglio e di fissazione possono dunque non essere perfettamente calzanti sulle superfici ossee e il chirurgo può trovarsi a fare dei piccoli movimenti di scivolamento per trovare il *fitting* migliore, causando piccole discrepanze nella posizione finale. È importante inoltre notare che durante l'approccio *mandible-first* è fondamentale avere delle osteotomie mandibolari meticolosamente eseguite ed è richiesta una fissazione rigida, in quanto, in caso di *bad split* mandibolare, l'accurato posizionamento del mascellare può essere molto difficoltoso; il management di tali eventi avversi deve essere trattato da un chirurgo esperto.

L'esperienza è anche legata alla complessità di trattamento di questa categoria di pazienti; Passeri e coll nel 2016 confrontarono la medesima procedura di avanzamento maxillo-mandibolare sugli OSAS e su soggetti affetta da dimorfismi dento-scheletrici. Sebbene la tecnica utilizzata sia praticamente uguale, lo stesso non si può dire per quanto riguarda i pazienti. Infatti, il soggetto affetto da apnee ostruttive del sonno è mediamente più anziano, di sesso maschile, con un grado ASA superiore (2-3), un BMI maggiore, con una o più comorbidità, con terapia cronica in atto, con una situazione odontoiatrica tendenzialmente peggiore e con una storia di interventi chirurgici pregressi.

Inoltre, come già specificato in precedenza, la tecnica chirurgica è la medesima, ma il grado di avanzamento e di rotazione, nonché la complessità del movimento globale, risulta ben diverso. Intuitivamente si comprende come le percentuali di complicanze intra- o post-operatorie siano ben più elevate nei pazienti OSAS: un accesso pianificato in terapia intensiva dopo l'intervento è consigliato da diversi studi clinico-anestesiologici per un monitoraggio breve (2-4 ore) delle

vie aeree; non è infrequente il ricorso a diversi tentativi di intubazione rino-tracheale; spesso è necessaria una maggior quantità di terapia analgesica post-chirurgica; una ipoestesia/parestesia temporanea a carico dei territori di innervazione del nervo alveolare inferiore bilateralmente è presente in circa il 70-100% dei casi e permane in maniera definitiva nel 5-24% dei casi descritti; sono più frequenti i casi di osteotomia non-favorevole o non pianificata (*bad split*) rispetto ai casi di chirurgia ortognatica classica; fino al 32% dei casi necessita del sacrificio dell'arteria palatina discendente, monolateralmente, e nell'8% dei casi bilateralmente.

A questo si può aggiungere una maggior incidenza di: infezioni, lesioni dentarie, malocclusione, deviazione del setto nasale, deiscenze di ferita chirurgica, epistassi, mobilità dei monconi ossei osteotomizzati, pseudoartrosi, disfagia, disfonia (insufficienza velo-faringea temporanea), sintomatologia dolorosa a carico dei distretti temporo-mandibolari e sindromi mio-fasciali.

Ma, a fronte di una cospicua serie di complicanze descritte, in alcuni casi assai probabili, con l'intervento chirurgico di avanzamento maxillo-mandibolare abbiamo un tasso di successo terapeutico, definito come riduzione dell'AHI post-chirurgico di almeno il 50% ed inferiore a 15 episodi/ora, che si attesta intorno al 90% dei casi trattati e una percentuale di cura, definita come riduzione globale dell'AHI inferiore a 5 episodi/ora, che sfiora il 50% del totale.

Oltre però ad una oggettivazione del successo, è importante la soddisfazione del paziente, sia dal punto di vista estetico-funzionale ma soprattutto per quanto riguarda la percezione soggettiva di malattia che ben può essere indagata mediante l'utilizzo di questionari: nel nostro ci siamo affidati all'Epworth Sleepness Scale test.

Come riportato in tabella 12, abbiamo ottenuto un successo terapeutico sia di carattere oggettivo (valutazione polisonnografica a 6 mesi post-intervento) che soggettivo (ESS test a 6 mesi post-intervento), in 13 su 14 pazienti trattati.

L'unico soggetto che non ha beneficiato in maniera soddisfacente del trattamento chirurgico (AHI pre 67, AHI post 22,5; ESS pre 17, ESS post 17) è anche l'unico che si è presentato al controllo ambulatoriale a 6 mesi dalla chirurgia affetto obesità di I grado (BMI 32,6); il calo ponderale, di certo agevolato dal blocco intermassellare rigido e dalla dieta frullata obbligata, ma soprattutto il suo mantenimento sotto valori soglia, dopo l'intervento, risulta un fattore cardine per la risoluzione del quadro apnoico notturno.

In letteratura scientifica è ormai associato (*Caples et al., 2005; Chung et al. 2008*) che l'aumento del BMI è direttamente proporzionale all'aumento dei tassi di recidiva di patologia nei pazienti trattati.

Per concludere quindi, l'utilizzo di una tecnica innovativa, che di certo rivoluziona anche in questo campo la programmazione di un caso di avanzamento maxillo-mandibolare in un

paziente affetto da sindrome delle apnee ostruttive del sonno non deve far perdere di vista il target terapeutico che in questo caso è triplice: controllare i segni e i sintomi di malattia (russamento, apnee, ecc.), annullare le conseguenze (sonnolenza diurna, deficit neuro-cognitivi, ecc.) e prevenire le complicanze (IMA, *stroke*, ecc).

4. Conclusioni

Il nostro studio ha dimostrato quindi che la programmazione virtuale *splintless* di un intervento chirurgico di avanzamento maxillo-mandibolare in un paziente complesso come risulta essere il soggetto affetto da OSAS, non solo è tecnicamente fattibile e possibile nella pratica clinica routinaria, ma è anche estremamente accurato e preciso.

L'approccio che noi abbiamo scelto è chiaramente di tipo *mandible-first*, per avere il massimo grado di libertà nel movimento di rotazione antioraria del complesso maxillo-mandibolare, impossibile con un approccio *maxilla-first*, ottenendo un abbondante *downgrafting* del mascellare posteriore, da associare all'importante avanzamento scheletrico, necessario ai fini del trattamento.

I punti che hanno evidenziato maggior livello di discrepanza tra la programmazione su CBCT pre-chirurgica e la CBCT eseguita ad 1 mese dall'intervento, si ritrovano in corrispondenza della pre-maxilla superiormente e del pogonion e del menton inferiormente: il grado di inaccuracy risulta complessivamente inferiore ai 3 mm, comunque accettabile in valore assoluto (in letteratura valore considerato accurato se < 2 mm) alla luce dei poco parsimoniosi spostamenti tridimensionali che raggiungono in media, in corrispondenza del pogonion, i 14-16 mm; inoltre il gap è stato rilevato solo ed esclusivamente sull'asse verticale (y) di spostamento.

Risulta poi importante sottolineare come l'analisi *voxel-based landmark-free*, basata sullo studio di volumi e non di superfici, senza la necessità di utilizzare un sistema di posizionamento markers manuale, sia stata di estrema utilità come metodo di lavoro, sia perché elimina di fatto il probabile errore umano intrinseco nell'identificazione dei punti di repere di interesse, sia perché si adatta integralmente allo studio volumetrico tridimensionale dei due terzi inferiori del volto.

Data la dimensione del campione, ulteriori indagini sono di certo mandatorie con l'obiettivo di avere una visione più esaustiva circa la programmazione virtuale non *splint* mediata in pazienti affetti da sindrome delle apnee ostruttive del sonno.

In conclusione, è auspicabile una sempre maggior diffusione dell'avanzamento maxillo-mandibolare come trattamento definitivo dell'OSAS moderata-grave, nei centri ad elevata

specializzazione in chirurgia ortognatica, estendendolo ad indicazioni più ampie rispetto a quelle inizialmente suggerite, anche in considerazione del minore costo economico di gestione, se confrontato con l'attuale trattamento cronico di tipo permanente come quello dalla CPAP.

Bibliografia

Aboul-Hosn Centenero S, Hernández-Alfaro F. 3D planning in orthognathic surgery: CAD/CAM surgical splints and prediction of the soft and hard tissues results - Our experience in 16 cases. *J. Cranio-Maxillofacial Surg.* 2012;40, 162–168.

Adesanya AO, Lee W, Greilich NB, Joshi GP. Perioperative management of obstructive sleep apnea. *Chest* 2010;138:1489–98

American Thoracic Society: Indications and standards for use of nasal continous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150 (6 pt 1) 1738-45.

Azarmehr I, Stokbro K, Bell RB, Thygesen T. Surgical Navigation: A Systematic Review of Indications, Treatments, and Outcomes in Oral and Maxillofacial Surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2017;75, 1987–2005.

Baan F et al. A new 3D tool for assessing the accuracy of bimaxillary surgery: The OrthoGnathicanAlyser. *PLoS One.* 2016;11, 1–14.

Bell WH, Condit CL. Surgical-orthodontic correction of adult bimaxillary protrusion. *J Oral Surg.* 1970; 28:578-590.

Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 144- 148

Bobek S. Virtual surgical planning for orthognathic surgery using digital data transfer and an intraoral fiducial marker: The charlotte method. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2015; 73, 1143–1158.

Bolden N, Smith CE, Auckley D. Avoiding adverse outcomes in patients with obstructive sleep apnea (OSA): development and implementation of a perioperative OSA protocol. *J Clin Anesth* 2009;21:286–93

Bouillon T, Schmidt C, Garstka G, Heimbach D, Stafforst D, Schwilden H, Hoefft A. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the respiratory depressant effect of alfentanil. *Anesthesiology* 1999;91:144–55

Brunso J et al. Custom-Machined Miniplates and Bone-Supported Guides for Orthognathic Surgery: A New Surgical Procedure. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2016;74, 1061.e1-1061.e12.

Buckley MJ, Tucker MR, Fredette SA. An alternative approach for staging simultaneous maxillary and mandibular osteotomies. *Int J Adult Orthod Orthogn Surg.* 1987; 2:75-78.

Burwell C., Robin E., Whaley R., Bickelmann A. Extreme obesity associated whit alveolarhypoventilation. A pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956; 21: 811-8

Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2005;142:187–97

Catley DM, Thornton C, Jordan C, Lehane JR, Royston D, Jones JG. Pronounced, episodic oxygen desaturation in the postoperative period: its association with ventilatory pattern and analgesic regimen. *Anesthesiology* 1985;63:20–8

Chang HW, Lin HH, Chortrakarnkij P, Kim SG, Lo LJ. Intraoperative navigation for single-splint two-jaw orthognathic surgery: From model to actual surgery. *J. Cranio-Maxillofacial Surg.* 2015; 43, 1119–1126.

Chen S. Short- and long-term changes of condylar position after bilateral sagittal split ramus osteotomy for mandibular advancement in combination with Le Fort I osteotomy evaluated by cone-beam computed tomography. *Journal of oral and maxillofacial surgery.* 2013;71, 1956–1966.

Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, Khajehdehi A, Shapiro CM. Validation of the Berlin questionnaire and American Society of Anesthesiologists checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *Anesthesiology* 2008; 108:822–30

Connole PW, Small EW. Combined maxillary and mandibular osteotomies: discussion of three cases. *J Oral Surg.* 1971; 29:572-578.

Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE: Sleep disturbance and obesity. Changes following surgically induced weight loss. *Arch Intern Med* 2001, 161:102-106.

Ellis E. 3rd Accuracy of model surgery: evaluation of an old technique and introduction of a new one. *Journal of oral and maxillofacial surgery.* 1990: 48, 1161–1167.

Ellis E. Bimaxillary surgery using an intermediate splint to position the maxilla. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1999;57, 53–56.

Epker BN, Wolford LM. Middle third face osteotomies: their use in the correction of acquired and developmental dentofacial and craniofacial deformities. *J Oral Surg.* 1975; 33:491-514.

Epker BN, Turvey T, Fish LC. Indications for simultaneous mobilization of the maxilla and mandible for the correction of dentofacial deformities. *Oral Surg.* 1982; 54:369- 381.

Ferini-Strambi L., Zucconi M., Castronuovo A. et al. Epidemiologia dell'OSA, *XII Congresso Nazionale AIMS* Perugia 13-16 ottobre 2002. Abstract pag.34

Finkel KJ, Searleman AC, Tymkew H, Tanaka CY, Saager L, Safer-Zadeh E, Bottros M, Selvidge JA, Jacobsohn E, Pulley D, Duntley S, Becker C, Avidan MS. Prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnea among adult surgical patients in an academic medical center. *Sleep Med* 2009;10:753–8

Gali B, Whalen FX Jr, Gay PC, Olson EJ, Schroeder DR, Plevak DJ, Morgenthaler TI. Management plan to reduce risks in perioperative care of patients with presumed obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med* 2007;3:582–8

Gander T, Bredell M, Eliades T, Rücker M, Essig H. Splintless orthognathic surgery: A novel technique using patient-specific implants (PSI). *J. Cranio- Maxillofacial Surg.* 2015; 43, 319–322.

Gastaut H., Tassinari C.A., Duron B. Etude polygraphique de manifestation episodique hypnique et respiratoire diurne et nocturne du syndrome de Pickwick. *Rev. Neurol.* 1965; 112: 568-79

Gateno J, Xia J, Teichgraber JF, Rosen A. A new technique for the creation of a computerized composite skull model. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2003;61, 222–227.

Gross BD, James AB. The surgical sequence of combined total maxillary and mandibular osteotomies. *J Oral Surg* 1978; 36:513-522.

Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC: Insomnia with sleep apnea: A new syndrome. *Science*, 181: 856-858, 1973.

Gupta RM, Parvizi J, Hanssen AD, Gay PC. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study. *Mayo Clin Proc* 2001;76:897–905

Hammoudeh JA, Howell LK, Boutros S, Scott MA, Urata MM. Current Status of Surgical Planning for Orthognathic Surgery. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2015; 3, e307.

Haas Jr OL, Becker OE, de Oliveira RB. Computer-aided planning in orthognathic surgery—systematic review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2015;44, 329–342.

Heufelder M et al. Clinical accuracy of waferless maxillary positioning using customized surgical guides and patient specific osteosynthesis in bimaxillary orthognathic surgery. *J. Cranio-Maxillofacial Surg.* 2017; 45, 1578–1585.

Hsu SSP et al. Accuracy of a Computer-Aided Surgical Simulation Protocol for Orthognathic Surgery: A Prospective Multicenter Study. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2013;71, 128–142.

Kapur V, Strohl KP, Redline S, Iber C, O’Connor G, Nieto J. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. *Sleep Breath* 2002;6:49–54

Kaw R, Chung F, Pasupuleti V, Mehta J, Gay PC, Hernandez AV. Meta-analysis of the association between obstructive sleep apnoea and postoperative outcome. *Br J Anaesth* 2012; 109:897–906

Kent IN, Hinds EC. Management of dental-facial deformities by anterior alveolar surgery. *J Oral Surg.* 1971; 29:13-26

Kiely JL, McNicholas WT. Revisione e prospettive storiche dei disturbi respiratori durante il sonno. In “Disturbi respiratori durante il sonno” a cura di McNicholas WT. *Edizione EDIAIPO scientifica* 1998. Cap. 1, pagg. 7-12

Knill RL, Moote CA, Skinner MI, Rose EA. Anesthesia with abdominal surgery leads to intense REM sleep during the first postoperative week. *Anesthesiology* 1990; 73:52–61

Kyrmizakis DE, Chimona TS, Papadakis CE, Bizakis JG, Velegrakis GA, Schiza S, Sifakakis NM, Helidonis ES. Laser-assisted uvulopalatoplasty for the treatment of snoring and mild obstructive sleep apnea syndrome. *J Otolaryngol.* 2003 Jun;32(3):174-9.

Kraeima J, Jansma J, Schepers RH. Splintless surgery: does patient-specific CAD-CAM osteosynthesis improve accuracy of Le Fort I osteotomy? *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2016; 54, 1085–1089.

Kretschmer WB, Zoder W, Baciut G, Bacuit M, Wangerin K. Accuracy of maxillary positioning in bimaxillary surgery. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2009;47, 446–449.

Leiter JC, Knuth SL, Krol RC, Bartlett D Jr. The effect of diazepam on genioglossal muscle activity in normal human subjects. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:216

Liao P, Yegneswaran B, Vairavanathan S, Zilberman P, Chung F. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective matched cohort study. *Can J Anaesth* 2009; 56:819–28

Li B et al. A novel method of computer aided orthognathic surgery using individual CAD/CAM templates: A combination of osteotomy and repositioning guides. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2013; 51, e239–e244.

Li B et al. A new approach of splint-less orthognathic surgery using a personalized orthognathic surgical guide system: A preliminary study. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2017; 46, 1298–1305.

Liebrechts J, Baan F, deKoning M, Ongkosuwito E, Bergeé S, Maal T, Xi T. Achievability of 3D planned bimaxillary osteotomies: maxilla-first vs mandible-first surgery. *Scient Rep.* 2017; 7:9314

Lugaresi E., Coccagna G., Mantovani M., Cirignotta F., Ambrosetto G.,Baturic B. Hypersomnia with periodic breathing: preiodic apneas and alveolae hypoventilation during sleep. *Bull. Physio-Phat. Resp.* 1972; 8: 1103-1113

Mazzoni S et al. Simulation-guided navigation: A new approach to improve intraoperative three-dimensional reproducibility during orthognathic surgery. *J. Craniofac. Surg.* 2010; 21, 1698–1705.

Mazzoni S, Bianchi A, Schiariti G, Badiali G, Marchetti C. Computer-aided design and computer-aided manufacturing cutting guides and customized titanium plates are useful in upper maxilla waferless repositioning. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2015; 73, 701–707.

Memtsoudis S, Liu SS, Ma Y, Chiu YL, Walz JM, Gaber-Baylis LK, Mazumdar M. Perioperative pulmonary outcomes in patients with sleep apnea after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2011; 112:113–21

Miller FR, Watson D, Malis D. Role of the tongue base suspension suture with The Repose System bone screw in the multilevel surgical management of obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Apr;126(4):392-8.

Mohnac AM. Maxillary osteotomy in the management of occlusal deformities. *J Oral Surg.* 1965; 24:305-317.

Mohsenin V and Culebras A. Sleep-related breathing disorders and risk of stroke. Editorial comment: balancing sleep and breathing. *Stroke* 2001; 32: 1271-1278

Mokhlesi B, Hovda MD, Vekhter B, Arora VM, Chung F, Meltzer DO. Sleep-disordered breathing and postoperative outcomes after bariatric surgery: analysis of the nationwide inpatient sample. *Obes Surg* 2013;23:1842–51

Neruntarat C. Genioglossus advancement and hyoid myotomy: short-term and long-term results. *J Laryngol Otol.* 2003 Jun;117(6):482-6.

Oatis GW, VanBelois MJ, SuggWE, Jr. Combined surgical procedures to correct facial deformities. *J Am Dent Assoc.* 1978; 97:58-65.

Okudaira M, Kawamoto T, Ono T, Moriyama K. Soft-tissue changes in association with anterior maxillary osteotomy: a pilot study. *Oral Maxillofac Surg.* 2008 Sep;12(3):131-8.

Ostermeier AM, Roizen MF, Hautkappe M, Klock PA, Klafta JM. Three sudden postoperative respiratory arrests associated with epidural opioids in patients with sleep apnea. *Anesth Analg* 1997;85:452–60

Park SY, Hwang DS, Song JM, Kim UK. Comparison of time and cost between conventional surgical planning and virtual surgical planning in orthognathic surgery in Korea. *Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg.* 2019; 41, 1–7.

Perez D, Ellis III E. Sequencing bimaxillary surgery: mandible first. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69:2217-2224.

Pierce R, White D, Malhotra A, et al. Upper airway collapsibility, dilator muscle activation and resistance in sleep apnea. *Eur Respir J* 2007; 30:345.

Posnick JC. Orthognathic surgery principles and practice. *Elsevier Inc,* 2014.

Prinsell JR. Maxillomandibular advancement surgery in a site-specific treatment approach for obstructive sleep apnea in 50 consecutive patients. *Chest* 1999; 116:1519-1529.

Rapoport DM, Greenberg HE, Goldring RM. Differing effects of the anxiolytic agents buspirone and diazepam on control of breathing. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:394–401

Ravesloot MJ, van Maanen JP, Hilgevoord AA, van Wagenveld BA, de Vries N. Obstructive sleep apnea is underrecognized and underdiagnosed in patients undergoing bariatric surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:1865–71

Ritto FG, Schmitt ARM, Pimentel T, Canellas JV, Medeiros PJ. Comparison of the accuracy of maxillary position between conventional model surgery and virtual surgical planning. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2018; 47, 160–166.

Rossi DS, Romano M, Sweed AH, Baj A, Gianni AB, Beltramini GA. Use of CAD-

CAM technology to improve orthognathic surgery outcomes in patients with severe obstructive sleep apnoea syndrome. *J. Cranio-Maxillofacial Surg.* 2019; 06, 582-588.

Schneider M, Tzscharnke O, Pilling E, Lauer G, Eckelt U. Comparison of the predicted surgical results following virtual planning with those actually achieved following bimaxillary operation of dysgnathia. *J. Cranio-Maxillofacial Surg.* 2005; 33, 8–12.

Schneider D. Customized virtual surgical planning in bimaxillary orthognathic surgery: a prospective randomized trial. *Clin. Oral Investig.* 2019; 23, 3115–3122.

Song KG, Baek SH. Comparison of the accuracy of the three-dimensional virtual method and the conventional manual method for model surgery and intermediate wafer fabrication. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology.* 2009;107, 13– 21.

Steinhuber T. Is Virtual Surgical Planning in Orthognathic Surgery Faster Than Conventional Planning? A Time and Workflow Analysis of an Office-Based Workflow for Single- and Double-Jaw Surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2018;76, 397–407.

Stokbro K, Aagaard E, Torkov P, Bell RB, Thygesen T. Systematic Review Orthognathic Surgery Virtual planning in orthognathic surgery. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2014;43, 957–965.

Stokbro K, Aagaard E, Torkov P, Bell RB, Thygesen T. Surgical accuracy of three-dimensional virtual planning: A pilot study of bimaxillary orthognathic procedures including maxillary segmentation. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2016;45, 8–18.

Sullivan, C.E., Berthon-Jones, M., Issa, F.G. and Eves, L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*, 1981, 1: 862-865.

Suojanen J, Leikola J, Stoor P. The use of patient-specific implants in orthognathic surgery: A series of 32 maxillary osteotomy patients. *J. Cranio- Maxillofacial Surg.* 2016; 44, 1913–1916.

Swennen GRJ. A cone-beam computed tomography triple scan procedure to obtain a three-dimensional augmented virtual skull model appropriate for orthognathic surgery planning. *J. Craniofac. Surg.* 2009;20, 297–307.

Swennen GRJ. Timing of Three-Dimensional Virtual Treatment Planning of Orthognathic Surgery. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.* 2014; 26, 475–485.

Tucker S. Comparison of actual surgical outcomes and 3-dimensional surgical simulations. *J Oral Maxillofac. Surg.* 2010; 68, 2412–2421.

Turvey TA. Simultaneous mobilization of the maxilla and mandible: surgical technique and results. *J Oral Maxillofac Surg.* 1981; 40:96-99.

Turvey TA. Surgical-orthodontic treatment planning for simultaneous mobilization of the maxilla and mandible in the correction of dentofacial deformities. *Oral Surg.* 1982; 54:491-498.

Van den Bempt M, Liebrechts J, Maal T, Bergé S, Xi T. Toward a higher accuracy in orthognathic surgery by using intraoperative computer navigation, 3D surgical guides, and/or customized osteosynthesis plates: A systematic review. *J. Cranio-Maxillofacial Surg.* 2018; 46, 2108–2119.

Vasu TS, Grewal R, Doghramji K. Obstructive sleep apnea syndrome and perioperative complications: a systematic review of the literature. *J Clin Sleep Med* 2012;8:199–207

Wolker R, Abu SM, Shamsuzzaman ASM, Somers VK. Obesity, sleep apnea and hypertension. *Hypertension* 2013; 42: 1067-1074.

Xia J. Computer-assisted three-dimensional surgical planning and simulation: 3D virtual osteotomy. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2000; 29, 11–17.

Xia J, Gateno J, Teichgraeber JF. New Clinical Protocol to Evaluate Craniomaxillofacial Deformity and Plan Surgical Correction. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2009;67, 2093–2106.

Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults. The Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 1993; 162:893-900.

Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnoea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1217-1239.

Yue HJ, Guilleminault C. Opioid medication and sleep-disordered breathing. *Med Clin North Am* 2010;94:435–46

Zinser MJ et al. Computer-assisted orthognathic surgery: Waferless maxillary positioning, versatility, and accuracy of an image-guided visualisation display. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2013; 51, 827–833.

Zinser MJ et al. A paradigm shift in orthognathic surgery? A comparison of navigation, computer-aided designed/computer-aided manufactured splints, and ‘classic’ intermaxillary splints to surgical transfer of virtual orthognathic planning. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2013;71,2151.e1-2151.e21

