

Aus der Klinik und Poliklinik für

Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. Dr. Alexander Kübler

**Ergebnisse nach Implantation von
autolysiertem, Antigen-extrahiertem, allogenen Knochen (AAA-Bone)
von 1990-2003 und Grafton® von 2000 bis 2003**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Attila Rethelyi

aus Budapest

Würzburg, Juni 2008

Referent: Prof. Dr. Dr. A. Kübler

Koreferent: Prof. Dr. U. Schlagenhaut

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

16. Dezember 2008

Der Promovend ist Zahnarzt

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis über Abkürzungen und Definitionen

1. Einleitung	S. 01
2. Knochengewebe	S. 03
2.1 Übersicht	S. 03
2.2 Knochenentwicklung	S. 04
2.3 Aufbau und Zusammensetzung	S. 05
2.4 Knochenmatrix	S. 06
2.5 Knochenwachstum und Knochenumbau	S. 06
2.6 Frakturheilung	S. 08
2.7 Knochenzellen	S. 08
2.8 Osteogene Reparatur	S. 10
3. Knochenersatz	S. 12
3.1 Knochenrekonstruktion	S. 12
3.2 Transplantate, Implantate	S. 12
3.3 Autogene Knochentransplantate	S. 14
3.4 Allogene Knochen- und Knorpelimplantate	S. 16
4. Material und Methoden	S. 17
4.1 AAA-Knochen	S. 17
4.2 Grafton®	S. 20
4.3 Knochenbank	S. 22
4.4 Datenbanksystem BONE	S. 27
4.5 Nachuntersuchung	S. 29

5. Ergebnisse	S. 32
5.1 Ergebnisse AAA-Bone	S. 32
5.2 Ergebnisse Grafton®	S. 45
5.3 Auswertung Ergebnisse AAA-Knochen und Grafton® kombiniert	S. 45
6. Diskussion	S. 58
7. Ausblick	S. 67
8. Zusammenfassung	S. 69
9. Literaturverzeichnis	S. 71
Lebenslauf	S. 83

Abkürzungen und Definitionen

AAA-Bone	autolysierter, Antigen-extrahierter, allogener Knochen
abs.	absolut
Allele	einander entsprechende Erbanlagen
Alloantigene	von Genen codierte Gene
allogen	von einem Individuum der gleichen Art stammend, jedoch genetisch verschieden
Allograft	Allogenes Knochentransplantat
Alloplastik	Kunstgewebe(verpflanzung)
alloplastisch	körperfremd, synthetisch (z.B. Metalle, Kunststoffe, Keramikwerkstoffe)
Atrophie	Schwund, Volumenabnahme eines Organs
Auff.	Auffüllung
Autodigestion	Selbstverdauung
autogen	vom gleichen Individuum stammend
Autoklavierung	Dampfsterilisierung
autolog	siehe autogen
BMP	Bone Morphogenetic Protein
Bone substitute materials/ bone replacement materials	Knochenersatzmaterialien
CaCl₂	Kalziumchlorid
CH₃OH	Methanol
CHCl₃	Chloroform
Chromatin	Substanz des Zellkerns
CT	Computertomographie

DNA	Desoxyribonukleinsäure, Träger der genetischen Information in den Chromosomen des Zellkerns
HCl	Salzsäure
Histiocytosis X	Lipoidspeichererkrankung
Hydroxylapatit (HA)	besondere Kristallform der Ca-Phosphate, mineralisierter Anteil der Knochen- und Zahnhartsubstanzen, ca 98% im Zahnschmelz
incl.	Inklusiv
inokulieren	impfen, aufpfropfen
isogen	artgleich, aber genetisch verschieden
Kastendef.	Kastendefekt
Kryokonservierung	Kältekonservierung
KW	Kieferwinkel
LiCl	Lithiumchlorid
Metatarsalknochen	Mittelfußknochen
MG	Mittelgesicht
Na₂HPO₄	Natriumhydrogenphosphat
NaN₃	Natriumazid
NEM	N-Ethylmaleimid
OK	Oberkiefer
Ost.	Osteotomie
Regression	Rückbildung, -entwicklung
RNA	Ribonukleinsäure

sag.	sagittal
Segmentost.	Segmentosteotomie
TU/Tu	Tumor
UK	Unterkiefer
xenogen	von artfremder Herkunft
Z.n.	Zustand nach
Ben. TU	benigner Tumor (gutartiger Tumor)
Segm.Ost.	Segmentosteotomie
Abb.	Abbildung

1. Einleitung

Die hier vorgelegte Arbeit befasst sich mit der Implantation von autolysiertem, Antigen-extrahiertem, allogenen Knochen (im folgenden AAA - Knochen oder AAA-Bone genannt) und Grafton®, einem allogenen Knochenersatzmaterial, welches nach einem patentierten Säureextraktionsprozess aus allogenen Spenderknochen hergestellt wird.

Seit 1990 werden an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Bayerischen Julius Maximilians Universität Würzburg Patienten erfolgreich mit AAA-Knochen therapiert. Grafton® wurde hier als Knochenersatz erstmals im August 2000 angewendet. Ziel der hier vorgelegten Arbeit war die Dokumentation des Heilungsverlaufs nach Implantation von AAA-Knochen und Grafton®.

Die Ursprünge des vorliegend untersuchten AAA- Knochens gehen auf Urist und seine Mitarbeiter zurück, wobei Herstellung und Einsatz - ebenfalls von Grafton® - im weiteren Verlauf dieser Arbeit dargestellt werden. 1965 gelang es Urist und seinen Mitarbeitern, im Tierexperiment nachzuweisen, dass die intramuskuläre Implantation von demineralisiertem Knochen zu einer heterotopen Ossikelbildung führt [121]. Er bewies in weiteren Untersuchungen die Existenz von osteoinduktiven Proteinen, welche in der Knochenmatrix enthalten sind und für diese Knochenbildung verantwortlich waren. Diese Proteine wurden Bone Morphogenetic Proteins (BMPs) genannt. 1973 zeigte Urist, dass durch eine weitere chemische Extraktion des demineralisierten Knochens Knochenmatrixgelatine gewonnen wird, welche eine höhere osteoinduktive Potenz aufweist als ausschließlich demineralisierter Knochen [126,127]. Diese und weitere wissenschaftliche Untersuchungen bildeten die Grundlage zur Herstellung von AAA-Knochen [122, 124, 125].

Die Implantation von AAA-Knochen oder Grafton® ist überwiegend bei Knochenverlusten bzw. -defiziten indiziert. Diese Defekte entstehen im menschlichen Körper durch Tumore, Traumata, Entzündungen, Atrophien oder Missbildungen und führen teilweise zu schweren funktionellen Störungen und ästhetischen Beeinträchtigungen. Daher wurde schon früh in der Medizingeschichte versucht, geeignete Ersatzmaterialien zu finden. Anfangs bestanden diese aus Elfenbein, Zähnen und Knochen tierischen Ursprungs. Später folgte die Transplantation von autogenem Knochen.

Zu den ältesten bekannten Operationstechniken gehört sicherlich die Trepanation des Schädeldachs. Diese wurde bereits in prähistorischer Zeit fast weltweit praktiziert. Die Überlebensrate war mit etwa 50% erstaunlich hoch und ließ sich von der Anzahl gefundener Schädel mit Knochenneubildung an den Trepanationsrändern ableiten [110]. Ein 4000 Jahre

alter Schädel aus den peruanischen Anden wies einen mit einer Goldplatte bedeckten frontalen Defekt auf [20].

Die erste schriftliche Erwähnung einer Schädeldachrekonstruktion stammt von Fallopius (1523-1562), der auch Gold als Knochenersatz befürwortete. Mehr als 100 Jahre später wurde von einer Schädeldachrekonstruktion mit Hilfe eines Hundeknochens berichtet: Job Janszoon van Meekeren beschrieb in seinem Buch „Observationes Medico-Chirurgicae“ die erfolgreiche Wiederherstellung des Schädels eines russischen Soldaten [102].

1820 transplantierte Philip von Walter als erster autogenen Knochen [17, 23, 24, 41].

1859 führte Ollier als einer der ersten Tierstudien zum Thema Knochenersatz durch. Er führte damals die Begriffe autogene, allogene und xenogene Knochenimplantate ein. Damals widmete er sich den histologischen Untersuchungen der Knochenimplantate von Barth und deren Einwachsverhalten im Empfängerorganismus. Durch die Einführung des Begriffs „schleichender Ersatz“ definierte Ollier den Umbau des Implantats in empfängereigenen Knochen [8].

Die erste allogene Knochenimplantation wurde 1880 von Macewen durchgeführt. Er rekonstruierte den Humerus eines 4jährigen Jungen [77]. Es handelte sich dabei um frischen Knochen, der meist von Amputaten gewonnen wurde. In der Zeit zwischen 1890 bis 1900 gibt es bereits mehrere Berichte über allogene Knochenimplantationen [41].

Axhausen führte die Arbeit von Barth weiter und konnte durch histologische Untersuchungen die Überlegenheit autogener Knochenimplantate gegenüber allogenen beweisen. Er wies 1962 aufgrund histologischer Befunde für freie Knochenimplantate das Überleben transplantierte Osteoblasten nach [4].

Als Folge der beiden Weltkriege bemühte man sich vermehrt darum, traumatisch bedingte Knochendefekte und Deformationen im Gesichts- und Schädelbereich mit allogenen Knochenimplantaten zu behandeln [43].

Ein allgemeines Problem stellte damals jedoch die Verfügbarkeit von allogenen Knochenimplantaten zum benötigten Zeitpunkt dar. Deshalb interessierte man sich zusehends für Möglichkeiten der Konservierung und Aufbewahrung von allogenen Knochen. 1899 zeigte Grohe, dass gefrorenes Periost nach intramuskulärer Implantation osteogene Potenz besitzt [40]. Albee und Smith führten weitere Untersuchungen durch [1, 111].

Als Begründer der Kältekonservierung gilt Garrel, der 1912 über die Erfahrung französischer Kriegschirurgen berichtete, die gekühlten Knochen bis zur Verwendung monatelang lagerten. 1947 berichteten Bush und Wilson erstmals über die Konservierung allogener

Knochenimplantate bei -20°C und errichteten die ersten Knochenbanken. Mit Einführung der modernen Tiefkühltechnik durch Inclin, Bush und Garber um 1950 fand sie weite Verbreitung (sogenannte Kryokonservierung) [14, 58, 137].

Damit war das limitierte Angebot an allogenen Knochen bedeutend, jedoch nicht unerschöpflich, erweitert.

Ende der 50er Jahre wurde die Gefriertrocknung als Konservierungsverfahren durch die US Navy Tissue Bank eingeführt [60]. Somit war die Lagerung des Knochens bei Raumtemperatur möglich und die Antigenität von allogenen Knochenimplantaten konnte reduziert werden [10, 36]. Heute werden Temperaturen um die -70°C bis -80°C eingesetzt, um eine Autolyse der Knochenimplantate zu vermeiden [35, 84]. 1979 wurden erstmals von der American Association of Tissue Banks verbindliche Richtlinien für Knochenbanken veröffentlicht [2]. 1991 wurden diese Richtlinien aufgrund der HIV-Problematik überarbeitet [3]. In Deutschland bestehen seit 1990 verbindliche Richtlinien [142], welche 1996 und 2001 vom wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer überarbeitet wurden [141, 143]. Allogene Knochenexplantate sind in Deutschland Arzneimittel im Sinne des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG).

2. Knochengewebe

2.1 Übersicht

Knochengewebe ist ein spezialisiertes Bindegewebe, das vorwiegend aus einer kalziumreichen, extrazellulären Substanz - der sogenannten Knochenmatrix - besteht. Die organischen Komponenten der Matrix werden von den Osteoblasten gebildet. Bei der Verkalkung der organischen Matrix werden diese im Knochen eingeschlossen und dann als Osteozyten bezeichnet. Diese Osteozyten liegen im Knochen einzeln in kleinen Höhlen (Lakunen) und sind durch Fortsätze (gap junctions), die in feinsten Kanälen liegen, miteinander verbunden. Desweiteren befinden sich im Knochen Osteoklasten, vielkernige Riesenzellen, welche die Fähigkeit besitzen, Knochenmatrix abzubauen. Außen und innen ist Knochen von Bindegewebe bedeckt, welches auf der Innenseite als Endost und auf der Außenseite als Periost bezeichnet wird [89].

2.2 Knochenentwicklung

Prinzipiell gibt es zwei verschiedene Arten der Ossifikation:

Zum einen durch Mineralisierung der von den Osteoblasten sezernierten Matrix, die sog. desmale bzw. direkte Ossifikation (Osteogenesis membranacea). Zum anderen durch den Ersatz von Knorpelmatrix, die sog. chondrale bzw. indirekte Ossifikation (Osteogenesis cartilaginea).

Bei der desmalen Ossifikation kommt es zunächst zur Verdichtung mesenchymalen Gewebes. Anfangs wandeln sich mesenchymale Zellen in Osteoblasten um, welche das mukopolysaccharidhaltige Osteoid und eine Vorstufe der kollagenen Fasern, das Tropokollagen, bilden. Durch die Kalzifikation des Osteoids entsteht ein geflechtartiger Knochen, Faserknochen, welcher von kollagenen Fibrillenbündeln in verschiedenen Richtungen durchflochten ist. Anschließend kommt es zum Umbau in funktionstüchtigeren Lamellenknochen. Hieran sind auch Osteoklasten beteiligt, welche ebenfalls von Mesenchymzellen abstammen. Zu den desmal gebildeten Knochen gehören Knochen der Schädelkalotte (Exocranium bzw. Dermatocranium), sowie Abschnitte der Clavikula. Auch die perichondrale Knochenmanschette an den knorpelig präformierten langen Skelettelementen entsteht auf gleiche Art.

Die chondrale Ossifikation führt zur Bildung von Ersatzknochen. Dieser geht aus dem hyalinen Knochen hervor, der in der Embryonalzeit das Skelett bildet. Das Knorpel- oder Primordialskelett entwickelt sich aus dem organspezifischen Mesenchym. Die Verknöcherung beginnt schon vor der Geburt und wird erst mit Erreichen der endgültigen Körpergröße abgeschlossen. Dieser Knorpelersatz kann vom Zentrum (en- oder endochondral) oder von der Peripherie (perichondral) aus erfolgen. An den Diaphysen der langen Knochen und an den Wirbelbögen kommen perichondrale und endochondrale Osteogenese vor. Epiphysen der langen Knochen, Hand- und Fußwurzelknochen, Wirbelkörper sowie Schädelbasis entstehen durch endochondrale Knochenbildung [89].

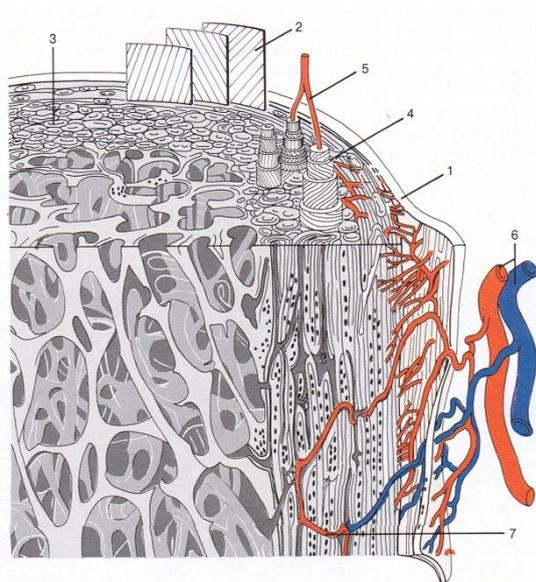
2.3 Aufbau und Zusammensetzung

Bezüglich seiner Makrostruktur lässt sich Knochen in die äußere kompakte Kortikalis (Kortex) und die innere schwammartig strukturierte Spongiosa differenzieren.

Zwischen den lastorientierten Knochentrabekeln befindet sich das Blut- und Fettmark.

Das Periost, eine dünne, aber feste fibröse Membran, bedeckt alle Oberflächen der Kortikalis und der Spongiosa außer den Gelenkflächen und den muskulotendinösen Insertionen. Das Knochengewebe selbst lässt sich in eine außen liegende fibröse Membran und in eine dünnere innere Kambiumschicht differenzieren. Die Osteoblasten liegen den äußeren und inneren Flächen des Knochens als Teil des Periosts in aktiver (kuboidal geformt) oder inaktiver (flache Zellen) Form an. Sie bilden und sezernieren im lamellären reifen Knochen die amorphe, unstrukturierte Grundsubstanz, in die anschließend Kollagenfasern einwachsen. In das nicht mineralisierte frühe Knochengewebe, das sog. Osteoid, werden schließlich Mineralien eingelagert [87]. Knochengewebe ist abgesehen von den Zahngeweben das einzige mineralhaltige Gewebe des menschlichen Organismus.

In seiner Mikrostruktur besteht reifer kortikaler Knochen aus zahlreichen Osteonen, die sich als konzentrische geschlossene Knochenschichten, sog. Lamellen, um den zentralen Havers-Kanal mit dem ernährenden Blutgefäß darstellen. Diese Osteone werden durch Zementlinien abgegrenzt bzw. verbunden. Durch die sog. Volkmann-Kanäle, quer verlaufende Blutgefäße, stehen die in Längsrichtung verlaufenden Havers-Kanäle untereinander und mit dem Blutgefäßsystem des Periosts in Verbindung.



- 1 Periost
- 2 Grundlamelle
- 3 Querschnitt durch ein Haverssches System
- 4 Die Lamellen eines Osteons sind nach Art eines Teleskopfernröhres auseinandergezogen. Man beachte den unterschiedlichen Verlauf der Kollagenfibrillen in den einzelnen Lamellen
- 5 Haverssches Gefäß
- 6 Vasa nutricia
- 7 Querverlaufendes (Volkmannsches) Gefäß

Abbildung 1: Dreidimensionale Darstellung des Lamellenknochenaufbaus (nach Beninghoff)

In der äußersten Schicht der Kortikalis befinden sich sowohl auf der äußeren als auch auf der inneren Seite mehrere Lagen allumfassender Grundlamellen. Während die Kollagenfasern in den Lamellen parallel angeordnet sind, verlaufen die Lamellen selbst scherengitterartig gegeneinander gekreuzt in Form von Spiralen bei alternierender Drehrichtung um die Längsachse des Osteons. Aus dieser besonderen Anatomie resultiert eine hohe Biege- und Torsionsfestigkeit des Knochens.

Zwischen den Lamellen liegen regelmäßig verteilte Knochenzellen, die Osteozyten. Diese werden durch schmale Zellfortsätze, die Canaliculi, miteinander verbunden. Über letztere werden ausgehend vom zentralen Blutgefäß alle Zellen eines Osteons ernährt [56, 79, 119].

2.4 Knochenmatrix

Etwa die Hälfte der Knochenmatrix besteht aus anorganischem Material. Kalzium und Phosphat in Form von Hydroxylapatitkristallen bilden den Hauptanteil, daneben kommen amorphes, nichtkristallines Kalziumphosphat, Bikarbonat, Zitrat sowie Magnesium-, Kalium- und Natriumsalze vor. Der organische Anteil der Matrix besteht zu 95 % aus Typ-I-Kollagen, den Rest machen Proteoglykane und Glykoproteine aus. In der Grundsubstanz sind mehrere spezifische Glykoproteine eingelagert, die die Bindung von Kalzium und somit wahrscheinlich die Verkalkung der Knochenmatrix fördern. Andere Gewebearten, in denen sich Typ-I-Kollagen befindet, verkalken normalerweise nicht und enthalten auch nicht diese Glykoproteine. Für die charakteristische Härte und Widerstandsfähigkeit des Knochens ist die Zusammensetzung der extrazellulären Matrix verantwortlich. Wird ein Knochen entkalkt, so behält er seine Form, wird aber biegsam. Wird das Kollagen entfernt, so behält er seine Form, wird aber sehr zerbrechlich und zerbröckelt leicht. Dies zeigt, dass die Zugkräfte hauptsächlich durch die Kollagenfasern, die Druckkräfte vor allem durch die Mineralisierung aufgefangen werden [112].

2.5 Knochenwachstum und Knochenumbau

Beim Wachstum des Schädelknochens wird Knochengewebe zwischen den Suturen und auf der äußeren Knochenoberfläche gebildet. Gleichzeitig findet auf der Innenseite Resorption statt. Dadurch passt sich der Knochen dem Wachstum des Gehirns an.

Das Wachstum der Röhrenknochen ist komplexer. Die Epiphysen werden aufgrund des radiären Wachstums des Knorpels größer, gefolgt von der enchondralen Ossifikation,

wodurch der spongiöse Anteil der Epiphyse zunimmt. Die Diaphyse besteht anfangs aus einem Knochenzylinder. Der diaphysiäre Schacht wächst hauptsächlich aufgrund der osteogenen Aktivität der Epiphysenfuge in die Länge und aufgrund der Knochenbildung des Periosts auf der äußeren Oberfläche der Knochenmanschette in die Breite. Gleichzeitig wird auf der Innenseite Knochengewebe entfernt, wodurch der Durchmesser der Knochenmarkshöhle größer wird. Sobald der Knorpel der Epiphysenfuge aufhört zu wachsen, wird er durch Knochen ersetzt. Der Schluss der Epiphysenfugen der einzelnen Knochen erfolgt in einer ganz bestimmten Reihenfolge und ist etwa mit dem zwanzigsten Lebensjahr abgeschlossen. Danach ist nur noch eine Zunahme an Dicke möglich.

Obwohl Knochengewebe eine feste Struktur und eine hohe Härte aufweist, ist es ein sehr aktives Gewebe, das einem ständigen Umbau unterliegt. Es kann sich ändernden Belastungen anpassen und traumatische oder krankheitsbedingte Veränderungen beheben [112]. Knochenwachstum und -umbau werden durch verschiedene Faktoren, wie Druck und Spannung, durch Muskelkontraktion, Körperbewegungen, Hormone und Wachstumsfaktoren reguliert. Beim Wachstum überwiegt der Aufbau im Vergleich zum Abbau. Im mittleren Erwachsenenalter sind etwa 10% des Knochengewebes in den Umbauprozess miteinbezogen. Knochenanbau und Knochenabbau verhalten sich wie ein Reglersystem [71]. Ist die Beanspruchung des Knochens konstant, befinden sich An- und Abbau im Gleichgewicht (Fließgleichgewicht). Überschreitet die Beanspruchung einen oberen Grenzwert, so wird Knochengewebe abgebaut. Durch lange Ruhigstellung des Knochens, z. B. durch einen Gipsverband, kommt es zu einer Minderbeanspruchung und folglich kann das Knochengewebe atrophieren. Auch bei herabgesetzter oder aufgehobener Gravitation (z.B. Astronauten) wird ein Abbau von Knochensubstanz beschrieben. Die physiologische Abnahme von Knochengewebe (Osteopenie) tritt erst in hohem Alter auf und beträgt etwa 1%. Im konventionellen Röntgenbild ist ein Verlust an Skelettsubstanz erst ab etwa 30% zu erkennen. Im Gegensatz dazu kann man eine Hypertrophie des Knochens z. B. bei Leistungssportlern beobachten, da hier die Beanspruchung einen mittleren Sollbereich übersteigt [59, 90].

2.6 Frakturheilung

Die Regenerationsfähigkeit des Knochens ermöglicht es, Verletzungen im Regelfall vollständig auszuheilen (Restitutio ad integrum) und, wie oben beschrieben, auf veränderte Belastungen durch Umbau zu reagieren. Der Vorgang der Frakturheilung beinhaltet viele zelluläre Prozesse, die in einem komplexen Geschehen in zeitlich und räumlich koordinierter Weise ablaufen.

Die osteogenen zellulären Prozesse gehen fast bei allen Formen der Frakturheilung von den Osteoblasten und Osteoprogenitorzellen des Periosts sowie den Havers-Systemen aus.

Bei der primären Knochenheilung (Kontaktheilung) kommt es durch direktes Aussprossen der Blutgefäße und Auswachsen von Osteonen aus den Bruchflächen zu einer schnellen knöchernen Überbrückung eines sehr engen Bruchspaltes. Voraussetzung dafür sind mechanisch stabile Bedingungen [105, 106]. Bei der viel häufigeren und komplexeren sekundären Bruchheilung kommt es zunächst zur Ausbildung eines den Frakturbereich allmählich stabilisierenden Kallusgewebes, welches später verknöchert. Dieser Prozess läuft in verschiedenen Stadien ab (Tab. 1):

Stadien der sekundären Bruchheilung

- 1 Ausbildung eines Frakturhämatoms, Einwandern von Fibroblasten und kapillaren Gefäßen
- 2 Bildung einer Knorpelmanschette mit anschließender Mineralisation des Knorpels
- 3 Knorpelabbau und gleichzeitiger Ersatz durch Geflechtknochen
- 4 Umbau in lamellären Knochen
- 5 Wiederherstellung der Markhöhle beim Röhrenknochen

Tabelle 1: Sekundäre Bruchheilung

In Teilbereichen der Fraktur wird diese enchondrale Knochenbildung durch desmale Knochenneubildung begleitet [29, 45, 112].

2.7 Knochenzellen

Osteoblasten

Osteoblasten synthetisieren und sezernieren die organischen Komponenten der Knochenmatrix (Kollagen I, Proteoglykane und Glykoproteine). Sie befinden sich ausschließlich an der Knochenoberfläche. Im aktiven Zustand sind sie kubisch bis zylindrisch geformt, besitzen ein basophiles Zytoplasma und eine helle Golgi-Zone. Mit nachlassender

Aktivität werden sie zunehmend flacher, die zytoplasmatische Basophilie lässt nach und sie bilden Fortsätze.

Osteozyten

Die Schicht noch nicht verkalkter Knochenmatrix wird Osteoid genannt. Bei der Verkalkung der Knochenmatrix werden Osteoblasten eingeschlossen. Eingeschlossene Osteoblasten werden als Osteozyten bezeichnet. Diese Osteozyten finden sich im verkalkten Knochen in Lakunen und strecken ihre Fortsätze in die Kanalikuli des Knochens aus. Benachbarte Osteozyten sind über Gap- Junctions verbunden. Dadurch wird der Stoffaustausch von Metaboliten und Signalstoffen ermöglicht. Im Vergleich zu den Osteoblasten besitzen die flachen, mandelförmigen Osteozyten ein deutlich verringertes rauhes endoplasmatisches Retikulum, einen kleinen Golgi-Apparat und stärker kondensiertes Chromatin. Die Osteozyten reagieren auf mechanische Beanspruchung des Knochens und halten die extrazelluläre Matrix aufrecht. Nach dem Absterben der Osteozyten wird die Matrix resorbiert.

Osteoklasten

Osteoklasten sind sehr große, bewegliche Zellen, die fünf bis fünfzig Kerne enthalten. Sie gehören zum mononukleären Phagozytensystem, deren Vorläuferzellen, die Monozyten, sich im Knochenmark entwickeln und differenzieren. Die reifen Osteoklasten haben in der Regel ein azidophiles Zytoplasma. Neben einer großen Zahl an Lysosomen befinden sich rauhes endoplasmatisches Retikulum, zahlreiche Mitochondrien und ein gut entwickelter Golgi-Apparat in der Zelle. Aktive Osteoklasten besitzen eine Oberfläche, die eine Vielzahl von Falten besitzt und mit der Knochenmatrix in Kontakt steht („ruffled border“). Dieser Bereich ist von einer Zone umgeben, die keine Organellen, jedoch viele Aktinfilamente enthält („cleared zone“). Sie verbindet den Osteoklasten mit dem Knochen und dichtet die Resorptionslakune ab, einen extrazellulären Raum, der von „ruffled border“ und Knochen begrenzt wird. Hier findet der Knochenabbau statt. Osteoklasten sorgen für eine zeitlich und räumlich genau kontrollierte Resorption von mineralisiertem Knochen, welche über einen Kopplungsmechanismus beim Knochenumbau dem Knochenaufbau vorangeht [109, 112].

2.8 Osteogene Reparatur

Die Knochenzellen

Bei autogenen Transplantaten werden vitale Knochenzellen verpflanzt. Im Gegensatz dazu werden bei allogenen Knochentransplantaten avitale Zellen übertragen.

In freien Knochentransplantaten überleben zwar transplantierte Osteoblasten, der überwiegende Anteil geht jedoch bis zur vollständigen Revaskularisierung in Abhängigkeit von Transplantatdurchmesser, Transplantatstruktur sowie der Qualität des Transplantatlagers zugrunde. Die überlebenden Zellen werden bis zur vollständigen Revaskularisierung über Diffusion ernährt.

In gestielten sowie in mikrochirurgisch revaskularisierten Transplantaten überleben die meisten Knochenzellen, wodurch diese auch bei ausgedehnten Defekten und im ersatzschwachen Transplantatlager zur Anwendung kommen. Durch das Überleben der meisten Osteoblasten kommt es zu einem schnelleren Ein- und Umbau der Transplantate.

Osteogene Potenz

Während des Knochenumbaus sollen aus der Knochenmatrix freigesetzte induktive Substanzen zur Differenzierung mesenchymaler Zellen und somit zur Repopulation mit Osteoblasten führen.

Jugendliches Periost enthält sowohl eine äußere, kollagenfaserreiche Schicht, welche mechanische Funktionen erfüllt (Stratum fibrosum), als auch eine innere zellreiche Schicht (Stratum cellulare). Diese innere Schicht besitzt u.a. die Fähigkeit, aus osteogenetischen Stammzellen Osteoblasten zu bilden. Jugendlicher Knochen besitzt somit eine starke osteogene Potenz. Diese deutliche Schichtung ist im Periost eines Erwachsenen nicht mehr erkennbar, jedoch ist hier noch ein kleiner Teil an Stammzellen vorhanden, woraus sich eine geringe, aber nach wie vor vorhandene osteogene Potenz ergibt. Die Bereitstellung knochenbildender Zellen hat eine große Bedeutung für das Einheilverfahren von Knochentransplantaten, -implantaten (besonders osteoinduktive Knochenimplantate) und osteokonduktiven Ersatzmaterialien. Für den Fall, dass kein Periost mehr vorhanden ist, spielt die Vaskularisation des Transplantat- bzw. Implantatlagers eine besonders wichtige Rolle. Dadurch werden die Voraussetzungen zur Versorgung von vitalen Zellen in freien, autogenen Knochentransplantaten geschaffen und die Knochenbildung durch Osteokonduktion und Osteoinduktion ermöglicht.

Spongiosatransplantate weisen aufgrund ihrer Eigenschaften eine höhere osteogene Potenz als

Kortikalistransplantate auf. Erstere sind jedoch in ihrer Stabilität zweiten unterlegen. Deshalb wendet man in mechanisch belasteten Transplantatlagern kortikospongiöse Transplantate an. Die Transplantatdicke sollte gering gehalten werden, um eine Regression weiter entfernt liegender Transplantatanteile zu verhindern.

Osteokonduktion

Als Osteokonduktion bezeichnet man den Vorgang der Knochenbildung, bei dem durch Bereithalten einer geeigneten Leitschiene das umgebende Knochengewebe in diese hineinwachsen kann. Poröse Strukturen erlauben ein Einsprossen von Gefäßen und somit eine vom Lagergewebe ausgehende Knochenneubildung ohne vorhergehende Resorption.

Die Spongiosa mit ihrem weiten interkonnektierten Trabekelsystem bietet im Gegensatz zum kortikalen Knochen mit seiner dichten Lamellenstruktur eine optimale Bedingung für eine rasche Gefäßeinsprossung und besitzt daher eine hohe osteokonduktive Potenz. Mit den einsprossenden Gefäßkapillaren gelangen zunächst unspezifische Mesenchymzellen (Osteoprogenitorzellen) in das Transplantat. Sie differenzieren sich zu Osteoblasten, die sich entlang der Trabekelbälkchen anlegen und Osteoid produzieren. Radiologisch lässt sich diese endostale Knochenneubildung als Zunahme der Knochendichte nachweisen [37, 61].

Osteoinduktion

Unter bestimmten Bedingungen kann durch demineralisierten, allogenen Knochen, welcher keine vitalen knochenbildenden Zellen beinhaltet, eine enchondrale Knochenneubildung im Muskelgewebe oder im knöchernen Implantatlager ausgelöst werden. Verantwortlich hierfür ist eine Differenzierung pluripotenter Mesenchymzellen im ersatzstarken Implantatlager in knorpel- und knochenbildende Vorläuferzellen unter dem Einfluss bestimmter Knochenmatrixproteine. Diese werden als Bone Morphogenetic Proteins (BMPs) bezeichnet und sind in der Knochenmatrix des Implantats enthalten. Voraussetzung zur Auslösung ist eine vorherige Demineralisation der devitalen Knochenimplantate, um eine Diffusion der für die Differenzierung verantwortlichen induktiven Proteine, welche als nichtkollagene Bestandteile in der Knochenmatrix vorhanden sind, zu ermöglichen [37,61]. Diese BMPs wurden 1965 von Urist entdeckt. Er erkannte damals, dass BMPs in der Knochenmatrix vorhanden sind und ihnen nach der Demineralisierung der devitalen Knochenimplantate eine Diffusion ermöglicht wird, so dass sie eine größere induktive Wirkung entfalten. Auf diesen und weiteren Erkenntnissen basieren Herstellungsverfahren und Anwendung von AAA-Knochen [9, 29, 46, 65, 81, 121, 122, 124, 125].

3. Knochenersatz

3.1 Knochenrekonstruktion

Prinzipiell können verschiedene Verfahren zur Regeneration von Knochengewebe unterschieden werden [61]:

1. Die Verpflanzung von körpereigenen knochenbildenden Zellen im Rahmen von autogenen Knochentransplantationen
2. Die Differenzierung von pluripotenten mesenchymalen Zellen in der näheren Umgebung des Knochendefekts in knochenbildende Zellen durch BMPs, auch als Osteoinduktion bezeichnet
3. Die Implantation einer porösen Leitstruktur aus Knochenersatzmaterial, in die das umgebende Knochengewebe durch Osteokonduktion einzuwachsen vermag
4. Die Ausnutzung physiologischer knöcherner Reparatursmechanismen im Rahmen der Distraktionsosteogenese
5. Die Implantation einer Barriermembran, um im Rahmen der „guided tissue regeneration“ das umbauende Weichgewebe vom Knochendefekt abzuschotten, so dass die knöchernen Regenerationsprozesse nicht durch das schnell einwachsende Bindegewebe gestört werden (diese Methode eignet sich nur für kleine parodontale Defekte)
6. Die Anregung bzw. Unterstützung der physiologischen Frakturheilung durch Elektrostimulation oder niederenergetischen Ultraschall in der Unfallchirurgie
7. Die sich noch im Experimentalstadium befindliche In-Vitro-Züchtung knöcherner Hybridorgane aus körpereigenen Knochenmarkzellen oder omnipotenten Stammzellen

3.2 Transplantate, Implantate

Hinsichtlich der Vitalität von verpflanzten Knochenzellen wird zwischen Knochentransplantaten und Knochenimplantaten unterschieden:

In seiner ursprünglichen Bedeutung ist unter einem Knochentransplantat frisch entnommenes, vitales Knochengewebe zu verstehen. Nach dessen Übertragung in den Empfängerorganismus kann je nach Herkunft des Spenderknochengewebes die Vitalität des Transplantates erhalten werden. Knochentransplantate können autogener, isogener, allogener oder xenogener Art sein. Autogene (autologe) Transplantate stammen vom gleichen Individuum, isogene von eineiigen

Zwillingen oder genetisch gleichen Stämmen. Allogene Transplantate stammen von einem anderen Individuum der gleichen Spezies, xenogene dagegen von einem Individuum einer anderen Spezies.

Unter Implantaten werden grundsätzlich avitale Materialien organischen Ursprungs bzw. synthetische (alloplastische) Materialien für die Verwendung im Körperinneren verstanden. Allerdings ist es in den letzten Jahren durch die wissenschaftlich-medizinische Entwicklung zu einer Aufweichung der Begriffe Transplantat und Implantat gekommen. So wird z. B. frisch entnommenes, allogenes Knochengewebe mit vitalen Zellen im Gegensatz zu allogenen Organtransplantationen aufgrund der immunologischen Abwehrreaktion des Empfängers nicht direkt verpflanzt, sondern vor ihrer Übertragung einer physikalischen Behandlung (Kryokonservierung, Lyophilisation, Autoklavierung) und/oder chemischen Behandlung unterzogen, um antigenetisch wirksame Zellen (Osteoblasten, Knochenmarkszellen) des Knochengewebes zu devitalisieren (siehe hierzu Kapitel 4.1). Dennoch wird ein solches Material als allogenes Knochenimplantat bezeichnet, obwohl man hier korrekterweise von allogenen Knochenimplantaten sprechen sollte. Andererseits wird rein synthetisches Material durch Aufbringen von lebenden Zellen „vitalisiert“ und daher unter dem Begriff Vitalimplantat geführt, wie es z. B. nach der Inokulation von HA-Granulaten mit autologem Knochenmark der Fall ist. Die Verwendung von tierischem Knochengewebe als xenogenes Knochenimplantat spielt im klinischen Alltag keine bedeutende Rolle.

Die Begriffe der Transplantationsterminologie (Tab. 2) werden auch hier verwendet, um die Beziehung zwischen Spender und Empfänger zu definieren [61, 112].

Terminus Definition	
1 Autogenes Knochenimplantat	Verpflanzung innerhalb desselben Individuums
2 Allogenes Knochenimplantat	Verpflanzung zwischen Individuen derselben Spezies
3 Xenogenes Knochenimplantat	Verpflanzung zwischen Individuen verschiedener Spezies
4 Alloplastisches Knochenimplantat bzw. Knochenersatzmaterial	Vollsynthetische Herstellung eines Biomaterials bzw. ausgiebige physikalische oder chemische Bearbeitung xenogener (speziesfremder) Gewebearten bzw. Gerüstbausteine

Tabelle 2: Transplantationsterminologie

3.3 Autogene Knochentransplantate

Als autogene Knochentransplantation bezeichnet man den Transfer vitalen Knochengewebes innerhalb desselben Individuums. Es werden lebende Knochenzellen und im Knochenmark vorhandene pluripotente Stammzellen übertragen. Klinisch klassifiziert man autogene Knochentransplantate nach Vaskularisation, Entnahmestelle, Anatomie und physikalische Konfiguration.

Autogener Knochen kann frei, gestielt und mikrochirurgisch revaskularisiert transplantiert werden. Für die Gewinnung von autogenem Knochen zur freien Knochentransplantation (nicht vaskularisiert) stehen verschiedene Spenderregionen zur Verfügung: Calvaria, Rippen, Beckenbodenkamm und Tibia. Grundsätzlich kann man autogenen Knochen in vier Variationen transplantieren:

Zunächst gibt es die Möglichkeit der Spongiosatransplantation. Hier erfolgt die Einheilung tendenziell am optimalsten, da die osteogenetischen Stammzellen überleben und aufgrund der lockeren Struktur eine hohe Revaskularisierungsgeschwindigkeit stattfindet. Dabei ist die Vaskularisierung der Spongiosa um den Faktor 10, die Umbaurate spongiöser Transplantate um den Faktor 3 größer als vergleichbare Vorgänge in autogenen Kortikalistransplantaten [32, 95]. Aufgrund der geringen mechanischen Stabilität von Spongiosatransplantaten wird in mechanisch belastete Transplantatlager auch mit einem Titangitter stabilisierter spongiöser Knochen eingesetzt (Titan-Mesh-Methode) [44]. Bei Knochentransplantationen in Regionen erhöhter physikalischer Belastung ist auch ein reines Kortikalistransplantat wegen dessen erhöhter Stabilität möglich, jedoch ist bei diesem die Einheilung wegen der schlechteren Vaskularisation und der geringen osteogenen Potenz erschwert. So versucht man die Vorteile in Form eines kombinierten Kortikalis-Spongiosa-Transplantats zu vereinen. Dieses verfügt sowohl über Stabilität als auch über eine erhöhte osteogene Potenz.

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Verwendung von Knochenmehl. Dieses wird aufgrund der mangelnden initialen Stabilität in Verbindung mit Fibrinkleber in mechanisch nicht beanspruchten Regionen eingesetzt [31].

Je nach benötigter Stabilität, Defektgröße und Defektform stehen zur Implantation verschiedene Applikationsformen von Knochen zur Verfügung: Chip, Pulver, Paste, Block.

Nach Implantation kommt es zunächst zu einem Knochenabbau durch Osteoklasten und einwandernden Makrophagen. Einsprossende Gefäße, mesenchymales Gewebe und von Osteoblasten ausgehendes expandierendes Knochengewebe besiedeln die ehemaligen Markräume [13]. Dieser schleichende Ersatz (Osteokonduktion) durch vitales

Knochengewebe kann sich in Abhängigkeit von Transplantatgröße, Transplantattyp sowie Transplantatlager über mehrere Jahre erstrecken [78]. Bereits 1962 wies Axhausen das Überleben transplantierte Osteoblasten nach [4]. Diese bilden im Wirtslager selbst neuen Knochen (Osteogenese). Der überwiegende Anteil geht jedoch abhängig von Transplantatdurchmesser, Transplantatstruktur und Qualität des Transplantatlagers bis zur vollständigen Revaskularisierung des Transplantats zugrunde. Die überlebenden Zellen werden über Diffusion ernährt [78, 123]. Da sich die Vitalität größerer Transplantate auf die Nähe zum benachbarten Knochengewebe beschränkt, ist es empfehlenswert, die Dicke von Knochentransplantaten zu reduzieren, um regressive Veränderungen weiter entfernt liegender Transplantatanteile zu vermeiden [73, 94].

In gestielten sowie in mikrochirurgisch revaskularisierten Transplantaten überlebt im Gegensatz zu freien autogenen Knochentransplantaten ein Großteil der Knochenzellen. Seit der ersten erfolgreichen Transplantation von revaskularisiertem Fibulaknochen durch Taylor et al. [116] wurden weitere Spenderregionen für die Entnahme genutzt, wie zum Beispiel die Crista Iliaca [117, 118], Rippen [12], Metatarsalknochen [86], Scapula und Radius [114].

Da diese Transplantate nicht auf die Ernährung durch Diffusion bzw. auf die Revaskularisierung angewiesen sind, werden sie bevorzugt bei ersatzschwachen sowie ersatzunfähigen Transplantatlager verwendet. Der Ein- und Umbau erfolgt hierbei wesentlich schneller, da sowohl Osteoblasten als auch deren Stammzellen am Leben gehalten werden [131].

Die autogene Knochentransplantation ist in ihrer biologischen Wertigkeit allen alternativen Verfahren zur Defektfüllung am Skelettsystem unbestritten überlegen. Gegenüber allogenen Knochen besitzen autogene Knochenimplantate den Vorteil, dass es zu keiner Fremdkörperreaktion kommt und ohne immunogene Abwehrreaktion ein schnelles Einheilen gewährleistet ist. Bei Kindern kommt es zu keiner Wachstums hemmung. Außerdem fehlt das Risiko der Infektionsübertragung. Besonders bei einem infizierten oder infektgefährdeten und minder durchbluteten Transplantatlager sollte ausschließlich eine autogene Transplantation durchgeführt werden [58, 107].

Nachteile der autogenen Knochentransplantate sind die zusätzlichen Belastungen wie verlängerte Operationszeit und Narkosedauer, ein zusätzliches Operationsgebiet mit den dazu gehörenden möglichen Komplikationen wie Hämatombildung, erhöhter Blutverlust, Infektionen, anhaltende Schmerzen und Verletzungen anatomisch wichtiger Strukturen (N. cutaneus femoris lateralis) oder sogar Beckenschaufelfrakturen [76, 140]. Darüberhinaus steht dieser Knochen nur in begrenzten Mengen zur Verfügung. Eingeschränkt werden somit die

Anwendungsmöglichkeiten von autogenen Knochentransplantaten bei Vorliegen von langstreckigen Defekten, Mehrfachdefekten oder notwendigen Blocktransplantaten durch die begrenzte Menge sowie die Zumutbarkeit eines Zweiteingriffs [58].

3.4 Allogene Knochen- und Knorpelimplantate

Als Alternative zu autogenen Transplantaten haben die allogenen Knochentransplantationen ihren festen Platz in den operativen Therapiekonzepten der Traumatologie und Orthopädie eingenommen. Hier wird devitales Knochengewebe zwischen verschiedenen Individuen derselben Spezies übertragen. Aus Multiorganspendern werden Röhrenknochen (Femur, Tibia, Fibula und Humerus), Rippen, Beckenkämme sowie Schädelkalotten entnommen und ihre Kortikalis zu AAA-Knochen verarbeitet [65, 99]. Anders als bei autogenen Transplantaten werden bei allogenen Transplantaten keine vitalen Zellen übertragen, um eine Abstoßung durch den Empfänger zu vermeiden. Vor allem durch das Verfahren der Gefriertrocknung wird die Antigenität der Implantate verringert [36]. Diese ist auch Grundlage zur Herstellung von allogenen Lyoknorpel nach Zürcher Schule, mit welchem sich sehr gute frühe und auch langfristige Ergebnisse erzielen lassen [99, 101]. Auch allogener Lyoknochen wird nach dem gleichen Prinzip hergestellt. Beide sind gut geeignet, einen hohen Anteil der in der Kiefer- und Gesichtschirurgie auftretenden Defektprobleme optimal zu lösen [100].

Im Gegensatz zum autogenen Transplantat geht vom allogenen Transplantat keine zelluläre Knochenbildung aus. Die Tiefkühlung bewirkt einen nahezu vollständigen Zelltod, etwaige überlebende Osteoblasten gehen bei der vaskulären Aufschlüsselung des Transplantats aufgrund immunologischer Reaktionen zugrunde.

Die ossäre Regenerationsleistung der allogenen Knochentransplantate beruht vor allem auf deren osteokonduktiven Wirkung, indem sie eine poröse Leitstruktur bereitstellen. Zur Auslösung der Osteoinduktion, der chemischen Anlockung und Differenzierung pluripotenter mesenchymaler Zellen aus dem Implantatlager, bedarf es jedoch der BMPs. Diese sind zwar in autogenen und in allogenen Transplantaten vorhanden, werden aber erst nach Dekalzifizierung der Matrix in saurem Milieu in wirksamen Mengen freigesetzt [121]. Im klinischen Einsatz befindet sich v. a. allogenes demineralisiertes Knochenpulver zum Auffüllen von parodontalen Defekten.

Eine Weiterentwicklung des demineralisierten Knochens stellt der AAA-Knochen dar [61]. Im Verlauf der Herstellung werden osteoinduktiv wirkende Proteine geschützt, zellgebundene

Alloantigene aber extrahiert. Dadurch wird die Antigenität im Vergleich zum demineralisierten Knochen noch weiter verringert, was die Wahrscheinlichkeit für immunologisch bedingte Entzündungsreaktionen herabsetzt und somit die Differenzierung von mesenchymalen Zellen des Implantatlagers in knochenbildende Zellen nicht stört (siehe auch 4.1) [33].

4. Material und Methoden

4.1 AAA-Knochen

Entnahme und Organisation

Für die Entnahme von Spenderknochen steht an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg permanent ein Explantationsteam zur Verfügung. Nach Absprache mit dem zuständigen Transplantationszentrum werden lange Röhrenknochen (Femur, Tibia, Fibula und Humerus) sowie der ventrale Anteil der Rippen, bei einem Teil der Spender zusätzlich ein Teil der Schädelkalotte sowie Anteile des Os Ilium, entnommen. Nach Entnahme und Entfernung von anhängendem Weichgewebe wird der Knochen in beschriftete Kunststoffbeutel verpackt und in der Klinik sofort auf -80°C tiefgefroren. Nach einer Mindestlagerfrist von 6 Monaten wird der Knochen zu AAA-Knochen verarbeitet. Jeder Knochenpräparation wird eine Chargennummer zugeteilt, so dass ein Rückschluss auf den Spender sowie auf besondere Merkmale bezüglich der Präparation möglich ist. Alle verarbeiteten Knochen einer Charge stammen von demselben Spender; zur Herstellung unterschiedlicher Applikationsformen können jedoch Knochen desselben Spenders zu AAA-Knochenimplantaten mit unterschiedlichen Chargennummern verarbeitet werden.

Herstellung von AAA-Bone

AAA-Bone wird in einem wissenschaftlichen Labor der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie der Universität Würzburg hergestellt. Grundlage hierfür stellt die Methode nach Urist dar, wobei diese modifiziert wurde. Zunächst werden tiefgefrorene Knochenstücke bei Raumtemperatur in destilliertem Wasser aufgetaut. Dieses enthält als Enzyminhibitor 2 mmol/l NaN_3 , um dem Abbau von osteoinduktiven Matrixproteinen entgegenzuwirken. Nach Reinigung der Knochen von Weichteilen werden Epiphysen und Knorpel durch Sägen entfernt. Mit einer Wasserstrahlpumpe werden Knochenmarkanteile ausgespült, bei Röhrenknochen wird zusätzlich die Spongiosa entfernt.

Zur Herstellung von AAA-Knochenimplantaten in Chipform wird der Knochen in Stücke unterschiedlicher Größe und Form zersägt. Ein Teil dieser Knochenchips wird durch Sägungen im Abstand von 1 cm rechtwinklig zur Längsachse geschwächt, so dass hier eine Dicke von 2 mm verbleibt. Dies erleichtert später die Konturierung des Knochens.

Um AAA-Knochen-Pulver herzustellen, wird der Knochen in diaphysale Hohlzylinder mit einer Schafthöhe von etwa 3 cm zersägt. Diese werden in flüssigem Stickstoff bei -196°C versprödet und daraufhin in einer Knochenmühle zu Partikeln mit einem maximalen Durchmesser von 2 mm zerkleinert.

Um eine Austrocknung zu verhindern und den weiteren Verlust der osteoinduktiven Potenz zu minimieren, wird der Knochen zwischen jedem Arbeitsschritt in destilliertem Wasser aufbewahrt, welches 2 mmol/l NaN_3 , 2 mmol/l NEM und 0,1 mmol/l Benzamidin-HCL enthält. Nun werden mehrere chemische Extraktionsschritte durchgeführt.

Im ersten Schritt wird das Knochenmaterial in 0,6 mol/l HCl bei 4°C demineralisiert. Die Expositionsdauer ist abhängig vom Demineralisationsgrad sowie dem Knochen- und Säureangebot und beträgt 2h bis 48h.

Im zweiten Schritt erfolgt die Inkubation des Knochens in 0,1 mol/l Na_2HPO_4 bei einem pH-Wert von 7,4 in einem Schüttelwasserbad für 72 Stunden bei 37°C . Dies bewirkt einen autolytischen Abbau der Knochenzellen. Zur Konservierung der osteoinduktiven Matrixproteine sind 3 mmol/l NEM und 10 mmol/l NaN_3 beigefügt. Nach 24 Stunden werden Pufferlösung und Enzyminhibitoren gewechselt. Danach erfolgt für 4 Stunden ein Waschen des Knochens bei 4°C in destilliertem Wasser. Das Wasser wird hierbei zweimal gewechselt.

Im dritten Abschnitt werden Proteoglykane extrahiert und Kollagenfibrillen geschrumpft. Dies erfolgt in 6,0 mol/l LiCl und 0,3 mol/l CaCl_2 bei 4°C über 24 Stunden. Als Enzyminhibitor dient 3 mmol/l NaN_3 . Durch den Schrumpfungsprozess der Kollagenfibrillen werden die osteokonduktiven Eigenschaften der Knochenimplantate verbessert und die Implantationsoberfläche vergrößert, wodurch BMPs besser diffundieren können. Anschließend werden die Chemikalien entfernt. Dazu wird das Knochenmaterial bei 4°C 12 Stunden lang ausgiebig in destilliertem Wasser gewaschen, wobei das Wasser mehrmals gewechselt wird. Folgende Schritte werden mit sterilen Lösungen in sterilen Behältern mit Abdeckung durchgeführt:

Zunächst erfolgt die Extraktion von Lipiden und zellmembranebundenen Lipoproteinen mittels eines Gemisches aus Chloroform und Methanol im Verhältnis 1:1 über 24 Stunden bei Raumtemperatur. Chloroform-Methanol inhibiert zusätzlich BMP-Proteasen und extrahiert diese. Nach Dekantierung des Gemisches (Abgießen des Überstandes unter Belassung des

Bodensatzes) wird der Knochen luftgetrocknet, in sterilem destilliertem Wasser bei 4°C ausgewaschen, anschließend auf -80°C tiefgefroren und unter Zwischenschaltung von Sterilfiltern gefriergetrocknet. Abschließend werden die AAA-Knochenpräparate steril verpackt.

Die einzelnen Schritte und die jeweiligen Wirkungsmechanismen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Extraktionsschritt	Wirkungsmechanismus
0,6 mol/l HCL	<ul style="list-style-type: none"> • öffnet die dichtgepackte kortikale Struktur • ermöglicht die Diffusion von BMPs • erhöht die Osteokonduktivität • erleichtert die Resorption • extrahiert säurelösliche Matrixproteine
0,1 mol/l Na ₂ HPO ₄ , pH 7,4	<ul style="list-style-type: none"> • führt zur Autodigestion von Knochenzellen, DNA und RNA • erleichtert das Auswaschen zellulärer Bestandteile
3 mmol/l NEM, 10 mmol/l NaN ₃	<ul style="list-style-type: none"> • verhindert den enzymatischen Abbau von BMPs bei physiologischem pH
6,0 mol/l LiCl	<ul style="list-style-type: none"> • extrahiert Proteoglykane • schrumpft Kollagenfibrillen <ul style="list-style-type: none"> ○ verbessert Osteokonduktivität ○ vergrößert Implantationsoberfläche für Diffusion von BMPs ○ erleichtert Resorption
0,3 mol/l CaCl ₂	<ul style="list-style-type: none"> • extrahiert niedermolekulare Protein-Polysaccharide
3 mmol/l NaN ₃	<ul style="list-style-type: none"> • verhindert den enzymatischen Abbau von BMPs
50% CHCl ₃ , 50% CH ₃ OH	<ul style="list-style-type: none"> • extrahiert Lipide • extrahiert Zellmembran-Lipoproteine • verhindert den enzymatischen Abbau von BMPs • extrahiert BMP-Proteasen

Tabelle 3: Extraktionsschritte und dazugehöriger Wirkungsmechanismus, AAA-Bone

4.2 Grafton®

Herstellung

Grafton® kommt klinisch als demineralisiertes osteoinduktiv wirksames Knochenimplantat (DBM = demineralized bone matrix) zum Einsatz und stellt wie AAA-Bone ein Derivat aus natürlichem Knochen mit endogenen GDFs (growth and differentiation factors) dar. Grafton® wird von der Firma Osteotech, Inc. USA, nach einem patentierten Säureextraktionsprozess (D-Min®-Prozess) aus kortikalem oder kortiko-spongiösem, allogenen Knochen hergestellt. Bei diesem Verfahren werden nicht-kollagene Proteine, BMPs und Kollagene konserviert; der anorganische Anteil wird dem Ausgangsmaterial durch Demineralisation entzogen. Dadurch sinkt der Gehalt an Kalziumphosphat auf unter 5 % Vol. Zur Erhöhung der Standfestigkeit wird Grafton® mit Glycerol versetzt. Somit stellt Grafton® eine vollständig resorbierbare osteoinduktive Formulierung aus demineralisiertem humanem Knochen und dem Bindemittel Glycerin dar. Der Glycerinanteil verbessert die Handhabung und verhindert eine Dislokation der Knochenpartikel. Die Resorptionsdauer beträgt 6-12 Monate. Obwohl DBM keine hohe mechanische Stabilität aufweist, induziert es die Bildung von neuem Knochen, dessen biomechanische Stabilität mit der von autologem Knochen vergleichbar ist [38].

Applikationsformen und Anwendung

Grafton® gibt es in folgenden Formen: Gel (injizierbare Form in verschiedenen Volumina), Putty (knetbare, kittähnliche Masse), Flex (flexible Streifen verschiedener Größen) und Crunch (mit Kortikalischips angereichertes Putty).

Die verschiedenen Applikationsformen unterscheiden sich in ihrer biomechanischen Stabilität. Sie werden in allen üblichen Darreichungsformen eingesetzt.

Hauptanwendungsgebiete sind die Wirbelsäulenchirurgie, Orthopädie, zahnärztliche Chirurgie (Zystenauffüllungen) und Implantologie (Sinuslift, periimplantäre Augmentationen).

Folgende Indikationen spielen laut Hersteller in der Orthopädie eine Rolle:

- 1 Defektversorgung nach Traumata
- 2 Defektversorgung nach Tumorresektion
- 3 Hüftgelenksrevision
- 4 Wirbelkörperperfusion

In der zahnärztlichen Chirurgie gelten laut Hersteller folgende Indikationen:

- 1 Präimplantologische Augmentation
- 2 Auffüllung von Extraktionsalveolen
- 3 Auffüllung von Parodontaldefekten
- 4 Defektauffüllung nach WSR
- 5 Absolute Kieferkammerhöhung
- 6 Defektversorgung nach Resektion benignen Tumoren
- 7 Sinusbodenelevation/-augmentation

Abgesehen von allgemeinen Kontraindikationen bei allogenen Knochentransplantationen gibt es lt. Hersteller keine speziellen Kontraindikationen und auch keine Nebenwirkungen [93, 104].

Experimentelle Untersuchungen

Die osteoinduktiven Eigenschaften von Grafton® wurden in tierexperimentellen Untersuchungen eindeutig bestätigt. Dazu wurden bei immunsupprimierten Ratten Implantate (DBM-Pulver, D-Min®, Osteotech) subkutan und intramuskulär eingesetzt [32].

In weiteren tierexperimentellen Untersuchungen wurde bezüglich der Therapie von Knochendefekten ein Kombinationspräparat aus DBM-Gel (Grafton®) und korallinem Hydroxylapatit mit reinem korallinem Hydroxylapatit verglichen. Bei beiden Präparaten konnte man eine osteokonduktive Reparatur nachweisen. Die mit dem Kombinationspräparat versorgten Defekte zeigten jedoch zentral eine unabhängige Knochenneubildung. Dies ist der Hinweis auf einen zusätzlichen osteoinduktiven Wirkungsmechanismus. Weiterhin konnte in den mit dem Kombinationspräparat versorgten Proben deutlich mehr neu gebildeter Knochen nachgewiesen werden und es kam zu einer schnelleren Defektheilung [22].

4.3 Knochenbank

Trotz verstärkter Bemühungen, Alternativen zur allogenen Knochen transplantation zu entwickeln (Knochenersatzmaterialien, Tissue engineering), bleibt diese unverzichtbar zur Behandlung ausgedehnter Knochen defekte. Zur Konservierung und Lagerung von Knochengewebe für Transplantationszwecke wird an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie der Universität Würzburg seit Januar 1990 eine Knochenbank mit humanem AAA-Knochen verwaltet. Unter Einhaltung der Richtlinien zum Führen einer Knochenbank (wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer) [141, 142, 143] werden geeignete Spender ausgewählt, Knochengewebe entnommen und zu AAA-Knochenimplantaten verarbeitet. Es wird eine umfangreiche Dokumentation der Spender- und Empfängerdaten angelegt.

Spenderauswahl Grundsätzlich handelt es sich um Multiorganspender, deren Organe und Gewebe durch das europäische Koordinationszentrum für Organtransplantationen, Eurotransplant (in Leiden, Niederlande), freigegeben wurden. Neben der Entnahme parenchymatöser Organe werden zusätzlich Knochen aus verschiedenen Regionen entnommen. Voraussetzung zum Spenden ist die vorherige Einwilligung des Spenders bzw. dessen Angehörigen. Da die Knochen transplantation wie andere Gewebeübertragungen oder Transfusionen das Risiko in sich birgt, dass zusammen mit dem Gewebe Krankheitserreger übertragen werden, müssen durch Auswahl der Spender die Risiken der Krankheitsübertragung zum Schutz des Empfängers minimiert werden. Voraussetzung zum Spenden von Knochengewebe ist die vorherige Untersuchung des Spenders (Anamnese, körperliche Untersuchung, Laboruntersuchungen) und sachgerechte Aufbereitung der Explantate. Der Knochen spender muss nach Risikofaktoren für die Spendetauglichkeit befragt werden. Dabei müssen die unten aufgeführten Ausschlusskriterien entsprechend den aktualisierten Richtlinien (Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 2001) vollständig berücksichtigt werden. Der Spender muss die Richtigkeit seiner anamnestischen Angaben durch Unterschrift bestätigen [143].

Permanent ausgeschlossen sind Spender

- bei denen jemals eine HCV- oder HIV-Infektion nachgewiesen wurde, unabhängig davon, ob Krankheitserscheinungen aufgetreten sind
- bei denen eine HBV-Infektion nachgewiesen wurde
- bei denen eine chronische Hepatitis oder Leberzirrhose unbekannter Ätiologie vorliegt
- die einer Gruppe mit einem gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhten Risiko für eine HBV-, HCV- oder HIV-Infektion zugeordnet werden müssen (z. B. Bluterkrankte, homo- und bisexuelle Männer, Drogenabhängige, männliche und weibliche Prostituierte, Häftlinge)
- die an einer Protozoonose: Babesiose, Trypanosomiasis (Chagas- oder Schlafkrankheit), Leishmaniasis oder an Malaria erkrankt sind oder waren
- die an Lues erkrankt sind oder waren
- die an Brucellose, Rickettsiose, Lepra, Rückfallfieber oder Tularämie erkrankt sind oder waren
- nach Osteomyelitis im Explantatknochen
- nach manifester Tuberkulose in der Anamnese
- die bekannte Dauerausscheider von Salmonellen (Typhus- und Paratyphus-Erreger) sind
- die jemals mit Hypophysenhormonen (z. B. Wachstumshormonen) humanen Ursprungs behandelt worden sind
- die an der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung oder an der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung leiden, oder bei denen der Verdacht auf diese Erkrankung besteht
- in deren Familie bei einem oder mehreren Blutsverwandten die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung aufgetreten ist
- die an anderen neurologischen Erkrankungen bekannter (z. B. Meningitis, Enzephalitis) oder mutmaßlicher infektiöser Genese (z. B. Multiple Sklerose, Polyneuritis) leiden
- die an anderen chronischen Krankheiten leiden oder litten, bei denen die Knochenspende eine Gefährdung des Spenders oder des Empfängers nach sich ziehen kann
- die Korneatransplantate erhalten haben
- die Dura mater-Transplantate (sicher oder fraglich) erhalten haben
- die Xenotransplantate erhalten haben

- die an bösartigen Neoplasien leiden oder litten (Ausnahmen: ausgeheilte Plattenepithelkarzinome der Haut, Basaliome)
- die regelmäßig hämodialysiert werden
- die langjährig systemisch mit Glucocorticoiden oder anderen Immunsuppressiva behandelt wurden (nach individueller Entscheidung durch den Arzt)
- die ständig mit Arzneimitteln behandelt werden, nach individueller Entscheidung durch den Arzt, insbesondere bei Behandlung mit teratogenen Arzneimitteln wie Retinoiden

Temporär ausgeschlossen sind Spender

→ für 2 Jahre

- nach gesichert ausgeheilter Toxoplasmose

→ für 12 Monate

- nach Diagnose oder Behandlung einer sexuell übertragbaren Krankheit außer Lues (s. o.)
- nach postexpositioneller Impfung gegen Tollwut
- nach Verabreichung von Sera tierischen Ursprungs

→ für 6 Monate

- nach intimem Kontakt mit Personen, die einer Gruppe mit erhöhtem Infektionsrisiko für HBV, HCV und HIV angehören
- nach dem letzten Aufenthalt in einem Gebiet, in dem sich HBV-, HCV- oder HIV-Infektionen vergleichsweise stark ausgebreitet haben: zum Beispiel Afrika südlich der Sahara, Karibik, Südostasien, Südamerika
- nach Transplantation eines Organs humanen Ursprungs (außer Kornea und Dura mater)
- nach Gabe von Blutkomponenten oder Plasmaderivaten (ausgenommen Humanalbumin und Eigenblut)
- nach unbeabsichtigter invasiver Exposition gegenüber Blut bzw. Verletzungen mit durch Blut kontaminierten Injektionsnadeln oder Instrumenten
- nach Akupunktur, falls diese nicht unter aseptischen Bedingungen (mit Einmalnadeln) durchgeführt wurde

- nach Tätowierungen oder Durchbohrungen der Haut zur Befestigung von Schmuck, soweit nicht glaubhaft nachgewiesen werden kann, dass aseptische Bedingungen eingehalten wurden

Sonstige Ausschlussfristen gelten für Patienten

- bei denen eine akute Hepatitis A oder E oder unbekannter Ätiologie vorliegt bis zur vollständigen Normalisierung der ALT (SGPT), mindestens jedoch für 2 Monate nach Beginn der Symptome
- wegen einer möglichen Exposition durch Malaria
- die in einem Malaria-Endemiegebiet geboren oder aufgewachsen sind für 3 Jahre nach dem letzten Aufenthalt. (Solche Personen sind nur dann für eine Knochenspende geeignet, wenn seitdem keine ungeklärten Fieberschübe aufgetreten sind und der Nachweis von Plasmodien-Antikörpern negativ ausfällt)
- nach Besuch von Malaria-Endemiegebieten und anschließendem Auftreten von ungeklärten Fieberschüben. (Solche Personen sind nur dann für eine Knochenspende geeignet, wenn 12 Monate keine Fieberschübe mehr aufgetreten sind und der Nachweis von Plasmodien-Antikörpern negativ ausfällt)
- nach Besuch von Malaria-Endemiegebieten für mindestens 6 Monate, wenn während und nach dem Aufenthalt keine Fieberschübe aufgetreten oder sonstige Hinweise für eine Malaria beobachtet worden sind
- nach fieberhaften Erkrankungen und/oder Durchfallerkrankungen unklarer Ursache für 4 Wochen
- nach Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. Gelbfieber, Röteln, Masern, Mumps, Typhus, Cholera) für 4 Wochen; nach Hepatitis B-Impfung (wegen möglicher Verfälschung der Testergebnisse) für 3 Wochen
- nach einem unkomplizierten Infekt für 1 Woche
- nach einem kleinen operativen Eingriff oder einer Zahnextraktion für 1 Woche
- nach anderen als den oben erwähnten Infektionskrankheiten (mit Ausnahme unkomplizierter Infekte) für mindestens 4 Wochen nach Abklingen der Symptome
- Nach Applikation von Tot- bzw. Toxoidimpfstoffen oder gentechnisch hergestellten Impfstoffen (Poliomyelitis inaktiviert, Typhus inaktiviert, Fleckfieber, Diphtherie, Influenza, Cholera inaktiviert, Tetanus, FSME, Hepatitis A) ist keine Zurückstellung erforderlich, wenn der Spender ohne klinische Symptome und bei Wohlbefinden ist

Weiterhin als Spender ausgeschlossen sind Verstorbene

- bei Tod durch Vergiftung
- mit unbekannter Todesursache
- bei Entnahme später als 12 Stunden nach Todeseintritt
- bei Entnahme später als 24 Stunden nach Todeseintritt, wenn der Spender nicht innerhalb von 6 Stunden gekühlt wurde
- bei einer länger als 72 Stunden dauernden künstlichen Beatmung

Für die eigene Knochenbank zusätzlich ausgeschlossen wurden Spender

- deren Lebensalter mehr als 65 Jahre betrug
- welche großflächige, offene Frakturen aufwiesen

Folgende o.g. Ausschlusskriterien zur Knochenspende wurden für die eigene Knochenbank aus Praktikabilitätsgründen nicht berücksichtigt:

- kein Ausschluss von Spendern, welche Blutkomponenten, Plasmaderivate und Hyperimmunglobuline in den letzten 6 Monaten erhalten haben
- kein prinzipieller Ausschluss von Spendern, bei denen der Hirntod durch Vergiftung eingetreten ist, solange die Organfunktionen durch Intoxikation nicht beeinträchtigt sind
- kein Ausschluss von Spendern, welche länger als 3 Tage vor Feststellung des Todes künstlich beatmet wurden

4.4 Datenbanksystem BONE

Dokumentation

- Zur Dokumentation der Spender-, Empfänger- und Operationsdaten wurde das Datenbanksystem BONE entwickelt, mit dessen Hilfe wissenschaftlich wichtige Informationen zur gezielten Abfrage zentral gespeichert werden.
- BONE ist ein Windows™-gestütztes Datenbanksystem, das unter Microsoft® Access® 2.0 entwickelt wurde und inzwischen für Microsoft Access 97 unter dem Namen BONE 97 zur Verwaltung von Knochenbanken zur Verfügung steht.
- Zur Dokumentation werden zunächst die Spender- bzw. Chargendaten und die Stammdaten des Patienten aufgenommen. Danach werden die Daten über die durchgeführte Operation eingegeben (Falldaten). Da die Patienten teilweise in verschiedenen Regionen operiert werden, besteht die Möglichkeit, unter einem Patientennamen mehrere Falldaten aufzunehmen.

Dokumentierte Chargendaten:

- Chargennummer
- Herstellungsdatum
- Applikationsform
- Knochentypen
- Spendervorname, -nachname, -geburtsdatum
- Explantationsort, -datum
- Multiorganspender (ja/nein)
- Blutgruppe, Anzahl der HIV-Tests
- Anzahl der Anwendungen

Dokumentierte Patientendaten:

- Nachname, Vorname
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Adresse
- Telefonnummer
- Versicherung

Dokumentierte Falldaten:

- Knochencharge, Applikationsform
- Art der Knochenresuspension
- Operierende Klinik, Operateur, OP-Datum
- Diagnose, Therapie
- Osteosynthese (ja/nein)
- Art des operativen Zugangs (extra-/intraoral)
- OP-Technik (Knochenaugmentation, -auffüllung, -rekonstruktion)
- Wundabdeckung (keine, Lyoduraabdeckung, PA-Verband, Ethisorb)
- Stationärer Aufenthalt (ja/nein), Dauer des Aufenthaltes
- Fibrinkleber (ja/nein)
- Art des Antibiotikums (primär/sekundär)
- Implantatlager mit detaillierter Angabe der beteiligten knöchernen Strukturen
- Art und Datum aller angefertigten Dokumentationen (Rö, CT, NMR, Stereolithographie)
- Skelettszintigraphie
- Postoperative Probeexzision (ja/nein)
- Postoperative HIV-Serologie (ja/nein)
- Wiedervorstellungstermine
- Liegedauer des Implantates
- Komplikationen (Dehizens, Pus, Implantatverlust)

Folgende Abfragen stehen dafür zur Verfügung:

- Altersverteilung der Patienten (Fallzahl/Patientenzahl)
- Geschlechtsverteilung (Fallzahl/Patientenzahl)
- Knochencharge (Zahl der Anwendungen, Komplikation, HIV-Serologie)
- Applikationsform von AAA-Knochen bzw. Grafton® (Überblick, Aufschlüsselung nach: Implantatlager, Therapie, OP-Technik)
- Resuspension (Art, Komplikation)
- Antibiose (Art, Dauer, operative Therapie, Komplikation)
- Implantatlager (Anzahl, devitale Zähne, Komplikation)
- Diagnosen (Überblick, stationärer Aufenthalt)

- Therapien (Überblick, Nachuntersuchungszeiträume, Eingriffe pro Quartal, Aufschlüsselung nach: Lokalisation, operativer Zugang, Applikationsform, Operateur, Komplikation)
- Operationstechnik (Augmentation, Auffüllung, Rekonstruktion)
- Osteosynthese (Therapie, Komplikation)
- Wundabdeckung (Material, Therapie, Komplikation)

Statistik

Die statistische Auswertung erfolgt zusätzlich zur Patientendokumentation durch das Datenbanksystem BONE 97. Die durchgeführten Implantationen werden nicht nach Patienten, sondern nach Fällen bzw. Satznummern aufgeschlüsselt. Somit werden auch diejenigen Fälle berücksichtigt, in denen ein Patient an verschiedenen Stellen AAA-Knochenimplantate bzw. Grafton® erhält bzw. nach Verlust eines Implantates ein neues Implantat an derselben Stelle zur Anwendung kommt.

4.5 Nachuntersuchung

Alle mit AAA-Knochen behandelten Patienten wurden in standardisierten Zeitabständen einbestellt. Hierfür diente ein in BONE 97 integriertes, computergesteuertes Recallsystem. Dieses berechnete für jeden Patienten individuell und automatisch den jeweils nächsten Wiedervorstellungstermin. Einbestellt wurde neben den üblichen postoperativen Kontrollen 6 und 12 Monate postoperativ, danach in 12monatigen Abständen. Insgesamt wurden die Patienten 6 mal einbestellt, d.h. die letzte Einbestellung erfolgte 5 Jahre nach der Implantation von AAA-Knochen. Danach kann man von einer definitiven Einheilung des Implantates ausgehen.

Wie oben bereits beschrieben, wurden die mit Grafton® behandelten Patienten einmalig einbestellt, so dass das computergesteuerte Recallsystem hier nicht zur Anwendung kam. Der Einbestellung diente ein eigens entworfener Formbrief, welcher über die Serienbrieffunktion von Microsoft® Word® mit den Daten der einzubestellenden Patienten in BONE 97 verknüpft werden kann. Für jeden einzelnen Patienten wurde somit ein Formular erstellt, ausgedruckt und per Post versendet. Dies ermöglichte eine zeitsparende und vollständige Einbestellung aller Patienten zu den vorgegebenen Terminen. In Abbildung 1 ist der Einbestellungsbrief dargestellt.

Zu jedem einbestellten Patienten kann über BONE 97 ein Datenblatt ausgedruckt werden, mit dessen Hilfe während der Nachuntersuchung die wichtigsten Angaben zum Fall (Diagnose, Therapie, OP-Datum, Implantatlager, letzte Wiedervorstellung, Notizen von bisherigen Wiedervorstellungen) eingesehen werden können. Zusätzlich werden hier die anzufertigenden klinischen und radiologischen Untersuchungen vorgegeben. Bei Bedarf wird das Operationsergebnis fotodokumentiert. Nach Untersuchung der Patienten werden die Ergebnisse in BONE 97 dokumentiert.

Die statistischen Auswertungen der durch die Nachuntersuchungen erhaltenen Daten sollen eindeutige Ergebnisse liefern, die für den Erfolg von Operationen mit AAA-Knochen und Grafton® sprechen. Primäres Ziel war die Dokumentation des Heilungsverlaufs bis 5 Jahre nach Implantation von AAA-Knochen und Grafton®. Zu erwarten sind eine prozentual niedrigere Komplikationsrate im Vergleich zu anderen Knochenersatzmaterialien wie xenogene oder alloplastische Knochenimplantate und die qualitative Annäherung an autologen Knochenersatz in Bezug auf die biologische Wertigkeit. Hier sind bislang autogene Knochenimplantate nach wie vor als Knochenersatz am Skelettsystem allen anderen Materialien überlegen [67].

Mit eindeutig positiven Ergebnissen wird sich die Wissenschaft weiterhin intensiv auf die Forschung im Bereich allogener Knochenersatz konzentrieren mit dem Ziel, Defekte im Knochenbereich ohne die Nachteile von autologem, xenogenem oder synthetischem Knochenersatz reparieren zu können.

5. Ergebnisse

5.1 Ergebnisse AAA-Bone

In dem Zeitraum März 1990 bis August 2003 wurden 1123 Operationen bei 843 verschiedenen Patienten mit AAA-Knochen durchgeführt. Bei 97 Operationen wurden hierbei Knochenchips und Knochenpulver in Kombination verwendet. 937 Fälle waren mit einer stationären Aufnahme verbunden. Der Aufenthalt dauerte im Durchschnitt 13 Tage, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Dauer des Aufenthalts durch begleitende Eingriffe beeinflusst wurde.

Von den 843 Patienten lag der männliche Anteil bei 451 Personen (53,50%), der weibliche Anteil lag bei 392 Personen (46,50%). Die Anzahl der Fälle betrug bei den männlichen Patienten 615 (54,76%) und bei den weiblichen 508 (45,24%).

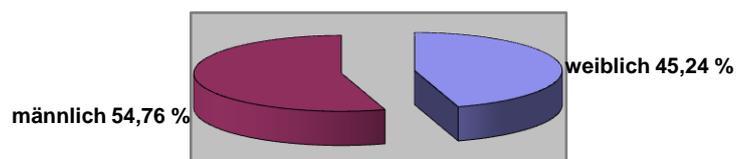


Abbildung. 2: Geschlechtsverteilung der Patienten (nach Fallzahl)

Die Patienten waren zum Zeitpunkt des Eingriffs im Durchschnitt 36,68 Jahre alt. Abbildung 3 zeigt die Altersverteilung der Patienten bezogen auf die Fallzahl.

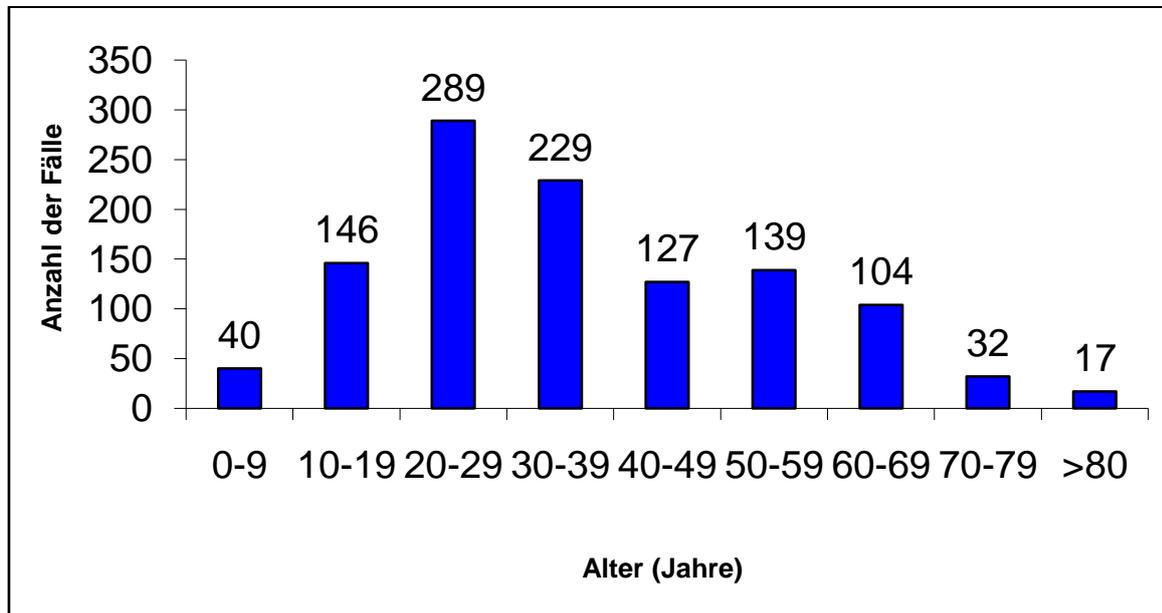


Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten (nach Fällen)

Wie schon anfangs beschrieben, gibt es eine Vielzahl von Indikationen zur Implantation bzw. Transplantation von Knochengewebe. Die im Rahmen dieser Studie gestellten Diagnosen zur Therapie mit AAA-Knochen werden in Tabelle 4 dargestellt.

Diagnose	Anzahl der Diagnosen
Stirnhypoplasie	2
Wirbelgleiten	4
Granulom (incl. Riesenzellgranulom, Histiocytosis X)	9
Stirndefekt (incl. Stirnhöhle)	13
Gaumendefekt (z.B. Gaumenspalte, Restperforation)	14
Kinnhypoplasie	18
Parodontaler Knochenabbau	19
Kalottendefekt	24
Jochbeindefekt	35
Alveolarkammatrophie (incl. Z.n. Zahnextraktion)	66
Orbitadefekt (Boden, Wand oder Dach)	73
Kieferhöhlenwanddefekt (incl. Z.n. Le Fort I Ost. zur kieferorth. Einstellung)	77
Nasendefekt	105
Beckenkammdefekt	119
Mittelgesichtshypoplasie (incl. Z.n. Le Fort I Ost. zur MG-Augmentation)	125
Zyste	147
Kieferdefekt (OK o. UK, flacher Kieferwinkel, Hohlraumauff., Kastendefekt., Z.n. sag. Spalt., Z.n. Segmentost.)	273
gesamt	1123

Tabelle 4: Diagnosen nach Anzahl der Fälle

Zur Therapie wurde AAA-Bone in 802 Fällen in Chipform und in 471 Fällen in Pulverform verwendet. Die Therapieformen wurden in 22 Bereiche aufgeschlüsselt und nach der Fallzahl in Tabelle 5 veranschaulicht.

Therapie	Anzahl der Therapie
Stirnaugmentation	2
Wirbelversteifung	4
Granulomauffüllung	9
Sinuslift	11
Stirnrekonstruktion	13
Gaumenrekonstruktion	14
Jochbeinrekonstruktion	17
Jochbeinaugmentation	18
Kinnplastik (incl. Augmentation, Sandwichosteotomie)	18
PA-Taschenauffüllung	19
Kalottenrekonstruktion	24
Alveolenauffüllung	26
Alveolarkammplastik (incl. Silvretta-Plastik)	29
Kieferrekonstruktion (incl. Z.n. Kastenresektion z.B. bei Z.n. malignem Tu.)	49
Orbitarekonstruktion	73
Kieferhöhlenwandrekonstruktion	77
Kieferaugmentation (Auflagerung bei flachem KW, Kieferspalte, Konturierung)	80
Nasenrekonstruktion	105
Beckenkammrekonstruktion	119
Mittelgesichtsaugmentation	125
Kieferdefektauffüllung (in Spalt oder Hohlraum z.B bei Z.n. Ex. eines ben. TU, incl Z.n. Segm.ost)	144
Zystenauffüllung	147
<i>gesamt</i>	1123

Tabelle 5: Therapieformen nach Anzahl der Fälle

Insgesamt 11 verschiedene Implantatlager dienten zur Aufnahme des Knochens. Einen Überblick über die Verteilung der Implantatlager zeigt Abbildung 4:

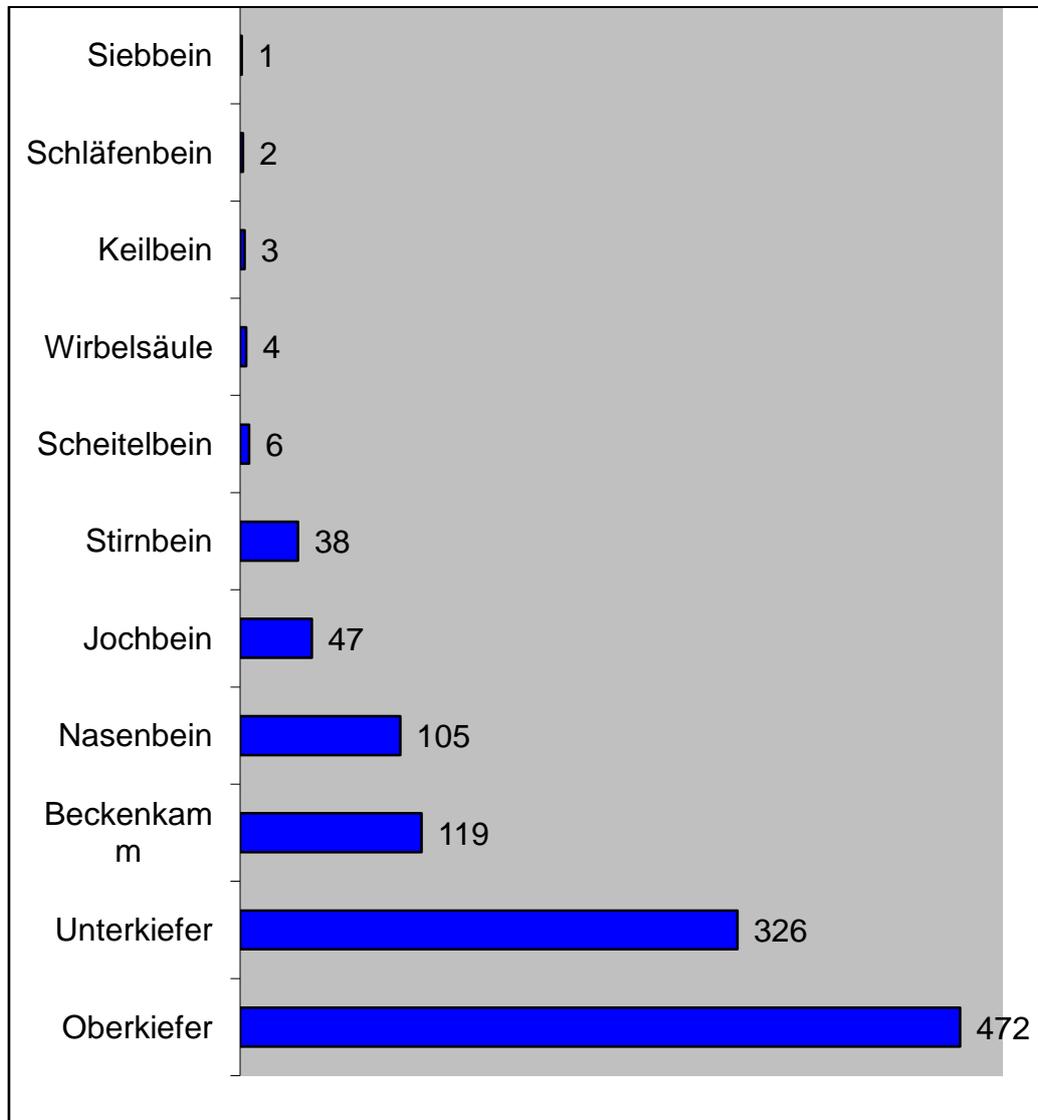


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Implantatlager

Bei den operativen Eingriffen wurde der Zugang in 716 Fällen (63,76%) von intraoral und in 407 Fällen (36,24%) von extraoral gewählt. Die Gesamtkomplikationshäufigkeit lag bei den Eingriffen von intraoral mit 20,81% etwa doppelt so hoch wie bei den extraoralen Eingriffen 9,34%. Es fällt deutlich auf, dass die Verlustrate nach intraoralem Eingriff mit 3,21% niedriger war als nach extraoralem Eingriff (5,41%), während Dehizensen (13,97% zu 2,7%) und Pus (3,63% zu 1,23%) nach intraoralem Eingriff prozentual vermehrt auftraten als nach extraoralem Eingriff.

Tabelle 6 zeigt den prozentualen Anteil der Komplikationsarten insgesamt und einzeln in Abhängigkeit von der jeweiligen Art des gewählten Zugangs.

	Anzahl der Eingriffe abs. (in %)	Summe aller Komplikationsarten abs. (in %)	Häufigkeit Dehissenzen abs. (in %)	Häufigkeit Pus abs. (in %)	Häufigkeit Transplantatverluste abs. (in %)
Intraoral	716 (63,76)	149 (20,81)	100 (13,97)	26 (3,63)	23 (3,21)
extraoral	407 (36,24)	38 (9,34)	11 (2,70)	5 (1,23)	22 (5,41)
gesamt	1123	187 (16,65)	111/ (9,88)	31 (2,76)	45 (4,01)

Tabelle 6: Komplikationshäufigkeit nach Art des gewählten Zugangs bei AAA-Bone

Die Graphik in Abbildung 5 veranschaulicht die Verhältnisse:

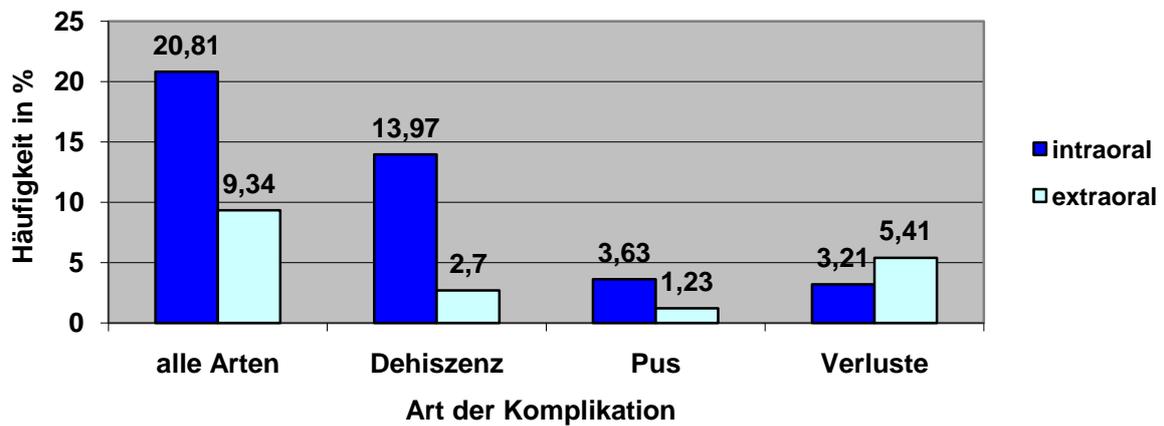


Abbildung 5: prozentualer Anteil der Komplikationen nach intraoraler/ extraoraler Implantation von AAA-Knochen

In 493 Fällen wurde AAA-Knochen zur Rekonstruktion von knöchernen Kontinuitätsdefekten oder zur Weichteilstabilisierung im Rahmen plastisch-chirurgischer Eingriffe verwendet. Die Verlustrate lag hier bei 4,67 %. In 358 Fällen wurden natürliche, pathologische oder operativ bedingte Knochenhöhlräume und Spalten aufgefüllt. Dieses Verfahren stellte mit 3,35 % Verlust die statistisch erfolgreichste Variante dar. In 272 Fällen wurde bei einer Verlustrate von 3,68 % auf oder neben vorbestehende knöcherne Strukturen augmentiert (Tab. 7).

OP-Technik	Anzahl der Eingriffe	Summe aller Komplikationsarten abs./ prozentual	Häufigkeit Dehizensen abs./ prozentual	Häufigkeit Pus abs./ prozentual	Häufigkeit Transplantatverluste abs./ prozentual
Rekonstruktion	493	57/ 11,56%	24/ 4,87%	10 / 2,03%	23/ 4,67%
Auffüllung	358	86/ 24,02%	57/ 15,92%	17/ 4,75%	12/ 3,35%
Augmentation	272	44/ 16,18%	30/ 11,03%	4/ 1,47%	10/ 3,68%
gesamt	1123	187/ 16,65%	111/ 9,88%	31/ 2,76%	45/ 4,01%

Tabelle 7: Komplikationshäufigkeit (absolut/prozentual) bezogen auf jeweilige Operationstechnik

Zur einfacheren Übersicht veranschaulicht die graphische Darstellung in Abbildung 6 die jeweilige Komplikationshäufigkeit abhängig von der Operationstechnik:

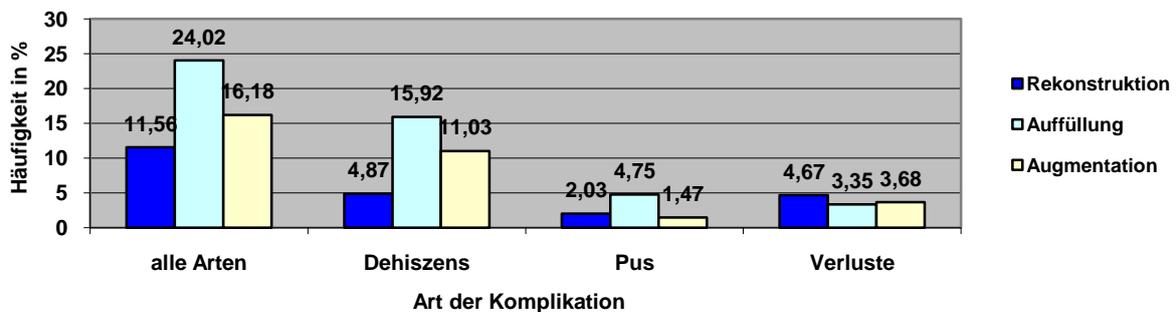


Abbildung 6: Graphische Darstellung der Komplikationshäufigkeit bezogen auf jeweilige Operationstechnik

5.2 Ergebnisse Grafton®

Seit Anfang August 2000 werden an der Universitätsklinik Würzburg Implantationen mit Grafton® durchgeführt. In dieser Studie wurden alle Operationen bis Ende August 2003 berücksichtigt. Es handelt sich hierbei um 134 Eingriffe bei 122 verschiedenen Patienten. Die Geschlechtsverteilung lag nahezu bei eins zu eins: Von den 122 Patienten lag der männliche Anteil bei 62 (50,82%), der weibliche bei 60 (49,18%), (Abb. 7). Die Anzahl der Fälle betrug bei den männlichen Patienten 68 (50,75%) und bei den weiblichen 66 (49,25%).

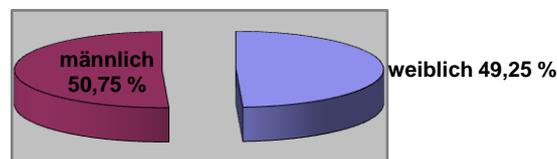


Abbildung 7: Geschlechtsverteilung der Patienten (nach Fällen)

Die Patienten waren zum Zeitpunkt des Eingriffs im Durchschnitt 32,05 Jahre alt und somit im Durchschnitt 4,63 Jahre jünger als diejenigen Patienten, welche AAA-Bone Implantate erhielten. Zu berücksichtigen ist hierbei die unterschiedliche Anzahl der Probanden und der deutlich längere Untersuchungszeitraum für AAA-Bone. Abb. 8 zeigt die Altersverteilung der Patienten

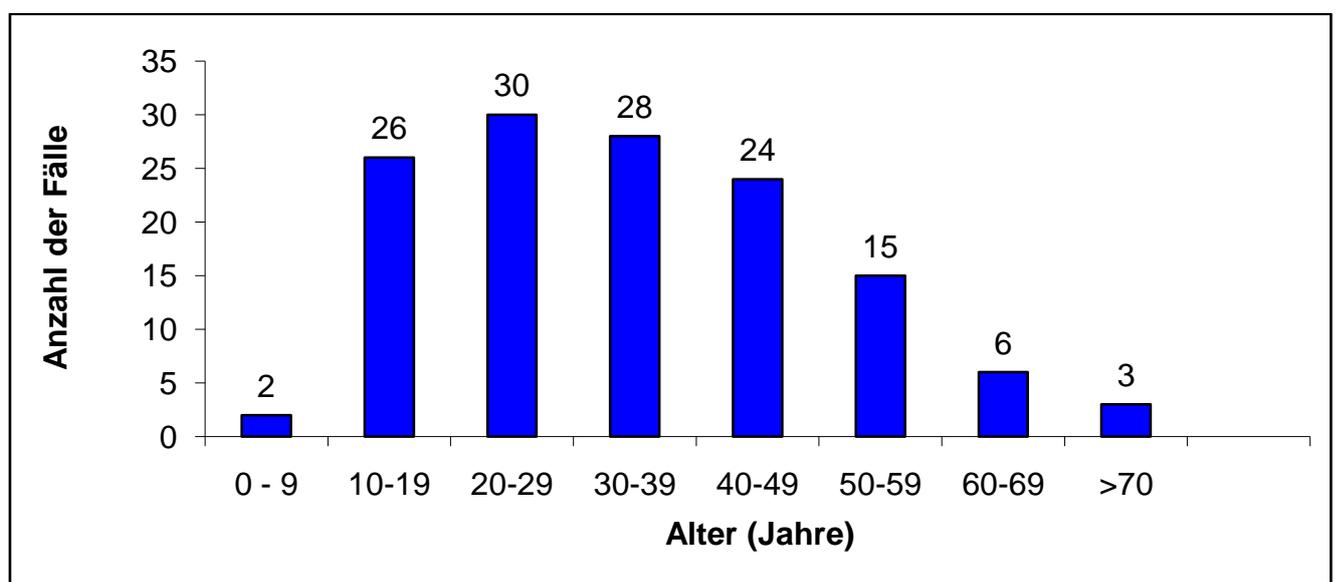


Abbildung 8: Altersverteilung der Patienten (nach Fallzahl)

Folgende Diagnosen galten im Rahmen der Studie als Indikationen zur Implantation von Grafton®:

Diagnose (Schlüssel)	Anzahl von Diagnose (Schlüssel)
Granulom	1
Kinnhypoplasie	1
Orbitadefekt	1
Stirndefekt	1
Kalottendefekt	2
Kinndefekt	4
Jochbeindefekt	5
Nasendefekt	7
Kieferhöhlenwanddefekt	12
Mittelgesichtshypoplasie	12
Zyste	27
Alveolarkammatrophie	29
Kieferdefekt	32
gesamt	134

Tabelle 8: Diagnosen nach Anzahl der Fälle (Grafton®)

Die entsprechenden Therapieformen wurden in 18 Bereiche aufgeschlüsselt und sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Therapie (Schlüssel)	Anzahl von Therapie (Schlüssel)
Granulomauffüllung	1
Kinnplastik	1
Orbitarekonstruktion	1
Jochbeinaugmentation	2
Kalottenrekonstruktion	2
Kinnaugmentation	2
Kinnrekonstruktion	2
Jochbeinrekonstruktion	3
Kieferrekonstruktion	3
Alveolarkammplastik	5
Sinuslift	6
Nasenrekonstruktion	7
Kieferaugmentation	8
Kieferhöhlenwandrekonstruktion	12
Mittelgesichtsaugmentation	12
Alveolenauffüllung	18
Kieferdefektauffüllung	22
Zystenauffüllung	27
gesamt	134

Tabelle 9: Therapieformen nach Anzahl der Fälle (Grafton®)

Abbildung 9 zeigt einen Überblick über die Implantatlager:

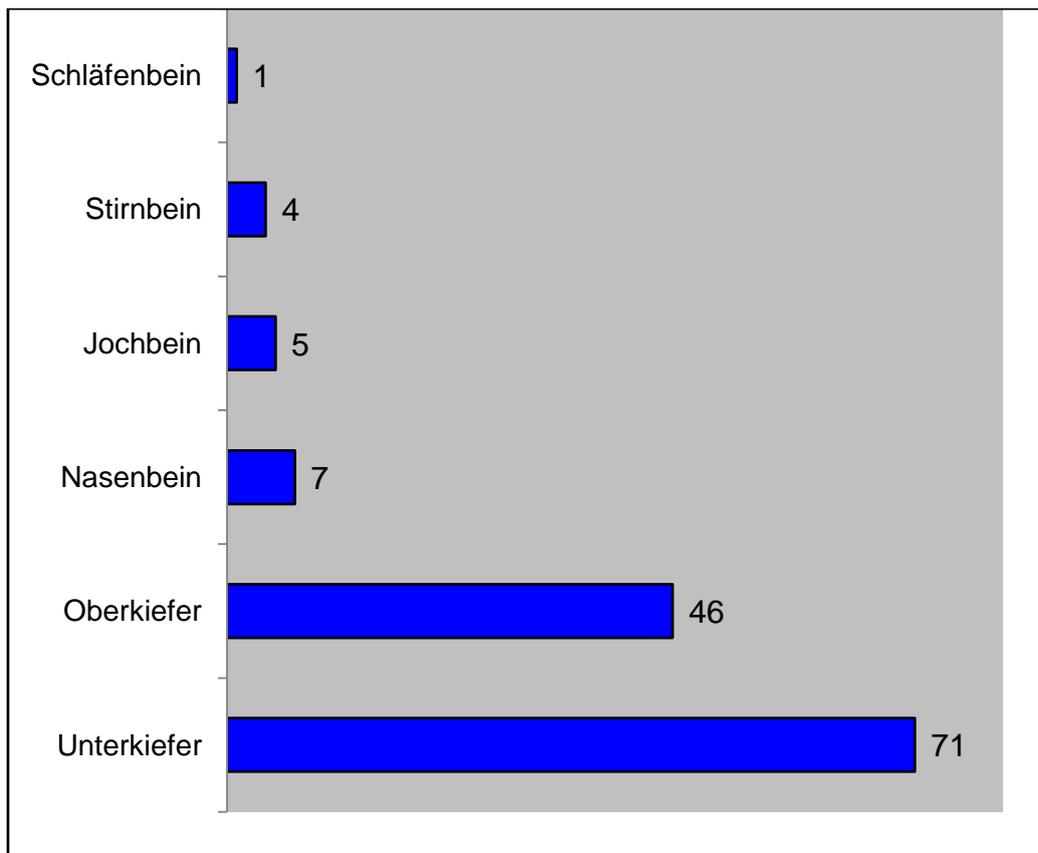


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der Implantatlager (Grafton®)

Bei den operativen Eingriffen wurde der Zugang in 18 Fällen (13,43%) von extraoral und in 116 (86,57%) Fällen von intraoral gewählt.

Tabelle 10 zeigt den prozentualen Anteil der Komplikationsarten insgesamt und einzeln in Abhängigkeit von der jeweiligen Art des gewählten Zugangs.

	Anzahl der Eingriffe abs. (in %)	Summe aller Komplikationsarten abs. (in %)	Häufigkeit Dehizensen abs. (in %)	Häufigkeit Pus abs. (in %)	Häufigkeit Transplantatverluste abs. (in %)
Intraoral	116 (86,57)	4 (3,45)	1 (0,86)	1 (0,86)	3 (2,59)
extraoral	18 (13,43)	1 (5,56)	0 (0)	0 (0)	1 (5,56)
gesamt	134	5 (3,73)	1 (0,75)	1 (0,75)	4 (2,99)

Tabelle 10: Komplikationshäufigkeit nach Art des gewählten Zugangs bei Grafton®

Die Gesamtkomplikationshäufigkeit lag bei extraoralem Operationszugang mit 5,56% etwas höher als bei intraoralem Eingriff (3,45%). Dehiszenzen und Pus traten nur bei intraoralem Zugang mit 0,86%. Bei Eingriffen von extraoral (5,56%) traten Verluste mehr als doppelt so häufig auf als bei intraoralen (2,59%) Eingriffen (Abb. 10).

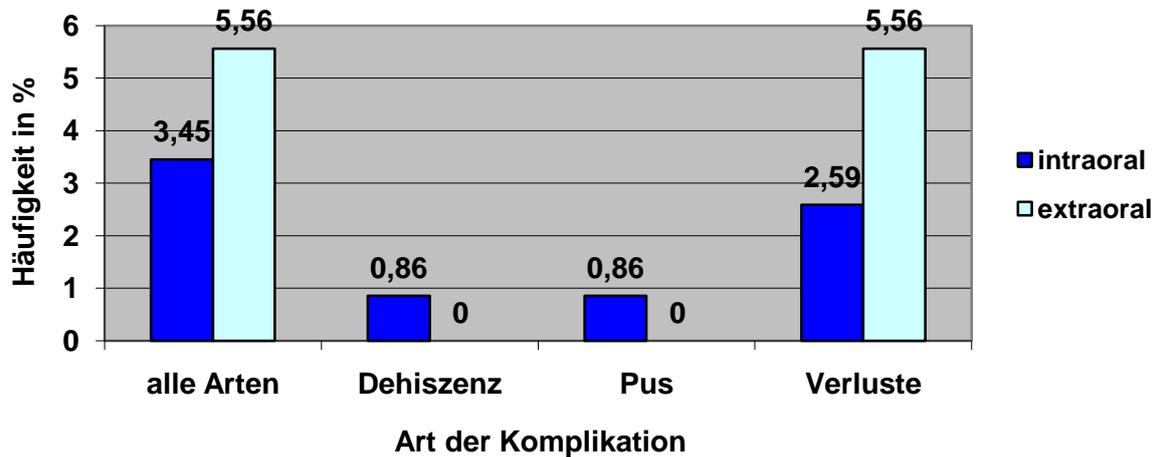


Abbildung 10: prozentualer Anteil der Komplikationen nach intraoraler/ extraoraler Implantation von Grafton®

In 29 Fällen wurde Grafton® zur Rekonstruktion von knöchernen Kontinuitätsdefekten verwendet. Die Komplikationsrate lag hier bei 3,45%. In 73 Fällen wurden natürliche, pathologische oder operativ bedingte Knochenhöhlräume und Spalten aufgefüllt. Hier war die Komplikationsrate mit 5,48 % am höchsten. In 32 Fällen wurde auf oder neben vorbestehende knöcherne Strukturen augmentiert (3,13% Komplikationen), (Tab. 11).

OP-Technik	Anzahl der Eingriffe	Summe aller Komplikationsarten abs. (in %)	Häufigkeit Dehiszenzen abs. (in %)	Häufigkeit Pus abs. (in %)	Häufigkeit Transplantatverluste abs. (in %)
Rekonstruktion	29	1 (3,45)	0 (0)	0 (0)	1 (3,45)
Auffüllung	73	4 (5,48)	1 (1,73)	1 (1,73)	2 (2,74)
Augmentation	32	1 (3,13)	0 (0)	0 (0)	1 (3,13)
gesamt	134	6 (4,48)	1 (0,75)	1 (0,75)	4 (2,99)

Tabelle 11: Komplikationshäufigkeit (absolut/ prozentual) bezogen auf jeweilige Operationstechnik (Grafton®)

Zur einfacheren Übersicht veranschaulicht folgende graphische Darstellung (Abb. 11) die jeweilige Komplikationshäufigkeit abhängig von der Operationstechnik:

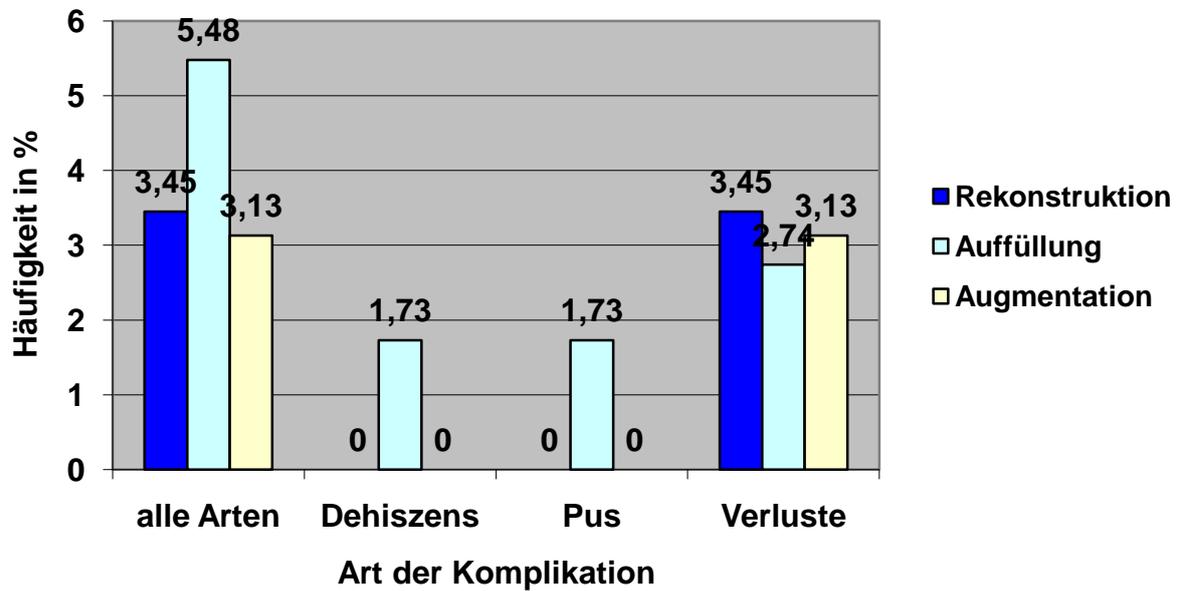


Abbildung 11: Graphische Darstellung der Komplikationshäufigkeit bezogen auf jeweilige Operationstechnik (Grafton®)

Im Detail betrachtet traten bei Rekonstruktionen und Augmentationen weder Dehizensen noch Pus auf. Lediglich bei Auffüllungen wurden Pus und Dehizensen jeweils in 1,73% der Fälle diagnostiziert. Verluste gab es am häufigsten bei Rekonstruktionen (3,45%), gefolgt von Augmentationen (3,13%) und Auffüllungen (2,74%).

5.3 Auswertung Ergebnisse AAA-Knochen und Grafton® kombiniert

Bei gemeinschaftlicher Betrachtungsweise der Ergebnisse aus den Nachuntersuchungen lassen sich für AAA-Knochen und Grafton® für den Zeitraum 1990 bis 2003 folgende Werte ermitteln:

Es wurden insgesamt 1257 Operationen an 965 Patienten durchgeführt. 574 (45,66%) der Eingriffe fanden bei weiblichen Patienten statt, 683 (54,34%) bei männlichen.

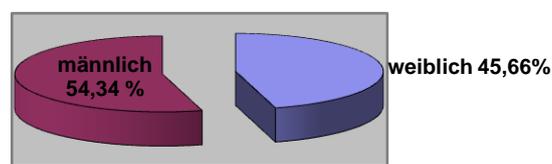


Abbildung 12: Geschlechtsverteilung der Patienten nach Fällen

Die Anzahl der Operationen betrug bei den weiblichen Patienten 574 (45,66%), bei den männlichen 683 (54,34%). Das Durchschnittsalter lag zum Zeitpunkt des Eingriffs bei 34,37 Jahren.

Tabelle 12 zeigt eine Übersicht über Gesamtanzahl, Geschlechtsverteilung und Durchschnittsalter der Patienten.

	AAA-Knochen	Grafton®	Gesamt
Gesamtanzahl der Fälle	1123	134	1257
Geschlechtsverteilung nach Fällen	Männlich 615 (54,76%) Weiblich 508 (45,24%)	Männlich 68 (50,75%) Weiblich 66 (49,25%)	Männlich 683 (54,34%) Weiblich 574 (45,66%)
Gesamtanzahl Patienten	843	122	965
Geschlechtsverteilung nach Patienten	Männlich 451 (53,50%) Weiblich 392 (46,50%)	Männlich 62 (50,12%) Weiblich 60 (49,18%)	Männlich 513 (53,16%) Weiblich 452 (46,84%)
Durchschnittsalter nach Fällen	36,68	32,05	34,37

Tabelle 12: Übersicht über Anzahl nach Fällen und Patienten, Geschlechtsverteilung (absolut/prozentual), Durchschnittsalter nach Fällen

Bei beiden Knochenarten wurden bezogen auf Fallzahl und auch auf die Patientenzahl mehr männliche Patienten operiert als weibliche. Bei AAA-Bone lag der männliche im Vergleich zum weiblichen Anteil (nach Fällen) mit 9,53% deutlich höher als bei Grafton® mit 1,49%. Im Durchschnitt wurden zu 8,75% mehr männliche Patienten operiert als weibliche.

Eine übersichtliche Darstellung der Geschlechtsverteilung gibt Abbildung 13 wieder.

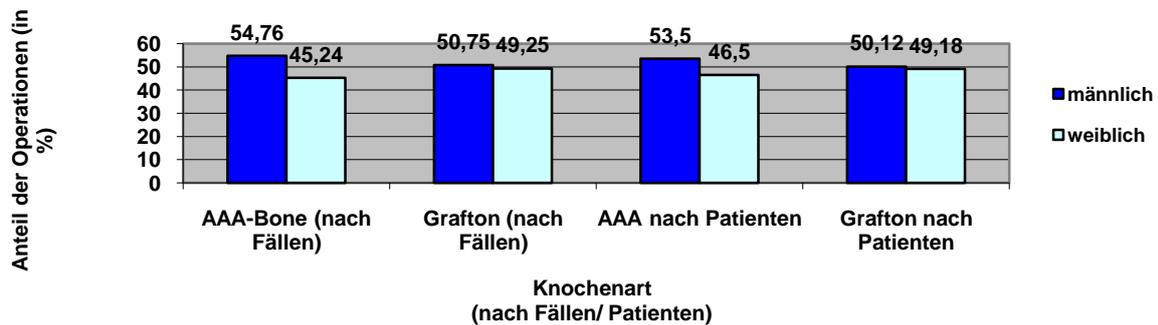


Abbildung 13: Geschlechtsverteilung der Patienten

In Tabelle 13 ist die Anzahl der Operationen nach Diagnoseschlüssel für AAA-Bone und Grafton® aufgelistet.

Diagnose (Schlüssel)	AAA- Bone Absolut (in %)	Grafton® absolut (in %)	Gesamt
Stirnhypoplasie	2	0	2
Kinndefekt	0	4	4
Wirbelgleiten	4	0	4
Granulom	9	1	10
Stirndefekt	13	1	14
Gaumendefekt	14	0	14
Kinnhypoplasie	18	1	19
Parodontaler Knochenabbau	19	0	19
Kalottendefekt	24	2	26
Jochbeindefekt	35	5	40
Orbitadefekt	73	1	74
Kieferhöhlenwanddefekt	77	12	89
Alveolarkamatrophie	66	29	95
Nasendefekt	105	7	112
Beckenkammdefekt	119	0	119
Mittelgesichtshypoplasie	125	12	137
Zyste	147	27	174
Kieferdefekt	273	32	305
gesamt	1123	134	1257

Tabelle 13: Fallanzahl nach Diagnose (AAA-Bone und Grafton®)

Für AAA-Bone und Grafton® zusammen ergeben sich 24 Therapieschlüssel, wobei zu beachten ist, dass zur „Kinnrekonstruktion“ und „Kinnaugmentation“ nur Grafton® und zur „Beckenkammrekonstruktion“ und „Gaumenrekonstruktion“ ausschließlich AAA-Bone verwendet wurde (Tab. 14).

Therapie (Schlüssel)	AAA-Knochen	Grafton®	Gesamt
Stirnaugmentation	2	0	2
<i>Kinnrekonstruktion</i>	0	2	2
<i>Kinnaugmentation</i>	0	2	2
Wirbelersteifung	4	0	4
Granulomauffüllung	9	1	10
Stirnrekonstruktion	13	0	13
Gaumenrekonstruktion	14	0	14
Sinuslift	11	6	17
Kinnplastik	18	1	19
PA-Taschenauffüllung	19	0	19
Jochbeinaugmentation	18	2	20
Jochbeinrekonstruktion	17	3	20
Kalottenrekonstruktion	24	2	26
Alveolarkamplastik	29	5	34
Alveolenauffüllung	26	18	44
Kieferrekonstruktion	49	3	52
Orbitarekonstruktion	73	1	74
Kieferaugmentation	80	8	88
Kieferhöhlenwandrekonstruktion	77	12	89
Nasenrekonstruktion	105	7	112
Beckenkammrekonstruktion	119	0	119
Mittelgesichtsaugmentation	125	12	137
Kieferdefektauffüllung	144	22	166
Zystenauffüllung	147	27	174
<i>gesamt</i>	1123	134	1257

Tabelle 14: Therapieformen (AAA-Bone und Grafton®)

In 11 verschiedene Implantatlager wurde AAA-Bone implantiert, 6 davon dienten auch Grafton® als Lager. Tabelle 15 veranschaulicht dies im Detail.

Implantatlager	AAA-Knochen	Grafton®	Gesamt
Siebbein	1	0	1
Schläfenbein	2	1	3
Keilbein	3	0	3
Wirbelsäule	4	0	4
Scheitelbein	6	0	6
Stirnbein	38	4	42
Jochbein	47	5	52
Nasenbein	105	7	112
Beckenkamm	119	0	119
Unterkiefer	326	71	397
Oberkiefer	472	46	518
gesamt	1123	134	1257

Tabelle 15: Implantatlager AAA-Bone und Grafton®

In Abb. 14 wird der prozentuale Anteil der jeweiligen Implantatlager für AAA-Bone und Grafton® graphisch dargestellt. Zusammen wurden die meisten Implantate im Oberkiefer gesetzt, gefolgt von Unterkiefer, Beckenkamm (nur AAA-Bone), und Nasenbein.

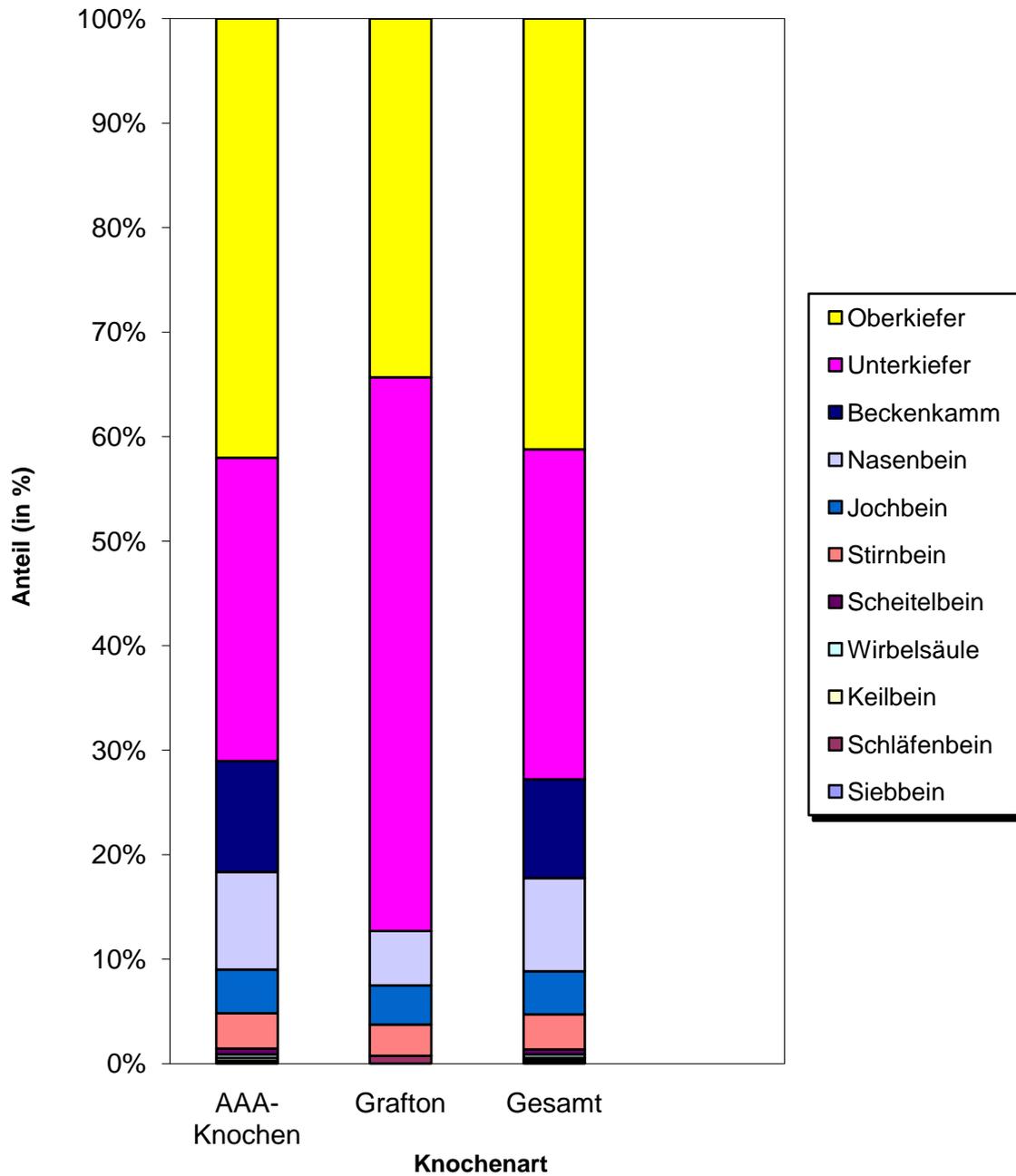


Abbildung 14: prozentualer Anteil der jeweiligen Implantatlager AAA-Bone, Grafton®, gesamt

Insgesamt wurden mit 66,19% knapp doppelt so viele Operationen von intraoral durchgeführt wie von extraoral (33,81%), (Abb. 15). Der Zugang wurde bei Grafton mit 86,57% deutlich öfter von intraoral gewählt als bei AAA-Bone mit 63,76%.

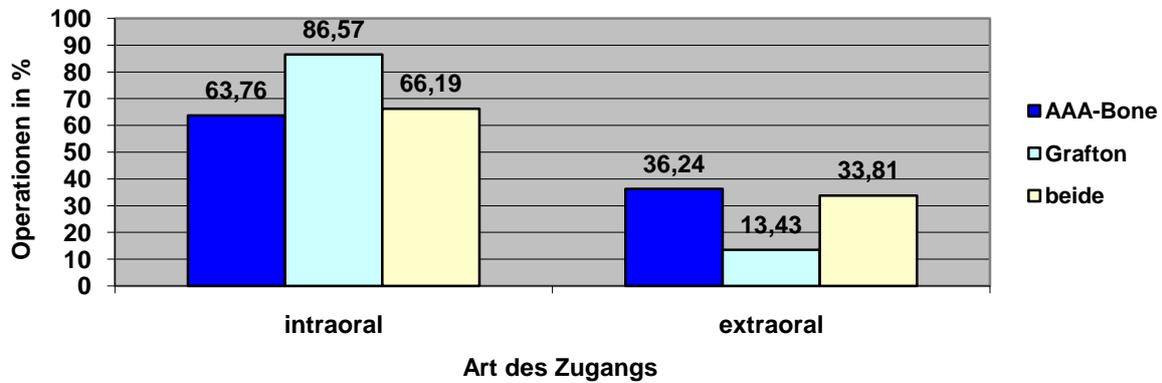


Abbildung 15: Vergleich der prozentualen Anteile der Eingriffe von intra-/extraoral für AAA-Bone und Grafton®.

In Tabelle 16 sind neben der Anzahl der Eingriffe die Komplikationen bzw. Verluste von AAA-Knochen und Grafton® einzeln und gemeinsam bezogen auf den Zugang zusammengefasst:

AAA-Knochen Zugang von	Anzahl der Eingriffe abs. (in %)	Summe aller Komplikationsarten abs. (in %)	Dehizensen abs. (in %)	Pus abs. (in %)	Transplantatverluste abs. (in %)
intraoral	716 (63,76)	149 (20,81)	100 (13,97)	26 (3,63)	23 (3,21)
extraoral	407 (36,24)	38 (9,34)	11 (2,70)	5 (1,23)	22 (5,41)
gesamt	1123	187 (16,65)	111/ 9,88%	31/ 2,76%	45/ 4,01%
Grafton® Zugang von					
Intraoral	116 (86,57)	5 (4,31)	1 (0,86)	1 (0,86)	3 (2,59)
extraoral	18 (13,43)	1 (5,56)	0 (0)	0 (0)	1 (5,56)
gesamt	134	6 (4,48)	1 (0,75)	1 (0,75)	4 (2,99)
AAA- Knochen+Grafton® Zugang von					
intraoral	832 (66,19)	153 (18,39)	101 (12,14)	27 (3,25)	26 (3,13)
extraoral	425 (33,81)	39 (9,18)	11 (2,59)	5 (1,18)	23 (5,41)
gesamt	1257	192 (15,27)	112 (8,91)	32 (2,55)	49 (3,90)

Tabelle 16: Operativer Zugang und Komplikationen/ Verluste im Vergleich

Die Gesamtkomplikationsrate nach Operationen von intraoral (18,39%) lag im Vergleich zu extraoral (9,18%) doppelt so hoch. Lediglich bei Grafton® liegt eine umgekehrte Situation vor. Hier kam es bei extraoralem Zugang in 5,56% der Fälle zu Komplikationen, bei intraoralem Zugang in 4,31% der Fälle. Da jedoch bei Grafton® in absoluten Zahlen gerechnet nur eine Komplikation bei 18 extraoralen Eingriffen auftrat – im Vergleich zu 5 Komplikationen bei 116 intraoralen Eingriffen – ist die Signifikanz aufgrund der niedrigen Anzahl gering.

Die Gesamtkomplikationsrate beider Knochen zusammen lag bei 15,27%, wobei auffällig ist, dass bei AAA-Bone die Komplikationshäufigkeit mit 16,65% ca. 3,7fach höher war als bei Grafton® mit 4,48% (Abb. 16).

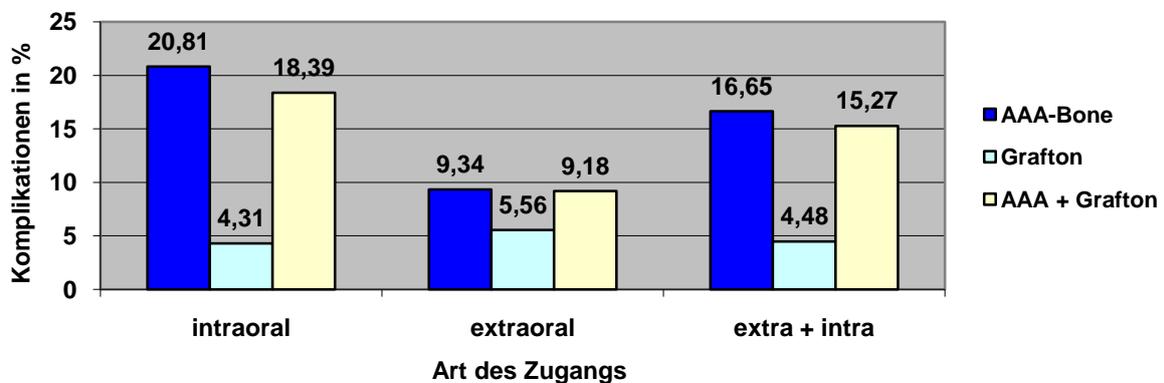


Abbildung 16: Gesamtkomplikationen von intra-/extraoral (AAA-Bone und Grafton®)

Dehissenzen traten bei AAA-Bone deutlich öfter auf als bei Grafton®. Das Verhältnis lag bei 9,88% zu 0,75%. Im Durchschnitt kam es in 8,91% der Fälle zu Dehissenzen. Bei Zugängen von intraoral (2,59%) kam es öfter zu Dehissenzen als von extraoral (2,59%)

Bei Grafton® traten bei Eingriffen von extraoral keine Dehissenzen auf (Abb. 17).

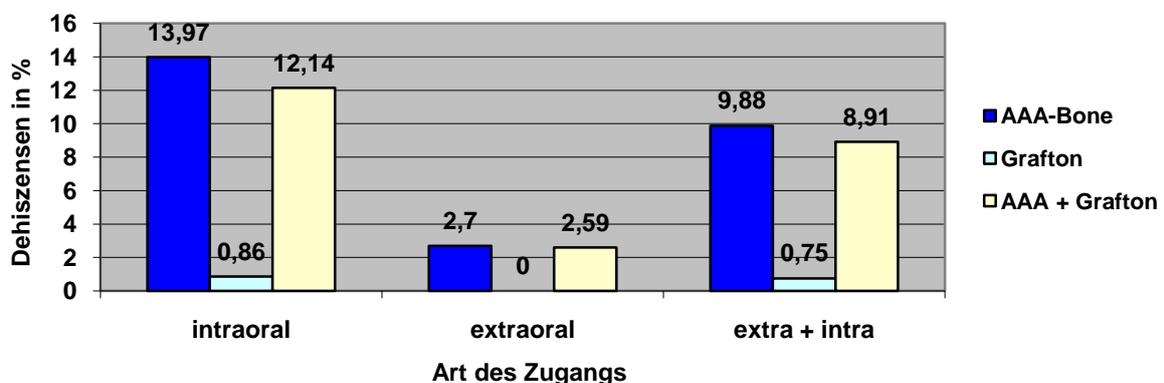


Abbildung 17: Komplikationen (Dehissenz) nach Art des Zugangs

Im Vergleich zu Dehissenzen lag die Anzahl der mit Pus diagnostizierten Fälle bei AAA-Bone niedriger, bei Grafton® verhielten sich die Zahlen gleich. Die Differenz der Komplikationshäufigkeiten zwischen AAA-Bone und Grafton® lag hier bei 2,01%. Insgesamt trat Pus mit 2,55% fast 3,5 mal seltener auf als Dehissenzen (8,91%), (Abb. 18).

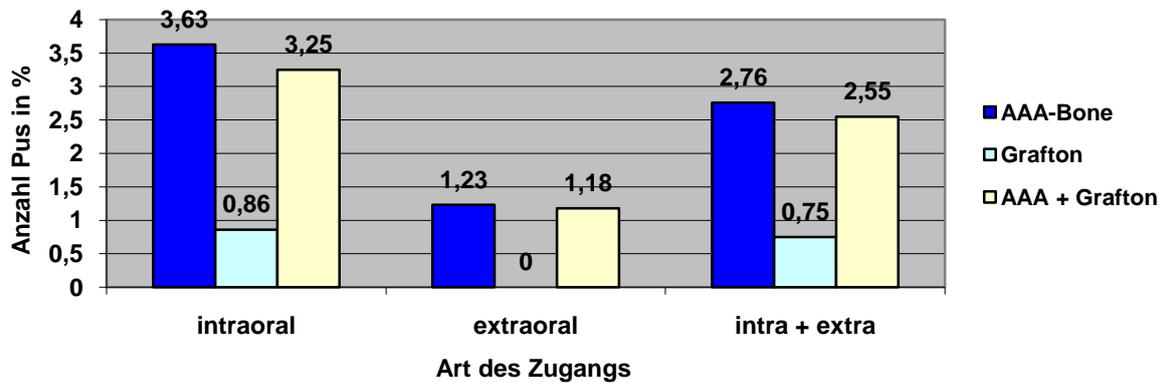


Abbildung 18: Komplikationen (Pus) nach Art des Zugangs

Bei den Verlusten der Transplantate sind die Verhältnisse bezogen auf den jeweiligen Zugang im Vergleich zu den anderen Komplikationsformen ausgeglichener. Auffällig ist, dass hier bei beiden Knochenarten vermehrt nach Operationen von extraoralen Verlusten auftraten. Auch hier liegt die Komplikationshäufigkeit von AAA-Bone höher, jedoch nur nach Zugang von intraoral. Nach extraoralem Zugriff wurde mit 5,56% bei Grafton® mehr Verluste registriert als bei AAA-Bone (5,41%), (Abb. 19).

Unabhängig vom Zugang wurden hier bei AAA-Bone um 1,02% mehr Komplikationen verzeichnet als bei Grafton®, im Vergleich zu Dehissenzen (9,13%) und Pus (2,01%) die geringste Differenz zwischen beiden. Die Gesamtanzahl der Implantatverluste lag bei 3,90%. Zusammenfassend kam es mit 8,91% am häufigsten zu Dehissenzen, gefolgt von Transplantatverlusten (3,9%) und Pus (2,55%), (Abb. 17, Abb. 18, Abb.19).

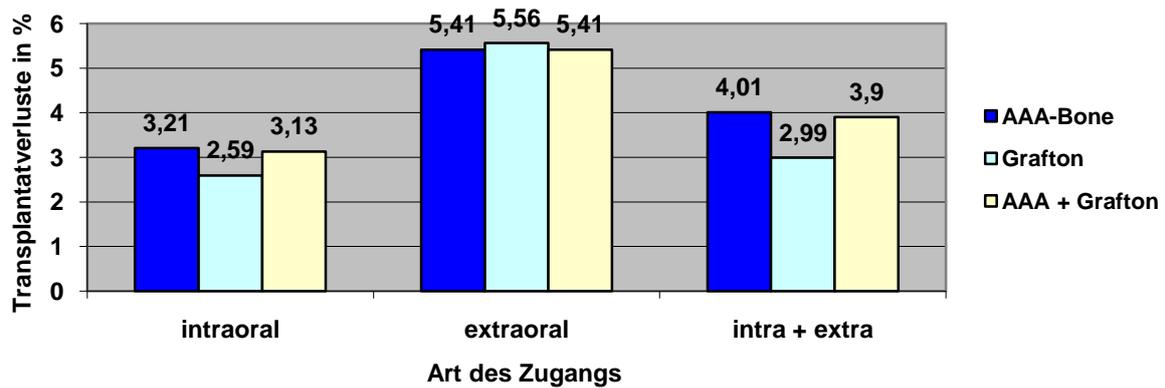


Abbildung 19: Komplikationen (Transplantatverluste) nach Art des Zugangs

In Tabelle 17 sind neben der Anzahl der Eingriffe die Komplikationen bzw. Verluste von AAA-Knochen und Grafton® einzeln und gemeinsam bezogen auf die Operationstechnik zusammengefasst:

OP-Technik AAA-Knochen	Anzahl der Eingriffe	Summe aller Komplikationsarten abs. (in %)	Dehizensen abs. (in %)	Pus	Transplantatverluste abs. (in %)
Augmentation	272 (24,22)	44 (16,18)	30 (11,03)	4 (1,47)	10 (3,68)
Auffüllung	358 (31,88)	86 (24,02)	57 (15,92)	17 (4,75)	12 (3,35)
Rekonstruktion	493 (43,90)	57 (11,56)	24 (4,89)	10 (2,03)	23 (4,67)
gesamt	1123	187 (16,65)	111 (9,88)	31 (2,76)	45 (4,0)
OP-Technik Grafton®					
Augmentation	32 (23,88)	1 (3,13)	0 (0)	0 (0)	1 (0)
Auffüllung	73 (54,48)	4 (5,48)	1 (1,37)	1 (1,37)	2 (2,74)
Rekonstruktion	29 (21,64)	1 (3,45)	0 (0)	0 (0)	1 (3,45)
gesamt	134	6 (4,48)	1 (0,75)	1 (0,75)	4 (2,99)
OP-Technik AAA + Grafton®					
Augmentation	304 (24,18)	45 (14,80)	30 (9,87)	4 (1,32)	11 (3,62)
Auffüllung	431 (34,29)	90 (20,88)	58 (13,46)	18 (4,18)	14 (3,25)
Rekonstruktion	522 (41,53)	58 (11,11)	24 (4,60)	10 (1,92)	24 (4,60)
gesamt	1257	193 (15,35)	112 (9,71)	32 (2,55)	49 (3,90)

Tabelle 17: Operationstechniken und Komplikationen/ Verluste im Vergleich (AAA-Bone und Grafton®)

Bezogen auf die Gesamtzahl der Operationen wurden augmentativ mit 24,22% nahezu gleich viele Operationen mit AAA-Knochen durchgeführt wie mit Grafton® (23,88%). Defekte wurden prozentual deutlich öfter mit Grafton® aufgefüllt (54,48%) als mit AAA-Knochen (31,88%). Umgekehrt verhielt sich das Verhältnis bei den Rekonstruktionen von Defekten (AAA-Knochen 43,90%, Grafton® 21,64%), (Abb. 20).

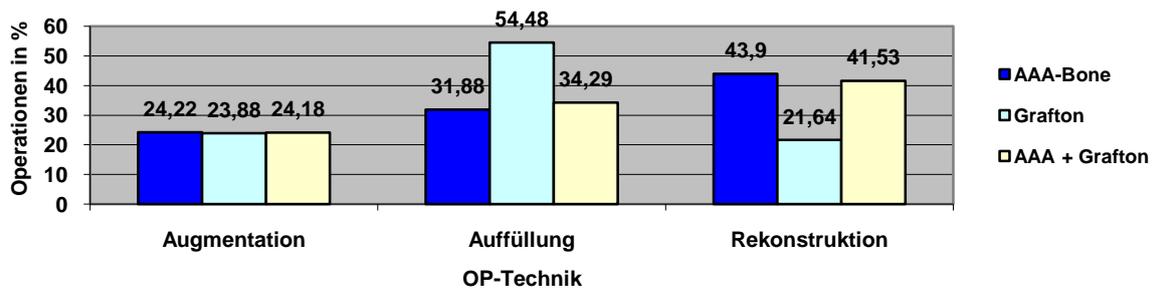


Abbildung 20: Vergleich der prozentualen Anteile der Eingriffe nach Operationstechniken (AAA-Bone und Grafton®)

Abbildung 21 veranschaulicht alle Arten von Komplikationen bezogen auf die Operationstechnik. Beide Knochen weisen bei Auffüllungen die höchste Verlustrate auf, 24,02% bei AAA-Knochen und 5,48% bei Grafton®.

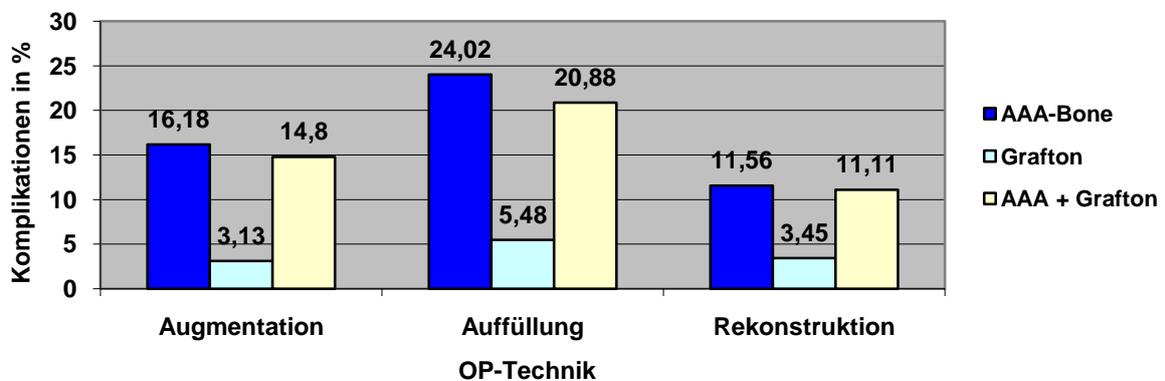


Abbildung 21: Gesamtkomplikationen nach Operationstechnik (AAA-Bone und Grafton®)

Auch in der Detailansicht Komplikationen durch Dehizensen und Pus ist der deutlich höhere Anteil der Verluste bei AAA-Knochen zu erkennen (Abb. 22, Abb. 23). Bei Grafon® traten bei Augmentationen und Rekonstruktionen keine Komplikationen auf.

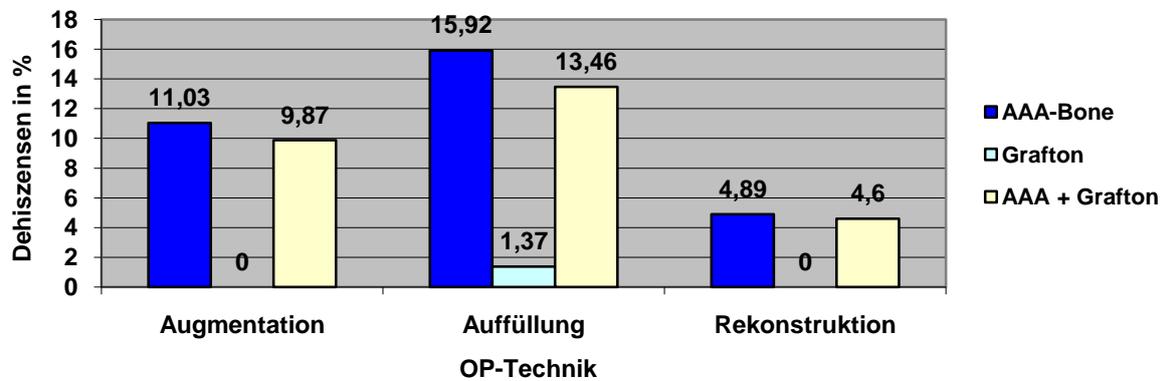


Abbildung 22: Komplikationen (Dehizens) nach Operationstechnik

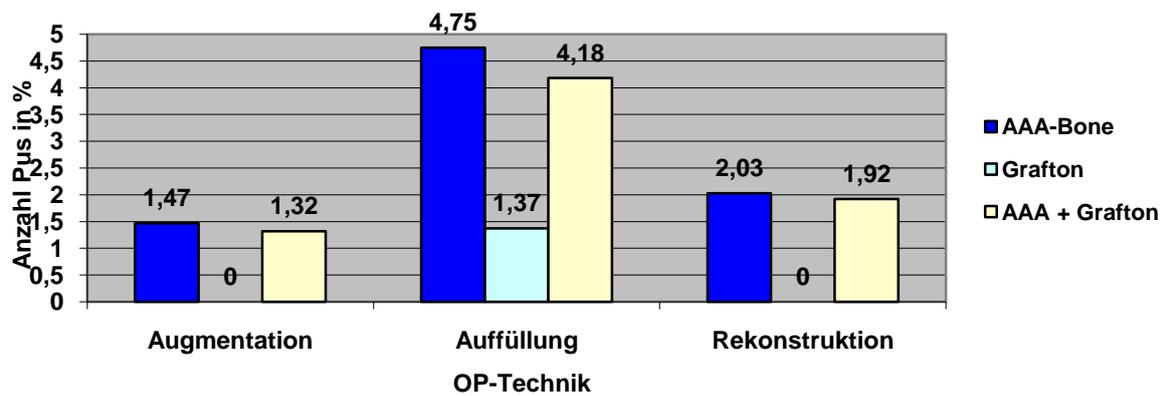


Abbildung 23: Komplikationen (Pus) nach Operationstechnik

Bei den Transplantatverlusten sind – im Gegensatz zu den oben genannten Komplikationen Pus und Dehizensen - sowohl bei Auffüllungen als auch bei Rekonstruktionen die anteiligen Verlustunterschiede geringer, jedoch liegt die Rate auch hier bei AAA-Knochen höher. Bei den augmentativen Eingriffen traten im Gegensatz zu AAA-Knochen mit 3,68% Verlusten bei Grafton® keine Transplantatverluste auf (Abb. 24).

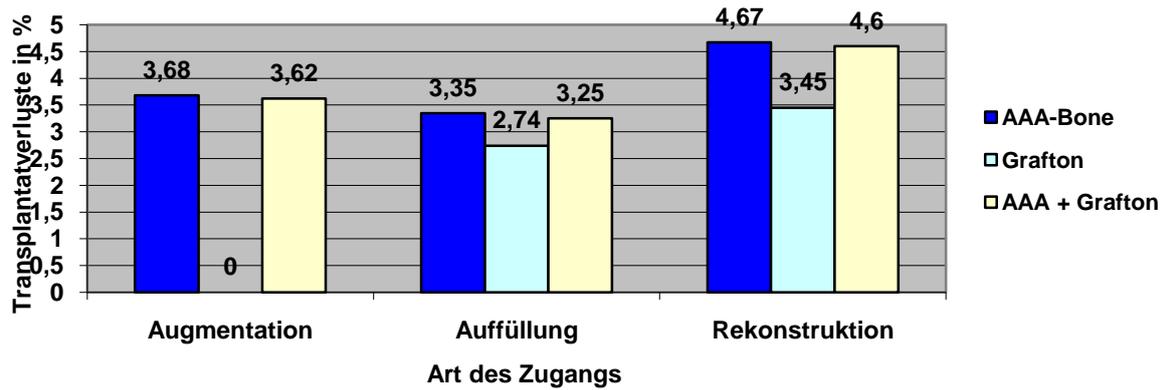


Abbildung 24: Komplikationen (Transplantatverluste) nach Art des Zugangs

6. Diskussion

Der Bedarf an Knochenersatz- bzw. -aufbaumaterialien ist in vielen chirurgischen Fachgebieten vorhanden, so auch in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Das ansteigende Lebensalter und die damit einhergehende, zunehmende Krankheits- und Unfallanfälligkeit des Skelettsystems werden so zukünftig den Bedarf an Knochenersatzmaterial weiter ansteigen lassen.

Der Wunsch der Chirurgen, ausschließlich patientenfremde Materialien zu verwenden, führte in den letzten Jahrzehnten zur Entwicklung einer Vielzahl von synthetischen oder biologischen Surrogaten. Forschergruppen bemühen sich schon seit Beginn des 20. Jahrhunderts, verstärkt aber seit Mitte der 60er Jahre, um die Entwicklung von Substanzgruppen, die anstelle von autologem Knochen zur Defektauffüllung eingesetzt werden können. Diese Knochenersatzmittel müssen osteoinduktiv, osteokonduktiv und osteostimulativ wirken, um die Knochenneubildung zu fördern und die Knochenheilung zu gewährleisten.

Theoretisch lassen sich folgende Eigenschaften eines idealen Knochenersatzes formulieren:

- keine immunologische Abstoßungsreaktion
- frei von toxischen oder mutagenen Nebenwirkungen
- Sterilität
- vollständiger knöcherner Ein- und Umbau
- hohe biologische Potenz
- Festigkeit entsprechend den jeweiligen Erfordernissen
- keine Mengen- und Lagerungsprobleme
- freie Auswahl in Form und Größe
- einfache Bearbeitbarkeit
- niedrige Kosten

Da es heute trotz intensiver Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten keine Substanz gibt, die die anspruchsvollen und umfangreichen Anforderungen an einen idealen Knochenersatz vollständig erfüllt, muss man bei der Wahl des Materials teilweise Kompromisse eingehen [37, 112].

Mit dem Ziel, einen „perfekten Knochenersatz“ zu erhalten, konkurrieren heute im Bereich der Knochenersatzmittel verschiedene Biomaterialien, die man grob in biologische, organische Knochenersatzstoffe (mineralisierte, demineralisierte Knochenmatrix/-extrakte), in synthetisch-anorganische (Biogläser, Glaskeramiken, Kalziumphosphatkeramiken), synthetisch-organische Verbindungen und in Composites einteilen kann [91, 97, 98].

Da natürliche Knochenersatzmaterialien nur limitiert zur Verfügung stehen, interessiert sich die Forschung vermehrt für synthetische bzw. halbsynthetische Knochenersatzmaterialien. Diese kommen im Idealfall dem natürlichen Knochen bzw. Knochentransplantat in seinen Eigenschaften möglichst nahe. Da sie die komplexen biologischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften von natürlichem Knochengewebe so gut wie möglich imitieren sollen, werden diese voll- oder auch teilsynthetischen Materialien auch als biomimetisch bezeichnet. Der Einsatz von alloplastischen Knochenersatzmaterialien erscheint nur gerechtfertigt, wenn diese annähernd die biologische Wertigkeit von Knochengewebe erreichen sowie die natürlichen biologischen Prozesse der Knochenheilung imitieren können. Es wurden bereits verschiedenste Materialien auf Funktion und Verträglichkeit untersucht. Die meisten alloplastischen Knochenersatzmaterialien sind jedoch nicht resorbierbar und persistieren im Empfängerorganismus als Fremdkörper.

Polymere und Polymethacrylat wurden bereits als Knochenzemente angewendet. Die Polymerisationshitze und die toxische Wirkung auf den Gesamtorganismus führten aber zu einem Absterben des Knochens nahe der Implantationsstelle [34].

Auf mit Hydroxylapatit (HA) beschichteten Methylmethacrylatkügelchen, HTR (hard tissue replacement), findet Knochenneubildung statt und aufgrund der Hohlräume auch im Material selbst. Die Polymerisation findet außerhalb des Körpers statt, wodurch man toxischen Schädigungen des Organismus vorbeugt.

Biogläser korrodieren im Körper, wodurch karbonhaltiges Hydroxylapatit auskristallisiert. Das durch die Oberflächenveränderung an das Bioglas assoziierte Bindegewebe wird durch fest haftenden Knochen ersetzt [139].

Eine Mischung aus Trikalziumphosphat und HA stellen die biphasischen Kalziumphosphate dar. Sie sind porös und injizierbar und werden zumindest teilweise resorbiert [100].

Glasionomercemente bestehen aus Glaspartikeln, die von Polymaleinat umgeben sind. Nach Verwendung in der Zahnmedizin sollen diese zu Knochenersatzmaterial weiterentwickelt werden. Abhängig von der Zusammensetzung der Glaspartikel kommt es zu einer Anreicherung von Aluminium- und/oder Fluoridionen, die eine hemmende Wirkung auf die Mineralisation des neu zu bildenden Knochens ausüben [16].

Knochen besteht zu 70% aus Knochenapatit, einer karbonatreichen Form des Hydroxylapatits (Pentakalziumphosphat). Der 1986 erfundene Kalziumphosphatzement ist in amorphes HA umwandelbar und somit als Knochenersatz geeignet [11]. Es ersetzt das seit 1892 gebräuchliche Plaster of Paris, welches chemisch gesehen ein Kalziumsulfat darstellt. Kalziumphosphatzement setzt sich am Knochen fest, wird langsam resorbiert und schließlich durch körpereigenen Knochen ersetzt [18]. Nachteilig ist die relativ lang dauernde Aushärtung und die Tatsache, dass das Implantat über diese Zeitspanne trocken gehalten werden muss. Vorteilhaft ist die langsame Resorption, da der Körper so mit der Knochenbildung Schritt halten kann und kein fibröses Gewebe einwächst [49].

Keramische Hydroxylapatite (Blöcke, Granulas) sind gut verträglich; der neu gebildete Knochen wächst aber nur randständig ein. Selbst im ersatzstarken Lager sind kaum Resorption oder Remodelling zu erkennen [42, 97].

Durch Nutzung biologisch entstandener Hydroxylapatite hat man eine Möglichkeit, poröses HA zu gewinnen. Bio-Oss wird aus bovinem Knochen hergestellt und durch thermische Behandlung von allen organischen Bestandteilen befreit. Algipore und Interpore 200 sind mariner Herkunft und werden zu Kalziumphosphatkeramiken mit Porengrößen um 200 µm umgewandelt. Bei diesen Produkten setzt Knochenwachstum fast nur außen an, eine Vaskularisierung in die inneren Bezirke findet nicht statt. Nicht mit Knochen oder Periost in Kontakt kommende Implantate werden bindegewebig eingeschleitet und es findet kein Remodelling statt [05, 23]. Trotz dieser Einschränkungen kann man sie als formstabiles Knochenersatzmaterial ansehen, die Anwendungen sind jedoch auf bestimmte Bereiche wie Sinusbodenelevation oder Aufbauten im Gesicht und im parodontalen Bereich beschränkt [06, 19, 26, 46, 110].

Bei Biocoral handelt es sich um ein entproteiniertes Kalziumkarbonat in Aragonitstruktur, welches aus der Koralle gewonnen wird. Bisher wurde an Patienten das Material von Osteoklasten abgebaut und durch körpereigenen Knochen ersetzt, solange es in direktem Kontakt mit Knochen stand. Ob es im Menschen völlig resorbiert wird, müssen zukünftige Langzeituntersuchungen zeigen [113].

Das aus Muscheln gewonnene Perlmutter ist ebenfalls ein Kalziumkarbonat der Aragonitform. Zwischen zwei kleinen Knochenstücken mit einem Abstand von etwa 1mm, eingelegt in einer menschlichen Osteoblastenkultur, entsteht kein neuer Knochen. Wird jedoch ein Knochenstück durch ein Stückchen Perlmutter ersetzt, bildet sich überraschenderweise zwischen beiden eine knöcherne Struktur aus. In Knochennähe entsteht neuer Knochen, während in Perlmutternähe von den menschlichen Osteoblasten neues Perlmutter produziert wird [134]. Die menschlichen Osteoblasten werden nicht vom Mineral, sondern höchstwahrscheinlich von den in den Mineralkristallen verbleibenden Proteinen zur Knochenneubildung angeregt. Somit handelt es sich hier um das einzige Knochenersatzmaterial mit osteoinduktiver Wirkung, das sich nicht vom demineralisierten Knochen ableitet.

Eierschalpulver, ebenfalls ein Kalziumkarbonat, wird sich trotz der einfachen Gewinnungsmöglichkeit aufgrund seiner Beschränkung auf die Knochenregeneration als Knochenersatzmaterial nicht durchsetzen, obwohl bereits in Frankreich über die Verwendung von Eierschalpulver zum Füllen von Hohlräumen im Oberkiefer berichtet wurde [07].

COLLOS, ein xenogenes Knochenlysat, besteht aus einem Extrakt aus Rinderknochen. Es enthält neben Kollagen noch viele weitere Knochenproteine. Die osteoinduktive Wirkung ist auf das Vorhandensein von BMPs im Proteingemisch zurückzuführen. Nachteilig sind die allgemeinen allergischen Reaktionen und die bei einer eventuell zweiten Anwendung stark nachlassende osteoinduktive Wirkung aufgrund der Immunantwort. Deshalb sollte es beim selben Patienten nicht wiederholt angewandt werden [82].

Wie bei COLLOS beschrieben, besitzen xenogene Knochenimplantate heutzutage keine große Bedeutung, da die Versuche, ein histokompatibles Knochenimplantat zur Anwendung beim Menschen herzustellen, bisher gescheitert sind. Wenige Tage nach der Implantation kommt es zu einer Entzündungsreaktion des umgebenden Gewebes. Dabei reicht eine sehr geringe Menge xenogenen Proteins aus, um zirkulierende, zytotoxische Abwehrstoffe in Kombination mit einer lokalen, hypersensiblen Reaktion hervorzurufen.

Dies bestätigt vor allem auch J. Noverraz. Er untersuchte 23 Chondroplasttransplantate an insgesamt 23 Patienten. Hierbei handelte es sich um mit Glutaraldehyd bestrahlte Rinderknorpel. Diese wurden im Gesichtsbereich verwendet, wobei sich eine Infektionsrate von 11% ergab, die im Vergleich mit anderen Implantatmaterialien als zu hoch angesehen werden muss [83]. Nach Untersuchungen durch Schmidt und Völkl an Ratten kam es zu Granulombildungen als Ausdruck eines zellvermittelten immunologischen Prozesses [108].

Xenogene Materialien sind daher nicht als besonders empfehlenswert einzustufen, zumal auch genügend andere, geeignetere Alternativen zur Verfügung stehen [31].

Der xenogene Knochen hat das Problem der manchmal unvollständigen Enteiweißung (z.B. Kieler Knochenspan) und der damit verbundenen immunogenen Fremdkörperreaktion, die eine Knochenneubildung weitgehend verhindert.

Von den vielen Knochenersatzmaterialien haben sich in Zellkulturversuchen besonders Kollagenmatrizes, entmineralisierter boviner Knochen und synthetische phasenreine β -Tricalciumphosphat-Keramiken (β -TCP) als vorteilhaft bezüglich Zellwachstum und Zellbesiedelung erwiesen [55].

Auch in vivo konnte gezeigt werden, dass β -TCP bei guten osteokonduktiven Eigenschaften ein günstigeres Resorptionsverhalten besitzt als xenogene Knochenersatzmaterialien [4] oder andere alloplastische Materialien wie z.B. Hydroxylapatitkeramiken [52, 85].

Bei der Bewertung von autogenem Knochen als „Goldstandard“ eines Implantatlagers sollten somit auch die aktuellsten Ergebnisse über β -TCP-Keramik im Vergleich berücksichtigt werden. Eine retrospektive Analyse der Überlebensrate von dentalen Implantaten, die nach Sinusbodenaugmentationen inseriert wurden, ergab die längsten Überlebensraten mit β -TCP (Cerasorb®) als Aufbaumaterial im Vergleich zu autogenem Knochen [92].

Aber auch für verschiedene andere Indikationen wie Zystenfüllungen oder Kieferspaltosteoplastiken konnten klinisch akzeptable Langzeitresultate für β -TCP als Knochenersatz- bzw. -aufbaumaterial ermittelt werden. Das β -TCP war dabei nach ca. 12 Monaten fast vollständig zu körpereigenem Knochen umgebaut geworden [51].

Gute Erfahrungen wurden seit langem mit autogenem Knochen gemacht. Die Vorteile der autogenen Transplantate gegenüber den Knochenersatzmaterialien liegen in den unübertroffenen Eigenschaften des körpereigenen Materials. Während autogene Transplantationen den Nachteil des zusätzlichen Entnahmeeingriffs haben, ist für die allogene Knochentransplantation eine aufwändige und kostenintensive Knochenbank notwendig. Hinzu kommt die Möglichkeit der Übertragung von viralen und bakteriellen Infekten.

Das Ziel beim Einbringen autogenen Knochenmaterials in den Defekt ist die Wiederherstellung des Ursprungszustandes. Bei der Diskussion der Erfolgsrate eines Knochenaufbaus muss daher sowohl die Gefahr des Transplantatverlustes beispielsweise durch Infektion als auch durch Resorption berücksichtigt werden. Neueste Untersuchungen unterstützen die Vermutung, dass Knochen aus dem Kieferbereich gegenüber Infektionen resistenter zu sein scheint [128].

Auch die Resorptionseigenschaften eines Transplantates werden zum einen beeinflusst von der Art des Knochens. So wird spongiöses Knochenmaterial sehr schnell resorbiert, wohingegen Kortikalis nur einer sehr langsamen, mitunter über Jahre andauernden Resorption unterliegt. Zum anderen entscheidet auch die Entnahmestelle des autogenen Knochens über seine Eigenschaften. Intraoral entnommener Knochen aus der alveolären, retromolaren oder mentalen Region weist ein anderes Resorptionsverhalten auf als vergleichsweise ein Beckenkammtransplantat. Er hat so eine höhere Volumenkonstanz als Beckenkammknochen, der rascher resorbiert wird [21, 47, 75, 88, 133, 136, 146].

Als Ursache wird vermutet, dass membranöser Knochen eine dichtere Kortikalis hat als vergleichsweise Knochen enchondraler Genese. So konnten bei der Sinusbodenaugmentation Resorptionsraten zwischen 17–35% im ersten Jahr ermittelt werden [120, 138]. Da das genaue Ausmaß der Resorption autogen transplantierten Knochens nicht genau vorhersagbar ist, muss ein Knochenaufbau über das eigentlich benötigte Maß hinaus konturiert werden [80]. Nach Yang et al. besitzt das membranöse Transplantat im Defekt des Deckknochens zusätzlich eine höhere regenerative Potenz als der enchondrale Knochen [145].

Ein weiterer entscheidender Faktor für die Erfolgsrate ist die Qualität des Transplantatlagers, das bei der Indikationsstellung unbedingt zu berücksichtigen ist. Bei Vorbestrahlung, Osteomyelitis oder immunsuppressiven Allgemeinerkrankungen ist das Implantatlager als kompromittiert anzusehen, so dass von der Anwendung von Knochenersatz- bzw. -aufbaumaterialien eher Abstand zu nehmen ist. Fehlendes Infektionsrisiko, fehlende Allergenisierung. Das autogene Knochentransplantat ist risikofrei, was die Übertragung von inhärenten Bakterien, Viren, Prionen oder anderen pathogenen Krankheitserregern betrifft und hat auch den Vorteil des Fehlens von allergischen Reaktionen. Dennoch besteht die Gefahr der Übertragung von Krankheitserregern von der Spender- auf die Empfängerregion. Besonders bei der Gewinnung autogenen Knochens aus der intraoralen Spenderregion kann es zu einer bakteriellen Kontamination des Transplantates bei der Gewinnung aus der Donorregion kommen [129].

Zahlreiche Studien belegen die Wirksamkeit und Effektivität bei der Wiederherstellung von Knochendefekten durch autologen und allogenen Knochen.

Im Rahmen der Implantatchirurgie wurden bei der Behandlung von Oberkieferatrophien 57 Patienten konsekutiv mit einer Kombination aus beidseitiger Sinusliftoperation und lateraler Kieferkammaugmentation mit autologen Knochenblöcken und Spongiosachips aus der Beckenschaufel behandelt. Nach einer sechsmonatigen Einheilungsphase erfolgte die Insertion von insgesamt 284 Titanschraubenimplantaten. Nach einer dreimonatigen

Osseointegrationsphase wurden die Implantate freigelegt und mit festsitzendem oder herausnehmbarem Zahnersatz belastet. In drei Fällen kam es zu einem partiellen Verlust von transplantiertem Knochen, der jedoch in keinem Fall zu späteren Problemen bei der Implantation an den vorgesehenen Regionen führte. Während des gesamten Beobachtungszeitraums war kein Implantatverlust zu verzeichnen. Drei Implantate zeigten therapierbare periimplantäre Infektionen. Komplikation der Spende- und Empfängerregionen waren gering und hatten keinerlei Auswirkungen auf den klinischen Behandlungserfolg. Somit ist die Kombination der Sinusliftoperation mit der lateralen Augmentation des Kieferkammes für die Behandlung von Patienten mit hochgradig atrophischen Oberkiefern in der Hand von gut ausgebildeten und erfahrenen Chirurgen mit ausreichenden klinischen Möglichkeiten eine sehr sichere Methode, die gut vorhersagbare klinische Erfolge ermöglicht [132].

In einer weiteren Studie zur Therapie juveniler Knochenzysten jeder Lokalisation wurde humane demineralisierte Knochenmatrix (DBM) implantiert

Neun in einem Zeitraum von 2 Jahren mit DBM aufgefüllte Zysten zeigten nach durchschnittlich 8 Monaten eine nahezu osteodense Transparenz ohne weitere wesentliche Änderung (Nachkontrollzeit: 24 Monate). Eine typische Abnahme der Zystentransparenz im Nativröntgenbild konnte bei allen Patienten bereits nach 3–4 Monaten nachgewiesen werden. Ein deutliches Remodeling der Kortikalis war nach einem 1/2 Jahr sichtbar.

Als wesentliche Komplikation kam es bei einer Zyste im Bereich der distalen Tibia nach 5 Monaten zu einer pathologischen Fraktur nach Distorsionstrauma, wahrscheinlich aufgrund unzureichender Füllung der Zyste. Die frakturierte Extremität wurde im Unterschenkel-Cast ruhig gestellt und heilte nach 12 Wochen belastungsstabil aus [48].

In einer weiteren Arbeit mit dem Ziel der Erfolgsbewertung autogener Knochentransplantate bei der Versorgung der traumatisch geschädigten Orbita hinsichtlich Funktion und Ästhetik wurden 102 knöcherne Defekte der Orbita durch autogene Knochentransplantate versorgt: 98-mal durch ein Calvariumsplitgraft, 4-mal durch ein Beckenkammtransplantat. Von den 42 operierten Patienten wurden 34 nachuntersucht. Die Ergebnisse zeigen auch hier, dass sich autogene Knochentransplantate bei der Versorgung der traumatisch geschädigten Orbita bewährt haben. Besonders geeignet sind Calvariumsplitgrafts. Durch primäre knöcherne Defektversorgung können meist gute ästhetische und funktionelle Ergebnisse erzielt werden.

Längere Zeit bestehende funktionelle Defizite sind häufig nicht mehr günstig zu beeinflussen [25]. Ziel einer 2004 veröffentlichten Arbeit war die Analyse der Evidenzlage und die Gewinnung evidenzgestützter Erkenntnisse zu Prognose beeinflussender Faktoren bei der

Sinusbodenelevation und -augmentation (SBEA). Eine MEDLINE-Literaturrecherche unter Auswertung der Literatur von 1990 bis 2002 wurde mittels spezifischer Suche zu den Begriffen "sinus floor elevation and dental implants", "complications" und "success" nach Limitierung (randomisierte oder klinische prospektive Studien, retrospektive Studien, Reviews, englisch oder deutsch) durchgeführt. Von 229 aufgefundenen Publikationen erfüllten 72 die Einschlusskriterien (22 prospektive und 47 retrospektive Studien, 3 Reviews). Die Implantatverlustrate unterschied sich in Bezug auf die verwendeten Augmentationsmaterialien (autologer Knochen [aK], Knochenersatzmaterial [KEM] und aK kombiniert mit KEM) nicht signifikant (8%, 9% bzw. 5%, $p > 0,09$) nach 2-4 Jahren Beobachtungszeit. Die durchschnittliche Einheilungszeit betrug bei einzeitigem Vorgehen 6 Monate (aK) bzw. 8 Monate (KEM), bei zweizeitigem Vorgehen nach 6-monatiger Integrationszeit des Augmentats 6-7 Monate (aK und KEM). Die Implantatverluste unterschieden sich in Bezug auf die einzeitige oder zweizeitige SBEA und Implantation nicht (7-8%). In 3-8% traten postoperative Sinusitiden auf. Als Prädiktoren fuer das Auftreten von Komplikationen wurden das Rauchen, anamnestiche Sinusitiden, obstruktive Veraenderungen der Nase bzw. des Ostium naturale, eine Rhinitis allergica, die Verwendung kurzer Implantate (<13 mm), die Behandlung des zahnlosen Oberkiefers (im Vergleich zum teilbezahnten Oberkiefer), Bruxismus und unkontrollierte Frühbelastungen der Implantate identifiziert. Schlussfolgerung. Die SBEA ist bei kritischer Indikationsstellung bei einer mittleren kumulativen Implantatverweilrate von 90% nach 4 Jahren als wissenschaftlich fundierte und etablierte Methode zur implantatprothetischen Rehabilitation des posterioren atrophierten Oberkiefers anzusehen [115].

Es gibt auch zahlreiche klinische Studien, in denen die osteokonduktiven und osteoinduktiven Eigenschaften von Grafton® durchaus positiv ausgewertet werden konnten:

Bei einem Versuch an 7 Patienten wurde Grafton® bei der Sofortimplantation von 7 Einzelimplantaten durch Augmentation appliziert. Das Ergebnis war eine vollständige Knochenneubildung im augmentierten Bereich [74].

In einer Studie über Wirbelkörperfusion im Lendenwirbelsäulenbereich wurden 61 Patienten mit Grafton® in Kombination mit intraoperativ gewonnenem, autologem Knochen behandelt. Die Vergleichsgruppe mit 62 Patienten wurde ausschließlich mit autologem Knochen therapiert. Die Ergebnisse waren nahezu gleich. Grafton® stellt somit für diese Anwendung ein geeignetes Ersatzmaterial dar [103]. Auch zur Rekonstruktion im Fuß- und Sprunggelenk konnte Grafton®-Gel bereits erfolgreich eingesetzt werden [57].

Weitere Studien bestätigen Einsatzmöglichkeiten und Erfolg von Grafton® [39, 104, 135].

Seit 1999 sind Grafton®-Gel™, -Flex™ und -Putty™ auch in Deutschland als Arzneimittel zugelassen und werden mittlerweile in fast allen europäischen Ländern vertrieben.

Zu den wichtigsten Knochenimplantaten gehört weiterhin autolyserter, Antigen-extrahierter, allogener Knochen. Bei einer Verlustrate von 4% bezogen auf die Fallzahl von 1123 in der Zeit von 1990 bis 2003 und angesichts der durchaus zufriedenstellenden Therapieergebnisse kann man den klinischen Einsatz von AAA-Knochen als erfolgreich ansehen. Ähnlich erfolgreich sind die Therapieergebnisse bei Grafton®. Bei einer Fallzahl von 134 kam es hier in dem Zeitraum von August 2000 bis August 2003 zu nur 4 Transplantatverlusten. Das entspricht 3%. Die Ergebnisse zeigen, dass trotz inzwischen erfolgreich eingesetzter Alternativen zu allogenen Knochenimplantaten humaner AAA-Knochen sowie Grafton® bei einer Vielzahl von Indikationen erfolgreich eingesetzt werden kann.

7. Ausblick

Um Patienten autologe Knochentransplantationen mit den zusätzlichen Risiken und Nachteilen eines zweiten Operationsgebietes zu ersparen, ist es heute bereits gebräuchlich, für kleinere Defekte im parodontalen Bereich und der Sinuselevation, synthetische oder halbsynthetische Materialien zu verwenden. Für größere Defektreparaturen stehen bereits Knochenersatzmaterialien wie der Lyknorpel, Lyoknochen oder der AAA-Knochen zur Verfügung; diese sind jedoch limitiert und es besteht trotz geeigneter Sterilisationsverfahren ein geringes Restrisiko der Übertragung der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung. Besonders wegen der geringen Zahl der Organspender wird in Zukunft der Forschungsschwerpunkt in der Weiterentwicklung synthetischer Knochenersatzmaterialien liegen. Voraussetzungen für einen idealen Knochenersatz sind hierbei der schnelle Umbau in körpereigenen Knochen bei gleichzeitig ausreichender biomechanischer Stabilität. Während der Umbauphase muss sich das Knochenersatzmaterial der dynamischen Neubildung des Knochens anpassen, da die Konstitution des sich neu bildenden Knochens vorwiegend von dessen mechanischer Beanspruchung abhängt [15]. Somit kann der neue Knochen nur dann funktionsgerecht integriert werden, wenn vom Knochenersatz immer mehr Belastung auf den neuen Knochen übertragen wird. Bei der Osteokonduktion ist dies der Fall: der Knochen wird langsam abgebaut und von lebendem Knochen ersetzt. Dieser bekommt zudem genug Zeit, um sich den neu gegebenen Anforderungen anzupassen.

Zukünftig wird man anstreben, mit dem „rasenden“ Ersatz unter Zuhilfenahme der Osteoinduktion die Möglichkeiten der rekonstruktiven Knochenchirurgie zu erweitern.

Die Osteoinduktion lässt sich durch die Reduktion auf den Gebrauch der BMPs mit allen Knochenersatzstoffen kombinieren [144]. Diese müssen sich im Körper schnell und rückstandslos abbauen. Geeignet sind Materialien wie Kollagen oder bioabbaubare Poly(milchglykol)säureprodukte, wobei die geringe mechanische Stabilität durch die Anpassung der Fixationsmittel auf die neuen Materialien ausgeglichen werden muss. Zur optimalen Nutzung der BMPs sind darum resorbierbare Platten notwendig. Sie müssen dem BMP-Träger, dem Alter des Patienten und der Implantationsstelle angepasst sein und die mechanischen Kräfte langsam auf den neu entstehenden Knochen übertragen.

In der Form von Schaumkugeln, in die BMPs eingebaut sind, lässt sich die BMP-Freisetzung steuern und damit die Menge der eingesetzten BMPs minimieren [130]. Zusätzlich sind diese osteokonduktiv wirksam und erfüllen somit im Gegensatz zum Kollagen wichtige Kriterien eines für den Einsatz mit BMPs abgestimmten Knochenersatzmaterials.

In Zukunft könnte es zum Einsatz von embryonalen Stammzellen oder zumindest von pluripotenten mesenchymalen Zellen kommen, die sich in Knochenzellen differenzieren können. Knochenzellen lassen sich aus dem Knochenmark oder aus dem Muskelgewebe gewinnen, auf Zellkultur vermehren und in bioabbaubaren Materialien in Knochendefekten platzieren. Diese Materialien werden bereits in Form von Schäumen, porösen Folien oder Leitschienen entwickelt [46, 54, 72]. Angesichts dieser Entwicklung könnte schon bald ein synthetisches Knochenersatzmaterial den autogenen Knochen als Goldstandard ablösen und somit einen lang ersehnten Wunsch vieler Kiefer- und Gesichtschirurgen in Erfüllung gehen lassen.

Ob und welche zukünftige Bedeutung die modernen Verfahren des Transfers therapeutisch relevanter Gene klinisch einnehmen werden, muss abgewartet werden, da hier im Unterschied zu den anderen Entwicklungen völlig neue Wege mit noch nicht genau einzuschätzenden Risiken und Akzeptanzproblemen besritten werden.

8. Zusammenfassung

Die Implantation von Knochen ist überwiegend bei Knochenverlusten bzw. -defiziten indiziert. Diese Defekte entstehen im menschlichen Körper durch Tumore, Traumata, Entzündungen, Atrophien oder Missbildungen.

Das Ziel dieser Studie war, die Einheilung von AAA-Bone und Grafton® mittels knöcherner Defektfüllung, -augmentation und -reparation und somit die Überlegenheit der osteoinduktiven Wirkung zu bestimmen. Hierfür sind die sogenannten osteoinduktiven Knochenmatrixproteine (BMPs) verantwortlich. Diese wurden von Urist entdeckt. Seine wissenschaftlichen Untersuchungen bildeten die Grundlage zur Herstellung von AAA-Bone [121,122, 124, 125, 126, 127].

Autolyserter, Antigen extrahierter, allogener Knochen wurde in der Zeit von 1990 bis 2003 an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie der Universität Würzburg in 1123 Fällen bei 843 verschiedenen Patienten – davon waren 451 (53,50%) Personen männlich und 392 (46,50 %) weiblich bei einem Durchschnittsalter von 36,68 Jahren - im Kiefer- und Gesichtsbereich implantiert.

Zur Therapie wurde AAA-Bone in 802 Fällen in Chipform und in 471 Fällen in Pulverform verwendet. Insgesamt 11 verschiedene Implantatlager dienten zur Aufnahme des Knochens. Bei den operativen Eingriffen wurde der Zugang in 716 Fällen (63,76%) von intraoral und in 407 Fällen (36,24%) von extraoral gewählt. Die Verlustrate nach intraoralem Eingriff lag mit 3,21% niedriger als nach extraoralem Eingriff (5,41%), die Gesamtverlustrate betrug 4,01%. Seit Anfang August 2000 werden Implantationen mit Grafton® durchgeführt. Grafton® kommt klinisch als demineralisiertes osteoinduktiv wirksames Knochenimplantat (DBM = demineralized bone matrix) zum Einsatz und stellt wie AAA-Bone ein Derivat aus natürlichem Knochen mit endogenen GDF (growth and differentiation factors) dar.

Bis August 2003 wurden 134 Eingriffe bei 122 verschiedenen Patienten durchgeführt. Die Geschlechtsverteilung lag nahezu bei eins zu eins: von den 122 Patienten lag der männliche Anteil bei 62 (50,82%), der weibliche bei 60 (49,18%). Die Patienten waren zum Zeitpunkt des Eingriffs im Durchschnitt 32,05 Jahre alt und somit im Durchschnitt 4,63 Jahre jünger als diejenigen Patienten, welche AAA-Bone Implantate erhielten. Zu berücksichtigen ist hierbei die unterschiedliche Anzahl der Probanden und der deutlich längere Untersuchungszeitraum für AAA-Bone.

Zur Feststellung des Heilungsverlaufs von den mit Grafton® behandelten Patienten wurde im Rahmen einer einmaligen Nachuntersuchung im Oktober 2003 das Datenbanksystem Bone97

(siehe 4.5) umgestaltet und zur Auswertung der Daten verwendet. Grafton® wurde in 6 verschiedenen Implantatlagern verwendet. Die Gesamtkomplikationshäufigkeit lag bei extraoralem Operationszugang mit 5,56% etwas höher als bei intraoralem Eingriff (3,45%), die Gesamtverlustrate lag mit 2,99% niedriger als bei AAA-Bone, wobei die deutlich geringere Zahl der untersuchten Patienten berücksichtigt werden muss.

Die Verlustrate bezogen auf die Gesamtzahl aller Patienten (AAA-Knochen + Grafton®,) betrug 3,90%.

In der Literatur werden eine Vielzahl von Therapiekonzepten mit einer Vielzahl von Ersatzmaterialien zur Versorgung sowohl einfacher als auch komplexer Defekte des Skeletts diskutiert. Aus den vorliegenden Untersuchungen ergibt sich, dass AAA-Knochenimplantate und Grafton® bei richtiger Indikationsstellung und korrekter Behandlung den Anforderungen beim Einsatz am Patienten vollständig gerecht werden und somit trotz fortschreitender Erkenntnisse in der restaurativen Knochenchirurgie immer noch einen bedeutenden Stellenwert besitzen.

9. Literaturverzeichnis

- 1) **Albee, F. H. (1912):**
Discussion of preservation of tissues and its application in surgery, by Alex Carrel.
J. Am. Med. Assn., 59: 527
- 2) **American Association of Tissue Banks (1979):**
Guidelines for the banking of musculoskeletal tissues.
Am Assos Tissue Banks Newslett
- 3) **American Association of Tissue Banks (1991):**
Guidelines for the banking of musculoskeletal tissues.
Am Assos Tissue Banks Newslett
- 4) **Artzi, Z., Weinreb, M., Givol, N., Rohrer, M. D., Nemcovsky, C. E., Prasad HS, Tal H (2004):**
Biomaterial resorption rate and healing site morphology of inorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate in the canine: a 24-month longitudinal histologic study and morphometric analysis.
Int J Oral Maxillofac Implants 19: 357–368
- 5) **Axhausen, W. (1962):**
Die Bedeutung der Individual- und Artspezifität der Gewebe für die freie Knochenüberpflanzung.
Hefte Unfallheilkd 72, Springer Verlag
- 6) **Ayers, R., Simske, S., Nunes, C., Wolford, L. (1998):**
Long-term bone ingrowth and residual microhardness of porous block hydroxyapatite implants in humans.
J Oral Maxillofac Surg 56:1297-1301
- 7) **Baliga, M., Davies, P., Dupoirieux, G. (1998):**
La poudre de coquille d'oeuf dans le complement des cavités cystiques des maxillaires.
Rev Stomatol Chir Maxillofac 99:86—88
- 8) **Barth, A. (1893):**
Über histologische Befunde nach Knochenimplantationen.
Arch Klein Chir 46:409-417
- 9) **Bolander, M.E., Balian, G. (1986):**
The use of demineralized bone matrix in the repair of segmental defects
J Bone Joint Surg (Am) 68(8): 1264-1274
- 10) Brooks, D. B., Heiple, K. G., Herndon, C. H., Powell, A. E. (1963):
Immunological factors in homogenous bone transplantation: the effect of various methods of preparation and irradiation on antigenicity.
J Bone Joint Surg Am 45A: 1617-1627
- 11) **Brown, W., Chow, L. (1986):**
Combinations of sparingly soluble calcium phosphates in slurries and paste as mineralizers and cements
U.S. Patent 4, 612, 053
- 12) **Buncke, H., Furnas, D. W., Gordon, L.(1977):**
Free osteocutaneous flap from a rib to a tibia.
Plast Reconstr Surg 59(6): 799-805
- 13) **Burchardt, H. (1989):**
Biology of cortical bone graft incorporation.
In: Aebi M, Regazzoni P (Hrsg): Bone Transplantation.
Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 23-28

- 14) **Bush, L. F. (1947):**
The use of homogenous bone grafts: a preliminary report on the bone bank
J Bone Joint Surg: 620-628
- 15) **Carter D., Beaupré, G., Giori, N., Helms, L. (1998):**
Mechanobiology of skeletal regeneration. Clin Orthop 355: S41-S55
- 16) **Carter, D., Sloan, P., Brook, I., Hatton, P. (1997):**
Role of exchanged ions in the integration of ionomeric (glass polyalkenoate) bone substitutes.
Biomaterials 18: 459-466
- 17) **Chase, S. W., Herndon, C.H (1955):**
The fate of autogenous and homogenous bone grafts, a historical review.
J Bone Joint Surg 37A: 809-841
- 18) **Constantino, P., Friedman, C., Jones, K. (1992):**
Experimental hydroxyapatite cement cranioplasty.
Plast Reconstr Surg 90: 174-180
- 19) **Cottrell, D., Wolford, L. (1998):**
Long-term evaluation of the use of coralline hydroxyapatite in orthognatic surgery.
J Oral Maxillofac Surg 56: 935-942
- 20) **Courville, C. B. (1959):**
Cranioplasty in prehistoric times
Bull Los Ang Neurol Soc 24: 1-8
- 21) **Craft, P. D., Sargent, L.A. (1989):**
Membranous bone healing and techniques in calvarial bone grafting.
Clin Plast Surg 16:11–9
- 22) **Damien, C. J., Parsons, J. R., Prewett, A. B., Huismans, F., Venazio, M. A., Shors, E. (1992):**
A corallin hydroxyapatit and dernineralized bone matrix for bone grafting
4th World Biomaterials Congress, april 24-28, Berlin
- 23) **De Boer, H. H. (1988):**
The History of bone grafts.
Clin Orthop 226: 292-298
- 24) **De Boer, H. H. (1989):**
Early research on bone transplantation
In: Aebi, M. , Regazzoni, P. (Hrsg.):
Bone transplantation
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 7-19 (1989)
- 25) **Dempf, R., Gockeln, R., Schierle, H. P. (2004):**
Autogene **Knochentransplantate** zur Versorgung der traumatisch geschädigten Orbita
Der Ophtalmologe 98: 178-184
- 26) **Donath, K. (1988):**
Der Einbau von Knochenersatzmaterialien im Kieferknochen - morphologische Befunde.
Dtsch Zahnärztl Z 43:16—21
- 27) **Donovan, M.G., Dickerson, N.C., Hanson, L.J., Gustafson, R.B. (1994):**
Maxillary and mandibular reconstruction using calvarial bone grafts and Branemark implants: a preliminary report. J Oral Maxillofac Surg 52: 588–594

- 28) **Edwards, J. T. et al. (1998):**
Osteoinduction of human demineralized bone
Clin Orthop and Rel Res, 357: 219-228
- 29) **Einhorn, T. A. (1998):**
The cell and molecular biology of fracture healing.
Clin. Orthop. 355S: 7-21
- 30) **Einhorn, T. A., Lane, J. M., Burstein, A. H., Kopman, C. R., Vigorita, V. J. (1984):**
The healing of segmental bone defects induced by demineralized bone matrix.
J Bone Joint Surg 66 (2): 274-279
- 31) **Eisermann, A. R. (1992):**
Implantatmaterialien Schädelbasis - eine aktuelle Literaturübersicht
Inaugural-Dissertation, Würzburg
- 32) **Eitel, F., Schweiberer, L., Saur, K., Dambe, L. T., Klapp, F. (1880):**
Theoretische Grundlagen der Knochen-Transplantation: Osteogenese und Revaskularisation als Leistung des Wirtslagers.
In: Hierholzer G, Zilch H (Hrsg): Transplantatlager und Implantatlager bei versch. Operationsverfahren.
Springer, Berlin Heidelberg New York, S 1-12
- 33) **Ekelund, A., Nilsson, O. (1991):**
Tissue adhesives inhibit experimental new bone formation.
Int Orthop 15: 331-334
- 34) **Ellis, W. (1853):**
Polynesian research during residence of nearly eight years in the society and sandwich islands.
Bohn, London
- 35) **Friedlaender, G. E. (1983):**
Guidelines for banking osteochondral allografts.
In: Friedlaender, G.E., Mankin, H., Sell, K.W. (Hrsg): Osteochondral allografts. Little, Brown & Co, Boston, pp 177—180
- 36) **Friedlaender, G. E., Strong, D. M., Sell, K. W.(1976):**
Studies on the antigenicity of bone: freeze-dried and deep-frozen bone allografts in rabbits.
J Bone Joint Surg 58-A: 854-858
- 37) **Garrel, T. v., Gotzen, L. (1998):**
Allogene Knochen-Transplantation und Knochenbanking,
Der Unfallchirurg 9-98, S. 713-727
- 38) **Gazdag, A. R. , Lane, J. M., Glaser, D., Forster, R. A. (1995):**
Alternatives to autogenous bone graft: efficacy and indications
J Am Acad Orthop Surg, 3(1): 1-8
- 39) **Geesink, R. G. T., Hoefnagels, N. H. M., Bulstra, S. K. (1999):**
Osteogenic activity of OP-1 bone morphogenetic protein (BMP-7) in a human fibular defect
J Bone Joint Surg, 81-B(4): 710-718
- 40) **Grohe, B. (1899):**
Die Vita propria der Zellen des Periostes
Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. klin. Med.,155: 428-464
- 41) **Gross, T. P., Cox, Q. G., Jinnah, R. H. (1993):**
History and current application of bone transplantation
Orthopedics 16 (8): 895-900

- 42) **Günther, K., Scharf, H. P., Pesch, H. J., Puhl, W. (1998):**
Einwachsverhalten von Knochenersatzstoffen. Orthopäde 27: 105-117
- 43) **Habal, M. B. (1992):**
Craniofacial surgery.
In: Habal, M.B., Reddi, A. H. (Hrsg): Bone graft and bone substitutes
Saunders, Philadelphia, pp 93—98
- 44) **Habal, M. B. (1992):**
Different forms of bone graft
In: Habal, M. B., Reddi, A. H. (Hrsg.): Bone grafts and bone substitutes,
1.Auflage.
W.B. Saunders Company 6-8
- 45) **Ham, A. W., Harris, W. R. (1971):**
Repair and Transplantation of bone.
In: Bourne G. H. (ed): The biochemistry and physiology of bone, vol III.
Academic Press, New York, pp 337-399
- 46) **Haraka, N. K. (1984):**
Demineralized bone-matrix-induced osteogenesis.
Clin Orthop 188: 239-251
- 47) **Hardesty, R. A., Marsh, J.L. (1990):**
Craniofacial onlay bone grafting: a prospective evaluation of graft
morphology, orientation, and embryonic orig. Plast Reconstr Surg 85: 5–14
- 48) **Haß, H. J., Krause, H., Kroker, S., Wagemann, W (2006):**
Implantation humaner demineralisierter Knochenmatrix (DBM) zur
Behandlung juveniler Knochenzysten
Operative Orthopädie und Traumatologie; Vol 18: 19-33
- 49) **Hollinger, J., Brekke, J., Gruskin, E., Lee, D. (1996):**
Role of bone substitutes
Clin Orthop 324: 55-65
- 50) **Hollister, S., Levy, R., Chu, T., Halloran, J., Feinberg, S. (2000):**
An image based approach for designing and manufacturing craniofacial
scaffolds.
Int J Oral Maxillofac Surg 29: 67-71
- 51) **Horch H. H., Sader, R., Kolk, A. (2004):**
Synthetische, phasenreine Beta-Trikalziumphosphat-Keramik (Cerasorb) zur
Knochenregeneration bei der rekonstruktiven Chirurgie der Kiefer – Eine
klinische Langzeitstudie mit Literaturübersicht.
Dtsch Zahnärztl Z 12: 680–686
- 52) **Horch, H., Steegmann, B. (1985):**
Experience with resorbable TCP-ceramic granules for the filling of large
bone defects after
cystectomy in the jaw. Dtsch Zahnärztl Z 40: 672–677
- 53) **Inclan, A. (1942):**
The use of preserved bone graft in orthopedic surgery.
J Bone Joint Surg 24 A: 81-96
- 54) **Ishaug, S., Crane, G., Miller, M., Yasko, A., Yaszemski, M., Mikos, A. (1997):**
Bone formation by three-dimensional stromal osteoblast culture in
biodegradable polymer scaffolds.
J Biomed Mater Res 36: 17-28

- 55) **Jäger, M., Fischer, J., Schultheis, A., Lensing-Hohn, S., Krauspe, R. (2006):**
Extensive H(+) release by bone substitutes affects biocompatibility in vitro testing. J Biomed Mater Res A 76: 310–322
- 56) **Junqueira, L.C., Carneiro, J. (1991):**
Histologie.
Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 190-217
- 57) **Kado, K. E., Gambetta, L. A., Perlman, M. D. (1996):**
Uses of grafton® for reconstructive foot and ankle surgery
J Foot Ankle Surg, 35 (1): 59-66
- 58) **Knaepler, H., v. Garrel, T., Gürtler, L. (1994):**
Die allogene Knochentransplantation- eine aktuelle Standortbestimmung
Deutsches Ärzteblatt, 91, Heft 15, B 798-802, S.30-36
- 59) **Köhler, A., Zimmer, E. A. (1982):**
Grenzen des Normalen und Anfänge des Pathologischen im Röntgenbilde des Skeletts, 12. Auflage
Thieme, Stuttgart
- 60) **Kreuz, F. P., Hyatt, G. W., Turner, T. C., Bassett, A. L. (1951):**
The preservation and clinical use of freeze-dried bone.
J Bone Joint Surg
Am 33A: 863-872
- 61) **Kübler, N. R. (1997):**
Osteoinduktion und – reparation
Mund-, Kiefer-, Gesichtschir 1: 2-25
- 62) **Kübler, N. R., Würzler, K. K. (2002):**
Bone Morphogenetic Proteins
Implantologie 2002, 10/2: 177-192
- 63) **Kübler, N., Michel, C., Zöller, J., Bill, J., Mühling, J., Reuther, J. (1995):**
Repair of human skull defects using osteoinductive bone alloimplants.
J Craniomaxillofac Surg 23: 337-346
- 64) **Kübler, N., Ordnung, R., Reuther, J., Renk, A. (1994):**
Ein neues Operationsverfahren zur Augmentation zirkumskripter Alveolarkammdefekte.
Dtsch Zahnärztl Z 49: 62-64
- 65) **Kübler, N., Pistner, H., Meier, J., Reuther, J. (1994):**
Osteoinduktive Knochenimplantate - experimentelle Grundlagen und klinischer Einsatz
In: Rahmazzadeh, R., Scheller, E.E. (Hrsg.):
Alloplastische Verfahren und mikrochirurgische Maßnahmen
Einhorn, Reinbek, 43-47
- 66) **Kübler, N., Reuther, J., Kirchner, T., Pistner, H. (1993):**
The use of AAA-bone in oral and maxillofacial surgery.
J Oral Maxillofac Surg 51 (Suppl 3): 115

- 67) **Kübler, N., Reuther, J., Kirchner, T., Priessnitz, B., Michel, C., Eckstein, T., Ordnung, R., Zerdoner, D., Meier, J. (1994):**
Osteoinduktive, morphologische und biomechanische Eigenschaften sowie die klinische Anwendung von autolysiertem, Antigen extrahiertem, allogenen Knochen (AAA-Bone).
In: Schwenger, N. (Hrsg.):
Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie, Band XXXIX.
Thieme, Stuttgart-New York, 28-31
- 68) **Kübler, N., Reuther, J., Mühlhng, J., Steveling, H., Sebald, W., Urist, M. R. (1992):**
Die klinische Anwendung von autolysiertem, Antigen-extrahiertem, allogenen Knochen in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.
Osteologie 1 (Suppl 1): 44
- 69) **Kübler, N., Urist, M. R. (1992):**
Knochen- und Knorpelneubildung durch Bone Morphogenetic Protein (BMP/NCP) aus humanem Osteosarkomgewebe in vivo und in vitro.
Osteologie 1 (Suppl 1): 45
- 70) **Kübler, N., Urist, M. R., Reuther, J. (1991):**
Osteoinduktion und Knorpelbildung in vivo und in vitro durch Bone Morphogenetic Protein.
In: Schwenger, N. (Hrsg.):
Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie, Band XXXVI.
Thieme, Stuttgart-New York, 230-232
- 71) **Kummer, B. (1965):**
Grundlagen der Biomechanik des menschlichen Stütz- und Bewegungsapparates. Biomech. Orthop. Traum. SICOT-Kongreß 1963, Bd. II. Wiener medizinische Akademie,
Wien, (S. D-65-88)
- 72) **Lemperle, S., Calhoun, C., Curran, R., Holmes, R. (1998):**
Bony healing of large cranial and mandibular defects protected from soft-tissue interposition: a comparative study of spontaneous bone regeneration, osteoconduction, and cancellous autografting in dogs.
Plast Reconstr Surg 101: 660-672
- 73) **Lentrodts, J., Höltsje, W. J. (1976):**
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Revaskularisierung autologer Knochentransplantate.
In: Schuchardt K, Scheuenemann H (Hrsg): Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie, Bd. XX.
Thieme, Stuttgart New York, S 17-21
- 74) **Levine, S. S., Prewett, A. B., Cook, S. D. (1992):**
The use of a new form of allograft bone in implantation or osseointegrated dental implants - a preliminary report
J Oral Implantol, 18(4): 366-71
- 75) **Lin, K. Y., Bartlett, S. P., Yaremchuk, M. J., Fallon, M., Grossman, R.F., Whitaker, L. A. (1990):**
The effect of rigid fixation on the survival of onlay bone grafts: an experimental study. Plast Reconstr Surg 86: 449-456
- 76) **Linhart, W., Meenen, N. M., Rueger, M. (2000):**
Knochenersatzmaterialien
Op-Journal 2000, 16: 294-298

- 77) **Macewen, W. (1881):**
Observations concerning transplantation of Bone
Proc R Soc Lond 32: 232
- 78) **Mankin, H. J., Friedländer, G. E. (1983):**
Perspectives on bone allograft biology.
In: Friedländer, G. E., Mankin, H. J., Sell, K. W. (eds): Osteochondral
allografts. Little, Brown & Co, Boston, pp 3-8
- 79) **Marks, S. C., Hermey, D. C. (1996):**
The structure and development of bone.
In: Bilezikian, J. P., Raisz, L. G., Rodan, G. A. (eds): Principles of bone
biology
Academic Press, San Diego, pp3-14
- 80) **Maurer, P., Schubert, J. (2004):**
Intraorale Knochenspendeareale in der zahnärztlichen Chirurgie.
Quintessenz 12:1-7
- 81) **Muthukumar, N., Reddi, A. H. (1985):**
Bone matrix-induced local bone induction.
Clin Orthop 200: 159-164
- 82) **Nilsson, O., Urist, M. (1991):**
Immune inhibition of repair of canine skull trephine defects implanted with
partially purified bovine bone morphogenetic protein.
Int Orthop 15: 257-263
- 83) **Noverraz, J., Rittersma (1989):**
Erfahrungen mit Chondroplast in der ästhetischen Gesichtschirurgie
Fortschr. der Kiefer-Gesichtschirurgie 34: 100
- 84) **O'Sullivan, J. P. (1993):**
Bone banking: from Tamworth base hospital to Royal Newcastle hospital.
Aust N Z J Surg 63: 124-126
- 85) **Ogose, A., Hotta, T., Kawashima, H., Kondo, N., Gu, W., Kamura, T.,
Endo, N. (2005):**
Comparison of hydroxyapatite and beta tricalcium phosphate as bone
substitutes after excision of bone tumors. J
Biomed Mater Res B Appl Biomater 72:94-101
- 86) **Ohmori, K., Sekijuchi, J., Ohmori, S. (1979):**
Total rhinoplasty with a free osteocutaneous flap.
Plast Reconstr Surg 63(3): 387-394
- 87) **Parfitt, A. M. (1990):**
The physiologic and clinical significance of bone histomorphometric data.
In: Recker RR (ed): Bone histomorphometry:
Techniques and interpretation. CRC Press, Boca Raton, pp 143-223
- 88) **Phillips, J. H., Rahn, B. A. (1988):**
Fixation effects on membranous and endochondral onlay bone-graft
resorption.
Plast Reconstr Surg 82: 872-877
- 89) **Rauber/Kopsch (1987):**
Anatomie des Menschen, Band I
Skelettsystem, 51-127
Georg-Thieme Verlag Stuttgart, New York

- 90) **Rauber/Kopsch (1987):**
Anatomie des Menschen, Band I
Skelettsystem, 70-72
Georg-Thieme Verlag Stuttgart, New York
- 91) **Refior, H. J., Hackenbroch, M., Wirth, C. J. (1998):**
Kochenersatzstoffe
Der Orthopäde 27; 71
- 92) **Reich, R. H, Appel, T.,Martini, M., Lückerath, W. (2005):**
Improvement of implants in sinus grafts by the use of alloplastic bone replacement materials.
Int J Artificial Org 28: 335
- 93) **Rentschler, J. E. P. (2002):**
Knochenersatzmaterialien: Eine Produkt- und Literaturübersicht
Inaugural-Dissertation, Würzburg. 185ff, 196
- 94) **Reuther, J. (1979):**
Druckplattenosteosynthese und freie Knochentransplantation zur Unterkieferrekonstruktion.
Quintessenz, Berlin
- 95) **Roesgen, M. (1991):**
Knöcherne Regeneration und Calciumphosphatkeramiken.
In: Weller, S., Hierholzer, G. (Hrsg): Traumatologie aktuell, Bd 4.
Thieme, Stuttgart New York
- 96) **Rogers, S. L. (1985):**
Primitive surgery: skills before science.
Thomas, Springfield
- 97) **Rueger, J. M. (1992):**
Knochenersatzmittel.
Hefte Unfallheilkd 213, Springer Verlag
- 98) **Rueger, J. M. (1998):**
Knochenersatzmittel, Heutiger Stand und Ausblick
Der Orthopäde 27; 72-79
- 99) **Sailer, H. F.(1976):**
Transplantation of lyophilized cartilage in maxillofacial surgery-
experimental foundations and clinical success.
Karger, Basel New York
- 100) **Sailer, H. F., Weber, F. E. (2000):**
Knochenersatzmaterialien
Mund Kiefer GesichtsChir, S. 384-391
- 101) **Sailer, H.F. (1976):**
Experiences with the use of lyophilized bank cartilage for facial contour correction.
J Craniomaxillofac Surg 4: 149-157
- 102) **Sanan, A., Haines, S. (1997):**
Repairing holes in the head: a history of cranioplasty.
Neurosurgery 40: 588-603
- 103) **Sassard, W. R., Eidman, D. K., Gray, P. M. (1994):**
Analysis of spine fusion utilizing demineralized bone matrix
Western Orthopaedic Association Annual Meeting,
Aug. 13-17, Long Beach, California, USA

- 104) **Sassard, W. R., Eidman, O. K., Gray, P. M., Block, J. E. et al. (2000):**
Augmenting local bone with grafton® demineralized bone matrix for posterolateral lumbar spine fusion: avoiding second site autologous bone harvest
Orthopedics, 23(10): 1059-1064
- 105) **Schenk, R., Willenegger, H. (1963):**
Zum histolog. Bild der sog. Primärheilung der Knochenkompakta nach experimentellen Osteotomien am Hund.
Experientia 19: 593-595
- 106) **Schenk, R., Willenegger, H. (1977):**
Zur Histologie der primären Knochenheilung.
Unfallheilkunde 80: 155-160
- 107) **Schlegel, A., Fichtner, G. Schultze, M., Wiltfang, J. (2003):**
Experimentelle Studie zur Sinusbodenelevation im Tiermodell:
BZB (Oktober) BLZK & KZVB Nr. 3
- 108) **Schmidt, H., Völkel, S. (1989):**
Zur Charakterisierung der immunologischen Abwehr bei xenogener Transplantation von Knochen und Knorpel
Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschirurgie 34: 129
- 109) **Schwarz, E., O'Keefe, R. (2000):**
Breakthrough in bone: the molecular mechanism of osteoclast/osteoblast coupling revealed.
Curr Opin Orthop 11: 329-335
- 110) **Skoglund, A., Hising, P., Young, C. (1997):**
A clinical and histologic examination in humans of the osseous response to implanted natural bone mineral.
Int J Oral Maxillofac Implants 12: 194-199
- 111) **Smith, A. D. (1937):**
Use of homologous bone grafts in cases of Osteogenesis imperfecta.
Arch. Surg., 34: 687-694
- 112) **Soldner, E., Herr, G. (2001):**
Knochen, Knochentransplantate und Knochenersatzmaterialien, Grundlagen, aktueller Stand und neue Entwicklungen
Trauma und Berufskrankh 2001-4, 256-269, Springer-Verlag 2001
- 113) **Soost, F., Reißhauer, B., Herrmann, A., Neumann, H. J. (1998):**
Natürliches korallines Kalziumcarbonat als alternativer Ersatz bei knöchernen Defekten des Schädels.
Mund Kiefer Gesichtschir 2: 96-100
- 114) **Soutar, D. S., Widdowson, W. P. (1986):**
Immediate reconstruction of the mandible using a vascularized segment of the radius
Head Neck Surg 8(4): 232-246
- 115) **Strietzel F. P. (2004):**
Sinusbodenelevation und -augmentation - Evidenzgestützte Aussagen zu Prognose und Risikofaktoren
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie 2: 93-105
- 116) **Taylor, G. I., Miller, G. D. H., Ham, F. J. (1975):**
The free vascularized bone graft: clinical extension of microvascular techniques.
Plast Rec Surg 55(5): 533-544

- 117) **Taylor, G. I., Townsend, P., Corlett, R. J. (1979):**
The superiority of the deep circumflex iliac vessels as the supply for free groin flaps: experimental work.
Plast Rec Surg 64(5): 595-604
- 118) **Taylor, G. I., Watson, N. (1978):**
One-stage repair of compound leg defects with free, vascularized flaps of groin skin and iliac bone.
Plast Rec Surg 61(4): 494-506
- 119) **Tittel, K. (1985):**
Beschreibende und funktionelle Anatomie des Menschen.
Fischer, Stuttgart, New York
- 120) **Uchida, Y., Goto, M., Katsuki, T., Soejima, Y. (1998):**
Measurement of maxillary sinus volume using computerized tomographic images.
Int J Oral Maxillofac Implants 13: 811-818
- 121) **Urist, M. R. (1965):**
Bone: formation by autoinduction.
Science 150 (3698): 893-899
- 122) **Urist, M. R. (1980):**
Bone transplants and implants.
In: Urist, M. R. (Hrsg.):
Fundamental and clinical bone physiology.
Lippincott, Philadelphia, 331-368
- 123) **Urist, M. R. (1989):**
Introduction to update on osteochondral allograft surgery.
In: Aebi, M., Regazzoni, P. (eds): Bone transplantation.
Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 1-6
- 124) **Urist, M. R., Dowell, T. A. (1968):**
Inductive substratum for osteogenesis in pellets of particulate bone matrix.
Clin Orthop 61: 61-78
- 125) **Urist, M. R., Dowell, T. A., Hay, P. H., Strates, B. S. (1968):**
Inductive substrates for bone formation.
Clin Orthop 59: 59-96
- 126) **Urist, M. R., Iwata, H. (1973):**
Preservation and biodegradation of the morphogenetic property of bone matrix.
J Theor Biol 38: 155-167
- 127) **Urist, M. R., Iwata, H., Cecotti, P. L., Dorfman, L., Boyd, S. D., McDowell, R. M., Chien, C. (1973):**
Bone morphogenesis in implants of insoluble bone gelatin.
Proc Nat Acad Sci USA 70 (12): 3511-3515
- 128) **Warnke, P. H., Springer, I. N., Russo, P. A., Wiltfang, J., Essig, H., Kosmahl, M., Sherry, E., Acil, Y. (2005):**
Innate immunity in human bone.
Bone. 2005 Oct 28 [Epub]
- 129) **Warnke, P. H., Springer, I. N., Wiltfang, J., Acil, Y., Eufinger, H., Wehmoller, M., Russo, P. A., Bolte, H., Sherry, E., Behrens, E., Terheyden, H. (2004):**
Growth and transplantation of a custom vascularised bone graft in a man.
Lancet 364: 766-770

- 130) **Weber, F. E, Grätz, K. W., Sailer, H. F. (1998):**
Production of recombinant human bone morphogenetic protein-4 in protein-free medium and its application via biodegradable poly(lactide-co-glycolide) microspheres.
J Craniomaxillofac Surg 26: 207-208
- 131) **Weiland, A. J. (1989):**
Fate of vascularized bone grafts.
In: Aebi M, Regazzoni P (Hrsg): Bone Transplantation.
Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 29-50
- 132) **Weingart, D., Bublitz, R., Petrin, G., Kälber, G., Ingimarsson, S. (2005):**
Kombination der Sinusliftoperation mit der lateralen Kieferkammaugmentation
Mund Kiefer Gesichtschir 9: 317-323
- 133) **Wenz, B., Ackermann, K. L. (2003):**
Ist die Sinusbodenaugmentation mit Knochenersatzmaterial erfolgreich durchführbar?
Dent Implantol 7: 376–385
- 134) **Westbroek, P., Marin, F. (1998):**
A marriage of bone and nacre.
Nature 392: 861-862
- 135) **Whiteside, L. A. (1993):**
Cementless revision total knee arthroplasty
Clin Orthop, 286: 160-167
- 136) **Wilkes, G. H., Kernahan, D. A., Christenson, M. (1985):**
The long-term survival of onlay bone grafts – a comparative study in mature and immature animals.
Ann Plast Surg 15: 374–378
- 137) **Wilson, P. D. (1947):**
Experiences with the bone bank.
Ann Surg 26: 932
- 138) **Wiltfang, J., Schulze-Mosgau, S., Nkenke, E., Thorwarth, M., Neukam, F. W., Schlegel, K. A. (2005):**
Onlay augmentation versus sinuslift procedure in the treatment of the severely resorbed maxilla: a 5-year comparative longitudinal study.
Int J Oral Maxillofac Surg 34: 885–889
- 139) **Wintermantel, E., Suk-Woo, H. (1996):**
Biokompatible Werkstoffe und ihre Bauweisen: Implantate für Medizin und Umwelt.
Springer, Berlin Heidelberg New York
- 140) **Wippermann, B. W., Schrott, H. E., Steg, S., Tscherne, H. (1997):**
Komplikationen der Spongiosaentnahme am Beckenkamm. Eine retrospektive Analyse von 1191 Fällen.
Chirurg, 68: 1286-1291
- 141) **Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (1996):**
Richtlinien zum Führen einer Knochenbank.
Dtsch Arztebl 93:49-53
- 142) **Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (1990):**
Richtlinien zum Führen einer Knochenbank.
Dtsch. Ärztebl. 87: 59-61

- 143) **Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (2000/2001):**
Richtlinien zum Führen einer Knochenbank.
Dtsch. Ärztebl. 98, Seite A-1011 / B-841 / C-786
- 144) **Wozney, J. M., Rosen, V., Celeste, A. J., Mitsock, L. M., Whitters, M. J.,
Kriz, R. W., Hewick, R. M., Wang, E. A. (1988):**
Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities.
Science 242: 1528-1534
- 145) **Yang, B., Zhao, M., Xiong, B. (1999):**
Histological study and stereologic analysis of membranous versus
endochondral onlay bone grafts.
Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi 15: 280–282
- 146) **Zins, J. E., Whitaker, L. A. (1983):**
Membranous versus endochondral bone: implications for craniofacial
reconstruction.
Plast Reconstr Surg 72: 778–785

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name Attila Rethelyi

Adresse Hoppenbichlerstr. 15
83022 Rosenheim
Tel: 08031/2479549, Praxis: 08031/5123
Mobil: 0178/4222345
attila.rethelyi@gmx.de

Familienstand Ledig

Geburtstag/-ort 15.09.1975 in Budapest

Schulbildung

1981-1986 Grundschule Bad Bocklet

1986-1995 Gymnasium Bad Kissingen, Abschluss Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

1995-1996 13-monatiger Zivildienst mit Ausbildung zum Rettungshelfer beim BRK Abteilung Rettungsdienst Bad Kissingen

Hochschulbildung

1996-2003 Studium der Zahnmedizin an der Bayerischen Julius-Maximilian-Universität Würzburg, Zahnärztliche Prüfung

Promotion

Seit 09/2000 bei Univ.-Prof. Dr. Dr. N. Kübler, Direktor der Klinik für Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
Thema: Ergebnisse nach Implantation von autolysiertem, Antigen-extrahiertem, allogenen Knochen (AAA-Bone) von 1990-2003 und Grafton® von 2000 bis 2003

Berufliche Tätigkeit

08/2003 bis 12/2003 Vorbereitungsassistent in freier Zahnarztpraxis in Saal/Saale

01/2004 bis 12/2006 Vorbereitungsassistent in freier Zahnarztpraxis in Haag/Obb.

01/2007 bis 07/2008 Angestellter Zahnarzt in freier Zahnarztpraxis mit Schwerpunkt Oralchirurgie/ Implantologie in Rosenheim

08/2008 bis 09/2008 Selbständig tätig als Zahnärztliche Vertretung in freier Zahnarztpraxis in Großkarolinenfeld

Seit 10/2008 Selbständiger Zahnarzt in eigener Praxis in Großkarolinenfeld

Berufliche Weiterbildung

Seit 01/2004 Teilnahme an verschiedenen zahnmedizinischen, fachbezogenen und betriebswirtschaftlichen Fortbildungsseminaren

Seit 10/2007 Fortbildung Curriculum Ästhetische Zahnheilkunde bei der DGÄZ mit Fortbildungsziel Spezialist für Ästhetische Zahnheilkunde 03/2009

Rosenheim, Dezember 2008