

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Klinische Navigation und Robotik - Berliner Zentrum für rekonstruktive
und plastisch-ästhetische Gesichtschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Erfolgsbewertung der klinischen Anwendung von
 β -Trikalziumphosphat zur alloplastischen Rekonstruktion
knöcherner Defekte im Kiefer- und Gesichtsbereich

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Richard Waluga

aus Krefeld

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Dr. med. dent. M. Klein
2. Prof. Dr. med. Dr. med. dent. A. Hemprich
3. Priv.-Doz. Dr. med. H.-J. Bail

Datum der Promotion: 27.03.2009

Meiner lieben Familie

I. Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	<i>Knochendefekte im Kiefer- und Gesichtsbereich</i>	1
1.2	<i>Knochendefektheilung</i>	2
1.2.1	Sekundäre Knochendefektheilung	2
1.2.2	Knochenheilung durch Knochenersatzmaterialien	3
1.3	<i>Augmentative Verfahren</i>	3
1.3.1	Anforderungen an das Empfängerlager	3
1.3.2	Transplantationsterminologie	4
1.3.3	Biologische Wirkungsweise	5
1.4	<i>Autogener Knochen</i>	6
1.4.1	Avaskulärer autogener Knochen	6
1.4.2	Vaskulärer autologer Knochen	7
1.5	<i>Knochenersatzmaterialien</i>	8
1.5.1	Allogene und xenogene Transplantate	8
1.5.2	Alloplastische Materialien	9
1.5.2.1	Anforderungen	9
1.5.2.2	Hydroxylapatit und β -Trikalziumphosphat	10
1.5.3	Osteoinduktive Faktoren	10
1.6	<i>Aufgabenstellung</i>	12
2	Patientengut und Methodik	14
2.1	<i>Patientengut</i>	14
2.1.1	Patientenauswahl	14
2.1.2	Kontraindikationen	14
2.1.3	Patientendaten	15
2.2	<i>Knochenersatzmaterial</i>	16
2.3	<i>Chirurgisches Vorgehen</i>	17
2.3.1	Allgemeine Art der Anwendung	17
2.3.2	Versorgung der traumatischen Unterkieferdefekte	19

	II
2.4	<i>Nachsorgeuntersuchungen</i>20
2.4.1	Klinische Untersuchungen20
2.4.2	Radiologische Untersuchungen22
2.5	<i>Histologische Untersuchungen</i>22
2.6	<i>Statistische Methoden</i>23
3	Ergebnisse 24
3.1	<i>Patientengut</i>24
3.1.1	Demographische Daten24
3.1.2	Indikationen.....24
3.2	<i>Defektgrößen</i>26
3.3	<i>Besondere Betrachtung der Patienten mit traumatischen Unterkieferdefekten ...</i>27
3.4	<i>Klinischer Verlauf</i>28
3.4.1	Frühe postoperative Wundheilung28
3.4.2	Späte postoperative Wundheilung30
3.4.3	Statistische Auswertung des klinischen Verlaufs31
3.4.4	Klinische Beurteilung der Implantatregion.....34
3.5	<i>Auswertung der radiologischen Untersuchungen</i>35
3.6	<i>Histologische Auswertung</i>37
3.7	<i>Bewertung der prothetischen Versorgung bei komplexer Rehabilitation</i>40
4	Diskussion 42
4.1	<i>Bewertung des klinischen Verlaufs</i>43
4.2	<i>Bewertung der radiologischen Untersuchungen</i>44
4.3	<i>Bewertung der histologischen Untersuchungen</i>46
4.4	<i>Betrachtung der einzelnen Diagnosegruppen</i>47
4.5	<i>Weitere Therapiekonzepte</i>49
4.6	<i>Ausblick</i>51

4.7	<i>Schlussfolgerung</i>	53
5	Zusammenfassung	55
6	Literatur	57
7	Danksagung	63
8	Lebenslauf	64
9	Erklärung	65

II. Abkürzungsverzeichnis

AB-Therapie	Antibiotika-Therapie
β -TCP	β -Trikalziumphosphat
BMP	Bone Morphogenic Protein
CI	Confidence Interval
CT	Computertomographie
HA	Hydroxylapatit
M	männlich
ME	Metallentfernung
n	Anzahl
N. alveolaris inf.	Nervus alveolaris inferior
OPG	Orthopantomogramm
p.-a. Übersichtsaufnahme	posterior-anteriore Übersichtsaufnahme
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PECA	Plattenepithelkarzinom
TGF- β	Transformic Growth Factor- β
UK	Unterkiefer
W	weiblich

1 Einleitung

1.1 Knochendefekte im Kiefer- und Gesichtsbereich

Die häufigsten Ursachen für Knochendefekte im Kiefer- und Gesichtsbereich sind atrophische Veränderungen, Traumata, Entzündungen, Zysten, Tumoren sowie kongenitale Anomalien. Sie können sowohl funktionelle als auch ästhetische Defizite hervorrufen.

So ist beispielsweise der Unterkiefer direkt beteiligt an wichtigen Funktionen wie dem Kauen, Schlucken oder Sprechen. Tritt ein Kontinuitätsverlust des Unterkiefers als Folge von Trauma oder ablativer Tumor Chirurgie ein, kann es zu einer Verlegung der Atemwege, einer erschwerten Nahrungsaufnahme, einer Beeinträchtigung der Sprache und einer ästhetischen Entstellung kommen (Reuther und Kübler, 1999). Aufgrund der nahezu ausgeschlossenen Spontanregeneration des Kontinuitätsverlustes sollte daher stets eine Defektrekonstruktion angestrebt werden. Hingegen besteht das Ziel der Rekonstruktion im Alveolarkambereich in der Regel in der Wiederherstellung einer Prothesentauglichkeit des Kiefers zur Aufnahme mukosal- oder implantatgetragenen Zahnersatzes. Während im Kieferbereich eher die Wiederherstellung mastikatorischer und phonetischer Funktionen im Vordergrund steht, kann im Bereich des Gesichtsschädels die ästhetische Rehabilitation die ausschlaggebende Indikation für eine Rekonstruktion sein.

Beim therapeutischen Vorgehen werden die Erfolgsaussichten dabei durch drei Schlüsselparameter charakterisiert: die mechanische Stabilität, die Defektgröße sowie die Qualität der anliegenden Hart- und Weichgewebe (Würzler *et al.*, 2004). Folgende Therapieansätze sind hierbei zu nennen:

- Augmentative Verfahren
 - Knochentransplantate
 - Knochenersatzmaterialien
- Distraktionsosteogenese
- gesteuerte Geweberegeneration

1.2 Knochendefektheilung

1.2.1 Sekundäre Knochendefektheilung

Mit dem Ziel, knöcherne Verletzungen in kurzer Zeit auszugleichen und damit die mechanische Funktion wiederherzustellen, erfolgt die Knochenheilung nach dem Prinzip der sekundären Knochendefektheilung (Schenk, 1991). Bei menschlichen Knochendefekten ist nur bis zu einer Größe von 1 mm eine primäre Spalthheilung zu beobachten. Die Defektheilung läuft nach einem festen Muster ab, das durch nebeneinander ablaufende Knochenabbau- und Knochenanbauvorgänge gekennzeichnet ist. Bei Defektsetzung tritt Blut aus verletzten Kapillaren aus und bildet in der Wunde ein Blutkoagulum. Auf Grund eines niedrigen pH-Wertes von 4 bis 6 und der vorherrschenden Hypoxie im Defektbereich kommt es im Rahmen der exudativen Phase zu einer Einwanderung von polymorphkernigen Leukozyten, Lymphozyten und Makrophagen, die über die Expression von Zytokinen inflammatorische und proliferative Prozesse initiieren. In das Blutkoagulum wächst aus den eröffneten Markräumen und vom Periost her Granulationsgewebe ein, und es bildet sich ein bindegewebiger Kallus aus (Schenk, 1991). Induzierbare Osteoprogenitorzellen und mesenchymale Stammzellen differenzieren u.a. unter dem Einfluss von Morphogenen wie BMP zu Osteoblasten. Determinierte Osteoprogenitorzellen aus dem Periost und dem Knochenmark reifen unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren wie TGF- β ebenfalls zu Osteoblasten (Bostrom *et al.*, 1995). Mit dem Erscheinen der Osteoblasten beginnt die Osteogenese. Sie lagern auf der Knochenoberfläche Osteoid ab, welches anschließend mineralisiert wird. Die Defektrestitution erfolgt in Form eines gefäßreichen Geflechtknochens, dem eigentlichen Kallus. Das noch unreife Knochengestüst wird durch konzentrische Einlagerung von parallelfaserigen und lamellären Knochen verstärkt. Der Knochenumbau zu Lamellenknochen beginnt nach ca. vier Monaten durch Umbau im Sinne einer osteoklastischen Resorption und osteoblastischen Knochenapposition als so genanntes Remodeling. Am Ende dieser Prozesse steht die anatomische und funktionelle Wiederherstellung von Kortikalis, Spongiosa und Knochenmark.

1.2.2 Knochenheilung durch Knochenersatzmaterialien

Wird ein Knochenersatzmaterial in einen Knochendefekt eingebracht, so ist die lokale Gewebereaktion u. a. abhängig von seinen Materialeigenschaften, dem Implantationsort, der Größe des aufzufüllenden Defektes, der mechanischen Belastung und der Qualität der anliegenden Hart- und Weichgewebe. Osteokonduktive Knochenersatzmaterialien dienen dabei als Leitstruktur für die nach dem Muster der sekundären Defektheilung entstehenden Knochenregenerate. Die Substitution des Ersatzstoffes erfolgt dabei nach dem gleichen Prinzip wie der physiologische Knochenumbau (Schenk, 1991). Histologisch ist er an die Tätigkeit so genannter Umbaueinheiten gebunden, in denen eine osteoklastische Resorption und die Knochenneubildung durch Osteoblasten zeitlich und räumlich gekoppelt ablaufen. Dieses Prinzip wird auch als „schleichender Ersatz“ des Knochenersatzmaterials durch körpereigenen Knochen bezeichnet („creeping substitution“) (LeGeros, 2002). Das erklärt die Wichtigkeit der Resorbierbarkeit der Materialien. Sie muss durch Osteoklasten vollziehbar sein und sollte im zeitlichen Ablauf möglichst der Knochenapposition entsprechen. Eine zu leichte Resorbierbarkeit gefährdet in der Umbauphase die Integrität des Leitgerüsts, eine schlechte Resorbierbarkeit bedeutet die Persistenz des eingebrachten Materials und beeinträchtigt den Aufbau einer kontinuierlichen Knochenstruktur.

1.3 Augmentative Verfahren

1.3.1 Anforderungen an das Empfängerlager

Ein- und Umbauvorgänge an Augmentaten bis hin zur „restitutio ad integrum“ sind stets eine Leistung des Empfängerlagers. Die Funktionen des Knochenersatzmaterials kommen nicht zum Tragen, wenn die Qualität des Empfängerlagers eingeschränkt ist. Diese wird vornehmlich durch die Vaskularisation des angrenzenden Lagerknochens und der umgebenden Weichteile charakterisiert. Sie kann z.B. durch eine vorangegangene Radiatio, massive lokale Entzündungen oder multiple Voroperationen, die zur ausgedehnten Narbenbildung im Bereich des Empfängerbettes geführt haben, eingeschränkt sein. Des Weiteren muss zwischen Augmentat und Lagerknochen eine

direkte Kontaktfläche bestehen. Dies erleichtert den Knochenaufbau und die Resorption des Augmentationsmaterials und durch „schleichenden Ersatz“.

1.3.2 Transplantationsterminologie

Augmentationsmaterialien werden in Anlehnung an die Transplantationsterminologie nach immunologischen Gesichtspunkten unterteilt (Tabelle 1). Die Immunreaktion des Transplantatempfängers wird induziert durch genetisch determinierte Histokompatibilitätsantigene des Transferknochens. Die im Spendergewebe vorhandenen Antigene sind beim autogenen oder isogenen Knochentransfer identisch mit denen des Empfängers. Beim allogenen oder xenogenen Knochentransfer werden dagegen spezifisch sensibilisierte Lymphozyten gegen das Transplantat zytotoxisch wirksam (zellvermittelte Immunität) und es treten gesteigert Antikörper auf (humorale Immunität) (Schlegel und Neukam, 2002). Um diese Prozesse zu unterdrücken werden immunogene Transplantate mit entsprechenden chemischen und physikalischen Verfahren vorbehandelt. Synthetische Materialien werden als Alloplastiken oder alloplastische Implantate bezeichnet und rufen keine Abstoßungsreaktionen hervor, da sie keine Histokompatibilitätsantigene enthalten.

Tabelle 1: Transplantationsterminologie nach immunologischen Gesichtspunkten

<i>Transplantatart</i>	<i>Transplantatherkunft</i>	<i>Empfängerreaktion</i>
Autotransplantat	Spender und Empfänger sind identisch	keine Abstoßungsreaktion
Isotransplantat	Spender und Empfänger sind genetisch identisch (eineieiige Zwillinge)	keine Abstoßungsreaktion
Allotransplantat	Spender und Empfänger sind genetisch different, gehören aber derselben Spezies an	zelluläre und humorale Abstoßungsreaktion
Xenotransplantat	Spender und Empfänger gehören verschiedenen Spezies an	humorale, selten zelluläre Abstoßungsreaktion
Alloplastik*	synthetisches Material	keine Abstoßungsreaktion

*bei synthetischen Materialien spricht man von Implantaten

1.3.3 Biologische Wirkungsweise

Man unterscheidet drei Wirkungsweisen von Knochentransplantaten bzw. synthetischen Implantaten:

- **Osteogenese:** Die Fähigkeit der im Transplantat überlebenden Osteoblasten, Knochen zu bilden
- **Osteoinduktion:** Einfluss von Knochenproteinen (z.B. BMP) auf pluripotente Mesenchymzellen, die sich zu knorpel- oder knochenbildenden Zellen differenzieren
- **Osteokonduktion:** Funktion des Transplantats als Leitstruktur. Es kommt zum Einsprossen von Gefäßen und knochenbildenden Zellen entlang des der Leitstruktur und zum schleichenden Ersatz des Materials in körpereigenen Knochen

Diese Faktoren werden von den verschiedenen zum Einsatz kommenden Materialien, bedingt durch ihre variablen biologischen, chemischen und geometrischen Eigenschaften, in unterschiedlichem Maße erfüllt (Lane *et al.*, 1999). Die wichtigsten Materialien, die dabei zum Einsatz kommen, sind autogener bzw. allogener Knochen, xenogener Knochen (tierischer Knochen) und alloplastische Knochenmaterialien synthetischer Herkunft (Bauer und Muschler, 2000). Im Folgenden soll ein Überblick über die gebräuchlichsten Materialien gegeben werden.

1.4 Autogener Knochen

Autogene Knochentransplantate bestehen aus Knochengewebe, welches bei einem Individuum an einer Spenderregion entnommen und an eine Empfängerregion transplantiert wird. Dabei werden avaskuläre (spongiöse, kortikale, kortiko-spongiöse) und vaskuläre Transplantate unterschieden.

1.4.1 Avaskulärer autogener Knochen

Der frische, aus verschiedenen Spenderregionen des Körpers gewonnene avaskuläre autologe Knochen besitzt nach wie vor die höchste biologische Wertigkeit unter den zur Knochenrekonstruktion eingesetzten augmentativen Verfahren. Daher wird er von vielen Autoren als der Goldstandard für die Behandlung von Knochendefekten betrachtet (Bauer und Muschler, 2000). Der große Vorteil des Autotransplantats ist, dass neben vitalen Osteoblasten, Osteoprogenitorzellen und mesenchymalen Stammzellen insbesondere auch Differenzierungs- und Wachstumsfaktoren (z.B. PDGF, TGF- β) bereitgestellt werden. Im Autotransplantat enthaltene Differenzierungsfaktoren (Morphogene, z.B. BMP) bewirken die Umwandlung undifferenzierter mesenchymaler Stammzellen in Osteoprogenitorzellen. Neben den oralen Entnahmestellen für autogene avaskuläre Knochentransplantate (Symphysenregion, Kieferwinkel, Unterkieferrand, Retromolarregion) kommen in der Kiefer- und Gesichtschirurgie auf Grund der mitunter großen benötigten Menge auch extraorale Spenderregionen wie Beckenkamm, Rippe, oder Schädelkalotte in Frage.

Als größter Nachteil des autologen Knochens gilt die Möglichkeit von Komplikationen an der Entnahmestelle. So beschrieben mehrere Studien eine zum Teil erhebliche Morbidität für die Entnahme von autogenem Knochen am Beckenkamm. Zu den Komplikationen gehören vor allem chronische Schmerzen (Heary *et al.*, 2002), oberflächliche und tiefe Infektionen, neurologische Schädigungen, Herniationen oder Hämatome (Arrington *et al.*, 1996; Goulet *et al.*, 1997; Heary *et al.*, 2002; Niedhart *et al.*, 2003b). Ein weiterer Nachteil sind die verlängerten Operations- und Liegezeiten (St John *et al.*, 2003) und die limitierte Verfügbarkeit, z.B. bei Osteoporose oder großen Knochendefekten.

1.4.2 Vaskulärer autologer Knochen

Vaskuläre Knochentransplantate haben gegenüber avaskulärem Eigenknochen folgende Vorteile:

- erhaltene Vitalität der zellulären Elemente
- hohe Volumenkonstanz
- unabhängig von der Gewebequalität der Empfängerregion (z.B. nach Radiatio)

Da nach der mikrochirurgischen Anastomose das gefäßgestielte autologe Knochentransplantat regelrecht durchblutet ist, bleiben die zellulären Elemente bis in tiefe Regionen hinein vital. Die nachfolgende Knochenheilung ähnelt der der Frakturheilung. Zur Wiederherstellung mit vaskulären Knochentransplantaten stehen in der klinischen Routine die Scapula, der Beckenkamm und die Fibula als Spenderregionen zur Verfügung, die das Heben ausreichend großer Knochentransplantate, gegebenenfalls in Kombination mit anliegenden Weichgeweben, zum Kieferersatz und Kieferaufbau erlauben.

Dementsprechend wiegen jedoch aber auch die Nachteile durch die Traumatisierung und Gewebedefektsetzung in der Spenderregion, so dass dieses Verfahren nur großen Kontinuitätsdefekten nach Tumorresektion, Osteomyelitis oder ersatzschwachen Lagern nach Radiatio vorenthalten ist.

1.5 Knochenersatzmaterialien

Um einen belastenden, das Operationsrisiko steigernden Zweiteingriff zur Gewinnung autologen Knochens zu vermeiden, wurden Knochenersatzmaterialien entwickelt mit dem Ziel, die autogene Transplantation unnötig zu machen bzw. die benötigte Menge zu reduzieren (Lane *et al.*, 1999).

Knochenersatzmaterialien sind Stoffe, die alleine oder im Zusammenwirken mit anderen Materialien den Knochenheilungsprozess fördern (Schnürer *et al.*, 2003). Es soll eine schnelle und sichere Durchbauung des Defektes durch vitalen funktionsstabilen Eigenknochen erreicht werden. Dabei spielen die unterschiedlichen Eigenschaften biologischer Materialien hinsichtlich Osteokonduktivität, Osteoinduktivität und Osteogenese eine große Rolle.

1.5.1 Allogene und xenogene Transplantate

Allogener Knochen stammt von Organ- und Knochenspendern und wird über Knochenbanken bezogen, die definierte rechtliche und labortechnische Voraussetzungen erfüllen müssen (Bundesärztekammer, 2001). Durch Kryokonservierung, Lyophilisation und sonstige Bearbeitungsverfahren (z.B. Zerkleinerung, Demineralisation, Deproteinisierung) entstehen recht unterschiedliche Transplantate aus humanem Knochen. Xenogene Knochentransplantate sind vorwiegend bovinen Ursprungs und können nur nach angemessener Sterilisation und Deproteinisierung verwendet werden.

Die knochenreparative Potenz von allogenen und xenogenen Materialien resultiert überwiegend aus der Bereitstellung poröser Leitstrukturen, die im Sinne der Osteokonduktion sowie im Rahmen des schleichenden Ersatzes durch das umgebende Knochengewebe durchbaut werden (Parikh, 2002).

Die Verwendung dieser Materialien ist trotz guter klinischer Ergebnisse auf Grund des nicht sicher auszuschliessenden Übertragungsrisikos von Infektionskrankheiten beim Menschen nicht unumstritten (Honig *et al.*, 1999). Hier spielen forensische und hygienische Aspekte eine Rolle, da für Osteoplastiken stets vitale Indikationen fehlen.

Mit der Transplantation von allogenem oder xenogenem Knochen ist, in gleicher Art wie bei Bluttransfusionen oder Organtransplantationen, neben dem Risiko der Übertragung von Infektionskrankheiten auch ein immunologisches Restrisiko auf Grund von Antigeneigenschaften assoziiert (Knaepler *et al.*, 1992; Stevenson *et al.*, 1996).

Daher hat die Entwicklung und der Einsatz alloplastischer Knochenersatzmaterialien in den vergangenen Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen.

1.5.2 Alloplastische Materialien

1.5.2.1 Anforderungen

Alle Knochenersatzmaterialien müssen sich durch Biokompatibilität auszeichnen. Die Langzeitverträglichkeit betrifft auch deren Degradationsprodukte, die beim Abbau entstehen. Da bereits geringfügige Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung und kristallinen Struktur eines alloplastischen Knochenersatzmaterials einen großen Einfluss auf seine physikalischen Eigenschaften *in vivo* haben können, werden heute meist Materialien synthetischen Ursprungs eingesetzt, da sie im Gegensatz zu den biologischen Stoffen definierbare physio- und kristallchemische Eigenschaften besitzen und sich durch einen hohen Reinheitsgrad auszeichnen (Horch *et al.*, 2006). Weitere Forderungen an alloplastische Materialien sind (Spector, 1991; Schenk, 1991):

- Osteokonduktivität
- interkonnektierende Poren
- ein Porendurchmesser von mindestens 100 μm
- Materialpartikel nicht kleiner als 125 μm , da sonst Fremdkörperreaktion induziert wird
- Substratbereitstellung für die Osteogenese
- Resorbierbarkeit, da sonst permanenter Knochenfüller vorliegt
- Resorption zellvermittelt und / oder durch Lösung
- Resorptionsvorgänge zeitlich der Knochenneubildung angepasst

Die wichtigsten Vertreter unter den synthetisch hergestellten alloplastischen Materialien sind Hydroxylapatit und β -Trikalziumphosphat.

1.5.2.2 Hydroxylapatit und β -Trikalziumphosphat

Hydroxylapatit (HA) und β -Trikalziumphosphat (β -TCP) unterscheiden sich unter anderem hinsichtlich der biologischen Reaktion im Empfängergewebe (Fujita *et al.*, 2003). Hier erweist sich die niedrige Biodegradationsrate der HA-Keramiken als Nachteil. Obwohl HA einen natürlichen Bestandteil des anorganischen Knochengewebes darstellt, kommt es zwar im Kontaktbereich zwischen HA und Knochen zum Einwachsen von Knochengewebe in die porösen Strukturen des HA, es tritt jedoch keine vollständige Durchbauung des Implantats ein (Artzi *et al.*, 2004). Da HA nicht oder nicht vollständig resorbiert und deshalb auch nicht im Sinne einer biofunktionellen Remodellation angepasst werden kann, sondern osseointegriert wird, gilt es auch als permanenter Knochenfüller. Das persistierende Implantatmaterial stellt einen biomechanischen Schwachpunkt des rekonstruierten Knochenbezirks dar.

Wesentliche Voraussetzung für ein einzusetzendes Knochenersatzmaterial ist daher seine Resorbierbarkeit. Diese ermöglicht bei gleichzeitiger Erhaltung der Stabilität einen schleichenden Ersatz durch körpereigenen Knochen (Merten *et al.*, 2001; Bauer und Muschler, 2000). In dieser Hinsicht weist β -TCP ein günstigeres Resorptionsverhalten auf. Es zeichnet sich durch eine gute Biokompatibilität aus und ist immunologisch und infektiologisch unbedenklich (Niedhart *et al.*, 2001; Fujita *et al.*, 2003; Koepp *et al.*, 2004). In Kombination mit einer geeigneten Porenstruktur verfügt das Material über osteokonduktive Eigenschaften, indem es als Gerüst für den einwachsenden Knochen dient. Die Resorption erfolgt im Idealfall vollständig, gleichmäßig und parallel zur Bildung körpereigenen Knochens (Wiltfang *et al.*, 2002). Allerdings zeigt es im Gegensatz zum autologen Transplantat keine osteogenen oder osteoinduktiven Wirkungen.

1.5.3 Osteoinduktive Faktoren

Viele regulatorische Proteine zeigen unterschiedliche Effekte auf die Knochenbildung. Über die Stufen der Fraktur- und Defektheilung bzw. auch während der Embryogenese

nehmen diese Faktoren Einfluss auf die Zelldifferenzierung bzw. -proliferation und auf die Matrixproduktion in Knochengeweben (Cornell und Lane, 1992; Bostrom *et al.*, 1995).

In den 80er und 90er Jahren erlaubten biochemische und biotechnologische Fortschritte die Identifikation und Aufreinigung bestimmter osteoinduktiver Faktoren. Hier sind insbesondere BMP, PDGF, TGF- β sowie verschiedene Interleukine und Prostaglandine zu nennen. BMPs beispielsweise bewirken die knöchernen Differenzierung mesenchymaler Stammzellen und besitzen die Fähigkeit, sowohl an orthotopischen als auch an heterotopischen Lokalisationen neuen Knochen zu bilden (Kim *et al.*, 2005). Entwicklungen in der Gentechnologie ermöglichten die Produktion und tierexperimentelle Erprobung von rekombinanten humanen BMPs (rhBMPs) (Alam *et al.*, 2001; Miki *et al.*, 2000). Einige BMPs (z.B. 2 und 7) sind bereits für den klinischen Gebrauch kommerziell erhältlich. Weitere Konzepte, das Knochenwachstum gentechnisch zu induzieren zielen auf die Anwendung von rekombinanten Wachstumsfaktoren (Mitogenen), wie z.B. PDGF und TGF- β .

1.6 Aufgabenstellung

In der Oralchirurgie bzw. Kiefer- und Gesichtschirurgie besteht mitunter ein erheblicher Bedarf an Augmentationsmaterialien. Das bei der Rekonstruktion von Knochendefekten zur Anwendung kommende Verfahren besteht üblicherweise aus einer osteoplastischen Defektdeckung, bei kleineren Knochendefekten meist mit freiem Eigenknochen, bei größeren Defekten bzw. ersatzschwachen Lagern mittels mikrochirurgisch revaskularisierten autologen Knochentransplantaten (Reuther und Kübler, 1999).

Neben der Transplantation von autologen Hartgeweben gewinnt in den letzten Jahren immer mehr die Implantation von alloplastischen Knochenersatzmaterialien an Bedeutung (LeGeros, 2002; Horch und Pautke, 2006). Der entscheidende Vorteil dieses alternativen Verfahrens liegt darin, dass auf einen Zweiteingriff zur Gewinnung autologen Knochens verzichtet und so die Komplikationen im Bereich der Entnahmestelle, die als „donor-site-Morbidität“ beschrieben wurden (Niedhart *et al.*, 2003b; Nkenke *et al.*, 2004), vermieden werden können.

Die Anwendung von modernen alloplastischen Knochenersatzmaterialien setzt auf die osteokonduktive Erschließung des Implantats im Sinne einer Leitschiene für vaskuläres Gewebe, Osteoklasten und Osteoblasten, mit nachfolgender Resorption und Umbau in vitalen Knochen (Merten *et al.*, 2000; Wiltfang *et al.*, 2002; Zerbo *et al.*, 2004). Als wichtige Kriterien für eine effiziente Knochenregeneration gelten dabei die vollständige Resorbierbarkeit des Knochenersatzmaterials, seine biologische Verträglichkeit sowie seine infektiologische bzw. immunologische Unbedenklichkeit (Merten *et al.*, 2000; Koepp *et al.*, 2004).

Diese Maßgaben werden durch das synthetisch hergestellte β -Trikalziumphosphat ad modum Cerasorb[®] M (curasan AG, 63801 Kleinostheim) erfüllt (Koepp *et al.*, 2004; Horch *et al.*, 2006). Das Material zeichnet sich gegenüber Knochenersatzmaterialien biologischen Ursprungs dadurch aus, dass es mit genau definierbaren physio- und kristallochemischen Eigenschaften herstellbar ist und somit eine besser abschätzbare biologische Reaktionsweise ermöglicht (Merten *et al.*, 2000; Horch *et al.*, 2004). Im Gegensatz zu nicht resorbierbaren Materialien, die lediglich vom Körper osseointegriert werden und somit einen biomechanischen Schwachpunkt des rekonstruierten Knochenbezirks darstellen, ist auf Grund des Umbaus von β -TCP in körpereigenen

Knochen eine nachfolgende biofunktionelle Anpassung durch Remodeling-Vorgänge möglich (Merten *et al.*, 2000). Idealerweise verläuft die Resorption der β -TCP-Granula dabei parallel zur Knochenneubildung (Foitzik und Staus, 1999).

In der Vergangenheit konnte in mehreren Studien mit bilateralem Sinuslift (split-mouth-Modell) gezeigt werden, dass β -TCP ein wirksames osteokonduktives Material ist und die Knochenneubildungsraten bei Verwendung von β -TCP und von autologer Spongiosa vergleichbar sind (Zerbo *et al.*, 2004; Szabo *et al.*, 2005; Zijderveld *et al.*, 2005; Suba *et al.*, 2006). Phasenreines, hochporöses β -TCP hat sich u. a. auch als effizientes alloplastisches Knochenersatzmaterial in der Parodontalchirurgie bewährt (Foitzik und Staus, 1999). Über weitere Indikationen, insbesondere über die Verwendung von β -TCP zur Deckung von „critical size“-Defekten im Kiefer- und Gesichtsbereich, ist wenig bekannt. Die bisher gewonnenen klinischen Ergebnisse können nicht uneingeschränkt auf andere Indikationen übertragen werden. Vielmehr müssen unterschiedliche lokale Einflüsse bei der Indikationsstellung mit in Betracht gezogen werden. Neben den allgemeinen Einflussgrößen auf die Heilungspotenz wie physiologisches Knochenalter, Allgemeinerkrankungen sowie metabolische Ausgangslage, spielen vor allem die osteogene Potenz des vorgefundenen Transplantatlagers eine große Rolle bei der Knochenheilung. Diese ist in großem Maße abhängig von der Defektkonfiguration, der Qualität der ortsständigen Hart- und Weichgewebe und der Vaskularisation (Wiltfang *et al.*, 2002).

Das klinische Interesse der vorliegenden Untersuchung galt somit der Erfolgsbewertung der Rekonstruktion von unterschiedlichen Knochendefekten im Kiefer- und Gesichtsbereich mit phasenreinem β -TCP als Alternative zur Transplantation autologer Hartgewebe an Hand klinischer, radiologischer und histologischer Parameter. Es sollte festgestellt werden, ob ein Zweiteingriff zur Gewinnung autologen Knochens vermieden werden kann, wenn stattdessen β -TCP zur Defektfüllung verwendet wird. Weitere Ziele der hier vorgestellten Untersuchung bestanden in der Abgrenzung der einzelnen Indikation für die Rekonstruktion von Knochendefekten mit β -TCP, der Ursachenforschung für klinische Misserfolge und der Auswertung eigener Erkenntnisse mit den in der Literatur postulierten Eigenschaften von β -TCP.

2 Patientengut und Methodik

2.1 Patientengut

2.1.1 Patientenauswahl

Die vorliegende Anwendungsbeobachtung wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki aus dem Jahre 1964 durchgeführt. Die in die Untersuchung eingeschlossenen Fälle stammen aus dem Patientengut der Klinik für Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie – Klinische Navigation und Robotik – Berliner Zentrum für rekonstruktive und plastisch-ästhetische Gesichtschirurgie, Campus Virchow-Klinikum, Charité - Universitätsmedizin Berlin.

Im Behandlungszeitraum von Oktober 2004 bis Februar 2006 wurden Patienten ausgewählt, welche auf Grund von Knochendefekten im Kiefer- und Gesichtsbereich, wie sie durch Trauma, Zysten oder Tumoren entstehen, behandelt wurden. Die individuelle Diagnose wurde auf der Grundlage der jeweiligen Vorgeschichte und Röntgendiagnostik gestellt. Ausmaß und Gestalt der Defekte wurden in allen Fällen mit dem Orthopantomogramm, bei komplexen Fällen auch ergänzend mit CT-Aufnahmen evaluiert. Es wurden nur solche Patienten eingeschlossen, die Knochendefekte mit einer Größe von mindestens 2 cm³ präsentierten.

Es wurden ausschließlich allgemeinmedizinisch gesunde Patienten, mit voraussichtlich guter Compliance in die Anwendungsbeobachtung eingeschlossen.

2.1.2 Kontraindikationen

Patienten mit folgenden Erkrankungen wurden von der Anwendungsbeobachtung ausgeschlossen.

- Hämatologische Erkrankungen (Leukämie, Agranulozytose, Lymphogranulomatose u.a.)
- Blutgerinnungsstörungen
- Stoffwechselerkrankungen (z.B. schwerer oder nicht einstellbarer Diabetes Mellitus)

- Z.n. Organtransplantation, Radiatio
- Immunsuppression
- akute oder chronische Infektionserkrankungen (allgemein oder im Operationsgebiet wie z.B. Weichteilinfektionen, Osteomyelitis)
- schwere Allgemeinerkrankungen (Herzinfarkt, Leber- Niereninsuffizienz u. a.)

2.1.3 Patientendaten

Anhand der ermittelten Krankengeschichte und der vorliegenden Röntgendokumentation erfolgte für alle Patienten eine standardisierte Erfassung folgender klinischer und demographischer Patientendaten:

- Personendaten (Geburtsdatum, Geschlecht)
- Alter (zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. zum Zeitpunkt der Operation)
- Größe und Gewicht
- Hauptdiagnose
- Nebendiagnosen (Allgemeinerkrankungen)
- stattgehabte therapeutische Interventionen (Operationen, Medikamente)
- Lebensgewohnheiten (Alkoholkonsum, Nikotinabusus)
- histologische und röntgenologische Untersuchungsergebnisse
- Klinisch-chemische Parameter

Klinisch-chemische Parameter wurden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie zum Zeitpunkt der Operation erhoben. Die laborchemischen Untersuchungen wurden am Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Es wurden das Blutbild, Hämostaseparameter, Leber- und Nierenfunktionsparameter sowie mikrobiologische Marker erfasst.

2.2 Knochenersatzmaterial

Zur Augmentation der Knochendefekte wurde die granuläre β -TCP-Keramik Cerasorb[®] M der Firma curasan (curasan AG, 63801 Kleinostheim, Deutschland) verwendet. Cerasorb[®] M ist auf der Basis von Cerasorb[®] entwickelt worden für welches 1997 die Zulassung in der Zahnmedizin und der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie erfolgte. Cerasorb[®] M ist ein synthetisches, hochporöses und phasenreines β -TCP [$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$] in polygonaler Granulatform, das in verschiedenen Granulatgrößen von 150 – 500 μm bis 5000 – 8000 μm angeboten wird. Das Keramikmaterial besitzt eine interkonnektierende Gesamtporosität von 60 bis 70%, die reproduzierbar durch einen validierten Herstellungsprozess gewährleistet ist (Produktinformation, 2004).

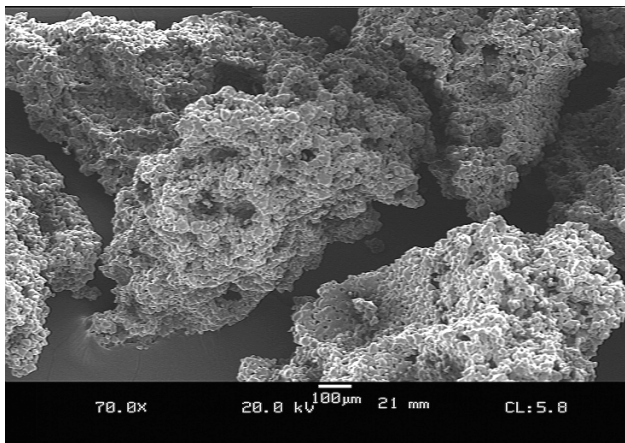


Abbildung 1: Elektronenmikroskopische Aufnahme von Cerasorb[®] M-Granula, 70fache Vergrößerung

Das Material ist sowohl intra- als auch extraossär gewebeverträglich und weder lokal noch systemisch toxisch. Übertragungsrisiken hinsichtlich Infektionen bestehen bei dem synthetischen Material nicht. Das Produkt ist seit 1997 erhältlich und besitzt eine Phasenreinheit von $\geq 99\%$ (Tadic und Epple, 2004). Das Kalzium/Phosphor-Verhältnis von β -TCP liegt bei 1,5. Bei der Herstellung von β -TCP werden pulverförmige Ausgangsstoffe unter Anwendung von hohem Druck einem Sinterungsprozess bei Temperaturen von 1000 bis 1500 $^{\circ}\text{C}$ unterzogen (Schnürer *et al.*, 2003). Beim Sintern kann unterschieden werden zwischen Tieftemperatursintern (1200 $^{\circ}\text{C}$) zur Herstellung von β -TCP und Hochtemperatursintern zur Herstellung von α -TCP. Die beiden Kristallmodifikationen unterscheiden sich auf Grund ihrer unterschiedlichen Löslichkeit, wobei α -TCP im Gewebe unlöslich ist.

Die verwendete Granulatgröße war von der Knochendefektgröße abhängig. Bei einer Defektgröße von 2 bis 3 cm³ wurde eine Granulatgröße von 500 bis 1000 µm gewählt, ab einer Defektgröße von mehr als 3 cm³ wurde einer Granulatgröße von 1000 bis 2000 µm der Vorzug gegeben.

2.3 Chirurgisches Vorgehen

2.3.1 Allgemeine Art der Anwendung

Alle Eingriffe wurden in Intubationsnarkose durchgeführt. Zuerst erfolgten die Lagerung des Patienten, die Abwaschung im Bereich des Gesichtes und des Mundes, die Abdeckung mit sterilen Tüchern und gegebenenfalls das Legen einer Rachentamponade. Nach Festlegung der Schnittführung erfolgte gegebenenfalls eine Infiltrationsanästhesie mit Articain mit Adrenalinzusatz 1:100 000 (UDS forte[®], Aventis, 6230 Frankfurt, Deutschland). Das exakte operative Vorgehen richtete sich nach Lokalisation, Art und Umfang des Defektes. Zur Vorbereitung des Implantatlagers wurden eventuell vorhandene Knochenrümmen und nekrotisches Gewebe sorgfältig entfernt. Um einen direkten Kontakt des Materials mit dem blutenden Knochen zu erreichen, wurde gegebenenfalls eine gründliche Anfrischung des Knochens vor Einbringung des Materials vorgenommen. Das Granulat wurde vor dem Einbringen in den Defekt mit Eigenblut aus der Defektregion gemischt. Die verwendete Granulatgröße war von der Knochendefektgröße abhängig. Der Knochendefekt wurde vollständig mit Granulat aufgefüllt und, wenn ein spannungsfreier Verschluss sichergestellt werden konnte, leicht überkonturiert, um einen möglichen Volumenverlust des Augmentats infolge von Resorptionsvorgängen auszugleichen. Dabei wurde darauf geachtet, eine zu starke Verdichtung und damit Zerstörung der Granulatstruktur zu vermeiden. Im Sinne einer gesteuerten Hartgewebsregeneration wurde die Defektoberflächen mit einer resorbierbaren Membran in entsprechender Größe abgedeckt (Bio-Guide[®], Geistlich Pharma AG, 6119 Wolhusen, Schweiz), um ein Einwachsen von Bindegewebe in den Defekt und damit die vorschnelle Resorption des Materials zu verhindern. Bei größeren Defekten wurde prophylaktisch ein Antibiotikum (Clindamycin 900 bis 1800 mg tgl. in drei Dosen oder 3 x tgl. Amoxicillin / Clavulansäure 875 / 125 mg) für bis zu einer

2.3.2 Versorgung der traumatischen Unterkieferdefekte

Zunächst erfolgte die Darstellung des Frakturspaltes von intra- und / oder extraoral. Vorhandenes Granulations- und Bindegewebe wurde entfernt und der Knochen mit rotierenden Instrumenten geglättet und angefrischt. Nach Reposition der Kieferstümpfe in anatomisch exakter Position erfolgte deren Fixierung durch Einbringen einer funktionsstabilen Osteosyntheseversorgung (2.0er oder 2,5er System, MedArtis[®], 4051 Basel, Schweiz). Dabei wurde auf die regelrechte Einstellung der Okklusion geachtet, sofern Stützzonen vorhanden waren. Dann wurde der Defekt mittels Lineal vermessen, das Defektvolumen abgeschätzt und der Frakturspalt mit Cerasorb[®] M wie oben beschrieben aufgefüllt. Nach Abdeckung der Defektoberfläche unter Einsatz oben beschriebener Membrantechnik erfolgte ein mehrschichtiger, spannungsfreier und speicheldichter Wundverschluss. Prophylaktisch wurde ein Antibiotikum (Clindamycin 900 bis 1800 mg tgl. in drei Dosen oder 3 x tgl. Amoxicillin / Clavulansäure 875 / 125 mg) für eine Woche appliziert. Die Fäden wurden in aller Regel nach sieben bis zehn Tagen entfernt. Nach sechs bis acht Monaten wurde das Osteosynthesematerial entfernt.

Abbildungen 2 und 3 zeigen exemplarisch das Vorgehen bei Revision einer pseudarthrotisch verheilten Defektfraktur (Fall 1.2).

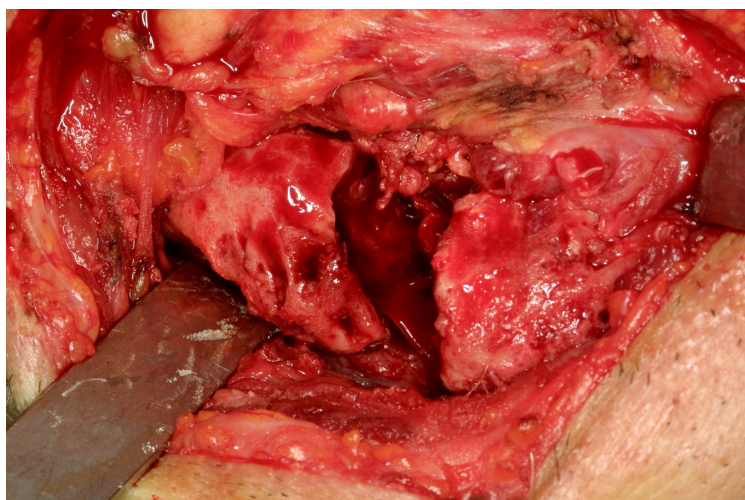


Abbildung 3: Defektbefund nach Entfernung der alten Osteosyntheseplatte

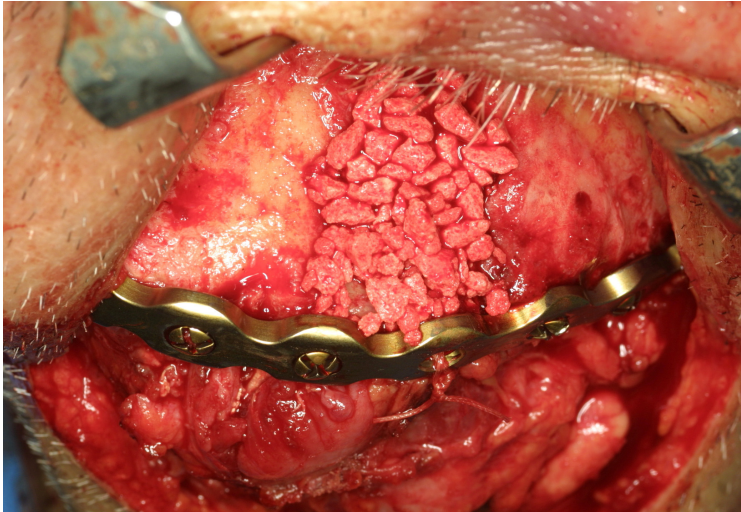


Abbildung 4: Defektaugmentation mit 5 cm³ β -TCP ad modum Cerasorb[®] M und Versorgung mit funktionsstabiler Osteosyntheseplatte (2,5er System, MedArtis[®])

2.4 Nachsorgeuntersuchungen

2.4.1 Klinische Untersuchungen

Während des frühen postoperativen Behandlungsverlaufs bis 20 Tage post operationem wurden Informationen über eventuelle Frühkomplikationen wie Infektionen, Wunddehiszenzen, Implantatverlust u. a. gesammelt. Dabei wurde ein spezieller, vor Studienbeginn erarbeiteter Wunddokumentationsbogen verwendet (Abbildung 4). Darüber hinaus wurden erste subjektive und objektive Einschätzungen über das funktionelle und ästhetische Behandlungsergebnis gemacht.

Wunddokumentation Beta-TCP-Studie		
Patient:	Geb.-Datum:	Datum:
Verlaufskontrolle		
<input type="checkbox"/> V1 (1. – 3. Tag)	<input type="checkbox"/> V2 (7. – 10. Tag)	<input type="checkbox"/> V3 (4 Wochen)
<input type="checkbox"/> V4 (3 Monate)	<input type="checkbox"/> V5 (6 Monate)	<input type="checkbox"/> V6 (1 Jahr)
Allgemein		
Lokalisation	Größe	Wundheilungsphase
<input type="checkbox"/> intraoral <input type="checkbox"/> extraoral <input type="checkbox"/> intra- und extraoral	Länge: Breite: Tiefe:	<input type="checkbox"/> Exudation <input type="checkbox"/> Granulation <input type="checkbox"/> Epithelisierung
Wundbeschaffenheit		
Fibrinbeläge	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Granulation	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Epithel	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Nekrosen	<input type="checkbox"/> trocken <input type="checkbox"/> schmierig <input type="checkbox"/> Schorf	<input type="checkbox"/> nein
Taschenbildung / Tiefe	<input type="checkbox"/> Dermis <input type="checkbox"/> Muskeln / Faszien <input type="checkbox"/> Knochen	<input type="checkbox"/> nein
Wundsekretion	<input type="checkbox"/> blutig <input type="checkbox"/> serös <input type="checkbox"/> eitrig	<input type="checkbox"/> keine / trocken <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> viel
Fötor	<input type="checkbox"/> faulig	<input type="checkbox"/> unauffällig
Wundränder	<input type="checkbox"/> entzündet <input type="checkbox"/> ödematös <input type="checkbox"/> mazeriert	<input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/> gut abgegrenzt <input type="checkbox"/> gerötet
Infektzeichen	<input type="checkbox"/> Abstrich am: Ergebnis:	<input type="checkbox"/> nein
Schmerzen	<input type="checkbox"/> ja, wo:	<input type="checkbox"/> nein
Sensibilitätsstörung	<input type="checkbox"/> ja, wo:	<input type="checkbox"/> nein
Foto	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Komplikationen		
Wunddehiszenz	<input type="checkbox"/> Dermis <input type="checkbox"/> Muskeln / Faszien <input type="checkbox"/> Knochen	<input type="checkbox"/> nein
Serom	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Hämatom	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Infektion	<input type="checkbox"/> Abstrich am: Ergebnis:	<input type="checkbox"/> nein
Schmerzen	<input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> schwach <input type="checkbox"/> Qualität: <input type="checkbox"/> Lokalisation:	<input type="checkbox"/> nein
Wundbehandlung		
Débridement	Spülung	Verband
<input type="checkbox"/> mechanisch	<input type="checkbox"/> NaCl	<input type="checkbox"/> Kompressen
<input type="checkbox"/> autolytisch	<input type="checkbox"/> Ringer	<input type="checkbox"/> Streifen
<input type="checkbox"/> enzymatisch	<input type="checkbox"/> Aqua	<input type="checkbox"/> Drainage
Wundheilung beeinflussende Faktoren		
<input type="checkbox"/> systemische Infektion	<input type="checkbox"/> AVK	<input type="checkbox"/> Polyneuropathie
<input type="checkbox"/> Adipositas	<input type="checkbox"/> Immobilität	<input type="checkbox"/> Kachexie
<input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/> Mangelernährung	<input type="checkbox"/> Alkoholkrankheit
<input type="checkbox"/> Immunsuppression	<input type="checkbox"/> Bestrahlung	<input type="checkbox"/>

Abbildung 5: Wunddokumentationsbogen

Die späten postoperativen klinischen Verlaufskontrolluntersuchungen erfolgten über einen Zeitraum von bis zu 19 Monaten. Diese klinischen Nachuntersuchungen wurden unter ambulanten Bedingungen in regelmäßigen Zeitabständen durchgeführt und wurden ergänzt durch eine anamnestische Patientenbefragung. Hier hatte der Patient die Gelegenheit, eine subjektive Einschätzung des funktionellen und ästhetischen

Behandlungsergebnisses vorzunehmen. Bestehende schmerzbedingte Beschwerden bzw. Par- oder Hypästhesien wurden hinsichtlich ihrer Lokalisation, Qualität und Quantität erfasst. Die Narbenverhältnisse und eventuelle lokale Infektionen und Schwellungen sowie ihre Behandlung wurden schriftlich dokumentiert. Wenn möglich, wurde eine Fotodokumentation vorgenommen. Es erfolgte auch eine palpatorische Beurteilung der augmentierten Region am Übergang umgebenden Knochen um eventuelle Volumendefizite erfassen zu können.

2.4.2 Radiologische Untersuchungen

Innerhalb der ersten postoperativen Woche, nach zwei bis vier Monaten, nach sechs bis acht Monaten, nach zwölf bis 14 Monaten und nach 17 bis 19 Monaten wurden radiologische Verlaufskontrollen (Orthopantomogramme oder p.-a. Übersichtsaufnahmen nach Clementschitsch) bei den jeweiligen ambulanten Nachsorgeterminen angefertigt. Die unmittelbar postoperativ angefertigten Aufnahmen ermöglichten eine Beurteilung des Operationsergebnisses. Durch die Superposition von Folgeaufnahmen und den Vergleich des augmentierten Knochenareals mit dem angrenzenden Knochen konnte Dichteunterschiede und die Volumenstabilität des Augmentats im Sinne einer knöchernen Konsolidierung beurteilt werden.

2.5 Histologische Untersuchungen

Die pathohistologischen Untersuchungen von tumorösen oder zystischen Gewebematerial wurden zur Diagnosesicherung im Institut für Pathologie, Campus Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

Nach schriftlicher Dokumentation des Einverständnisses wurden bei Osteosynthesematerialentfernungen und / oder Dentalimplantatsetzung Knochenproben zur histologischen Auswertung gewonnen. Die Biopsierung wurde mit einem Trepanbohrer mit 2 mm Durchmesser durchgeführt. Unter der Voraussetzung, dass die Knochenstabilität hierdurch nicht beeinträchtigt wurde, wurden idealerweise Knochenproben aus dem Zentrum der konsolidierten Defektregion erfasst.

Die Knochenpräparate wurden histologisch nach der von Donath beschriebene Trenn-Dünnschliff-Technik aufgearbeitet (Donath, 1987; Donath und Breuener, 1982). Bei dieser Methode kann im Unterschied zur konventionellen Paraffineinbettung auf eine Entkalkung der Proben verzichtet werden und es sind geringere Schnittdicken möglich. Voraussetzung ist die Verwendung eines speziellen Hartschliffmikrotoms. Die Schliffe wurden der Toluidinblau-Färbung unterzogen, um eine Auswertung der zellulären Reaktion des Knochens auf das Implantat zu ermöglichen. Bei dieser Methode färbt sich neugebildetes Osteoid deutlich dunkler blau an als ältere Knochenstrukturen. Makrophagen, Lymphozyten, Fremdkörperriesenzellen und vor allem Osteoklasten und Osteoblasten lassen sich mit dieser Färbung identifizieren.

2.6 Statistische Methoden

Die Daten wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel 2002 verwaltet. Für die statistischen Analysen wurde die SPSS Software Version 13.0 für Windows (Chicago, USA) verwendet.

Bei den untersuchten Parametern Wundheilungsstörung, Indikation und Defektgröße sowie den Verlaufsparemtern handelte es sich um nominal bzw. bei der Defektgröße um ordinal skalierte Größen. Diese wurden beschreibend anhand von absoluten und prozentualen Häufigkeiten dargestellt.

Mit dem Exakten Test nach Fisher, wurde geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der postoperativen Wundheilung und der Indikation oder der Defektgröße vorlag. Bei signifikanter Abhängigkeit wurde das Chancenverhältnis (Odds Ratio) mit 95%-Konfidenzintervall angegeben.

Es wurde stets zweiseitig getestet und ein Signifikanzniveau von 5% zugrunde gelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientengut

3.1.1 Demographische Daten

In der Zeit von Oktober 2004 bis Oktober 2006 wurden 21 Patienten im Alter von sieben bis 85 Jahren (Mittelwert: 45,1 Jahre, Standardabweichung: 20,3) in die Untersuchung eingeschlossen. Die meisten Patienten gehörten der Altersgruppe der 40- bis 60jährigen an (Abbildung 5). Der Anteil männlicher Patienten (76,2%) war insgesamt höher als der der weiblichen (23,8%).

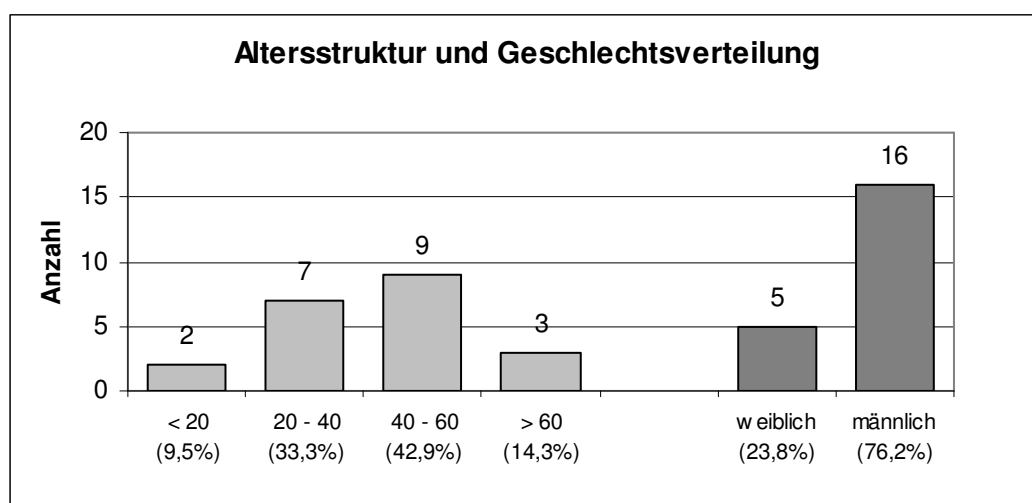


Abbildung 6: Altersstruktur und Geschlechtsverteilung der Patienten, die mit β -TCP versorgt wurden

3.1.2 Indikationen

Die häufigsten Indikationen für die Defektaugmentation ergaben sich bei der Versorgung von traumatischen Unterkieferdefekten ($n = 7$). Bei fünf Patienten wurde β -TCP im Rahmen der Wiederherstellungschirurgie nach ablativer Tumorchirurgie implantiert. Diese Eingriffe wurden besonders in der Altersgruppe der 40 bis 60jährigen vorgenommen. Eine weitere Indikation war die plastische Deckung mit β -TCP nach Zystektomie ($n = 4$). Andere Indikationen wurden in der Gruppe der sonstigen knöchernen Defekte zusammengefasst und betragen fünf an der Zahl (Tabelle 2).

Tabelle 2: Patientenkollektiv mit demographischen Daten, Indikation, Defektgröße und Augmentatvolumen

<i>Fall-Nr.</i>	<i>Alter*</i>	<i>Geschl.</i>	<i>Indikationsgruppe</i>	<i>Defektgröße (Volumen, ca.)</i>	<i>β-TCP (Volumen, ca.)</i>
1.1	42	M	UK-Trauma	4 cm ³ □	5 cm ³ □
1.2	58	M	UK-Trauma	4 cm ³ □	5 cm ³ □
1.3	35	M	UK-Trauma	2 cm ³ □	2 cm ³ □
1.4	29	W	UK-Trauma	2 cm ³ □	2 cm ³ □
1.5	66	W	UK-Trauma	4 cm ³ □	5 cm ³ □
1.6	85	W	UK-Trauma	3 cm ³ □	3,5 cm ³ □
1.7	51	M	UK-Trauma	2 cm ³ □	2 cm ³ □
1.8	81	M	Tumor (PECA)	2 cm ³ □	2 cm ³ □
1.9	7	M	Tumor (Desmoidfibrom)	3 cm ³ □	3,5 cm ³ □
1.10	51	M	Tumor (Ameloblastom)	2 cm ³ □	2 cm ³ □
1.11	67	M	Tumor (PECA)	4 cm ³ □	5 cm ³ □
1.12	33	M	Tumor (Zementoblastom)	3 cm ³ □	3,5 cm ³ □
1.13	32	M	Zyste (radikuläre Zyste)	2 cm ³ □	2 cm ³ □
1.14	29	M	Zyste (radikuläre Zyste)	3 cm ³ □	3,5 cm ³ □
1.15	53	M	Zyste (follikuläre Zyste)	4 cm ³ □	4,5 cm ³ □
1.16	15	M	Zyste (Keratozyste)	4 cm ³ □	4,5 cm ³ □
1.17	33	W	Sonstige (Neurolyse)	2 cm ³ □	2 cm ³ □
1.18	50	W	Sonstige (Kinnosteotomie)	3 cm ³ □	3,5 cm ³ □
1.19	57	M	Sonstige (OK-Alveolarkamm-Fx)	2 cm ³ □	2 cm ³ □
1.20	23	M	Sonstige (Biopsie-Defekt)	2 cm ³ □	2 cm ³ □
1.21	50	M	Sonstige (Periimplantitis)	2 cm ³ □	2 cm ³ □

*Alter zum Zeitpunkt der Operation

Im Rahmen der Defektrekonstruktion nach ablativer Tumorchirurgie erfolgte in drei Fällen die Deckung mit β-TCP nach der Entfernung benignen Tumoren wie Zementoblastom, Ameloblastom und Desmoidfibrom. Bei zwei weiteren Patienten lagen Plattenepithelkarzinome (PECA) vor. Bei sämtlichen Patienten aus dieser Gruppe handelte es sich um bereits im Rahmen der Tumorablation voroperierte Patienten, bei denen mit einem Zweiteingriff die Defektdeckung entweder mit β-TCP allein oder in Kombination mit einem autologen Knochentransplantat durchgeführt wurde.

Bei den Patienten mit alloplastischer Deckung von Defekten nach Zystektomie wurden histopathologisch in zwei Fällen radikuläre Zysten diagnostiziert. Bei den beiden

anderen Patienten in dieser Gruppe lag eine Keratozyste (odontogener keratozystischer Tumor) bzw. eine folliculäre Zyste vor.

In die Indikationsgruppe mit sonstigen knöchernen Defekten wurden Patienten zusammengefasst, bei denen eine Rekonstruktion verschiedenartiger Defekte durchgeführt wurde, die entstanden waren bei Neurolyse des N. alveolaris inferior, Kinnosteotomie zur Verbesserung der Profilästhetik, Oberkieferalveolarkammfraktur, Hartgewebsbiopsie bei hemimandibulärer Hypertrophie und nach Periimplantitis bei Implantaten für eine Ohreithese.

Die operative Zielsetzung bestand bei einem Großteil der Patienten in einer kombinierten Verbesserung von Ästhetik und Funktion. Die reine Optimierung bzw. Wiederherstellung der Funktion stand am häufigsten nach traumatischen Unterkieferdefekten im Vordergrund.

3.2 Defektgrößen

Die meisten Knochendefekte im Kiefer- und Gesichtsbereich, die mit β -TCP gedeckt wurden, hatten ein Volumen von ca. 2 cm^3 ($n = 10$). Die meisten Defekte dieser Größe befanden sich in der Gruppe der sonstigen Indikationen ($n = 4$).

Insgesamt sechs Patienten präsentierten eine Defektgröße von ca. 4 cm^3 , hiervon befanden sich die meisten Patienten in der Gruppe mit traumatischen Unterkieferdefekten ($n = 3$).

Nur insgesamt fünf Patienten hatten ein Defektvolumen von ca. 3 cm^3 , diese Patienten verteilten sich auf alle Indikationsgruppen etwa gleichmäßig mit einem Patienten (Ausnahme: Tumor-Gruppe mit 2 Patienten).

Die Verteilung der Defektgrößen im Patientenkollektiv in Abhängigkeit der Indikation ist in Abbildung 6 dargestellt.

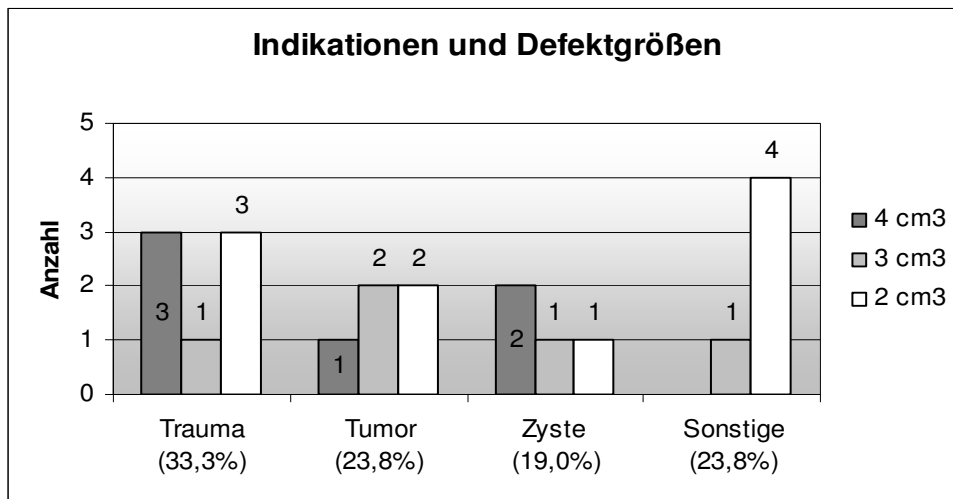


Abbildung 7: Verteilung der Defektgrößen in Abhängigkeit der Indikationen

3.3 Besondere Betrachtung der Patienten mit traumatischen Unterkieferdefekten

Insgesamt sieben Patienten präsentierten traumatisch erworbene, knöcherne Defekte im Unterkieferbereich. Insbesondere Unterkieferdefektfrakturen und die Revision von pseudarthrotisch bzw. in Fehlstellung verheilten Unterkieferfrakturen waren Indikationen zur alloplastischen Defektrekonstruktion (Tabelle 3).

Die alloplastische Deckung zur Rekonstruktion der Mandibula wurde in Kombination mit einer funktionsstabilen Osteosyntheseversorgung (MedArtis®, 4051 Basel, Schweiz) entweder mit zwei 2,0er Platten oder mit einer 2,5er Platte vorgenommen.

Wenn ein spannungsfreier Verschluss sichergestellt werden konnte, wurde die Defektregion leicht überkonturiert, um einen möglichen Volumenverlust des Augmentats infolge von Resorptionsvorgängen auszugleichen. Daher ergab sich für ein Defektvolumen von ca. 4 cm³ ein Implantatvolumen von etwa 5 cm³. Das Defektvolumen betrug in jeweils drei Fällen 4 cm³ bzw. 2 cm³ und in einem Fall 3 cm³.

Tabelle 3: Patienten mit traumatisch erworbenen Defekten im Unterkieferbereich, die mit β -TCP versorgt wurden

<i>Fall-Nr.</i>	<i>Diagnose</i>	<i>Therapie</i>	<i>Defektgröße (Volumen, ca.)</i>	<i>Osteosynthese (MedArtis®)</i>
1.1	insuffizient versorgte dreifache UK-Fraktur, Pseudarthrose paramedian rechts	Revision mit ME, Defektdeckung mit 5 cm ³ β -TCP paramedian rechts	4 cm ³ □	2,5er System
1.2	Z.n. multiplen UK-Frakturen, unversorgter UK-Fraktur paramedian links, Pseudarthrose	Defektdeckung paramedian links mit 5 cm ³ β -TCP	4 cm ³	2,5er System
1.3	primäre UK-Defektfraktur paramedian rechts und Kollumfraktur links	Defektdeckung paramedian rechts mit 2 cm ³ β -TCP	2 cm ³	2 x 2,0er System
1.4	Z.n. UK-Fraktur paramedian links, mit OS versorgt, in Fehlstellung verheilt	Revision mit ME, Defektdeckung mit 2 cm ³ β -TCP	2 cm ³	2 x 2,0er System
1.5	UK-Fraktur regio 46, 47 bei Versuch der Alveolarkamm distraction,	Revision mit ME, Defektdeckung mit 5 cm ³ β -TCP	4 cm ³	2,0 er System
1.6	UK-Fraktur bei Osteotomie retinierter 43	Revision, Defektdeckung mit 3,5 cm ³ β -TCP	3 cm ³	2 x 2,0er System
1.7	Z.n. insuffizient versorgter Fraktur im linken UK-Winkel, Knochensequester, Pseudarthrose	Revision mit ME, Defektdeckung mit 2 cm ³ β -TCP	2 cm ³	2,5er System

3.4 Klinischer Verlauf

3.4.1 Frühe postoperative Wundheilung

Insgesamt zwölf Patienten erhielten während des stationären Aufenthalts eine systemische Antibiose (Clindamycin 900 bis 1800 mg tgl. in drei Dosen oder 3 x tgl. Amoxicillin / Clavulansäure 875 / 125 mg).

Bei der großen Mehrheit der Patienten (n = 18, 85,7%), die β -TCP zur Defektdeckung erhalten hatten, trat keine Wundheilungsstörung innerhalb der frühen postoperativen

Heilungsphase von 20 Tagen auf. Bei diesen Patienten fanden sich reizlose Wundverhältnisse mit regelrechter Wundheilung, in der Regel konnten nach sieben bis zehn Tagen die Nähte entfernt werden.

Bei insgesamt drei Patienten traten innerhalb der ersten 20 Tage post operationem Wundheilungsstörungen auf, die eine weitere Therapie erforderlich machten (Tabelle 4).

Bei einem Patienten (Fall 1.1), der 5 cm³ β -TCP-Granulat zur Deckung eines traumatischen Unterkieferdefektes erhalten hatte, konnte auf Grund unzureichenden Weichgewebsangebots kein spannungsfreier Verschluss über der Augmentatregion erreicht werden. In der ersten postoperativen Woche trat eine Wunddehiszenz der intraoralen Operationswunde auf und es kam zu partiellem Implantatverlust. Nach täglicher Säuberung und Spülung der Wunde mit Wasserstoffperoxid und hochdosierter Antibiotika-Therapie (Clindamycin 1800 mg tgl. in drei Dosen) konnte eine sekundäre Wundheilung ohne nennenswerte Beeinträchtigung des Operationsergebnisses erreicht werden.

Bei einem weiteren Patienten (Fall 1.9) mit Zustand nach ablativer Tumorchirurgie und kombinierter allo- und osteoplastischer Deckung eines Unterkieferkontinuitätsdefektes (β -TCP und Rippeninterponat) trat wenige Tage post operationem eine putride Sekretion aus der Operationswunde auf. Trotz hochdosierter Antibiotika-Therapie (Clindamycin 1800 mg tgl. in drei Dosen) und intensiven Wundmanagements (Braunol-Spülung, Einlegen von Braunol-Tamponaden) entwickelte sich eine fistulierende Entzündung mit zuletzt zunehmender Sekretion, so dass drei Monate post operationem die Indikation zur Revision gestellt werden musste. Dabei wurden eine Fistelexzision und eine Implantatentfernung vorgenommen.

Ein weiterer Patient mit Zustand nach ablativer Tumorchirurgie (Fall 1.11) entwickelte nach Defektdeckung eine Totalnekrose des Weichteilmantels nach Schwenklappenplastik. Dies hatte eine Nekrosektomie und einen partiellen Implantatverlust zur Folge.

Tabelle 4: Frühe Wundheilung in Abhängigkeit der Indikationsgruppe

Indikationsgruppe	Anzahl	frühe Wundheilung*		
		primär (n/%)	gestört (n/%)	Fall-Nr./Befund/Therapie
Trauma	7	6 (85,7%)	1 (14,3%)	Fall 1.1: Wunddehiszenz, AB-Therapie, Spülung, partieller Implantatverlust
Tumor	5	3 (60,0%)	2 (40,0%)	Fall 1.9: Infektion, AB-Therapie, Spülung, Drainage Fall 1.11: Totalnekrose des Weichteilmantels, Revision mit Nekrosektomie, Implantatverlust
Zyste	4	4 (100%)	0	
Sonstige	5	5 (100%)	0	
Insgesamt	21	18 (85,7%)	3 (14,3%)	

* innerhalb der ersten 20 Tage post operationem

3.4.2 Späte postoperative Wundheilung

Der Beobachtungszeitraum für die jeweiligen Patienten betrug zwischen zwölf und 44 Monaten (Mittelwert: 25,1 Monate, Standardabweichung: 8,2). Die späte postoperative Wundheilung ab 20 Tagen post operationem verlief bei 19 Patienten (90,5%), die mit β -TCP zur alloplastischen Deckung versorgt worden sind, unauffällig (Tabelle 5). Bei diesen Patienten lagen reizfreie, unauffällige Narbenverhältnisse vor. Die Ausdehnung der entstandenen intra- bzw. extraoralen Narben lag zwischen 3 und 10 cm³.

Bei zwei Patienten (9,5%) kam es im weiteren späten postoperativen Verlauf zu einer gestörten Heilung.

Der Patient mit der Fall-Nr. 1.9 wurde bereits im voran gegangenen Kapitel beschrieben. Trotz hochdosierter Antibiotika-Therapie und intensiven Wundmanagements entwickelte sich eine fistulierende Entzündung mit zuletzt

zunehmender Sekretion, so dass drei Monate post operationem die Indikation zur Revision gestellt werden musste. Dabei wurden eine Fistelexzision und eine Implantatentfernung vorgenommen. Bei einem weiteren Patienten mit Zustand nach ablativer Tumorchirurgie (Fall 1.12) entwickelte sich im späten Heilungsverlauf eine Infektion des Implantatlagers mit putrider Sekretion. Trotz intensiver Wundpflege, hochdosierter Antibiotika-Therapie (Clindamycin 1800 mg tgl. in drei Dosen) bestand die Indikation zur Revision und Implantatentfernung.

Tabelle 5: Später Heilungsverlauf in Abhängigkeit der Indikationsgruppe

Indikationsgruppe	Anzahl	später Heilungsverlauf		
		unauffällig (n/%)	gestört* (n/%)	Fall-Nr./Befund/Therapie
Trauma	7	7 (100%)	0	
Tumor	5	3 (60,0%)	2 (40,0%)	Fall 1.9: Fistelgang aus subkutaner Einschmelzung, Revision; Fistelexzision, Implantatentfernung Fall 1.12: Infektion des Implantatlagers, AB-Therapie, Revision, Implantatentfernung
Zyste	4	4 (100%)	0	
Sonstige	5	5 (100%)	0	
Insgesamt	21	19 (90,5%)	2 (9,5%)	

*nach mindestens 20 Tagen post operationem

3.4.3 Statistische Auswertung des klinischen Verlaufs

Insgesamt kam es in vier Fällen zu postoperativen Wundheilungsstörungen (19,0%). Dank intensiver Antibiotika-Therapie und Wundmanagements konnte in einem Fall eine sekundäre Wundheilung erreicht und eine Entfernung des Implantats vermieden werden. Bei drei Patienten jedoch kam es zum partiellen oder totalen Implantatverlust.

Diese Patienten befanden sich alle in der Gruppe der Patienten mit Zustand nach ablativer Tumorchirurgie. Das ergibt eine Misserfolgsrate von 75,0% für diese Gruppe.

In Tabelle 6 wird die postoperative Wundheilungsrate in den Indikationsgruppen dargestellt. Es ist deutlich zu erkennen, dass der Anteil der postoperativen Wundheilungsstörungen in der Tumorgruppe mit drei von fünf Fällen (60%) überwiegt. In der Indikationsgruppe Trauma trat in einem von sieben Fällen (14%) eine postoperative Wundheilungsstörung auf, bei den Patienten mit Zysten oder anderen Knochendefekten wurden keine postoperativen Wundheilungsstörungen beobachtet. Mittels Exaktem Test nach Fisher konnte eine signifikante Abhängigkeit zwischen postoperativer Wundheilungsstörung und dem tumorbedingten Knochendefekt nachgewiesen werden ($p=0,028$). Die Chance auf eine unauffällige Wundheilung ist bei nicht tumorbedingtem Knochendefekt 22mal höher (Odds Ratio=22,5 / 95%-CI=[2,2; 233,7]) als bei tumorbedingten Knochendefekten. Die kleinen Fallzahlen lassen eine detailliertere statistische Analyse der Indikationsgruppen nicht zu.

Tabelle 6: Kreuztabelle: Postoperative Wundheilung in Abhängigkeit der Indikationsgruppe

<i>Indikationsgruppe</i>	<i>Anzahl n</i>	<i>Postoperative Wundheilung*</i>	
		<i>unauffällig n</i>	<i>gestört n</i>
Trauma	7 (100%)	6 (86%)	1 (14%)
Tumor	5 (100%)	2 (40%)	3 (60%)
Zyste	4 (100%)	4 (100%)	0 (0%)
Sonstige	5 (100%)	5 (100%)	0 (0%)
Insgesamt	21 (100%)	17 (81%)	4 (19%)

*Exakter Test nach Fisher (Tumor vs. Trauma, Zyste, Sonst) $p = 0,028$

Unter den Patienten, bei denen postoperative Wundheilungsstörungen auftraten, befanden sich jeweils zwei Patienten mit 3 bzw. 4 cm³. Das ergibt eine Misserfolgsrate von 33,3% für Defekte mit einer Größe von 4 cm³ und 40,0% für Defekte mit einer Größe von 3 cm³. Defekte mit einem Volumen von 2 cm³ gingen nicht mit Wundheilungsstörungen einher. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Defektgröße (2 cm³ vs. 3-4 cm³) und einer postoperativen Wundheilungsstörung konnte auf einem Signifikanzniveau von 5% nicht nachgewiesen werden (Exakter Test nach

Fisher, $p=0,090$). Die Tatsache, dass sich der doch recht deutlich abzeichnende Unterschied nicht als signifikant nachweisen ließ, wird eventuell durch die geringe Fallzahl begünstigt. In Tabelle 7 werden die postoperativen Wundheilungsstörungen in Abhängigkeit der Defektgröße dargestellt.

Tabelle 7: Kreuztabelle: Postoperative Wundheilung in Abhängigkeit der Defektgröße

<i>Defektgröße (ca.)</i>	<i>Anzahl n</i>	<i>Postoperative Wundheilung*</i>	
		<i>unauffällig n</i>	<i>gestört n</i>
2 cm ³	10 (100%)	10 (100%)	0 (0%)
3 cm ³	5 (100%)	3 (60%)	2 (40%)
4 cm ³	6 (100%)	4 (67%)	2 (33%)
Insgesamt	21 (100%)	17 (81%)	4 (19%)

In Tabelle 8 wird die postoperative Wundheilung in Abhängigkeit der Indikation und der Defektgröße dargestellt. Es ist zu erkennen, dass bei den vier traumabedingten Defekten der Größe 3-4 cm³ nur eine Wundheilungsstörung auftrat, während von den drei tumorbedingten Knochendefekten der Größe 3-4 cm³ kein einziger eine unauffällige postoperative Wundheilung zeigte. Auch bei den Patienten mit Zysten oder Sonstigen Defekten wurden keine Wundheilungsstörungen bei 3-4 cm³ großen Defekten beobachtet. Es ist daher anzunehmen, dass insbesondere die Indikation einen Einfluss auf die postoperative Wundheilung nimmt. Aufgrund der geringen Fallzahlen ließ sich dies jedoch nicht statistisch prüfen.

Tabelle 8: Postoperative Wundheilung in Abhängigkeit der Indikation und Defektgröße

Indikation	Defektgröße (Volumen)	Postoperative Wundheilung n (%)		
		gestört	unauffällig	Gesamt
Trauma	2 cm ³		3 (50%)	3 (43%)
	3 cm ³		1 (17%)	1 (14%)
	4 cm ³	1 (100%)	2 (33%)	3 (43%)
	Gesamt	1 (100%)	6 (100%)	7 (100%)
Tumor	2 cm ³		2 (100%)	2 (40%)
	3 cm ³	2 (67%)		2 (40%)
	4 cm ³	1 (33%)		1 (20%)
	Gesamt	3 (100%)	2 (100%)	5 (100%)
Zyste	2 cm ³		1 (25%)	1 (25%)
	3 cm ³		1 (25%)	1 (25%)
	4 cm ³		2 (50%)	2 (50%)
	Gesamt		4 (100%)	4 (100%)
Sonstige	2 cm ³		4 (80%)	4 (80%)
	3 cm ³		1 (20%)	1 (20%)
	4 cm ³			
	Gesamt		5 (100%)	5 (100%)

3.4.4 Klinische Beurteilung der Implantatregion

Die palpatorische Beurteilung der augmentierten Region am Übergang zum umgebenden Knochen zeigte bei sieben von 18 im späteren postoperativen Verlauf untersuchten Patienten Volumendefizite (38,9%). Eine An- oder Hypästhesie im Innervationsgebiet sensibler Nerven in der Implantatregion beschrieben vier Patienten (19,0%) im späteren Heilungsverlauf nach sechs Monaten, vornehmlich Patienten mit traumatischen Defekten im Unterkiefer (n = 3). Bei der Metallentfernung nach sechs bis acht Monaten, die bei insgesamt sechs Patienten durchgeführt wurde, zeigten die

augmentierten Knochenbereiche klinisch eine knochenähnliche Struktur und Härte (exemplarisch Abbildung 7).

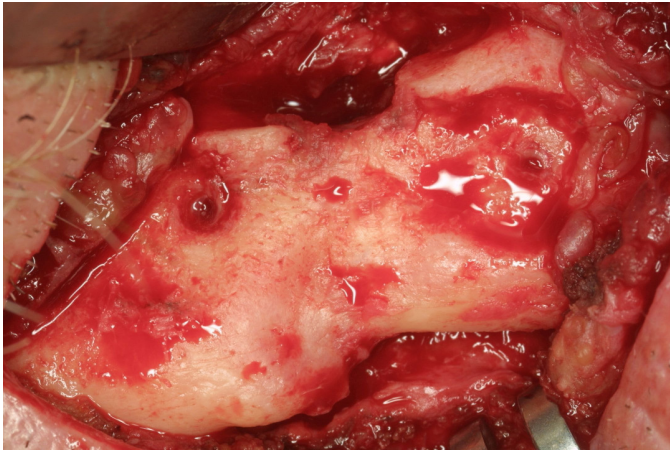


Abbildung 8: Klinischer Befund bei Plattenentfernung acht Monate post implantationem bei einem Patienten mit traumatischem Unterkieferknochendefekt

3.5 Auswertung der radiologischen Untersuchungen

Das im Laufe der ersten Woche post operationem angefertigte Orthopantomogramm diente der Lokalisierung des β -TCP-Granulats, bei Unterkieferfrakturen auch der Kontrolle der korrekten Reposition der Frakturenden und der korrekten Lage der Osteosyntheseplatte. Das Granulat stellte sich mit einer kalkdichten, granulären Opazität dar. In keinem Fall gab es einen Anhalt für eine Dislokation des Materials.

In Abhängigkeit vom jeweiligen Beobachtungszeitraum wurden zwei oder mehr röntgenologische Verlaufskontrollen je Patient miteinander verglichen. Durch die Superposition der Aufnahmen und den Vergleich des augmentierten Knochenareals mit dem angrenzenden Knochen konnten Dichteunterschiede und die Volumenstabilität des Augmentats im Sinne einer knöchernen Konsolidierung beurteilt werden.

Nach sechs bis acht Monaten hatte sich auf den Aufnahmen, die ausgewertet werden konnten ($n = 11$), die anfängliche Granulatstruktur aufgelöst (Tabelle 6). In den meisten Fällen ($n = 10$, 90,1%) war die radiologische Transluzenz der Implantatregion verglichen mit der des benachbarten Knochens erhöht, was als Korrelat der Resorption und des Ersatz durch körpereigenen, noch nicht vollständig mineralisierten Knochen

gewertet wurde. Die Ausmaße des Augmentats waren im Sinne der Volumenstabilität zu diesem Zeitpunkt unverändert.

Auf den zur Auswertung vorliegenden Aufnahmen nach zwölf bis 14 Monaten ($n = 9$) war die Granulatstruktur radiologisch auf keiner Aufnahme nachweisbar. Auf einigen Bildern war die Defektregion partiell durch vermehrt röntgenopake, knochendichte Brücken durchsetzt ($n = 4$, 44,4%). Auf fünf Aufnahmen (55,6%) war die Transluzenz noch erhöht. Auch zu diesem Zeitpunkt waren auf acht von neun Aufnahmen die Augmentatausmaße stabil (88,9%).

Insgesamt 13 Kontrollaufnahmen standen für den postoperativen Zeitraum nach 18 Monaten zu Verfügung. Auf sechs dieser Aufnahmen war die Opazität der Implantatstelle vergleichbar mit der des umgebenden Knochens (46,1%). In einem Fall war sie partiell knochendicht (7,7%) und in sechs Fällen unauffällig (46,1%), d.h. von gleicher Opazität wie der umgebende Knochen. In über der Hälfte der Fälle ($n = 7$, 53,8%) war das Volumen des Augmentats reduziert.

Tabelle 9: Auswertung der Implantatdichte und Volumenstabilität auf den postoperativen röntgenologischen Verlaufskontrollen

<i>Monate postoperativ</i>	<i>6-8</i>	<i>12-14</i>	<i>>18</i>
<i>Anzahl der auswertbaren Untersuchungen</i>	11	9	13
<i>Implantatdichte* (n/%)**</i>			
erhöhte Transluzenz	10 (90,1%)	5 (55,6%)	6 (46,1%)
partiell knochendicht	0	4 (44,4%)	1 (7,7%)
unauffällig	1 (9,9 %)	0	6 (46,1%)
<i>Volumenstabilität* (n/%)**</i>			
reduziert	0	1 (11,1%)	7 (53,8%)
unverändert	11 (100%)	8 (88,9%)	6 (46,1%)
<i>Osteosynthese</i>			
keine	6	8	13
Plattenosteosynthese	5	1	0

*Im Vergleich zum angrenzenden Knochen

**Die Angaben beziehen sich jeweils auf die Anzahl der zur Verfügung stehenden Aufnahmen

Da es sich zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten jeweils um Beobachtungen unterschiedlicher Patienten handelte und es kaum Verlaufsbeobachtungen zu denselben Patienten gab, war es nicht möglich, die Veränderung in den untersuchten Parametern auf statistische Signifikanz zu prüfen.

3.6 Histologische Auswertung

Bei vier Patienten konnten nach schriftlicher Dokumentation des Einverständnisses im Rahmen der Osteosynthesematerialentfernung bzw. bei Dentalimplantatsetzung 6,5 und acht Monate post augmentationem insgesamt sieben Hartgewebsbiopsien aus der Defektregion gewonnen werden. In der histologischen Auswertung der Hartgewebsbiopsien mittels Trenn-Dünnschliff-Technik und Toluidinblau-Färbung waren

neben der Knochenneubildung auch intraossäre β -TCP-Granula nachweisbar, die sich in einem unterschiedlichen Grad der biologischen Degradation befanden. Die β -TCP-Granula, die histologisch als ovoid bis polygonal gestaltete Partikel imponieren, befanden sich in fester grenzschichtfreier Verbindung zum neugebildeten Knochen mit Osteoidbildung. Auf den Schnitten waren breite, blau gefärbte Osteoidränder zu erkennen, welche die β -TCP-Granula umgaben, und intensive Knochenaufbauprozesse widerspiegeln. Es fand sich intakter und vitaler Geflechtknochen, erkennbar am ungeordneten Verlauf der Kollagenfasern. Der stellenweise vorkommende Lamellenknochen ist als Anzeichen der laufenden physiologischen Vorgänge des Remodeling zu werten. Auf weiteren, hier nicht dargestellten Schnitten waren vereinzelt auch extraossäre Granula nachweisbar. Hier war meist eine bindegewebige Einscheidung der komplett erhaltenen Granula ohne Zeichen der Degradation nachweisbar. In der Nachbarschaft der freien, im Bindegewebe lokalisierten β -TCP-Granula befanden sich wenige einkernige Makrophagen. Anzeichen einer Entzündung waren aber nicht zu erkennen.

Abbildung 8A/B demonstriert exemplarisch den histologischen Befund acht Monate nach Augmentation mit β -TCP bei einem Patienten mit traumatischem Unterkieferdefekt. Die β -TCP-Granula treten als dunkel tingierte Partikelkonglomerate in Erscheinung. In Abbildung 8A verweist der ungeordnete Verlauf der Kollagenfasern im Knochen auf das Vorliegen von Geflechtknochen. Breite, intensiv blau gefärbte Osteoidsäume spiegeln eine starke Knochenaufbauaktivität wider. Dieser Ausschnitt stammt aus dem Defektzentrum. In Abbildung 8B ist der Umbau von Geflecht- in Lamellenknochen am geordneten Verlauf der Kollagenfasern zu erkennen. Dies charakterisiert Remodeling-Aktivitäten. Spaltartige Bezirke zwischen einzelnen Partikeln sind durch eine mineralisierte Grundsubstanz erschlossen. Dieser Ausschnitt stammt aus der Defektperipherie.

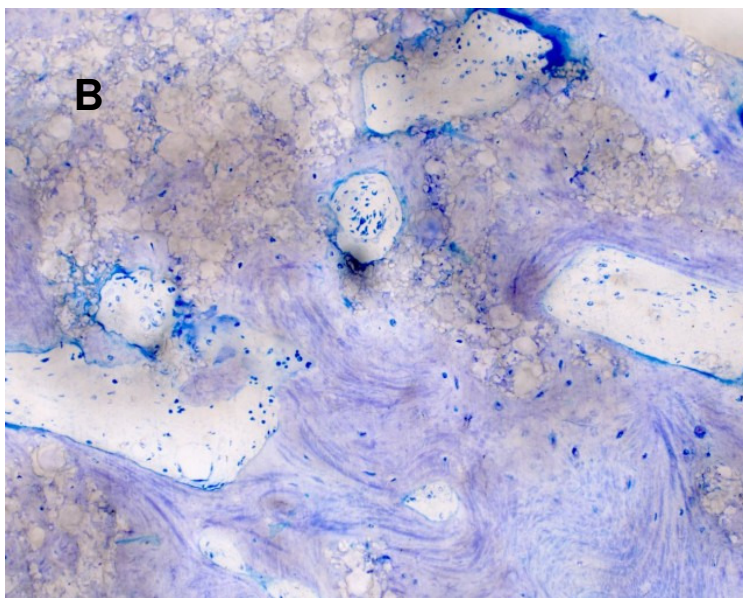
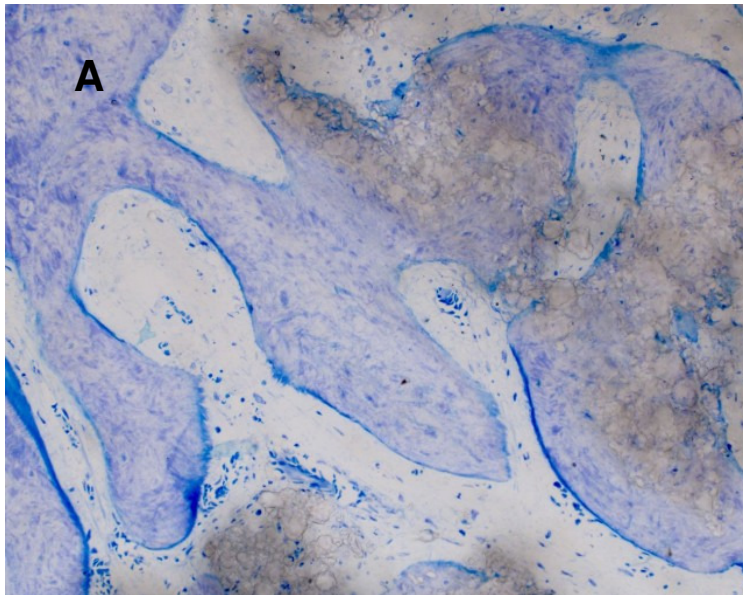


Abbildung 9A/B: Histologischer Befund acht Monate nach Augmentation mit β -TCP. Präparataufbereitung mit Trenn-Dünnschliff-Technik und Toluidinblau-Färbung, Ausschnittsvergrößerungen (20x) aus dem Defektzentrum (A) bzw. aus der Defektperipherie (B)

Insgesamt sind die Befunde im Sinne einer frei von Fremdkörperreaktionen ablaufenden Osteokonduktion zu interpretieren, ohne dass bei frei liegenden Implantatanteilen eine separat vom Knochen ablaufende Osteogenese zu erkennen war. Der überwiegende Teil der noch nicht resorbierten β -TCP-Partikel war im Sinne einer osteokonduktiven Erschließung von Osteoid umschlossen. Es fand sich neben vitalem Geflechtknochen stellenweise auch Lamellenknochen, was als Anzeichen von Remodeling-Aktivitäten zu werten ist.

3.7 Bewertung der prothetischen Versorgung bei komplexer Rehabilitation

Bei einer Patientin (Fall 1.5) erfolgte 6,5 Monate nach Defektdeckung die Insertion von enossalen Dentalimplantaten mit dem Ziel der kaufunktionellen Rehabilitation.

In der Anamnese hatte sich die Patientin mit einem vertikalen Knochendefekt in regio 41 bis 47 mit einer Restknochenhöhe von unter 15 mm nach kurativer chirurgischer Therapie (Kastenresektion der Mandibula) eines Mundboden-Karzinoms vorgestellt. Auf Grund der klinischen Situation mit insuffizientem Knochenangebot und problematischer Weichteilsituation wurde präimplantologisch eine vertikale Distraktionsosteogenese des Alveolarkammes regio 41 bis 47 durchgeführt. Nach Distraktorentfernung kam es allerdings belastungsbedingt zu einer Fraktur in regio 46, 47. Bei der Revision zeigte sich auch, dass der Osteotomiespalt nur partiell knöchern durchbaut war. Auf der oralen Seite des Osteotomiespalts befand sich eine ca. 2 mm dicke Knochenlamelle, auf vestibulärer Seite war ein muldenförmiger Defekt mit einem Volumen von ca. 4 cm³ zu erkennen. Im Hinblick auf die vorgesehene Implantatversorgung bestand auf Grund des defizitären Knochenangebots die Indikation zur Augmentation des Knochendefekts sowohl im Frakturspalt als auch im Osteotomiespalt. Nach 6,5 Monaten post augmentationem erfolgte die Dentalimplantatinsertion. Bei der klinischen Beurteilung der augmentierten Knochenbereiche zeigten diese eine knochenähnliche Struktur und Härte. Es erfolgte die Insertion von fünf Implantaten der Länge 12 mm (Implantatlinie Standard, Straumann, 79111 Freiburg, Deutschland), zwei davon mit einem Durchmesser von 4,8 mm in regio 41 und 43 und drei mit einem Durchmesser von 4,1 mm in regio 44, 45 und 47. Die Primärstabilität der inserierten Implantate war gut. Nach einer Einheilungszeit von ca. sechs Monaten konnte die Patientin mit einer implantatgetragenen Brückenkonstruktion prothetisch versorgt werden. Auf den Kontroll-OPG nach zwölf und nach 18 Monaten war eine gute Osseointegration der Implantate in der Augmentatregion nachweisbar (Abbildung 9).

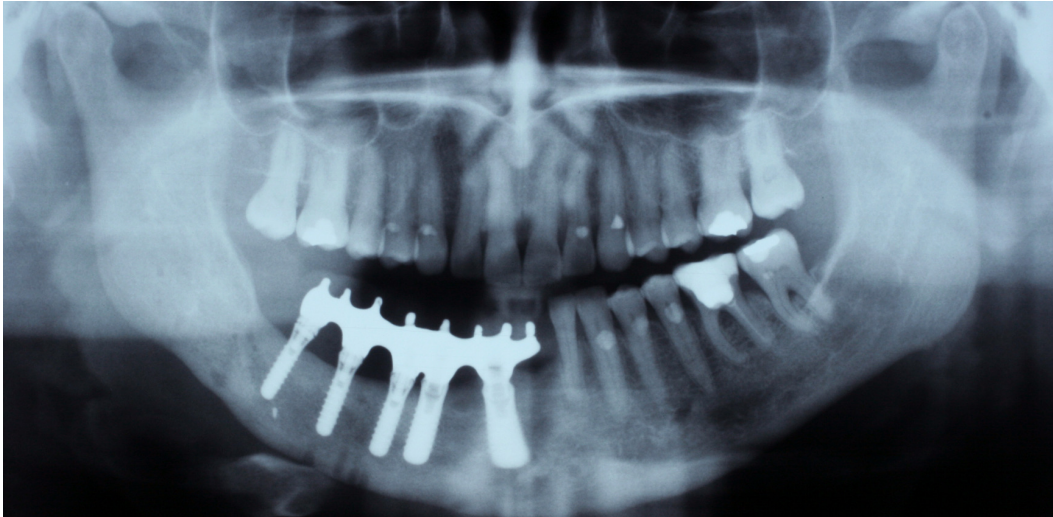


Abbildung 10: Kontroll-OPG 18 Monate nach Augmentation mit β -TCP, mit festsitzender provisorischer Versorgung

4 Diskussion

Der Einsatz von autologen Knochentransplantaten zur Rekonstruktion von knöchernen Defekten gilt in der Kiefer- und Gesichtschirurgie für viele Indikationen nach wie vor als therapeutischer Goldstandard, an dem sich industriell gefertigte synthetische Knochenersatzmaterialien messen lassen müssen. Autologer Knochen ist immunologisch, toxikologisch und infektiologisch unbedenklich und besitzt als einziges Material osteoinduktive Eigenschaften und eine osteogene Potenz (Lane *et al.*, 1999). Dennoch ist unstrittig, dass es sich bei der Gewinnung von Spenderknochen um eine zusätzliche Traumatisierung des Körpers handelt, welche zu Komplikationen im Bereich der Entnahmestelle führen kann, die als „donor-site-morbidity“ beschrieben wurde (Arrington *et al.*, 1996; Niedhart *et al.*, 2003b; Nkenke *et al.*, 2004). Deshalb wurden in der Vergangenheit verschiedene alternative Verfahren zur Rekonstruktion von Knochendefekten entwickelt.

Das Hauptinteresse der vorliegenden klinischen Untersuchung galt somit der Erfolgsbewertung der Rekonstruktion von unterschiedlichen Knochendefekten im Kiefer- und Gesichtsbereich mit dem synthetisch hergestellten alloplastischen Material β -TCP als Alternative zur Transplantation autologer Hartgewebe. Es sollten bestimmte klinische Indikationen für den Einsatz des Materials gefunden werden. In der vorliegenden Untersuchung wurde β -TCP zur Deckung von Knochendefekten zwischen 2 und 4 cm³ bei Patienten mit traumatischen Unterkieferdefekten (n = 7), bei zystischen Knochendefekten (n = 4), bei Patienten nach ablativer Tumorchirurgie (n = 5) und bei Patienten mit sonstigen Knochendefiziten (n = 5) angewendet. Die Erfolgsbewertung erfolgte an Hand klinischer, radiologischer und histologischer Parameter.

Das hochporöse, phasenreine Knochenersatzmaterial β -TCP ad modum Cerasorb[®] wurde bereits in mehreren Studien vor dem Hintergrund seiner biologischen Eigenschaften im Sinne seiner Bioverträglichkeit, Osteokonduktivität und Resorbierbarkeit getestet werden. Untersucht wurde der Einsatz von Cerasorb[®] unter anderem bei der Sinusbodenelevation. Szabo *et al.* (Szabo *et al.*, 2005) konnten in einer Multizenterstudie mit „split-mouth-Modell“ zeigen, dass sich sechs Monate nach bilateralem Sinuslift an 20 Patienten histologisch kein signifikanter Unterschied der Knochenneubildungsrate zwischen der mit Cerasorb[®] und der mit autologem Knochen

augmentierten Seite fand. Zijderveld *et al.* verglichen Cerasorb[®] und autologen Knochen an zehn Patienten in einem ähnlichen Studienmodell (Zijderveld *et al.*, 2005). Sie kamen zu dem Schluss, dass Cerasorb[®] ein effizientes Knochenersatzmaterial für die Augmentation des Sinus maxillaris ist. Ein großes Patientenkollektiv mit Kieferknochendefekten nach Zystektomie, die mit Cerasorb[®] aufgefüllt wurden, beschrieben Horch *et al.* (Horch *et al.*, 2006). Neben 53 zystischen Defekten wurde Cerasorb[®] auch bei Kieferspalt-Osteoplastik (n=38), in der Parodontalchirurgie (n=24) und beim Sinuslift (n=16) eingesetzt. Die Arbeitsgruppe stellte radiologisch und histologisch eine sichere Knochenregeneration mit Cerasorb[®] M fest. Allerdings wurde in dieser Studie ab einer radiologisch erkennbaren Defektgröße von mehr als 2 cm³ autogener Knochen aus dem Unterkiefer zum Granulat hinzugemischt.

4.1 Bewertung des klinischen Verlaufs

Bei insgesamt 17 Patienten (81,0%) verlief sowohl die frühe als auch die späte (> 20 Tage) postoperative Wundheilung komplikationslos. Entsprechend stellten sich im Rahmen der klinischen Nachuntersuchungen bei diesen Patienten die das Transplantat bedeckende Haut- bzw. Schleimhaut reizlos und unauffällig dar. Persistierende Hyp- oder Parästhesien in der Transplantatregion beschrieben lediglich vier Patienten, vornehmlich Patienten aus der Gruppe der traumatischen Unterkieferknochendefekte, so dass hier von einer traumatisch bzw. operationstechnisch bedingten Läsion des N. alveolaris inf. ausgegangen werden kann. Der Übergang zwischen Implantat und Lagerknochen zeigte palpatorisch bei sieben der insgesamt 18 im späteren postoperativen Verlauf untersuchten Patienten Volumendefizite (38,9%). Bei der Metallentfernung nach sechs bis acht Monaten, die bei insgesamt sechs Patienten durchgeführt wurde, zeigten die augmentierten Knochenbereiche klinisch eine knochenähnliche Struktur und Härte.

Insgesamt kam es in vier Fällen zu postoperativen Wundheilungsstörungen. Dank einer hochdosierten Antibiotika-Therapie und eines intensiven Wundmanagements konnte in einem Fall das Operationsergebnis erhalten werden. Bei drei Patienten (14,3%) jedoch kam es zum partiellen oder totalen Implantatverlust.

In zwei Fällen lag die Ursache für postoperative Wundheilungsstörungen in einer insuffizienten Weichgewebsdeckung. In der Folge kam es in einem Fall zu einer Wunddehiszenz, in dem zweiten Fall zur Totalnekrose des das Implantat bedeckenden Weichteilmantels nach Schwenklappenplastik. In beiden Fällen sind relativ große Implantatvolumina von 5 cm^3 eingebracht worden. Dies könnte der Grund für die Größeninsuffizienz des bedeckenden Weichteilmantels mit Wunddehiszenz bzw. Totalnekrose in der Folge sein. Es zeigt auch, wie wichtig eine ausreichende und spannungsfreie Weichteildeckung über der Augmentatregion für den klinischen Erfolg ist. Ist diese nicht gegeben, kann es auf Grund der Speichelkontamination zu einer bakteriellen Besiedlung und in der Folge zum einem partiellen oder totalen Implantatverlust kommen. Defekte mit einem Volumen von 2 cm^3 gingen in keinem Fall mit Wundheilungsstörungen einher. Allerdings fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Defektgröße (2 cm^3 vs. $3\text{--}4 \text{ cm}^3$) und einer postoperativen Wundheilungsstörung (Exakter Test nach Fisher, $p=0,090$). Die Tatsache, dass sich der recht deutlich abzeichnende Unterschied nicht als statistisch signifikant nachweisen ließ, ist eventuell auf die geringe Fallzahl zurückzuführen.

Eine weitere wichtige Ursache für postoperative Wundheilungsstörungen war, trotz primär suffizientem Weichgewebsmantel, eine Infektion des Implantats. In zwei Fällen mit Augmentatvolumina von 3 cm^3 kam es im postoperativen Verlauf zu subkutaner entzündlicher Gewebeeinschmelzung mit Fistulierung bzw. putrider Sekretion aus der Operationswunde. In beiden Fällen musste eine Revision mit Implantatentfernung vorgenommen werden.

4.2 Bewertung der radiologischen Untersuchungen

In der klinischen Anwendung sind der Validierung knöcherner Umbauprozesse nach der Rekonstruktion von Knochendefekten durch Knochenersatzmaterialien ethische und forensische Grenzen gesetzt. Die Entnahme von Gewebeproben ohne medizinische Indikation ist ebenso wenig zulässig wie die Durchführung engmaschiger bildgebender Verfahren wegen strahlenhygienischer Limitierung.

Die im Rahmen der Routinediagnostik bei allen Patienten durchgeführten konventionellen Röntgenaufnahmen waren daher dafür prädestiniert, zur Bewertung des Operationsergebnisses herangezogen zu werden. Die dabei angewendeten Aufnahmetechniken stellten das Orthopantomogramm und die p.-a. Übersichtsaufnahme nach Clementschitsch dar. Das Orthopantomogramm bietet einen panoramaartigen Überblick über Ober- und Unterkiefer inklusive der Kiefergelenke. Auf Grund der durch die Aufnahmetechnik bedingten linearen Verwischungen, Projektionen der Wirbelsäule und unterschiedlichen Verzerrungen der Bildregionen ist das Orthopantomogramm nur bedingt zur Verlaufskontrolle von alloplastischen Defektrekonstruktionen geeignet. Mit demselben Gerät und der weitestgehend gleichen Geräteeinstellung angefertigt werden jedoch Dichte- und Volumenänderungen in der Implantatregion deutlich.

Unmittelbar postoperative Aufnahmen wurden mit späteren Röntgenaufnahmen verglichen. Durch die Superposition von Folgeaufnahmen und den Vergleich des augmentierten Knochenareals mit dem angrenzenden Knochen konnten Dichteunterschiede und die Volumenstabilität des Augmentats im Sinne einer knöchernen Konsolidierung beurteilt werden.

Bei postoperativ kalkdichter Opazität im OPG ist die beobachtete Erhöhung der radiologischen Transluzenz der Defektregion im Verlauf der ersten 14 Monate hinweisend für Resorptionsvorgänge und simultanen Knochenumbau. Auf Aufnahmen nach dem 18 Monat postoperativ kam es bei immerhin 46,1% der untersuchten Patienten zu einer vollständigen und bei 7,7% der Patienten zu einer partiellen Dichteangleichung an den angrenzenden Knochen, was als zunehmenden Grad der knöchernen Konsolidierung gewertet werden kann. Dies steht im Widerspruch zu der Studie vom Horch *et al.*, in der in allen Knochendefekten nach zwölf Monaten radiologisch die vollständige knöcherne Konsolidierung festgestellt werden konnte (Horch *et al.*, 2006). Allerdings wurde in der Studie von Horch *et al.* ab einer radiologisch erkennbaren Defektgröße von mehr als 2 cm³ autogener Knochen aus dem Unterkiefer zum β -TCP-Granulat hinzugemischt, was die Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Studie einschränkt. Eine in der vorliegenden Studie beobachtete lokal erhöhte Transparenz der Augmentatregion bei 46,1% der untersuchten Patienten nach

18 Monaten muss als Ausdruck lokaler Resorptionsvorgänge und simultanen Knochenaufbaus bei noch nicht vollständig mineralisierten Knochen gewertet werden.

Veränderungen der Implantatabmessungen gestatten Rückschlüsse auf resorptive oder appositionelle Vorgänge in der Implantatregion. Insgesamt zeigte über die Hälfte der untersuchten alloplastischen Deckungen (53,8%) nach 18 Monaten ein durch lokale Resorptionsvorgänge reduziertes Volumen. Dagegen wiesen 46,1% der Fälle keinen verifizierbaren Volumenverlust auf. Da nach zwölf bis 14 Monaten nur ein untersuchter Patient ein reduziertes Volumen aufwies, nach 18 Monaten jedoch schon sieben Patienten, scheinen Volumenverluste in Folge von Resorptionsvorgängen offensichtlich verstärkt während des späteren Kontrollzeitraums abzulaufen.

Betrachtet man die knöcherne Konsolidierung der augmentierten Bereiche unter dem Aspekt der Defektgröße zeigt die Auswertung ein differenziertes Bild. Defekte von 2 und 3 cm³ Größe hatten die größte Rate der Dichteangleichung an den benachbarten Knochen im Sinne einer vollständigen Konsolidierung. Bei großen Defekten war auch auf Aufnahmen nach 18 Monaten in 46,1% der Fälle keine vollständige röntgenologische Konsolidierung nachweisbar.

4.3 Bewertung der histologischen Untersuchungen

Die Histologien der vorliegenden Arbeit wiesen keine Anzeichen von Entzündungs- oder Fremdkörperreaktionen oder von bindegewebiger Abkapselung der β -TCP-Granula auf. Es fand sich neben vitalem Geflechtknochen, stellenweise auch Lamellenknochen, was als Anzeichen von Remodeling-Aktivitäten zu werten ist. Insgesamt sprechen diese Prozesse für eine biofunktionelle Anpassung des neugebildeten Knochens. In den untersuchten Präparaten fanden sich 6,5 bis acht Monate post implantationem neben der Knochenneubildung auch intraossäre β -TCP-Granula, die sich noch im Prozess der biologischen Degradation befanden. Der überwiegende Teil der noch nicht resorbierten β -TCP-Partikel befand sich in fester grenzschichtfreier Verbindung zum neugebildeten Knochen. In den breiten, die β -TCP-Granula umgebenden Osteoidrändern spiegelten sich intensive Knochenaufbauprozesse wider. Es ist davon auszugehen, dass der restlose Abbau des Materials sich im Zuge des physiologischen Remodeling vollzieht.

Insgesamt bestätigen die Befunde die in der Literatur postulierten guten, frei von Fremdkörperreaktionen ablaufenden osteokonduktiven Eigenschaften von β -TCP (Koepp *et al.*, 2004; Suba *et al.*, 2006). Ob der im Defekt neu gebildete Knochen sich regelmäßig nur auf die Implantatperipherie beschränkte und im Defektzentrum liegende Anteile nicht oder nicht vollständig durchbaut wurden, kann auf Grund der Entnahmetechnik nicht beantwortet werden. Um Knochenneubildungsraten in der Peripherie mit solchen im Defektzentrum vergleichen zu können, müssen augmentierte Knochenareale vollständig und systematisch histologisch aufgearbeitet und histomorphometrisch ausgewertet werden. Dies ist jedoch nur im Rahmen eines Tierversuches zulässig, so dass in den Ergebnissen der vorliegenden Anwendungsbeobachtung nur Hinweise auf eine Bestätigung vorbeschriebener histologischer Ergebnisse erwartet werden können.

Der Abbau von β -TCP erfolgt über physiko-chemische Degradationsprozesse und über eine von Makrophagen und Osteoklasten getragene Resorption (Wiltfang *et al.*, 2002; Zerbo *et al.*, 2005). Die Knochenneubildung kann hinter der Resorption des Implantats zurückbleiben. In dieser Untersuchung zeigt sich das an Hand des radiologisch gemessenen und klinisch beurteilten Volumens der Knochenbildung, die in einigen Fällen geringer war als die Dimensionierung des Implantats bei Einbringung. In einer Studie wurde die mittlere Geschwindigkeit der Knochenneubildung beim Menschen mit der durchschnittlichen Resorptionsgeschwindigkeit von β -TCP verglichen und festgestellt, dass die Resorption deutlich langsamer verläuft (Reif *et al.*, 1998). Dies kann in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

4.4 Betrachtung der einzelnen Diagnosegruppen

In der Gruppe der Patienten mit Zustand nach ablativer Tumorchirurgie kam es gehäuft zu schwerwiegenden Wundheilungsstörungen. Bei insgesamt drei von fünf Fällen (60%) musste eine Implantatentfernung vorgenommen werden. Mit dem Exakten Test nach Fisher (Tumor vs. Trauma, Zyste, Sonstige) konnte eine signifikante Abhängigkeit zwischen postoperativer Wundheilungsstörung und dem tumorbedingtem Knochendefekt nachgewiesen werden ($p=0,028$). Die Chance auf eine unauffällige Wundheilung ist bei nicht tumorbedingtem Knochendefekt 22mal höher (Odds

Ratio=22,5 / 95%-CI=[2,2; 233,7] als bei tumorbedingten Knochendefekten. Aufgrund der geringen Fallzahlen und der daraus resultierenden niedrigen Power (Teststärke), ist der statistischen Analyse jedoch nur eine beschränkte Aussagekraft beizumessen.

Möglicherweise ist in Folge trophischer Störungen nach Tumorwachstum oder bei vorbestehenden Operationstraumata die Vaskularisation des Implantatlagers vermindert. Trifft das Implantat bei der Rekonstruktion ausgedehnter Knochendefekte nach Tumorablation auf ein minder perfundiertes, inhomogenes und aus Narbengewebe bestehendes Implantatlager, sind die Voraussetzungen für oben beschriebene essentielle Vorgänge der Knochenheilung ungünstig. Aus dieser Erkenntnis her sollte bei großen Defekten nach Tumorablation rechtzeitig die Rekonstruktion mit einem freien oder mikrochirurgisch revaskularisiertem autologen Transplantat in Erwägung gezogen werden.

In Hinblick auf die Augmentation von traumatischen Unterkieferknochendefekten ist die funktionsstabile Plattenosteosynthese Voraussetzung für eine regelrechte Defektheilung. Da es sich beim Unterkiefer um einen funktionell stark beanspruchten Knochen handelt, können bei Instabilität die physiologischen Heilungsprozesse in der Defektregion behindert werden. Gelingt eine Fixierung der Frakturrenden nicht, treten Resorptionen an ortständigen Knochenanteilen auf. Faserknorpelbildung und Pseudarthrose können die Folge sein. Weiterhin ist bei Unterkieferfrakturen der Defekt lediglich von den beiden Knochenstümpfen her von ortständigem Knochen begrenzt. Die Einwanderung von knochenbildenden Zellen kann daher nur von zwei Flächen aus erfolgen. Diese Faktoren stellen somit ein erhöhtes Risiko bei der Wiederherstellung der Knochenkontinuität dar und müssen bei der Indikationsstellung zur Augmentation mit alloplastischen Materialien berücksichtigt werden. In Kombination mit einer funktionsstabilen Osteosyntheseversorgung konnte ein insgesamt gutes Resultat der Rekonstruktion traumatischer Unterkieferdefekte mit einer Größe bis 4 cm^3 beobachtet werden. Es trat nur in einem von sieben Fällen (14%) eine frühe postoperative Wundheilungsstörung mit partiellem Implantatverlust auf. Möglicherweise spielt hier eine frühzeitige und stetige Übertragung funktioneller Reize auf das Implantat und damit einen beschleunigten knöchernen Umbau im Sinne des Remodeling und der funktionsbedingten trabekulären Ausrichtung eine wichtige Rolle.

Die klinischen Verläufe der Patienten, bei denen zystische Defekte gedeckt wurden, zeigten, dass die Regeneration der gefüllten Knochenregion insgesamt problemlos erfolgte. Die Ergebnisse bestätigen die klinischen Beobachtungen von Horch *et al.* hinsichtlich der knöchernen Substitution von β -TCP nach Deckung zystischer Defekte (Horch *et al.*, 2006). Hier scheint es vorteilhaft zu sein, dass das Defektvolumen von einer großen defektbegrenzenden Knochenoberfläche umgeben ist. Durch diese günstige Defektkonfiguration ist es der zentripetal gerichtete Knochenneubildung möglich, alle Defektbereiche zu erschließen.

In der Gruppe der Patienten mit sonstigen kraniofazialen Knochendefekten war der Erfolg der Defektdeckung mit β -TCP durchweg positiv. Dies deutet darauf hin, dass Defekte mit einer Größe von 2 cm^3 , die in dieser Gruppe vorherrschten, mit β -TCP rekonstruiert werden können.

Es handelt sich bei den in dieser Anwendungsstudie vorgestellten Studienteilnehmern um ein ausgesuchtes, allgemeinmedizinisch gesundes Patientengut, bei dem von einem qualitativ starken Transplantatlager ausgegangen werden kann. Patienteneigene Faktoren wie Nikotin- und Alkoholabusus sowie frühere Bestrahlungen setzen die osteogene Potenz des Lagerknochens herab und sollten bei der Indikationsstellung unbedingt berücksichtigt werden. Darüber hinaus handelt es sich in der vorgestellten Untersuchung um eine nicht kontrollierte Studie mit relativ kleiner Patientenzahl bzw. kleinen Indikationsgruppen. Es sind weitere Untersuchungen mit größeren Patientenkollektiven nötig, um eine Evaluation der „kritischen“ Defektgröße und -konfiguration, die noch sicher mit β -TCP augmentiert werden kann, zu ermöglichen.

4.5 Weitere Therapiekonzepte

Generell verläuft die regenerative Knochenneubildung nach dem Muster der primär angiogenen Ossifikation, wobei die zentripetal orientierte Knochenregeneration von den Defektlagerrändern aus erfolgt und das Implantat als osteokonduktive Leitschiene für die vorwachsenden Knochenregenerate dient (Merten *et al.*, 2001). So erklärt sich der in knochenfernen Bereichen niedrigere Prozentsatz an neugebildetem Knochen beim Einsatz von allogenen Knochenersatzmaterialien in großen Defekten (Cordioli *et al.*,

2001; Zerbo *et al.*, 2004). Das in der Literatur postulierte verbesserte prozentuale Knochenangebot nach Beimengung autologer Knochenspongiosa zum alloplastischen Augmentat bei großen Knochendefekten wird mit den osteogenen Eigenschaften der Osteoblasten des freitransplantierten Knochens in Verbindung gebracht (Galois *et al.*, 2002; Ogose *et al.*, 2005; Horch *et al.*, 2006). Es stellt sich also die Frage, ob die Beimengung autologer Knochenspongiosa zum Augmentat einen Vorteil bringt. Da die transplantierten Osteoblasten anfänglich durch Diffusion ernährt werden müssen, bleibt ihr Überleben in tieferen Regionen des Defektes aber fragwürdig. Daher ist unsicher, ob autologe Knochenspongiosa ihre ihr zugewiesene Rolle im Sinne der Osteogenese bei großen Knochendefekten im vollen Umfang gerecht werden kann. Darüber hinaus wird dabei der Vorteil bei Verwendung alloplastischer Materialien, nämlich die Vermeidung eines Zweiteingriffs zur Hebung des Transplantats, wieder zunichte gemacht. Dennoch kann die Beimengung alloplastischer Knochenersatzmaterialien in Fällen eines limitierten Spongiosaangebots der Beckenschaufel (beispielsweise in Folge von Osteoporose) bei großen Defektvolumina sinnvoll sein. Ist die Rekonstruktion mit freier autologer Knochenspongiosa oder alloplastischer Materialien auf Grund der Defektgröße nicht möglich, sollte ein mikrogefäßchirurgischer Eingriff mit der Möglichkeit, selbst große Knochentransplantate über ihre ernährenden Gefäße wieder zu perfundieren, in Erwägung gezogen werden. Auch bei ersatzschwachen und insbesondere bei ersatzunfähigen Transplantatlager, beispielsweise bei großflächigen Weichgewebsdefekten sowie nach Bestrahlungen ist die erfolgreiche alloplastische Rekonstruktion fraglich und in den meisten Fällen nicht möglich. Auch hier erweitern revascularisierte autologe Transplantate das therapeutische Konzept.

Der Einsatz der Membrantechnik in Sinne der gesteuerten Geweberegeneration bzw. Knochenregeneration ist wichtig um zu verhindern, dass konkurrierendes Bindegewebe in den Defekt einwächst und dort zu Resorptionen führt. Vorangegangene Studien haben die Bedeutung der Wundstabilisierung und Raumschaffung während der frühen Heilungsphase herausgestellt und die Biokompatibilität und klinische Anwendbarkeit von verschiedenen Membranen nachgewiesen (Wikesjo *et al.*, 2003). In dieser Studie wurde eine resorbierbare Membran (Bio-Guide[®], Geistlich Pharma AG, 6119 Wolhusen, Schweiz) verwendet. Diese Membran besteht aus xenogenem Typ I und Typ III Kollagen vom Schwein. Es ist eine zweischichtige Membran mit einer kompakten und einer porösen Schicht. Die kompakte Schicht ist der Weichgewebsseite zugewandt und

zellabweisend. Sie hindert Weichgewebszellen an der Durchdringung der Membran. Die poröse Schicht ist dem Knochendefekt zugewandt. Diese besteht aus lockeren Kollagenfasern, die das Blutkoagulum stabilisieren sollen.

Wie in anderen Studien mit bilateralem Sinuslift bereits vorbeschrieben, kann β -TCP auch zur Defektdeckung im Rahmen einer komplexen prothetischen Versorgung mit Dentalimplantaten angewendet werden (Zijderveld *et al.*, 2005; Suba *et al.*, 2006; Ormianer *et al.*, 2006). In oben beschriebenem Fall erfolgte die Insertion von enossalen Dentalimplantaten auf Grund der Größe des Defektes erst 6,5 Monate nach Defektdeckung. Die Primärstabilität der inserierten Implantate war gut. Nach einer Einheilungszeit von ca. sechs Monaten konnte die Patientin mit einer implantatgetragenen Brückenkonstruktion prothetisch versorgt werden. Klinisch und radiologisch war eine reizlose Osseointegration der enossalen Implantate nachweisbar.

4.6 Ausblick

Weitere Ansätze zur Rekonstruktion von knöchernen Defekten liegen darin, dass die Knochenregeneration mit den Methoden des Tissue Engineering unter Verwendung osteoinduktiver Proteine und Wachstumsfaktoren, aber auch zellulärer Elemente angestrebt wird.

Da der Abbau von Differenzierungs- und Wachstumsfaktoren sehr schnell durch ubiquitäre Gewebsproteasen erfolgt, ist ein Trägermaterial nötig um die Aktivität der Faktoren am gewünschten Ort über einen längeren Zeitraum aufrechtzuerhalten und eine maximale Exposition gegenüber Stammzellen sowie eine Verlängerung der Proteininteraktion mit anderen Wachstums- und Differenzierungsfaktoren zu erreichen (Horch *et al.*, 2004). Weiterhin soll das Trägermaterial eine Leitschienenfunktion für die neu entstehenden Knochenregenerate haben (Osteokonduktion). In diesem Sinne wurde bereits resorbierbare β -TCP-Keramiken als Trägermaterialien für BMPs und Wachstumsfaktoren neben anderen Biomaterialien untersucht (Alam *et al.*, 2001; Niedhart *et al.*, 2003a; Kim *et al.*, 2005). Bei der Suche nach einem geeigneten Träger- und Freisetzungssystem sind insbesondere die Probleme der Dosierung sowie die Entwicklung einer Beschichtungstechnik, die eine langsame Freisetzung der Proteine

garantiert, von Bedeutung. Daneben ist die richtige Kombination der verschiedenen Faktoren anzustreben, die beim natürlichen Ablauf der Knochenregeneration in einer bestimmten und zeitlich gestaffelten Reihenfolge zum Einsatz kommen.

In einem weiteren Ansatz werden mit speziellen Zellkultur- und Gewebezuchtmethoden patienteneigene knochenbildende Zellen expandiert und auf einem strukturellen Gerüst zur ex-vivo Gewebeproduktion angeregt. Auch in diesem Zusammenhang wurden bereits verschiedene Knochenersatzmaterialien im Sinne einer Biomatrix tierexperimentell untersucht (Schliephake *et al.*, 2001; Uemura *et al.*, 2003). Durch Variation der zellulären Zusammensetzung, der Konstruktion eines komplexen Gefäßnetzes, Variation der Biomatrix und der Zellkulturbedingungen könnte es künftig gelingen, großvolumige ex-vivo-hergestellte Gewebe zur knöchernen Rekonstruktion zu gewinnen.

4.7 Schlussfolgerung

Im Hinblick auf den postoperativen Wundheilungsverlauf zeigte sich, dass insbesondere die Ausgangsdiagnose einen Einfluss auf den Erfolg der Behandlung hatte:

- Trotz der eher ungünstigen Defektkonfiguration mit nur zwei defektbegrenzenden ortsstämmigen Knochenflächen kann bei Patienten mit traumatischen Unterkieferknochendefekten ein insgesamt gutes Ergebnis auch bei großen Defekten erzielt werden. Jedoch ist die funktionsstabile Plattenosteosynthese Voraussetzung für eine regelrechte Defektheilung.
- Bei tumorbedingten Knochendefekten, kam es übermäßig häufig zu Wundheilungsstörungen mit konsekutivem Implantatverlust. Aus dieser Erkenntnis sollte bei dieser Defektart rechtzeitig der Rekonstruktion mit einem freien oder mikrochirurgisch revaskularisiertem autologen Transplantat der Vorzug gegeben werden.
- Auf Grund der günstigen Defektkonfiguration kann β -TCP zur Deckung zystischer Defekte auch bei großen Augmentatvolumina von 4 cm^3 angewendet werden.
- In der Gruppe der Patienten mit sonstigen kraniofazialen Knochendefekten war der Erfolg der Defektdeckung mit β -TCP durchweg positiv. Dies deutet darauf hin, dass Defekte mit einer Größe von 2 cm^3 mit β -TCP rekonstruiert werden können.

Es konnte auch gezeigt werden, dass eine ausreichende und spannungsfreie Weichteildeckung über der Augmentatregion für den klinischen Erfolg außerordentlich wichtig ist.

Unabhängig von der Ausgangsdiagnose zeigte sich hinsichtlich der Erfolgsbewertung Folgendes: Die Knochenneubildung blieb in einigen Fällen, insbesondere aber bei größeren Defekten mit 4 cm^3 , hinter der Resorption des β -TCP-Implantats zurück. In dieser Untersuchung zeigte sich das an Hand der radiologisch gemessenen und klinisch beurteilten Dimensionierung der Augmentatregion, welche geringer war als das Volumen des Implantats bei Einbringung. Bei der histologischen Auswertung der Hartgewebsbiopsien fand sich vitaler Geflechtknochen, stellenweise auch Lamellenknochen. Auch zeigten die augmentierten Knochenbereiche bei Metallentfernung 6,5 bis acht Monate post augmentationem makroskopisch eine

knochenähnliche Struktur und Härte. Insgesamt kann also, trotz partiellen Volumenverlustes des β -TCP-Implantats in einigen Fällen, von einer suffizienten Knochenkonsolidierung ausgegangen werden. Die in der Literatur vorbeschriebenen guten osteokonduktiven Eigenschaften von β -TCP und seine Bioverträglichkeit können also bestätigt werden.

Die in der Einleitung aufgeworfene Frage, ob die Entnahme autologen Knochens und die damit verbundenen Risiken durch den Einsatz von β -TCP vermieden werden können, lässt sich mit Einschränkungen positiv beantworten: Die vorgestellten Ergebnisse weisen darauf hin, dass bei traumatischen Defekten mit einer Größe bis 4 cm^3 in Kombination mit einer funktionsstabilen Osteosynthese und bei zystischen Defekten bis 4 cm^3 bei suffiziente Weichteildeckung auch ohne Beimengung von autologer Spongiosa ein gutes klinisches Ergebnis erreicht und auf die Gewinnung autologer Spongiosa verzichtet werden kann.

5 Zusammenfassung

Das klinische Interesse der vorliegenden Untersuchung galt der Erfolgsbewertung der Rekonstruktion von unterschiedlichen Knochendefekten im Kiefer- und Gesichtsbereich mit dem alloplastischen Knochenersatzmaterial β -TCP an Hand klinischer, radiologischer und histologischer Parameter. Es sollte festgestellt werden, ob ein Zweiteingriff zur Gewinnung autologen Knochens vermieden werden kann, wenn stattdessen β -TCP zur Defektfüllung verwendet wird. Weitere Ziele der Untersuchung bestanden in der Abgrenzung der einzelnen Indikation für die Rekonstruktion von Knochendefekten mit β -TCP und der Ursachenforschung für klinische Misserfolge.

Aus dem Patientengut der der Klinik für Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie, Campus Virchow-Klinikum, Charité - Universitätsmedizin Berlin wurden prospektiv 21 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, die im Behandlungszeitraum von Oktober 2004 bis Februar 2006 wegen Knochendefekten im Kiefer- und Gesichtsbereich behandelt wurden und bei denen eine Defektaugmentation mit β -TCP-Granulat durchgeführt wurde. Die Indikationen für die Defektaugmentation waren die Versorgung von traumatischen Unterkieferdefekten ($n = 7$), die Rekonstruktion von Knochendefekten nach ablativer Tumorchirurgie ($n = 5$), die Defektdeckung nach Zystektomie ($n = 4$) und andere knöcherne Defizite ($n = 5$). Die Defektgröße variierte zwischen 2 cm^3 und 4 cm^3 . In definierten Zeitabständen erfolgten klinische und radiologische Verlaufskontrollen. Bei vier Patienten konnten sieben Hartgewebsbiopsien gewonnen und der histologischen Auswertung zugeführt werden.

Es zeigte sich, dass insbesondere die Ausgangsdiagnose einen Einfluss auf die postoperative Wundheilung hatte. Trotz der eher ungünstigen Defektkonfiguration mit nur zwei defektbegrenzenden ortsstämmigen Knochenflächen bei Patienten mit traumatischen Unterkieferknochendefekten konnte in Kombination mit einer funktionsstabilen Plattenosteosynthese ein überwiegend gutes Resultat erzielt werden (86% unauffällig). Auch die Deckung zystischer Defekte mit β -TCP führte zu positiven Ergebnissen (100% unauffällig). Bei tumorbedingten Knochendefekten kam es übermäßig häufig zu Wundheilungsstörungen mit konsekutivem Implantatverlust (60% auffällig). Mittels Exaktem Test nach Fisher wurde eine signifikante Abhängigkeit zwischen postoperativer Wundheilungsstörung und dem tumorbedingten

Knochendefekt nachgewiesen (Tumor vs. Trauma, Zyste, Sonstige: $p=0,028$). Die Chance auf eine unauffällige Wundheilung war bei nicht tumorbedingtem Knochendefekt 22mal höher (Odds Ratio=22,5 / 95%-CI=[2,2; 233,7]) als bei tumorbedingten Knochendefekten. In der Gruppe der Patienten mit sonstigen kraniofazialen Knochendefekten war der Erfolg der Defektdeckung mit β -TCP durchweg positiv (100% unauffällig). Dies deutet darauf hin, dass Defekte mit einer Größe von 2 cm^3 , die in dieser Gruppe vorherrschten, mit β -TCP rekonstruiert werden können. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Defektgröße (2 cm^3 vs. $3\text{-}4\text{ cm}^3$) und einer postoperativen Wundheilungsstörung konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (Exakter Test nach Fisher, $p=0,090$).

Unabhängig von der Ausgangsdiagnose zeigte sich, dass die Knochenneubildung in einigen Fällen, insbesondere aber bei größeren Defekten mit 4 cm^3 , hinter der Resorption des β -TCP-Implantats zurückblieb. Dies zeigte sich an Hand des radiologisch gemessenen und klinisch beurteilten Volumenverlustes des Implantats im späteren Verlauf (radiologisch 53,8% bzw. klinisch 38,9% der untersuchten Fälle). Bei der histologischen Auswertung der Hartgewebsbiopsien fand sich vitaler Geflechtknochen, stellenweise auch Lamellenknochen, was als Anzeichen von Remodeling-Aktivitäten zu werten war. Auch zeigten die augmentierten Knochenbereiche bei der bei einigen Patienten durchgeführten Metallentfernung nach 6,5 bis acht Monaten makroskopisch eine knochenähnliche Struktur und Härte. Insgesamt kann also, trotz partiellen Volumenverlustes des β -TCP-Implantats in einigen Fällen, von einer suffizienten Knochenkonsolidierung ausgegangen werden.

Insgesamt weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass bei zweiwandigen traumatischen Defekten mit einer Größe bis 4 cm^3 in Kombination mit einer funktionsstabilen Osteosynthese und bei zystischen Defekten bis 4 cm^3 bei suffizienter Weichteildeckung, auch ohne Beimengung von autologer Spongiosa ein gutes klinisches Ergebnis erreicht werden kann. Defekte mit einer Größe von 2 cm^3 können mit β -TCP rekonstruiert werden. Bei Knochendefekten, die auf Grund einer ablativen Tumorchirurgie entstanden sind, sollte eine Rekonstruktion mit β -TCP vermieden und als weitere Therapieoption einem freien oder vaskulären autologen Transplantat der Vorzug gegeben werden.

6 Literatur

Alam MI, Asahina I, Ohmamiuda K et al. Evaluation of ceramics composed of different hydroxyapatite to tricalcium phosphate ratios as carriers for rhBMP-2. *Biomaterials*. 2001;22(12):1643-1651.

Arrington ED, Smith WJ, Chambers HG, Bucknell AL, Davino NA. Complications of iliac crest bone graft harvesting. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;(329):300-309.

Artzi Z, Weinreb M, Givol N et al. 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*. 2004;19(3):357-368.

Bauer TW und Muschler GF. Bone graft materials. An overview of the basic science. *Clin Orthop Relat Res*. 2000;(371):10-27.

Bostrom MP, Lane JM, Berberian WS et al. Immunolocalization and expression of bone morphogenetic proteins 2 and 4 in fracture healing. *J Orthop Res*. 1995;13(3):357-367.

Bundesärztekammer. Richtlinien zum Führen einer Knochenbank. 2001. (http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Knochenbank_pdf.pdf).

Cordioli G, Mazzocco C, Schepers E, Brugnolo E, Majzoub Z. Maxillary sinus floor augmentation using bioactive glass granules and autogenous bone with simultaneous implant placement. Clinical and histological findings. *Clin Oral Implants Res*. 2001;12(3):270-278.

Cornell CN und Lane JM. Newest factors in fracture healing. *Clin Orthop Relat Res*. 1992;(277):297-311.

Donath K. Die Trenn-Dünnschliff-Technik zur Herstellung histologischer Präparate von nicht schneidbaren Geweben und Materialien. Apparate- und Methodenbeschreibung. Exakt-Kulzer-Druckschrift, Norderstedt, 1987.

Donath K und Breuener G. A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissue. The Sage-Schliff (sawing and grinding) technique. J Oral Pathology. 1982;11(4):318-326.

Foitzik C und Staus H. Phasenreines beta-Trikalziumphosphat zum Knochenersatz bei parodontaler Indikation. Quintessenz. 1999;50(10):1049-1058.

Fujita R, Yokoyama A, Nodasaka Y, Kohgo T, Kawasaki T. Ultrastructure of ceramic-bone interface using hydroxyapatite and beta-tricalcium phosphate ceramics and replacement mechanism of beta-tricalcium phosphate in bone. Tissue Cell. 2003;35(6):427-440.

Galois L, Mainard D, Delagoutte JP. Beta-tricalcium phosphate ceramic as a bone substitute in orthopaedic surgery. Int Orthop. 2002;26(2):109-115.

Goulet JA, Senunas LE, DeSilva GL, Greenfield ML. Autogenous iliac crest bone graft. Complications and functional assessment. Clin Orthop Relat Res. 1997;(339):76-81.

Heary RF, Schlenk RP, Sacchieri TA, Barone D, Brotea C. Persistent iliac crest donor site pain: independent outcome assessment. Neurosurgery. 2002;50(3):510-516.

Honig JF, Merten HA, Heinemann DE. Risk of transmission of agents associated with Creutzfeldt-Jakob disease and bovine spongiform encephalopathy. Plast Reconstr Surg. 1999;103(4):1324-1325.

Horch HH und Pautke C. Regeneration statt Reparation: Eine kritische Bewertung des autogenen Knochentransplantates als "Goldstandard" bei der rekonstruktiven Chirurgie im Kieferbereich. Mund Kiefer Gesichtschir. 2006;10(4):213-220.

Horch HH, Sader R, Kolk A. Synthetische, phasenreine Beta-Trikalziumphosphat-Keramik (Cerasorb) zur Knochenregeneration bei der rekonstruktiven Chirurgie der Kiefer - Eine klinische Langzeitstudie mit Literaturübersicht. Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift. 2004;59(12):680-686.

Horch HH, Sader R, Pautke C et al. Synthetic, pure-phase beta-tricalcium phosphate ceramic granules (Cerasorb) for bone regeneration in the reconstructive surgery of the jaws. Int J Oral Maxillofac Surg. 2006;35(8):708-713.

Kim CS, Kim JI, Kim J et al. Ectopic bone formation associated with recombinant human bone morphogenetic proteins-2 using absorbable collagen sponge and beta tricalcium phosphate as carriers. *Biomaterials*. 2005;26(15):2501-2507.

Knaepler H, Koch F, Bugany H. Untersuchungen zur HIV-Inaktivierung in allogenen Knochentransplantaten durch chemische Desinfektion und radioaktive Bestrahlung. *Unfallchirurgie*. 1992;18(1):1-6.

Koepp HE, Schorlemmer S, Kessler S et al. Biocompatibility and osseointegration of beta-TCP: histomorphological and biomechanical studies in a weight-bearing sheep model. *J Biomed Mater Res*. 2004;70B(2):209-217.

Lane JM, Tomin E, Bostrom MP. Biosynthetic bone grafting. *Clin Orthop Relat Res*. 1999;(367 Suppl):S107-S117.

LeGeros RZ. Properties of osteoconductive biomaterials: calcium phosphates. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;(395):81-98.

Merten HA, Wiltfang J, Grohmann U, Hoenig JF. Intraindividual comparative animal study of alpha- and beta-tricalcium phosphate degradation in conjunction with simultaneous insertion of dental implants. *J Craniofac Surg*. 2001;12(1):59-68.

Merten HA, Wiltfang J, Honig JF, Funke M, Luhr HG. Intraindividuellem Vergleich von alpha- und beta-TCP-Keramik im Tierexperiment. *Mund Kiefer Gesichtschir*. 2000;4 Suppl 2:S509-S515.

Miki T, Masaka K, Imai Y, Enomoto S. Experience with freeze-dried PGLA/HA/rhBMP-2 as a bone graft substitute. *J Craniomaxillofac Surg*. 2000;28(5):294-299.

Niedhart C, Maus U, Redmann E et al. Stimulation of bone formation with an in situ setting tricalcium phosphate/rhBMP-2 composite in rats. *J Biomed Mater Res A*. 2003a;65(1):17-23.

Niedhart C, Maus U, Redmann E, Siebert CH. In vivo testing of a new in situ setting beta-tricalcium phosphate cement for osseous reconstruction. *J Biomed Mater Res*. 2001;55(4):530-537.

Niedhart C, Pingsmann A, Jürgens C et al. Komplikationen nach Entnahme autologen Knochens aus dem ventralen und dorsalen Beckenkamm - eine prospektive, kontrollierte Studie. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2003b;141(4):481-486.

Nkenke E, Weisbach V, Winckler E et al. Morbidity of harvesting of bone grafts from the iliac crest for preprosthetic augmentation procedures: a prospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33(2):157-163.

Ogose A, Hotta T, Kawashima H et al. Comparison of hydroxyapatite and beta tricalcium phosphate as bone substitutes after excision of bone tumors. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2005;72(1):94-101.

Ormianer Z, Palti A, Shifman A. Survival of immediately loaded dental implants in deficient alveolar bone sites augmented with beta-tricalcium phosphate. *Implant Dent.* 2006;15(4):395-403.

Parikh SN. Bone graft substitutes: past, present, future. *J Postgrad Med.* 2002;48(2):142-148.

Produktinformation. Cerasorb M. curasan AG. 2004.

Reif D, Leuner B, Hotz G. Temporäre Knochenersatzmaterialien auf Basis von Calciumphosphat. *Hefte zu Der Unfallchirurg.* 1998;265:270-275.

Reuther JF und Kübler NR. Die Wiederherstellung des Unterkiefers. *Deutsches Ärzteblatt.* 1999;96(16):1054-1061.

Schenk RK. Zur Problematik der Knochenersatzstoffe: Histophysiologie des Knochenumbaus und der Substitution von Knochenersatzstoffen., 216. Auflage. Springer, Berlin, Heidelberg, 1991.

Schlegel KA und Neukam FW. Augmentationen, Knochenersatzmaterialien, Membranen. Reichert PA et al., Curriculum. Zahnärztliche Chirurgie, 1. Auflage, Seite 434-459. Quintessenz Verlags-GmbH, Berlin, 2002.

Schliephake H, Knebel JW, Aufderheide M, Tauscher M. Use of cultivated osteoprogenitor cells to increase bone formation in segmental mandibular defects: an experimental pilot study in sheep. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001;30(6):531-537.

Schnürer SM, Gopp U, Kühn KD, Breusch SJ. Knochenersatzwerkstoffe. *Orthopäde.* 2003;32(1):2-10.

Spector M. Charakterisierung biokeramischer Kalziumphosphatimplantate. *Hefte zur Unfallheilkunde.* 1991;216:11-22.

St John TA, Vaccaro AR, Sah AP et al. Physical and monetary costs associated with autogenous bone graft harvesting. *Am J Orthop.* 2003;32(1):18-23.

Stevenson S, Shaffer JW, Goldberg VM. The humoral response to vascular and nonvascular allografts of bone. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;(326):86-95.

Suba Z, Takacs D, Matusovits D et al. Maxillary sinus floor grafting with beta-tricalcium phosphate in humans: density and microarchitecture of the newly formed bone. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17(1):102-108.

Szabo G, Huys L, Coulthard P et al. A prospective multicenter randomized clinical trial of autogenous bone versus beta-tricalcium phosphate graft alone for bilateral sinus elevation: histologic and histomorphometric evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005;20(3):371-381.

Tadic D und Epple M. A thorough physicochemical characterisation of 14 calcium phosphate-based bone substitution materials in comparison to natural bone. *Biomaterials.* 2004;25(6):987-994.

Uemura T, Dong J, Wang Y et al. Transplantation of cultured bone cells using combinations of scaffolds and culture techniques. *Biomaterials.* 2003;24(13):2277-2286.

Wikesjo UM, Lim WH, Thomson RC et al. Periodontal repair in dogs: evaluation of a bioabsorbable space-providing macroporous membrane with recombinant human bone morphogenetic protein-2. *J Periodontol.* 2003;74(5):635-647.

Wiltfang J, Merten HA, Schlegel KA et al. Degradation characteristics of alpha and beta tri-calcium-phosphate (TCP) in minipigs. *J Biomed Mater Res.* 2002;63(2):115-121.

Würzler KK, Heisterkamp M, Böhm H et al. Unterkieferrekonstruktion mit autologem Knochen und einem induktiven Implantat beim Göttinger Minischwein. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2004;8(2):75-82.

Zerbo IR, Bronckers AL, de Lange G, Burger EH. Localisation of osteogenic and osteoclastic cells in porous beta-tricalcium phosphate particles used for human maxillary sinus floor elevation. *Biomaterials.* 2005;26(12):1445-1451.

Zerbo IR, Zijdeveld SA, de Boer A et al. Histomorphometry of human sinus floor augmentation using a porous beta-tricalcium phosphate: a prospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2004;15(6):724-732.

Zijdeveld SA, Zerbo IR, van den Bergh JP, Schulten EA, ten Bruggenkate CM. Maxillary sinus floor augmentation using a beta-tricalcium phosphate (Cerasorb) alone compared to autogenous bone grafts. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005;20(3):432-440.

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Martin Klein für die thematische Findung und die Rahmenbedingungen, die diese Promotion ermöglichten, danken.

Bei Herrn Dr. Hübner von der curasan AG möchte ich mich für die finanzielle Unterstützung und die Bereitstellung der Materialien bedanken.

Ganz besonders erwähnen und danken möchte ich Herrn Dr. Daniel Groisman, der mich während des praktischen Teils der Arbeit immer unterstützt, betreut und motiviert hat.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Dr. Alexander Voigt für die freundliche Unterstützung der hier vorliegenden Arbeit bedanken.

Für ihre Hilfe beim praktischen Teil der Promotion möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern der Poliklinik und des OPs und insbesondere bei Herrn Haffner bedanken, der freundlicherweise bereit war, mich bei der Fotodokumentation zu unterstützen.

Meiner Partnerin Dr. Daniela Blaschke möchte ich vor allem für ihre liebevolle Unterstützung und ihre große Geduld während des schriftlichen Teils der Arbeit danken.

Besonders meinen lieben Eltern und meinen Geschwistern sei für ihre kontinuierliche und liebevolle Unterstützung Dank ausgesprochen. Meine Eltern förderten mich während meines Studiums und haben mir damit diese Arbeit erst ermöglicht.

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

9 Erklärung

„Ich, Richard Waluga, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Erfolgsbewertung der klinischen Anwendung von β -Trikalziumphosphat zur alloplastischen Rekonstruktion knöcherner Defekte im Kiefer- und Gesichtsbereich“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift