289

Nova Acta Leopoldina NF *84*, Nr. 322, 73–80 (2001)

Gewebsersatz durch die Anwendung von *Bone morphogenetic proteins*?

Hermann F. SAILER und Franz E. WEBER (Zürich)

Mit 2 Abbildungen

Zusammenfassung

Die Entdeckung der *Bone morphogenetic proteins* (BMPs) führte bisher vor allem zu einer Erweiterung unseres Wissens über die Morphogene unseres Körpers. Der anfangs angestrebte schnelle Einsatz von BMPs in der Klinik ist bisher nicht erfolgt, da selbst der zu den einfacheren Geweben zählende Knochen ein komplexes Gewebe darstellt. Die Verabreichung allein von BMP reicht bei größeren Defekten zur Bildung von funktionstüchtigem Knochen nicht aus. Um dieses Ziel zu erreichen, bedarf es noch weiterer Elemente wie bioabbaubare und osteokonduktive Trägermaterialien und bioabbaubare Osteosynthesematerialien. Erst die Kombination dieser drei Elemente kann zur Bildung von funktionstüchtigem Knochen führen, der im Patienten Knochendefizite auszugleichen und auch größere Knochendefekte optimal zu überbrücken vermag.

Abstract

The discovery of bone morphogenetic proteins improved our understanding of developmental biology, and in particular of morphogenesis, but so far had no impact on the routine treatment of patients. The reason for this delay is, that bone is too complex to be formed in a functional way just by the administration of a single protein. In order to reach the goal of a routine administration of BMP in the clinic indication specific, biodegradable carriers and biodegradable osteosynthesis material has to be developed. Only if these three elements are combined in the right way functional bone is able to be created in the patient at specific sites to compensate for a lack of bone or to fill in bony defects.

1. Übersicht über Transplantate und Implantate im Knochenbereich und die Entdeckung und Funktion der *Bone morphogenetic proteins*

1.1 Transplantate und Implantate im Bereich des Knochens

Der Gebrauch von autologem Knochen als Transplantat ist bis heute der Goldstandard bei allen rekonstruktiven Maßnahmen im Kiefer- und Gesichtsbereich. Der Wunsch der Chirurgen, körperfremde Materialien – also Implantate – für diese Zwekke zu verwenden, spiegelt sich in der Entwicklung unzähliger Knochenersatzmaterialien wider. Deren Liste reicht von keramischen Materialien über Polymere bis hin zu xenogenen Implantaten bovinen oder marinen Ursprungs (zusammengefaßt in SAILER

und WEBER 2000). Da beim Knochen weniger dessen biochemische Fähigkeiten für den Organismus im Vordergrund stehen, sondern vor allem mechanische, ist die Entwicklung einer Vielzahl an Surrogaten nicht verwunderlich. Auch historisch gesehen sind Knochenersatzmaterialien sicherlich die ersten verwendeten Implantate. Bereits in prähistorischer Zeit wurden nach erfolgten Trepanationen die im Schädeldach entstandenen Defekte mit Plättchen aus Gold oder anderen Edelmetallen, aus Kürbis- oder Nußschalen gefüllt (SANAN und HAINES 1997). Diese zum Teil sehr exotischen Knochenersatzmaterialien konnten deswegen im Schädeldach Verwendung finden, weil hier der Knochen vor allem Schutzfunktionen zu erfüllen hat. In lasttragenden Regionen, wie zum Beispiel im Ober- oder Unterkiefer, wo der Knochen als Halteapparat für Zähne sehr großen Kräften ausgesetzt ist, ist eine Reduktion der Funktion einzig auf die Schutzmechanik nicht mehr ausreichend. In solchen Bereichen bedarf es einer dynamischen Veränderung und damit einer lebenden Struktur. Die Anpassung unseres Knochengerüsts an die jeweiligen Anforderungen erfolgt über einen normalerweise von uns unbemerkt ablaufenden, kontinuierlichen Ab-, Um- und Aufbauprozeß. Die dadurch in unserem Knochengerüst verankerte Dynamik ist wiederum für die im Vergleich zu allen anderen Organen herausragende Regenerationsfähigkeit verantwortlich. Obwohl über die Regenerationsfähigkeit des Knochens bereits von HIPPOCRATES (460–370 vor Christus) sinniert wurde, mußten nochmals 2000 Jahre verstreichen, bis dieses Phänomen erklärbar wurde.

1.2 Entdeckung und Funktion von Bone morphogenetic proteins

Das wichtigste Etappenziel auf der Suche nach den Faktoren, die für die Knochenregeneration verantwortlich sind, stellt die Entdeckung von URIST und Mitarbeitern (URIST 1965) dar. Sie konnten zeigen, daß die Implantation von demineralisiertem Knochen ausreicht, um ektopisches Knochenwachstum zu induzieren. Es bedurfte aber nochmals mehr als 20 Jahre, bis WOZNEY und Mitarbeiter (WOZNEY et al. 1988) die »bone morphogenetic proteins (BMPs)« isoliert und sequenziert hatten und der Nachweis erbracht war, daß diese Proteine ausreichen, um Knochenbildung einzuleiten. Der Hauptgrund für die Langwierigkeit dieser Forschungsbemühungen ergab sich durch die geringen Mengen (1 µg/kg Knochen) an BMP im Knochen, die die Verarbeitung und Analyse von über einer Tonne Rinderknochen erforderlich machte. Aufbauend auf den bis 1988 erzielten Ergebnissen war es in den Folgejahren viel einfacher, ähnliche Proteine zu isolieren und zu charakterisieren, so daß sich bis heute eine Proteinfamilie abzeichnet, die mehr als 30 Mitglieder umfaßt (REDDI 1997). Auf Grund von großen Übereinstimmungen in der Struktur und der Aminosäuresequenz, werden die BMPs als Untergruppe der »transforming growth factors-β« angesehen. Große Übereinstimmung zwischen den Proteinen dieser Familie herrscht auch während der Synthese in unserem Körper, da in allen Fällen das ursprüngliche Genprodukt (mit oder ohne Zuckerreste versetzt) dimerisiert und proteolytisch so prozessiert wird, daß am Ende nur ein Viertel des Anfangsproduktes Teil des bioaktiven Endproduktes ist (WOZNEY 1989).

Die Induktion der Knochenbildung ist eine Kaskade von Abläufen, die Chemotaxis, Mitose und Differenzierung umfaßt. All diese Schritte werden durch das Zusammenspiel verschiedener BMPs gesteuert, wobei jede Zelle individuell auf BMP-Signale reagiert, entsprechend der BMP-Konzentration an der Zelle und abgestimmt auf die Umgebung der Zelle. Dies erklärt auch, warum ein einziges BMP-4-Signal

sowohl die Knorpelbildung als auch die Knochenbildung einleiten kann und dabei auf einzelne Zellen chemotaktisch, hämatopoetisch, mitotisch und sogar apoptotisch wirkt. Trägt man alle Puzzleteile zusammen, ergibt sich ein Bild, in dem BMPs nicht nur die Morphogene des Knochens, sondern die Morphogene unseres ganzen Körpers darstellen; wobei sich Morphogene als die Substanzen definieren, die in kleinsten Mengen vorkommen und für die Form- und Gestaltbildung von Organismen verantwortlich sind. Bereits während der frühen Phasen der Embryonalentwicklung organisieren die BMPs die Planung unseres Körpers mit all seinen Achsen und leiten die Bildung der verschiedenen Gewebsarten ein. Im Zuge der Organentwicklung orchestrieren die BMPs die Ausbildung der einzelnen Organstrukturen. Studien an Mäusen, in denen einzelne BMPs ausgeschaltet waren, zeigten, daß BMP-2 für die Entwicklung zu einem funktionellen Herzen unverzichtbar ist und ohne BMP-7 die Nieren- und Augenentwicklung verhindert wird. Voraussetzung für jede dieser vielfältigen Aufgaben von BMPs ist das Vorhandensein entsprechender Rezeptoren auf den jeweiligen Zielzellen. Diese Rezeptoren sind Serin/Threoninkinasen, wobei ein BMP-Dimer gleichzeitig an einen Typ-I- und Typ-II-Rezeptor binden muß, um die Signalkaskade, die über die Smad-Proteine bis zum Zellkern reicht, in Gang zu setzen (KAWABATA et al. 1998). Da beim Erwachsenen nur noch sehr wenig Zellen mit BMP-Rezeptoren ausgestattet sind, beschränkt sich die Wirkung der BMPs nach der Entwicklungsphase quasi ausschließlich auf die Knochenbildung und Knochenregeneration. Untermauert wird diese Einschätzung durch die Tatsache, daß die Knochenmatrix das BMP-Depot unseres Körpers darstellt, aus dem BMPs bei jeder Umbau- und Regenerationsphase freigesetzt werden (zusammengefaßt in WOZNEY und ROSEN 1998).

2. Medizinischer Einsatz von BMPs

Demineralisierter Knochen als natürliche Quelle für kleinste Mengen an BMP wurde bereits lange vor der Entdeckung von URIST (1965) in der Klinik verwendet. Damals wurden autologe Knochenimplantate zu Desinfektionszwecken einer Säurebehandlung unterzogen (SENN 1889), was ungewollt zur Freisetzung von BMP aus der Knochenmatrix führte und Voraussetzung für die Entfaltung der biologischen Aktivität von BMP war (KÜBLER 1997). Nach der Entdeckung von URIST (1965) wurde demineralisierter Knochen oder AAA-Knochen (URIST et al. 1975) bewußt zur Knochenbildung in der Klinik eingesetzt. Leider waren die damit erzielten Ergebnisse sehr variabel. Die besten Ergebnisse wurden nach Le-Fort-I-Rekonstruktionen erzielt, bei denen der demineralisierte Knochen, 1 : 1 mit autologem Knochen gemischt, verwendet wurde. Nachuntersuchungen zeigten auch, daß die Knochenheilung bei der Anwendung dieser Mixtur mehr über das Prinzip der Osteokonduktion als über die durch BMP eingeleitete Osteoinduktion erfolgt (SAILER und KOLB 1994).

Um den Heilungsprozeß von der Osteokonduktion mehr zur Osteoinduktion zu verlagern, wurde in der Folgezeit dem menschlichen demineralisierten Knochen oder dem AAA-Knochen natürliches aufgereinigtes menschliches BMP zugesetzt. Auch hier war es wieder die Gruppe um URIST, die mit dieser Kombination 47 Patienten mit Pseudoarthrosen und Knochendefekten behandelte (JOHNSON et al. 1988a,b, 1990, 1992). Die Langzeitergebnisse nach dieser Behandlung waren ausgezeichnet, da bei 40 von 41 Patienten mit nicht verheilenden Brüchen des Femurs oder der Tibia die Ausbildung einer festen knöchernen Brücke erreicht wurde. Routinemäßig ließ

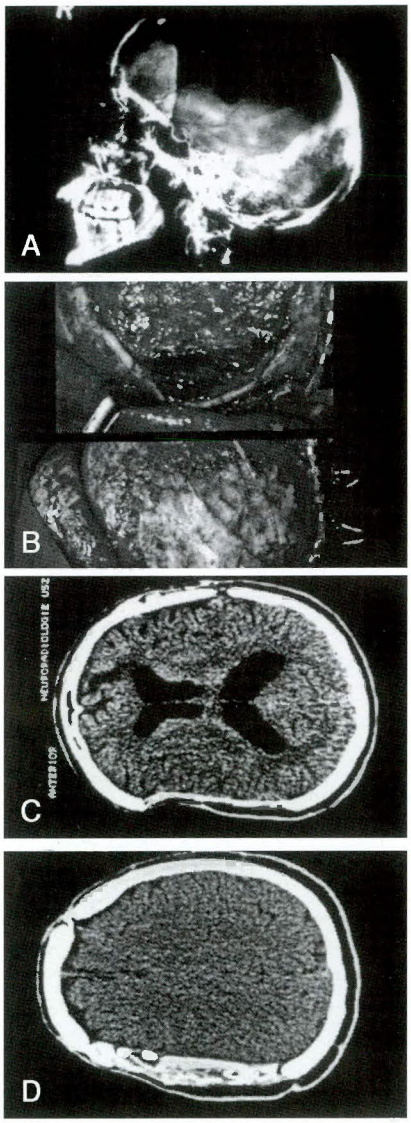


Abb. 1 Schädeldachrekonstruktion mit einer Mischung von Lyoknorpel und BMP. (*A*) zeigt das Ausmaß des Calvariumdefekts, der sich über die gesamte rechte Schädelhälfte erstreckt. In (*B*) sind die Defekträndер operativ freigelegt. Im oberen Teil wird die posttraumatische Situation gezeigt. Im unteren Teil kann man sehen, wie die lyophilisierten Knorpelscheiben, mit natürlichem bovinen BMP beschichtet, zur Schädeldachrekonstruktion verwendet wurden. Die Computertomographien zeigen den Defekt präoperativ (*C*) und 5 Monate nach der Operation (*D*), als sich bereits Knochenneubildung innerhalb der Lyoknorpelmasse abzeichnete.

sich diese Mixtur nicht einsetzen, da es zur großangelegten Herstellung natürlichen menschlichen BMPs an der ausreichenden Menge Spenderknochen fehlte. Aus diesem Grund stellte die Isolierung und Sequenzierung von menschlichen BMPs (Wozney et al. 1988) als Voraussetzung für deren biotechnologischen Massenproduktion einen weiteren Meilenstein auf dem Weg zur breiten medizinischen Anwendung von BMPs dar. Mittlerweile sind bereits wieder 12 Jahre verstrichen, in denen sich für den normalen Patienten nichts geändert hat, weil einerseits die biotechnologische Massenproduktion sehr problembehaftet ist und andererseits der klinische Einsatz von BMPs von der FDA (*Food and Drug Administration*, USA) noch nicht zugelassen wurde. Diese für einzelne Patienten sicherlich unbefriedigende Situation ermu-

tigte einige Arbeitsgruppen, weiter nach osteoinduktiven Proteinpräparationen zu suchen, die an Stelle des patentgeschützen menschlichen BMPs bereits jetzt klinisch eingesetzt werden könnten.

2.1 Medizinischer Einsatz natürlicher boviner BMPs

Der Gebrauch von xenogenen Knochenmatrizes als Implantat neutralisiert die Fähigkeit von Knochenextrakten, die Knochenbildung anzuregen, die ansonsten in diesen Extrakten innewohnt (SAMPATH und REDDI 1983). Da aber die Aminosäuresequenz von BMPs verschiedener Spezies quasi identisch ist, wirken auch xenogene Knochenextrakte osteoinduktiv. In die klinische Praxis umgesetzt wurden diese Ergebnisse in Zürich, indem Knochenextrakte aus Kalbsknochen hergestellt und daraus natürliche BMPs gereinigt wurden. Diese xenogene BMP-Präparation wurde dann mit demineralisiertem menschlichen Knochen zu einer Paste verarbeitet und bei Operationen im Gesichts- und Kieferbereich verwendet (SAILER 1992).

2.2 Verwendung natürlicher boviner BMP-Präparationen in der Implantologie

Viele unserer Patienten bekommen im Zuge von Rekonstruktionen des Ober- und Unterkiefers Implantate aus Titan zur Verankerung von Zähnen eingesetzt. Falls der Knochen an der Implantationsstelle breit und dicht ist, eine normale Durchblutung aufweist und weder thermisch noch mechanisch traumatisiert wurde, heilt das Implantat problemlos ein. In Situationen, in denen eine dieser Anforderungen an das Implantatbett nicht gegeben ist, wird normalerweise von einer Implantation abgesehen. In solchen Fällen wurde das Implantat zusammen mit der bovinen BMP-Paste eingesetzt. Unsere Nachuntersuchungen zeigten, daß sich selbst in diesen schwierigen Situationen Knochen um die Implantate bildete. Diese guten Ergebnisse erstreckten sich auch auf Fälle, bei denen vor der Behandlung eine Infektion im Knochen bestand (SAILER und KOLB 1994), was die Einheilungschance weiter sinken läßt. Folglich können Zahnimplantate in Verbindung mit osteoinduktiven Proteinen auch dann eingesetzt werden, wenn eine erfolgreiche Implantation ohne BMP ausgeschlossen ist.

2.3 Medizinische Anwendung von bovinem BMP bei Schädeldachdefekten

Posttraumatische Deformierung des Schädels oder große Schädeldachdefekte nach korrigierenden Craniectomien bei Patienten, die an Aperts- oder Crouzonsyndrom leiden, machen die Verwendung von riesigen Mengen autologer Knochen nötig. Früher mußten in solchen Fällen, die bereits im kindlichen Alter operiert werden, bis zu 28 autologe Rippenhälften transplantiert werden (OBWEGESER et al. 1978), mit der Gefahr, eine Entstellung des kindlichen Brustkorbs in Kauf zu nehmen. Das in Zürich entwickelte und mit großem Erfolg eingesetzte Ersatzmaterial für autologen Knochen ist lyophilisierter menschlicher Knorpel, der bereits 10–12 Monate nach Implantation verknöchert (SAILER 1976, 1979, 1983). Nachdem das natürliche bovine BMP zur Verfügung stand, konnten große Schädeldachdefekte bei Kindern mit einer Schichtung von lyophilisiertem Knorpel und bovinem BMP behandelt werden. Bei einigen

der 16 so behandelten Patienten konnte bereits nach 1–2 Monaten eine Verknöcherung nachgewiesen werden. Mittel- und langfristig gab es auf Grund von röntgenologischen Untersuchungen auch keinerlei Anzeichen für Resorption des entstandenen Knochens (SAILER und KOLB 1996). Aus diesen und weiteren klinischen Ergebnissen (Abb. 1) kann man schließen, daß lyophilisierter Knorpel, verabreicht mit natürlichem bovinem BMP, bei selbst außergewöhnlich umfangreichen Rekonstruktionen des Schädeldachs zu guten Ergebnissen führt.

3. Bisherige und zukünftige Anwendung von rekombinantem menschlichem BMP (rhBMP) in der Klinik

Nachdem in einer Flut von wissenschaftlichen Veröffentlichungen die mögliche Anwendung von rhBMP-2 und rhBMP-7 an klinisch relevanten Tiermodellen gezeigt wurde (zusammengefaßt in SCHMITT et al. 1999), liegen von klinischer Seite bisher nur zwei veröffentlichte Studien vor. In beiden wird deutlich, daß der Einsatz von rhBMP-2 für die Sinuselevation und den Alveolarkammaufbau (BOYNE et al. 1997, HOWELL et al. 1997) zu guten Ergebnissen führen kann. Es bedarf dazu aber der Verabreichung mehrerer Milligramm BMP pro Patient und somit 10–50mal mehr an BMP als je in unserem Körper natürlicherweise vorhanden war. Im Vergleich zu anderen rekombinant hergestellten Proteinen, die schon länger beim Menschen eingesetzt werden, wirft die Verwendung solch großer Proteinmengen einige neue Fragen auf, deren Beantwortung den Entscheidungsprozeß über die klinische Zulassung von BMP sicherlich weiter verzögern wird (SCHMITT et al. 1999): Werden diese großen Mengen an rekombinantem Protein eine Immunantwort auslösen und dadurch eine zweite Behandlung unmöglich machen? Kann die Verabreichung von solch großen Mengen an rhBMP nicht doch zu unerwünschten Nebenwirkungen führen? Wird es möglich sein, eine weltweite Versorgung mit rhBMP zu einem annehmbaren Preis zu gewährleisten?

Der Schlüssel zur Beantwortung all dieser Fragen liegt einzig und allein in der Optimierung des Trägermaterials, mit dem Ziel, eine Minimierung der benötigten BMP-Menge zu erreichen. Die Industrie entschied sich sehr früh für die Verwendung von bovinem Kollagen als Träger, das aber BMP sehr schnell freisetzt, Immunreaktionen hervorrufen kann und keinerlei Formstabilität aufweist. Um die eingesetzte Menge an BMP zu minimieren, bedarf es indikationsspezifischer Träger, die, außer Bioabbaubarkeit und Osteokonduktivität aufzuweisen, auch in der Lage sein sollten, BMP langsam und kontinuierlich freizusetzen (WEBER et al. 1998). Die Entwicklung solcher indikationsspezifischen Materialien ist in den letzten Jahren sehr weit gediehen (Abb. 2) und stellt eine wichtige Voraussetzung für die Bildung von Gewebsersatz durch BMPs dar. Das Schöne an dieser Art von »tissue engineering« ist, daß das Gewebe nicht in der Retorte, sondern im Patienten vor Ort produziert wird. Dies erleichtert die notwendige Versorgung mit Nährstoffen erheblich, da BMPs auch den Anschluß des neu entstehenden Knochens an den Blutkreislauf bewerkstelligen. Beim Versuch, diese Unterabteilung des »tissue engineerings«, die auch als regenerative Medizin bezeichnet wird, für den Patienten verfügbar zu machen, konnten wichtige Erkenntnisse gewonnen werden, die Auswirkungen auf die Entwicklung des gesamten »tissue engineering«-Bereichs haben werden. Wie am Beispiel Gewebsersatz durch BMP gezeigt werden konnte, ist ein Faktor, auch wenn dieser ein Morphogen ist, alleine nicht ausreichend, funktionstüchtiges Gewebe entstehen zu lassen. Weitere

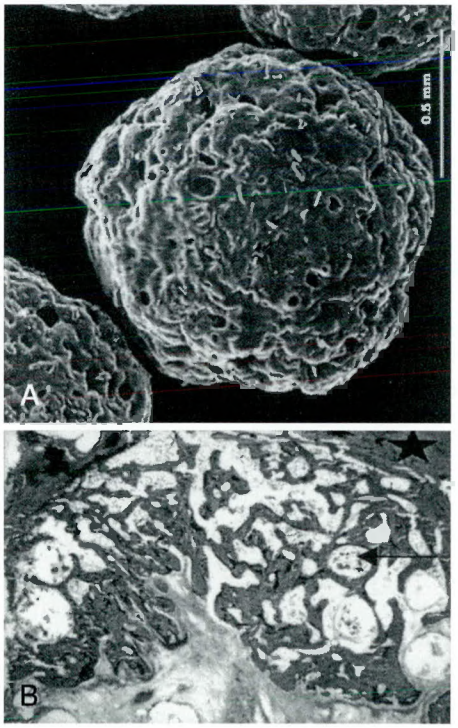


Abb. 2 Bioabbaubare Träger für BMP und deren Anwendung bei Knochendefekten im Kaninchen. Eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme zeigt die Struktur, der aus Poly(milch-glycol)säure bestehenden Schaumkugeln. Sie sind bioabbaubar und in der Lage BMP protrahiert über 10 Tage abzugeben. Der Durchmesser der in der Mitte gezeigten Schaumkugel beträgt 1,2 mm (*A*). Diese Schaumkugeln können das Knochenwachstum in Schädeldachdefekten induzieren (*B*) und werden dabei selbst abgebaut, der Stern markiert den Defektrand und der Pfeil zeigt eine Schaumkugel, die von innen bereits zu verknöchern beginnt.

Elemente, wie bioabbaubare Trägermaterialien und bioabbaubare Osteosynthesematerialien (SAILER et al. 1999), die vorübergehend Knochendefekte stabilisieren, müssen dazukommen, um einen funktionstüchtigen Knochen an gewünschter Stelle mittels BMPs entstehen zu lassen.

Literatur

BOYNE, P., MARX, R., NEVINS, M., TRIPLETT, G., LAZARO, E., LILLY, L., ALDER, M., and NUMMIKOSKI, P.: A feasability study evaluation rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary sinus augmentation. Int. J. Periodont. Restor. Dent. *17*, 11–25 (1997)

HOWELL, T., FIORELLINI, J., JONES, A., ALDER, M., NUMMIKOSKI, P., LAZARO, M., LILLY, L., and COCHRAN, D.: A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge device for local alveolar ridge preservation or augmentation. Int. J. Periodont. Restor. Dent. *17*, 124–139 (1997)

JOHNSON, E. E., URIST, M. R., and FINERMAN, G. A.: Bone morphogenetic protein augmentation grafting of resistant femoral nonunions. Clin. Orthop. *230*, 257–265 (1988a)

JOHNSON, E. E., URIST, M. R., and FINERMAN, G. A.: Repair of segmental defects of the tibia with cancellous bone grafts augmented with human bone morphogenetic protein. A preliminary report. Clin. Orthop. *236*, 249–257 (1988b)

JOHNSON, E. E., URIST, M. R., and FINERMAN, G. A.: Distal metaphysical nonunion. Deformity and bone loss treated by open reduction, internal fixation and human bone morphogenetic protein (hBMP). Clin. Orthop. *250*, 234–240 (1990)

JOHNSON, E. E., URIST, M. R., and FINERMAN, G. A.: Resistant nonunions and partial or complete segmental defects of long bones. Treatment with implants of a composition of human bone morphogenetic protein (BMP) and autolyzed, antigen-extracted, allogeneic (AAA) bone. Clin. Orthop. *277*, 229–237 (1992)

KAWABATA, M., IMAMURA, T., and MIYAZONO, K.: Signal transduction by bone morphogenetic proteins. Cytokine Growth Factor Rev. *9*(1), 49–61 (1998)
KÜBLER, N.: Osteoinduktion und -reparation. Mund Kiefer Gesichtschir. *1*, 2–25 (1997)
OBWEGESER, H., WEBER, G., FREIHOFER, H., and SAILER, H.: Facial dublication – the unique case of Antonio. J. Max. Fac. Surg. *6*, 179 (1978)
REDDI, H.: Bone morphogenetic proteins: an unconventional approach to isolation of first mammalian morphogens. Cytokine Growth Factor Rev. *8*, 11–20 (1997)
SAILER, H.: Experiences with the use of lyophilized bank cartilage for facial contour correction. J. Max. Fac. Surg. *4*, 149–157 (1976)
SAILER, H.: Gefriergetrockneter Knorpel in der rekonstruktiven Gesichtschirurgie. Fortschr. Kiefer-Gesichtschir, *24*, 56–58 (1979)
SAILER, H.: Transplantation of lyophilized cartilage in maxillofacial surgery – experimental foundations and clinical success. Basel: S. Karger 1983
SAILER, H.: Longterm results after implantation of different lyophilized bones and cartilage for reconstruction in craniofacial surgery. In: MONTOYA, A. G. (Ed.): Craniofacial Surgery; pp. 69–72. Bologna: Monduzzi Editore 1992
SAILER, H., GRÄTZ, K., OECHSLIN, C., ZIMMERMANN, A., and HAERS, P.: Overview of the new biodegradable self-reinforced osteosynthesis systems in cranio-maxillofacial surgery. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. *28*, 75–76 (1999)
SAILER, H. F., and KOLB, E.: Application of purified bone morphogenetic protein (BMP) in cranio-maxillofacial surgery. BMP in compromised surgical reconstructions using titanium implants. J. Cranio-Maxillo-Facial Surg. *22*, 2–11 (1994)
SAILER, H. F., and KOLB, E.: Purified bovine bone morphogenetic protein for clinical use in difficult conditions of cranio-maxillofacial surgery. In: LINDHOLM, T. S. (Ed.): Bone Morphogenetic Proteins: Biology, Biochemistry and Reconstructive Surgery; TX *78626*, pp. 207–230. Georgetown: R G Landes Co. 1996
SAILER, H., und WEBER, F.: Knochenersatzmaterialien. Mund Kiefer Gesichtschir. *4*, 384–391 (2000)
SAMPATH, T. K., and REDDI, A. H.: Homology of bone inductive proteins from human, monkey, bovine, and rat extracellular matrix. Proc. Natl. Acad. Sci. USA *80*, 6591–6595 (1983)
SANAN, A., and HAINES, S.: Repairing holes in the head: a history of cranioplasty. Neurosurg, *40*(3), 588 to 603 (1997)
SCHMITT, J., HWANG, K., WINN, S., and HOLLINGER, J.: Bone morphogenetic proteins: an update on basic biology and clinical relevance. J. Orthop. Res. *17*, 269–278 (1999)
SENN, N.: On the healing of aseptic bone cavities by implantation of antiseptic decalcified bone grafts. Amer. J. Med. Sci. *98*, 219 (1889)
URIST, M. R.: Bone: Formation by autoinduction. Science *150*, 447–454 (1965)
URIST, M., MIKULSKI, A., and BOYD, S.: A chemosterilized antigen-extracted autodigested alloimplant for bone banks. Arch. Surg. *110*, 416–428 (1975)
WEBER, F. E., GRÄTZ, K. W., and SAILER, H. F.: Production of recombinant human bone morphogenetic protein-4 in protein-free medium and its application via biodegradable poly(lactide-co-glycolide) microspheres. J. Cranio-Maxillofacial Surg. *26*, 207–208 (1998)
WOZNEY, J.: Bone morphogenetic proteins. Prog. Growth Factor Res. *1*, 267–280 (1989)
WOZNEY, J., and ROSEN, V.: Bone morphogenetic protein and bone morphogenetic protein gene family in bone formation and repair. Clin. Orthop. Rel. Res. *346*, 26–37 (1998)
WOZNEY, J. M., ROSEN, V., CELESTE, A. J., MITSOCK, L. M., WHITTERS, M. J., KRIZ, R. W., HEWICK, R. M., and WANG, E. A.: Novel regulators of bone formation: Molecular clones and activities. Science *242*, 1528–1534 (1988)

Prof. Dr. Hermann F. SAILER
Klinik Professor Sailer
Spezialklinik für Ästhetische
Gesichts-, Kiefer- und Oralchirurgie
Toblerstraße 51
CH-8044 Zürich
Schweiz
E-mail: sailer@sailerclinic.com

H. F. Sailer Lasers in Surgery and Dentistry. European Medical Laser Association. Editor Z. Simunovic. 2001

provis. 283 gehört zu Jahr 2001

 2896



F. M. Meissner

The financial burden of milliards of dollars or euros for the national health systems created by continuously increasing number of pain patients of various aetiologies forces medical science to search for more effective treatment modalities, which would prevent or cure the disease. Laser medicine is indeed a promising therapeutic procedure in both of its therapeutic modalities: athermal or Low Level Laser Therapy (LLLT) and thermal or surgical laser application.

This book gives a comprehensive overview of the use of lasers in modern medicine, surgery and dentistry. The part one argued in favour of LLLT, which causes pain relief and wound healing, thus having a positive impact on the health state of the patient mainly because of the lack of side effects of LLLT applied as monotherapy or complementary treatment modality even in our clinic. The current book argues in favour of variety of treatment possibilities of thermal lasers, which bring many advantages like reduced oedema and bleeding as well as reduced post-operative pain. Since thermal lasers are of great output power, the team of anaesthesiologists has an indispensable role in keeping the patient stable as well as taking care about the safety of the patient and the entire operating team.

Laser could be considered as one of the greatest discoveries of the century, with its application not only in medicine, but also in biology, technology, space projects etc. It is the medical tool of the future.

Co-ordinating so many authors is evidently a Sisyphean task, but one should appreciate that Dr. med. Zlatko Simunovic, FMH had enough strength and persistence to meet his objective - gather international authorities of high reputation, in the second excellent book from the same edition.

Prof. Dr. med. ***Friedrich - Marbod Meissner - Wider von der Au***
President of the European Association for the Research and Treatment of Pain
Director, Krahenwald Klinik
Stuttgart, Germany

Introduction Remarks



H. F. Sailer

Extrapolating from the exploding development in laser technology as well as in laser literature, and observing the rapidly growing use of lasers in surgery and dentistry in the USA, the laser will conquer all fields of medicine and dentistry within the next 10 years and will be a routinely used instrument not only in academic and public health institutions but also in private offices. Because of the important impact of the laser for the future of medicine this will provide first hand knowledge and information by leading experts to medical and dental students, to trainees of all surgical specialities and also non-medical professionals from technical and scientific fields. In other words, the aim of this comprehensive publication is to describe the present state of art of laser applications in surgery and dentistry.

Overviewing the field of face and jaw surgery as well as the oral cavity laser treatment plays already nowadays an important role. In the field of facial rejuvenation the CO_2 laser and erbium: YAG laser has set new standards and will replace dermoabrasion and peeling with highly toxic substances like phenol and others. There is a new dimension for treating facial scars, also hyperthrophic ones, as we have shown in our cleft lip and palate patients, in burns and in posttraumatic conditions. The scarless removal of histologically proven harmless but disturbing lesions in the face is an advantage, which no other surgical technique can produce. It is always possible and most important to take a small biopsy from benign tumours of the face and oral cavity before applying laser treatment.

Well-known is the indication for laser treatment of a nevus flammeus of large parts of the face and cutting through highly vascularized tissue utilising the special laser feature of simultaneous coagulation with subsequently minimal blood loss. We have used interstitional laser treatment (Nd: YAG, diode V laser) in tumours, highly vascularized lesions and lymphomas of the tongue and floor of the mouth controlling the position of the probe in the open magnetic resonance imaging apparatus.

Leukoplakias of all kinds of the oral cavity are an excellent indication for the use of CO_2 laser. It is a fast and bloodless procedure under local anaesthesia and shows fast secondary epitelisation with practically no scarring and makes no coverage of even large wounds by flap surgery necessary. Laser is the only treatment modality possible in leukoplakias of the attached gingiva because there is no damaging of the alveolar bone and no devitalisation of the neighbouring teeth as it is the case with other methods like cryotherapy. Photodynamic laser therapy for skin tumours of the face and elsewhere has proven its efficiency. It will also play an important part as diagnostic means for malignant tumour cells of lesions in the oral cavity.

Other fields of dentistry have detected the advantages of laser applications e.g. in periodontal diseases for elimination of bacteria and gum disease, or in endodontology for sterilisation of the root canals before filling. With the development of the 9.6 CO_2 laser and instrument has been created, which is able to treat dental caries with a similar speed like turbines can do, but almost painless. The 9.6 CO_2 laser is also a very promising new treatment modality for osteotomies without carbonisation of the bone surfaces as we could demonstrate in our own experiments and surgery.

Further dental indication of the use of laser (diode laser) is bleeching of dark and discoloured teeth. There are also reports of the positive effects of low level laser applications against the painful effects of parafunctioning of the masticatory muscles of against pain of the temporomandibular joints or the gums, etc. The spectrum of laser applications is extremely wide and will be subject of this book.

In most surgical specialities of the Western Hemisphere laser applications are already so far accepted that they are integrated into surgical training catalogue. And national medical associations have already established licences of competence for laser treatment e.g. in the fields of maxillofacial surgery, plastic surgery, otorhinolaryngology, dermatology, ophthalmology, urology, gynaecology, etc. as it happened in Switzerland in 2001.

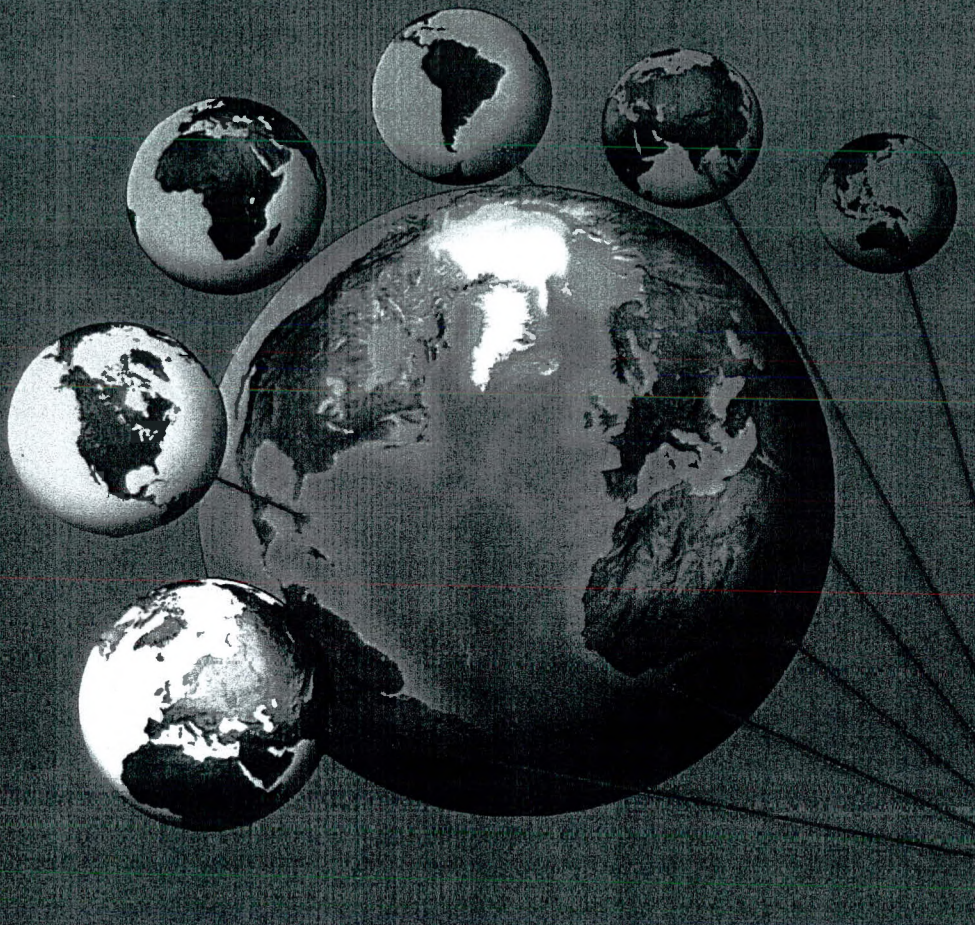
The exploding development of laser technology including new wavelengths and laser combinations, the general demand of blood saving measures in all surgical fields, the trend to minimal invasive surgery and expected lower prices of laser apparatus (as in the USA) will lead to worldwide increase of laser applications in medicine, especially in surgery and dentistry. This multiauthor book, which presents the newest and ultimate knowledge of experts of practically all fields of surgery and dentistry has the ambition to be also pace maker for the definite establishment of laser technology and applications in medicine.

Professor Dr. Dr. ***Hermann F. Sailer,*** *Dr. h. c. mult.*
Klinik Professor Sailer, Zurich
Former Chairman and Director of the
Department of Cranio-Maxillofacial Surgery
University Hospital Zurich
Zurich, Switzerland

LASERS IN SURGERY AND DENTISTRY 2001

WITH SPECIAL CHAPTERS ABOUT

ANAESTHESIOLOGY, DERMATOLOGY, ENDOSCOPY, OPHTHALMOLOGY, PHOTODYNAMIC THERAPY, RADIOLOGY & ANGIOLOGY, SAFETY & LASER NURSING



Editor & Coordinating Author
Zlatko Simunovic, M.D.

EUROPEAN MEDICAL LASER ASSOCIATION