Mund Kiefer GesichtsChir (2000) 4 [Suppl 1]: S384–S391 © Springer-Verlag 2000

Knochenersatzmaterialien

H. F. Sailer, F. E. Weber
Klinik und Poliklinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie (Prof. Dr. Dr. H. F. Sailer), Universitätsspital Zürich

Zusammenfassung

Der Gebrauch von autologem Knochen im Kiefer- und Gesichtsbereich ist heute immer noch der Goldstandard bei allen rekonstruktiven Maßnahmen. Der Wunsch der Chirurgen, körperfremde Materialien für diese Zwecke zu verwenden, spiegelt sich in der Entwicklung vielfältigster Surrogate wider. Die folgenden Ausführungen sollen dem Leser einen kritischen Überblick über die verschiedenen Materialien verschaffen. Darüber hinaus sind die Fortschritte auf diesem Gebiet der Beweis dafür, dass die gemeinsamen Bemühungen von Chirurgen und Grundlagenforschern auf dem besten Weg sind, erfolgreiche Knochenrekonstruktionen mittels körperfremder Materialien zu ermöglichen.

Schlüsselwörter

Knochenersatzmaterialien · Knochenrekonstruktion · Lyoknorpel · Lyoknochen · Bone morphogenetic protein (BMP)

Historische Entwicklung

Die Trepanation des Schädeldachs gehört sicherlich zu den ältesten bekannten Operationstechniken und wurde bereits in prähistorischer Zeit fast weltweit praktiziert. Die Überlebensrate war mit 50% erstaunlich hoch und ließ sich von der Anzahl gefundener Schädel mit Knochenneubildung an den Trepanationsrändern ableiten [35]. Über die Gründe, sich einer solchen Operation zu unterziehen, können nur noch Mutmaßungen angestellt werden, aber bereits damals wurde an die Rekonstruktion des Schädeldachs gedacht.

In den peruanischen Anden wurde ein 4000 Jahre alter Schädel gefunden, dessen frontaler Defekt mit einer 1 mm dicken Goldplatte bedeckt war [15]. Aus solchen und ähnlichen Funden lässt sich ableiten, dass in Mittel- und Südamerika das gemeine Volk Implantate aus Flaschenkürbissen oder Nussschalen erhielt, während die Noblen Gold- und Silberimplantate eingesetzt bekamen [47].

Die erste schriftliche Erwähnung einer Schädeldachrekonstruktion stammt von Fallopius (1523–1562), der ebenfalls zu Gold als Knochenersatz riet.

Mehr als 100 Jahre später berichtete Job Janszoon van Meekeren in seinem Buch *„Observationes Medico-Chirugicae"* [31] über eine erfolgreiche Schädeldachrekonstruktion mit Hilfe eines Hundeknochens. Der so wiederhergestellte russische Soldat wurde aber mit diesem Knochenersatz nicht glücklich. Da nun sein Kopf durch den Hundeknochen verunreinigt war, wurde er auf Betreiben des Klerus exkommuniziert [47].

Wann die Völker der Südsee damit begannen, Kokosnussschalen als Knochenersatz im Schädelbereich einzusetzen, lässt sich heute nicht mehr genau bestimmen. Entsprechende Augenzeugenberichte wurden aber in der westlichen Welt ab 1853 [18, 19] veröffentlicht.

Eine experimentelle Auseinandersetzung mit der Frage nach geeigneten Knochenersatzmaterialien fand ab der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts statt. Ollier (1859) war einer der Ersten, der Tierstudien zum Thema Knochenersatz durchführte und die Begriffe autogene, allogene und xenogene Knochentransplantate einführte. Histologisch untersucht wurde das Verhalten von Knochenimplantaten von Barth [6, 7]. Er war es auch, der den Begriff „schleichender Ersatz" kreierte und damit den Umbau des Implantats in empfängereigenen Knochen beschrieb. Dieser Begriff wurde dann von Phemister (1914) aufgegriffen, der v. a. im englischen Sprachraum durch seine fundamentalen Arbeiten über die Dynamik des Knochenumbaus bekannt wurde. Die Arbeit von Barth wurde dann von Axhausen weitergeführt. Er konnte aufgrund histologischer Befun-

Prof. Dr. Dr. H. F. Sailer, Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsspital, Rämistraße 100, 8091 Zürich, Schweiz
Tel.: 0041-1-2555031, Fax: 0041-1-2554434

Mund Kiefer GesichtsChir
(2000) 4 [Suppl 1]: S384–S391
© Springer-Verlag 2000

Bone substitute materials

H. F. Sailer, F. E. Weber

Summary

The application of autogenous bone transplants is still the gold standard for all reconstructive surgery. The wish of surgeons for alternatives to autogenous bone grafts is reflected in the development of a variety of bone graft substitutes of synthetic or biological origin. The following review article is meant to provide the reader with a critical overview of all the alternative materials. In addition, we want to point to the tremendous progress made on this subject, made possible by the joint effort of surgeons and basic researchers. The results of this collaboration show that in the near future a new gold standard for successful reconstructive surgery will emerge and replace the use of autogenous bone transplants.

Key words

Bone reconstruction · Lyophilized bone · Lyophilized cartilage · Bone substitute · Bone morphogenetic protein

de nachweisen, dass autogene Knochenimplantate den allogenen überlegen sind und xenogene Implantate keinerlei regenerative Potenz besitzen.

Die bisher angeführten Beispiele über die Verwendung von Knochenersatzmaterialien beziehen sich ausschließlich auf den Bereich des Schädeldachs. Sehr viel schwieriger ist es, einen akzeptablen Ersatz für den Kieferbereich zu finden (zusammengefasst bei Lentrodt [30]). Nach Borchers (1932) gibt es in der Literatur seit Anfang des 19. Jahrhunderts Hinweise auf durchgeführte Unterkieferresektionen. Zu jener Zeit musste der Patienten die Entstellung seines Gesichts hinnehmen. Erst zum Ende des 19. Jahrhunderts, mit der aufkommenden zahnärztlichen Prothetik, wurde von Martin (1878) die erste Immediatprothese eingesetzt. Er und Sauer (1883) waren es, die die Grundlagen für die Weiterentwicklung zur chirurgischen Unterkieferprothese schafften. Der Einsatz von autologem Knochen zum Kieferersatz wurde ab 1892 von Bardenheuer beschrieben [5], wobei anfangs nur gestielte Knochentransplantate zur Anwendung kamen. Erst im Jahr 1900 wurde von Sykoff das erste freie autologe Knochenimplantat eingesetzt. Jetzt, 100 Jahre später, gilt der Einsatz von autogenen Knochentransplantaten als Knochenersatzmaterial immer noch als der Goldstandard, an dem sich alles messen muss. Der lang gehegte Wunschtraum der Chirurgen für knöcherne Rekonstruktionen ausschließlich patientenfremde Materialien zu verwenden, führte in der Zwischenzeit zur Entwicklung einer ganzen Reihe von synthetischen oder biologischen Surrogaten (Tabelle 1). Die Fortschritte auf der Suche nach einem patientenfremden Knochenersatzmaterial werden in den folgenden Ausführungen behandelt und zeigen, dass die gemeinsamen Anstrengungen von Chirurgen und Grundlagenforschern auf dem besten Weg sind, das Ziel, den autologen Knochen als Goldstandard abzulösen, bald zu erreichen.

Tabelle 1
Zusammenstellung der gegenwärtig in der rekonstruktiven Chirurgie gebräuchlichen synthetischen und biologischen Knochensurrogate, die sämtlich in bestimmten Indikationen erfolgreiche Rekonstruktionen ermöglichen können

Knochenersatzmaterialien	
Synthetische Knochenersatzmaterialien	
Keramisch	Bioaktives Glas, Kalziumzirkonium, β-Trikalziumphosphat Hydroxylapatit, Glasionomere
Polymere	Polymethylmethacrylat, Polymilchsäure, Polyglykolsäure
Biologische Knochenersatzmaterialien	
Allogen	Lyoknochen, Lyoknorpel, AAA-Knochen
Xenogen	Hydroxylapatit, Kollagen, Kalziumkarbonate, Perlmutt, Eierschale

Aktueller Wissensstand

Autogener Knochen

Morphologisch kann Knochen in die dichte Kompakta und die schwammartige Spongiosa unterteilt werden. Die Spongiosa ist sehr porös und wird dadurch 10-mal schneller vaskularisiert als vergleichbare Kompakta. Dies und die große Zelldichte führen zur Beschleunigung des Ein- und Umbaus bei spongiösen Knochenimplantaten, wohingegen es bei Kompaktatransplantaten möglicherweise nie zu einem 100%igen Umbau kommt [23]. Die geringe mechanische Stabilität von Spongiosatransplantaten grenzt mögliche Verwendungsorte ein. Daher werden im mechanisch belasteten Transplantatlager v. a. kortikospongiöse Transplantate eingesetzt.

Neben morphologischen Unterscheidungen von Knochen gibt es auch eine entwicklungsbedingte Unterscheidung in Knochen desmalen oder enchondralen Ursprungs. Da der desmale oder membranös entstandene Knochen einen größeren Anteil an Kompakta aufweist, ist er mechanisch stabiler und zeichnet sich zusätzlich durch eine geringere Resorption aus [57], was die Formstabilität und die mechanische Belastbarkeit dieser Transplantate erhöht.

Etwaige Unterschiede im Gehalt an „bone morphogenetic proteins" (BMP) [34] fallen im nicht demineralisierten Knochen nicht ins Gewicht, da erst eine Demineralisierung des Knochens zur Freisetzung der BMP führt [51].

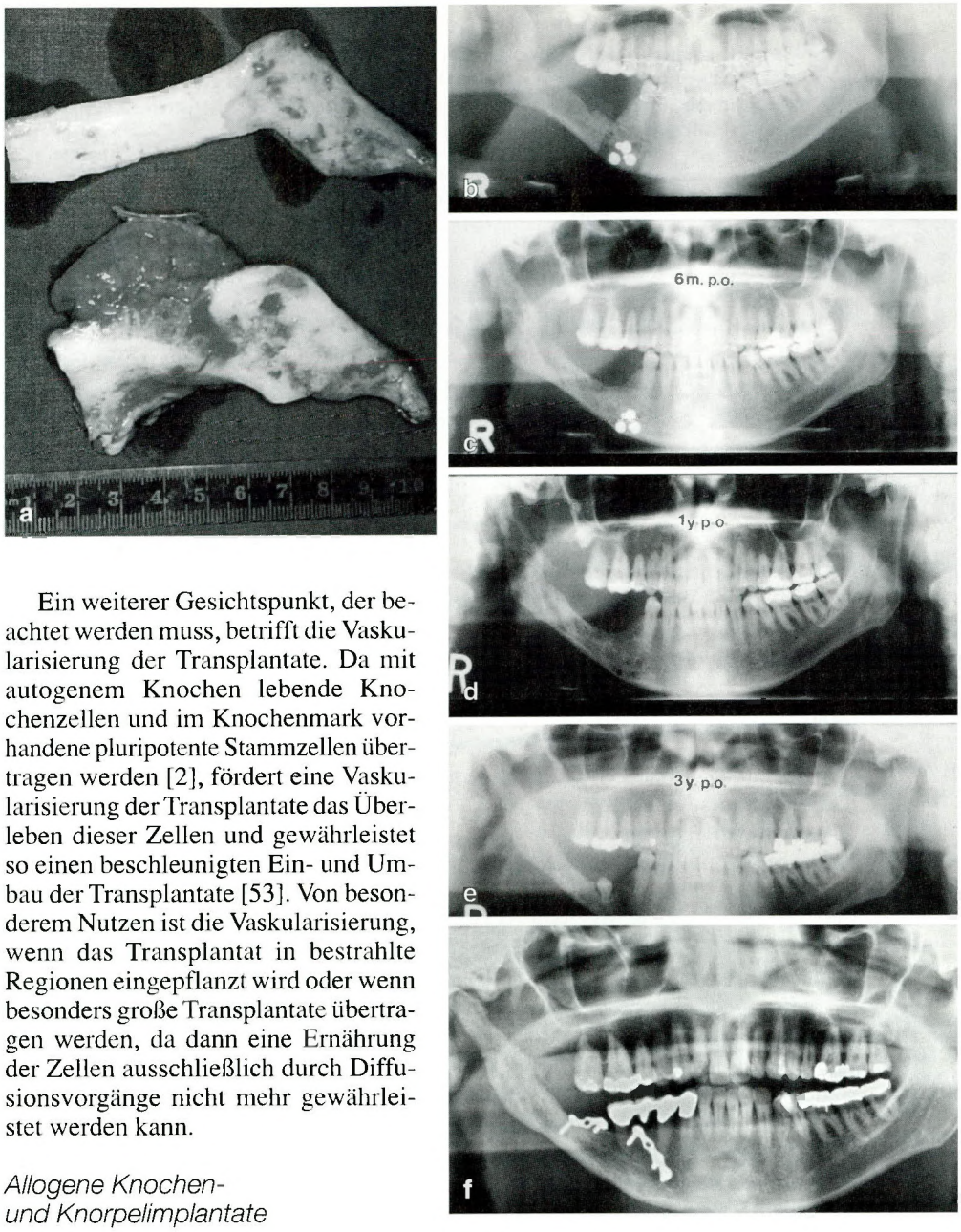


Abb. 1a–f. Unterkieferrekonstruktion mittels lyophilisierter Kadavermandibula. Nach Entfernung eines großen odontogenen Tumors erfolgte eine Sofortrekonstruktion der rechten Unterkieferseite (**a**) mittels lyophilisiertem, sterilisierten homologen Kieferteil einschließlich Gelenkkopf (**a, b**). Es kam zu einer problemlosen Einheilung (**b–e**). Die Schrauben wurden nach 1 Jahr entfernt (**d**) und nach 3 Jahren der rechte obere Weisheitszahn in den voll inkorporierten Lyokiefer eingesetzt (**e**). Der transponierte Zahn zeigte Wachstum, jedoch nicht bis zur Okklusionsebene, sodass der den Zahn tragende Knochen weichteilgestielt in die Okklusionsebene angehoben und danach prothetisch versorgt wurde (**f**)

Ein weiterer Gesichtspunkt, der beachtet werden muss, betrifft die Vaskularisierung der Transplantate. Da mit autogenem Knochen lebende Knochenzellen und im Knochenmark vorhandene pluripotente Stammzellen übertragen werden [2], fördert eine Vaskularisierung der Transplantate das Überleben dieser Zellen und gewährleistet so einen beschleunigten Ein- und Umbau der Transplantate [53]. Von besonderem Nutzen ist die Vaskularisierung, wenn das Transplantat in bestrahlte Regionen eingepflanzt wird oder wenn besonders große Transplantate übertragen werden, da dann eine Ernährung der Zellen ausschließlich durch Diffusionsvorgänge nicht mehr gewährleistet werden kann.

Allogene Knochen- und Knorpelimplantate

Jeglicher Einsatz von autologem Knochen bedingt durch den zusätzlichen Operationssitus eine erhöhte Morbidität der Patienten und führt bei ausgedehnten Defekten, z. B. bei Kindern, nicht immer zu einer ausreichenden Menge an Transplantat. Die erste allogene Knochenimplantation wurde 1880 von Macewen durchgeführt. Im Gegensatz zu autogenen Transplantaten werden bei allogenen Implantaten keine vitalen Zellen übertragen, um eine Abstoßung durch den Empfänger zu vermeiden.

Besonders das Verfahren der Gefriertrocknung verringert die Antigenität der Implantate [21]. Sie bildet auch die Grundlage zur Herstellung von allogenem Lyoknorpel nach Zürcher Schule [39, 40]. Zusätzlich werden die Implantate mittels Ethylenoxid gassterilisiert, wodurch eine optimale Vermeidung der Übertragung von Pathogenen erreicht wird und der Lyoknorpel eine Umwandlung erfährt, die ihn zum idealen Implantat für die formstabile Konturierung von knöchernen Defekten macht [9]. Basierend auf einer mehrere Jahrzehnte langen Erfahrung mit diesem Material lässt sich heute sagen, dass sich mit Lyoknorpel sehr gute frühe Ergebnisse erzielen lassen [41] und er sich auch langfristig aufgrund seiner minimalen Resorption und wegen seiner zunehmenden Verknöcherung gut bewährt hat [42]. Nach dem gleichen Prinzip wird in Zürich auch allogener Lyoknochen hergestellt. Beide zusammen, der besser formbare Lyoknorpel und der mechanisch stabile Lyoknochen reichen aus, einen sehr hohen Anteil aller in der Kiefer- und Gesichtschirurgie auftretenden Defektprobleme optimal zu lösen. Erfolgreich wurden auch ganze homologe, lyophilisierte Unterkieferteile für Rekonstruktionszwecke verwendet (Abb. 1). Für komplexe re-

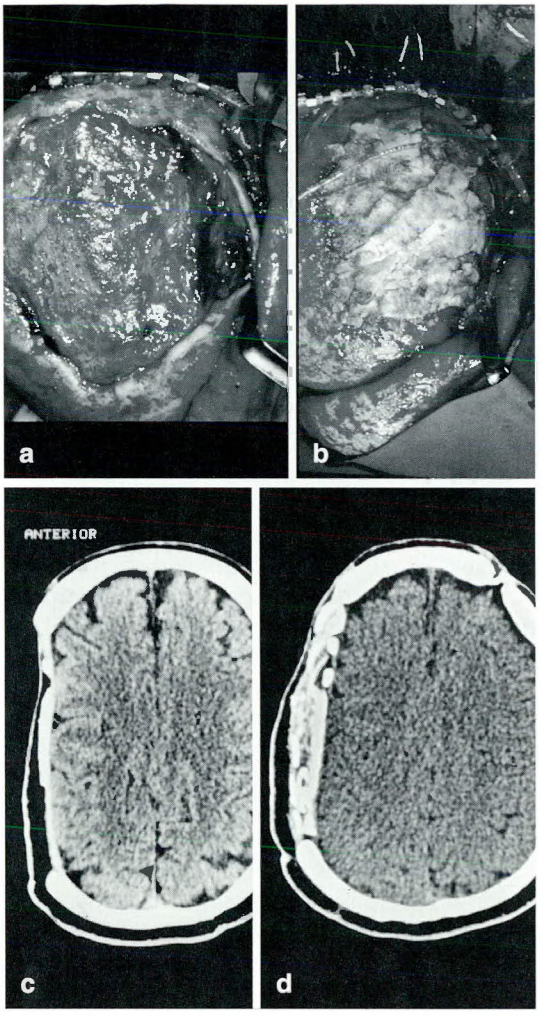


Abb. 2a–d. Schädeldachrekonstruktion mit bovinem BMP beladenen lyophilisierten Knorpelscheiben. Der posttraumatische Schädeldefekt (**a**) wurde vielschichtig mit lyophilisierten Knorpelscheiben, die mit bovinem BMP beladen waren, überdeckt (**b**). Die CT-Aufnahme zeigt den Defekt präoperativ (**c**) und 5 Monate postoperativ nach Knochenneubildung innerhalb der Lyoknorpelmasse (**d**)

konstruktive Erfordernisse wurden in Zürich die lyophilisierten Knorpel- und Knochenimplantate als Träger von bovinem BMP verwendet [43–45] (Abb. 2).

Allogene Implantate wirken v. a. aufgrund des Prinzips der Osteokonduktion, also des schleichenden Ersatzes, indem sie eine poröse Leitstruktur bereitstellen. Zur Auslösung einer Osteoinduktion, also der chemotaktischen Anlockung und Differenzierung pluripotenter mesenchymaler Zellen aus dem Implantatlager bedarf es der BMP. Sie sind zwar in autogenen und auch in allogenen Transplantaten vorhanden, aber eine Dekalzifizierung der Matrix im sauren Milieu ist Voraussetzung für eine Freisetzung in wirksamen Mengen [51]. Im klinischen Einsatz befindet sich v. a. allogenes demineralisiertes Knochenpulver, das sich zum Auffüllen von parodontalen Defekten als Standardtherapieform durchgesetzt hat [37]. In Deutschland sind demineralisierte Knochenimplantate von Organspendern nicht zugelassen.

Eine Weiterentwicklung des demineralisierten Knochens stellt der AAA-Knochen (autolysierter, antigenextrahierter, allogener Knochen) dar [28]. Im Verlauf der Herstellung dieses allogenen Implantats werden osteoinduktiv wirkende Proteine über den Zeitraum der Autolyse mit Hilfe von Proteasehemmern geschützt, zellgebundene Alloantigene aber gleichzeitig extrahiert. Dadurch wird die Antigenität des AAA-Knochens im Vergleich zum demineralisierten Knochen noch verringert, was die Wahrscheinlichkeit für immunologisch bedingte Entzündungsreaktionen herabsetzt, die die Differenzierung von mesenchymalen Zellen des Implantatlagers in knochenbildende Zellen stören könnten [17]. Klinische Studien mit diesem Material im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich werden seit 1990 durchgeführt [28].

Alloplastische Knochenersatzmaterialien

Alle bisher angeführten Knochenersatzmaterialien sind menschlicher Natur und somit immer limitiert. Um diese natürlichen Ressourcen zu schonen, ist es von Interesse, synthetische oder halbsynthetische Knochenersatzmaterialien zur Verfügung zu haben.

Synthetisch-alloplastische Knochenersatzmaterialien

Als synthetisches Knochenersatzmaterial wurden verschiedenste Materialien ausgetestet. Polymere wie Polymethacrylat wurden als Knochenzemente angewendet. Sie führten aber eher zu einem Absterben des Knochens nahe der Implantationsstelle, da die Polymerisation Hitze erzeugt und das Methylmethacrylatmonomer toxische Wirkung auf den Gesamtorganismus hat [19]. Bei HTR (hard tissue replacement), mit Hydroxylapatit beschichteten Methylmethacrylatkügelchen, werden diese Nachteile umgangen, indem die Polymerisation außerhalb des Körpers stattfindet. Auf diesem Material findet Knochenneubildung statt und aufgrund von Hohlräumen auch im Material selbst.

Eine sehr starke direkte Knochenbindung weisen auch Gläser spezieller Zusammensetzung auf. Die Oberflächen dieser so genannten Biogläser korrodieren im Körper, wodurch karbonhaltiges Hydroxylapatit auskristallisiert. Durch die Oberflächenveränderung wird das zunächst an das Bioglas assoziierte Bindegewebe durch fest haftenden Knochen ersetzt [55]. Bei einer einheitlichen Korngröße von 300–355 µm, wie bei BioGran, führt die Korrosion zur Aushöhlung des Materials. Die dabei entstehenden einzelnen Lakunen bilden ein optimales Milieu für die Knochenneubildung und sind in der Folgezeit die Ausgangspunkte für ein ausgedehntes knöchernes Zusammenwachsen [22].

Glasionomerzemente bestehen aus Glaspartikeln, die von Polymaleinat umgeben sind [55]. Sie fanden zuerst in der Zahnmedizin ihre Verwendung

und sollen nun zu Knochenersatzmaterial weiterentwickelt werden. Je nach Zusammensetzung der Glaspartikel kommt es zu einer Anreicherung von Aluminium- oder/und Fluoridionen in Implantatnähe, die eine hemmende Wirkung auf die Mineralisation des neu zu bildenden Knochens ausübt [11].

Der Sachverhalt, dass Knochen zu 70% aus Knochenapatit, einer karbonatreichen Form des Hydroxylapatits (Pentakalziumphosphat) besteht, legt dessen Anwendung als Knochenersatz sehr nahe. Die Erfindung eines Kalziumphosphatzements gelang erst 1986 [8]. Er ersetzt nun das seit 1892 gebräuchliche Plaster of Paris, welches chemisch gesehen ein Kalziumsulfat darstellt. Der Kalziumphosphatzement wandelt sich ohne Erzeugung von Wärme zu amorphem Hydroxylapatit um, ist aber mit dem Nachteil behaftet, dass die Aushärtung z. B. bei Bone-Source bis zu 30 min und länger dauert und das Implantat über diese Zeitspanne trocken gehalten werden muss. Bone-Source kann in unbelasteten Arealen, z. B. der Stirnregion, appliziert werden, setzt sich am Knochen fest, wird langsam resorbiert und schließlich durch körpereigenen Knochen ersetzt [13]. Ob sehr große Bone-Source-Implantate völlig verknöchern, ist noch nicht bekannt. Die langsame Resorption ist aber insofern ein Vorteil, als rasch resorbierbare Trikalziumphosphatverbindungen so schnell abgebaut werden, dass der Körper mit der Knochenneubildung nicht Schritt halten kann und fibröses Gewebe einwächst [25].

Keramische Hydroxylapatitblöcke oder -granulas (Osprovit, Ceros 80) zeichnen sich wie alle Hydroxylapatite durch eine gute Verträglichkeit aus. Es kommt aber nur zum randständigen An- oder Einwachsen von neu gebildetem Knochen [24, 36]. Darüber hinaus sind mit diesem Material auch im ersatzstarken Lager kaum Resorption oder Remodelling zu erkennen.

Verbesserungen verspricht man sich von biphasischen Kalziumphosphaten, die eine Mischung aus Trikalziumphosphat und Hydroxylapatit (Ceros 82) darstellen, porös und injizierbar sind und zumindest teilweise resorbiert werden. Langzeitstudien mit diesem Material am Menschen liegen bisher nicht vor.

Biologisch-alloplastische Knochenersatzmaterialien

Eine andere Möglichkeit, poröses Hydroxylapatit zu gewinnen, ist die Nutzung biologisch entstandener Hydroxylapatite. BioOss wird aus bovinem Knochen hergestellt und durch thermische Behandlung von allen organischen Bestandteilen befreit. Obwohl es sich bei Algipore und Interpore 200 um Produkte mariner Herkunft handelt, werden sie zu Kalziumphosphatkeramiken mit Porengrößen um 200 µm umgewandelt. Trotz anders lautender Werbeversprechen ist allen 3 Produkten gemeinsam, dass Knochenwachstum fast nur außen ansetzt, eine Vaskularisierung in die inneren Bezirke nicht stattfindet, nicht mit Knochen oder Periost in Kontakt kommende Implantate bindegewebig eingescheidet werden und kein Remodelling stattfindet [3, 16]. Trotzdem sind sie für Operationen in der orthognathen Chirurgie, Aufbauten im Gesicht, im parodontalen Bereich und als Füllmaterial zur Sinuselevation als formstabile Knochenersatzmaterialien anzusehen, die langfristig zufrieden stellende Ergebnisse liefern [3, 14, 24, 48]. Werden die Porendurchmesser auf 500 µm vergrößert, wie das beim Interpore 500 der Fall ist, wird mehr Knochen angelagert, und es kommt zumindest im Tier teilweise zum Remodelling [33].

Bei Biocoral wurde das natürliche Porennetz der Koralle mit 250–750 µm Porendurchmesser erhalten. Es handelt sich dabei um ein enteiweißtes Kalziumkarbonat in Aragonitstruktur. Da Kalziumkarbonate im Vergleich zu Phosphaten eine bessere biologische Löslichkeit aufweisen, wird von diesem Material ein vollständiger Abbau erwartet. Bei Patienten zeigte sich, dass das Material von Osteoklasten abgebaut und durch körpereigenen Knochen ersetzt wird, falls es in direktem Kontakt mit Knochen steht [49]. Ob sich dieses Material auch im Menschen als völlig resorbierbares Knochenersatzmaterial für den Schädel und Unterkieferbereich erweist, müssen künftige Langzeitstudien noch belegen.

Perlmutt, ebenfalls ein Kalziumkarbonat der Aragonitform, aber aus Muscheln gewonnen, wartet in Osteoblastenzellkulturen mit überraschenden Effekten auf: Zwischen 2 kleinen Knochenstücken mit einem Abstand von 1 mm, eingelegt in einer menschlichen Osteoblastenkultur, findet keine Knochenneubildung statt; wird dahingegen ein Knochenstück durch 1 Stückchen Perlmutt ersetzt, bildet sich zwischen beiden eine knöcherne Struktur aus. In Knochennähe entsteht neuer Knochen, während in Perlmuttnähe von den menschlichen Osteoblasten neues Perlmutt produziert wird (Zusammenfassung bei Westbroek u. Marin [54]). Die Fähigkeit, menschliche Osteoblasten zur Knochenneubildung anzuregen, liegt nicht am Mineral, da bei korallinem Kalziumkarbonat keine knocheninduzierende Wirkung erkennbar ist, sondern höchstwahrscheinlich an den in den Mineralkristallen verbleibenden Proteinen, die bei der Aufbereitung nicht zerstört werden. Somit handelt es sich hier um das einzige Knochenersatzmaterial mit osteoinduktiver Wirkung, das sich nicht vom demineralisierten Knochen ableitet. In Blockform wurde dieses Material als Zahnwurzelersatz beim Menschen angewendet [10], was interessanterweise die Mayas bereits vor einigen 1000 Jahren erfolgreich praktizierten. In Pulverform wurde es zur Defektfüllung im Alveolarkamm des Oberkiefers eingesetzt [1]. Es zeigte sich, dass das Perlmutt gut toleriert wird, sich um die Perlmuttpartikel ausschließlich Knochen bildet und der Knochenersatz langsam abgebaut wird.

Ebenfalls aus Frankreich stammt eine Arbeit, in der über die Verwendung von Eierschalenpulver zum Füllen von Hohlräumen im Oberkiefer berichtet wird [4]. Obwohl dieses Kalziumkarbonat von allen angeführten Materialien am einfachsten zu gewinnen wäre, wird es sich aufgrund seiner beschränkten Wirkung auf die Knochenregeneration nicht durchsetzen.

Neben 70% mineralischer Substanz besteht der Knochen zu 30% aus organischem Material, wobei Kollagen vom Typ 1 den Hauptteil ausmacht. Reines Kollagen eignet sich nur in Verbindung mit BMP als Knochenersatz. Bei COLLOSS handelt es sich um einen Extrakt aus Rinderknochen, der neben Kollagen noch viele andere Knochenproteine enthält. Solch ein xenogenes Knochenlysat sollte aber beim selben

Patienten nicht öfter angewendet werden, da einerseits bovine Proteine von vornherein allergische Reaktionen auslösen können, zum anderen die osteoinduktive Wirkung aufgrund der Immunantwort bereits bei der 2. Anwendung stark nachlässt [32]. Die osteoinduktive Wirkung von COLLOSS ist auf das Vorhandensein von Wachstumsfaktoren und BMP im Proteingemisch zurückzuführen. Im Gegensatz zu allen anderen bisher vorgestellten Knochenersatzmaterialien weisen Kollagene keinerlei mechanische Stabilität auf, werden dafür aber innerhalb von mehreren Wochen vollständig abgebaut. Aus diesem Grund eignen sich Kollagene als Träger für BMP und können bei zukünftigen Knochenersatzmaterialien eine wichtige Rolle spielen.

Zukünftige Forschungsschwerpunkte

Für kleinere Defekte im parodontalen Bereich und der Sinuselevation ist es heute bereits gebräuchlich, synthetische oder halbsynthetische Materialien zu verwenden, um Patienten eine autologe Knochentransplantation zu ersparen. Bei größeren und großen Defekten sind diese Materialien jedoch nicht brauchbar. Zwar gibt es dafür bereits heute Knochenersatzmaterialien, wie den Lyoknorpel, Lyoknochen und den AAA-Knochen, mit denen bereits jetzt sehr gute Ergebnisse erzielt werden. Sie hängen aber gänzlich von geeigneten Knochenspendern (meist Organspendern) ab, sind somit limitiert und es besteht, auch wenn sie in geeigneter Art und Weise (Gas, Bestrahlung, usw.) sterilisiert sind und damit sicherlich keine Viren oder Bakterien übertragen werden können, ein geringes Restrisiko der Übertragung der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung. Dieses Risiko lässt sich allerdings durch eine Selektion jüngerer Organspender ohne neurologische Erkrankungen eliminieren.

Aufgrund der geringen Anzahl geeigneter Organspender wird der zukünftige Forschungsschwerpunkt in der Weiterentwicklung synthetischer Knochenersatzmaterialien liegen. Die dabei anzustrebenden Eckdaten eines idealen Knochenersatzmaterials sind durch einen schnellen Umbau in körpereigenen Knochen bei einer gleichzeitig gewährleisteten biomechanischen Stabilität vorgegeben. Da die Art des entstehenden Knochens stark von dessen mechanischer Belastung abhängt [12], muss sich während der Umbauphase das Knochenersatzmaterial abgestimmt auf die Knochenneubildung dynamisch verändern. Nur wenn immer mehr Belastung vom Knochenersatz auf den neuen Knochen übertragen wird, kann der entstehende Knochen seiner Funktion gerecht werden. Beim schleichenden Ersatz (Osteokonduktion) wird dem neu entstehenden Knochen viel Zeit eingeräumt, sich den gegebenen Anforderungen anzupassen. Das Gleiche gilt für den Knochenersatz, der in diesem Zeitraum langsam abgebaut und sein Platz mit lebendem Knochen ausgefüllt wird.



Abb. 3. Frontoorbitale Schädelkalottenkorrektur bei Kraniosynostose. Die durch die Schädelerweiterung bedingten Defekte wurden mit homologem Knorpel überbrückt und die einzelnen Calvariumteile mit den Lyoknorpelimplantaten mittels resorbierbarer Platten und Schrauben fixiert

Für den in der Zukunft angestrebten „rasenden" Ersatz bedarf es der Zuhilfenahme der Osteoinduktion. Sie wurde bereits vor 10 Jahren auf den Gebrauch von BMP reduziert [56] und lässt sich als solche auf alle Knochenersatzstoffe übertragen. Um aber BMP optimal anzuwenden, müssen sich die entsprechenden Knochenersatzstoffe im Körper schnell und rückstandslos abbauen. Dadurch rücken neue Materialien wie Kollagen oder bioabbaubare Poly(milchglykol)säureprodukte in den Vordergrund, die erst durch die Verwendung von BMP zu Knochenersatzstoffen aufgewertet wurden. Der mit dem Gebrauch dieser Materialien einhergehende Verlust an mechanischer Stabilität muss dann wiederum durch die Anpassung der Fixationsmittel auf die neuen Materialien ausgeglichen werden:

Resorbierbare Platten [46] (Abb. 3), dem BMP-Träger, dem Alter des Patienten und der Implantationsstelle angepasst, die die mechanischen Kräfte langsam auf den neu entstehenden Knochen übertragen, sind zur optimalen Nutzung von BMP nötig. Die Forderung nach einem synthetischen Knochenersatzmaterial kann durch die Verwendung von Poly(milchglykol)säure als Träger erfüllt werden. In der Form von Schaumkugeln (Abb. 4), in die BMP eingebaut sind, lässt sich die BMP-Freisetzung steuern und damit die Menge an eingesetztem BMP minimieren [52]. Darüber hinaus sind sie osteokonduktiv (Abb. 5) und erfüllen somit im Gegensatz zu Kollagenen viele der angestrebten Merkmale eines auf den Einsatz von BMP abgestimmten Knochenersatzmaterials.

BMP ermöglichen auch die Verwirklichung neuer Konzepte. In Verbindung mit einem Träger führt BMP auch am ektopischen Implantationssitus zur Produktion von autologem Extraknochen. Solch ein Extraknochen kann als revaskularisiertes freies Kno-

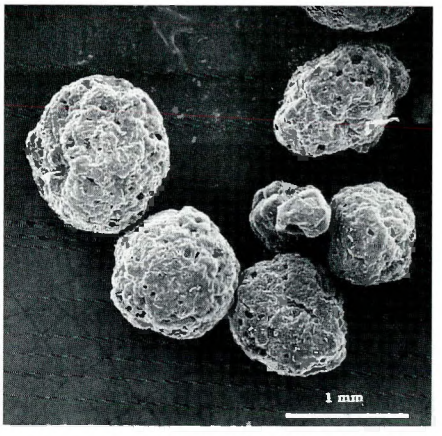


Abb. 4. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der mit BMP beladenen Schaumkugeln. Die aus Poly(milchglykol)säure bestehenden Schaumkugeln geben BMP protrahiert über 10 Tage an die Umgebung ab

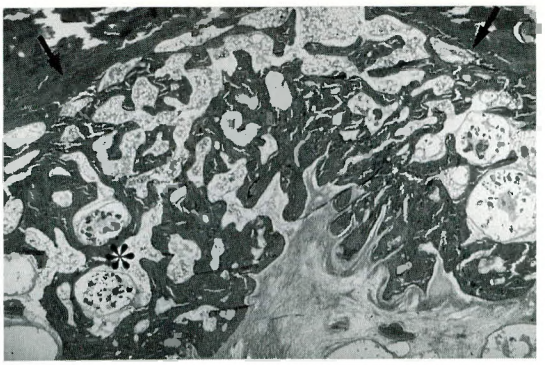


Abb. 5. Knocheninduktion hervorgerufen durch mit BMP beladene Schaumkugeln in einem Schädeldachdefekt beim Kaninchen, *Pfeile* Defektrand, *Stern* Reste von Schaumkugeln, in denen Knochenneubildung zu erkennen ist

chentransplantat eingesetzt werden. In Minischweinen wurde dieses Konzept zur Unterkieferrekonstruktion bereits erfolgreich in die Tat umgesetzt [50]. Leider sind zum Animpfen des Extraknochens zusätzliche Eingriffe erforderlich, was eine solche Vorgehensweise aus heutiger Sicht nur bei wenigen Indikationen vorteilhaft erscheinen lässt.

Nach den BMP könnte es schließlich zum Einsatz von embryonalen Stammzellen oder zumindest von pluripotenten mesenchymalen Zellen kommen, die sich in Knochenzellen differenzieren können. Letztere lassen sich aus dem Knochenmark oder aus Muskelgewebe gewinnen, in der Zellkultur vermehren und dann, evtl. mit BMP stimuliert, in bioabbaubaren Materialien in Knochendefekten platzieren. Die zum so genannten Tissue engineering nötigen bioabbaubaren Materialien in Form von Schäumen [27, 38], porösen Folien [29] oder Leitschienen [26] werden bereits entwickelt. Damit ist der Grundstein für die Weiterentwicklung der Knochenersatzmaterialien im nächsten Jahrtausend gelegt, und der lang gehegte Wunsch der Kiefer- und Gesichtschirurgen, dass ein synthetisches Knochenersatzmaterial den autogenen Knochen als Goldstandard ablöst, sollte in der ersten Dekade des neuen Jahrhunderts in Erfüllung gehen.

Literatur

1. Atlan G, Balmain N, Berland S, Vidal B, Lopez E (1997) Reconstruction of human maxillary defects with nacre powder: histological evidence for bone regeneration. C R Acad Sci III 320:253–258
2. Axhausen W (1962) Die Bedeutung der Individual- und Artspezifität der Gewebe für die freie Knochenüberpflanzung. Hefte Unfallheilkd 72 Springer Verlag
3. Ayers R, Simske S, Nunes C, Wolford L (1998) Long-term bone ingrowth and residual microhardness of porous block hydroxyapatite implants in humans. J Oral Maxillofac Surg 56:1297–1301
4. Baliga M, Davies P, Dupoirieux G (1998) La poudre de coquille d'oeuf dans le complement des cavités cystiques des maxillaires. Rev Stromatol Chir Maxillofac 99:86–88
5. Bardenheuer P (1892) Ueber Unterkiefer- und Oberkieferresection. Arch Klin Chir 44:604
6. Barth A (1893) Ueber histologische Befunde nach Knochenimplantationen. Arch Klin Chir 46:409–417
7. Barth A (1895) Histologische Untersuchungen über Knochenimplantationen. Beitr Pathol Anat Allg Pathol 17:65–142
8. Brown W, Chow L (1986) Combinations of sparingly soluble calcium phosphates in slurries and paste as mineralizers and cements. U.S. Patent 4,612,053
9. Bumann A, Eickbohm J, Kopp S, Wangerin K (1989) Einfluss unterschiedlicher Sterilisationsverfahren auf die ossäre Regeneration allogener gefriergetrockneter Knorpelimplantate. Z Stomatol 86:249–257
10. Camprasse S, Camprasse G, Pouzol M, Lopez E (1990) Artificial dental root made of natural calcium carbonate (bioracine). Clin Mater 5:235–250
11. Carter D, Sloan P, Brook I, Hatton P (1997) Role of exchanged ions in the integration of ionomeric (glass polyalkenoate) bone substitutes. Biomaterials 18:459–466
12. Carter D, Beaupré G, Giori N, Helms L (1998) Mechanobiology of skeletal regeneration. Clin Orthop 355:S41–S55
13. Constantino P, Friedman C, Jones K (1992) Experimental hydroxyapatite cement cranioplasty. Plast Reconstr Surg 90:174–180
14. Cottrell D, Wolford L (1998) Long term evaluation of the use of coralline hydroxyapatite in orthognatic surgery. J Oral Maxillofac Surg 56:935–942
15. Courville CB (1959) Cranioplasty in prehistoric times. Bull Los Ang Neurol Soc 24:1–8
16. Donath K (1988) Der Einbau von Knochenersatzmaterialien im Kieferknochen – morphologische Befunde. Dtsch Zahnärztl Z 43:16–21
17. Ekelund A, Nilsson O (1991) Tissue adhesives inhibit experimental new bone formation. Int Orthop 15:331–334
18. Ella S (1874) Native medicine and surgery in the south sea islands. Med Times 1:50–51
19. Ellis W (1853) Polynesian research during residence of nearly eight years in the society and sandwich islands. Bohn, London
20. Ellis R, Mullvein J (1974) The cardiovascular effects of methylmethacrylate. J Bone Joint Surg Br 56:59–61
21. Friedländer G, Strong D, Sell K (1976) Studies of the antigenicity of bone: freeze-dried and deep-frozen bone allografts in rabbits. J Bone Joint Surg Am 58:854–858
22. Furusawa T, Mizunuma K (1997) Osteoconductive properties and efficacy of resorbable bioactive glass as a bone grafting material. Implant Dentistry 6:93–101
23. Goldberg VM, Stevenson DVM (1987) Natural history of autografts and allografts. Clin Orthop 225:7–16
24. Günther K, Scharf HP, Pesch HJ, Puhl W (1998) Einwachsverhalten von Knochenersatzstoffen. Orthopäde 27:105–117
25. Hollinger J, Brekke J, Gruskin E, Lee D (1996) Role of bone substitutes. Clin Orthop 324:55–65
26. Hollister S, Levy R, Chu T, Halloran J, Feinberg S (2000) An image based approach for designing and manufacturing craniofacial scaffolds. Int J Oral Maxillofac Surg 29: 67–71
27. Ishaug S, Crane G, Miller M, Yasko A, Yaszemski M, Mikos A (1997) Bone formation by three-dimensional stromal osteoblast culture in biodegradable polymer scaffolds. J Biomed Mater Res 36:17–28
28. Kübler N (1997) Osteoinduktion und -reparation. Mund Kiefer Gesichtschir 1:2–25
29. Lemperle S, Calhoun C, Curran R, Holmes R (1998) Bony healing of large cranial and mandibular defects protected from soft-tissue interposition: a comparative study of spontaneous bone regeneration, osteoconduction, and cancellous autografting in dogs. Plast Reconstr Surg 101:660–672
30. Lentrodt J (1988) Geschichtliche Entwicklung der Knochenersatzmaterialien am Kiefer. Dtsch Zahnärzt Z 43:9–15
31. Meekeren JJ (1682) Observationes medico-chirurgicae. Ex Officina Henrici & Vidnare Theodori, Amsterdam
32. Nilsson O, Urist M (1991) Immune inhibition of repair of canine skull trephine defects implanted with partially purified bovine bone morphogenetic protein. Int Orthop 15:257–263

33. Reed B, Pan F, Kim W, Gannon F, Krasinskas A, Bartlett S (1999) Properties of coralline hydroxylapatite and expanded polytetrafluoroethylene membrane in the immature craniofacial skeleton. Plast Reconstr Surg 103:20–26
34. Rissolo AR, Bennett JB (1998) Bone grafting and its essential role in implant dentistry. Dent Implant 42:91–116
35. Rogers SL (1985) Primitive surgery: skills before science. Thomas, Springfield
36. Ruerger J (1992) Knochenersatzmittel. Hefte Unfallheilkd 213 Springer Verlag
37. Rummelhart J, Mellonig J, Gray J, TowleH (1989) A comparison of freeze-dried bone allografts and demineralized freeze-dried bone allografts in human periodontal osseous defects. J Periodontol 60:655–663
38. Saad B, Matter S, Ciardelli G, Uhlschmid G, Welti M, Neuenschwander P, Suter U (1996) Interactions of osteoblasts and macrophages with biodegradable and highly porous polyesterurethane foam and its degradation products. J Biomed Mater Res 32:355–366
39. Sailer HF (1976) Experiences with the use of lyophilized bank cartilage for facial contour correction. J Craniomaxillofac Surg 4:149–157
40. Sailer H (1979) Gefriergetrockneter Knorpel in der rekonstruktiven Gesichtschirurgie. Fortschr Kiefer Gesichtschir 24:56–58
41. Sailer HF (1983) Transplantation of lyophilized cartilage in maxillofacial surgery – experimental foundations and clinical success. Karger, Basel New York
42. Sailer HF (1992) Longterm results after implantation of different lyophilized bones and cartilage for reconstruction in craniofacial surgery. In: Montoya AG (ed) Craniofacial surgery. Monduzzi Bologna 69–72
43. Sailer HF, Kolb E (1994) Application of purified bone morphogenetic protein (BMP) in cranio-maxillo-facial surgery. BMP in compromised surgical reconstructions using titanium implants. J Craniomaxillofac Surg 22:2–11
44. Sailer HF, Kolb E (1994) Application of purified bone morphogenetic protein (BMP) preparations in cranio-maxillo-facial surgery. Reconstitutions in craniofacial malformations and post-traumatic or operative defects of skull with lyophilized cartilage and BMP. J Craniomaxillofac Surg 22:191–199
45. Sailer HF, Kolb E (1996) Purified bovine bone morphogenetic protein for clinical use in difficult conditions of cranio-maxillofacial surgery. In: Lindholm TS (ed) Bone morphogenetic proteins: biology, biochemistry and reconstructive surgery. Landes, Georgetown, TX, pp 207–230
46. Sailer HF, Grätz KW, Oechslin C, Zimmermann A, Haers P (1999) Overview of the new biodegradable self-reinforced osteosynthesis systems in cranio-maxillofacial surgery. Int J Oral Maxillofac Surg 28:S75–S76
47. Sanan A, Haines S (1997) Repairing holes in the head: a history of cranioplasty. Neurosurgery 40:588–603
48. Skoglund A, Hising P, Young C (1997) A clinical and histologic examination in humans of the osseous response to implanted natural bone mineral. Int J Oral Maxillofac Implants 12:194–199
49. Soost F, Reißhauer B, Herrmann A, Neumann HJ (1998) Natürliches korallines Kalziumcarbonat als alternativer Ersatz bei knöchernen Defekten des Schädels. Mund Kiefer Gesichtschir 2:96–100
50. Terheyden H, Jepsen S (1998) Maxillofacial bone reconstruction using rhop-1 and different carrier materials. First European Conference on Bone Morphogenetic Proteins, Vukicevic, S, Zagrab, p 67
51. Urist MR (1965) Bone: formation by autoinduction. Science 150:447–454
52. Weber FE, Grätz KW, Sailer HF (1998) Production of recombinant human bone morphogenetic protein-4 in protein-free medium and its application via biodegradable poly-(lactide-co-glycolide) microspheres. J Craniomaxillofac Surg 26:207–208
53. Weiland AJ (1989) Fate of vascularized bone grafts. In: Aebi M, Regazzoni P (eds) Bone transplantation. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 29–50
54. Westbroek P, Marin F (1998) A marriage of bone and nacre. Nature 392:861–862
55. Wintermantel E, Suk-Woo H (1996) Biokompatible Werkstoffe und Bauweisen: Implantate für Medizin und Umwelt. Springer, Berlin Heidelberg New York
56. Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mitsock LM, Whitters MJ, Kriz RW, Hewick RM, Wang EA (1988) Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. Science 242:1528–1534
57. Zins JE, Whitaker LA (1983) Membranous versus endochondral bone: implications for craniofacial reconstruction. Plast Reconstr Surg 72:778–784

Mund Kiefer GesichtsChir (2000) 4 [Suppl 1]: S392–S400 © Springer-Verlag 2000

Konservative und chirurgische Behandlungsmöglichkeiten bei Kiefergelenkerkrankungen

R. H. Reich
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universität Bonn

Zusammenfassung

Für die häufigsten Kiefergelenkerkrankungen stehen heute konservative Behandlungsverfahren mit hoher Erfolgswahrscheinlichkeit zur Verfügung. Zunehmend zielt diese Therapie auf die Zusammenhänge zwischen der Funktion der Kiefergelenke und der Kaumuskulatur ab. Chirurgische Therapieverfahren kommen in Frage, wenn die konservative Therapie nicht zum Erfolg führt oder von vornherein nicht sinnvoll ist. Dabei wird die offene Chirurgie zunehmend von minimalinvasiven Verfahren, z. B. der Arthroskopie, verdrängt. Eine enge Zusammenarbeit zwischen dem funktionsanalytisch und therapeutisch tätigen Zahnarzt und den Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgen in der Diagnostik und Therapie verbessert die Prognose bei solchen Erkrankungen.

Schlüsselwörter

Kiefergelenkerkrankungen · Konservative Therapie · Operative Therapie · Minimalinvasive Verfahren

Historische Entwicklung

Die Erkenntnisse aus den modernen bildgebenden Verfahren haben seit Anfang der 80er Jahre zu einer verbesserten und differenzierten Diagnostik von Kiefergelenkerkrankungen geführt. Auf dieser Basis sind konservative und standardisierte chirurgische Therapiekonzepte mit guter Erfolgssicherheit entwickelt worden [45–47, 49]. Gleichzeitig werden immer mehr offenchirurgische Maßnahmen am Gelenk zugunsten minimalinvasiver Methoden verdrängt [26]. Die in der Vergangenheit überwiegend als obligat postulierten Zusammenhänge zwischen Okklusion und Beschwerden auslösenden morphologischen Veränderungen des Kiefergelenks sind heute nicht mehr generell zu bestätigen [46, 52].

Daraus folgt z. T. eine veränderte Bewertung konservativer Strategien.

Auch Veränderungen der Physiologie der Kaumuskulatur, neurogen bedingte Störungen der Bewegungsbahnen sowie genuine Veränderungen des Kiefergelenks bei Überschreiten der individuellen Adaptionskapazität werden heute in das Verursachungskonzept vieler Kiefergelenkerkrankungen mit einbezogen.

Für den Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen ergibt sich nicht selten die Notwendigkeit einer differenzialdiagnostischen Abgrenzung von echten Kiefergelenkerkrankungen und darauf fußend die Notwendigkeit der Einleitung einer spezifischen Therapie.

Prof. Dr. Dr. R. H. Reich, Direktor der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität, Welschnonnenstraße 17, 53111 Bonn
Tel.: 02 28/2 87 24 52, Fax: 02 28/2 87 26 04

Aktueller Wissensstand

Interdisziplinäres Therapiekonzept

Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Zahnärzten und Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen ist heute eine Voraussetzung für die erfolgreiche Therapie von Kiefergelenkerkrankungen. Dies trifft insbesondere bei konservativen Behandlungsmaßnahmen, die im Rahmen der Therapieleiter in den meisten Fällen ausreichen oder chirurgischen Maßnahmen vorgeschaltet sind, zu [11]. Zusätzlich können temporäre oder definitive okklusale Maßnahmen die chirurgische Therapie ergänzen.

Bei den häufig muskulär bedingten Beschwerden werden auch physiotherapeutische Maßnahmen oder verhaltenstherapeutische Übungen zur Verbesserung der Stresstoleranz empfohlen.

Indikationen für die Kiefergelenkchirurgie

Eine Indikation zu chirurgischen Maßnahmen am Kiefergelenk ist grundsätzlich nur dann gegeben, wenn

- morphologisch begründbare Schmerzen und Funktionsstörungen im Kiefergelenkbereich vorliegen,