4341

Experimentelle Ergebnisse und klinische Anwendung von lyophilisierten Knorpel- und Knochentransplantaten im Kiefer-Gesichtsbereich

H.F. Sailer, Zürich

Einleitung

Die Verwendung allogenetischer Stützgewebe aus Gewebebanken gehört heute in vielen Kliniken zum chirurgischen Alltag. Es hat sich nämlich gezeigt, daß Konservierungsprozesse zur Veränderung oder Zerstörung der Eiweißstruktur führen, sodaß es nicht mehr zur Abstoßung der Fremdgewebe kommt. Wegen ihres hohen Stellenwertes bei rekonstruktiven Maßnahmen im Kiefer-Gesichtsbereich haben wir uns mit der tierexperimentellen Untersuchung von Knorpel- und Knochengewebe, und zwar in lyophilisierter Form, befaßt. Dieses Konservierungsverfahren wurde deshalb gewählt, da lyophilisierte Gewebe wartungsfrei praktisch unbegrenzt lagerfähig sind. Im 1. Teil dieser zusammenfassenden Arbeit soll das Verhalten lyophilisierten Knorpels (Lyoknorpel) beschrieben werden. Der 2. Teil befaßt sich mit der Transplantation lyophilisierten Knochens.

Ergebnisse

1. Die Transplantation lyophilisierten allo- und xenogenetischen Knorpels

12 weiblichen Makaken (Macaca irus) wurden je 14 bis 20 allo- oder xenogenetische Lyo-Knorpelstücke in Blockform oder als Scheiben subperiostal bzw. subcutan in verschiedene Gesichtsregionen verpflanzt. Die Transplantate wurden bis zu 260 Tagen in situ belassen. Von den insgesamt 207 Transplantaten konnte nur eines nicht wiedergefunden werden. Kein einziges Mal kam es zur Infektion im Transplantatlager. Dies stimmt mit unseren Nachuntersuchungen an jetzt mehr als 800 Patienten überein, bei denen allogenetischer Lyoknorpel in die Kiefer-Gesichtsregion verpflanzt wurden (Sailer 1976, 1979). Zwischen ex- und transoralem Verfahren bestehen keine Unterschiede. Die Infektionsrate liegt bei 1,7%.

Die Ursache für diese niedrige Infektrate sehen wir in der für lyophilisierte Gewebe einzigartigen Eigenschaft, während der Rehydrierung in antibiotischer Lösung zusammen mit Wasser auch Antibiotica in hohen Dosen aufzunehmen. Dies konnte in bakteriologischen Vorversuchen unter Zuhilfenahme des penicillinempfindlichen Staphylococcus Oxford-Stamms nachgewiesen werden: Nach 2stündigem Einlagern in antibiotischer Lösung gleicher Zusammensetzung, verursacht homogenisierter Lyoknorpel eine mehr als doppelt so große Wachstumshemmung der Keime wie tiefgefrorene

Plastische und Wiederherstellungschirurgie bei bösartigen Tumoren
Hrsg. von H. Scheunemann und R. Schmidseder
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1982

allogenetische Knorpelkonserven. Im Tierversuch bestehen deutliche Verhaltensunterschiede nach subperiostaler und subcutaner Transplantation. Bereits nach 23 Tagen sind die meisten subperiostalen Transplantate auf dem Knochen fixiert und unverschieblich. Morphologisch kommt es über eine grobschollige Verkalkung zur allmählichen knöchernen Substitution der subperiostalen Implantate, die von der Knochenauflagefläche nach peripher fortschreitet. Eine massive Knochenneubildung findet circulär vom Implantat, im Bereich des vom Periost überspannten toten Raumes statt. Makroskopisch sind Resorptionserscheinungen nur selten und erst nach 240-260 Tagen durch Abrunden der Kanten festzustellen. Allo- und xenogenetischer Lyoknorpel verhielten sich während der ganzen Beobachtungsphase makroskopisch weitgehend identisch. Mikroskopisch finden sich bei beiden Knorpelarten geringe Resorptionen bereits nach ca. 50 Tagen an den Knorpelschnittflächen, während intakte Knorpeloberflächen mit oder ohne Perichondrium nur ganz vereinzelt Resorption aufweisen. Nach ca. 240-260 Tagen ließ xenogenetischer Lyoknorpel gegenüber allogenetischem mikroskopisch eine nur gering verstärkte Resorption erkennen. Während der ersten Beobachtungsphase von bis zu 50 Tagen war nur eine sehr geringe Rundzellinfiltration bei allo- und xenogenetischem Lyoknorpel feststellbar. Charakteristisch für xenogenetischen Knorpel war dagegen nach 240-260 Tagen das Auftreten von Lymphfollikeln in der unmittelbaren Nachbarschaft der Transplantate.

Bei 10 der Versuchstiere wurden immunologische Verlaufsuntersuchungen unter Verwendung des Leukocyten-Migrations-Hemmungstests (Søborg und Bendixen 1967) durchgeführt. Einem Tier wurde zu Vergleichszwecken allogenetischer Frischknorpel implantiert. Die immunologischen Ergebnisse zeigen, daß die transplantierte Knorpelmenge keinen Einfluß auf die Sensibilisierung hat. Cytotoxizität und Kreuzreaktionen konnten ausgeschlossen werden. Erst nach Verwendung hoher Antigen-Konzentrationen (10 mg/ml) ließ sich nach Transplantation allo- und xenogenetischen Lyoknorpels eine Migrationshemmung mit einem Migrationsindex von unter 0,8 nachweisen; dagegen kam es nach Transplantation von allogenetischem Frischknorpel bereits bei der kleinsten verwendeten Antigenmenge von 0,01 mg/ml zu einer deutlichen Migrationshemmung aus Ausdruck hoher antigener Potenzen. Ein signifikanter Unterschied zwischen allo- und xenogenetischem Lyoknorpel war nicht feststellbar, doch lagen die Migrationsindices für xenogenetischen Lyoknorpel gering niedriger als für allogenetischen. Legt man die verwendeten Antigenkonzentrationen zugrunde, so scheint frischer allogenetischer Knorpel einen um etwa 500-1000 mal stärkeren Antigenitätsgrad aufzuweisen als allo- und xenogenetischer Lyoknorpel.

2. Die Transplantation ganzer lyophilisierter Unterkieferteile als Rekonstruktionsmaterial 1. Ordnung

Allogenetische Knochenkonserven werden seit langem zum Füllen von Hohlräumen verwendet. Eine Revolution auf dem Gebiet der rekonstruktiven Kieferchirurgie stellte jedoch die Verwendung ganze lyophilisierter allogenetischer Kieferteile als Rekonstruktionsmaterial 1. Ordnung durch Plotnikov (1966) dar. An insgesamt 5 Makaken (Macaca irus) haben wir das Vorgehen Plotnikov's (1966) im Experiment nachvollzogen, mit dem Unterschied, daß bei allen Tieren der Gelenkkopf samt Ramus subperiostal rese-

ziert und durch einen entsprechenden lyophilisierten, allogenetischen Kieferteil ersetzt wurde. Die durch Platten und Schrauben fixierten Transplantate wurden vom 1. Tag an ohne Nachteil voll belastet. Kein einziges Ramustransplantat wurde durch Infekt oder Abstoßung verloren. Die röntgenologischen Kontrollen zeigten einen stark verzögerten Umbau der Transplantate im Vergleich zu autogenetischen Transplantaten bei Menschen. Mittels polychromer Sequenzmarkierung mit DCAF, Hämatoporphyrin und Oxytetrazyclin konnte jedoch gezeigt werden, daß nach ca. 6 Monaten auch die Corticalis der Transplantate nahezu vollständig durch autogenetisches Knochengewebe substituiert ist. Alle Transplantate behielten trotz der Umbauvorgänge ihre ursprüngliche Form bei. Auch nach einer Beobachtungszeit von 6 Monaten fand sich eine intakte condyläre Gelenkfläche. Die Gelenkfunktion war völlig ungestört. Immunologische Untersuchungen mittels der Leukocyten-Migrations-Hemmungstestes zeigten, daß trotz Lyophilisation eine relativ hohe Restantigenität besteht. Diese führt jedoch nicht zur Abstoßung oder Resorption der Transplantate. Bei einer Patientin, bei der wegen eines ausgedehnten odontogenen Fibroms, der Unterkiefer einseitig exartikuliert werden mußte, haben wir diesen durch einen lyophilisierten Leichen-Unterkiefer ersetzt. Obwohl das gesamte lingualseitige Periost reseziert werden mußte, heilte das Transplantat komplikationslos ein. Nach einjähriger Beobachtungszeit findet sich ein hervorragendes funktionelles und kosmetisches Ergebnis, wie es mit autogenetischen Rippen- oder Beckenkammtransplantaten nicht erreichbar wäre.

Diskussion

Eine moderne rekonstruktive Chirurgie des Kiefer-Gesichtsskelets ist ohne Verwendung allogenetischer oder alloplastischer Materialien nicht mehr denkbar. Wenn immer möglich bevorzugen wir an der Kieferchirurgischen Klinik des Universitätsspitals Zürich Materialien biologischer Herkunft. Mit alloplastischen Materialien gemeinsam haben lyophilisierte Gewebe eine praktisch unbegrenzt lange und nahezu temperaturunabhängige, wartungsfreie Lagerfähigkeit. Lyophilisierte Gewebe werden häufig voll incorporiert. Wie unsere Experimente an Affen zeigen und die langjährige Erfahrungen an ca. 800 Patienten kommt es beispielsweise bei Lyoknorpel zu einer schleichenden Substitution durch Verkalkung und Verknöcherung. Die ohne Zweifel vorhandenen Resorptionen sind klinisch jedoch kaum erfaßbar und stellen das erzielte Ergebnis nicht in Frage. Exakte Messungen lassen sich meist nur nach Knorpelaufbauten der Kinn- und Nasenregion mit Hilfe des Fernröntgenbildes durchführen. Hierbei konnten wir keine nachteiligen Konturveränderungen, bedingt durch die Umbauvorgänge der Lyoknorpelimplantate feststellen. Gegenüber autogenetischem Knorpel weist lyophilisierter entscheidende Vorteile auf:

1. Die Infektionsrate liegt mit 1,7% deutlich niedriger. Nach autogenetischer Knorpeltransplantation werden in der Literatur Infektraten bis zu 10% angegeben (Watkins 1957).
2. Nach subperiostaler Implantation verbindet sich autogenetischer Knorpel nicht mit der Knochenunterlage und bleibt beweglich; der Patient empfindet das Implantat als Fremdkörper.

3. Lyoknorpel weist eine geringere Verbiegungstendenz auf als autogenetischer Knorpel, bei welchem entsprechend dem Gesetz der „balanced cross section" (Gibson und Davis 1958) die Randgebiete der Transplantate verworfen werden müssen.
4. Lyoknorpel steht in unbegrenzter Menge auch für große rekonstruktive Aufgaben zur Verfügung.
5. Der Patient wird nicht durch einen zweiten, meist schmerzhaften Operationsort mit seinen möglichen Komplikationen belastet. Dies gilt auch für kleinere rekonstruktive Maßnahmen, deretwegen der Operateur die Entnahme autogenetischen Knorpels möglicherweise scheut und den Eingriff daher eventuell ganz unterläßt.

Wie die Literatur zeigt und unsere Versuche andeuten, dürfte Lyoknorpel auch eine geringere Infektanfälligkeit aufweisen als andere allogenetische Knorpelkonserven. Der anfängliche Mehraufwand der Lyophilisation dürfte durch die wartungsfreie, risikolose Lagerfähigkeit wettgemacht werden.

Plotnikov (1966) beschrieb 38 primäre und 11 sekundäre Unterkieferrekonstruktionen unter Verwendung von lyophilisierten allogenetischen Kieferteilen mit sehr guten Ergebnissen. Unsere experimentellen Ergebnisse unterstützen Plotnikov's Ergebnisse eindrücklich. Die in unseren Versuchen an Affen, deren morphologische Kieferstruktur außerordentlich menschenähnlich ist, erhobenen Befunde, insbesondere der Gelenkregion, weisen lyophilisierte allogenetische Kieferteile als ein Rekonstruktionsmaterial 1. Ordnung aus, das gegenüber autogenetischem Rippen- oder Beckenkamm-Material folgende Vorteile aufweist:

1. Uneingeschränkte Gelenkfunktion.
2. Perfekte äußere Konturen.
3. Leichtes Einpassen des Transplantats in ein Transplantatbett gleicher Form und Größe mit Vermeidung von Hohlräumen.
4. Verkürzte Operationszeiten.
5. Sofortige Belastung der Transplantate bei entsprechender Fixation.
6. Vermeidung eines zweiten schmerzhaften Operationssitus mit seinen möglichen Komplikationen.

Aufgrund der guten experimentellen und klinischen Ergebnisse mit allogenetischen, lyophilisierten Geweben plädieren wir für deren vermehrte Anwendung auf Kosten autogenetischen Materials. Es ist darüberhinaus zu überlegen, ob wir chirurgisch tätigen Ärzte nicht aus ethischen Gründen zur Anwendung allogenetischer Gewebe geradezu verpflichtet sind, sofern die Eigenschaften dieser Rekonstruktionsmittel wie im Fall von lyophilisiertem Knorpel und Knochen überzeugend sind.

Literatur

Gibson T, Davis WB (1958) The distortion of autogenous cartilage grafts: Its cause and prevention. Brit J Plast Surg 10:257

Plotnikov NA (1966) Methoden der Aufbereitung und Konservierung lyophilisierter Knochen-Homotransplantate zur Substitution bei Unterkieferdefekten. Acta Chir Plast 2:65

Sailer HF (1967) Experiences with the use of lyophilized bank cartilage for facial contour correction. J max fac Surg 4:144

Sailer HF (1979) Gefriergetrockneter Knorpel in der rekonstruktiven Gesichtschirurgie. Fortschr Kiefer- u Gesichtschir 24:56

Soborg M, Bendixen G (1967) Human lymphocyte migration as a parameter of hypersensitivity. Acta med Scand 181:247
Watkins ABK (1957) Twisting of cartilage in saddle nose implants. Med J Austr 2:43

Über Antigenität und Resorptionsverhalten gebräuchlicher homologer Knochen-, Knorpel- und Durapräparate

R.G. Streckbein, H. Saputra und C.G. Lorber, Gießen

Der Einsatz allogener konservierter Knorpel-, Knochen- und Durapräparate zum Ausgleich knöcherner Defekte im Kiefer-Gesichtsbereich gewinnt zunehmend an Bedeutung seit relativ einfache Konservierungstechniken zur Verfügung stehen. (Zurbuchen 1959, Gresham 1964, Güntz 1968, Schmelzle 1978) Die derzeit gebräuchlichsten Verfahren dürften die „Gefriertrocknung" und die „Cialit-Konservierung" sein. Mit derartig aufbereiteten Stützgeweben wurden bisher gute klinische Ergebnisse erzielt (Sailer 1979, Ude, Riedinger u. Schmelzle 1979).

Uns interessierten in diesem Zusammenhang folgende Fragen:

1. Die Beeinflussung einiger immunfluorescenzhistologisch in vitro darstellbarer Antigeneigenschaften in den untersuchten Stützgeweben in Abhängigkeit von der jeweiligen Konservierungstechnik.
2. Der Verbleib bzw. Ort des weiteren Abbaus solcher implantierten Konservate nach partieller oder vollständiger Resorption und Ersatz durch körpereigenes Stützgewebe.
3. Ob sich erhöhte Antikörperkonzentrationen im Implantatbett nachweisen lassen, bzw. ob Antikörperbindung an implantierte Bindegewebskonservate erfolgt und damit „Immunkomplexe" an deren Abbau beteiligt sind.

Ad 1. In Anlehnung an die zu fordernde Übereinstimmung antigener Parameter zwischen Spender und Empfänger bei der Organtransplantation (Vorlaender 1976) haben wir immunfluorescenzhistologisch in vitro diese Antigeneigenschaften an Stützgewebsproben von Leichen vor und nach der „Cialit-Konservierung" bzw. „Lyophilisierung" untersucht.

Im einzelnen wurden folgende antigene Determinanten in Proben aus knöchernen Beckenkamm, Knorpel aus dem Tibiakopf sowie in harter Hirnhaut dargestellt (Tabelle 1 und 2).

1.1. Erythrocytäre Zellenwandantigene: ABO-System.
1.2. Leukocytäre Zellenwandantigene: HLA-System.
1.3. Humorale Antigene: Albumin, Ig-G, Fibrinogen (nach quantitativen Gesichtspunkten ausgewählt).
1.4. Grundsubstanzantigene: Kollagentypen I-IV, Lamin (Basalmembranassoziertes Glycoprotein).

Wie aus Tabelle 1 und Tabelle 2 hervorgeht, zeigt Knochen erwartungsgemäß das größte Spektrum antigener Strukturen. Dies erklärt sich aus seiner ausgeprägten Vascu-

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1982

Tabelle 1. Ergebnisse der indirekten Immunfluorescenzhistologie an Knochen, Knorpel und harter Hirnhaut mit spezifischen Antiseren gegen erythrocytäre, leukocytäre, humorale AG vor und nach Gefriertrocknung bzw. Cialit-Konservierung

	Erythrocytäre AG	Leukocytäre AG	Humorale AG		
	ABO-System	HLA-System	Albumin	Ig-G	Fibrinogen
Beckenkammknochen:					
Nativ	+++	+++	+++	+++	+++
Lyophilisiert	(+)	–	++	++	++
Cialit-konserviert	–	(+)	++	++	++
Tibiakopfknorpel:					
Nativ	–	–	(+)	(+)	(+)
Lyophilisiert	–	–	–	–	–
Cialit-konserviert	–	–	–	–	–
Harte Hirnhaut:					
Nativ	++	++	++	++	++
Lyophilisiert	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Cialit-konserviert	–	–	(+)	(+)	(+)